ePILLY trop

Maladies infectieuses tropicales



2016

édition web

mise à jour août 2016

www.infectiologie.com

par le Collège des universitaires
de Maladies Infectieuses et Tropicales

CMIT
Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

Editions Alinéa Plus

ePILLY trop 2016

Licence d'utilisation et précautions d'usage
Le CMIT décline toute responsabilité, de quelque nature qu'elle soit, pouvant résulter d'une négligence ou d'une mauvaise utilisation de tous produits, instruments, techniques ou concepts présentés dans cet ouvrage. Le CMIT recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics, posologies et techniques.
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit y compris le téléchargement, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code pénal, art. 425).
Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre Français d'exploitation du droit de Copie, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél : 01 44 07 47 70 Fax : 01 46 34 67 19.

© Copyright 2016. CMIT et Alinéa Plus

La loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit y compris le téléchargement, sans le consentement de l'auteur ou ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Le Comité de rédaction
Coordonnateurs : Jean DELMONT et Eric PICHARD
Stéphane JAURÉGUIBERRY, Bruno MARCHOU, Philippe PAROLA, Fabrice SIMON

Auteurs et co-auteurs ayant contribué à la rédaction du ePILLY trop
Yapo Thomas ABA, Éric ADEHOSS, Hélène ASTIER, Khadidiatou M. BÂ FALL, Bernadette BALDIN, Alain BERREBI, Antoine BERRY, Jean BEYTOUT, Alexandre BLEIBTREU, Elisabeth BOTELHO-NEVERS, Olivier BOUCHAUD, Michel BOUSSINESQ, Elisabeth BOUVET, Souleymane BRAH, Philippe BROUQUI, Pierre BUFFET, Dominique CHABASSE, Thibaut CHALLAN BELVAL, Jean-Philippe CHIPPAUX, Daniel CHRISTMANN, Eric DELAPORTE, Pierre DELLAMONICA, Jean DELMONT, Michel DEVELOUX, Ibrahima DIALLO, Alexandre DUVIGNAUD, Serge ÉHOLIÉ, Eboi EHUI, Jean-François FAUCHER, Cécile FICKO, Eric GARNOTEL, Philippe GAUTRET, Pierre-Marie GIRARD, Patrick HOCHEDEZ, Patrick IMBERT, Yannick JAFFRÉ, Stéphane JAURÉGUIBERRY, Dominique KEROUÉDAN, Karine LACOMBE, Jean-Christophe LAGIER, Olivier LESENS, Thibault LHERMUSIER, Frédéric LUCHT, Jean-François MAGNAVAL, Antoine MAHÉ, Sandra MALAVAUD, Denis MALVY, Bruno MARCHOU, Thierry MAY, Papa Saliou MBAYE, Christian MICHELET, Matthieu MILLION, Daouda Kassoum MINTA, Gentiane MONSEL, Jean-Jacques MORAND, Philippe PAROLA, Olivier PATEY, Christian PERRONNE, Dominique PEYRAMOND, Gilles PIALOUX, Renaud PIARROUX, Eric PICHARD, Christian RABAUD, Valérie RABIER, Blandine RAMMAERT, Stéphane RANQUE, Christophe RAPP, Serge RESNIKOFF, Hélène SAVINI, Fabrice SIMON, Georges SOULA, Michel STROBEL, Mariam SYLLA, Pierre TATTEVIN, Jean-Nicolas TOURNIER, Roland TUBIANA, Eric VALADE, Audrey WOLF, Yazdan YAZDANPANAH

Introduction

L'ePILLY trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale destiné aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du Sud. La prise en compte des différents niveaux de la pyramide sanitaire dans ces pays le rend aussi accessible aux infirmiers des centres de santé communautaires urbains et des structures de santé intermédiaires des zones rurales. Par définition, les Pays En Développement accroissant progressivement leurs capacités de diagnostic biologique et de traitement, les outils de prise en charge correspondent aux moyens des niveaux périphériques comme à ceux des niveaux hospitaliers de référence.

- Les pathologies infectieuses dites « tropicales » dépassant largement la ceinture intertropicale, de nombreux pays proches de cette zone géographique sont concernés par ces infections et par les programmes de lutte qui sont donc abordés dans le cadre de la « santé internationale » et de la « santé globale » regroupant les moyens de surveillance, d'alerte et de réponse des partenaires Nord-Sud, institutionnels ou privés.
- L'ouvrage intéressera aussi les médecins et les étudiants des pays francophones du Nord amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des voyageurs et des migrants, détaillées dans des encarts dédiés à la fin de chacun des chapitres concernés par ces pathologies.
- L'utilisation de l'ePILLY trop est facilitée par les renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Soixante et un cas cliniques interactifs, présentés dans l'atelier interactif de médecine tropicale des Journées Nationales d'Infectiologie en France depuis 12 ans, sont disponibles page 6 du sommaire et permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.
- L'ePILLY trop est un ouvrage collectif du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) mis gratuitement à la disposition des personnels de santé francophone. Il ne peut en être fait aucun usage commercial. Sa conception et sa réalisation n'ont aucun lien avec d'autres organismes ou avec l'industrie pharmaceutique. Le comité de rédaction a veillé à ce qu'il n'y ait aucun conflit d'intérêt concernant les auteurs qui ont participé bénévolement à la rédaction de l'ePILLY trop. Ceux-ci sont des praticiens et des enseignants en maladies infectieuses et tropicales des hôpitaux français et des spécialistes d'infectiologie tropicale des pays du Sud (voir la liste et les coordonnées des auteurs). Un complément d'information est accessible dans les ouvrages du CMIT : livres «E.PILLY» et «ECN.PILLY» disponibles en librairie, «ECN.PILLY» et «ePOPI» accessibles en ligne, ainsi que dans de nombreux autres documents d'infectiologie, sur le site www.infectiologie.com.
- L'évolution de l'infectiologie tropicale étant rapide et la révision de l'ePILLY trop concernant des données antérieures à 2016, il est recommandé aux lecteurs de proposer par mail au comité de rédaction des corrections et mises à jour concernant leur pays d'exercice.
- Le Comité de Rédaction remercie particulièrement les auteurs des pays du Sud, l'association ANOFEL, regroupant les enseignants français de parasitologie, pour l'accès à l'iconographie des CD-Rom ANOFEL, le Centre de Formation et Recherche en Médecine et Santé Tropicales pour sa mise à disposition de photographies, l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées pour l'utilisation d'illustrations parues dans la revue « Médecine et Santé Tropicales » et Madame Nathalie Pasquier-Desvignes ainsi que l'équipe d'Alinéa Plus pour la réalisation de l'ePILLY trop.

Le comité de rédaction.

Pr Jean Delmont, Marseille. jean.delmont@univ-amu.fr

Dr Stéphane Jauréguiberry, Paris. stephane.jaureguiberry@aphp.fr

Pr Bruno Marchou, Toulouse. marchou.b@chu-toulouse.fr

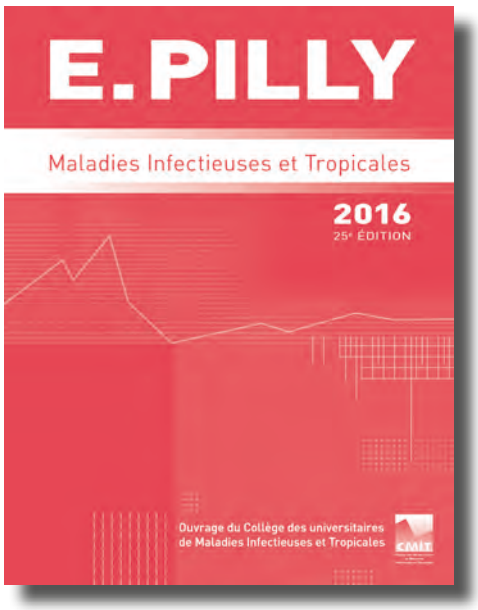
Pr Philippe Parola, Marseille. philippe.parola@univ-amu.fr

Pr Eric Pichard, Angers. eric.pichard.univ@gmail.com

Pr Fabrice Simon, Marseille Armées. simon-f@wanadoo.fr

© CMIT et Alinéa Plus

Ouvrages du CMIT chez le même éditeur

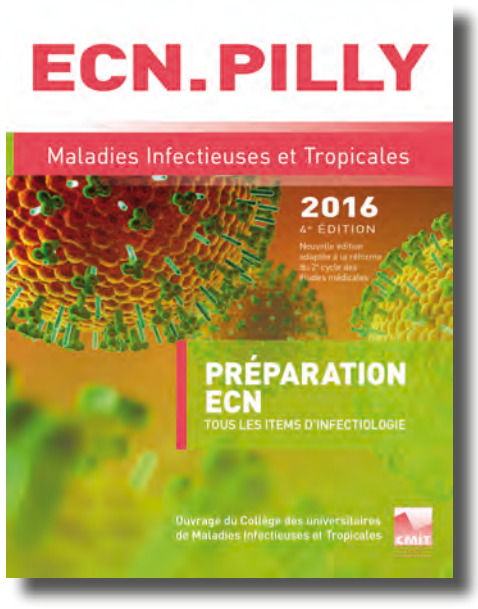


E.PILLY 2016 – 25e édition
Maladies infectieuses et tropicales

L'E.PILLY (25e édition 2016) est l'ouvrage de référence français en Infectiologie. Ouvrage collégial du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), cette 25e édition 2016 a été complètement révisée et actualisée avec les toutes dernières recommandations, comme celles concernant la prise en charge des infections urinaires ou des hépatites virales. Comme c'est la règle pour chaque édition du E.PILLY, les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des pathologies infectieuses et tropicales ont été actualisées. L'E.PILLY se veut l'ouvrage de référence pour tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des maladies infectieuses et tropicales, spécialiste ou non, du junior au sénior.

E.PILLY 210 x 270 mm - 648 pages - bichromie
25e édition 2016 – ISBN 978-2-916641-64-5
55,00 € TTC

Commande à adresser à Alinéa Plus : fabienne.feuillade@alineaplus.fr



ECN.PILLY 2016 – 4e édition
Maladies infectieuses et tropicales - Préparation ECN - Tous les items d'Infectiologie

L'ECN.PILLY (4e édition 2016) est l'ouvrage de référence du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) pour la préparation des étudiants en médecine à l'i-ECN. Cette version a été entièrement remaniée, dans le but de faciliter l'acquisition des connaissances nécessaires à la compréhension et la gestion des principales maladies infectieuses. A cette occasion, l'ouvrage s'est enrichi d'une iconographie didactique, pour que des images typiques viennent faciliter le travail de mémorisation des étudiants, et apporter de la convivialité.

ECN.PILLY 210 x 270 mm - 324 pages - quadrichromie
4e édition 2016 – ISBN 978-2-916641-65-2
40,00 € TTC

Commande à adresser à Alinéa Plus : fabienne.feuillade@alineaplus.fr



ePOPI
Site web www.epopi.fr et application «epopi mobile» smartphone/ tablette

Premier ouvrage français numérique de maladies infectieuses et tropicales, il s'agit d'un guide de traitement de référence organisé autour du tryptique interactif « pathologie infectieuse – microorganisme – traitement anti-infectieux et/ ou vaccin ». Il s'adresse à tous les professionnels de santé qui veulent aborder un traitement anti-infectieux soit à partir d'une pathologie, soit d'un microorganisme (bactérie, virus, champignon, parasite), soit enfin à partir du traitement lui-même (indications et posologies, effets indésirables, contre-indications,…). En quelques clics, il permet de recouper des informations multiples pour la prise en charge d'une pathologie infectieuse.

Abonnement individuel annuel en ligne : 33,00 € TTC
Abonnement établissement : sur devis à contact@epopi.fr

ePILLY trop : mode d'emploi

Accès

Le ePILLY trop, ouvrage français de référence en infectiologie tropicale élaboré sous l'égide du CMIT et édité par Alinéa Plus, est accessible via le **site internet Infectiologie.com, rubrique formation, sous-rubrique « Livres »** (http://www.infectiologie.com/fr/livres.html).

Le ePILLY trop se présente sous forme d'un fichier pdf interactif (nom du fichier «ePILLYtrop2016**.pdf**») incluant l'ensemble des chapitres du ePILLY trop ainsi que 66 **cas cliniques en médecine tropicale** interactifs.

ATTENTION, afin que les liens des cas cliniques en médecine tropicale (page 6 du sommaire) soient actifs, il est indispensable de télécharger et de ranger au préalable le fichier «ePILLYtrop2016.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop» dans un même dossier.

Avant de démarrer…

1. **Cliquez sur le fichier PDF interactif «ePILLYtrop2016.pdf» à l'aide du logiciel Acrobat Reader®**, téléchargeable gratuitement depuis le site Adobe http://get.adobe.com/fr/reader/, ou autres logiciels compatibles avec Acrobat Reader®. Pour information, le logiciel payant Acrobat Pro® offre plus de fonctionnalités.
2. **Afin d'optimiser la lecture en ligne du ePILLY trop, nous vous suggérons de mettre en place les outils suivants sur la barre d'outils de votre Acrobat Reader® :**
   - **outils pour la navigation de pages** (Affichage —> Afficher / Masquer —> Eléments de barres d'outils —> Navigation de page —> Affichez tous les outils Navigation de pages) :
     - les boutons « Page suivante » et « Page précédente » sont disponibles sur la barre d'outils Navigation de pages. En regard de ces boutons, la zone de texte est également interactive : il vous suffit de taper un numéro de page et d'appuyer sur Entrée pour atteindre directement la page voulue ;
     - les boutons « Vue précédente » et « Vue suivante » vous permettent de rechercher des pages PDF que vous avez visualisées auparavant en revenant en arrière dans votre parcours de visualisation. En parlant de vue, **il s'agit de l'historique de visualisation des pages**. Si, par exemple, vous avancez et reculez dans un document, l'historique de visualisation revient en arrière, affichant les pages que vous avez vues dans l'ordre inverse de l'affichage initial.
   - **recherche d'informations** : servez-vous de la fenêtre Recherche avancée (Edition > Recherche avancée) ou de la barre d'outils Recherche pour trouver les informations qui vous intéressent dans l'ensemble du document et les signets.

L'index en fin d'ouvrage renvoit aux numéros de chapitres correspondants (et non aux pages correspondantes). Les chapitres principaux sont indiqués en gras.

Organisation et interactivité spécifiques du ePILLY trop

Le ePILLY trop comprend 5 grandes parties (cf. sommaire) repérées par un code couleur qui est retrouvé dans l'ensemble des chapitres de chaque partie :

- En vert : Épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales. Santé internationale.
- En orange : Outils en infectiologie tropicale.
- En bleu : Syndromes.
- En rouge : Maladies.
- En mauve : Infections selon le terrain.

ePILLY trop : mode d'emploi (suite)

Sur **chaque page du ePILLY trop** :

- la partie et le chapitre concernés sont rappelés en haut et à gauche dans le bandeau supérieur ;
- les *boutons « sommaire » et « index »* situés en haut et à droite dans le bandeau supérieur permettent d'accéder au sommaire interactif ou à l'index ;
- les *liens textes* (mots soulignés) renvoient à la tête d'un chapitre.

Le fichier pdf interactif du ePILLY trop permet également une consultation sur **tablette** ou **smartphone** à l'aide de logiciels ou solutions de lecture du format pdf (ex : Adobe Viewer® ou Goodreader® sur iPad).

L'utilisateur peut ainsi bénéficier à la fois de l'interactivité spécifique à ce fichier pdf interactif (sommaire, liens) et de toutes les fonctionnalités propres au logiciel Acrobat Reader® ou au logiciel de lecture de l'e-book (recherche intégrale, modes d'affichage, aller à la page n°X, marque-page…). Par exemple, pour rechercher une thématique qui vous intéresse (ex : paludisme) vous disposez de **2 modes de recherche** possible :

- via le *sommaire interactif* : en cliquant sur le chapitre correspondant dans le sommaire (paludisme), vous irez directement à la tête du chapitre correspondant (paludisme) ;
- via la *recherche intégrale* par mot (fonctionnalité d'Acrobat ou du logiciel de lecture) : en tapant le mot recherché (paludisme), le logiciel Acrobat vous indiquera le nombre de mot « paludisme » rencontré dans l'ouvrage et vous dirigera successivement à tous les endroits où il se situe (visualisation en surlignage).

Sommaire

Partie 1. Épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales. Santé internationale

1 Vocabulaire simplifié de l'épidémiologie des maladies transmissibles 7
2 Transmission des infections 11
3 Épidémiologie des infections tropicales. Complexe pathogène tropical, pathologie géographique 15
4 Risques infectieux des voyages et des migrations entre pays tropicaux 29
5 Vecteurs et lutte antivectorielle 34
6 Priorités en infectiologie tropicale. Organismes impliqués dans la lutte contre les infections tropicales. Programmes nationaux et internationaux 47

Partie 2. Outils en infectiologie tropicale

7 Apports d'une démarche anthropologique à la prévention et à la prise en charge des maladies infectieuses 56
8 Classification des principales bactéries pathogènes chez l'homme 61
9 Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme 65
10 Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme 67
11 Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme 69
12 Technique, résultats et interprétation des prélèvements 72
13 Anti-infectieux essentiels 94
14 Antituberculeux 98
15 Antirétroviraux 102
16 Antiparasitaires 105
17 Antifongiques 109
18 Antiseptiques et désinfectants. Stérilisation 111
19 Règles de prescription des antibiotiques 114
20 Traitements courts ou « minute » 118
21 Résistances aux antibactériens 120
22 Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux 126
23 Chimioprophylaxie anti-infectieuse 137
24 Vaccinations. Programme élargi de vaccination (PEV). Séroprévention, sérothérapie 142

Partie 3. Syndromes

25 Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale 151
26 Eruptions fébriles 157
27 Syndromes septiques, choc septique et bactériémies 166
28 Fièvres hémorragiques virales 170
29 Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques 181
30 Splénomégalies infectieuses 187
31 Adénopathies infectieuses (conduite à tenir) 190
32 Infections buccales 194
33 Infections respiratoires hautes : rhino-pharyngites, angines, sinusites, otites, infections ORL tropicales 204

34 Infections respiratoires basses 215
35 Pleurésies infectieuses 241
36 Diarrhées infectieuses 247
37 Infections et toxi-infections d'origine alimentaire 260
38 Douleurs abdominales fébriles 266
39 Ascites infectieuses 273
40 Ictères fébriles 276
41 Infections urinaires communautaires 280
42 Épidémiologie des IST 286
43 Écoulement urétral chez l'homme 289
44 Écoulement vaginal 295
45 Ulcérations génitales 300
46 Infections pelviennes chez la femme 310
47 Péricardites aiguës 315
48 Myocardites 320
49 Endocardites infectieuses 323
50 Méningites 332
51 Méningo-encéphalites 345
52 Infections oculaires 350
53 Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations) 364
54 Envenimations 368
55 Infections de la peau et des tissus mous 382
56 Infections ostéo-articulaires 409
57 Interprétation de la numération sanguine. Hyperéosinophilie. Syndrome mononucléosique 418

Partie 4. Maladies

58 Tuberculose 427
59 Lèpre 439
60 Ulcère de Buruli, infection à *Mycobacterium ulcerans* 447
61 Tréponématoses endémiques 454
62 Streptococcies et rhumatisme articulaire aigu 458
63 Staphylococcies 462
64 Tétanos 468
65 Diphtérie 476
66 Coqueluche 487
67 Fièvre typhoïde 492
68 Salmonelloses non typhiques 497
69 Listériose 500
70 Infection à *Helicobacter pylori* 504
71 Shigelloses 511
72 Choléra 514

73 Peste 518
74 Charbon 522
75 Brucellose 527
76 Leptospiroses 532
77 Fièvres récurrentes 537
78 Rickettsioses 544
79 Fièvre Q 554
80 Bartonelloses 560
81 Morve 567
82 Mélioïdose 570
83 Actinomycoses - Nocardioses 575
84 Infection par le VIH et SIDA 580
85 Infection par HTLV 628
86 Hépatites virales 630
87 Infections par les entérovirus 644
88 Viroses respiratoires 655
89 Herpès (HSV-1, HSV-2) 669
90 Varicelle, zona 673
91 Infections par le CMV et l'EBV 677
92 Poxviroses 684
93 Infections par les papillomavirus (HPV) 690
94 Arboviroses 696
95 Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus 723
96 Rage 734
97 Paludisme 740
98 Parasitoses intestinales 756
99 Amoebose tissulaire 764
100 Gale 769
101 Tungose 774
102 Myiases 777
103 Filarioses 783
104 Bilharzioses ou schistosomoses 798
105 Maladie du sommeil 808
106 Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas 816
107 Leishmanioses 821
108 Migrations larvaires et impasses parasitaires 833
109 Distomatoses 849
110 Toxoplasmose 853
111 Mycoses profondes tropicales 857
112 Mycétomes 888
113 Teignes 891

Partie 5. Infections selon le terrain

114 Infection et grossesse (hors VIH) 897
115 Infections puerpérales 903
116 Infections néonatales 906
117 Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) 912
118 Infections et drépanocytose 917
119 Infections et diabéte 923
120 Infections chez le toxicomane 928
121 Infections chez le neutropénique 932
122 Infections nosocomiales 935
123 Accidents exposant à un risque viral (AEV) 940
124 Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés 949
125 Infections tropicales et cancers 954

Index 958

Liste et coordonnées des auteurs et co-auteurs 964

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) 968

Cas cliniques en médecine tropicale

Cas N° 1
Cas N° 2
Cas N° 3
Cas N° 4
Cas N° 5
Cas N° 6
Cas N° 7
Cas N° 8
Cas N° 9
Cas N° 10
Cas N° 11
Cas N° 12
Cas N° 13
Cas N° 14
Cas N° 15
Cas N° 16
Cas N° 17
Cas N° 18
Cas N° 19
Cas N° 20
Cas N° 21
Cas N° 22
Cas N° 23
Cas N° 24
Cas N° 25
Cas N° 26
Cas N° 27
Cas N° 28
Cas N° 29
Cas N° 30
Cas N° 31
Cas N° 32
Cas N° 33
Cas N° 34
Cas N° 35
Cas N° 36
Cas N° 37
Cas N° 38
Cas N° 39
Cas N° 40
Cas N° 41
Cas N° 42
Cas N° 43
Cas N° 44
Cas N° 45
Cas N° 46
Cas N° 47
Cas N° 48
Cas N° 49
Cas N° 50
Cas N° 51
Cas N° 52
Cas N° 53
Cas N° 54
Cas N° 55
Cas N° 56
Cas N° 57
Cas N° 58
Cas N° 59
Cas N° 60
Cas N° 61
Cas N° 62
Cas N° 63
Cas N° 64
Cas N° 65
Cas N° 66

Vocabulaire simplifié de l'épidémiologie des maladies transmissibles

1. Définitions

L'épidémiologie (tableau 1) est l'étude de la distribution des maladies et de leurs déterminants dans la population humaine. Elle permet de connaître l'ampleur et la distribution des phénomènes morbides, d'identifier des facteurs de risque et de mesurer l'efficacité des interventions.

Les maladies transmissibles sont causées par des agents infectieux qui ont la capacité de se transmettre entre individus.

Tableau 1. Les différents domaines d'activité de l'épidémiologie

Epidémiologie descriptive	Quelle est la distribution dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé au sein d'une population et quelles sont les personnes concernées ? Répondre aux trois questions qui, où et quand permet d'émettre des hypothèses sur le comment et le pourquoi.
Epidémiologie analytique	Existe-t-il un lien entre une exposition (facteur de risque) et la survenue d'une maladie ?
Epidémiologie évaluative	Les actions entreprises pour résoudre un problème de santé publique ont-elles été efficaces ?

2. Glossaire des termes courants en épidémiologie (tableau 2)

Tableau 2. Les principaux termes courants en épidémiologie

Termes	Définitions
Agents infectieux	Etres vivants (organismes appartenant à l'une des 4 familles suivantes : bactéries, virus, parasites, champignons microscopiques) ou êtres inanimés (toxines), dits pathogènes car susceptibles d'entraîner des infections ou des toxi-infections.
Biais de surveillance	Toute erreur produisant systématiquement des estimations supérieures ou inférieures à la valeur réelle des paramètres étudiés. Exemple : les maladies à déclaration obligatoire en France ne sont pas systématiquement notifiées et leur fréquence réelle est ainsi sous-estimée.
Contagion	Pénétration de l'agent pathogène chez un individu réceptif. Terme issu du latin cum (avec) et tangere (toucher), il a pour synonyme contage ou contamination.
Contagiosité	Capacité de l'agent pathogène à diffuser entre individus réceptifs.
Echantillon	Sous-ensemble de la population étudiée. Le choix des unités qui constituent le sous-ensemble peut être effectué par différentes méthodes (échantillonnage). On utilise des échantillons parce qu'une étude approfondie de toute la population serait impossible, trop longue et trop chère pour le niveau de précision exigé.
Endémie	Persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné pendant une longue période. Exemples : tuberculose, paludisme.

•••

Tableau 2. Les principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Endémo-épidémie	Persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné pendant une longue période avec des épisodes épidémiques. Exemple : méningite à méningocoque.
Epidémie	Apparition d'un nombre anormalement élevé de cas d'une maladie, concentrés dans le temps et dans l'espace. Exemples : rougeole, chikungunya, grippe.
Facteur de risque	Facteur augmentant le risque de maladie. Exemples : promiscuité et rougeole, rapport sexuel non protégé et IST
Facteur protecteur	Facteur diminuant le risque de maladie. Exemples : vaccination, adduction d'eau potable.
Faux négatif	Un résultat faux négatif est un test négatif chez un sujet malade.
Faux positif	Un résultat faux positif est un test positif chez un sujet non malade.
Immunité collective	La vaccination (ou la maladie) d'un pourcentage élevé de la population lui confère ce que l'on appelle l'immunité collective ou immunité de groupe. La couverture vaccinale nécessaire pour obtenir une immunité de groupe optimale varie selon la maladie : pour la variole, la diphtérie, la poliomyélite, la rubéole et les oreillons, le seuil de couverture à atteindre pour créer une immunité collective est de 80-85 % ; pour la coqueluche et la rougeole, il est de 90-95 %.
Incidence	Nombre de nouveaux malades dans une population au cours d'une période déterminée (la plupart du temps un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée.
Incidence cumulée	Rapport entre le nombre de nouveaux cas survenus pendant la période d'observation et le nombre de personnes en observation et susceptibles de devenir des cas au début de la période. Il s'agit d'une proportion et d'une mesure du risque qui doivent toujours être accompagnées de la mention de la durée d'observation. Exemple : 5 nouveaux cas de tuberculose dans une cohorte de 100 patients VIH+ suivis pendant 1 an ; incidence cumulée = 5/100 = 5 %
Incubation (période d')	Temps qui s'écoule entre la pénétration de l'agent pathogène et l'apparition des premiers symptômes de la maladie.
Indice	Fraction dont le numérateur et le dénominateur n'appartiennent pas au même ensemble. Exemple : 100 élèves, 10 latrines dans une école, soit 1 latrine pour 10 élèves.
Pandémie	Endémie ou épidémie qui surviennent dans une zone géographique très étendue telle qu'un continent ou la planète entière. Exemples : grippe, infection à VIH
Pouvoir invasif	Capacité de multiplication et de diffusion de l'agent pathogène dans l'organisme.
Pouvoir pathogène	Capacité d'un agent infectieux à engendrer une maladie
Prévalence	Proportion de personnes présentant l'événement de santé dans une population donnée à un moment donné. Elle s'exprime en nombre de cas rapporté à une population.

•••

Tableau 2. Les principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Prévention primaire	Ensemble des mesures visant à diminuer l'apparition des maladies en réduisant l'exposition aux facteurs de risque lorsque cela est possible. Elle tend à diminuer l'incidence. Exemple : vaccination
Prévention secondaire	Ensemble des mesures visant à déceler et traiter une maladie infectieuse à un stade précoce, pour influencer favorablement le pronostic du malade et réduire la transmission dans son entourage. Exemple : traitement précoce et mesures d'isolement du malade.
Prévention tertiaire	Ensemble des mesures (interventions auprès du patient qui présente des symptômes) visant à réduire les conséquences ultérieures de la maladie.
Proportion	Rapport de deux quantités appartenant au même ensemble et dans lequel le numérateur est inclus dans le dénominateur. Exemple : groupe de 50 filles et 100 garçons. Proportion de filles dans le groupe = 50/(50+100) = 33 %
Rapport	Expression la plus générale de la relation entre deux quantités qui peuvent indifféremment appartenir ou non au même ensemble.
Ratio	Rapport dans lequel le numérateur et le dénominateur appartiennent au même ensemble, mais où le numérateur n'est pas inclus dans le dénominateur. Exemple : groupe de 50 filles et 100 garçons. Ratio de masculinité (sex-ratio) garçons/filles dans le groupe = 100/50 = 2
Réservoir de germe	Endroit où l'agent pathogène infectieux se multiplie et se maintient. Les différents réservoirs sont l'homme, l'animal et l'environnement (eau, air, sol et surfaces).
Risque	Probabilité de survenue d'un événement de santé durant une période donnée. Il est généralement mesuré par l'incidence.
Sensibilité	Probabilité que le résultat d'un test diagnostique soit positif chez un individu malade. Autrement dit, c'est la proportion de patients réellement malades dans la population qui présentent un résultat positif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes malades). Un test ayant une sensibilité élevée détecte un nombre élevé d'individus véritablement malades, donc peu de faux négatifs.
Spécificité	Probabilité que le résultat d'un test diagnostique soit négatif chez un individu non malade. Autrement dit, c'est la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie dans une population et qui présentent un résultat négatif pour le test utilisé (par rapport à l'ensemble des personnes qui n'ont pas la maladie). Un test ayant une spécificité élevée donne peu de faux positifs.
Stratégie d'élimination	Vise à réduire à zéro cas l'incidence de la maladie, sans parvenir à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. Exemple : tétanos
Stratégie d'éradication	Vise à réduire à zéro cas l'incidence de la maladie et à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. L'éradication ne peut être envisagée que si le réservoir du germe est strictement humain. Exemples : variole éradiquée en 1980 ; poliomyélite et dracunculose en voie d'éradication mondiale.
Stratégie de contrôle	Vise à réduire le nombre de cas et de décès de telle sorte que la maladie ne soit plus un problème de santé publique majeur. Exemple : paludisme.

•••

Tableau 2. Les principaux termes courants en épidémiologie	
Termes	**Définitions**
Surveillance épidémiologique	Collecte continue et systématique, analyse et interprétation de données de santé essentielles pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associée à la diffusion en temps opportun de ces données à ceux qui en ont besoin. L'étape finale du cycle de la surveillance est l'application de ces données au contrôle et à la prévention des maladies.
Taux	Rapport constitué d'un numérateur représenté par le nombre d'individus porteurs d'un attribut ou présentant un événement dans une population (dénominateur) susceptible de présenter cet attribut ou cet événement, en général à un moment ou durant une période donnée. C'est donc un rapport qui mesure la vitesse de survenue d'un événement dans une population.
Taux d'attaque	Proportion des personnes malades par rapport aux personnes exposées à un facteur de risque reconnu. Il s'agit d'une mesure d'incidence cumulée utilisée surtout au cours des épidémies.
Taux de létalité	Proportion de cas fatals liés à une maladie spécifique dans une population. Il s'agit d'un indicateur de gravité de la maladie. Il est calculé en divisant le nombre de décès causés par la maladie pendant une certaine période de temps par le nombre de patients affectés par la maladie durant cette même période.
Taux de mortalité	Mesure de la fréquence de décès dans une population. Il est calculé en divisant le nombre de décès pour une période donnée dans une population à risque.
Valeur prédictive négative	Probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat négatif lors d'un examen diagnostique ne soit pas malade.
Valeur prédictive positive	Probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat positif lors d'un examen diagnostique soit réellement malade.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Roch Giorgi, Définitions de termes couramment utilisés en épidémiologie et en recherche médicale. LERTIM, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée
http://cybertim.timone.univ-mrs.fr/Members/rgiorgi/DossierPublic/Enseignement/

BDSP. Banque de Données en Santé Publique. Glossaire multilingue
http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/

Transmission des infections

- La transmission d'une maladie infectieuse peut se faire selon deux modes :
  - en dehors d'un milieu de soins : infections communautaires ;
  - en milieu de soins : infections nosocomiales.
- L'agent infectieux (bactérie, virus, parasite, champignon) peut contaminer l'homme à partir de réservoirs :
  - milieu naturel : sol (ex : *Clostridium tetani*), eau (ex : *Vibrio cholerae*) ou air (ex : *Histoplasma capsulatum*) ;
  - animal (zoonose, ex : virus de la rage) ou homme (ex : *Myxovirus influenzae*) malade ou porteur sain ;
  - sang, produits dérivés du sang ou greffons contaminés (ex : VIH) ;
  - matériel médical contaminé (ex : VHB).
- La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme se fait par différentes voies (tableau 1).
- Un agent pathogène peut utiliser plusieurs voies de transmission. Par exemple, les fièvres hémorragiques africaines peuvent se transmettre par contact étroit avec un patient, par voie aérienne (aérosol), transconjonctivale ou parentérale. Elles peuvent être communautaires ou nosocomiales. Leur très haute contagiosité justifie des mesures d'isolement, de transport et d'analyse des prélèvements stricts ainsi qu'une protection renforcée du personnel soignant.
- La compréhension du mode de transmission des infections permet de proposer des mesures de protection individuelles et collectives adaptées à la population réceptive, aux malades et au personnel soignant.
- Les maladies hautement contagieuses ou à risque d'entraîner des épidémies nécessitent un signalement aux autorités de santé locales et internationales selon les recommandations du Règlement Sanitaire International (RSI) (voir le lien en fin de chapitre) afin de mettre en route des mesures de protection collectives. La quarantaine est l'isolement de personnes ou d'animaux suspects d'être porteurs d'agents infectieux transmissibles à une population réceptrice. Sa durée est fonction du temps d'incubation propre à la maladie et elle doit respecter les droits des personnes.
- L'isolement « septique » (figure 1) d'un patient infecté (malade, porteur sain ou suspect de contagiosité) vise à éviter qu'il ne transmette l'agent infectieux à des individus non infectés et non porteurs mais réceptifs (tableau 1). Il est à distinguer de l'isolement « protecteur » (figure 1) qui vise à protéger des patients immunodéprimés de tout agent potentiellement infectieux (voir le chapitre « Infections chez le neutropénique »).

Tableau 1. Voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prévention			
Voie de transmission	**Exemples de maladies infectieuses**	**Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant**	**Mesures de prévention concernant les malades**
Aérienne : aérosols gouttelettes de salive spores	Tuberculose, peste pulmonaire, méningite cérébrospinale, diphtérie, coqueluche, fièvre Q, légionellose, nocardiose, lèpre, SRAS, rougeole, grippe, varicelle, infection à rhinovirus, adénovirus, EBV, CMV, VRS, Hantavirus ; fièvres hémorragiques (*Arenaviridae*), pneumocystose, aspergillose, cryptococcose, cocidioïdomycose, histoplasmose, rhinosporidiose.	Population : port de masque, hygiène des mains, dépistage des sources de contamination, dépistage et traitement des porteurs, chimioprophylaxie, vaccination. *Soignants : hygiène des mains, gants, masques, blouses, lunettes de protection.*	Eviction. Port de masque jusqu'à l'arrêt de la transmission. Isolement en chambre individuelle ventilée ou à pression négative. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI). Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Digestive	Salmonelloses, shigelloses, yersiniose, infection à *Campylobacter* sp., choléra, brucellose, botulisme, listériose, *E. coli* entéropathogènes, *H. pylori*, *C. difficile*, VHA, VHE, rotavirus, astrovirus, calicivirus, coronavirus, virus ECHO et coxsackies ; poliomyélite, amœbose, giardiose, ascaridiose, trichocéphalose, oxyurose, tæniasis, distomatoses, cysticercose, trichinose, dracunculose, cryptosporidiose, microsporidioses, isosporose.	Population : hygiène individuelle et collective pour la préparation et la conservation des aliments, cuisson des aliments, eau potable, tout à l'égout, recherche et traitement des porteurs sains, recherche et éviction des sources de contaminations collectives : production, conservation, distribution, commercialisation. *Soignants : port de gants, friction hydro-alcoolique des mains* *Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Eviction. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).
Sexuelle	Syphilis, gonococcie, chlamydioses génitales, mycoplasmoses, chancre mou, donovanose, infection à VIH, HPV, herpès, gale, phtiriose.	Utilisation de préservatifs masculins et féminins, vaccination.	Utilisation de préservatifs jusqu'à la guérison.

•••

Tableau 1. Voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prévention			
Voie de transmission	**Exemples de maladies infectieuses**	**Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant**	**Mesures de prévention concernant les malades**
Verticale (mère-enfant)	Syphilis, bactériémies, rubéole, infection à VHB, VIH, CMV, HSV, parvovirus B19, listériose, toxoplasmose, maladie de Chagas, paludisme.	Vaccination des femmes en âge de procréer, immunothérapie, dépistage et traitement précoce chez la femme enceinte.	
Parentérale	Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, HTLV, CMV, fièvres hémorragiques, maladie de Chagas, paludisme.	Dépistage chez les donneurs de sang et d'organes. *Soignants : port de gants, mesures spécifiques « fièvres hémorragiques » et « accidents d'exposition au sang (AES) ».*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Transcutanée, conjonctivale	Leptospirose, tularémie, anguillulose, ankylostomose, bilharzioses, maladie de Chagas, fièvres hémorragiques.	Protection individuelle mécanique ou chimique. *Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Inoculation	Tétanos, tularémie, rouget du porc, pasteurellose, haverillose, Sodoku, charbon, mélioïdose, maladie des griffes du chat, rage, hantaviroses, fièvres hémorragiques (*Filoviridae*), Orf, nodule des trayeurs, sporotrichose, mycétomes, lobomycose, blastomycose.	Traitement précoce des plaies, vaccination post-exposition en cas de morsure par un mammifère (rage). *Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.*	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
Vectorielle	Peste, rickettsioses, borrélioses, bartonelloses, arboviroses, paludisme, filarioses lymphatiques, onchocercose, loase, trypanosomose africaine, maladie de Chagas, babésiose.	Protection antivectorielle individuelle : moustiquaires, répulsifs, insecticides. Lutte antivectorielle collective.	Isolement des malades des vecteurs de la maladie en zone d'endémie (moustiquaire).
Nosocomiale	Infections à entérobactéries, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. difficile*, fièvres hémorragiques.	Voir le chapitre « Infections iatrogènes et nosocomiales ». Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.	

tre :

Épidémiologie des infections tropicales. Complexe pathogène tropical, pathologie géographique

Complexe pathogène tropical

Ce complexe, individualisé par le géographe Maximilien Sorre en 1933, correspond à :
- un espace géographique déterminé ;
- un facteur de risque spécifique (exemple : agent infectieux + vecteur + hôte réservoir) ;
- la présence d'individus réceptifs.

Dans cette situation, des conditions favorisantes impriment un profil épidémiologique particulier à l'affection en cause : épidémie, endémie, endémo-épidémie, sporadicité.

Le complexe pathogène envisage la totalité des grands déterminants de la santé : biologique, environnemental (facteurs humains, économiques, socio-culturels, techniques…), comportemental et le système de soins.

La trypanosomose humaine africaine illustre bien cet exemple. L'espace de risque est déterminé par la distribution des glossines.

Pour la trypanosomose à *Trypanosoma gambiense*, l'hôte-réceptif et l'hôte-réservoir se confondent : c'est l'homme. La morbidité ne peut s'exprimer que s'il existe des gîtes adaptés aux glossines (ombre, chaleur et humidité), des aires d'attaque (clairières, champs, routes, pistes, voies fluviales), une densité et une régularité de fréquentation de ces aires par les hommes. Ces conditions sont réparties de manière très hétérogène. Il en résulte une irrégularité de répartition des foyers de trypanosomoses au sein de l'aire de distribution des glossines. Les modifications anthropiques, telles que la déforestation, le développement de l'agriculture et les migrations de populations, favorisent l'éclosion de nouveaux foyers si les migrants proviennent d'un foyer connu et actif et importent l'agent pathogène. Il existe donc une séméiologie communautaire qui doit être reconnue. Il faut tenir compte de l'environnement physique et humain, au même titre que de la séméiologie clinique. La connaissance de la clinique va permettre de concevoir des soins complets et la séméiologie communautaire de faire en sorte qu'ils soient adaptés et surtout continus. Il serait vain, en effet, de soigner correctement un trypanosomé pour le renvoyer par la suite s'exposer aux risques identiques dans son environnement. Il serait éthiquement inacceptable de ne pas se préoccuper de l'ensemble des personnes exposées aux mêmes risques. La découverte d'un cas de trypanosomose peut éventuellement conduire à la découverte d'un nouveau foyer endémique ou épidémique.

A l'inverse, dans le cas de la trypanosomose est-africaine à *Trypanosoma rhodesiense*, le réservoir est constitué d'animaux sauvages dont la répartition géographique varie selon les migrations et donc sans réelle notion de foyers humains. De plus, la maladie chez l'homme frappe plutôt les personnes pénétrant activement dans l'écosystème naturel des glossines et a alors une évolution défavorable bien plus rapide que pour l'espèce ouest-africaine. Le complexe pathogène tropical est donc radicalement différent pour ces deux trypanosomoses humaines africaines.

La prise en compte du complexe pathogène a donc plusieurs intérêts :
- il constitue une contribution à l'approche diagnostique ;
- il sensibilise à la notion que toute pathologie, fût-elle infectieuse, est toujours multifactorielle et, par corollaire, que sa solution nécessite la prise en charge des différents facteurs.

Elle permet de mieux concevoir la vulnérabilité réelle à la maladie. Chacun des facteurs de l'infection a en effet son poids et la négligence de certains d'entre eux peut compromettre la guérison de l'individu et la sécurité de l'ensemble de la communauté. Elle contraint à la vigilance et à la veille épidémiologique, permettant de détecter, d'une manière précoce, les situations épidémiques et, éventuellement, l'émergence de nouveaux agents pathogènes.

Si le caractère multifactoriel de la trypanosomose apparaît évident, il l'est moins pour d'autres affections à transmission directe, par exemple la tuberculose. Et pourtant, l'évolution de la mortalité de cette maladie dans le temps montre à l'évidence que la diminution de l'incidence de cette mortalité a été influencée autant par l'élévation du niveau de vie que par l'avènement des antibiotiques antituberculeux. Malgré ceux-ci et leur large diffusion, l'augmentation du nombre de personnes au-dessous du seuil de pauvreté, d'une part, et l'apparition d'une autre épidémie, en l'occurrence celle du VIH-SIDA, d'autre part, sont des freins à la régression de la maladie. En 2012, la mortalité de la tuberculose était estimée à 1,3 millions de personnes par an. Cette fréquence pourrait croître dans les décennies qui viennent si des mesures volontaristes et efficaces ne sont pas prises pour lutter contre ces deux facteurs majeurs de morbidité et de mortalité.

Envisager le complexe pathogène devient une exigence diagnostique et pronostique tant en médecine individuelle qu'en médecine communautaire ou des collectivités, soit en urgence (médecine des catastrophes), soit en développement durable.

Lors d'une démarche diagnostique, la connaissance physiologique de l'individu (qui), de ses activités et son comportement (a fait quoi), de ses lieux de vie et de séjour (où), des temps d'exposition au risque (quand), de ses contacts humains (avec qui) sont des éléments indispensables et souvent éclairants permettant de hiérarchiser les hypothèses et de choisir les examens complémentaires adaptés. La connaissance de l'environnement ainsi défini conditionne aussi toute demande préventive.

En santé collective, la mesure du risque dans le cadre du complexe pathogène est de plus en plus précise grâce à :
- une meilleure typologie des déterminants de la santé (indicateurs) ;
- les progrès de l'épidémiologie fondamentale ;
- la puissance (et les effets secondaires) des services de soins ;
- une approche plus précise de la vulnérabilité (technique, économique, culturelle) des facteurs de risque.

L'intérêt d'envisager le complexe pathogène permet d'anticiper des risques sanitaires devant :
- la rapidité des transformations anthropiques (aménagements hydro-agricoles, déforestation, urbanisation) ;
- l'ampleur des mouvements migratoires (mondialisation de certaines maladies) ;
- l'apparition de nouvelles niches écologiques (émergence) ;
- les changements climatiques ;
- les nouveaux comportements (marginalisation, violence urbaine, addictions…).

Les tableaux 1 à 12 présentent les principales pathologies infectieuses endémiques ou épidémiques dans les grandes régions tropicales ou subtropicales. En caractères gras sont mentionnées les pathologies particulièrement fréquentes dans ces régions. Etant donné qu'il s'agit de données macro-épidémiologiques sur de vastes surfaces continentales, il est indispensable de confirmer l'information sur la présence de l'agent pathogène à l'échelon du pays ou d'une région en se référant au chapitre spécifique ou à une source de données sanitaires fiables : sites de l'OMS, des CDC… Les agents pathogènes ou infections plus spécifiques d'une zone continentale sont indiqués en gras à titre indicatif.

Tableau 1. Afrique du Nord			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis **Streptococcies** Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche **Fièvre typhoïde** Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Brucellose Charbon Borréliose récurrente Choléra Leptospirose Rickettsioses Fièvre Q Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	VIH-SIDA **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Rougeole, grippe, VRS, SRAS, Herpès, varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses West-Nile, phlébovirus **Rage**	**Paludisme** (*P. vivax*) **Protozooses : amoebose** Helminthoses digestives Gale Myiases Leishmaniose cutanée **Leishmaniose viscérale** **Hydatidose** Fascioloses Toxoplasmose Bilharziose (Egypte)	Cryptococcose Blastomycose **Teignes** Epidermomycoses

Tableau 2. Afrique de l'Ouest			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre **Ulcère de Buruli** **Syphilis** Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies **Staphylococcies** **Méningocoque** **Tétanos** Diphtérie Coqueluche **Fièvre typhoïde** **Salmonelloses non typhiques** Listériose *Helicobacter pylori* **Shigelloses** Choléra Charbon Brucellose Leptospirose Rickettsioses Borréliose récurrente à tique Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** **Infection par HTLV** **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus **Rougeole**, grippe, VRS, Herpès Varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses **Fièvre jaune** Dengue, Chikungunya Virus de Lassa Crimée-Congo Fièvre de la vallée du Rift Ebola Hantavirus **Rage**	**Paludisme** **Amœbose** **Autres protozooses digestives** **Helminthoses intestinales** **Bilharzioses** Dracunculose Filarioses **Gale** Tungose Myiases Trypanosomose humaine africaine Leishmanioses cutanées Leishmaniose viscérale Hydatidose, cysticercose, cénurose Fascioloses Toxoplasmose Pentastomose	Histoplasmoses Cryptococcose Basidiobolose Mycétomes Teignes Epidermomycoses

Tableau 3. Afrique Centrale			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Ulcère de Buruli **Syphilis** Pian Streptococcies Méningocoque Pneumococcies Staphylococcies Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses **Choléra** **Peste** Charbon Brucellose Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus **Rougeole**, grippe, VRS, SRAS Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses **Fièvre jaune** Chikungunya, O Nyong Nyong, dengue,… Ebola, Marburg, fièvre de la vallée du Rift Hantavirus **Monkeypox** Rage	**Paludisme** **Protozooses : amoebose** **Helminthoses** **Gale**, tungose Myiases Filarioses lymphatiques, onchocercose, loase **Bilharzioses** **Maladie du sommeil** Leishmanioses cutanées Leishmaniose viscérale Cysticercose Distomatoses Toxoplasmose Paragonimose	Histoplasmoses Cryptococcose Blastomycose Chromomycose Basidiobolose Sporotichose Entomophtorose Teignes Epidermomycoses

Tableau 4. Afrique de l'Est, Madagascar			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses **Choléra** **Peste** Charbon Brucellose Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus **Rougeole**, grippe, VRS, Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Poxviroses Papillomaviroses Fièvre jaune (voir carte au chapitre « Arboviroses ») Dengue, West-Nile, Chikungunya… Fièvre de la vallée du Rift, Crimée-Congo Hantavirus **Rage**	**Paludisme** **Protozooses : amoebose** **Helminthoses** **Gale** Tungose Myiases Filarioses lymphatiques, onchocercose Dracunculose **Bilharzioses** Maladie du sommeil Leishmanioses cutanées et viscérales Hydatidose, cysticercose Distomatoses Toxoplasmose	Histoplasmoses Cryptococcose Sporotichose Chromomycose Blastomycose Basidiobolose Entomophtorose **Mycétomes** Teignes Epidermomycoses

Tableau 5. Afrique australe			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Peste Charbon Brucellose Leptospirose Borrélioses **Rickettsiose africaine à tiques, typhus exanthématique** Fièvre Q Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Rougeole, grippe, VRS, Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Poxviroses Papillomaviroses Fièvre jaune (voir carte au chapitre « Arboviroses »), dengue, Chikungunya… Marburg, fièvre de la vallée du Rift Hantavirus **Rage**	**Paludisme** Protozooses : amoebose Helminthoses **Gale** Myiases Filarioses **Bilharzioses** Hydatidose, cysticercose Distomatoses Toxoplasmose	Histoplasmoses, Cryptococcose, Sporotichose Blastomycose **Mycétomes** **Teignes** **Epidermomycoses**

Tableau 6. Moyen-Orient			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis Béjel Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose Infection par *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Tularémie Charbon Brucellose Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Mélioïdose Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	VIH-SIDA **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Rougeole, grippe, VRS, Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses Crimée-Congo, fièvre de la vallée du Rift Hantavirus **Rage** MERS-CoV Grippe aviaire	Paludisme (prédominance *P. vivax*) Protozooses : amoebose Helminthoses Gale Onchocercose (Yémen) Bilharzioses **Leishmaniose cutanée et viscérale** Hydatidose Distomatoses Toxoplasmose	Cryptococcose Blastomycose **Teignes** Epidermomycoses

Tableau 7. Péninsule indienne			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose **Lèpre** Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche **Fièvre typhoïde** **Salmonelloses non typhiques** Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Peste Charbon **Brucellose** Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Mélioïdose Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Rougeole, grippe, VRS, Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses **Dengue, Chikungunya,** Kyasanur, encéphalite japonaise, virus Nipah Crimée-Congo Hantavirus **Rage**	**Paludisme** Babésioses Protozooses : **giardiose, amoebose** Helminthoses Gale, tungose Myiases Filarioses lymphatiques Dracunculose Leishmanioses cutanées **Leishmaniose viscérale** Hydatidose, cysticercose Distomatoses Capillariose Dirofilariose Toxoplasmose	Histoplasmose américaine Cryptococcose Pénicilliose Basidiobolose Mycétomes Teignes Epidermomycoses

Tableau 8. Sud-est asiatique			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose **Lèpre** Ulcère de Buruli (Indonésie) Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche **Fièvre typhoïde** **Salmonelloses non typhiques** Listériose *Helicobacter pylori* **Shigelloses** **Choléra** Peste Charbon Brucellose **Leptospirose** Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Mélioïdose Nocardiose et actinomycoses Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	**VIH-SIDA** Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Rougeole, grippe, VRS, Herpès (HSV-1, HSV-2) Varicelle, zona CMV, EBV Poxviroses Papillomaviroses **Dengue, Chikungunya,** Kyasanur, encéphalite japonaise, virus Nipah Hantavirus **Rage** Grippe aviaire	**Paludisme** Babésioses Protozooses : **giardiose, amoebose** Helminthoses Gale Tungose Myiases **Filarioses lymphatiques** Bilharziose Leishmanioses cutanées **Leishmaniose viscérale** Hydatidose, cysticercose Distomatoses Capillariose Dirofilariose Toxoplasmose	Histoplasmose américaine Cryptococcose Pénicilliose Basidiobolose Mycétomes Teignes Epidermomycoses

Tableau 9. Amérique andine			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Peste Charbon Brucellose Leptospirose Borrélioses Rickettsioses **Bartonelloses** Mélioïdose Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	VIH-SIDA Infection par HTLV **Hépatites virales** Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Grippe, VRS, Herpès, varicelle, zona CMV, EBV Poxviroses Papillomaviroses Fièvre jaune, dengue, Encéphalite Saint-Louis, Oropouche, encéphalite équine vénézuélienne, Mayaro, chikungunya, zika Hantavirus Rage Bartonellose (Pérou)	Paludisme (selon altitude) Protozooses : amoebose helminthoses Gale Tungose Myiases **Maladie de Chagas** Leishmanioses cutanées, cutanéo-muqueuses et viscérales **Distomatoses** Toxoplasmose	Histoplasmose américaine Cryptococcose Sporotrichose Paracoccidioïdomycose Chromomycose Teignes Epidermomycoses

Tableau 10. Bassin amazonien			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Ulcère de Buruli Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Peste Charbon Brucellose **Leptospirose** Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Bartonelloses **Mélioïdose** Gonococcie Chancre mou Chlamydioses Donovanose	**VIH-SIDA** Infection par HTLV Hépatites virales Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Grippe, VRS, Herpès, varicelle, zona CMV, EBV Poxviroses Papillomaviroses **Fièvre jaune, dengue,** encéphalite Saint-Louis, Oropouche, encéphalite équine vénézuélienne, Mayaro, chikungunya, zika Hantavirus **Rage**	**Paludisme** Protozooses : amoebose Helminthoses Gale Tungose Myiases **Maladie de Chagas** Leishmanioses cutanées, cutanéo-muqueuses et viscérales **Distomatoses** **Toxoplasmose néotropicale** Cryptosporidiose	Histoplasmose américaine Cryptococcose Sporotichose Lobomycose Basidiobolose Chromomycose Paracoccidioïdomycose Teignes Epidermomycoses

Tableau 11. Amérique centrale et Caraïbes			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis Tréponématoses endémiques Streptococcies Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques Listériose *Helicobacter pylori* Shigelloses Choléra Brucellose Leptospirose Borrélioses Rickettsioses Fièvre Q Gonococcie Chancre mou Chlamydioses	VIH-SIDA Infection par HTLV Hépatites virales Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Grippe, VRS, Herpès, varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses **Dengue**, Encéphalite équine vénézuélienne, zika, chikungunya Hantavirus Rage	**Paludisme (surtout *P. vivax*)** Protozooses : amoebose Helminthoses Gale Tungose Myiases Maladie de Chagas Leishmanioses cutanées, cutanéo-muqueuses et viscérales Angiostrongylose	**Histoplasmose américaine** Cryptococcose Sporotichose Lobomycose Coccidioïdomycose Paracoccidioïdomycose Basidiobolose Mycétomes Teignes

Tableau 12. Pacifique sud			
Bactéries	**Virus**	**Parasites**	**Champignons**
Tuberculose Lèpre Syphilis **Streptococcies** Pneumococcies Staphylococcies Méningocoque Tétanos Diphtérie Coqueluche Fièvre typhoïde Salmonelloses non typhiques *Helicobacter pylori* Shigelloses Brucellose Leptospirose Mélioïdose	VIH-SIDA Infection par HTLV Hépatites virales Poliomyélite, coxsackie, ECHO, rotavirus Grippe, VRS, Herpès Varicelle, zona CMV, EBV Papillomaviroses **Dengue**, Ross River (Australie), chikungunya, zika Hantavirus Rage	Paludisme Protozooses : amoebose Helminthoses Gale Myiases **Filarioses lymphatiques** Leishmanioses cutanées **Angiostrongylose**	Histoplasmose américaine Cryptococcose Sporotichose Teignes

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS :
http://www.who.int/ith

CDC :
http://www.cdc.gov/fre/

Risques infectieux des voyages et des migrations entre pays tropicaux

1. Historique et typologie des migrations ; importance des migrations intertropicales

Les migrations humaines au cours de l'histoire ont été permanentes. Elles ont commencé dès le début de l'humanité puisque, à partir de son berceau (probablement) de la vallée du Rift, nos ancêtres d'il y a 3 à 4 millions d'années se sont lentement déplacés vers le nord pour rejoindre les différents continents actuels. L'histoire plus récente a également connu des vagues de migrations massives : la fin de l'empire romain puis les croisades au Moyen Age ont déplacé des milliers de personnes à travers l'Europe et l'Asie. Plus récemment les possibilités de colonisation ont poussé les Européens vers « les nouveaux mondes ». Plus tard, dans la première moitié du 20e siècle, des mouvements intra-européens se sont faits à partir des pays d'Europe du Sud les moins riches vers les plus riches. Parmi toutes les migrations, la plupart du temps forcées par les contraintes du moment et rarement désirées, il en est une qui a eu des conséquences incalculables dans les zones d'origine et dans les terres d'accueil : il s'agit de la traite des esclaves qui a entraîné le déplacement forcé de quelques 20 millions de personnes à l'intérieur du continent africain puis des côtes africaines vers le continent américain.

Beaucoup d'experts, et notamment le Haut Commissariat aux Réfugiés, pensent que le 21e siècle sera le siècle des migrations en raison de la confluence des mécanismes poussant à se déplacer, notamment à l'intérieur d'un même continent, parfois d'un même pays. Ainsi, si les populations migrantes représentaient 2 % du total mondial il y a 40 ans, elles en représentent maintenant 3 % (191 millions), ce qui correspond virtuellement au 5e pays du monde.

Les raisons qui poussent à la migration sont principalement économiques, liées à des conflits (ethniques, religieux ou politiques) et, phénomène nouveau qui va se développer dans les prochaines décennies, la conséquence des changements climatiques qui vont pousser des populations entières à quitter leur terre en raison d'inondations (élévation du niveau de la mer comme par exemple au Bengladesh ou dans beaucoup des zones côtières non montagneuses notamment des zones tropicales), de désertification (accroissement de surface des grands déserts), de manque d'eau ou d'appauvrissement extrême des sols en raison d'une déforestation massive avec lessivage des sols. Ces évolutions géo-climatiques sont pourvoyeuses de conflits elles-mêmes, sources de migrations (par exemple, la quête de l'eau liée à l'assèchement du Jourdain est une des causes du conflit israélo-palestinien). Les mouvements de population ont donné lieu à l'organisation des émigrés en diasporas qui jouent souvent un rôle considérable par les liens économiques qu'elles ont maintenu avec leur pays d'origine que ce soit en inter ou en intracontinental. Elles ont organisé des réseaux commerciaux entre les différents pays où elles sont installées et le pays d'origine. C'est notamment le cas des Libanais en Afrique de l'Ouest ou des Indiens en Afrique de l'Est. Ces liens réguliers jouent un rôle mal évalué mais probablement significatif dans la transmission et la diffusion de certains agents pathogènes.

Après les migrants économiques, les réfugiés représentent probablement numériquement la deuxième population de migrants. Ces « migrants forcés » seraient 67 millions, si l'on y inclut les 26 millions qui sont forcés à se déplacer à l'intérieur de leur pays du fait de violences. Le reste se partage entre 16 millions qui quittent leur pays du fait de persécutions ou d'une situation de violence généralisée et 25 millions du fait de catastrophes naturelles. Ces déplacements forcés souvent de grande ampleur et souvent à un niveau sous-régional sont relativement récents puisqu'ils étaient pratiquement inconnus avant le vingtième siècle. Par exemple la partition de l'Inde a mis 15 millions de personnes sur les routes et le conflit en Palestine 4 millions. Si un nombre limité d'entre eux arrive à s'intégrer dans des pays d'accueil, la plupart vivent dans des conditions extrêmement difficiles, l'intervention du Haut Commissariat aux Réfugiés (HCR) ayant souvent un impact limité. Une des grandes difficultés est notamment de trouver une solution durable après la fuite de ces populations. Ainsi plus de 8 millions de réfugiés vivraient depuis plus de 10 ans dans des camps, souvent dans un pays limitrophe de leur région d'origine, et selon le HCR un réfugié doit attendre en moyenne 17 ans pour trouver une solution durable à son exil. Les traumatismes physiques et psychologiques subis et

les conditions de vie dans les camps (promiscuité, malnutrition et parfois hygiène défectueuse) expliquent la vulnérabilité de ces populations sur le plan de la santé et notamment vis à vis des maladies infectieuses : par exemple, la shigellose (dysenterie bacillaire), souvent sans grande conséquence habituellement, peut prendre le masque d'une épidémie dramatique dans certains camps de réfugiés.

Enfin on ne peut pas clore ce bref panorama sur les phénomènes migratoires et leurs liens avec la santé, notamment dans le cadre des déplacements entre pays tropicaux, sans évoquer les grands rassemblements pouvant concerner plusieurs millions de personnes, essentiellement religieux (les plus importants ayant lieu en Inde), qui ont pu jouer un rôle considérable dans les grandes épidémies historiques et dans la diffusion internationale de certains microorganismes. On rappellera ici le rôle de plaque tournante entre l'Asie et l'Afrique ou entre pays africains qu'a joué le pèlerinage de La Mecque pour le choléra ou la méningite épidémique.

2. Principales infections liées aux migrations entre pays tropicaux

2.1. Facteurs communs impactant le risque infectieux lié aux migrations

Si la littérature est riche en données et commentaires sur les risques infectieux encourus par les voyageurs des pays industrialisés allant dans les pays en développement et, à un moindre degré par les émigrants des pays du sud allant dans les pays industrialisés, la recherche bibliographique sur les risques infectieux liés aux migrations entre pays tropicaux est extrêmement pauvre.

Les risques infectieux vont concerner la population migrante elle même mais aussi la ou les populations d'accueil, ces deux populations pouvant jouer selon les cas soit le rôle « d'émetteur » du risque soit celui de « récepteur ».

Les facteurs qui vont pouvoir influencer ces risques sont nombreux et pour beaucoup non spécifiques au cadre de ce chapitre. Sans être exhaustif, les principaux sont les suivants :

- modalités de transmission de la maladie concernée : existence ou non d'un vecteur ou hôte intermédiaire dans la zone d'accueil, son abondance éventuellement fluctuante dans le temps ; influence du climat (avec des évènements réguliers comme les saisons des pluies ou des évènements accidentels comme typhon ou inondation) et de l'environnement en général ; influence de la densité de population et éventuellement des ratio de classes d'âge ; influence de la typologie et qualité de l'habitat dans la zone d'accueil ; influence de l'incidence / prévalence de l'infection en question au sein de la population « émetteuse » *versus* la population « réceptrice » ;
- statut immunitaire de la population émetteuse et/ou réceptrice (on se souvient par exemple des ravages faits par la rougeole importée sur le continent américain par les Espagnols ou plus récemment de la sévérité de l'épidémie de schistosomose digestive à Richard Toll au Sénégal du fait d'une population réceptive totalement naïve) en y incluant les variations de couverture vaccinale entre les 2 populations ;
- état de santé de la population concernée qui par exemple en cas de grave déficit nutritionnel (camp de réfugiés, migration dans des conditions difficiles,…) réagira d'autant moins bien à toute agression infectieuse ;
- niveau d'éducation et de façon générale niveau socio-économique des populations concernées ;
- accès aux soins dans la zone d'accueil (dépendant de facteurs économiques et techniques mais aussi politiques au niveau national ou international). Cela inclut la possible existence dans la zone d'accueil d'un programme de prévention ou de prise en charge contre l'infection en cause. Cela inclut aussi, indépendamment des aspects « techniques » ou d'accès aux soins, une compétence ou non dans la prise en charge de telle ou telle infection selon qu'elle est connue ou non des professionnels de soin locaux (la prise en charge d'une filariose lymphatique dans une zone où la maladie n'existe pas posera un problème en soi) ;
- niveau d'acceptation sociale et/ou politique de la migration avec les conséquences positives ou négatives que cela pourra entraîner.

Les variations dans ces facteurs vont impacter le risque infectieux entre les populations concernées (émettteuses et réceptrices) mais aussi au sein même de chacune de ces populations.

2.2. Principales maladies infectieuses concernées

Il n'est pas question ici de faire une liste exhaustive des infections possiblement transmises dans le cadre des migrations entre pays tropicaux. Seront évoquées les principales ce qui n'exclut pas des omissions pouvant

paraître importantes dans tel ou tel contexte (voir le chapitre « Épidémiologie des infections tropicales. Complexe pathogène tropical, pathologie géographique »).

2.2.1. Infections parasitaires

Paludisme

Compte tenu de son importance épidémiologique dans beaucoup des pays « tropicaux » et notamment en Afrique sub-Saharienne, le paludisme justifie dans ce cadre une attention particulière. Les conditions environnementales (différences de pluviométrie, gîtes larvaires, survenue d'évènements climatologiques inhabituels…) vont considérablement influencer le risque. L'autre phénomène déterminant sera le statut immunitaire des populations déplacées vis à vis du paludisme : l'arrivée dans une zone d'endémie d'une population non prémunie se soldera par une incidence élevée de cas et surtout de formes graves. Par ailleurs à l'inverse, l'arrivée d'une population bien immunisée pourra augmenter le réservoir de parasites (porteurs non malades) et faire circuler des souches différentes de celles inféodées habituellement à la zone d'accueil notamment en terme de résistance aux antipaludiques.

Schistosomoses (bilharzioses) urinaires ou digestives

Les prévalences très variables, y compris dans des zones parfois proches, selon les zones d'origine ou d'accueil pouvant aller de 0 % jusqu'à 80 voire 100 % chez les enfants vont pouvoir avoir un impact considérable sur l'introduction, la réintroduction, le développement ou le profil épidémio-clinique de la schistosomose dans la zone d'accueil comme l'a régulièrement montré l'histoire de cette parasitose. On rappelle ici l'exemple cité déjà plus haut de l'épidémie de Richard Toll ayant entraîné un impact considérable sur la santé de la population « réceptrice » immunitairement totalement naïve vis à vis de *Schistosoma mansoni*, le cycle de transmission ayant été initié de *novo* par l'arrivée de travailleurs issus d'une zone de forte endémie. De nombreux autres exemples illustrent ce risque : Assouan en Egypte ou Akosombo au Ghana (construction d'un barrage avec déplacement de population), Mangoky à Madagascar (conflit ethnique responsable d'une migration)…

Parasitoses intestinales, digestives ou extra-digestives

Bien que les parasitoses digestives soient habituellement non ou peu symptomatiques, leur impact peut néanmoins être significatif voire sévère notamment chez les enfants polyparasités ou en insécurité nutritionnelle. La réintroduction de parasitoses comme la strongyloïdose et de façon générale liées au péril fécal a ainsi pu être démontrée en raison de l'arrivée de populations porteuses dans des zones où elles étaient contrôlées.

Citons aussi ici à titre d'exemple d'autres parasitoses potentiellement sévères comme l'amœbose tissulaire, l'hydatidose ou la cysticercose dont le risque de transmission localement est nul ou faible mais qui peuvent poser des problèmes de prise en charge chez des migrants arrivant dans des zones où ces infections ne sont pas connues.

Filarioses

La réintroduction ou la redynamisation d'un cycle de transmission de filarioses, notamment lymphatique du fait de son caractère assez ubiquitaire à l'inverse de la loase, est possible en raison de l'arrivée dans une région où un contrôle a été obtenu de porteurs du parasite pour peu que la lutte antivectorielle fléchisse un peu.

Trypanosomoses

La Maladie de Chagas (trypanosomose américaine) concernant uniquement les personnes originaires de l'Amérique Latine pauvre et rurale (Bolivie particulièrement), peut concerner les populations d'accueil soit, dans le cadre d'une migration loco-régionale, en réintroduisant un réservoir de parasites dans des zones où l'habitat précaire permettra la transmission (présence de réduves), soit dans des zones non endémiques par le risque lié au don du sang (voire d'organes).

Sur le continent africain la trypanosomose africaine peut comporter des risques comparables.

Ectoparasitoses

Les grands mouvements de population notamment en situation de proximité et de vulnérabilité sont très favorables à la transmission de la gale et des pédiculoses qui occasionnent une gène considérable dans les concentrations de population précaire (camp de réfugiés, installation de populations déplacées précaires dans des bidonvilles…).

2.2.2. Infections bactériennes

Tuberculose

L'incidence de la tuberculose chez les personnes vivant en zone tropicale étant globalement en général élevée, une migration inter pays tropicaux n'expose pas à une réintroduction de l'infection. Par contre des conditions de vie précaires dans un environnement inadapté (camp de réfugiés par exemple) augmentera considérablement le risque de transmission dans la communauté déplacée et dans les populations au contact. Dans ce contexte, le risque est aussi l'introduction de souches résistantes voire multi ou ultra-résistantes (MDR - XDR) si la population déplacée est issue de pays ou de zones à risque (républiques du Caucase, Afrique du Sud, etc.).

Infections bactériennes aiguës

La méningite épidémique est l'exemple type des infections bactériennes à haut potentiel de transmission de grande ampleur à l'occasion des mouvements de population, qu'ils soient de plein gré comme le pèlerinage à La Mecque (justifiant la vaccination obligatoire quadrivalente pour tous les pèlerins) ou subits comme en zone sahélienne.

A côté d'infections à zones de distribution limitée voire très limitée ou liées à des contextes particuliers comme la mélioïdose ou la peste pour lesquelles le risque de transmission ou de diffusion apparaît très limité du seul fait de la migration, les infections (ou colonisation) nosocomiales à bactéries multi-résistantes dont la prévalence dans les pays en développement (où l'antibiothérapie n'est en règle pas encadrée), bien que mal connue, est variable mais globalement élevée, représentent un phénomène émergent réellement préoccupant pour lequel tout déplacement de population peut avoir un impact dans la dissémination. Comme déjà évoqué précédemment, toute infection bactérienne survenant au sein de populations déplacées fragilisées par une dénutrition ou des traumatismes psychologiques sera plus sévère comme l'ont maintes fois montré les épidémies de shigellose en camp de réfugiés.

Le choléra représente quant à lui un risque bien particulier pour lequel l'histoire a largement démontré que les migrations avaient joué un rôle considérable dans sa diffusion initialement de l'Asie à l'Afrique via La Mecque puis de l'Afrique vers le continent américain via des migrants ayant embarqué pour les côtes pacifiques d'Amérique du Sud.

2.2.3. Infections virales

L'infection par le VIH est particulièrement à risque de diffusion lors des phénomènes migratoires du fait d'une part d'un « portage » chronique, d'une population cible souvent parmi les plus défavorisées et donc plus à risque d'être amenée à se déplacer et de vivre dans des conditions socio-économiques et de promiscuité favorisant la transmission. Outre les personnes déplacées contre leur gré, le rôle des populations « mobiles » (militaires, policiers, routiers, commerçants…) a été largement démontré. Ces mouvements de populations notamment en Afrique se traduisent très concrètement par la grande diversité des sous types de virus témoin du brassage des souches.

Hépatites virales

Du fait d'une prévalence des hépatites B et C globalement élevée, bien que variable, en zone tropicale le risque de transmission lors des déplacements de population est important notamment en situation de promiscuité ou de conditions exposant à des traumatismes. Pour les hépatites liées au péril fécal (hépatites A et E), la prévalence étant globalement élevée en zone tropicale avec une infection en règle dans le jeune âge, le risque est plus celui de micro-épidémies au sein de communautés jusque là protégées qui seraient en contact avec les personnes déplacées.

Poliomyélite

Les virus de la poliomyélite étant très transmissibles, tout déplacement de personnes encore porteuses de virus (principalement les très nombreux sujets asymptomatiques) peut relancer la transmission n'importe où. La démonstration en a été apportée ces dernières années au Nigeria où un relâchement de la pression vaccinale à la suite de rumeurs infondées a contribué à relancer des épidémies et dans d'autres pays alors que l'éradication semblait envisageable. Même si la situation mondiale semble de nouveau contrôlée, le risque persiste tant que l'éradication ne sera pas confirmée.

Arboviroses (fièvre jaune, dengue…) et viroses hautement pathogènes

Les arboviroses peuvent très facilement être transmises d'un pays tropical à un autre du fait du caractère ubiquitaire des vecteurs et notamment d'*Aedes aegypti*. Les épidémies de fièvre jaune surviennent dans ce contexte de mobilité de population permettant de faire le lien entre le cycle sauvage et les épidémies urbaines. Les grands mouvements de population sont en général peu en cause mais pourraient être concernés. La dengue quant à elle a envahi massivement le monde tropical à partir de son foyer initial asiatique par les mouvements de population transcontinentaux et trouve un terrain d'accueil d'autant plus réceptif que la population est dense.

Certains virus très transmissibles et pathogènes (Ebola, Lassa, Marburg…) sont susceptibles d'être transmis par la mobilité des populations. L'ampleur inégalée de la récente épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest (Guinée, Liberia, Sierra Leone) en est une belle démonstration : la grande mobilité des populations a permis la dissémination du virus à l'inverse des épidémies précédentes d'Afrique Centrale cantonnées à des petits foyers.

Rougeole

Le caractère hautement transmissible de la rougeole et sa gravité possible notamment chez les enfants dénutris ou fragilisés en font une infection très à risque lors de déplacements de population dans des régions à faible couverture vaccinale du fait de l'ampleur des épidémies qui peuvent survenir.

3. Conclusion

Les phénomènes migratoires internes à un continent ou une sous région, bien que numériquement importants, sont sous estimés et mal connus. L'épidémiologie des risques infectieux (mais également non infectieux comme les traumatismes physiques et psychiques) qui concernent ces migrants n'a été que très peu étudiée alors qu'elle fait intervenir des phénomènes fondamentaux dans les dynamiques de transmission. Les populations concernées par ces risques sont aussi bien celles qui sont déplacées que les populations d'accueil, l'une et l'autre pouvant être « émettrice » ou « réceptrice » du risque selon le contexte.

Certaines infections sont bien connues historiquement comme liées aux migrations intertropicales : c'est le cas des méningites épidémiques ou du choléra. D'autres ont un impact considérable sur les populations d'accueil du fait des différences dans le statut immunitaire vis à vis du risque en cause : c'est le cas du paludisme et surtout des schistosomoses. D'autres enfin sont surtout lourdes de conséquences par leur gravité sur des populations déplacées fragilisées comme la shigellose, la rougeole ou les parasitoses intestinales chez les enfants.

Il est nécessaire que des études épidémiologiques soient faites dans ce contexte particulier des migrations entre pays tropicaux dont la médiatisation se limite souvent aux phases initiales des seuls grands mouvements de population alors que beaucoup de ces personnes déplacées vivent sur le long terme dans des conditions précaires souvent dans des pays limitrophes de leur lieu de vie initial.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.ciemi.org
www.iom.int
www.oecd.org
http://www.who.int/ith
http://www.unhcr.fr

Vecteurs et lutte antivectorielle

1. Définition

Un vecteur est un arthropode hématophage assurant la transmission biologique active d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre vertébré.

• Arthropode :
- insecte comme les anoploures (poux : photo 1), les siphonaptères (puces : photo 2), les hétéroptères (punaise : photo 3), les diptères (phlébotomes : photo 4 ; simulies : photo 5 ; *Culex* : photo 6, *Aedes* : photo 7 et anophèles : photo 8 ou moustiques ; taons : photo 9 ; glossines : photo 10) ;
- ou acarien comme les tiques (ixodidés : photo 11 et argasidés : photo 12) et les trombiculidés : photo 13 (figures 1 et 2).

Photo 1. Pou du corps
ANOFEL 4. Parasitologie. CHU de Rouen.



Photo 2. Puce
ANOFEL 4. Parasitologie.
Faculté de médecine Necker. Paris.



Photo 3. Punaise (réduve : triatome)
ANOFEL 4. J.F. Pays. Parasitologie.
Faculté de médecine Necker. Paris.



Photo 4. Phlébotome
ANOFEL 4. A.Izri. Parasitologie-mycologie.
Hôpital Avicenne. Bobigny.



Photo 5. Simulie
ANOFEL 4. Parasitologie-mycologie.
CHU de Rennes.



Photo 6. Culex femelle
ANOFEL 4. J.F. Pays. Parasitologie.
Faculté de Médecine Necker. Paris.



Photo 7. *Aedes albopictus*
ANOFEL 4. B. Carmes. Parasitologie-mycologie.
CHU de Cayenne.



Photo 8. Anophèle
ANOFEL 4. J.F. Pays. Parasitologie.
Faculté de Médecine Necker. Paris.



Photo 9. Taon (Chrysops)
ANOFEL 4. D. Richard-Lenoble. Parasitologie-mycologie.
CHU de Tours.



Photo 10. Glossine
ANOFEL 4. A. Delage. Parasitologie-mycologie.
CHU de Nîmes.



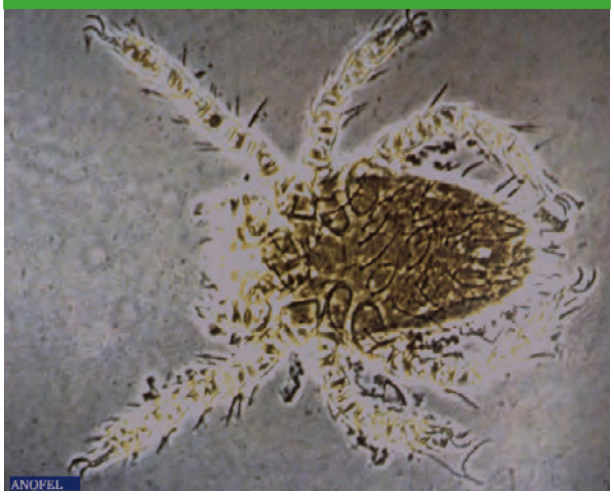
Photo 11. Tique dure (Ixode)
ANOFEL 4. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes.



Photo 12. Tique molle (Ornithodore)
ANOFEL 4. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes.



Photo 13. Trombiculidé (larve de *Leptotrombidium* sp.)
ANOFEL 4. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes.



- Hématophage : le vecteur a besoin de sang pour se reproduire.
- Transmission biologique : l'agent pathogène se transforme dans le vecteur qui n'assure pas qu'une simple transmission mécanique.
- Transmission active : le vecteur a un tropisme orienté vers le vertébré cible à la différence d'un hôte intermédiaire passif.
- Agent pathogène : virus, bactérie ou parasite (tableau 1).
- Vertébré : homme ou animal.

Figure 1. Classification des arthropodes

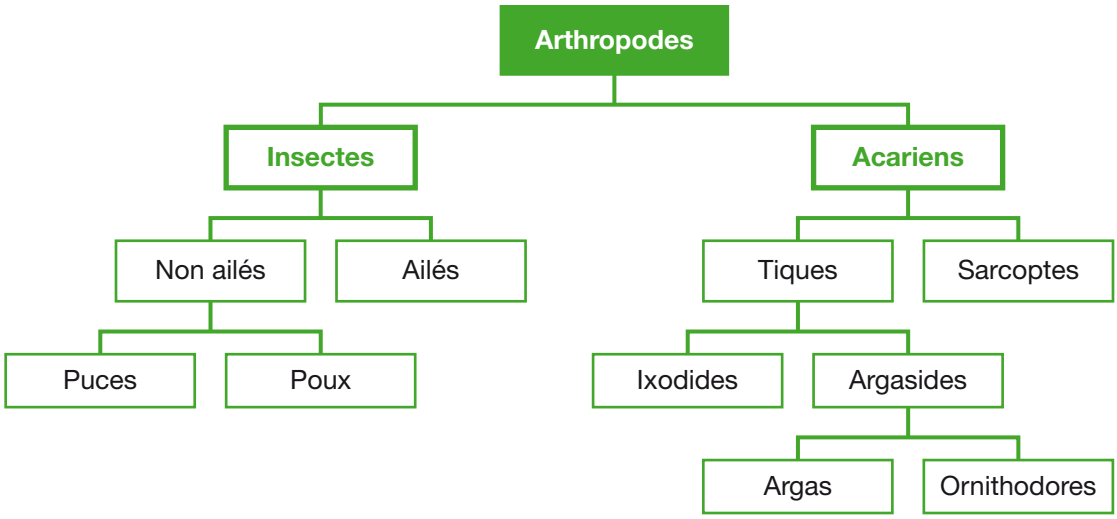
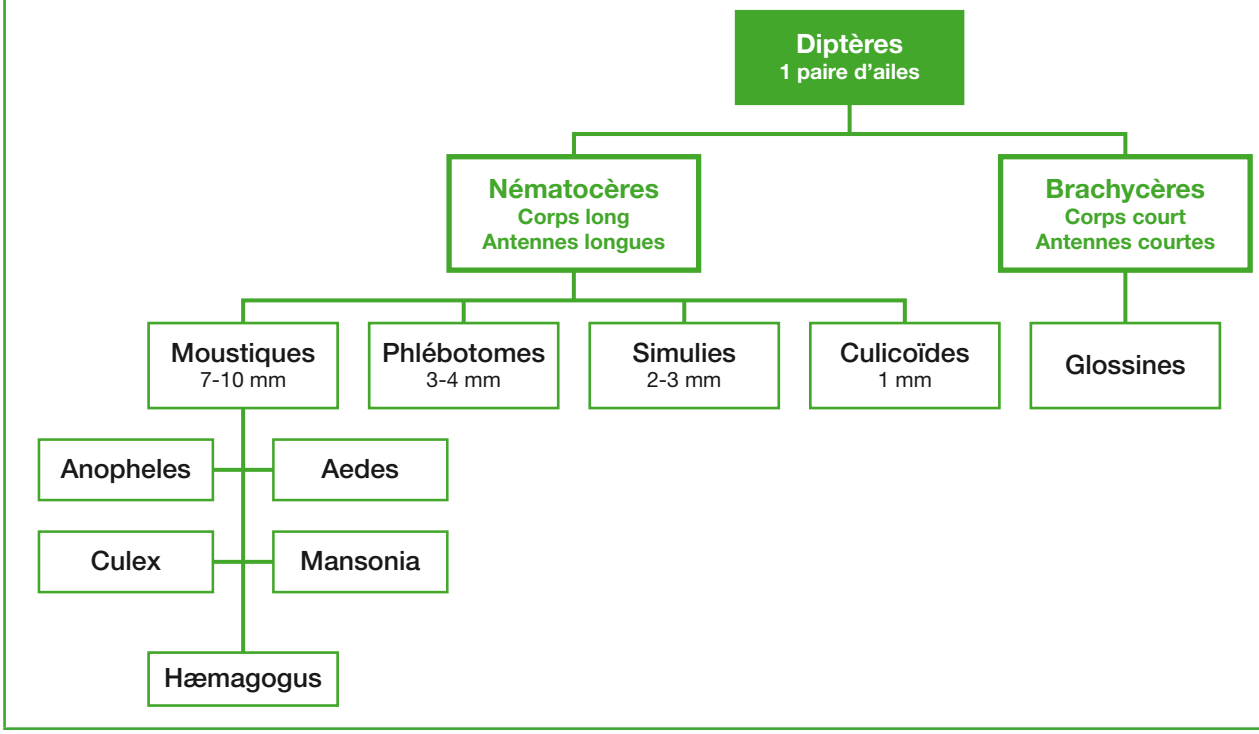


Figure 2. Classification des diptères



- Cette définition différencie les vecteurs des :
  - transporteurs mécaniques chez qui il n'y a pas d'évolution biologique de l'agent pathogène (mouches, blattes) ;
  - animaux nuisants gênant l'activité humaine par leur développement (myiases), leur activité, l'effet irritant de leurs piqûres (moustiques, aoûtats) ou leur venin (araignées, scorpions, hyménoptères, chenilles, voir le chapitre « Envenimations ») ;
  - hôtes intermédiaires permettant une évolution de l'agent pathogène avec ou sans multiplication, sans le prélever ou le transmettre activement comme les vecteurs. Ils sont nécessaires à la poursuite du cycle (exemple : bulins et planorbes, hôtes intermédiaires au cours des bilharzioses, cyclops, hôte intermédiaire au cours de la dracunculose) ou facultatifs (exemple : chevrettes, hôtes intermédiaires d'*Angiostrongylus cantonensis* responsable de la méningite à éosinophiles). Les hôtes intermédiaires ne sont pas hématophages et sont infectés passivement.
- Les vecteurs peuvent parfois être le réservoir du microorganisme : organisme assurant la pérennité de l'agent pathogène entre les périodes de transmission (exemple : tiques réservoirs de Borrelia ou de certaines rickettsies). La répartition des vecteurs conditionne celle des maladies dont il assure la transmission.
- Les helminthoses et les protozooses intestinales dont les stades larvaires passent obligatoirement par le sol ou l'eau (ankylostomes, anguillules, ascaris, schistosomes) ou par un animal (cestodoses) ne sont pas des maladies vectorielles mais des maladies à transmission orale.

2. Maladies vectorielles

- Dans les régions tropicales et sub-tropicales, de nombreuses infections bactériennes, virales ou parasitaires sont obligatoirement transmises par des vecteurs (tableau 1).
- Bon nombre des maladies vectorielles sont des zoonoses, touchant l'homme et les animaux (fièvre jaune, peste, leishmanioses), d'autres sont strictement humaines (paludisme, dengue). La fièvre jaune (FJ) est une maladie vectorielle comme toutes les arboviroses, initialement à type de zoonose (FJ selvatique, FJ rurale) pouvant secondairement se transmettre qu'entre les humains (FJ urbaine).

Tableau 1. Principales maladies vectorielles tropicales			
Vecteur		**Agent pathogène**	**Maladie**
Anoploures	Poux	*Rickettsia prowasekii*	Typhus exanthématique
		Bartonella quintana	Fièvre des tranchées
		Borrelia recurrentis	Fièvre récurrente cosmopolite
Siphonaptères	Puces	*Yersinia pestis*	Peste
		Rickettsia felis	Fièvre boutonneuse à puce
		Rickettsia typhi	Typhus murin
Hétéroptères	Punaise	*Trypanosoma cruzi*	Maladie de Chagas (trypanosomose américaine)
Acariens	Tiques	*Borrelia* sp.	Fièvre récurrente à tique
		Arbovirus*	Arboviroses : méningo-encéphalites, fièvres hémorragiques, fièvres algiques
		Rickettsia conorii	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
		Rickettsia africæ	Fièvre à tique africaine
		Nombreuses Rickettsia sp.	Fièvres boutonneuses
		Coxiella burnetii	Fièvre Q
		Ehrlichia sp., *Anaplasma* sp.	Ehrlichiose, anaplasmose
		Babesia sp.	
	Trombiculidés	*Orientia tsutsugamushi*	Typhus des broussailles
Diptères	Anophèles	*Plasmodium* sp.	Paludisme
		Wuchereria bancrofti	Filariose lymphatique
		Arbovirus*	Arboviroses*
	Aedes	Virus amaril*	Fièvre jaune*
		Virus de la dengue 1 2 3 4*	Dengue*
		Arbovirus*	Arboviroses* (méningo-encéphalites, fièvres hémorragiques)
		Wuchereria bancrofti	Filariose lymphatique
	Culex	*Wuchereria bancrofti*	Filariose lymphatique
		Arbovirus*	Arboviroses
	Simulies	*Onchocerca volvulus*	Onchocercose
	Taon chrysops	Filaire *Loa Loa*	Filariose à *Loa Loa* (loïose)
	Glossines (mouches tsé-tsé)	*Trypanosoma brucei*	Maladie du sommeil (trypanosomose africaine)
	Phlébotomes	*Leishmania* sp.	Leishmanioses
		Bartonella baciliformis	Bartonellose (Verruga)
		Arbovirus*	Arbovirose (fièvre des 3 jours)

* Voir le tableau des principales arboviroses tropicales au chapitre « Arboviroses »).

2.1. Cycle infectieux faisant intervenir un vecteur

- **Le vecteur** s'infecte par le sang du vertébré lors de la piqûre (solénophages avec trompe piquante : moustiques, puces, poux, punaises) ou par le sang, la peau, la lymphe lors de la morsure (telmophages dilacérant les tissus : taons, phlébotomes, tiques).
- Une forte concentration de l'agent pathogène chez le vertébré est nécessaire afin que le vecteur hématophage puisse assurer sa transmission (virémie, bactériémie, parasitémie). Les hôtes chez qui cette concentration est élevée sont « amplificateurs » (cheval au cours de la fièvre West Nile). Une faible concentration ne permet pas une transmission suffisante, il s'agit alors d'une « impasse » de transmission.
- **L'agent pathogène** subit un cycle chez le vecteur dans les cellules épithéliales, le système nerveux central ou le tube digestif puis les glandes salivaires (ex. : sporozoïtes infectants au cours du paludisme) :
  - avec simple maturation : évolution en larves L1, L2 et L3 infectantes des filaires ;
  - avec simple multiplication : bactéries, virus ;
  - avec maturation et multiplication : *Plasmodium* du paludisme.

  Le passage de l'agent pathogène dans le vecteur peut faciliter son évolution en permettant des recombinaisons ou des réassortiments de gènes.
- **Le vertébré** est contaminé par l'agent pathogène inoculé par la salive du vecteur (arbovirus, *Plasmodium*, rickettsies), par dépôt sur la peau à l'occasion d'un repas de sang (microfilaires, *Borrelia*), par les déjections (rickettsies) ou par l'écrasement du vecteur sur la peau (*Borrelia recurrentis*). La salive facilite l'établissement de l'infection. L'agent pathogène doit se répliquer chez l'hôte vertébré en surmontant ses défenses immunologiques jusqu'à un stade infectieux pour le vecteur et il doit se trouver localisé dans le sang ou dans la peau du vertébré.

2.2. Facteurs influençant les cycles vectoriels

- Les maladies vectorielles peuvent n'avoir qu'un type de vecteur (anophèle transmettant le paludisme) ou plusieurs vecteurs (*Aedes* et Culex assurent la transmission de la fièvre de la vallée du Rift mais aussi accessoirement simulies, culicoïdes et anophèles) de compétences à la transmission variable.
- Pour chacune de ces pathologies, la connaissance des modes de vie des différents hôtes et de leurs relations avec les vecteurs est à la base de la compréhension des cycles de transmission et donc de l'élaboration des mesures de contrôle.
- Ces cycles évoluent dans le temps et dépendent du milieu géographique, climatique et écologique, des activités humaines et de la génétique (figures 3 et 4).

Figure 3. Cycle vectoriel

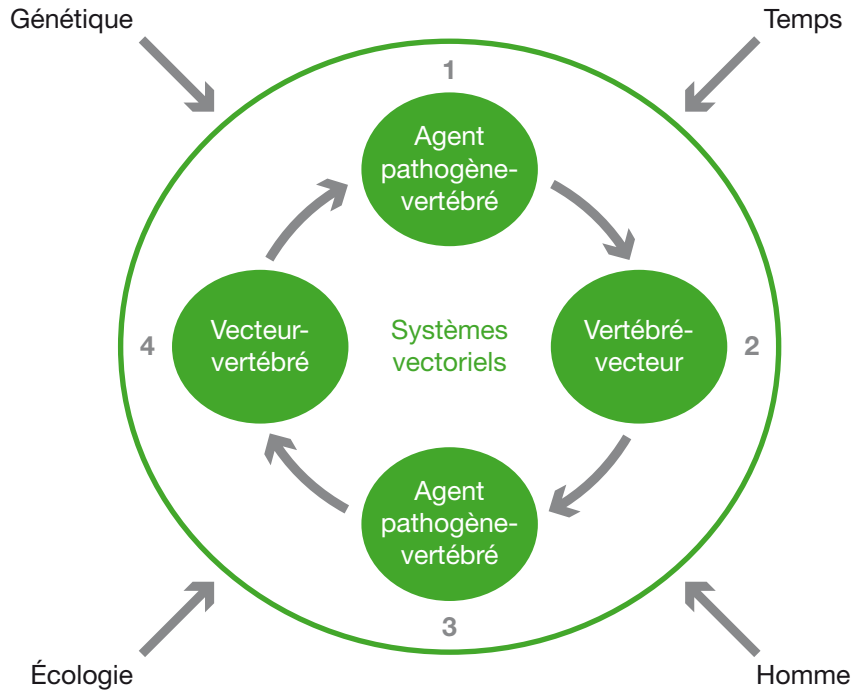
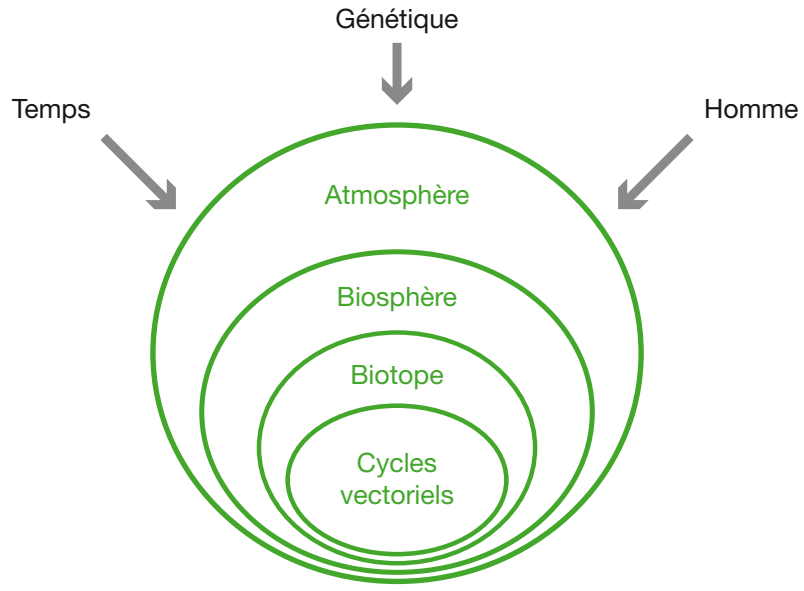


Figure 4. Interactions des cycles vectoriels avec le milieu



3. Apport de l'entomologie médicale

3.1. Définition

Cette discipline étudie :
- la taxonomie, la biologie, la physiologie, l'écologie, le comportement et la dynamique des insectes vecteurs ;
- les interactions parasite-vecteur ;
- les stratégies de lutte antivectorielle et les mécanismes de résistance des vecteurs aux insecticides.

Elle est donc indispensable à la compréhension de l'épidémiologie et de la physiopathologie de la maladie transmise (l'aire de répartition de la maladie dépend de celle des vecteurs) afin de prévoir sa survenue, son intensité, son évolution (surveillance et alerte épidémiologique) et de guider la lutte antivectorielle.

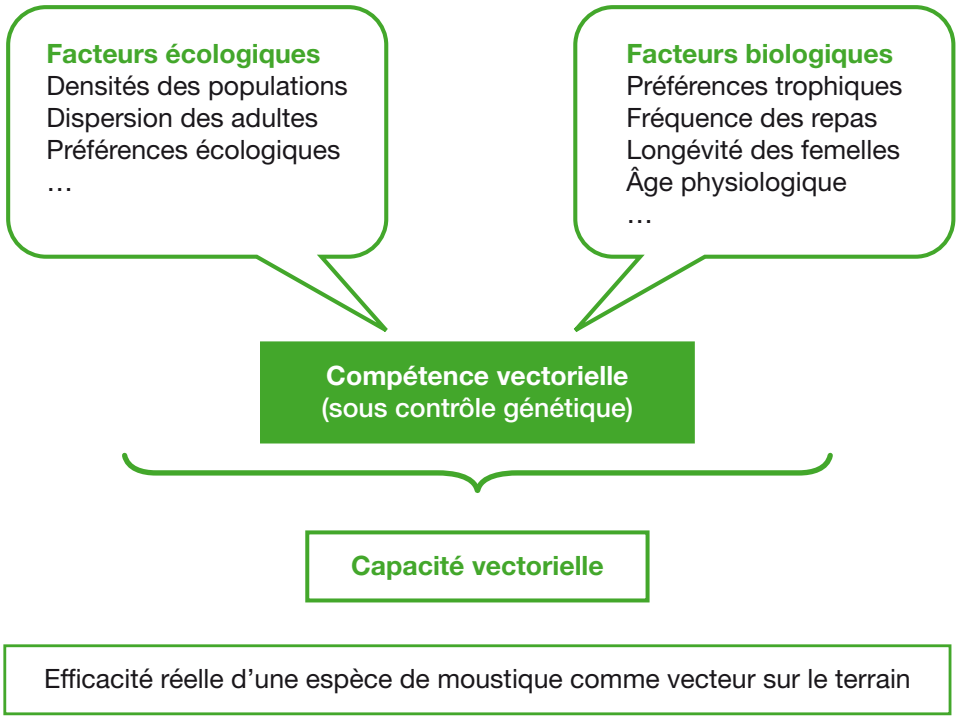
3.2. Principales variables concernant la biologie du vecteur

Les captures de vecteurs sur les vertébrés ou le piégeage ainsi que leur élevage en insectarium permettent l'observation de ces variables :
- volume de population et proportion de cette population infectée en fonction des saisons (sèche, mousson) et des épidémies ;
- préférences écologiques (lieux de ponte, habitat forestier, en forêt galerie, rural, urbain…) ;
- dispersion (pouvoir de vol, transports passifs de larves ou d'imago…) ;
- préférences trophiques (anthropophilie, zoophilie…) ;
- endophilie ou exophilie, endophagie ou exophagie (guide la lutte antivectorielle…) ;
- cycle d'agressivité (diurne, nocturne…) ;
- fréquence des repas (nombre de piqûres potentiellement infestantes…) ;
- longévité des femelles (conditionnant la transmission après la fin des saisons de pluie…) évaluée par le taux de parturité ;
- sensibilité à l'infection par l'agent pathogène (réduction d'activité, de la longévité…) ;
- durée du cycle gonotrophique influencée par la température ambiante (conditionnant la durée d'incubation extrinsèque…) ;
- âge physiologique des adultes ;
- possibilité de transmission verticale, trans-ovarienne, de l'agent pathogène (permettant son maintien en saison sèche…) ;
- taux d'infectivité (souvent faible mais compensé par un volume important de la population vectorielle…) : recherche de l'agent pathogène dans les glandes salivaires, nombre de piqûres infectantes ;
- mutations modifiant les variables précédentes et conditionnant la résistance aux insecticides.

L'utilisation d'outils moléculaires permet une analyse rapide et spécifique des caractères du vecteur sur un grand nombre d'individus.

Ces variables permettent de définir :
- la compétence vectorielle : habilité innée d'un vecteur à acquérir un pathogène et à pouvoir le transmettre à un autre hôte sensible ;
- la capacité vectorielle : un des facteurs permettant de définir le nombre de nouveau cas à partir d'un seul lors d'une épidémie (risque de transmission et de dissémination du pathogène lors d'une épidémie) (figure 5).

Figure 5. Compétence et capacité vectorielles



Ces variables entomologiques sont complétées par :
- les observations concernant les principaux facteurs intervenant dans la vie des vecteurs : température, pluviométrie, nature et relief du sol, végétation, disponibilité en proies… ;
- les données concernant l'agent pathogène : durée de la présence dans le sang du vertébré, adaptation au vecteur et à l'hôte (mutations permettant l'adaptation à un nouvel hôte…) ;
- la réceptivité du vertébré (statut immunitaire…).

4. Lutte antivectorielle

4.1. Insecticides (tableau 2)

- Ils agissent principalement :
  - sur le système nerveux des vecteurs en inhibant l'acéthylcholinestérase des synapses (organophosphorés et carbamates) ;
  - en bloquant le fonctionnement des canaux sodium voltage dépendant de la transmission de l'influx nerveux (organochlorés, pyréthrinoïdes).
- Certains insecticides sont aussi partiellement répulsifs (perméthrine) et certains répulsifs sont aussi partiellement insecticides (DEET).
- La résistance des vecteurs aux insecticides est génétique et fait intervenir des mécanismes divers (détoxification enzymatique, modification de cible). Elle est favorisée par l'utilisation agricole de pesticides de mêmes familles. Elle se transmet de génération en génération et elle est retardée par l'utilisation alternée de produits ayant des mécanismes d'action différents. Les outils moléculaires permettent de l'évaluer rapidement (mutation *Kdr* Leu-Phe pour les pyréthrinoïdes, mutation G119S pour la résistance croisée aux carbamates et aux organophosphorés).

Tableau 2. Principaux insecticides et répulsifs		
Famille	**Insecticides**	**Activité/toxicité/résistances**
Pyréthrinoïdes de synthèse	Perméthrine, deltaméthrine…	Dérivés du pyrèthre naturel Récents, généralement encore efficaces mais résistance des anophèles apparues en Côte d'Ivoire au début des années 90 Stables et rémanents, biodégradables Peu toxiques à faible dose pour les mammifères Toxiques pour les poissons Utilisés aussi contre les ectoparasitoses
Carbamates	Propoxur (Baygon®)	Assez toxiques. Usage domestique contre moustiques, mouches, cafards
Organophosphorés	Téméphos (Abate®)	Larvicide de référence
	Malathion Primiphos-méthyl	Ne s'accumulent pas mais très toxiques pour les mammifères (malathion abandonné). Résistance des anophèles apparue en Afrique en 1983
Organochlorés	DDT, dieldrine, lindane (HCH)	Produits les plus anciens, rémanents, bon marché mais toxiques, s'accumulant dans la chaîne alimentaire, en cours d'abandon. Résistances des anophèles au Nigeria dés 1954
Toxines de bactéries	Toxines de *Bacillus thuringiensis, B. sphaericus*	Peu sélectionnant de résistances (plusieurs toxines). Utilisées comme larvicides. Coûteuses
Répulsifs	- Diméthylphtalate (DMP) - Ethyl hexanediol diéthyl toluamide (DEET) - Ethyl butyl acetyl amino propianate (IR 3535) - Picaridine/Icaridine ou Hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate (KBR 3023) - P-menthane diol ou citriodiol (PMD)	Utilisation individuelle temporaire (professions exposées, voyageurs, épidémies) Dosage et nombre d'applications réduit chez l'enfant et la femme enceinte Peu de données sur la toxicité *Voir les recommandations de bonne pratique SMV SFP 2010 dans la liste des sites web recommandés*

4.2. Protection personnelle

- Utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréhrinoïde à longue durée d'action (long lasting net), efficaces contre les vecteurs endophiles à activité nocturne ; l'effet « knock down » est dû à la toxicité directe du pyréthrinoïde sur le vecteur s'additionnant à un effet répulsif pour la perméthrine et à la barrière mécanique des mailles de la moustiquaire ; les moustiquaires imprégnées ont aussi un « effet de masse » protégeant la collectivité ;
- utilisation de voilages imprégnés de pyréthrinoïdes ;
- utilisation individuelle de spray d'insecticide (voir 3.2) ;

- utilisation de plaquettes imprégnées d'insecticide et fumigation d'insecticides d'action seulement locale ; les serpentins n'ont jamais fait la preuve de leur protection contre les vecteurs et peuvent être toxiques (ne pas y exposer les enfants en bas âge et les personnes ayant une pathologie respiratoire) ;
- application de répulsifs sur la peau à base de DEET (concentration efficace pour les anophèles : 30-50 %), d'IR 3535 (c.e. : 20-35 %), de picaridine ou de citriodiol (c.e. : 20-30 %), d'éthylhexanediol (EHD) ou de diméthylphtalate (DMP) (tableau 2) :

  Critères de choix des répulsifs :
  - non allergisants, non irritants,
  - non toxiques chez la femme enceinte ou allaitante et le jeune enfant aux doses recommandées sur ces terrains (tableau 3),
  - activité répulsive persistant plusieurs heures,
  - efficacité sur plusieurs espèces d'arthropodes,
  - efficacité en condition expérimentale et sur le terrain,
  - imprégnation des vêtements d'insecticide rémanent.

Chez les voyageurs allant dans les pays tropicaux, la protection personnelle est la principale mesure antivectorielle recommandée, associée à la chimioprophylaxie du paludisme en zones d'endémie (tableau 4).

Tableau 3. Recommandations de bonne pratique des répulsifs chez l'enfant
(SMV - SFP 2010 texte court. Voir 1 et 2 sur le site web recommandé pour le chapitre)

Âge	Nb max d'applications par jour	DEET*[1]	Picaridine	Citriodiol	IR3535[2]
6 mois-âge de la marche	1	10-30 %		20-30 %	20 %
Âge de la marche - 24 mois	2	10-30 %		20-30 %	20 %
24 mois - 12 ans	2	20-30 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %
> 12 ans	3	20-50 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %

* En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %

Tableau 4. Protection personnelle antivectorielle chez le voyageur

Utilisation de moustiquaire de lit imprégnée : - achat avant le départ de moustiquaire pré imprégnée d'insecticide lors de la fabrication - ou utilisation sur place de moustiquaires imprégnées distribuées par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme - ou imprégnation/réimprégnation de moustiquaires standard par un kit de pyréthrinoïde
Utilisation de répulsifs (voir le lien Recommandations SMV SFP 2010 en fin de chapitre)
Port de vêtements couvrants amples et de couleur claire
Port de vêtements imprégnés de perméthrine à la fabrication ou par des kits d'imprégnation/réimprégnation par trempage ou aérosol résistant à plusieurs lavages
Imprégnation des bâches et toiles de tentes de camping par de la perméthrine
Utilisation d'aérosols insecticides dans les chambres aux ouvertures munies de grillage anti-insectes ou climatisées

4.3. Lutte collective

- Lutte chimique : pulvérisation d'insecticides sur les gîtes terrestres et épandage de larvicides dans l'eau (tableau 2).
- Lutte mécanique : piégeage des insectes avec ou sans insecticides (glossines), suppression mécanique des gîtes larvaires (glossines).
- Lutte biologique respectant la chaîne alimentaire : utilisation de poissons ou de crustacés larvivores, de bactéries (*Bacillus thuringiensis*), de virus (Baculovirus) tuant les larves ou les vecteurs ou bien de champignons attaquant la paroi des insectes.
- Lutte génétique par lâchés d'insectes mâles stériles.
- Lutte intégrée associant plusieurs des méthodes précédentes.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV) :
http://www.cnev.fr/

Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs. OMS. Guide de l'Instructeur :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieII.pdf

Guide du stagiaire :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieI.pdf

Utilisation mondiale des insecticides pour le contrôle des maladies vectorielles. OMS 2007 :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_NTD_WHOPES_GCDPP_2007.2_eng.pdf

Avis de l'ANSES sur le DEET :
http://www.afsset.fr/index.php?pageid=2823&parentid=424

Protection personnelle antivectorielle. Recommandations de Bonne Pratique. 2010 SMV SFP.

Texte court :
http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf

Livret interactif :
http://www.medecine-voyages.fr/detail_document.php5?id=188

WHO pesticide evaluation scheme (WHOPES) :
http://www.who.int/whopes/en/#

Institut de Recherche pour le Développement (IRD UR016) :
http://www.ird.fr

Priorités en infectiologie tropicale Organismes impliqués dans la lutte contre les infections tropicales Programmes nationaux et internationaux

En infectiologie tropicale, les maladies bactériennes, virales, parasitaires ou mycosiques sont indissociables car elles se transmettent selon des modalités voisines ou communes, leurs symptômes sont volontiers identiques, leur diagnostic repose sur des méthodes anatomo-cliniques et biologiques voisines, leur prévention (asepsie, vaccination) et leur traitement reposent sur les mêmes principes (chimiothérapie).

1. Priorités en infectiologie tropicale

1.1. Facteurs influençant la fréquence des infections tropicales

La plupart des maladies infectieuses observées dans les pays tempérés atteignent aussi les habitants des zones tropicales (maladies cosmopolites : infections de l'enfance, grippe, SIDA…), d'autres infections sont endémiques ou épidémiques dans les zones tropicales du fait :

- de la présence de vecteurs (paludisme, leishmanioses, filarioses, arboviroses, trypanosomoses) ou de réservoirs animaux sauvages (trypanosomoses, leishmanioses) ou domestiques (charbon, rage, hydatidose) propres à ces zones ;
- de conditions climatiques chaudes et souvent humides propices à la survie de micro-organismes dans le milieu extérieur (parasites, champignons) ;
- du faible niveau de vie des populations contraintes de vivre dans un milieu d'hygiène rudimentaire favorisant le péril fécal (parasitoses intestinales, diarrhées infectieuses, hépatites A et E, poliomyélite), la promiscuité (tréponématoses, trachome, infections sexuellement transmissibles, hépatite B), les ectoparasites (gale, pédiculose), le contact avec des vecteurs, les contaminations par l'eau et les aliments pollués (choléra, intoxications alimentaires, brucellose) et les malnutritions aggravant les infections (rougeole, tuberculose, SIDA, etc.) ;
- de l'exclusion géographique, économique, sociale ou politique d'une partie importante de la population ne bénéficiant pas d'hygiène, de vaccinations, de diagnostics médicaux précoces, de sérothérapie et de médicaments anti-infectieux, que ce soit en milieu urbain ou rural ;
- d'une croissance démographique spectaculaire en Afrique, allant de pair avec l'urbanisation galopante, phénomènes qui risquent d'aggraver la pauvreté, de renforcer la promiscuité et de plonger un nombre important de personnes dans la vulnérabilité.

Pour ces raisons, les maladies infectieuses sont plus nombreuses, plus fréquentes et plus graves dans les pays tropicaux que dans les pays tempérés et le rôle du milieu y est prépondérant. Les oscillations climatiques (El Nino/La Nina) et le réchauffement de la planète sont susceptibles de faciliter la propagation des infections en influençant, en particulier, la distribution et le volume des vecteurs.

Cependant, le facteur « niveau de vie » est plus important que le critère géographique et climatique comme le montre la disparition de maladies « tropicales » dans des zones privilégiées comme les petites Antilles, les îles du Pacifique et certains pays d'Amérique du Sud ou d'Asie. A l'inverse, des pays situés hors de la zone intertropicale sont concernés par des maladies classiquement tropicales du fait de conditions géographiques particulières ou de la pauvreté (Asie centrale, ex républiques du sud de l'URSS). L'importance du facteur « niveau de vie » est une des raisons de considérer bon nombre d'infections tropicales comme des maladies de la pauvreté et de remplacer le terme de « médecine tropicale » par celui de « santé internationale » centrée sur une prise en charge mondialisée d'infections touchant le tiers monde mais aussi le quart monde des pays industrialisés.

La connaissance du niveau et du mode de vie des populations, du biotope qui les entoure, de leur statut immunitaire et de leur culture est fondamentale pour la prévention, le diagnostic et la prise en charge des maladies infectieuses tropicales ainsi que pour une meilleure compréhension des déterminants de la propagation de ces maladies, nécessaire à l'élaboration de stratégies pertinentes, adaptées et ajustées selon les contextes culturels et sociaux, environnementaux, démographiques et économiques.

1.2. Mortalité par maladies infectieuses

Dans les pays en développement (PED), la mortalité générale est due avant tout aux maladies infectieuses qui l'emportent sur les maladies cardiovasculaires et dégénératives ainsi que sur les cancers alors que, dans les pays du Nord, la mortalité est d'abord due aux maladies cardiovasculaires, aux cancers, aux pathologies respiratoires chroniques et aux maladies dégénératives. Le SIDA reste la première cause de mortalité de l'adulte jeune dans les PED, particulièrement en Afrique où 70 % des nouvelles infections à VIH se produisent.

La mortalité par maladies infectieuses touche essentiellement les enfants de moins de 5 ans dans les PED (diarrhées, pneumopathies, paludisme, maladies évitables par la vaccination). En épidémiologie des infections tropicales, le taux de mortalité infanto-juvénile (0-5 ans) est donc un bon indicateur du poids des maladies infectieuses dans un pays et des politiques sanitaires visant à les réduire (prise en charge intégrée des maladies de l'enfance, programme national de lutte contre le paludisme, distribution des sels de réhydratation orale (SRO), promotion de l'allaitement maternel, vaccination…). Les succès de ces programmes ont permis de réduire la mortalité générale et d'augmenter l'espérance de vie jusqu'à l'apparition de la pandémie de VIH/SIDA au début des années 1980.

Chez les adultes, la mortalité par maladies infectieuses est liée dans les PED à l'infection par le VIH/SIDA (en Afrique subsaharienne, 1,1 million de personnes sont décédées de causes liées au sida en 2013 mais entre 2005 et 2013 ce nombre a chuté de 39 %), à la tuberculose, aux infections maternelles périnatales contre lesquelles sont dirigés les programmes nationaux de lutte contre le SIDA (PNLS), la tuberculose (PNLT), les actions de santé maternelle et infantile (SMI) et de santé de la reproduction. Dans de nombreux pays d'Afrique, la pandémie de VIH/SIDA a réduit le gain d'espérance de vie induit par la réduction de la mortalité infanto-juvénile.

La mortalité maternelle et la mortalité par avortement restent importantes dans les PED, surtout en Afrique. La mortalité maternelle dépend de facteurs infectieux (fièvres puerpuérales, paludisme, infections des fistules vésico-vaginales…) et non infectieux (dystocies, éclampsie, anémie…) et elle représente un excellent indicateur du niveau d'efficacité des structures des santé d'un pays dans leur ensemble. Ceci explique que la réduction de la mortalité maternelle, priorité mondiale, repose sur de multiples actions de santé mais aussi d'éducation et d'équipement (voir le chapitre « Infections puerpérales »).

1.3. Fardeau des maladies infectieuses et non infectieuses en milieu tropical

La lutte contre les séquelles invalidantes des maladies infectieuses concerne aussi bien les maladies de l'enfance (poliomyélite, méningites, tréponématoses non vénériennes, mal de Pott, trachome, noma...) que celles de l'adulte (infections sexuellement transmissibles, tuberculose, hépatites virales, lèpre, infections chez les diabétiques...). Les maladies transmissibles sont une cause importante de perte d'années de vie corrigées du facteur invalidité ou AVCI.

Le rapport infections/maladies non transmissibles évolue rapidement dans les PED du fait du poids grandissant des maladies non transmissibles venant s'ajouter aux maladies infectieuses, mettant une pression sans précédent sur les systèmes de santé du fait de la croissance démographique, systèmes d'autant plus fragilisés que les ressources humaines, matérielles et financières, nationales ou internationales, sont d'ores et déjà très insuffisantes. A l'échelle mondiale le SIDA, la tuberculose et le paludisme tuent quatre millions de personnes alors que les maladies non transmissibles tuent plus de 35 millions de personnes, dont 80 % dans les pays PED.

Du fait de l'urbanisation, de la croissance démographique, du vieillissement de la population, de la mondialisation économique, de l'extension des voyages internationaux, des transformations écologiques liées au réchauffement climatique, à l'agriculture et à l'industrialisation et des conflits régionaux, les PED sont confrontés à un véritable cumul des risques infectieux. Ils ont maintenant à faire face à trois fardeaux :

- les infections classiques liées au milieu tropical (grandes endémies tropicales comme le paludisme, la bilharziose, l'onchocercose, la tuberculose, la peste, la lèpre...) dont certaines augmentent à l'occasion des conflits prolongés (typhus, paludisme épidémique, choléra) ;
- les infections liées à l'urbanisation et au vieillissement, infections sexuellement transmissibles (IST), infections respiratoires des adultes jeunes et des personnes âgées, infections chez les diabétiques...) ;
- les infections émergentes ou ré émergentes : infections nouvelles, ou réapparues, ou devenues résistantes, ou dont l'incidence a augmenté au cours des dix dernières années ou risquant d'augmenter dans un prochain avenir (arboviroses, fièvres hémorragiques africaines, zoonoses respiratoires, tuberculose XDR, bactéries communautaires ou hospitalières multi résistantes...).

1.4. Maladies émergentes tropicales

Leurs mécanismes et les facteurs les favorisant sont importants à identifier pour en assurer la prévention (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Mécanismes d'émergence ou de réémergence des infections
Réémergence de maladies épidémiques anciennes (diphtérie, peste, choléra)
Identification nouvelle d'agents pathogènes au cours de maladies connues (*Helicobacter pylori*)
Identification nouvelle de pathologies dues à des agents pathogènes déjà connus (endocardite à *Coxiella*)
Émergence de nouveaux modes de transmission (aérosols et *Legionella*, greffe et prions)
Émergence de nouveaux agents infectieux (VIH, *B. henselae, H. pylori,* crypto et microsporidies, *Cyclospora*)
Changements d'écosystème : contact avec des micro-organismes inhabituels (fièvres hémorragiques africaines, arboviroses)
Acquisition de nouveaux instruments de diagnostic et d'épidémiologie (biologie moléculaire, charge virale, réseaux de surveillance et d'alerte épidémique, systèmes d'information sanitaire et de suivi, évaluation des interventions de prévention et de prise en charge)

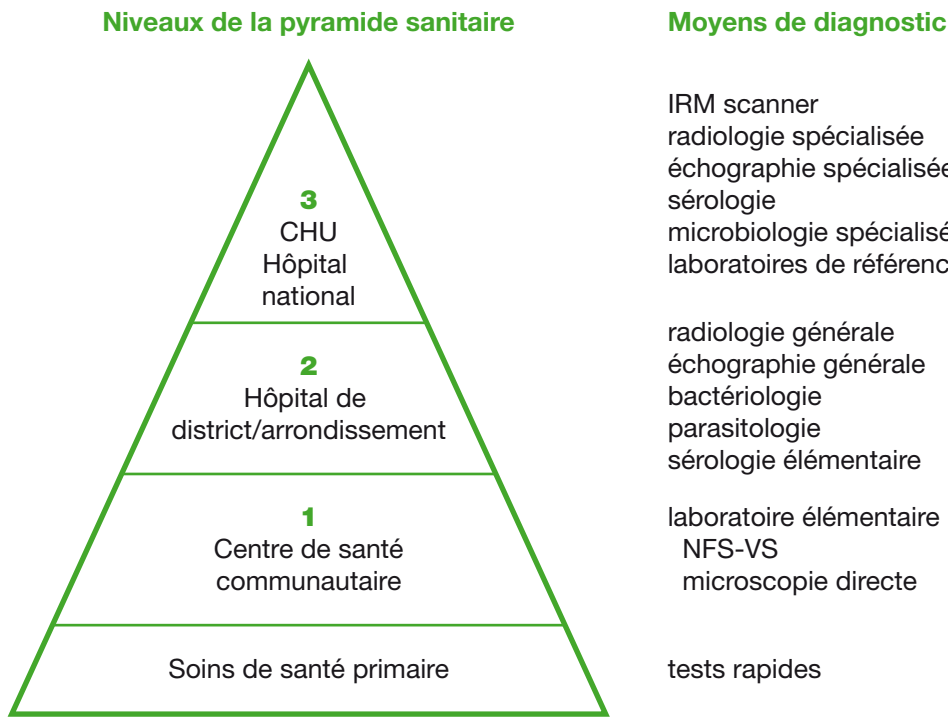
Tableau 2. Facteurs favorisant l'émergence ou la réémergence des infections
Modification de la vie sociale, de la sexualité, augmentation de la promiscuité
Croissance démographique, des migrations, des voyages internationaux et des transports collectifs
Migrations campagne-ville, régionales et mondiales, guerres, réfugiés
Augmentation du voyage des marchandises et des animaux
Modification des comportements et des régimes alimentaires
Internationalisation de la distribution alimentaire, restauration collective
Augmentation et diffusion de la transfusion
Développement de la chirurgie de pointe et des centres de réanimation
Développement mondial des centres de réanimation, abus des antibiotiques
Adaptation des micro-organismes, acquisition de facteurs de virulence et de résistance
Modification de la biologie des vecteurs, réchauffement climatique
Pauvreté, hygiène précaire
Baisse de la surveillance épidémiologique et des taux de couverture vaccinale
Modifications climatiques et écologiques, nouvelles « niches écologiques »
Baisse de la nuptialité, de la mortalité, vieillissement des populations
Augmentation des immunosuppressions
Diminution des populations isolées, accroissement des groupes de population
Raréfaction de l'eau potable, augmentation des ordures, pollution
Élevage intensif, émergence de zoonoses touchant l'homme
Extension des loisirs exposant aux zoonoses, contacts étroits avec des animaux domestiques

1.5. Niveaux de prise en charge des infections tropicales

Afin de maîtriser les maladies infectieuses dans les PED, la tendance actuelle est :

- d'intégrer les programmes de lutte contre les maladies infectieuses à l'ensemble des piliers des systèmes de santé (gouvernance, information sanitaire, personnels, services de soins, médicaments et financement) afin d'éviter la redondance des moyens humains et matériels, d'y faire participer tous les personnels de santé et d'améliorer l'accès au soin des populations exclues par l'isolement ou la pauvreté ;
- d'adapter ces programmes aux différents niveaux et moyens de diagnostic de la pyramide sanitaire (figure 1) ;
- de développer les politiques d'anti-infectieux et de laboratoires de diagnostics essentiels ;
- de promouvoir la participation de la population à la prévention et à la prise en charge des infections par l'information, l'éducation et la communication (IEC) et les méthodes d'apprentissage des changements de comportement.

Figure 1. Moyens de diagnostic des maladies infectieuses aux différents niveaux de la pyramide sanitaire



2. Organismes impliqués dans la lutte contre les infections tropicales, programmes nationaux et internationaux

2.1. Évolution des stratégies mondiales concernant la santé internationale

Face aux maladies tropicales et à l'évolution des profils épidémiologiques des PED, notamment en Afrique, les stratégies mondiales se sont structurées comme suit :

- En 2000 plus de 180 pays et institutions ont signé la Déclaration du Millénaire à l'origine de huit objectifs du millénaire pour le développement (OMD). Trois de ces objectifs prévoyaient la réduction de la mortalité infantile (OMD 4), la réduction de la mortalité maternelle (OMD 5), et de combattre « le SIDA, le paludisme et les autres maladies » (OMD 6). L'année 2015 a été celle de l'échéance de l'atteinte des OMD (cf. le rapport d'évaluation 2015 des Nations Unies via le lien en référence) et de l'engagement des Etats de l'OCDE à consacrer 0,7 % de leur RNB à l'Aide publique au développement. Certaines dispositions engagent les gouvernements et l'industrie pharmaceutique à rendre plus accessibles les médicaments pendant que l'Organisation Mondiale du Commerce prévoient de nouvelles dispositions relatives à la propriété intellectuelle (ADPIC).

- Pour financer la réalisation des OMD, les institutions et les mécanismes de financement se sont diversifiés tout au long des années 2000 :
  - du côté de l'aide bilatérale, l'aide projet a été diminuée au profit de l'aide sectorielle santé et de l'aide budgétaire générale (mécanismes privilégiés par le Royaume Uni et la Commission européenne) ;
  - à l'initiative du G8 et de Kofi Annan, le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme a vu le jour en 2002, alors que le Royaume Uni a joué un rôle moteur dans la création de l'Alliance pour la vaccination et l'immunisation et de l'International Health Parntership ; de son côté la France a impulsé la création de la taxe sur les billets d'avion pour financer UNITAID.
- La décennie 2000-2010 a été celle des partenariats public-privé mondiaux et des financements innovants qui deviennent l'instrument de financement clé de l'aide au développement. Notons aussi la contribution importante du gouvernement américain, au travers de l'USAID, des programmes de l'initiative PEPFAR (President emergency programme for AIDS relief) et des fondations Bill et Melinda Gates et Clinton, respectivement destinés à la lutte contre le SIDA dans les pays et régions du monde les plus concernés et à l'amélioration de la couverture vaccinale, à tel point que les financements de la fondation Gates sont supérieurs aux budgets de l'OMS.
- Les acteurs de la santé, au Nord plus encore qu'au Sud, se multiplient et se diversifient tout au long des années 2000, au point que la communauté internationale se dote des principes d'efficacité de l'aide et d'harmonisation au travers de la Déclaration de Paris en 2005, de l'Agenda d'Accra en 2008 (associant la société civile) et du forum de haut niveau de Busan en 2011 (à l'origine d'une déclaration conjointe avec le secteur privé industriel et commercial).
- L'évolution de cette architecture de l'aide internationale au développement soulève un certain nombre de questions :
  - la santé n'est pas un secteur choisi en priorité dans le cadre des politiques de développement, que ce soit à l'échelle nationale ou internationale : 6 pays en Afrique ont atteint l'engagement, promis à Abuja en 2001, de consacrer 15 % de leurs budgets publics à ce secteur ; 3 % du Fonds européen de développement sont consacrés à financer ce secteur dans les Etats d'Afrique, des Caraïbes et du Pacifique, là (Afrique) où la réalisation des OMD est la plus en retard. L'aide mondiale en faveur de la santé a bien augmenté dans l'ensemble, mais sans que sa répartition par pays n'ait été fondée sur l'ampleur des maladies, le niveau de population, la sélection d'interventions pertinentes et efficientes, ou d'autres critères objectifs. De tout cela résulte une aide qui contribue effectivement à développer une offre de services (dépistage, prévention, traitement) pour une proportion de personnes éligibles, sans que l'impact (incidence et mortalité) n'en soit vraiment affecté.
  - les maladies non transmissibles ne figurent pas dans les OMD, ce qui nuit à la mise en œuvre d'interventions de prévention et d'organisation des services de santé, ou d'activités intersectorielles, pour en réduire en urgence la diffusion et les conséquences médicales et économiques dans des pays déjà très contraints.
  - les pays font face à une demande de soins très lourde pendant que les personnels de santé manquent, confrontés à des conditions de vie et de travail démotivantes face auxquelles les réponses nationales et internationales peinent à trouver des solutions concrètes.
  - certaines études révèlent que les financements spécifiquement dirigés contre les maladies sont à l'origine de dysfonctionnements des systèmes de santé dans leur ensemble, et surtout, ce qui est moins discuté, d'une iniquité entre malades, ceux souffrant de fièvre typhoïde, ou celles souffrant de complications obstétricales, n'étant pas certains d'accéder à un traitement simple là où les médicaments antirétroviraux et les capacités à réaliser des charges virales sont disponibles.
  - la communauté internationale, pays et institutions, n'a pas veillé à équilibrer (entre maladies et systèmes) les financements à l'échelle nationale, de sorte que l'on se retrouve aujourd'hui à discuter de modifier le mandat des initiatives mondiales pour inclure la santé maternelle ou d'autres maladies quand il revient aux pays, aux agences de l'ONU, aux bailleurs bilatéraux, et à la Commission européenne ou à la coopération américaine ou à la Banque mondiale, de s'engager davantage sur les appuis systèmes.

2.2. Organismes et programmes internationaux

La lutte contre les infections tropicales a été historiquement menée au niveau international par les agences des Nations Unies. Elles se sont progressivement associées aux grandes organisations non gouvernementales, aux fondations, aux organismes de développement nationaux et régionaux, à l'industrie pour des initiatives concernant la formation, la recherche, la prise en charge et la prévention d'infections tropicales ciblées ou de domaines de la santé touchant, entre autre, les infections tropicales.

- Le Programme spécial de recherche et de développement concernant les maladies tropicales (TDR) de l'OMS centre ses actions depuis 1975 sur les infections tropicales prioritaires avec l'aide de l'UNICEF, du PNUD et de la Banque Mondiale.
- L'ONUSIDA guide et mobilise les pays en vue de mettre en place un accès universel à la prévention, au traitement, aux soins et à l'appui en matière de VIH.
- Le GIP Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en réseau (ESTHER) cible ses actions sur la collaboration des médecins du Nord et du Sud pour une prise en charge efficace du VIH-SIDA. Le fonds américain U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) soutient les programmes de lutte contre le VIH-SIDA. De nombreux autres organismes internationaux (UNICEF), associations (ARCAT Sida, Coalition PLUS…) et fondations (Solthis, Mérieux, Nelson Mandela) sont engagés dans la lutte contre le SIDA dans les pays tropicaux.
- En matière de paludisme, l'initiative « Faire Reculer le Paludisme » (Roll Back Malaria) coordonne la stratégie mondiale contre le paludisme. L'initiative multilatérale sur le paludisme (MIM), en lien avec le programme TDR, développe depuis 1997 des recherches et des outils de contrôle du paludisme en Afrique. MMV (Medecine for Malaria Venture) a pour mission la découverte, le développement et la mise à disposition d'antipaludiques. Des laboratoires du Nord (Institut Pasteur de Paris, Walter Reed Army Institute of Research et National Institute of Allergy and Infectious diseases américains) comme du Sud (Malaria Research and Training Center (MRTC) de Bamako, Université Mahidol Oxford de Bangkok) travaillent sur la détection des résistances et la mise au point de nouvelles molécules et de vaccins antipaludiques.
- Le partenariat Stop TB regroupe depuis 2001 un millier de partenaires (Organismes Non Gouvernementaux (ONG), universités, organismes internationaux et gouvernementaux) dans une centaine de pays pour mener la lutte contre la tuberculose. Tuberculose Vaccine Initative est un consortium visant à développer des vaccins contre la tuberculose.
- La lutte contre la maladie de Chagas a progressé depuis les années 1990 grâce à la lutte antivectorielle et antiparasitaire en Amérique latine menée dans le cadre du Pacte Andin et de l'initiative intergouvernementale amazonienne, avec l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS/PAHO), bureau régional de l'OMS, impliqué aussi dans de nombreux programmes de lutte contre les infections tropicales et les interventions en cas d'épidémie (choléra à Haïti).
- Le programme africain de lutte contre l'onchocercose APOC, financé par la Banque Mondiale, a remplacé l'OCP et couvre désormais 19 pays.
- GAVI (Global Access for Vaccination and Immunisation) est un consortium d'organismes finançant le développement de la vaccination dans les PED. Le Projet Vaccins Méningite (MVP), partenariat entre l'OMS et PATH a pour objectif le développement de nouveaux vaccins contre la méningite comme le MenAfriVac.
- L'action de Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) concerne le développement de traitements contre les « maladies orphelines » (leishmanioses, maladie du sommeil, maladie de Chagas), le paludisme et récemment le SIDA pédiatrique et les filarioses.
- La lutte contre la lèpre est menée par un programme de l'OMS, la Fédération internationale des organisations de lutte contre la lèpre (ILEP) regroupant 14 membres de 12 pays différents, l'Association Internationale contre la Lèpre (ILA) et la Fondation Raoul Follereau impliquée aussi dans la lutte contre l'ulcère Buruli.
- L'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE, ex Office International des Epizooties), organisation intergouvernementale, est chargée depuis 2003 d'améliorer la santé animale dans le monde et participe ainsi à la lutte contre les zoonoses pouvant toucher l'homme.
- La surveillance des maladies infectieuses épidémiques tropicales et leur diagnostic en urgence repose largement sur les compétence en microbiologie et en épidémiologie des Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) du ministère de la santé américain, des centres de référence de l'Institut Pasteur

de Paris et du réseau international des 32 Instituts Pasteur et instituts associés répartis dans le monde. La surveillance des maladies d'importation au Nord chez les migrants et les voyageurs est utile au dépistage précis des infections tropicales présentes au Sud. Elle est assurée entre autre par les CDC aux États-Unis, le réseau GeoSentinel, l'Institut de Veille Sanitaire et le Centre National de Référence du Paludisme en France, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) de Stockholm.

- De grandes fondations comme le Welcome Trust anglais, soutiennent des travaux de formation et de recherche concernant les infections tropicales ; certaines produisent aussi des vaccins comme la fondation Oswaldo Cruz du Brésil, impliquée dans la lutte contre le paludisme, la maladie de Chagas et la fièvre jaune.
- En Afrique, l'Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC) de Yaoundé a une activité d'expertise, de recherche et de formation sur les maladies tropicales de cette région. Le Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), doté d'une unité de primatologie, cible ses actions sur les parasitoses, les rétrovirus, les virus émergents et les milieux écologiques modulant les infections tropicales.
- Des unités de recherche de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) sont dédiées au VIH-SIDA, aux maladies vectorielles, aux infections tropicales de la mère et de l'enfant et aux milieux tropicaux favorisant le infections tropicales.
- Les instituts de médecine tropicale comme la Liverpool School of Tropical Medecine et la London School of Tropical Medicine and Hygiene, l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, l'Institut tropical et de santé publique suisse, l'Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale (IENT) de Limoges, l'Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée (IMEA) de Paris, l'Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED) de Bordeaux, ont des programmes de formation et de recherche concernant les infections tropicales dans leurs sites européens mais aussi au niveau des sites correspondants dans les pays tropicaux.

2.3. Programmes nationaux

- La plupart des pays tropicaux ont développé des programmes nationaux de lutte contre les maladies infectieuses avec l'appui d'organismes internationaux, d'ONG et de centres de référence nationaux, régionaux ou internationaux : Programme National Lutte contre le SIDA (PNLS), Initiatives nationales d'accès au antirétroviraux, Programme National de Lutte contre les IST (souvent lié au PNLS), Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Programme Elargi de Vaccination (PEV) et selon l'épidémiologie locale, programmes de lutte contre la maladies du sommeil, la maladie de Chagas, la bilharziose, les filarioses, les distomatoses, l'ulcère de Buruli…
- Les principales difficultés de ces programmes concernent la pérennité de leur financement et l'intégration aux autres programmes ou activités du système de santé du pays.
- Ils s'appuient sur des laboratoires nationaux dont certains sont des centres collaborateurs de l'OMS et des services de santé publique capables d'assurer la surveillance, l'alerte et la réponse face aux épidémies (méningite, choléra, arboviroses…).

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Organisation des Nations Unies : www.un.org

OMS : www.who.int

TDR : www.who.int/tdr

PAHO/OPS : www.paho.org/hq

ONUSIDA : www.unaids.org

UNICEF : www.unicef.org

FNUAP : www.unfpa.org

Banque mondiale : www.worldbank.org

Fonds mondial : www.theglobalfund.org

Rapport OMD des Nations Unies : www.un.org

OMD : www.un.org/fr/millenniumgoals/

ODD : www.undp.org/content/undp/fr/home/mdgoverview/post-2015-development-agenda.html

Stop TB : www.stoptb.org/

DNDi : www.dndi.org/index.php/overview-dndi.html?ids=1

UNITAID : www.unitaid.eu

MMV : www.mmv.org/

MIM : www.mimalaria.org/fr/

Alliance GAVI : www.gavialliance.org

Projet Vaccins Méningite : www.meningvax.org/fr/mission.php

PATH : www.path.org/

TBVI : www.tbvi.eu/

ILEP : www.ilep.org.uk

ILA : www.leprosy-ila.org

Coopération française : www.diplomatie.gouv.fr et www.afd.fr

ESTHER : www.esther.fr et www.esther.eu

IRD : www.ird.fr/

InVs : www.invs.sante.fr/

CNR paludisme français : www.cnrpalu-france.org

Institut Pasteur de Paris : www.pasteur.fr

Fondation Mérieux : www.fondation-merieux.org/?lang=fr

Fondation Raoul Follereau : www.raoul-follereau.org

Réseau de surveillance des résistances microbiennes : www.pasteur-international.org/FSP/index.html

IMEA : www.imea.fr/

IENT : www.unilim.fr/ient/

IFMT de Vientiane : www.ifmt.auf.org/

ISPED : www.isped.u-bordeaux2.fr/

OCEAC : www.oceac.org

CIRMF : www.ird.fr/les-partenariats/principaux-partenaires-scientifiques/afrique-de-l-ouest-et-centrale/cameroun/cirmf

Réseau international des Instituts Pasteur : www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-international/reseau-international-des-instituts-pasteur

Commission européenne : www.europa.eu

EDCTP : www.edctp.org/

E-CDC : www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx

OCDE : www.oecd.org rubrique développement/efficacité de l'aide

PEPFAR : www.pepfar.gov/about/index.htm

Fondation Bill and Melinda Gates : www.gatesfoundation.org

CDC : www.cdc.gov/fre/

NIH et NIAID (paludisme) : www.niaid.nih.gov/topics/Malaria/Pages/default.aspx

Walter Reed Army Institute of Reserch (paludisme) : http://wrair-www.army.mil/ReAndDevelop_InfectDisRe_MalariaResearch.aspx

GeoSentinel (CDC ISTM) : www.istm.org/

London School of Hygiene and Tropical Medicine : www.lshtm.ac.uk/itd/

Liverpool School of Tropical Medicine : www.lstmliverpool.ac.uk/

Welcome Trust : www.wellcome.ac.uk/

Institut de médecine tropicale d'Anvers : www.itg.be/itg/

Institut tropical et de santé publique suisse : www.swisstph.ch/fr/

Université Mahidol Bangkok : www.mahidol.ac.th/

Fondation Oswaldo Cruz : www.fiocruz.br/

Ouvrage «Santé mondiale. Enjeu stratégique, jeux diplomatiques» :

http://www.pressesdesciencespo.fr/fr/livre/?gcoi=27246100325270

Apports d'une démarche anthropologique à la prévention et à la prise en charge des maladies infectieuses

La plupart des pathologies infectieuses se déploient dans des contextes de grande pauvreté. Si le trachome, la tuberculose, le paludisme, les diarrhées, les dermatoses, les infections respiratoires aiguës ou l'infection par le VIH, ebola ou le chikungunya sont des pathologies médicalement définies, elles n'en sont pas moins - et d'une certaine manière avant tout - des maladies de la pauvreté et des révélateurs d'inégalités socio-économiques.

Les données épidémiologiques reflètent la diversité des conditions de vie et objectivent des inégalités sociales et d'usages des espaces. Par exemple, la prévalence des diarrhées varie de 14 % à plus de 20 % entre deux quartiers, plus ou moins favorisés, de la ville de Nouakchott.

C'est pourquoi, s'il est indispensable de soigner, il faut aussi se méfier de ne pas naïvement et abusivement « sanitariser » le social. Assurer la santé et prévenir le risque infectieux sont largement corrélés à des questions d'équité, de qualité des espaces vécus, d'éducation, et *in fine* d'accès aux soins.

Dans le monde, près de 900 millions de personnes n'ont pas accès à l'eau potable et 2,6 milliards n'ont pas accès à des équipements sanitaires salubres. Près de 20 % de la population mondiale pratique la défécation en plein air, avec pour conséquence quelques 300 millions de tonnes d'excréments humains qui polluent chaque année les eaux propres. Dans le monde près de 800 millions d'adultes sont analphabètes.

Cette situation socio-sanitaire est directement responsable de l'importance des maladies d'origine hydrique comme les schistosomoses et des maladies à transmission vectorielle comme le paludisme et la dengue.

De même, une analyse historique du paludisme souligne combien cette pathologie est enchâssée dans de vastes mouvements démographiques allant, pour ne citer que deux époques, de la traite négrière et aux transformations concomitantes de l'agriculture américaine jusqu'à l'histoire récente des difficultés de l'urbanisation dans les pays en voie de développement.

Globalement, le changement des écosystèmes, les modifications des rapports sociaux, la crise des Etats et certaines situations de guerre construisent les contextes variables de l'émergence et de la diffusion des maladies infectieuses. C'est pourquoi, s'il faut bien évidemment soigner ou vacciner, il ne faut pas oublier que la clé de la lutte contre les maladies infectieuses se trouve dans la mise en œuvre de programmes intersectoriels associant urbanistes, agronomes, éducateurs, vétérinaires et soignants.

De plus, des recherches d'épidémiologie historique montrent que la baisse importante de la mortalité enregistrée depuis deux siècles grâce au recul des principales maladies infectieuses a eu lieu avant la mise au point de thérapies médicales efficaces. Tous ces points soulignent l'importance de réponses globales en termes de délivrance des biens publics essentiels comme l'eau, l'assainissement et l'éducation notamment des femmes.

Une première tâche consiste à analyser ces dimensions économiques et sociopolitiques composant les socles - les déterminants - du pathologique.

Par ailleurs, plus spécifiquement, bien des actions sanitaires pourraient être améliorées en adaptant l'offre médicale aux contextes sociaux locaux.

Pour ces deux thématiques, quelques « outils » anthropologiques sont indispensables.

1. L'approche anthropologique

L'approche anthropologique se caractérise par la rigueur de ses méthodes d'analyse qualitative.

1. L'usage méthodique de procédures de description permet d'analyser, non pas ce que les acteurs prétendent faire, mais ce qu'ils font concrètement.
2. De constantes variations d'échelle permettent d'analyser comment de larges propositions politiques, économiques ou sanitaires se traduisent concrètement « sur le terrain ».

3. Plutôt qu'utiliser des variables pré-construites, il s'agit de saisir les multiples façons dont des acteurs parcourent divers domaines de la réalité sociale, mettant ainsi en connexion des domaines (santé, religion, langue…) qu'une analyse externe n'aurait pas imaginé être liés.
4. L'étude anthropologique est « *actors oriented* », c'est-à-dire s'attache à penser le monde depuis les divers points de vue - souvent contradictoires - des acteurs, et non depuis l'unité nécessairement artificielle que lui confèrent des « grilles statistiques » préconstruites ou des objectifs de développement.

Concrètement, dans le cadre de la prévention et de la prise en charge des malades, ces outils conceptuels et méthodologiques fournis par l'anthropologie doivent permettre (1) de comprendre les liens entre des pratiques sociales et des infections, (2) d'analyser les diverses modalités d'accès aux soins des malades et d'étudier l'observance des traitements, (3) d'améliorer la qualité de l'offre de soins et des interactions entre soignants et populations (4) de proposer des préventions adaptées aux divers contextes socio-économiques et culturels et (5) de comprendre les réactions de certaines populations face à des propositions sanitaires.

1.1. Comprendre les liens entre des pratiques sociales et des infections

Les comportements ayant un impact sur la santé ne sont pas, du point de vue des acteurs, des comportements à finalité sanitaire.

Par exemple, la diffusion du VIH en Afrique est très largement liée à diverses reformulations des relations sociales de sexes et de générations. Dans des situations de précarité, le corps et la séduction fonctionnent comme un capital social qu'il faut utiliser pour survivre mais le corps peut aussi être victime de violences liées au genre.

Dans le cadre de la lutte contre le paludisme, les programmes préconisent, à juste raison sanitaire, l'usage de moustiquaires. Mais, d'un point de vue social, c'est ainsi parler des « manières de lit » : des schèmes d'action incorporés, des normes culturelles qui règlent l'endormissement et font qu'il semble « naturel » de partager sa couche ou de dormir d'une certaine manière. Ainsi, le sommeil de l'enfant est très souvent l'objet d'attention et de protection ; pour cela, il somnole souvent sur une natte à l'air libre, auprès de ses parents durant la veillée pour ne rejoindre un espace couvert qu'au milieu de la nuit.

De même, la chambre et le lit ne sont pas toujours des espaces « autonomisés » correspondant à une activité spécifique. Les lieux correspondent souvent à une superposition d'aires fonctionnelles sur un même espace. Moyennant de réguliers balayages, on mange, on cuisine, et on peut dormir sur le même espace.

Et puis fort simplement, la taille de la famille, le nombre de personnes logées par pièces (parfois des familles de 50 personnes dans une seule unité d'habitation et plus de 10 personnes par pièce) et le nouvel usage des toits en tôle font, que sous certains climats, on ne peut dormir à l'intérieur et surtout pas sous une moustiquaire…

C'est ainsi que pour des raisons affectives, liées à la parenté, au statut de l'enfant ou aux architectures locales, les propositions préventives sont remodelées par le cours ordinaire des choses : jeux des enfants qui déchirent les moustiquaires, chaleur trop grande qui fait qu'on ne dort pas dans la case, intimité sexuelle qui impose l'éloignement des enfants, usages de lits en lattes entre lesquelles s'insinuent les moustiques, droit d'aînesse autorisant l'appropriation de la moustiquaire par les anciens…

De même, dans le domaine de la dermatologie et notamment de la gale, prévenir la maladie implique d'articuler certains préceptes d'hygiène avec des conduites et des modes de vie locaux souvent contraints par l'habitat : partage du lit, dissimulation de la maladie pour des raisons de honte et de pudeur…

Bien des interruptions de traitements (tuberculose, VIH) s'expliquent parce qu'une stigmatisation sociale incite à une dissimulation de son état et donc à s'éloigner des services de santé dès lors que la douleur n'empêche plus un vivre en commun. De même, la lutte contre la transmission du virus Ebola a dû intégrer de multiples dimensions sociales allant du respect des rites funéraires aux interrogations des populations sur la crédibilité de l'Etat.

Enfin, de manière plus prosaïque, à la prévention de la bilharziose s'oppose la nécessité de cultiver du riz, et les luttes politiques locales pour la gestion et le paiement de l'eau limitent souvent son utilisation…

En conclusion, plus qu'à une naïve consécution des actes par des représentations, les comportements résultent des juxtapositions de ces contraintes contradictoires et des diverses « collusions » entre des normes de conduites appartenant à divers domaines sociaux.

Les populations n'ont pas toujours - loin s'en faut - « sanitairement raison » d'agir comme elles le font, elles n'agissent cependant pas sans diverses « raisons ». Connaître les mesures préventives ne signifie pas automatiquement les accepter ni pouvoir les mettre en œuvre.

Dans la plupart des cas, la prise de risque correspond à une tentative de concilier des injonctions - sanitaires, économiques, affectives - contradictoires et l'adoption de nouvelles conduites implique toujours une négociation invisible entre diverses contraintes (économiques, culturelles, familiales, etc.) et des représentations de la maladie.

Il faut comprendre les logiques comportementales des populations avant de vouloir les transformer. C'est pourquoi, l'action sanitaire doit inclure un travail de description des contextes d'intervention, associant des études permettant une quantification des comportements avec des études portant sur les significations que leur accordent leurs auteurs, ainsi que sur les contraintes adverses entre lesquelles ils ont souvent à négocier.

Seules, ces confrontations précises et articulations entre une objectivation des risques et leurs significations sociales peuvent permettre de proposer de définir des « contextes de risque » et des modifications comportementales ayant un sens et une possible application pour les populations.

1.2. Analyser les diverses modalités d'accès aux soins des malades et étudier l'observance des traitements

Dans certains pays du Nord, l'Etat assure une structure assurantielle ayant principalement la forme d'un service public mettant à la disposition du plus grand nombre des biens essentiels qui ne peuvent être pris en charge par des intérêts privés.

C'est pourquoi la question sanitaire est incluse dans celle, beaucoup plus générale, du fonctionnement d'Etats capables d'assurer des conditions de vie décentes, une réglementation et un système de protection sociale à ses citoyens.

Dans des mondes où l'Etat - ou un collectif construit et régi par une réglementation stable s'appliquant à tous- ne peut assurer un minimum de protections sociales, l'individu n'est aidé qu'en fonction de sa participation directe à des communautés « naturelles » - famille, voisinage, collègues… - exerçant une fonction de « protection rapprochée ».

Les conséquences pratiques de cette situation sont importantes. Les possibilités de traitements reposent, le plus souvent, sur une entraide familiale qu'il faut solliciter, et parfois négocier difficilement, pour chaque épisode pathologique. Cet aspect dramatiquement aléatoire des prises en charge influe sur les itinéraires des malades, l'accès aux soins et l'observance des traitements.

Cette précarité pécuniaire associée à certaines interprétations profanes de la maladie incite à user préférentiellement de recours profanes et de « pharmacies par terre » donnant l'illusion d'un traitement « à moindre coût ». Ces différentes contraintes liant l'économie familiale, le statut des personnes et le sens accordé au mal font le lit des arrivées tardives dans les services de santé, des échecs thérapeutiques et des résistances médicamenteuses.

Pour que l'individu puisse réellement faire des projets, passer des contrats fiables, il doit pouvoir prendre appui sur un socle de ressources objectives. Pour pouvoir se projeter dans le futur, y compris « sanitaire», il faut disposer au présent d'un minimum de sécurité. Comment anticiper des préventions lorsque chaque lendemain est incertain ?

1.3. Améliorer la qualité de l'offre de soin et des interactions entre soignants et populations

L'échange d'informations sanitaires implique toujours une traduction entre un vocabulaire technique médical utilisé par le médecin et un ensemble de représentations profanes de la maladie. Cette différence des systèmes de références est à l'origine de bien des difficultés d'intercompréhension entre les équipes soignantes et les populations. Ceci d'autant plus que dans nombre de pays, la langue scientifique diffère de celle utilisée quotidiennement par le plus grand nombre pour s'exprimer.

Le dialogue sanitaire impose de multiples interprétations et adaptations entre des termes présentés dans un langage populaire et d'autres dans une langue médicale articulée parfois dans un idiome extérieur au pays. Ce dialogue peut alors être décrit comme la confrontation de deux codes opérant des classifications différentes des pathologies.

Certaines maladies distinguées par le discours médical peuvent être conçues par les populations comme ne constituant qu'une seule entité morbide. Réciproquement, divers signes cliniques définissant un seul syndrome médical peuvent être distingués par les populations comme autant de maladies différentes.

Par exemple dans les langues mandingues (parlées en Afrique de l'Ouest par environ 20 millions de personnes), le terme *sayi* subsume un ensemble de maladies (hépatite, cancer du foie, paludisme, VIH…) susceptibles de s'exprimer par un ictère. Dès lors, le traitement proposé pour traiter une pathologie précise peut éventuellement être transféré à toute autre maladie ayant des symptômes apparemment semblables. De façon similaire, l'amélioration « traditionnellement » obtenue de certains symptômes pourra être interprétée comme attestant une réelle compétence profane pour traiter toutes pathologies présentant une sémiologie proche.

Faute d'analyser scientifiquement ces interprétations profanes de la maladie (ces représentations populaires) et des traitements, entre les équipes sanitaires et les populations, les confusions sont plus la règle que l'exception. Qu'il suffise d'évoquer le paludisme confondu avec toute fièvre, le trachome uniquement perçu en son stade ultime de trichiasis, le SIDA s'exprimant sous l'aspect d'autres maladies ou la tuberculose souvent confondue en son début avec une simple toux. Or, les populations ne peuvent s'attacher à prévenir que ce qu'elles nomment et comprennent.

L'instauration de ce dialogue est une lourde tâche, et le monde compte, plus de 6 000 langues. Mais, « pas moyen de dialoguer sans se comprendre », et une équipe de santé ne peut espérer instaurer un réel échange avec les populations sans inclure ce travail d'ethnolinguistique dans ses activités.

Une large part du travail de prévention secondaire et de prise en charge des maladies infectieuses repose sur ces pratiques quotidiennes de soins et seul un travail opiniâtre, lent et modeste peut permettre d'instaurer d'indispensables cultures de service. C'est en améliorant l'offre de santé et sa crédibilité que l'on peut espérer réduire et maîtriser le risque infectieux.

1.4. Proposer des préventions adaptées aux divers contextes socio-économiques et culturels

De nombreuses actions de santé se présentent sous la forme de « projets » utiles, mais malheureusement aussi nombreux que « verticaux » (ciblés sur une pathologie ou une seule action). Ces programmes – qui parfois malgré leur volonté d'aider désorganisent le fonctionnement quotidien du système de santé – confrontent les populations à la question de la possibilité concrète de leur application et de la synthèse de leurs diverses propositions.

Par exemple, il n'est pas rare que les recommandations sanitaires soient inapplicables (laver son visage et ses mains régulièrement là où l'eau est rare, utiliser des moustiquaires là où l'on dort à une dizaine par chambre…), ou que des femmes, tentant d'effectuer des synthèses entre les messages partiels dont elles sont les « cibles », pensent être vaccinées contre le paludisme, ou craignent d'être « stérilisées » par des antigènes. Bien des échecs des actions de santé s'expliquent autant par les dysfonctionnements internes des actions sanitaires que par ce que l'on présuppose d'une « ignorance » des populations.

C'est pourquoi, sous peine de faire porter la culpabilité des situations et des conduites à risque à ceux qui sont déjà les plus démunis, la prévention ne peut aucunement se limiter à une pratique langagière naïvement nommée « sensibilisation ». Il faut lier des informations à des solutions concrètes et assurer une pérennité des choix sanitaires effectués. Passer de politiques de recouvrement des coûts à diverses gratuités selon les statuts ou les pathologies, puis à une gratuité des soins désorganise les dispositifs sanitaires.

Par ailleurs, il faut, autant que possible, « intégrer » les programmes de lutte et d'éducation, y compris scolaire, contre les maladies infectieuses afin d'éviter la redondance – voire la discordance - des moyens humains et matériels et les incohérences dans les informations diffusées.

2. Objectifs et étapes d'une analyse anthropologique

Les propositions opérationnelles d'une approche anthropologique se résument sous quelques larges rubriques (tableaux 1 et 2) :

1. accroître des actions de co-développement ayant pour but d'améliorer quelques déterminants majeurs de la santé (eau, assainissement, hygiène, habitat) ;
2. aider à la constitution de systèmes de solidarité de « proximité » ;

3. améliorer l'offre de santé ;
4. tenir compte de la complexité linguistique et socioculturelle des contextes d'intervention afin que tout contact avec un service de santé soit l'occasion d'un réel dialogue éducatif avec les populations.

Pour cela, quelques étapes logiques correspondant à ces objectifs doivent être respectées.

Tableau 1. Objectif : Comprendre les conduites pathogènes et l'acceptabilité des préventions	
1	Analyse des problèmes sanitaires ressentis et des raisons de leurs interprétations populaires.
2	Analyse des pratiques populaires ayant un impact sur la santé (point d'eau, toilette, hygiène, nutrition, pratiques sexuelles…).
3	Analyse des programmes de développement intervenant dans la zone sanitaire et ayant un lien avec les déterminants de santé (hydraulique, assainissement, services vétérinaires et agricoles, éducation…).
4	Analyse de l'histoire des interventions de développement sur la zone sanitaire et de leurs effets perçus par les populations.
5	Analyse des perceptions populaires des préventions sanitaires (usage des pompes, des latrines, des moustiquaires, des préventions sexuelles, des diverses dimensions socio-religieuses liées à la mise en œuvre des actions…) et de leur acceptabilité sociale.

Tableau 2. Objectif : Comprendre les conduites de soins	
1	Analyse ethnolinguistique des pathologies ressenties par les populations.
2	Analyse des pratiques de soins populaires concernant ces maladies.
3	Analyse des parcours thérapeutiques des malades (traitements familiaux, « guérisseurs », pharmacies informelles, pratiques magico-religieuses…).
4	Analyse des questions liées à l'accès aux soins (structures décisionnelles, économie familiale…).
5	Analyse des interactions entre soignants et soignés dans les services de santé.
6	Analyse de la compréhension des prescriptions et de l'observance des traitements.
7	Analyse de la qualité des soins ressentis.

Référence bilbiographique concernant ce chapitre :

https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=-JugqPTwkTMC&oi=fnd&pg=PA4&dq=anthropologie+maladies+infectieuses+afrique+yannick+jaffre&ots=dkIlevfViU&sig=R8WzVB7SMDbudCK4IJEm6EPWGmQ#v=onepage&q&f=false

Classification des principales bactéries pathogènes chez l'homme

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

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

Forme	Gram	Culture	Genre	Espèce/sérotype	Particularités
Bacilles	Négatif	Aérobie	*Legionella*	*pneumophila*	Famille des Legionellaceae
			Coxiella	*burnetii*	Intracellulaires
			Pasteurella	*multocida*	Famille des Pasteurellaceae
			Haemophilus	*Influenzae* *ducreyi*	
			Campylobacter	*fetus* *coli* *jejuni*	Famille des Spirillaceae
			Helicobacter	*pylori*	
			Vibrio	*cholerae* *parahaemolyticus*	Famille des Vibrionaceae
			Aeromonas	*hydrophila*	
			Plesiomonas	*shigelloides*	
			Bartonella	*henselae* *quintana* *bacilliformis*	Intracellulaires facultatifs
			Brucella	*melitensis* *abortus bovis* *abortus suis*	Pousse sur milieu au CO_2
			Francisella	*tularensis*	
			Bordetella	*Pertussis* *parapertussis*	
			Calymmatobacterium	*granulomatis*	
			Streptobacillus	*monoliformis*	
			Spirillum	*minus*	
		Anaérobie	*Bacteroides*	*fragilis*	
			Fusobacterium	*necrophorum*	
			Prevotella	*melaninogenica*	

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

Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme

Virus à ARN			
Famille	**Genre**	**Espèce**	**Maladie**
Picornaviridae	Entérovirus	Poliovirus 1,2,3,4	Poliomyélite
		Virus Coxsakie A, B	Infections respiratoires Méningite, éruption, myalgies Myocardite, diarrhée
		Echovirus	
		Entérovirus 68-71	
	Hépatovirus	Virus de l'hépatite A (VHA)	Hépatite
	Rhinovirus	Virus du rhume	Rhino-pharyngite
Caliciviridae	Calicivirus	Norovirus Sapovirus	Diarrhée
Hepeviridae	Hepevirus	Virus de l'hépatite E (VHE)	Hépatite
Astroviridae	Astrovirus	Astrovirus	Diarrhée
Reoviridae	Rotavirus	Rotavirus humains	Diarrhée
Togaviridae	Rubivirus	Virus de la rubéole	Rubéole
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Virus influenza A, B, C	Grippe
Paramyxoviridae	Parainflenzavirus	Virus parainfluenza	Infections respiratoires
	Rubulavirus	Virus des oreillons	Oreillons
	Morbillivirus	Virus de la rougeole	Rougeole
	Metapneumovirus	Virus respiratoire syncitial (VRS)	Infections respiratoires
Rhabdoviridae	Lyssavirus	Virus de la rage	Rage
Coronaviridae	Coronavirus	Coronavirus humains	SRAS, MERS-CoV
Retroviridae	Oncovirus	HTLV-1 et HTLV-2	Hémopathie, neuropathie
	Lentivirus	VIH-1 et VIH-2	SIDA
Deltaviridae	Deltavirus	Virus de l'hépatite D	Hépatite
Alphaviridae	Alphavirus	Virus Chikungunya	Chikungunya
Flaviviradae	Flavivirus	Virus amaril Virus dengue 1, 2, 3, 4 Virus de l'encéphalite japonaise Virus West-Nile Virus Zika Virus de l'hépatite C	Fièvre jaune Dengue Encéphalite Encéphalite Maladie à virus Zika Hépatite
Filoviridae	Filovirus	Virus Marburg Virus Ebola	Fièvre hémorragique Fièvre hémorragique
Arenaviridae	Arenavirus	Virus Lassa Virus Junin Virus Machupo Virus Guanarito Virus Sabia	Fièvre hémorragique

Virus à ARN			
Famille	**Genre**	**Espèce**	**Maladie**
Bunyaviridae	Hantavirus	Virus Hantaan	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal
		Virus Sin nombre	Fièvre hémorragique avec pneumopathie
		Virus andès	Fièvre hémorragique avec pneumopathie
	Nairovirus	Virus Crimée Congo	Fièvre hémorragique
	Phlebovirus	Virus de la vallée du Rift	Fièvre hémorragique

Virus à ADN			
Famille	**Genre**	**Espèce**	**Maladie**
Parvoviridae	Parvovirus	Erythrovirus B19	Mégalérythème ou 5e maladie
Papillomaviridae	Papillomavirus	Papillomavirus	Condylomes vénériens, verrues Cancer col utérus, cancer anal
Papovaviridae	Polyomavirus	Virus JC et BK	Encéphalite (chez VIH)
Adenoviridae	Mastadenovirus	Adénovirus	Infections ORL, conjonctivite
Hepadnaviridae	Hepadnavirus	Virus de l'hépatite B (VHB)	Hépatite
Herpesviridae	Sous-famille des alphaherpesvirinae		
	Simplex virus	Virus herpès simplex (HSV1/2)	Herpès cutanéo-muqueux, encéphalite, méningite
	Varicellovirus	Virus varicelle zona (VZV)	Varicelle, zona
	Sous-famille des bêtaherpesvirinae		
	CMV	Cytomégalovirus	Cytomégaloviroses
	HHV6	Virus herpès humain de type 6	Éxanthème subit, roséole ou 6e maladie
	HHV7	Virus herpès humain de type 7	Éxanthème subit
	HHV8	Virus herpès humain de type 8	Maladie de Kaposi, lymphome
	Sous-famille des gammaherpesvirinae		
	EBV	Virus d'Epstein-Barr	Mononucléose infectieuse
Poxviridae	Orthopoxvirus	Virus de la vaccine (animal)	Vaccine
		Virus monkeypox	Monkey pox
		Virus de la variole	Variole
	Parapoxvirus	Virus de l'Orf (animal)	Orf
	Molluscipoxvirus	Virus du molluscum contagiosum	Molluscum contagiosum

Arbovirus, Arenavirus, Filovirus et virus Hantaan : voir les chapitres « Arboviroses » et « Fièvres hémorragiques virales ».

Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme

	Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Maladie
Protozoaires	Sporozoaires	*Plasmodium*	*falciparum* *vivax* *malariae* *ovale* *knowlesi*	Paludisme
		Toxoplasma	*gondii*	Toxoplasmose
		Cryptosporidium	*parvum*	Cryptosporidiose
		Isospora	*belli*	Isosporose
		Cyclospora	*cayetanensis*	Cyclosporose
		Sarcocystis	*hominis* *suihominis* *nesbitti*	Sarcocystose
	Rhizopodes	*Entamoeba*	*histolytica*	Amoebose
		Acanthamoeba sp.		Méningite, kératite (amibes libres)
		Naegleria	*fowleri*	
	Flagellés	*Trypanosoma*	*gambiense* *rhodesiense* *cruzi*	Maladie du sommeil Maladie de Chagas
		Leishmania	*donovani* *infantum*	Leishmaniose viscérale
			tropica *major* *guyanensis* *mexicana* *braziliensis*	Leishmaniose cutanée ou cutanéo-muqueuse
		Trichomonas	*vaginalis* *intestinalis*	Trichomonoses
		Giardia	*duodenalis*	Giardiose •••
	Ciliés	*Balantidium*	*coli*	Balantidiose
	Microsporidies	*Enterocytozoon* *Encephalitozoon*	*bieneusi* *intestinalis*	Microsporidiose

	Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Maladie
Helminthes	Nématodes	*Trichuris*	*trichiura*	Trichocéphalose
		Enterobius	*vermicularis*	Oxyurose
		Ascaris	*lumbricoides*	Ascaridiose
		Ancylostoma	*duodenale*	Ankylostomose
		Necator	*americanus*	
		Strongyloides	*stercoralis*	Anguillulose
		Toxocara	*canis*	Larva migrans
		Ancylostoma	*brasiliensis*	
		Anisakis	*marina*	Anisakiose
		Angiostrongylus	*cantonensis*	Méningite à éosinophiles
		Trichinella	*spiralis*	Trichinose
		Wuchereria	*bancrofti pacifica*	Filarioses lymphatiques
		Brugia	*malayi*	
		Onchocerca	*volvulus*	Onchocercose
		Loa	*loa*	Loase
		Dracunculus	*medinensis*	Dracunculose
	Trématodes	*Fasciola*	*hepatica/gigantica*	Distomatoses hépatiques
		Dicrocoelium	*dendriticum*	Distomatoses hépato-biliaires
		Clonorchis	*sinensis*	
		Opistorchis	*felineus/viverrini*	
		Fasciolopsis	*buski*	Distomatoses intestinales
		Metagonimus	*yokogawaï*	
		Heterophyes	*heterophyes*	
		Paragonimus	*westermani africanus*	Distomatose pulmonaire
		Schistosoma	*haematobium*	Bilharziose urinaire
			mansoni intercalatum	Bilharziose intestinale
		Schistosoma	*japonicum mekongi*	Bilharziose artério-veineuse
	Cestodes	*Taenia*	*saginata solium*	Taeniasis intestinal Cysticercose (*T. solium*)
		Hymenolepis	*nana*	Hyménolépiose
		Echinococcus	*granulosus*	Hydatidose
		Diphyllobothrium	*latum*	Bothriocéphalose
		Multiceps	*multiceps*	Cénurose

Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme

Les champignons sont des eucaryotes dont le diamètre est supérieur à un micromètre (tableaux 1 et 2).

Morphologiquement, il s'agit, soit de levures : micro-organismes unicellulaires, ronds ou ovalaires se reproduisant par bourgeonnement (exemple : *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*), soit de filaments de structure tubulaire et ramifiée. Les filaments sont pourvus de cloisons transversales (septa) : filaments septés (exemple : *Aspergillus fumigatus*) ou dépourvus de cloisons : filaments non septés (exemple : les zygomycètes, agents de mucormycose).

Certains filaments sont mélanisés (Phaeohyphomycetes) (exemple : *Alternaria*, *Cladosporium*) ou hyalins (Hyalohyphomycetes) (exemple : *Aspergillus, Fusarium*).

Les champignons dimorphiques, agents de mycoses dites exotiques, ont la particularité de pouvoir exister sous deux formes selon l'environnement : la forme levure présente dans les organes infectés, la forme filamenteuse présente dans la nature ou obtenue en culture sur les milieux standard (exemple : *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*). Pour ce dernier champignon, la forme parasitaire est une grande sphérule, variante d'une levure.

Tableau 1. Classification des principales mycoses cutanéo-muqueuses rencontrées et leurs agents responsables

Appellations cliniques	Principaux champignons responsables
Mycoses superficielles (peau et phanères)	
Teignes du cuir chevelu	*Microsporum langeronii* *Microsporum audouinii* *Microsporum canis* *Microsporum gypseum* *Trichophyton violaceum* *Trichophyton soudanense* *Trichophyton tonsurans* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton schoenleinii* *Epidermophyton floccosum*
Dermatophytes de la peau et de plis	*Trichophyton rubrum* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton soudanense*
Pseudodermatophytose ou scytalidiose	*Scytalidium* sp.
Onyxis et périonyxis	*Trichophyton rubrum* *Trichophyton mentagrophytes* *Trichophyton soudanense* *Trichophyton interdigitale* *Scytalidium* sp. *Acremonium* sp., *Fusarium* sp. *Candida albicans*
Pityriasis versicolor, Pityriasis capitis	*Malassezia* sp.
Tinea nigra palmaire, plantaire	*Hortaea werneckeii*
Piedra blanche (creux axillaires, plis inguinaux)	*Trichosporon ovoides* *Trichosporon inkin*
Mycoses des muqueuses	
Candidoses buccale et péri-buccale	*Candida albicans, Candida* sp.
Candidose digestive	*Candida albicans, Candida* sp.
Candidose génitale	*Candida albicans, Candida* sp.

Tableau 2. Classification des principales mycoses profondes et leurs agents responsables	
Appellations cliniques	**Principaux champignons responsables**
Mycoses sous-cutanées	
Mycétome fongique	*Madurella mycetomatis* *Leptosphaeria senegalensis* *Pseudallescheria boydii, Acremonium* sp. *Pyrenochaeta romeroi* *Neotestudina rosatii*
Chromomycose	*Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi* *Phialophora verrucosa, Cladosporium carrionii*
Sporotrichose	*Sporothrix schenckii*
Conidiobolomycose Basidiobolomycose	*Conidiobololus coronatus* *Basidiobolus ranarum*
Phaeohyphomycoses	Agents de phaeohyphomycoses : *Alternaria*, *Exophiala*, etc.
Mycoses profondes ou systémiques	
Mycoses à champignons dimorphiques : - Histoplasmose à petites levures à grandes levures - Blastomycose - Coccidioidomycose - Paracoccidioidomycose - Penicilliose	 *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* *Blastomyces dermatitidis* *Coccidioides immitis* *Paracoccidioides brasiliensis* *Talaromyces* (ex : *Penicillium*) *marneffei*
Mycoses à champignons opportunistes levuriformes : - Candidoses - Cryptococcoses	 *Candida albicans, Candida* sp. *Cryptococcus neoformans* *Cryptococcus gattii*
Mycoses à champignons opportunistes filamenteux : - Aspergilloses - Hyalohyphomycoses - Phaeohyphomycoses - Mucormycoses	 *Aspergillus fumigatus* *Aspergillus* sp. Autres champignons clairs ou hyalins : *Acremonium, Chrysosporium, Fusarium, Scedosporium, Scopulariopsis…* Autres champignons noirs ou dématies : *Alternaria, Aureobasidium, Bipolaris, Cladosporium, Drechslera, Exophiala, Phialophora, Wangiella…* *Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Lichtheimia* (ex : *Absidia*)
Mycoses atypiques ou inclassées : Pneumocystose	 *Pneumocystis jirovecii*

Technique, résultats et interprétation des prélèvements

1. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU)

1.1. Le prélèvement

Il est important de respecter rigoureusement les règles d'antisepsie, de recueil et de conservation pour une interprétation correcte de l'examen cytobactériologique des urines (ECBU).

Classiquement, il faut éliminer les premières urines et recueillir l'urine du **milieu de jet** (recueil dit « à la volée ») dans un flacon stérile (au moins 20 ml) en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient. La recherche des mycobactéries ou d'oeufs de *Schistosoma haematobium* se fera sur la totalité de la miction du matin, 3 jours de suite.

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

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

Chez le nourrisson ou le jeune enfant, l'usage d'un collecteur d'urine peut s'avérer nécessaire. Ce dispositif, stérile, à usage unique, se pose après désinfection soigneuse et ne peut être laissé en place plus de 30 minutes. L'urine peut également être saisie «à la volée» au moment du change.

Chez un patient sondé, après lavage simple des mains, le prélèvement peut être fait directement par ponction de la sonde : clamper la sonde au-dessus du site de ponction 10 minutes (mettre une compresse entre le clamp et la sonde pour ne pas l'abîmer), désinfecter le site de ponction avec une compresse stérile imbibée d'antiseptique, prélever les urines à travers le site de ponction avec la monovette ou la seringue stérile, transvaser les urines dans le flacon stérile. Des dispositifs de prélèvement existent actuellement sur les systèmes de sondage.

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

Dans des circonstances particulières, le prélèvement peut être réalisé par **ponction sus-pubienne** (geste spécialisé) en ponctionnant directement l'urine dans la vessie à l'aide d'une seringue après désinfection soigneuse des téguments.

Dans tous les cas, le flacon doit être fermé hermétiquement, identifié et accompagné d'une prescription précisant l'heure de prélèvement, la température du patient, son traitement antibiotique et toute information utile (patient sondé…).

Les urines doivent être acheminées rapidement au laboratoire afin d'éviter la pullulation microbienne. Les conditions de **conservation** sont les suivantes : maximum deux heures à température ambiante ou 48 heures si le flacon contient un conservateur type acide borique ; maximum 24 heures entre 2 et 8°C, sachant qu'au-delà de 12 heures les leucocytes commencent à s'altérer et se grouper en amas, ce qui peut fausser la numération.

1.2. Analyses biologiques

La réalisation d'un ECBU comporte différentes étapes :

- l'examen macroscopique des urines ;
- l'examen microscopique : dénombrement des **leucocytes** et des **hématies** (à l'état physiologique, l'urine contient moins de 1 000 leucocytes ou hématies par ml), recherche de cristaux, cylindres et de micro-

organismes par **examen direct** et par examen du frottis réalisé à partir des urines et coloré au Gram. La présence de cellules épithéliales d'origine vaginale signe une contamination ;

- la **culture** qui permet une évaluation quantitative de la bactériurie et un antibiogramme.

1.3. Résultats et interprétation (voir le chapitre « Infections urinaires communautaires »)

L'interprétation correcte de l'ECBU doit tenir compte de nombreux paramètres (tableau 1) :

- le **contexte** : terrain particulier (immunodéprimé, patient sondé), existence d'un traitement antibiotique préalable, infection communautaire ou liée aux soins… ;
- la présence d'une fièvre ou de **symptômes** urinaires ;
- la leucocyturie : une leucocyturie ≥ 10^4/ml est le témoin d'un processus inflammatoire (chez le patient sondé, la leucocyturie n'est pas contributive). L'absence de leucocyturie a une bonne valeur prédictive négative (80-90%) sauf chez le patient immunodéprimé (neutropénique, greffé) ou en cas d'infection urinaire débutante ;
- la **nature des micro-organismes isolés** : tous n'ont pas le même niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires (tableau 2) ;
- le **nombre de micro-organismes isolés** (caractère mono- ou pluri-microbien des cultures) : en pratique, au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse est en faveur d'une contamination et le prélèvement doit être renouvelé ;
- le taux de la bactériurie (UFC : Unité Formant Colonie) :
  - bactériurie < 10^3 UFC/ml : absence d'infection en l'absence d'antibiothérapie en cours ;
  - bactériurie ≥ 10^5 UFC/ml : infection probable ;
  - entre 10^3 et 10^4 UFC/ml : zone d'incertitude.

Dans les infections communautaires, en présence de signes cliniques et/ou d'une leucocyturie significative, une bactériurie à 10^3 UFC/ml est prise en compte si la bactérie appartient à la catégorie 1 quel que soit le sexe et si elle est de catégorie 2 chez l'homme uniquement. Ce seuil est plus élevé (10^4 UFC/ml) pour les bactéries de la catégorie 2 chez la femme et à 10^5 UFC/ml pour les bactéries de la catégorie 3 aussi bien chez l'homme que chez la femme.

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 2. Catégorisations des micro-organismes en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires			
Catégorie 1	**Catégorie 2**	**Catégorie 3**	**Catégorie 4**
Pathogènes systématiquement responsables d'infections urinaires	Pathogènes impliqués dans les infections **nosocomiales** ou s'il y a des **facteurs anatomiques** ou iatrogènes favorisants	Pathogènes **douteux**	Contaminants

•••

Tableau 2. Catégorisations des micro-organismes en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires

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

2. Examen cytobactériologique du liquide céphalorachidien

L'examen cytobactériologique du liquide céphalorachidien est un examen d'urgence. Le laboratoire doit communiquer les résultats au clinicien à chaque stade du diagnostic.

2.1. Le prélèvement

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

Des signes de focalisation ou d'hypertension intracrânienne pourront faire discuter l'opportunité d'une tomodensitométrie cérébrale avant le geste. Celle-ci ne doit **pas retarder** la prise en charge thérapeutique. L'examen du fond d'œil manque de sensibilité mais peut être pratiqué en l'absence d'autre moyen s'il ne retarde pas la ponction.

La ponction lombaire est effectuée sur un patient assis courbé en avant, ou en décubitus latéral. Après une préparation de type chirurgical, le trocart est inséré dans le cul de sac dural, au niveau de **L4-L5** ou **L5-S1** (L4-L5 repéré par la ligne rejoignant le sommet des deux crêtes iliaques). Le LCR est recueilli dans 3 tubes secs stériles numérotés : 1 pour la biochimie, 2 et 3 pour la cytologie et la microbiologie. L'idéal est de prélever 2 à 5 ml pour un adulte et 2 ml pour un enfant, chacun des tubes devant contenir au minimum 0,5 ml pour les examens de routine. Le LCR est acheminé à température ambiante.

Par ailleurs, les hémocultures sont positives dans 50 à 75 % des cas de méningites purulentes. La biopsie cutanée des **lésions purpuriques** permet d'obtenir des cultures positives dans 60-80 % des cas même après une antibiothérapie de 24H.

2.2. Analyses biologiques (voir le chapitre « Méningites »)

Le laboratoire doit être en mesure de donner **en moins d'une heure** les résultats suivants : numération des leucocytes, des hématies, formule leucocytaire, protéinorachie, glycorachie, examen direct.

Les antigènes solubles manquent de sensibilité et de spécificité. Ils permettent parfois un diagnostic en cas de traitement préalable (culture négative). Ils sont utiles au sérogroupage des méningocoques.

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

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

2.3. Résultats et interprétation (tableau 3)

Tableau 3. Orientation étiologique des méningites

	Aspect	Leucocytes/ mm³	Formule	Protéinorachie (g/l)	Glycorachie/ glycémie	Compléments	Étiologies
LCR normal	Clair, eau de roche	< 5	Ly	0,15 - 0,45	2/3		
Méningite purulente	Trouble à purulent, parfois clair	> 10 souvent > 200	PNN	Augmentée	Diminuée	ED+ (60-97 %) Culture	Méningocoque, pneumocoque Haemophilus
Méningite virale	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Normale	PCR	Enterovirus, HSV VZV
Méningite tuberculeuse	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Abaissée	Chlorurachie diminuée Ziehl souvent -	Mycobacterium tuberculosis
Méningite à *Listeria*	Clair à purulent	> 10	panachée parfois PNN	Augmentée	Normale ou diminuée	ED souvent	Listeria monocytogenes
LCR hémorragique sans méningite	Rosé à sanglant	1 leucocyte/700 hématies	identique à la formule sanguine	0,01 g/l pour 1 000 hématies	Augmentée	Si ponction traumatique, éclaircissement sur les 3 tubes	Hémorragie méningée Ponction traumatique

PNN : polynucléaires neutrophiles ; Ly : lymphocytes ; ED : examen direct

Chez le nouveau-né, le taux normal de leucocytes est de 10 à 30/mm³, et les étiologies sont *Escherichia coli K1*, *Streptococcus agalactiae*, et *Listeria monocytogenes*.

L'*Herpes simplex virus* (HSV) est responsable d'une méningo-encéphalite.

Les méningites à *Enterovirus* possèdent parfois à leur phase initiale une majorité de PNN dans le LCR ainsi qu'une forte cellularité, rendant le LCR trouble.

Les méningites à levures sont en majorité des cas lymphocytaires mais peuvent être pauvres en cellules lors d'un contexte d'aplasie médullaire par exemple.

Certaines méningites à bactéries peu fréquentes (*Brucella*, *Mycoplasma*, *Leptospira*) sont lymphocytaires.

Dans les méningites purulentes, la présence d'un liquide clair, d'une faible cellularité associée à de nombreuses bactéries au Gram sont des facteurs de mauvais pronostic.

3. Les hémocultures

L'hémoculture fait le diagnostic d'une bactériémie (ou d'une fongémie). Cette entité recouvre de nombreuses situations cliniques de la simple bactériémie post-prandiale au sepsis sévère.

3.1. Le prélèvement

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

3.1.1. Mode de prélèvement

L'objectif est d'éviter la contamination du prélèvement. Après lavage des mains, port d'un masque et de gants pour le préleveur, le prélèvement se fait par ponction veineuse en commençant, selon le système de prélèvement, soit par le flacon anaérobie soit par le flacon aérobie. Le recueil du sang à travers un dispositif intravasculaire augmente le risque de contamination. Il est nécessaire d'effectuer une désinfection de l'opercule des flacons d'hémoculture et du point de ponction avec un antiseptique alcoolique.

3.1.2. Quantité de sang prélevé

Plus que le nombre de flacons, le volume de sang prélevé conditionne la sensibilité de l'examen. Chez l'adulte, il doit être au minimum de 20 ml, soit 10 ml par flacon. Le volume optimal étant de 40 à 60 ml soit un total de 4 à 6 flacons bien remplis. Chez l'enfant, il sera de l'ordre de quelques ml et adapté en fonction de son poids.

3.1.3. Intervalle entre les prélèvements

Que les prélèvements soient multiples (espacés dans le temps, 2 à 3 prélèvements de 2 flacons) ou unique (1 seul prélèvement de 4 à 6 flacons), la sensibilité est équivalente. Par contre, le risque de contamination augmente en cas de prélèvements multiples et l'interprétation est plus délicate. Le prélèvement unique n'est pas conseillé pour les endocardites infectieuses (prélever 3 hémocultures sur 24 heures) et les infections liées à un dispositif intravasculaire. La pratique d'un seul prélèvement de deux flacons sur 24 heures, de façon isolée est à proscrire.

3.1.4. Transport

Les hémocultures doivent être acheminées au laboratoire dès que possible.

3.2. Analyses biologiques

3.2.1. Composition des flacons d'hémoculture

Dans les flacons, le sang est dilué dans un bouillon de culture (1/5 à 1/10) contenant un anticoagulant (sodium polyanéthol sulfonate ou SPS) qui limite l'action des substances inhibitrices du sang (lysozyme, complément, cellules phagocytaires, antibiotiques). Certains flacons comportent aussi des produits adsorbants (résines, charbon) limitant l'activité bactéricide du sang et l'activité d'éventuels antibiotiques. Il existe des milieux conçus pour être utilisés dans des automates. Dans les pays en développement, il est possible de fabriquer ses propres milieux en utilisant du bouillon cœur-cervelle additionné de SPS.

3.2.2. Choix des conditions de culture

Les flacons sont incubés en atmosphère aérobie et anaérobie à environ 35 °C pendant 7 jours (temps pouvant être réduit à 5 jours avec les automates mais devant être augmenté à 3 semaines en cas de suspicion d'endocardite). La détection de la croissance bactérienne est visuelle ou automatique. Les automates permettent une détection continue de la croissance et sont plus sensibles et plus rapides.

Lorsque les moyens font défaut, les flacons anaérobies peuvent ne pas être systématiques. Ils sont alors prélevés uniquement dans les services de gynécologie, chirurgie digestive, ou lorsqu'une infection à anaérobie est suspectée. Dans ces cas, il est recommandé de remplacer les flacons anaérobie par des flacons aérobie afin que le volume sanguin mis en culture reste optimal.

3.2.3. Traitement des flacons positifs

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

3.3. Résultats et interprétation (tableau 4) (voir le chapitre « Syndromes septiques, choc septique et bactériémies »)

3.3.1. Nature des bactéries identifiées et signification clinique

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

L'incrimination de *Streptococcus* alpha hémolytiques et des staphylocoques à coagulase négative (SCN) est encore plus difficile et doivent faire rechercher l'absence de dispositif intra-vasculaire et/ou un contexte compatible avec une endocardite.

3.3.2. Nombre de flacons positifs et signification clinique

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

3.3.3. Cas des hémocultures polymicrobiennes

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

Tableau 4. Interprétation des hémocultures

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

4. Examen cytobactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires

Il est utile au diagnostic des pneumopathies (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »). La difficulté est d'obtenir un prélèvement avec un minimum de contaminants liés à la flore commensale de la salive et de l'oropharynx.

4.1. Le prélèvement

4.1.1. Expectoration ou crachat (ECBC)

Le recueil de l'expectoration doit respecter un protocole rigoureux : il doit se faire le matin, au réveil, après rinçage bucco-dentaire à l'eau distillée stérile et lors d'un effort de toux, aidé si besoin d'une kinésithérapie. Les crachats sont recueillis dans un récipient stérile. Il s'agit d'un prélèvement non invasif, facile à réaliser mais le risque de contamination par la flore oropharyngée est important (plus de 50% des cas).

4.1.2. Aspiration endotrachéale (AET)

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

4.1.3. Prélèvement distal protégé (PDP) ou Brossage bronchique protégé

Il nécessite une fibroscopie. Il permet de réaliser un prélèvement, dirigé au niveau du foyer infectieux et protégé. Ceci limite la contamination par la flore oropharyngée. La brosse est protégée par un double cathéter et n'est sortie qu'au niveau du site infectieux. Après le prélèvement, l'extrémité est coupée aseptiquement puis placée dans 1 ml de liquide stérile.

4.1.4. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) et mini lavage (miniLBA)

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

Le LBA a plusieurs avantages : absence de contamination par la flore oropharyngée, exploration alvéolaire d'un territoire pulmonaire plus important que le PDP, recueil d'une plus grande quantité de sécrétions. Chez les malades intubés et ventilés, suspects de pneumonie nosocomiale, la concordance entre PDP et LBA est de 90 % environ.

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

Le LBA est particulièrement utile pour le diagnostic des pneumopathies observées chez les immunodéprimés permettant la recherche : des bactéries (*Nocardia*, *Legionella*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Actinomyces*) mais également des virus (*Cytomegalovirus, Herpes*), des parasites (*Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii*), des champignons et levures (*Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Candida* spp).

4.1.5. Urines

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

4.1.6. Hémocultures

Elles sont recommandées en cas de pneumopathies graves.

4.1.7. Tubage gastrique

Il est réservé à la recherche de mycobactéries. Pratiqué à jeun, il permet de recueillir les sécrétions trachéales régurgitées pendant la nuit.

4.1.8. Aspiration nasopharyngée postérieure

Elle permet la recherche de *Chlamydia psittaci* et *Chlamydophila pneumoniae* et de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche. L'aspiration et l'écouvillonnage nasopharyngés sont les prélèvements les mieux adaptés en cas d'étiologie virale, mais il est impératif que le prélèvement soit rapidement conditionné dans un milieu de transport virologique.

4.2. Analyses biologiques

4.2.1. Examen microscopique

L'un des objectifs est d'évaluer la contamination par la flore salivaire.

A l'examen direct des expectorations, la présence de cellules épithéliales signent une contamination salivaire, celle de polynucléaires une infection.

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

4.2.2. Mise en culture

Elle se fait après une étape de fluidification des sécrétions bronchiques et de dilution pour dénombrer des bactéries présentes dans l'échantillon : la culture est donc quantitative. Il est nécessaire de spécifier la recherche de certains agents infectieux : les mycobactéries, les légionnelles et les champignons poussent sur des milieux spécifiques ; *Nocardia* et *Actinomyces* ont une croissance lente (incubation de 20 jours)

4.2.3. Biologie moléculaire (PCR)

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

4.3. Résultats et interprétation

Problématique

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

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

Les levures traduisent également sauf exception (oncologie, transplantation pulmonaire) une contamination.

Afin de faire la différence entre infection et colonisation, trois éléments sont à prendre en compte :

- **acheminer** et prendre en charge **rapidement** le prélèvement au laboratoire. L'objectif est d'éviter la pullulation des bactéries commensales aux dépens de bactéries fragiles comme *S. pneumoniae* ;
- **éliminer** les prélèvements dont l'examen microscopique montre une **contamination salivaire évidente** (tableau 5) : si l'ECBC ou l'AET sont salivaires, ils ne seront pas mis en culture et un nouveau prélèvement sera refait ;
- procéder à une **analyse quantitative** de la flore bactérienne : le seuil de significativité dépend du type de prélèvement (tableau 6). La présence d'une flore monomorphe est en faveur d'une infection et le nombre d'espèces identifiées ne doit pas dépasser deux.

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

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

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

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

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

Tableau 6. Seuil de significativité selon le type prélèvement	
Prélèvement	**Seuil de significativité**
Expectoration	≥ 10^7/ml 1 à 2 espèces uniquement
AET	≥ 10^5/ml
PDP	≥ 10^3/ml
LBA	≥ 10^4/ml
Mini-LBA	≥ 10^3/ml

5. Examen des épanchements pleuraux

5.1. Le prélèvement

La ponction pleurale est exploratrice ou parfois évacuatrice (voir le chapitre « Pleurésies infectieuses »).

Elle est effectuée en pleine matité vers la partie inférieure de l'épanchement, soit vers le 5e espace intercostal en axillaire et du 7e au 9e en postérieur, sur un malade en position assise.

Après une désinfection de type chirurgical, on pique perpendiculairement au-dessus de la côte inférieure pour éviter le paquet vasculo-nerveux. On utilise une aiguille montée sur seringue (piqûre en aspiration) ou un trocart de plèvre obturé (mandrin mousse). Il faut utiliser un gros calibre notamment en cas de suspicion de liquide très visqueux. Les risques sont le pneumothorax par embrochement du poumon ou hémorragiques par atteinte du foie ou de la rate. Il faut éviter de faire rentrer de l'air dans la plèvre. Le passage de la plèvre pariétale se traduit par un ressaut.

Le liquide est envoyé au laboratoire directement dans la seringue obturée et dont l'aiguille a été retirée. Il peut être fractionné dans des pots siliconés ou contenant très peu d'héparine afin d'éviter la formation de coagulum. Des flacons d'hémocultures peuvent être ensemencés.

5.2. Analyses biologiques

- **Analyses de base :** étude macroscopique, examen bactériologique direct (Gram et Ziehl), numération et formule leucocytaire, dosage des protéines pleurales et sanguines, mise en culture.
- **Analyses de deuxième intention :** dosage des LDH, pH pleural, glycopleurie.

5.3. Résultats et interprétation

5.3.1. Aspect macroscopique

Les liquides troubles à purulents ont pour la plupart du temps comme étiologie une bactérie pyogène.

Les sérofibrineux peuvent être de toute origine.

Les sérohématiques évoquent plus particulièrement une étiologie néoplasique, tuberculeuse ou une pleurésie parapneumonique.

5.3.2. Différenciation entre exsudat et transsudat

Selon les critères de Light, une pleurésie est un exsudat si un ou plusieurs des critères suivants sont présents : protéines pleurales > 30 g/l, ratio protéines pleurales/ protéines sériques > 0,5, ratio LDH pleurales/sériques > 0,6.

Les étiologies des transsudats sont : insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique et atélectasie.

Les étiologies des exsudats varient en fonction de la cytologie (tableau 7) et notamment du pourcentage de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de lymphocytes et de cellules anormales.

Tableau 7. Étiologies des exsudats

Cytologie	Polynucléaires neutrophiles > 50 %	Lymphocytes > 70 %	Polynucléaires éosinophiles > 10 %	Cellules anormales
Étiologies	bactéries pleurésie parapneumonique embolie (50 %) pancréatite lupus amibiase pleurale	tuberculose virus Chlamydophila Mycoplasma métastases lymphomes sarcoïdose	hémothorax pneumothorax médicaments	métastases mésothéliomes

Les pleurésies parapneumoniques sont des inflammations de la plèvre secondaires à une infection pulmonaire sous-jacente. Elles précèdent l'empyème. Les critères du diagnostic sont : pH > 7,2, glycopleurie > 0,4 g/L, LDH pleurales < 1 000 UI/l, Gram et cultures négatives. Une baisse du pH, de la glycopleurie, une élévation des LDH pleurales signent l'évolution vers l'empyème.

Les agents bactériens responsables des pleurésies purulentes sont : streptocoques oraux, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiellla pneumoniae*, anaérobies (*Bacteroïdes*), *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Au cours des pleurésies de pancréatite, l'amylase pleurale est souvent augmentée.

Dans le cas des polyarthrites rhumatoïdes, on observe une prédominance de cellules mésothéliales.

6. Examen cytobactériologique des liquides d'ascite

L'ascite est l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Un volume de 2,5 L est nécessaire pour qu'elle soit détectable cliniquement (voir le chapitre « **Ascites infectieuses** »).

6.1. Le prélèvement

La ponction d'ascite est effectuée sur une ligne reliant l'épine iliaque antéro-supérieure à l'ombilic, à mi-distance de ces deux repères chez un patient en décubitus dorsal. Elle peut être guidée par échographie notamment en cas d'épanchement de faible volume. Au lit du patient, des flacons d'hémoculture peuvent être ensemencés avec le liquide d'ascite.

6.2. Analyses biologiques

- **Analyses de base :** étude macroscopique, examen bactériologique direct (Gram), numération et formule leucocytaire, dosage des protéines du liquide d'ascite et sanguines, mise en culture.
- **Analyses de deuxième intention :** dosage de l'albumine dans le liquide d'ascite et dans le sang, dosage de l'amylase et du cholestérol dans le liquide d'ascite.

6.3. Résultats et interprétation

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

Certains transsudats peuvent s'infecter : c'est fréquemment le cas des infections spontanées du liquide d'ascite des patients cirrhotiques.

Les étiologies des liquides d'ascite sont regroupées dans le tableau 8.

Tableau 8. Etiologies des liquides d'ascite

Pathologie	Macroscopie	Protéines ascitiques (g/l)	Leucocytes/ mm³	Formule	Examens complémentaires
Cirrhose	Citrin, trouble, lactescent	< 25	< 250	Variable, cellules mésothéliales	ED + (10 %) culture + (30-50 %)
Insuffisance cardiaque	Citrin clair	> 25	< 300	Variable, cellules mésothéliales	Albumine sang-ascite > 11 g/l
Infection du liquide d'ascite	Trouble	> 25	-	PNN > 250	ED et culture
Tuberculose péritonéale	Ambré	> 25	> 500	Lymphocytes > 70 %	ED + (5 %) culture + (20 %)
Pancréatite	Ambré, hémorragique	> 25	> 500	PNN > 250, panachée	Amylase > 100 UI/l
Néoplasie	Trouble, hémorragique, chyleux	> 25	Variable	Variable, cellules anormales	Cholestérol ascite > 1,1 mmol/l
Parasitaire	Trouble	> 25	> 500	PNE	Hydatidose, filariose, anguillulose

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

La complication hépatique des schistosomoses se traduit par un transsudat par hypertension portale. En dehors des rares étiologies parasitaires, la présence de polynucléaires éosinophiles évoque aussi la gastro-entérite à éosinophiles et les lymphomes.

Les bactéries responsables d'infection spontanée du liquide d'ascite sont : *Escherichia coli* (47 %), *Klebsiella* (12 %), les autres entérobactéries (7 %), les streptocoques (16 %) et les entérocoques (4 %).

7. Le prélèvement de liquide articulaire

7.1. Le prélèvement

La ponction articulaire est un geste médical nécessitant une antisepsie de type chirurgical. Il est réalisé à l'aide d'une aiguille d'un calibre de 17 à 21 Gauge.

Pour éviter la formation d'un coagulum, une partie du liquide est transféré dans un flacon contenant de l'héparinate ou du citrate de Na (proscrire l'héparinate de lithium ou l'EDTA). Au lit du patient, des flacons d'hémoculture peuvent être ensemencés avec le liquide articulaire. Chez l'enfant, l'utilisation des flacons a démontré sa supériorité pour l'isolement de *Kingella kingae*.

La ponction est contre-indiquée en cas de traitement anticoagulant ou d'infection cutanée.

Les prélèvements doivent être acheminés rapidement au laboratoire à température ambiante (idéalement dans les 2 heures).

7.2. Analyses biologiques

Au laboratoire, sont réalisés rapidement une numération des leucocytes et la formule leucocytaire, une numération des hématies, la recherche de microcristaux et l'examen bactériologique direct. La culture devra être prolongée 5 à 10 jours.

7.3. Résultats et interprétation (voir le chapitre « Infections ostéo-articulaires »)

Il est important de distinguer les liquides mécaniques (arthrose, traumatisme) des liquides inflammatoires (arthrite). La classification des épanchements articulaires est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9. Classification des épanchements articulaires

	Macroscopie	Leucocytes/mm³	Formule	Autre
Liquide mécanique	Clair à hématique	< 2 000	Panachée	
Arthrite septique	Trouble à purulent	> 20 000 (80 %) > 50 000 (65 %)	PNN > 75 % altéré	ED + (60 %) culture + (80 %)
Arthrite tuberculeuse	Clair à trouble	> 2 000	Variable, souvent lymphocytes	Ziehl + (50 %) culture + (80 %)
Arthrite virale	Clair	> 2 000	Lymphocytes, monocytes	VIH, hépatites, Parvovirus B19, rubéole
Arthrite parasitaire	Trouble	> 2 000	PNE	Microfilaires
Arthrite réactionnelle	Trouble à purulent	2 000 à 60 000	PNN > 75 %	Sérologies, prélèvements génitaux
Arthrite microcristalline	Trouble	> 2 000	PNN > 75 %	Cristaux : urate ou pyrophosphate
Polyarthrite rhumatoïde	Trouble	2 000 à 20 000	PNN ou lymphocytes et monocytes au début	Facteurs rhumatoïdes

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

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

Dans les arthrites à gonocoque, l'examen direct n'est positif que dans 10 % des cas et la culture dans 30 % des cas.

Le ratio glucose synovial/sang (normalement de 1) est diminué dans les arthrites septiques et la polyarthrite rhumatoïde.

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

8. Examen cytobactériologique des pus (superficiels et profonds)

Les pus comprennent l'ensemble des suppurations qu'elles soient superficielles ou profondes. Trois classes sont distinguées :

- Classe I : la suppuration est localisée dans une zone profonde habituellement stérile. Toutes les bactéries identifiées seront alors considérées comme responsables du processus infectieux.
- Classe II : la suppuration a lieu dans une zone profonde mais se trouve en communication avec une flore commensale interne, telle que digestive, ou cutanée (abcès fistulisé à la peau par exemple). Il peut donc y avoir une contamination par la flore commensale.
- Classe III : il s'agit de suppurations cutanées superficielles ouvertes (escarre, brûlure, morsure, plaie…) avec une forte probabilité de contamination par la flore cutanée, d'autant plus fréquente que l'infection est ancienne.

8.1 Le prélèvement

En règle générale, les **écouvillons** possèdent un mauvais rendement : ils ne sont pas adaptés à la survie des bactéries sensibles à la dessiccation ainsi que des bactéries anaérobies. Ne permettant qu'un prélèvement superficiel, ils récupèrent facilement la flore de contamination. Si leur utilisation est la seule alternative, ils pourront être humidifiés avant le prélèvement à l'aide de sérum physiologique stérile, et devront pour leur acheminement au laboratoire être immergés dans un milieu de transport. Les prélèvements les plus performants sont ceux effectués à la **seringue**, les **pièces opératoires** et les **biopsies**.

Les lésions sur peau saine ou non suitantes ainsi que les lésions superficielles seront prélevées à l'aide de deux écouvillons stériles. Pour les collections fermées, l'**aspiration à la seringue** (aiguille de gros calibre) est le meilleur moyen. Pour conserver la viabilité des bactéries anaérobies, chasser l'air de la seringue, enlever l'aiguille et obturer avec un bouchon.

Pour éviter un dessèchement, lorsque le volume aspiré à la seringue est faible, il est possible d'aspirer secondairement un peu de sérum physiologique stérile (100 à 200 µl).

En cas d'inflammation cutanée, **érysipèle** ou **hypodermite**, il faut désinfecter le site, injecter un peu de sérum physiologique en essayant d'en aspirer le maximum.

Les lésions chroniques (**ulcères, escarres**) sont toujours contaminées par la flore cutanée. L'utilisation d'écouvillonage superficiel est donc à proscrire. Elles ne sont prélevées que si elles sont accompagnées de signes inflammatoires locaux ou généraux (adénite, fièvre). Il faut réaliser alors un nettoyage de la plaie au sérum physiologique en enlevant les zones nécrotiques, puis aspirer le fond de la lésion ou au mieux effectuer une biopsie ou cureter le bord actif de la lésion.

En cas d'ostéite, cinq prélèvements chirurgicaux profonds bien documentés sur leur localisation seront faits.

Pour des recherches virales, notamment les ***Herpes virus***, il est préférable de réaliser le prélèvement au stade des vésicules : aspiration du liquide (moins efficace car pauvre en cellules), grattage de la lésion érosive ou application du toit de la vésicule sur lame. Le cytodiagnostic de Tzanck est simple à réaliser mais manque de sensibilité et de spécificité. Les techniques d'immunofluorescence sont pratiques et plus abordables bien qu'elles manquent de spécificité vis à vis de la PCR.

Dans tous les cas, les renseignements cliniques sont primordiaux car ils permettront la mise en œuvre de moyens adaptés à la recherche de certains agents infectieux (mycobactéries, anaérobies, champignons) ainsi qu'à l'interprétation des résultats par le biologiste. Le transport des échantillons doit être rapide (moins de 24 heures), sinon un milieu de transport doit être utilisé.

8.2. Analyses biologiques

Le laboratoire peut rendre rapidement le résultat de la coloration de Gram : présence de polynucléaires, présence et morphologie des bactéries (l'interprétation est difficile sur les prélèvements contaminés, tels que les plaies superficielles). Pour les biopsies, prélèvements profonds ou suspicion d'anaérobies, une mise en culture en anaérobiose sera pratiquée. Certains anaérobies fragiles et difficilement cultivables ne seront vus qu'à l'examen direct. Les échantillons solides seront découpés et broyés.

8.3. Résultats et interprétation (tableau 10) (voir le chapitre « Infections de la peau et des tissus mous »)

La mise en évidence de bactéries saprophytes de la peau est interprétée comme des contaminants : staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries, *Propionibacterium, Bacillus*. Cependant certains staphylocoques à coagulase négative (tel que *S. lugdunensis*), ou corynébactéries (érythrasma à *C. minutissimum*) ont des facteurs de virulence et doivent être prises en compte.

Lorsque des anaérobies sont responsables de l'infection, celle-ci est souvent polymicrobienne et l'isolement de tous les anaérobies impliqués est difficile.

Dans les infections ouvertes chroniques, même des bactéries habituellement pathogènes peuvent faire partie d'une flore de colonisation.

En zone tropicale, il faudra particulièrement penser aux mycobactéries (*M. tuberculosis, M. marinum, M. ulcerans*) ainsi qu'aux *Actinomyces*, et champignons (*Histoplasma* dans les infections profondes).

Tableau 10. Bactéries pathogènes en fonction de la nature de la lésion

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

9. Prélèvements génitaux chez l'homme

9.1. Le prélèvement

Les circonstances cliniques sont variées : urétrite avec ou sans écoulement, ulcération génitale ou infection profonde (prostatite, épididymite). Les prélèvements sont effectués le matin, avant toute toilette génitale, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien local ou général. Ils sont réalisés au laboratoire ou à défaut acheminés rapidement (moins de 2 heures) dans des milieux de transport spécifiques (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, Mycoplasmes).

9.1.1. Le prélèvement urétral

Après nettoyage du méat urétral à la compresse imbibée d'eau stérile, le prélèvement urétral consiste à recueillir une goutte d'écoulement. En l'absence d'écoulement, introduire un écouvillon stérile sur 2 à 3 cm dans l'urètre (éviter la dessiccation). Ce prélèvement est réalisé à distance de toute miction (au moins 6 heures) et après le premier jet d'urine si celui-ci est nécessaire.

9.1.2. Prélèvement d'une ulcération génitale

Nettoyer la lésion à l'aide d'une compresse imbibée d'eau physiologique et la sécher. Selon l'aspect de la lésion, le prélèvement se fera au centre, en bordure ou sur le plancher de la lésion et devra recueillir du matériel cellulaire. Pour le chancre syphilitique, prélever la sérosité venant après le nettoyage (sans faire saigner). Une ulcération anale ou buccale peut être également prélevée de façon identique.

9.1.3. Prélèvement urinaire

Pour le diagnostic de *Chlamydiae* par PCR et dans le cadre des prostatites, il faut recueillir le premier jet d'urine (urines de la nuit ou deux heures après la dernière miction).

9.1.4. Prélèvement sanguin

Il permet de réaliser la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL-FTA). Par ailleurs, les infections urogénitales étant des infections sexuellement transmissibles, il est important de réaliser des sérologies VIH, VHB et VHC et de rechercher le ou les partenaires contaminés. Il convient de prendre en compte le délai de séroconversion par rapport à la contamination présumée (risque de séronégativité en cas de prélèvement trop précoce).

9.2. Analyses biologiques

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

9.3. Résultats et interprétation (tableau 11)

L'urétrite se définit par la présence de plus de 5 polynucléaires neutrophiles (PNN) au frottis urétral (grossissement x 100). Quel que soit le prélèvement, certaines bactéries sont toujours pathogènes : *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium, Trichomonas vaginalis, Haemophilus ducreyi, T. pallidum*. En raison d'un portage asymptomatique d'*Ureaplasma urealyticum*, son implication dans l'urétrite est retenue sur des critères quantitatifs avec un seuil à 10^4/ml en cas de prélèvement urétral et à 10^3/ml dans le premier jet d'urine. D'autres micro-organismes de nature pyogène sont plus rarement responsables d'urétrites ou de prostatites (entérobactéries, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*) ; ils doivent être trouvés en culture pure et en quantité abondante.

Tableau 11. Les infections uro-génitales

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
Urétrite aiguë, subaiguë ou chronique	Écoulement urétral purulent ou clair Brûlures mictionnelles	*Neisseria gonorrhoeae*	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Absence d'écoulement : écouvillon 1 cm dans l'urètre Premier jet d'urine	ED Culture PCR PCR
		Chlamydia trachomatis	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Si pas d'écoulement : écouvillon alginate 2 à 3 cm dans urètre Premier jet d'urine	PCR
		Trichomonas vaginalis	Prélèvement urétral	ED ++++
		Ureaplasma urealyticum *Mycoplasma genitalium*	Si écoulement : prélèvement urétral (PU) avec brosse ou olive Absence d'écoulement : premier jet d'urine	Culture quantitative : PU : 10^4/ml Urine : 10^3/ml PCR
Ulcération	Chancre indolore	*Treponema pallidum* (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR, sérologies
	Chancre mou	*Haemophilus ducreyi*	Recueil du pus en bordure de la lésion.	ED ++++
	Micro-ulcération et adénite satellite	*C. trachomatis* : serovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion.	PCR
	Granulome muqueux	*Klebsiella granulomatis* (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan)
	Vésicules	Herpes (HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR
Balanite	Erythème, prurit	*Candida albicans*	Prélèvement de la lésion	ED, Culture
Prostatite aiguë, ou chronique	Douleurs, fièvre, dysurie Infection urinaire récidivante	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis, Escherichia coli,* bactéries entériques	Premier jet d'urine	ED Culture PCR
Orchi Epididymite	Douleurs, fièvre, écoulement, inflammation de l'épididyme	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis* Anaérobies bactéries entériques	Premier jet d'urine Recueil de l'écoulement urétral si présence	ED Culture PCR
Condylome	Aspect de verrues (pénis, anus)	HPV (types 6,11 et 16)	Biopsie	PCR

10. Prélèvements génitaux chez la femme

10.1. Les prélèvements

Les prélèvements génitaux chez la femme sont à effectuer le matin, avant toute toilette génitale, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien local ou général. Le prélèvement est réalisé de préférence au laboratoire et à défaut acheminé rapidement (moins de 2 heures) dans des milieux de transport spécifiques (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydiae,* mycoplasmes).

10.1.1. Prélèvements cervico-vaginaux (voir le chapitre « Écoulement vaginal »)

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

10.1.2. Prélèvement vulvaire

Dans le cas où les prélèvements cervico-vaginaux ne peuvent être effectués, le prélèvement vulvaire permet la détection d'agent d'infection génitale mais avec un risque accru de contamination par la flore cutanéo-muqueuse de voisinage. On recommande à la patiente d'éviter toute toilette vulvo-vaginale depuis 24 heures. Le prélèvement cible les zones inflammatoires de la région vulvaire, de préférence au sein des sécrétions purulentes.

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

10.1.3. Prélèvement d'une ulcération génitale (voir le chapitre « Ulcérations génitales »), anale, buccale

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

10.1.4. Dépistage du *Streptococcus agalactiae* chez la femme enceinte

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

10.1.5. Les prélèvements du haut appareil génital

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

10.1.6. Prélèvement sanguin

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

10.2. Analyses biologiques

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

10.3. Résultats et interprétation (tableau 12)

On distingue 3 situations :

L'agent isolé est un pathogène strict : *N. gonorrhoeae, T. vaginalis* et *C. trachomatis*.

L'agent isolé est un pathogène opportuniste : il peut exister en portage dans la flore génitale.

- *M. hominis* : il est incriminé à partir d'un seuil de 10^4 UFC par ml de sécrétions génitales.
- Vaginose à *Gardnerella vaginalis* : le diagnostic repose sur l'association d'au moins 3 critères sur 4 : leucorrhées homogènes et grisâtres, test à la potasse positif (sniff test, odeur de poisson), pH vaginal > 4,5, « clue-cells » à l'examen direct à l'état frais.
- Pour tout prélèvement génital chez la femme, le laboratoire doit classer la flore de l'examen direct en l'une des trois catégories en utilisant soit le score de Nugent, soit la classification de Spiegel :
  - Type 1 (scores de 0 à 3 de Nugent ou Grade 1 de Spiegel) : flore normale avec prédominance de la flore lactobacillaire
  - Type 2 (scores de 4 à 6 ou Grade 2) : flore intermédiaire avec des lactobacilles peu abondants, associés à d'autres morphotypes en quantité relativement limitée.
  - Type 3 (scores de 7 à 10 ou grade 3) : disparition des lactobacilles remplacés par une flore abondante et polymorphe en faveur d'une vaginose bactérienne.

Tableau 12. Les infections génitales chez la femme

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
Vulvite	Erythème vulvaire, prurit vulvaire, écoulement purulent	Staphylocoques, streptocoques, levures, oxyure	Prélèvement vulvaire et vaginal	ED, culture, Scotch test
Vaginose	Ecoulement vaginal abondant, érythème, brûlures, prurit vulvo-vaginal, dysurie, brûlures mictionnelles	*Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Mobiluncus* anaérobies	Prélèvement vaginal	Absence de leucocytes. Score de Nugent de 7 à 10 ou grade 3 de Spiegel. Culture quantitative de *M. hominis* ≥ 10^4/ml
Vaginite		*Candida albicans* *Trichomonas vaginalis* Agents des vaginoses	Prélèvement vaginal	**Nombreux leucocytes** ED (*T. vaginalis*)
Cervicite	Ecoulement vaginal ± discret Douleurs pelviennes	*Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydiae trachomatis* *Mycoplasma genitalium*	Prélèvement au niveau de l'endocol	ED, culture, PCR (*M. genitalium*)
Ulcération	Chancre indolore	*Treponema pallidum* (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR , sérologies
	Chancre mou	*Haemophilus ducreyi*	Recueil du pus en bordure de la lésion	ED ++++
	Micro-ulcération et adénite satellite	*C. trachomatis* : sérovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion.	PCR
	Granulome	*Klebsiella granulomatis* (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan)
	Vésicules, brûlures mictionnelles ++	Herpes : HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR

Tableau 12. Les infections génitales chez la femme				
Infections	**Symptômes**	**Agent**	**Prélèvement**	**Diagnostic**
Inflammation pelvienne	Endométrite Salpingite Abcès tubaire Abcès ovarien Pelvipéritonite	*N. gonorrhoeae* *C. trachomatis* Mycoplasmes (*U. urealyticum, M. genitalium* et *hominis*) anaérobies bacilles à Gram – streptocoques	Prélèvement vaginal Prélèvement endocol Biopsies de l'endomètre Prélèvements tubo-ovariens	*M. hominis* *U. urealyticum* : seuil 10^4/ml *N. gonorrhoeae* : ED, culture, PCR *C. trachomatis* et *M. genitalium* : PCR Autres : ED, cultures
Condylome	Exophytique, plat	HPV (6,11,16)	Biopsie	PCR

Mycoplasma genitalium n'est détecté que par PCR.

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

En cas d'écoulement visible, un prélèvement urétral peut être réalisé chez la femme.

De nombreuses infections sexuellement transmissibles chez la femme restent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

11. Examen bactériologique et parasitologique des selles

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

11.1. Le prélèvement

Les selles sont recueillies dans un flacon stérile fermant de manière hermétique. L'utilisation d'une spatule peut rendre l'opération plus pratique. Dans les syndromes dysentériques, la fraction purulente, muqueuse ou sanglante est traitée préférentiellement.

Chez le nourrisson, un écouvillonnage rectal présente la même valeur.

Si pour l'examen bactériologique des selles, un seul prélèvement est généralement suffisant, pour la parasitologie, du fait de l'excrétion intermittente des œufs ou larves, il est recommandé de réaliser 3 prélèvements à quelques jours d'intervalle.

La conservation des prélèvements pour la bactériologie est de 12 h entre 2 et 8°C. Au-delà, l'utilisation d'un milieu de conservation (type Carry Blair) est préconisée permettant de retarder l'analyse jusqu'à 48 à 72 heures.

Pour les virus, le prélèvement de selles peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 24 à 48 heures.

11.2. Analyses biologiques

Le laboratoire est en mesure de fournir rapidement et facilement le résultat de la coloration de Gram qui précise : la présence de leucocytes et d'hématies signant une diarrhée dont le mécanisme est inflammatoire, la présence d'un déséquilibre de la flore entre les Gram + et les Gram – (normalement la flore digestive est représentée par 2/3 de Gram – et 1/3 de Gram +), la présence de morphologies et de mobilités bactériennes caractéristiques (*Vibrio, Campylobacter*). L'examen direct à l'état frais utilisé pour voir la mobilité bactérienne permet la recherche des amibes. Leur diagnostic est difficile et repose en partie sur l'observation d'une mobilité lente qui disparaît vite après émission des selles, qu'il est préférable alors d'émettre au laboratoire.

Il est important de préciser le contexte clinique (diarrhée aqueuse, syndrome dysentérique, immunodépression) et épidémiologique (épidémie) et éventuellement les agents suspectés, car le laboratoire va utiliser en fonction de l'agent recherché des milieux sélectifs spécifiques. En l'absence d'élément clinique d'orientation, le laboratoire recherchera au minimum *Salmonella, Shigella,* parfois *Campylobacter* et *Yersinia*. Les autres pathogènes incluant les virus ne sont recherchés que dans certaines circonstances.

Dans le cas des toxi-infections alimentaires collectives à *Clostridium perfringes* ou à *Bacillus cereus*, la bactérie peut être recherchée dans les selles mais aussi dans les aliments incriminés.

Les examens parasitologiques des selles comportent une étude macroscopique (anneaux, vers adultes) et microscopique, directe et après technique d'enrichissement. La recherche d'une anguillulose justifie la réalisation de recherches itératives avec technique de Baerman ou culture sur gélose. La recherche de *Cryptosporidium* ou de microsporidies nécessite des colorations particulières.

11.3. Résultats et interprétation

Le panorama étiologique varie selon qu'il s'agit d'un sujet asymptomatique, symptomatique avec diarrhée ou avec d'autres manifestations. Les pathogènes identifiés sur des selles diarrhéiques sont présentées dans le tableau 13.

La présence de *Pseudomonas aeruginosa, S. aureus* ou *Candida* n'est pas pathologique en dehors de certains contextes cliniques. Ces étiologies ne sont pas habituellement recherchées. Des tests de diagnostic rapide ont été développés pour la mise en évidence des *Rotavirus, Norovirus, Astrovirus* et *Adenovirus*.

Tableau 13. Agents pathogènes à suspecter dans les diarrhées en fonction du résultat de l'examen direct

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

A l'exception de la bilharziose, les helminthes digestifs sont rarement responsables de diarrhée. On les identifie surtout chez des sujets avec douleurs abdominales sans ou avec amaigrissement, hyperéosinophilie modérée (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).

12. Recherche directe d'agents infectieux dans le sang circulant

De nombreux agents infectieux, essentiellement parasitaires, peuvent être mis en évidence directement dans le sang circulant. Cette présence dans le courant circulatoire est la conséquence d'un mode commun de transmission qui fait intervenir un vecteur hématophage, insecte ou acarien : anophèle pour le paludisme, glossine pour la trypanosomose, *Culex, Aedes* ou *Chrysops* pour les filarioses, tiques pour les borrélioses.

12.1. Le prélèvement

12.1.1. Prélèvement de sang capillaire

Il est réalisé essentiellement dans le cadre du paludisme du fait de sa praticabilité.

Il s'effectue avec un dispositif à usage unique type lancette au niveau de la dernière phalange des trois derniers doigts des mains ou au niveau du talon chez **le nouveau-né**. Avant de prélever, effectuer une désinfection cutanée avec une compresse stérile (désinfectant cutanée, savon liquide, eau ou sérum physiologique stérile ; l'utilisation d'eau chaude entraîne une vasodilatation et permet d'obtenir plus facilement une goutte de sang).

Appliquer l'autopiqueur sur le site choisi et piquer : quelques µl de sang suffisent.

12.1.2. Prélèvement de sang veineux

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

12.2. Analyses biologiques

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

Cependant, du fait souvent d'une faible quantité d'agent infectieux dans le sang, des techniques de concentration doivent être systématiquement effectuées. La goutte épaisse décrite pour le paludisme est une technique de référence, facile de réalisation et intéressante pour *Trypanosoma* et *Borrelia*. Malgré tout, des techniques de concentrations spécifiques ont été développées pour chaque agent infectieux.

12.3. Résultats et interprétation

Pour le paludisme, les objectifs sont d'effectuer rapidement le diagnostic positif, de déterminer s'il s'agit de *P. falciparum* ou d'une autre espèce plasmodiale et de calculer alors la parasitémie.

Si le frottis sanguin et la goutte épaisse sont les techniques de référence à réaliser de manière systématique, certains laboratoires utilisent la technique du QBC® (Quantified Buffy Coat) avec une sensibilité équivalente. La PCR est plus performante mais non adaptée au diagnostic d'urgence et nécessitant du matériel spécialisé. La recherche d'antigène par immmunochromatographie est pratique mais ne présente une sensibilité correcte (bien inférieure à la goutte épaisse) que pour *P. falciparum*. Concernant *P. knowlesi*, on observe des réactions croisées avec les antigènes non *falciparum*.

Les microfilaires doivent de préférence être recherchées selon la période de la journée à laquelle elles sont les plus abondantes dans le sang périphérique, même si cette notion est à pondérer (diurne pour *Loa Loa*, nocturne pour *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*). Pour couvrir l'ensemble des origines géographiques, un prélèvement à minuit et à midi sont habituellement préconisés. La technique de concentration après lyse des hématies par la saponine permet d'étudier 20 ml de sang. On observe les microfilaires vivantes et mobiles dans le culot de centrifugation. L'identification de l'espèce se fait après coloration cytologique.

Trypanosoma gambiense et *T. rhodesiense* sont recherchés dans le sang et les ganglions, mais aussi dans le LCR pour le diagnostic de phase de polarisation cérébrale. Plusieurs techniques de concentration sont décrites dans le sang : triple centrifugation, méthode au microhématocrite, filtration sur résine échangeuse d'ions. Certaines nécessitent du matériel peu coûteux mais spécialisé.

Les *Borrelia* responsables des fièvres récurrentes, doivent être recherchées au moment des accès fébriles. Il s'agit de bactéries spiralées, fines, très difficiles à cultiver et dont le diagnostic biologique peut se faire par l'examen direct, la sérologie restant la méthode recommandée.

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

- *Bartonella bacilliformis* : agent de la maladie de Carrion et de la Verruga péruvienne, transmis par des phlébotomes, ce sont des bactéries intra-érythrocytaires.
- *Babesia* : transmise par des tiques, atteignant principalement les patients splénectomisés, cette protozoose est due à un parasite intraérythrocytaire de morphologie proche de *Plasmodium*, et responsable de très fortes parasitémies (jusqu'à 75 %).
- *Leishmania* : des techniques de cytoconcentration sanguine sont décrites dans les cas de leishmanioses viscérales. Cependant dans ce contexte, les prélèvements de moelle osseuse ou ganglionnaires restent le plus adaptés au diagnostic.

13. Conclusion

La qualité d'une analyse à visée microbiologique dépend très étroitement de la qualité des prélèvements et de la rapidité de leur acheminement. Une antibiothérapie même inefficace cliniquement va considérablement gêner la croissance bactérienne *in vitro* : les prélèvements seront réalisés avant toute antibiothérapie. En biologie, comme dans beaucoup de domaines de la médecine, on ne trouvera le plus souvent que ce que l'on cherche, notamment dans les cas difficiles : il est donc indispensable d'accompagner chaque prélèvement de renseignements cliniques qui permettront de choisir les techniques à mettre en œuvre pour isoler les agents biologiques suspectés.

Anti-infectieux essentiels

En milieu tropical, les maladies infectieuses sont fréquentes, graves, curables pour la plupart par des anti-infectieux ou prévenues par la vaccination mais elles sont coûteuses. Les anti-infectieux y représentent le principal groupe de médicaments prescrits et achetés.

Une rationalisation s'impose donc pour :
- une prescription adaptée aux pathologies locales (pathologie géographique) ;
- un achat au moindre coût ;
- une bonne disponibilité en anti-infectieux ;
- une prescription adaptée aux catégories de personnel soignant (figure 1) ;
- éviter l'apparition de résistances.

La rationalisation de l'emploi des anti-infectieux repose sur :

1. Une politique pharmaceutique nationale :

- évaluation des besoins ; achat, fabrication, contrôle et distribution d'anti-infectieux adaptés à ces besoins, au plus bas prix et de façon continue ; formation à une prescription pertinente.
- réglementation ; lutte contre la fraude et les malfaçons ; information sur les risques de l'automédication et de l'achat de médicaments hors des pharmacies (tableau 1).

Tableau 1. Risques de l'automédication et de l'achat d'anti-infectieux non contrôlés dans les marchés

Anti-infectieux périmés	→ Inefficacité, risque de toxicité
Anti-infectieux sous dosés	→ Sélection de bactéries résistantes
Anti-infectieux sur dosés	→ Toxicité
Anti-infectieux inadaptés à l'infection	→ Inefficacité ; sélection de bactéries résistantes
Anti-infectieux sans nom	→ Risques de toxicité et d'inefficacité
Dans tous les cas	→ Dépenses inutiles

2. La sélection des anti-infectieux essentiels regroupés en une ou des listes nationales

Adaptée aux pathologies et aux niveaux sanitaires, consensuelle et révisable, selon des critères simples (tableau 2) et en s'aidant des modèles proposés par l'OMS (tableau 3).

À activité antibactérienne égale sur une bactérie, est choisi l'antibiotique :
- le moins coûteux (domaine public, fabrication générique dans les pays en développement) ;
- dont le maniement et les effets secondaires sont bien connus ;
- réservant les antibiotiques plus récents aux cas graves et/ou aux infections à bactéries résistantes (antibiotiques de « 2e ligne »).

Tableau 2. Critères de sélection des anti-infectieux pour les listes des médicaments essentiels			
Pharmacologiques	Faible sensibilité à la chaleur Longue validité Actifs *per os* Formes retard	Economiques	Peu coûteux Conditionnés sur place et en présentation adaptée aux collectivités Sans flacons de sirop lourds et fragiles
Bactériologiques	Actifs sur les bactéries du milieu A spectre étroit pour éviter la sélection de bactéries résistantes	Cliniques	Adaptés à des situations cliniques faciles à identifier Adaptés aux différents niveaux de la pyramide sanitaire (figure 1) Polyvalents Bien tolérés, à faible toxicité Efficaces en traitement court
Epidémiologiques	Adaptés à l'épidémiologie du pays : prévalence des maladies, variations saisonnières, épidémies		

3. L'élaboration de formulaires d'anti-infectieux essentiels :

- limités aux médicaments retenus sur la(les) liste(s) nationale(s) ;
- adaptés aux pathologies du pays et aux compétences des prescripteurs (médecins, infirmiers) ;
- utilisant les dénominations communes internationales (DCI) afin de limiter les noms de produits ainsi reconnaissables par tout le personnel et de permettre des appels d'offre justes ;
- concernant des anti-infectieux non associés et des molécules tombées dans le domaine public ;
- correspondant aux guides thérapeutiques ;
- révisables et complets (activité, biodisponibilité, pharmacocinétique, toxicologie, effets secondaires, posologie, indications, prix).

4. L'élaboration de guides thérapeutiques :

- ciblés sur un ou des niveaux de la pyramide sanitaire (figure 1) ;
- adaptés à l'épidémiologie, à la liste des médicaments essentiels et aux possibilités financières de la population ;
- faisant appel à des arbres décisionnels à partir de symptômes ;
- limitant les traitements symptomatiques associés ;
- standardisés mais proposant des alternatives selon le terrain et l'approvisionnement.

5. Le contrôle de qualité

Soit national, à tous les stades de distribution, soit selon le code de bonne pratique ou la certification de qualité de l'OMS.

Tableau 3. Anti-infectieux essentiels (d'après la 18e liste de l'OMS, 2013)

Antibactériens		Antiparasitaires		Antifongiques	Antiviraux
Amoxicilline	*Clindamycine*	Albendazole	Primaquine*	Clotrimazole	Aciclovir°
Amoxiclav	*Vancomycine*	Lévamizole	Quinine*	Fluconazole°	Abacavir
Ampicilline	Clofazimine	Mébendazole	Sulfadox+pyr*	Griséofulvine	Didanosine
Benzathine benzylpénicilline	Dapsone	Niclosamide	Proguani*	Nystatine	Emtricitabine* °°
Benzylpénicilline	Rifampicine	Praziquantel	Sulfadiazine	Ampho. B	Lamivudine
Céfalexine**	Rifabutine	Pyrantel	Pyriméthamine	Flucytosine	Stavudine
Céfazoline° **	Ethambutol	Ivermectine	Cotrimoxazole	*Iodure de K*	Ténofovir
Céfixime*	Isoniazide	DECarbamazine	Eflornithine* Pentamidine*		Zidovudine
Ceftriaxone* °°	Streptomycine**	Triclabendazole	Mélarsoprol	TOPIQUES :	Efavirenz°°
Cloxacilline°	Pyrazinamide	*Oxamniquine**	Suramine Na*	Miconazole°	Névirapine
Phénométhylpéni	INH+ETB INH+RMP	Diloxanide°°	Benznidazole	Terbinafine	Atazanavir°°
Procaïne benz. péni*	INH+ETB+RMP	Métronidazole°	Nifurtimox*	Mupirocine	Indinavir
*Céfotaxime**	INH+ETB+PYZ+RMP	Ampho B		Thiosulfate Na	Lopinavir+rito
Ceftazidime	INH+PYZ+RMP INH+RMP	Miltéfosine		Sulfure de sélénium	Ritonavir
Imipenem+ cilast**	*PAS*	Paromomycine	TOPIQUES :		Saquinavir°°
Azithromycine*	*Amikacine*	Stib.Na/Antimon.	Benzoate de benzyle°		EFV+FTC*+TFV
Chloramphénicol	*Capréomycine*	Amodiaquine*	Perméthrine		FTC*+TFV
Ciprofloxacine°	*Cyclosérine*	Artéméther*			D4T+3TC+NEV
Clarithromycine*	*Ethionamide**	Artéméter + luméfantrine*			AZT+3TC+NEV
Doxycycline**	*Kanamycine*	Artésunate*			AZT+3TC
Erythromycine°	*Levofloxacine**	Artésunate + AQ*			Oseltamivir*
Gentamicine°*	OPHTALMO/ORL :	Artésunate + MQ			Ribavirine*
Métronidazole°	Aciclovir	Chloroquine*			*IFN alpha PEG*
Nitrofuantoïne	Azithromycine	Doxycycline*			OPHTALM0 :
Spectinomycine	Ofloxacine°	Méfloquine*			Aciclovir
Cotrimoxazole	Ciprofloxacine°				
Triméthoprime°°	Gentamicine°				
	Tétracycline°				

Anti-infectieux topiques : mupirocine, permanganate de potassium, sulfadiazine argentique°°
Antiseptiques : chlorhexidine°, éthanol°, polyvidone iodée°

Italique : liste complémentaire

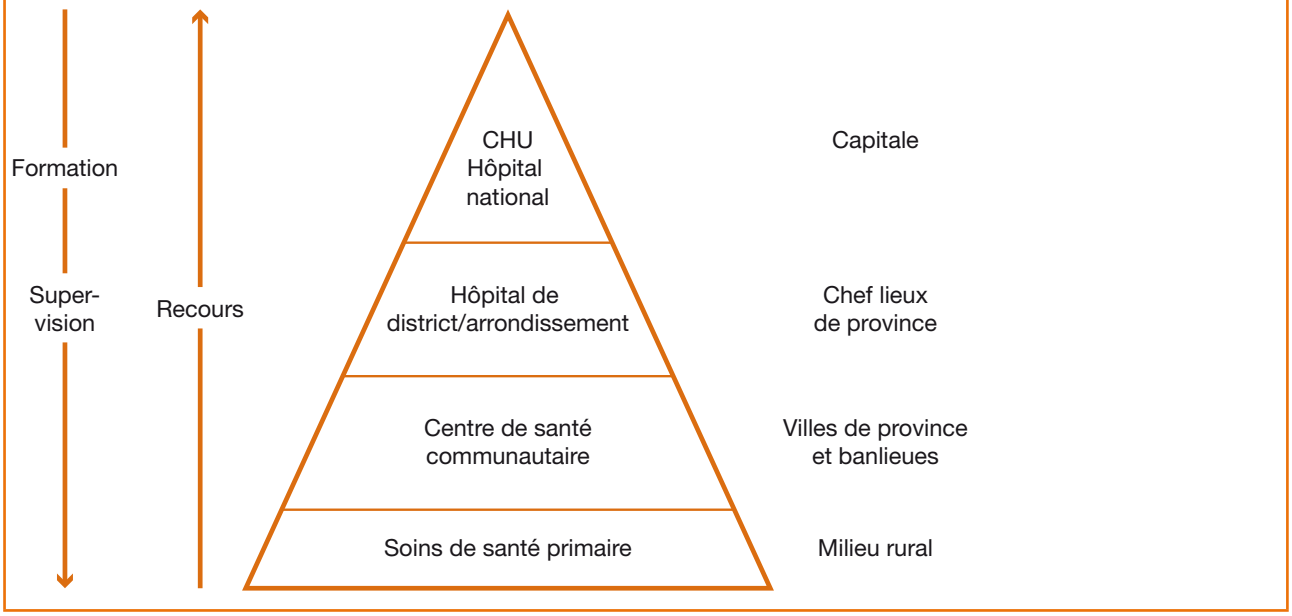
° : exemple de classe thérapeutique

°° : limite d'âge

* : commentaire particulier

** : prescription particulière

Figure 1. Niveaux d'activité au sein de la pyramide sanitaire



6. La bonne disponibilité et la gestion des stocks

En chambre froide pour les vaccins (3-6 °C) : réfrigération et parfois congélation, en chambre froide simple pour les antibiotiques (15-18 °C).

7. La formation des prescripteurs (en utilisant les DCI, avec la liste nationale et les schémas standardisés) et de la population pour un usage rationnel des anti-infectieux.

8. Le recouvrement des coûts privé, associatif, mutualiste ou selon l' « Initiative de Bamako ».

9. La recherche opérationnelle (exemple : évaluation des besoins, des consommations et du recouvrement des coûts), épidémiologique (exemple : épidémiologies des fièvres en milieu rural), clinique (exemple : nouveaux antibiotiques et nouveaux vaccins), microbiologique (exemple : évaluation des résistances) et fondamentale (exemple : mécanismes moléculaires des infections).

10. L'évaluation de la consommation des anti-infectieux, des besoins urgents, de la pertinence des listes, des schémas thérapeutiques standardisés et de leur utilisation, de la sensibilité des souches bactériennes.

11. L'extension de la politique des anti-infectieux essentiels à celle de laboratoires de diagnostics microbiologiques essentiels et aux « paquets de prise en charge » essentiels.

Sites web recommandés concernant le chapitre :

Médicaments essentiel : guide pratique d'utilisation OMS 2013 :
http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17080f/s17080f.pdf

Listes modèle OMS des médicaments essentiels (17e liste en français et 18e liste en anglais) :
http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/
http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1

Antituberculeux

1. Antituberculeux de première ligne

DCI	**Isoniazide (INH)** code OMS : H
Famille	Pyridines
Présentation orale	Comprimé : 50 mg et 150 mg
Présentation parentérale	Ampoule i.m., i.v. : 500 mg
Doses	3 à 5 mg/kg/jour (1-2 µg/ml 3 heures après absorption)
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK
Biotransformation	Acétylation hépatique non inductible
Pic de concentration	2 heures
Demi-vie	80 minutes (acétyleurs rapides) 180 minutes (acétyleurs lents)
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active, biliaire inactivée
Diffusion	Plasma et tissus dont LCR, placenta, lait
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. bovis, M. kansasii, ± M. avium*
Effets secondaires	Neuropathies périphériques (prévenues par la pyridoxine), convulsions, hépatites (association avec la rifampicine ou le pyrazinamide), pellagre (prévenue par la niacine), allergie, lupus médicamenteux
Contre-indications	Insuffisance hépatique sévère, début de grossesse, allergie
Divers	Surveillance : transaminases

DCI	**Rifampicine (RMP)** code OMS : R
Famille	Rifamycines
Présentation orale	Gélule : 300 mg ; sirop : 100 mg (5 ml)
Doses	10-20 mg/kg/jour (maxi : 600 mg/j)
Mode d'action	Inhibe la transcription
Biotransformation	Désacétylation hépatique (reste active)
Pic de concentration	2-3 heures
Demi-vie	2 heures
Excrétion	Biliaire et rénale
Diffusion	Bonne pénétration cellulaire (macrophages)
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*
Effets secondaires	Hépatites (association avec INH), allergie, urines/selles orange, réaction fébrile, purpura, troubles digestifs
Contre-indication	Insuffisance hépatique, rétention biliaire, porphyries
Divers	Surveillance : transaminases

DCI	**Pyrazinamide (PZA)** code OMS : Z
Famille	Pyrazines
Présentation orale	Comprimé : 500 mg
Doses	20-30 mg/kg (2 g/jour chez l'adulte)
Mode d'action	Bactéricide sur bacilles intracellulaires, surtout en milieu acide
Biotransformation	En acide pyrazoïque et hydroxypyrazoïque
Pic de concentration	2 heures
Demi-vie	6 heures
Excrétion	Urinaire
Diffusion	Tous tissus et intracellulaire (macrophages)
Spectre antibactérien	Complexe *M. tuberculosis* sauf *M. bovis*
Effets secondaires	Hépatite, arthralgies, hyperuricémie, troubles digestifs, allergie
Contre-indication	Hépatopathie
Divers	Surveillance : transaminases et uricémie

DCI	**Streptomycine** code OMS : S
Famille	Aminosides
Présentation orale	i.m. : 1 g
Doses	1 g/jour
Mode d'action	Inhibition de la synthèse protéique
Biotransformation	Pas de métabolisme
Pic de concentration	60 minutes
Demi-vie	2,5 heures
Excrétion	Urinaire sous forme active
Diffusion	Faible diffusion intracellulaire, diffuse dans plasma, poumon, rein, bile, placenta, lait ; diffuse peu dans le LCR
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. kansasii, M. marinum*
Effets secondaires	Ototoxicité, néphrotoxicité, allergie
Contre-indications	Allergie, myasthénie
Divers	Surveillance : créatinine, audiogramme, fonction vestibulaire

DCI	**Ethambutol (EMB)** code OMS : E
Famille	Éthylènediamines
Présentation orale	Comprimé : 250 mg, 400 mg, 500 mg
Présentation parentérale	Perfusion : 500 mg
Doses	20-30 mg/kg/jour
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK
Biotransformation	Hépatique : 20 % métabolisés par l'alcool deshydrogénase
Pic de concentration	2-4 heures
Demi-vie	6 heures
Excrétion	Rénale
Diffusion	Plasma et tissus y compris poumon, LCR, placenta
Spectre antibactérien	*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. kansasii, M. terrae*
Effets secondaires	Névrite optique rétrobulbaire, neuropathies périphériques sensitives, allergie
Contre-indication	Allergie
Divers	Surveillance : acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'oeil

Associations : Isoniazide : 150 mg + éthambutol : 400 mg
Isoniazide : 150 mg + rifampicine : 300 mg
Isoniazide : 300 mg + thiacétazone : 150 mg
Isoniazide : 50 mg + rifampicine : 120 mg + pyrazinamide : 300 mg

DCI	**Thiacétazone** code OMS : T
Famille	Thiosemicarbazone de l'aldéhyde para-acétyl aminobenzoïque
Présentation orale	Comprimé à 50 mg ou 150 mg associé à 100 ou 300 mg d'isoniazide
Doses	2,5 mg/kg (150 mg/jour chez l'adulte)
Mode d'action	Bactériostatique
Biotransformation	Partielle
Pic de concentration	4-5 heures
Demi-vie	12 heures
Excrétion	Urinaire (20 % sous forme active)
Diffusion	Bonne diffusion tissulaire
Spectre antibactérien	Complexe *M. tuberculosis*, résistance naturelle de *M. africanum*
Effets secondaires	Anémie hémolytique, allergie, Lyell (SIDA), érythèmes, oedème cérébral, troubles oculaires et cochléo-vestibulaires (+ strepto)
Contre-indication	Hypersensibilité à la thiacétazone
Divers	Surveillance : numération formule sanguine
Divers	Surveillance : acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'oeil

2. Antituberculeux de seconde ligne

Médicaments	Posologie quotidienne	Effets indésirables	Remarques
Amikacine	10 à 15 mg/kg/jour i.v. ou i.m.	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale	Audiométrie de référence, surveillance fonction rénale, K+, Ca++ et Mg++/semaine
Capréomycine	15 mg/kg/jour i.m. maxi 1 g	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale	Audiométrie de référence + 1/mois, surveillance fonctions vestibulaire et rénale
Kanamycine	10 à 15 mg/kg/jour i.v. ou i.m. max 1 g	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale	Audiométrie de référence + 1/mois, surveillance fonctions vestibulaire et rénale
Ciprofloxacine	500-750 mg x 2/jour *per os*	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathies	Ofloxacine (300-400 mg x 2/jour) et levofloxacine (500 mg x 2/jour) aussi efficaces
Moxifloxacine	400 mg x1 /jour *per os*	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathie	
Clofazimine	100-200 mg/jour *per os*	Nausées, vomissements, pigmentation, ichtyose	Dépôts organiques de cristaux de clofazimine, syndrome abdominal douloureux
Cyclosérine	250-500 mg x 2/jour *per os* 15-20 mg/kg/jour max 1 g	Troubles psychiatriques, convulsions, allergie, neuropathie	Évaluation psychiatrique préalable, pyridoxine (50 mg/250 mg cycloserine)
Éthionamide	250-500 mg x 2/jour *per os* 15-20 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, hépatite, goitre, photosensibilisation, arthralgies, goût métallique	Surveiller bilan hépatique
PAS	4-6 g x 2/jour *per os* 150 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, diarrhée, hépatite, allergie	
Linézolide	300 à 600 mg x 1/jour	Anémie, thrombopénie, acidose lactique, neuropathie	NFS

i.v. : intraveineux ; i.m. : intramusculaire

Nouveaux dérivés de la rifamycine :

- rifabutine : CMI sur *M. tuberculosis* dix à vingt fois inférieure à celle de la rifampicine, mais concentrations sériques dix à vingt fois plus faibles
- rifapentine : activité sur *M. tuberculosis* voisine de celle de la rifampicine, demi-vie de 24 heures ; administrée une fois par semaine

Nouvel antituberculeux à disponibilité restreinte (ONG) :

TMC207 (Bédaquiline) : réservé aux tuberculoses pré XDR et XDR. Cp à 100 mg, famille des diarylquinolines. En association avec d'autres médicaments antituberculeux efficaces selon antibiogramme. Toxicité cardiaque (allongement du QT).

Site web recommandé concernant ce chapitre :
Achat d'antituberculeux de qualité et à prix abordable par Global Drug Facility :
http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/whatis/FS%20DP%20Brochure%20FINAL_FR.pdf

Antirétroviraux

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse					
Zidovudine AZT	Gel : 100 mg Gel : 250 mg Cp : 300 mg Flacon perf : 200 mg Solution buv : 100 mg/10 ml	500 à 600 mg en 2 à 3 fois/j À jeun ou aux repas	Cytopénie Troubles digestifs Céphalées Myalgies Paresthésies Insomnie	Hypersensibilité à la zidovudine Anémie Neutropénie Association à d4T	Rifamycines Phénobarbital Amphotéricine B Cotrimoxazole Paracétamol Salicylés Pyriméthamine Vincristine
Didanosine ddI	Cp : 50 à 200mg Gel : 125 à 400 mg	75 à 400 mg/j selon fonction rénale en 1 à 2 prises/j À jeun	Pancréatite Neuropathie Hyperuricémie Acidose lactique Stéatose	Hypersensibilité à la didanosine Association à d4T ± ddC	Dapsone Tétracyclines Ethambutol INH Pentamidine Azolés
Zalcitabine ddC	Cp : 0,375 mg Cp : 0,750 mg	0,750 mg 1 à 3 fois/j selon fonction rénale À jeun ou aux repas	Neuropathies Ulcérations des muqueuses Pancréatite Cardiopathie Cytolyse	Hypersensibilité à la zalcitabine Grossesse Neuropathies Association à 3TC ± d4T ± ddI	Anti-acides AmphoB Métoclopramide Aminosides TMP Dapsone Cimétidine Pentamidine INH Métronidazole Vincristine
Lamivudine 3TC	Cp : 150 mg Solution buv : 10 mg/ml	25 à 150 mg en 1 à 2 fois/j selon fonction rénale À jeun ou aux repas	Pancréatite Cytolyse Acidose Stéatose Neuropathies Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité à la lamivudine Association à ddC	Cimétidine Ranitidine Triméthoprime Cotrimoxazole
Emtricitabine FTC	Gel : 200 mg	En association 200 mg 1 fois/j À jeun ou aux repas	Asthénie Céphalées Troubles digestifs Cytopénie Prurit Acidose lactique Lipodystrophie Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité Monothérapie	Cimetidine Ranitidine
Stavudine d4T	Cp : 15 mg, 20 mg, 30 mg 40 mg Solution buv : 1 mg/ml	De 15 mg 1 fois/j à 40 mg 2 fois/j selon fonction rénale À jeun	Neuropathies Cytolyse Pancréatite Acidose lactique Stéatose	Hypersensibilité à la stavudine Neuropathie périphérique sévère Association à AZT ± ddI ± ddC	Cotrimoxazole Clofazimine Carbamazépine INH Dapsone Kétoconazole Rifamycines Métronidazole Vincristine Pentamidine Sulfadiazine
Tenofovir TDF	Cp : 300 mg	300 mg 1 fois/j Au repas	Asthénie Céphalées Troubles digestifs Insuffisance rénale Syndrome de Fanconi Arrêt : réactivation HVB	Hypersensibilité enfants adolescents Intolérance au galactose	Aminosides Vancomycine Pentamidine IV Amphotericine B
Abacavir ABC	Cp : 300 mg Solution buv : 20 mg/ml	300 mg 2 fois/j À jeun ou aux repas	Grave réaction d'hypersensibilité Acidose lactique Stéatose Céphalées	Hypersensibilité à l'abacavir Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère	Alcool
Associations :	AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) : 1 cp x 2 fois/j AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg) : 1 cp x 2 fois/j 3TC (300 mg) + ABC (600 mg) : 1 cp x 1 fois/j (en association avec INNTI ou IP/r) FTC (300 mg) + TDF (300 mg) : 1 cp x 1 fois/j (en association avec INNTI ou IP/r)				

Gel : gélule ; Cp : comprimé

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse					
Névirapine NVP	Cp : 200 mg	1 cp/j x 14 j puis 1 cp 2 fois/j À jeun ou aux repas	Éruptions cutanés au début du traitement Hypersensibilité Lyell Hépatite Neutropénie	Hypersensibilité à la névirapine ± association à la delavirdine et à l'éfavirenz	Carbamazépine Corticoïdes Rifamycines Clindamycine Azolés Macrolides Cimétidine Saquinavir Indinavir
Efavirenz EFV	Gel : 50 mg Gel : 100 mg Gel : 200 mg	600 mg : 1 prise au coucher À jeun ou au repas	Troubles neurologiques Éruptions cutanées Lyell	Hypersensibilité à l'éfavirenz Insuffisance hépatique grave Grossesse ± association à la névirapine et à l'éfavirenz	Substrats du CYP3A dont carbamazépine, corticoïdes, phénobarbital, rifamycines, clindamycine, azolés, macrolides, antiprotéases
Rilpivirine RPV	Cp : 25 mg	1 cp/j À prendre avec un repas suffisamment calorique	Rares : exanthème céphalées, somnolence asthénie		Contre indiqué avec carbamazepine, phénobarbital, phénytoine rifabutine, rifampicine IPP corticoïdes millepertuis
Etravirine EVR	Cp : 100 mg Cp : 200 mg	C00 mg x 2 fois/j À prendre avec un repas	Exanthème (10%) Hépatite aiguë	Inactif sur VIH2 1re ligne thérapeutique	Inducteur enzymatique via le CYP4503A4 et CYP2C
Associations : FTC (300 mg) + TDF (300 mg) + EFV (600 mg) : 1 cp 1 fois/j TDF (245 mg) + FTC (200 mg) + RPV (25 mg) : 1 cp/j					
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)					
Raltégravir RAL	Cp : 400 mg	1 cp x 2 fois/j au repas ou en dehors des repas	Troubles digestifs Douleurs musculaires Augmentation des CPK Elévation des transaminases		Rifampicine (nécessite de doubler les doses de RAL)
Dolutégravir DTG	Cp : 50 mg	Selon le profil viral 1 cp x 1 fois/j ou 1 cp x 2 fois/j au repas	Nausées Céphalées Diarrhées		EFV Tipranavir
Elvitégravir EVG	Cp : 50 mg	1 cp x 1 fois /j			Augmentation de la créatinine en association avec le Cobicistat
Associations : EVG (50 mg) + TDF (300 mg) + FTC (200 mg) + Cobicistat (150 mg) : 1 cp x 1 fois /j					
Inhibiteur du récepteur CCR5 (pour les virus utilisant le corécepteur CCR5)					
Maraviroc MVC	Cp : 150 mg Cp : 300 mg	En fonction des antiviraux associés : 150 mg x 2 fois /j Ou 300 mg x 2 fois /j Ou 600 mg x 2 fois/j au repas ou en dehors des repas	Nausées Asthénie Vertiges Insomnie Exanthème		CYP3A4 Rifampicine (nécessite de doubler les doses de MVC)
Inhibiteur de fusion					
Enfuvirtide T20	SC : 90 mg	90 mg x 2 fois/j en sous cutané	Nodules aux points d'injections		Aucune

Gel : gélule ; Cp : comprimé ; SC : sous-cutané

DCI	Présentation	Posologie chez l'adulte	Effets secondaires	Contre-indications	Principales interactions
Inhibiteurs de protéases (IP)					
Ritonavir* RTV	Cap : 100 mg Solution buv : 600 mg pour 7,5 ml	600 mg 2 fois/j doses croissantes de J1 à J5 Aux repas	Neuropathie Lipodystrophies Hyperuricémie Hyperlipidémie Diabète, Hyperamylasémie Cytolyse Cholestase biologique	Hypersensibilité au ritonavir Insuffisance hépatique grave ± inducteurs et substrats du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4 dont rifamycines prednisone barbituriques Inhibiteurs du CYP3A4 dont azolés macrolides Substrats du CYP3A4 dont analgésiques, AINS, éthynilœstradiol, clindamycine, dapsone Autres antiprotéases éfavirenz néviparine
Atazanavir ATV	Gel : 100 mg Gel : 150 mg Gel : 200 mg Gel : 300 mg	300 mg 1 fois/j + ritonavir 100 mg x 1 fois/j Aux repas	Ictère à bilirubine non conjuguée Céphalées, Insomnie Éruption cutanée Troubles digestifs	Hypersensibilité Insuffisance hépatique Malabsorption du glucose et/ou du galactose Indinavir	
Indinavir IDV	Gel : 200 mg Gel : 400 mg	400 mg 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troubles digestifs Lithiase urinaire Insuf. rénale Hémolyse Diabète Hyperlipidémie Lipodystrophies	Hypersensibilité à l'indinavir Insuffisance hépatique grave Boisson alcaline ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Saquinavir SQV	Gel : 200 mg Cap : 200 mg	Gel : 600 mg 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troub. digestifs Diabète Lipodystrophies Cytolyse Aggravation des hépatopathies virales ou alcooliques	Hypersensibilité au saquinavir Insuffisance hépatique grave pour capsules ± Inducteurs et substrats du CYP3A4	
Nelfinavir NFV	Cp : 250 mg	750 mg 3 fois/j Aux repas	Diarrhée, Éruption cutanée Cytolyse Diabète Neutropénie Hyperlipidémie Lipodystrophies	Hypersensibilité au nelfinavir ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Amprénavir APV	Cap : 150 mg Solution buvable : 15 mg/ml	600 mg x 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Nausées Vomissements Éruption cutanée (S2) Paresthésies buccales et péribuccales	Hypersensibilité ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Lopinavir LPV	Cap : 133,3 mg + 33,3 mg de ritonavir	3 cap x 2 fois/j Aux repas	Diarrhée Nausées Vomissements Éruption cutanée Céphalée	Hypersensibilité ± inducteurs et substrats du CYP3A4	
Darunavir DRV	Cp : 400 mg Cp : 600 mg Cp : 800 mg	800 mg x 1 fois/j + ritonavir 100 mg 1 x 1 fois/j Ou 600 mg x 2 fois/j + ritonavir 100 mg x 2 fois/j Aux repas	Troubles digestifs Exanthème	Prudence en cas d'atteinte hépatique	
Associations : LPV (200 mg) + RTV (50 mg) : 2 cp x 2 fois/j * Le ritonavir ne s'utilise pratiquement plus qu'à la dose de 100 mg x 2/24 heures pour accroître les concentrations – et en association avec – d'autres IP (*booster*)					

Gel : gélule ; Cp : comprimé ; Cap : capsule

Antiparasitaires

En dehors de ceux mentionnés dans les tableaux d'antimalariques (tableau 1) et des autres antiparasitaires (tableau 2) suivants, certains antibiotiques ont une action antiparasitaire : cotrimoxazole (isosporose, toxoplasmose), spiramycine, sulfadoxine et sulfadiazine (toxoplasmose).

Tableau 1. Principaux antipaludiques

Famille	DCI	Présentation	Traitement préventif	Traitement curatif
Amino-4-quinoléines	**Chloroquine**	Cp : 100 mg Cp : 300 mg Sirop : 25 mg/mes.	A : 100 mg/j ou 300 mg/semaine E : 1,5 mg/kg/j pendant le séjour puis même dose pendant 28 jours au retour	25-40 mg/kg en 3-5 jours soit A : 5 cp/j x 5 j E : 10 mg/kg J0 et J1, 5 mg/kg J2
	Amodiaquine	Cp : 152 mg		30 mg/kg en 3 jours, en association avec une artémisinine +++
Amino-alcool	**Sels de quinine**	Amp i.v. : 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, Cp : 100 mg		8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures pendant 7 jours, en perfusion IV lente ou *per os* Après dose de charge de 16 mg/kg en cas d'accès grave (voie i.v.) Si IV impossible : 20 mg/kg de quinine base diluée en intrarectal puis référer au centre de santé Relais *per os* dès que possible
Aryl-amino-alcools	**Halofantrine**	Cp : 250 mg		
	Méfloquine	Cp quadrisécable : 250 mg	A : 1 cp/semaine en débutant 10 jours avant le séjour et en poursuivant 3 semaines au retour E : 5 mg/kg/semaine	A : 3 puis 2 puis 1 cp toutes les 8 heures pendant 1 jour E : 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 à 12h
Antifoliques et antifoliniques	**Pyriméthamine + sulfadoxine**	Cp : 25/500 mg Amp IM : 20/400 mg ou 25/500 mg		A : 3 cp *per os* x 1 jour E : ½ cp par 10 kg x 1 jour A : 2 amp i.m. x 1 jour

Tableau 1. Principaux antipaludiques				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Traitement préventif**	**Traitement curatif**
Sesquiterpène lactone peroxyde (artémisinine)	**Artésunate**	Amp IV ou IM : 60 mg Capsule rectale : 100 ou 400 mg		A et E de plus de 20kg : IV ou IM, 2,4 mg/kg à H0 puis 2,4 mg/kg à H12 et H24 puis 2,4 mg/kg par jour jusqu'à la voie orale possible (max 7 jours) E : 3 mg/kg à H0, H12, H24 puis une fois par jour jusqu'à la voie orale possible pour les enfants de moins de 20kg
	Artéméther	Amp IM : 80 mg		3,2 mg IM/kg/j x 1 j puis 1,6 mg IM/kg/j x 4 j
	Artémotil (= artééther)	Amp IM : 50 ou 150 mg		4,8 mg/kg à H0 puis 1,6 mg/kg à H6, H24, H48 et H72

Tableau 1. Principaux antipaludiques				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Traitement préventif**	**Traitement curatif**
Associations fixes*	**Artéméther + luméfantrine**	Cp : 20/120 mg		A : 4 cp à H0, H8, H24, H36, H48, H60 avec aliments gras
	Artésunate + amodiaquine	Cp co-formulation : E : 27/67,5 mg E : 50/135 mg A : 100/270 mg Cp co-blister : Cp d'artésunate : 20, 100, 100, 200 mg, sachet 25 mg et Cp d'amodiaquine : 153, 300, 600 mg, suspension buvable 10 mg/ml		A : 2 cp par jour pendant 3 jours E : Artésunate 4 mg/kg + amodiaquine 10 mg/kg une prise par jour pendant 3 jours
	Artésunate + méfloquine	Cp co-formulation : A : 100/220 mg E : 25/55 mg Cp co-blister : Cp d'artésunate : 100, 200 mg et Cp de méfloquine : 125, 250 mg		A/E : Artésunate 4 mg/kg + méfloquine 25 mg/kg une prise par jour pendant 3 jours (non recommandé en Afrique)
	Artésunate + sulfadoxine/ pyriméthamine	Cp d'artésunate : 50 mg Cp de sulfadoxine/ pyriméthamine : 500/25 mg		A/E : Artésunate 4 mg/kg/j x 3 jours + sulfadoxine/ pyriméthamine 25/1,25 mg/kg x 1 jour
	Dihydroar-témisinine + piperaquine	Cp co-formulation : 40/320 mg		A : 3 cp par jour x 2 jours, puis 2 cp x 1 jour à prendre à jeun E : 2 cp par jour x 3 jours à prendre à jeun
	Atovaquone + proguanil	Cp : 250/100 mg	1 cp par jour pendant le séjour puis 1 cp par jour pendant 7 jours au retour	A : 4 cp par jour pendant 3 jours au cours d'un repas
Autres antipaludiques : doxycycline (cp : 100 mg), clindamycine (gélule à 150 mg, 300 mg)				

A : adulte, E : enfant
* : les associations fixes à base d'artémisinine (ACT) sont à privilégier dans le traitement du paludisme simple non compliqué de l'enfant et de l'adulte. Les ACT sont plus efficaces, sont aussi actives sur les formes sexuées de *Plasmodium falciparum* (gamétocytocide), et réduisent les risque d'émergence de résistances aux dérivés d'artémisinine.

Tableau 2. Principaux autres antiparasitaires			
Médicament	**Présentation**	**Posologie adulte**	**Indication**
Métronidazole	Cp : 250 mg et 500 mg flacon IV : 500 mg j	30 mg/kg/j	Amoebose, giardiose, trichomonose
Tinidazole	Cp : 500 mg	30 mg/kg/j	
Suramine sodique	Amp IV : 1 g	20 mg/kg	Trypanosomose Afrique Est
Pentamidine	Flacon IV : 300 mg	4 mg/kg/j	Trypanosomose Afrique Ouest
Melarsoprol	Amp IV : 180 mg	3,6 mg/kg	Trypanosomoses africaines : phase neurologique
Difluorométhyl-ornithine (DFMO)	Amp IV 20 ml : 100 mg/ml Amp IV 100 ml : 200 mg/ml	400-600 mg/kg/j	Trypanosomose Afrique Ouest : phase neurologique
Nifurtimox	Cp : 30, 120, 250 mg	8 à 10 mg/kg/j/90 j	Trypanosomose américaine
Benznidazole	Cp : 100 mg	5 à 7 mg/kg/j/60 j	Trypanosomose américaine
Antimoniate de méglumine	Amp IM : 1 500 mg	60 mg/kg/j	Leishmanioses
Thiabendazole	Cp : 500 mg	25-50 mg/kg/j	Oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose
Mebendazole/ Flubendazole	Cp : 100 mg	100-200 mg/j	
Pamoate de pyrantel	Cp : 125 mg	125 mg/10 kg/j	
Albendazole	Cp : 400 mg	15 mg/kg/j	Nématodes intestinaux, cysticercose, trichinose
Triclabendazole	Cp : 250 mg	10 mg/kg/1 fois	Grandes douves
Praziquantel	Cp : 600 mg	10-60 mg/kg	Bilharzioses, cysticercose, tæniasis, distomatoses
Oxamniquine	Gel : 250 mg	20 mg/kg/1 fois	Bilharziose à *S. mansoni*
Niclosamide	Cp : 500 mg	0,5-2 g/j	Tæniasis
Ivermectine	Cp : 6 mg	200 µg/kg/1 fois à répéter 15 jours plus tard	Filarioses, anguillulose, larva migrans, gale
Diethylcarbamazine	Cp : 100 mg	6 mg/kg/j	Filarioses, larva migrans

Antifongiques

Les antifongiques topiques sont à effet et à usage local, ils ne sont pas absorbés par voie orale. Ils sont rassemblés dans le tableau 1. D'autres produits sont absorbés par voie orale ou administrables par voie intraveineuse ; ils diffusent dans les viscères, ils sont dits systémiques (tableau 2).

Selon la voie d'administration, un antifongique peut être topique ou systémique.

Tableau 1. Antifongiques topiques

Nom générique	Présentation
Polyènes	
Amphotéricine B	Lotion, gélule, suspension orale
Nystatine	Suspension orale, comprimés gynécologiques ou oraux
Dérivés azolés	
Bifonazole	Crème, solution, poudre
Butoconazole	Ovule
Econazole	Crème + lait dermiques, poudre et solution, lotion, ovule
Fenticonazole	Comprimé vaginal, crème
Isoconazole	Crème, émulsion, ovule, poudre
Kétoconazole	Crème, gel moussant
Miconazole	Gel dermique, comprimé, lotion, poudre, gel buccal, capsule vaginale, gel vaginal
Sulconazole	Crème, solution, poudre
Tioconazole	Crème, ovule
Omoconazole	Crème, poudre, solution, ovule
Oxiconazole	Crème, poudre, solution
Divers	
Ciclopiroxolamine	Crème, solution, vernis 8 %
Acide undécylénique	Crème, poudre, solution
Dérivés iodés	Solution, ovule, comprimé gynécologique, pommade
Sulfure de sélénium	Suspension
Griséofulvine*	Comprimé
Amorolfine	Vernis 5 %
Terbinafine*	Crème, comprimé
Tolnaftate	Lotion, crème

* Des produits comme la griséofulvine ou la terbinafine sont absorbés par voie orale mais, pour des raisons pharmacocinétiques, se concentrent exclusivement dans les couches cutanées superficielles, les rapprochant ainsi des topiques en ce qui concerne les indications thérapeutiques

Tableau 2. Antifongiques systémiques : famille, dénomination, posologie				
Famille	**DCI**	**Présentation**	**Posologie**	**Indications**
Polyènes	**Amphotéricine B**	Poudre IV : 50 mg	0,5 à 1-1,5 mg/kg/jour IV	Candidémie, Cryptococcose, Mucormycose, Aspergilose, Histoplasmose, Blastomycose, Coccidioïdomycose, Paracoccidioïdomycose
Analogue nucléosidique	**Flucytosine**	Cp : 500 mg Flacon IV : 2,5 g	100 à 150 mg/kg/jour IV, *per os*	En association +++ Candidose systémique, Cryptococcose Chromoblastomycose
Azolés	**Fluconazole**	Gel : 50, 100, 200 mg Poudre buvable : 50 mg/ml Flacon IV : 100, 200 mg	200 à 800 mg/jour IV, *per os*	Candidose systémique (sauf *C. krusei*), Cryptococcose
	Kétoconazole	Cp : 200 mg	200 à 400 mg/jour *per os* pendant les repas	Mycétomes, Chromoblastomycose, Sporothricose, Blastomycose, Paracoccidioïdomycose
	Itraconazole	Gel : 100 mg Sol buvable : 10 mg/ml Flacon IV : 10 mg/ml	200 à 1 200 mg/jour *per os* après le repas en 1 prise	Aspergillome, Histoplasmose, Mycétomes, Coccidioïdomycose, Paracoccidioïdomycose, Sporothricose, Coccidioïdomycose
	Voriconazole	Cp : 50, 200 mg Susp. buv. : 40 mg/ml Flacon IV : 200 mg	6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h	Aspergillose invasive, Candidose systémique, Fusariose, Scédosporiose
	Posaconazole	Susp. buv. : 40 mg/ml	Curatif : 800 mg/j Préventif : 600 mg/j	Aspergillose invasive, Coccidioïdomycose, Chromomycose, Mycétome, Mucormycose, Fusariose, Scédosporiose Prophylaxie des infections fongiques au cours des leucémies aiguës myéloblastiques, myélodysplasie et allogreffe de moelle osseuse avec réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
Echinocandine	**Caspofungine**	Flacon IV : 50, 70 mg	70 mg à J1 puis 50 mg	Aspergillose invasive réfractaire, Candidose systémique, traitement empirique chez le neutropénique
Allylamine	**Terbinafine**	Cp : 250 mg	A : 1 cp/jour	Dermatophytes, Chromoblastomycose
Divers	**Griséofulvine**	Cp : 250, 500 mg	15 à 20 mg/kg/jour 45 jours pendant les repas	Teignes

Antiseptiques et désinfectants. Stérilisation

1. Antiseptiques

Ce sont des substances chimiques permettant la désinfection locale des tissus vivants. Ils agissent par dénaturation des protéines, blocage du métabolisme ou altération des membranes des microorganismes. Les microorganismes les plus sensibles aux antiseptiques sont les bactéries à Gram + puis les bactéries à Gram –, certains virus et les champignons. Les mycobactéries, les spores résistent à la plupart des antiseptiques.

Avant utilisation d'un antiseptique, sont nécessaires : un lavage au savon, de préférence liquide, lui-même antiseptique ou non (en cas de savon antiseptique il doit être de même gamme que l'antiseptique utilisé en suivant), un brossage et l'ablation des tissus nécrosés, un rinçage soigneux. La toxicité des antiseptiques est augmentée par les pansements occlusifs et les désinfections de larges surfaces cutanées (nouveau-nés, grands brûlés).

Une procédure d'entretien des flacons réutilisés doit être définie par la pharmacie, afin d'éviter la contamination des antiseptiques. Les indications des antiseptiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Indications des antiseptiques

Situations cliniques	Antiseptiques
Désinfection de la peau saine	Alcool, iode, hypochlorites, ammoniums quaternaires, cétrimide, chlorhexidine
Désinfection des lésions cutanées	Alcool, hypochlorites, iode, cétrimide
Collyres	Nitrate d'argent, cethexonium, chlorure de benzalkonium
Collutoires	Chlorhexidine, cethexonium
Gouttes nasales	Cethexonium
Ovules gynécologiques	Chlorure de benzalkonium
Lavages et irrigation des lésions cutanées	Hypochlorites, iode, permanganate, savons antiseptiques (PVPI, chlorhexidine)
Savons antiseptiques	Trichlocarban, acide lactique

Les antiseptiques « majeurs » sont les suivants : halogénés (chlorés et iodés) ; biguanides (chlorhexidine) ; alcools. Les dérivés mercuriels ne doivent plus être utilisés, car toxiques. Les colorants (solution de Milian, éosine) ne sont pas des antiseptiques, y compris en PVD. Lorsqu'ils sont utilisés, ils le sont à visée desséchante.

1.1. Hypochlorites diluées

- L'eau de Javel, dérivé halogéné oxydant, est plus utilisée comme désinfectant que comme antiseptique du fait de sa causticité. Elle est néanmoins très utile (antisepsie de la peau saine et lésée y compris prise en charge immédiate d'un accident par exposition au sang à des dilutions adaptées) car peu onéreuse, facilement disponible en pays à faible revenu, sous réserve d'être correctement diluée et préparée quotidiennement.
- La solution de Dakin est moins irritante que l'eau de Javel. Il s'agit d'eau de Javel neutralisée par du bicarbonate, titrant 1,5° chlorométrique, soit 5 g de chlore actif/litre (1 degré chlorométrique = 3,22 g de chlore actif). Elle peut être préparée dans les structures sanitaires des pays en développement en suivant rigoureusement les étapes de production officinale. Pour garantir son efficacité, il faut s'assurer de sa bonne conservation et la renouveler au bout de 2-3 jours pour limiter le risque de colonisation bactérienne et d'épidémie nosocomiale.

- Le chlore est actif à faible concentration (0,5 ppm) et en moins d'une minute sur les bactéries, mais des concentrations élevées (1 à 50 ppm) et un temps d'exposition plus long sont nécessaires pour tuer les virus, les mycobactéries, les spores et les champignons. La lumière, les fortes températures, les milieux acides, les matières organiques diminuent l'action du chlore. Il doit être conservé à l'obscurité.

1.2. Iode

Cet halogéné oxydant est bactéricide dès la concentration de 0,1 %, fongicide à 1 % et il agit rapidement. C'est l'antifongique le plus efficace. L'iode pénètre profondément dans l'épiderme et il est caustique à forte concentration. Il est utilisé sous forme de solution alcoolique, de teinture d'iode (1 ou 2 %) et de polyvinyl pyrolidone iodée (PVPI). Il doit être ôté de la peau avant tout pansement occlusif.

L'allergie à l'iode n'est pas une contre-indication à l'utilisation des dérivés iodés ; en revanche, l'allergie à la povidone contenue dans la PVPI, bien que rare, existe.

Des contaminations de solutions de PVPI par *Pseudomonas aeruginosa* ont été rapportées. Les conditionnements de gros volumes sont déconseillés.

1.3. Chlorhexidine

Ce biguanide est surtout actif sur les bactéries (bactéricide Gram + > Gram –, trou de spectre sur les anaérobies) et employé comme antiseptique de la peau et des muqueuses dans de nombreuses préparations commerciales. Toxicité sur le système nerveux central et l'oreille.

1.4. Alcool éthylique à 70°

Il est bactéricide pour un large spectre de bactéries à Gram + et Gram –, virucide et fongicide avec une durée minimum de contact de 1 a 3 minutes. Les virus des hépatites et les spores de bactéries résistent à l'alcool.

- L'action diminue si le produit est chargé de matières organiques.
- Du fait d'une meilleure action en présence d'eau, la solution à 70° est plus active que celle à 90°.
- L'alcool a une faible efficacité en profondeur et son action est éphémère du fait de sa volatilité.
- Son association avec l'iode ou la chlorhexidine renforce son action.

1.5. Permanganate de potassium

Le $KMNO_4$ est un agent oxydant. Du fait de sa causticité à forte concentration, il doit être utilisé parfaitement dilué au 1/10 000^{e} dans l'eau. Il colore les ongles, ainsi que les récipients contenants en marron lors d'immersion prolongée.

1.6. Nitrate d'argent

$AgNO_3$ est un métal lourd utilisé en collyre à 1 % pour la prévention de l'ophtalmie purulente gonococcique des nouveau-nés. Il est plus actif sur les bactéries à Gram – que sur les bactéries à Gram +. Des résistances plasmidiques aux dérivés argentés ont été décrites pour *S. aureus*.

1.7. Ammoniums quaternaires

Ce sont des surfactants cationiques, tensio-actifs, utilisés plus pour leurs propriétés détergentes et moussantes que pour leur activité bactériostatique qui est faible, en particulier sur les bactéries à Gram –. Ils sont plus actifs sur les bactéries à Gram + que sur les Gram – et inactifs sur les mycobactéries, les spores et les virus nus. En milieu de soins, certaines souches de *Pseudomonas* et de *Serratia* peuvent se développer dans les solutions aqueuses diluées d'ammoniums quaternaires avec risque de diffusion épidémique.

Leur utilisation sous des pansements fermés, sur de grandes surfaces ou sur les brûlures étendues, expose à des intoxications graves par effet curarisant. En usage répété, ils sont responsables de réactions d'hypersensibilité.

Ils sont inactivés par les savons ordinaires, les matières organiques et les eaux riches en cations (Ca++, Mg++).

Le chlorure de benzalkonium est aussi utilisé dans les teintures, les savons et imprègne certains préservatifs.

1.8. Phénols

L'hexachlorophène est de moins en moins utilisé du fait du risque de démyélinisation en cas d'intoxication, en particulier chez le nourrisson.

1.9. Acides organiques

Ils sont bactériostatiques, caustiques pour la peau et les muqueuses mais couvrent un large spectre de micro-organismes. L'acide lactique est utilisé dans les savons antiseptiques.

1.10. Trichlocarban

Il est utilisé pur ou dilué comme savon antiseptique. Il est faiblement antiseptique, peu actif sur les Gram –.

La chaleur entraîne la formation de carbanilides responsables de méthémoglobinémies (ne pas diluer dans l'eau chaude, ne pas en imprégner des vêtements lavés à l'eau chaude ou autoclavés).

1.11. Eau oxygénée à 10 volumes

Cet agent oxydant n'est pas un antiseptique : simplement bactériostatique et peu actif sur les spores et les champignons ; il dessèche la peau ; les matières organiques inactivent H_2O_2 ; il n'a d'intérêt que dans la détersion des plaies souillées.

2. Désinfectants et stérilisation

2.1. Procédés physiques

Les désinfectants sont des substances ou procédés permettant la désinfection temporaire des matériaux non organiques (air, sol, eau, matériel).

La stérilisation permet une absence totale de micro-organismes concourant à l'asepsie d'un geste invasif.

La désinfection permet seulement une diminution de la quantité de micro-organismes.

Désinfection par la chaleur :

- les micro-organismes sont plus résistants à la chaleur en milieu déshydraté qu'en milieu hydrique ;
- les spores ne sont tuées que par une température > à 100 °C durant plusieurs minutes ;
- le temps et l'intensité de la stérilisation doivent être proportionnels à la densité microbienne. Dans tous les cas, ce sont des procédés dont le résultat est éphémère; seul le conditionnement adapté et non dégradé du dispositif stérilisé permet la conservation de l'état de stérilité pendant un certain temps.

Autoclave : la vapeur d'eau sous pression est le procédé de référence en stérilisation, par sa fiabilité et les enregistrements qu'il permet (pression, température, durée du plateau), il doit remplacer la chaleur sèche. Il convient à tous les instruments thermorésistants, les textiles, certains caoutchoucs et et silicones, en fonction de la durée des cycles et de la température (par ex 120°C durant 20 minutes pour les tissus).

Chaleur sèche : (fours, Poupinel) 180 °C durant une heure ou 160 °C durant 2 heures. Elle est utilisée pour le matériel médico-chirurgical en métal, en verre et pour les compresses. Un indicateur placé avec le matériel signale si la température requise a été atteinte. Les paramètres et la durée du plateau sont souvent mal maîtrisés, ce procédé doit progressivement être abandonné chaque fois que possible.

2.2. Désinfection chimique

Les **vapeurs de formol (désinfection)**, l'**oxyde d'éthylène (stérilisation)** le **péroxyde d'oxygène** sont utilisés pour désinfecter les matériaux ne résistant pas à la chaleur. Ces procédés tendent à être abandonnés dans les établissements de santé, pour des raisons de sécurité, de toxicité et de durée de résorption.

Règles de prescription des antibiotiques

1. Principes de base

- La prescription d'une antibiothérapie exige une approche clinique préalable afin de préciser un diagnostic d'infection bactérienne avérée ou présumée. C'est sur la base d'un diagnostic clinique complété par des connaissances épidémiologiques que vont se fonder la décision et le choix d'une antibiothérapie.
- Une fièvre sans argument clinique ni épidémiologique pour une infection bactérienne ne relève pas d'une antibiothérapie.

2. Première question : faut-il demander des examens bactériologiques avant un traitement antibiotique ?

La question ne se pose que si l'on dispose d'un laboratoire à même d'effectuer des examens bactériologiques.

2.1. Les examens bactériologiques sont essentiels pour identifier l'(les) agent(s) responsable(s) et préciser sa (leur) sensibilité aux antibiotiques quand le **pronostic vital ou fonctionnel est en jeu** (tableaux 1 et 2). Dans l'attente des résultats bactériologiques, un premier traitement antibiotique est prescrit sur des arguments cliniques (antibiothérapie « empirique ») qui permettent de présumer des agents infectieux en cause (antibiothérapie « probabiliste »). Ailleurs, les examens bactériologiques sont facultatifs. L'antibiothérapie alors empirique et probabiliste est justifiée dès lors que le tableau clinique suggère une infection bactérienne.

Tableau 1. Infections bactériennes engageant le pronostic vital	
Pneumonie dyspnéisante, épiglottite	Fièvre sur terrains fragiles (risque de septicémie) Femmes enceintes, nouveau-nés Sujets « âgés » Aspléniques (risque de pneumococcémie) Agranulocytaires
Sepsis sévère, choc septique	
Méningo-encéphalite	
Fièvre avec purpura, souffle cardiaque	

Tableau 2. Infections bactériennes engageant le pronostic fonctionnel	
Infections urinaires à risque de complication*	Uroculture, hémocultures
Infections gynécologiques hautes compliquées **	Ponction-lavage écho-guidée par voie vaginale ou abdominale Prélèvements sous cœlioscopie
Ostéoarthrites, ostéomyélites	Hémocultures, prélèvement osseux ou articulaire
Otites moyennes aiguës récidivantes	Prélèvement par paracentèse

* Facteur de risque de complication : anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, grossesse, sexe masculin, diabète, insuffisance rénale, immunodépression. ** IGH compliquées : abcès tubo-ovarien ou cul-de-sac Douglas avec ou sans péritonite

2.2. La (les) bactérie(s) isolée(s) par le laboratoire est-elle (sont-elles) pathogènes ?

Doivent être considérées comme pathogènes :

- les bactéries isolées à partir de prélèvements effectués dans des conditions aseptiques, sur des sites normalement stériles : sang, liquide de ponction, prélèvement endobronchique protégé, urine (chez un sujet non sondé) ;
- certaines bactéries isolées sur un terrain particulier : streptocoque du groupe B isolé du vagin en *pre-partum*, *Pseudomonas aeruginosa* isolé sur la peau d'un brûlé, staphylocoque à coagulase négative isolé sur une hémoculture chez un patient porteur d'une prothèse cardiaque...

Quand la bactérie est reconnue pathogène, l'antibiothérapie sera éventuellement révisée en fonction des données de l'antibiogramme.

3. Deuxième question : quel(s) antibiotique(s) choisir ? à quelle dose ?

3.1. Quel antibiotique ?

Le choix doit tenir compte de trois paramètres :
- le site de l'infection, ce qui exige un **diagnostic clinique** ;
- la bactérie responsable, ce qui exige des connaissances **épidémiologiques** ;
- le terrain, prenant en compte des notions comme allergie, âge, grossesse, fonctions rénale et hépatique, ce qui exige des connaissances **pharmacologiques**.

3.2. À quelle dose ?

Le plus souvent, il suffit de se conformer aux règles d'utilisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP). On peut cependant être amené à utiliser une posologie plus élevée (tableau 3).

Tableau 3. Situations justifiant de majorer la posologie de l'antibiotique

Bactérie de moindre sensibilité	Entérocoque : endocardite Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : méningite
Difficulté d'accès de l'antibiotique sous forme active au site de l'infection*	Tissus mal vascularisés : artériopathie, ostéite drépanocytaire Barrière hémato-encéphalique : infections ophtalmologiques Abcès profonds (pH acide) Végétations : endocardites Biofilms sur matériel étranger

* Souvent, malgré une posologie élevée, l'antibiotique n'est pas suffisant : un geste chirurgical s'impose

4. Troisième question : monothérapie ou association ?

4.1. Une monothérapie suffit dans la majorité des situations.

4.2. Le rationnel pour une association d'antibiotiques est donné dans le tableau 4. L'association d'antibiotiques n'est pas sans inconvénient :
- **coût** plus élevé qu'une monothérapie ;
- **antagonisme** parfois observé *in vitro*, mais pas de corrélation *in vitro - in vivo* ;
- **faux sentiment de sécurité** : le thérapeute risque de poursuivre l'association d'antibiotiques, sans avoir tout fait pour parvenir à un diagnostic qui eût permis de passer à une monothérapie. Ce sentiment de fausse sécurité pourrait ainsi faire oublier des gestes chirurgicaux comme celui de drainer un abcès, de lever un obstacle sur un émonctoire, d'éliminer un corps étranger (voir quatrième question et « la règle des 5 ») ;
- **toxicité** : deux antibiotiques peuvent cumuler leur toxicité vis-à-vis du foie ou des reins. En présence de manifestations allergiques, on ignore lequel des deux antibiotiques est responsable : les arrêter ensemble et les reprendre successivement fait perdre un temps précieux ;
- « **superinfection** » : une association au spectre large bouleverse les flores naturelles de l'hôte et sélectionne des pathogènes multirésistants qui peuvent être responsables de « superinfections ».

Tableau 4. Trois raisons pour associer des antibiotiques	
Synergie	Endocardite à entérocoque ++ Sepsis grave : intérêt non démontré
Complémentarité de spectre	Infections polymicrobiennes, le plus souvent à point de départ digestif
Prévention d'une émergence de résistance	Tuberculose ; *S. aureus* (rifampicine, acide fusidique, quinolone), certains BGN notamment nosocomiaux comme *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp…

5. Quatrième question : que faire quand la fièvre persiste sous antibiothérapie ?

S'assurer que le diagnostic clinique initial reste valide tant sur le cadre nosologique que sur l'origine bactérienne.

L'antibiothérapie est insuffisante quand le foyer infecté requiert **un geste chirurgical** :
- drainage en amont d'un obstacle sur les voies urinaires ou biliaires ;
- évacuation d'une suppuration collectée, ablation d'un corps étranger ;
- excision de tissus nécrosés, incisions de décharge ;
- revascularisation d'une zone ischémique ;
- exérèse d'une tumeur surinfectée.

Il peut s'agir d'une **hypersensibilité au traitement** antibiotique, surtout quand la fièvre est associée à une éruption : bêtalactamines, sulfamide, INH, rifampicine…

Il peut s'agir d'une **autre infection** :
- soit présente d'emblée et initialement méconnue :
  - infection mixte pour laquelle l'anaérobie n'a pas été identifié (pas de prélèvement fait en milieu anaérobie) ou évoqué (notion d'inhalation méconnue sur une pneumonie) ;
  - associations diverses : paludisme + typhoïde, pneumocoque + tuberculose, infections opportunistes multiples au cours du SIDA…
- soit apparue secondairement (infection nosocomiale) :
  - infection de cathéter veineux avec thrombophlébite septique +++ ;
  - abcès post- injection intramusculaire ;
  - colite pseudo-membraneuse à *C. difficile* (fièvre + diarrhée) ;
  - infection sur sonde urinaire ;
  - surinfection : une bactérie nouvelle a alors été sélectionnée par l'antibiothérapie : *Klebsiella* avec amino-pénicillines, entérocoque avec céphalosporines, clindamycine, levures après antibiothérapie à large spectre et prolongée…

Enfin, il peut s'agir d'une **pathologie non infectieuse** : néoplasie : lymphome malin, tumeur rénale… ; thrombose veineuse profonde ; maladie systémique : LED, Horton, Wegener, Still…

6. Cinquième question : quelle est la durée optimale du traitement antibiotique ?

Le choix de la durée d'un traitement antibactérien reste la question la plus difficile dans la mesure où il n'existe aucun critère absolu de guérison d'une maladie infectieuse : le seul critère de guérison est *a posteriori*, à savoir l'absence de rechute suivant l'arrêt du traitement antibiotique. La prolongation d'un traitement antibiotique majore le risque toxique, favorise la sélection de souches multirésistantes et représente le facteur principal du coût du traitement. Il apparaît donc légitime d'envisager un raccourcissement de l'antibiothérapie chaque fois que possible (voir le chapitre « Traitements courts ou « minute » »).

À l'opposé, dans certaines infections, un traitement trop court peut entraîner une rechute :
- une prostatite aiguë doit être traitée au moins 2 à 3 semaines, une prostatite chronique 3 mois ;
- les infections à bactéries intracellulaires comme *Listeria* doivent être traitées 3 semaines, *Brucella* 6 semaines ;
- le traitement d'une tuberculose doit être de 6 mois ;
- une endocardite à streptocoque doit être traitée 2 à 4 semaines, à entérocoque 6 semaines, à staphylocoque 4 à 6 semaines ;
- une ostéomyélite aiguë doit être traitée au moins 3 semaines, une ostéite chronique au moins 6 semaines.

Toutefois, les données sur la durée de l'antibiothérapie tirées de l'expérience clinique doivent toujours être modulées en fonction du malade. De nombreux facteurs peuvent modifier la réponse au traitement et donc sa durée : délai d'institution du traitement, état des défenses naturelles, présence d'un corps étranger, collection suppurée inaccessible à un geste chirurgical, pouvoir bactéricide du traitement tenant compte de la sensibilité bactérienne et de la diffusion de l'antibiotique dans le site infecté.

7. « La règle des 5 »

L'antibiothérapie ne résume pas le traitement d'une maladie infectieuse.

Cinq questions doivent se poser chez tout patient fébrile, infecté ou suspect de l'être. La priorité des questions varient selon la gravité du cas clinique.

1. Faut-il prescrire une **thérapeutique anti-infectieuse** ?
Si oui : antibiotique ? antiviral ? antiparasitaire ?

2. Faut-il prescrire des mesures de **réanimation** ?
- pour assurer l'oxygénation tissulaire : oxygénothérapie, assistance ventilatoire ; remplissage vasculaire, drogues à tropisme cardiovasculaire (noradrénaline…)
- pour corriger des désordres hydro-électrolytiques : réhydratation, correction d'un diabète ;
- pour maintenir ou restaurer l'état nutritionnel.

3. Faut-il envisager un **geste chirurgical** ?

4. Faut-il prescrire une thérapeutique **anti-inflammatoire** ?
Si oui : AINS ? corticoïde ?

5. Faut-il prescrire une thérapeutique **anti-coagulante** ?
Si oui : à dose préventive ? curative ?

Traitements courts ou « minute »

Utilisés en l'absence de contre-indication particulière liée au terrain (immunodépression, grossesse, âge) ou à la maladie (formes graves, résistances), ils présentent plusieurs avantages :
- bonne observance ;
- prise sous contrôle médical possible en externe ;
- moindre sélection de flore digestive résistante ;
- effets secondaires moins nombreux ;
- moindre coût ;
- test thérapeutique rapide.

1. Chez l'adulte (tableau 1)

Tableau 1. Principaux traitements courts ou minute chez l'adulte

Maladie	DCI	Présentation	Posologie
Cystite aiguë non compliquée	Ofloxaxine Fosfomycine trométanol	Cp 200 mg Sachet 3 g	400 mg en 1 prise *per os* 3 g en 1 prise *per os*
Méningite à méningocoque en situation d'épidémie, en l'absence de laboratoire	Chloramphénicol en solution huileuse Ceftriaxone	Amp 500 mg Amp 500/1 000 2 000 mg	100 mg/kg en 1 injection IM (maximum 3 g) 100 mg/kg en 1 injection IM (maximum 4 g si âge > 2 ans)
Urétrite/cervicite à *Chlamydiae*	Azithromycine	Cp 250 mg	1 g en 1 prise *per os*
Typhus	Doxycycline	Cp 100 mg	200 mg en 1 prise *per os*
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Doxycycline	Cp 100 mg	1 ou 2 prises de 200 mg en 1 jour
Urétrite/cervicite à gonocoques	Spectinomycine Ceftriaxone Céfixime Ciprofloxacine	Amp 2 g Amp 250 mg Cp 200 mg Cp 500 mg	2 g en 1 injection IM 500 mg en 1 injection IM 400 mg en 1 prise *per os* 1 cp en 1 prise *per os*
Syphilis précoce	Benzathine benzylpénicilline	Amp 600000, 1,2 et 2,4 MUI	2, 4 MUI en 1 inj. IM
Paludisme	Chloroquine (réservé pour *P. falciparum* sensible à la chloroquine, *P. vivax, P. ovale, P. malariae*) Méfloquine Artéméther + luméfantrine Atovaquone + proguanil	Cp 100 mg Cp 250 mg Cp 20/120 mg Cp 250/100 mg	25 mg/kg sur 3 j *per os* 25 mg/kg sur 1 j *per os* 6 fois 4 cp/j sur 3 j *per os* 4 cp/j en 1 prise x 3 j *per os*
Amœbose/giardiose/ trichomonose	Tinidazole	Cp 500 mg	2 g/j x 3 j *per os*
Anguillulose	Albendazole Ivermectine	Cp 200/400 mg Cp 3 mg	400 mg/j x 3 j *per os* 200 µg/kg en 1 prise *per os* 2 jours de suite

•••

Tableau 1. Principaux traitements courts ou minute chez l'adulte			
Maladie	**DCI**	**Présentation**	**Posologie**
Nématodoses hors anguillulose	Mebendazole/ flubendazole Albendazole	Cp 100 mg Cp 200/400 mg	200 mg/j x 3 j *per os* 400 mg 1 prise *per os*
Bilharzioses	Praziquantel	Cp 600 mg	40 mg/kg en 1 prise *per os* : *S.h* (1), *S.m* (2), *S.i* (3) 60 mg/kg en 1 prise *per os* : *S.j* (4), *S.k* (5)
Fasciolose	Triclabendazole	Cp 250 mg	20 mg/kg en 1 prise *per os*
Distomatoses pulmonaires	Praziquantel	Cp 600 mg	25 mg/kg 3 fois/j x 2 j *per os*
Distomatoses intestinales	Praziquantel	Cp 600 mg	15 à 40 mg/kg en 1 prise *per os*
Clonorchiose/ opistorchiose	Praziquantel	Cp 600 mg	25 mg/kg 3 fois/j x 2 j *per os*
Tæniasis (*T. saginata*, *T. solium*)	Praziquantel Niclosamide Albendazole	Cp 600 mg Cp 500 mg Cp 200/400 mg	10 mg/kg en 1 prise *per os* 2 g répartis sur 1 jour *per os* 400 mg en 1 prise *per os*
Hyménolépiose	Praziquantel	Cp 600 mg	15 mg/kg en 1 prise *per os*
Filarioses lymphatiques	Diethylcarbamazine (DEC) Albendazole (ALB)	Cp 100 mg Cp 200/400 mg	DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg en 1 prise *per os*
Onchocercose	Ivermectine	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os*
Loase	Ivermectine	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os* (traitement symptomatique)
Gale	Ivermectine	Cp 3 mg	200 µg/kg en 1 prise *per os* et 2e cure identique 15 jours plus tard.

(1) *S.h : Schistosoma heamatobium* (2) *S.m : Schistosoma mansoni* (3) *S.i : Schistosoma intercalatum*
(4) *S.j : Schistosoma japonicum* (5) *S.k : Schistosoma mekongi*

2. Chez l'enfant

- Nématodoses intestinales, bilharzioses, distomatoses, taeniasis, filarioses, gale : même protocole que chez l'adulte en utilisant le mébendazole, l'ivermectine ou le praziquantel (tableau 1).
- Paludisme à *P. falciparum* sans signe de gravité : adaptation de la posologie des traitements courts par artésunate + méfloquine, atovaquone + proguanil, artémether + luméfantrine, artésunate + amodiaquine ou par d'autres combinaisons contenant un dérivé de l'artémisinine selon l'âge ou le poids.
- Méningite bactérienne en période épidémique en l'absence de moyens de laboratoire : traitement présomptif dans les dispensaires périphériques :
  - chloramphénicol en solution huileuse (amp. 500 mg) : 100 mg/kg en 1 injection IM ;
  - ou ceftriaxone : 100 mg/kg (amp. 250/500/1 000/2 000 mg) en 1 injection IM pour les enfants âgés de plus de 2 ans ;
  - répétition de la même dose de chloramphénicol ou de ceftriaxone après 24 à 48 h en cas d'absence d'amélioration.

Résistances aux antibactériens

L'antibiorésistance est un problème mondial dont l'évaluation est fonction des moyens épidémiologiques mis en oeuvre. L'antibiorésistance traduit, d'une part, la capacité de certaines espèces bactériennes à acquérir un ou plusieurs mécanismes de résistance et, d'autre part, la capacité du clone résistant à se répandre dans l'environnement et/ou à coloniser voire infecter la population. La progression de l'antibiorésistance est la conséquence du mésusage des antibiotiques et d'une hygiène insuffisante qui favorisent la transmission bactérienne directe ou indirecte.

1. Facteurs de résistance

Les antibiotiques agissent sur les bactéries en inhibant un mécanisme vital. La mise en contact d'une population de bactérie avec un antibiotique peut provoquer la sélection d'un mutant spontané pré-existant, ce qui est d'autant plus probable que la population bactérienne est importante. Ce risque de sélection de mutant est plus fréquent pour certains antibiotiques : rifampicine, fosfomycine, acide fusidique, fluoroquinolones.

L'induction d'un mécanisme de résistance pré-existant est aussi possible.

Pour les antibiotiques agissant sur la synthèse de paroi, la bactérie peut ralentir son métabolisme (bactérie quiescente), ce qui la rend moins sensible à l'effet antibiotique, ce qui est fréquent pour les espèces colonisant un matériel étranger.

Quatre principaux mécanismes de résistance sont décrits mais leur répartition est très inégale. La production d'enzymes d'inactivation est la plus fréquente : ß-lactamases, methylases, adenylases, etc. La modification des protéines cibles de l'antibiotique (PLP pour les ß-lactamines), les modifications des pores de la bactérie (porines) ne permettant plus la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ou le mécanisme d'efflux permettant le rejet de l'antibiotique ayant pénétré sont moins fréquents. En général, la résistance a un coût pour la bactérie qui diminue sa capacité réplicative. Si un mécanisme compensatoire n'est pas trouvé par la bactérie pour maintenir sa capacité réplicative, la résistance a tendance à ne plus être exprimée. Par contre, si la bactérie dispose de ce mécanisme, la résistance va se maintenir. La résistance n'est donc pas obligatoirement définitive. Elle aura tendance à se maintenir si la pression de sélection des antibiotiques est prolongée ou répétée. Les politiques de juste usage sont d'actualité pour diminuer la pression de sélection. Lorsqu'un ou plusieurs mécanismes de résistance sont sélectionnés, ils peuvent se répandre dans la population bactérienne, voire passer d'une espèce bactérienne à une autre par des plasmides qui sont des séquences circulaires d'ADN indépendamment de l'ADN bactérien. Certaines séquences codant pour la résistance à un ou plusieurs antibiotiques peuvent s'intégrer (transposon). Par ailleurs, il est maintenant démontré que les concentrations trop faibles d'antibiotiques dites subinhibitrices (sub-CMI) peuvent révéler un mécanisme de résistance *in vitro* plus ou moins rapidement selon les antibiotiques et les espèces bactériennes. Certains antibiotiques peuvent donc être considérés plus à risque que d'autres. Leur utilisation devrait faire l'objet de recommandations restrictives. Les sub-CMI sont assez fréquentes *in vivo* : posologie insuffisante et mauvaise observance, ce qui favorise l'émergence de bactéries résistantes, problème particulièrement important dans les pays à faibles revenus et/ou très consommateurs d'antibiotiques et/ou dans lesquels le mésusage est fréquent : sous-dosage, durée de traitement insuffisante, antibiotique prescrit mal choisi faute de disposer de prélèvements microbiologiques permettant d'isoler la bactérie responsable et de connaître sa sensibilité par un antibiogramme et enfin, le problème de l'utilisation de contrefaçons souvent mal dosées en principe actif.

2. Situation de l'antibiorésistance

2.1. Epidémiologie

Les enquêtes épidémiologiques conduites selon une méthode rigoureuse sont rares dans les pays à faibles revenus car les techniques d'échantillonnage et les définitions de la méthode d'évaluation de la résistance sont rarement effectuées et souvent chères. Des études décrivent la résistance pour des souches isolées à l'hôpital de pathologies pas toujours bien définies, si bien que leur représentativité prête a caution.

Bien souvent, il s'agit de patients pré-traités ; les bactéries correspondent alors à la sélection des bactéries responsables d'échecs ou de portages. En dehors des études dans le pays, les voyageurs, par les infections qu'ils déclarent au retour ou par l'étude de leur portage digestif, permettent d'appréhender l'évolution de la résistance dans les pays où ils ont séjourné. En cas d'hospitalisation, ils représentent un danger de dissémination dans les structures hospitalières et dans tous les cas dans la population générale. C'est la raison pour laquelle il est demandé de rechercher un portage de bactéries multi-résistantes (BMR), en cas d'hospitalisation de ces voyageurs.

2.2. Principaux agents bactériens de pathologies communautaires

2.2.1. Diarrhées

L'étude des principales espèces responsables de diarrhées peut être évaluée à travers les pathologies de retour de zones tropicales, présentées par les voyageurs. En effet, cent millions d'individus voyagent chaque année des pays industrialisés vers les pays à faibles revenus, notamment dans les zones tropicales ou subtropicales. Ces individus sont particulièrement susceptibles, et à ce titre, sont un bon modèle d'étude de l'évolution épidémiologique des résistances bactériennes des pays visités. Des renseignements peuvent être recueillis lors de l'investigation de la résistance dans les syndromes diarrhéiques au retour des pays où l'infection a été contractée. Les espèces les plus couramment en cause et leurs niveaux de résistance aux principaux antibiotiques peuvent servir d'indicateurs des niveaux de résistance. Par ailleurs, nous sommes à l'ère de la mondialisation et il est très vraisemblable que concernant ce type d'infection, nous assistions à une relative mondialisation des espèces responsables et de leurs caractères de résistances. Il est estimé aujourd'hui qu'environ quarante millions de cas de diarrhée sont déclarés chaque année chez ces voyageurs. Les pays d'origine, selon leur niveau de risque, n'ont pas modifié leur classement depuis environ cinquante ans. On considère que Chine, Russie, Iles de Caraïbes présentent un risque de 5 à 15 % alors qu'il avoisine les 40 % dans les pays à faibles revenus. Les diarrhées motivant une investigation microbiologique à l'occasion de voyage dans les pays à haut risque sont toutefois estimées aux alentours de 4 %. Les principales étiologies sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Agents responsables des diarrhées du voyageur

Agent étiologique	Importance estimée en Amérique Latine (%)	Importance estimée en Afrique (%)	Importance estimée en Asie du Sud (%)
ETEC [1]	34	31	31
EAEC [2]	24	2	16
Shigella	7	9	8
Salmonella	4	6	7
Campylobacter	3	5	8
Aeromonas	1	3	3
Plesiomonas	1	3	5
Norovirus	17	13	Inconnu
Protozoa	3	3	9
Pas d'agent	49	45	39

1. ETEC : *Escherichia coli* entéro toxinogène
2. EAEC : *Escherichia coli* entéro agrégant

Malgré les investigations les plus modernes qui sont rapportées, 40 % de diarrhées n'ont pas d'étiologie précise identifiée même par l'utilisation des techniques de PCR.

De nouveaux agents responsables ont pu être mis en évidence grâce à ces techniques de PCR, tel que les *Arcobacter* qui sont tenus responsables par leur production de toxine de 8 % des cas de diarrhées au Mexique, au Guatemala et aux Indes. La plupart de ces souches sont résistantes à l'azithromycine mais pour

l'instant restent sensibles à la ciprofloxacine. De la même façon, récemment des *Bacteroides* entérotoxinogènes ont été mis en évidence. Les taux d'incidence dans le cadre des diagnostics de diarrhée a été estimé à 13 % chez des voyageurs visitant les Indes et 4 % au Guatemala.

Pour les *Aeromonas* et les *Plesiomonas*, ils sont surtout présents dans les pays à haut risque et responsables d'environ 10 % des cas. Leur résistance aux fluoroquinolones est en nette augmentation.

Les classes d'antibiotiques les plus efficaces sont les fluoroquinolones (ciprofloxacine et ofloxacine) et l'azithromycine. Dans certains pays, la rifaximine est disponible et a l'avantage de ne pas être absorbée et donc de ne pas interférer avec les flores extra-digestives. Du fait de l'évolution de la résistance, la chimioprophylaxie qui a été proposée à une époque semble être révolue. Certains proposent à titre prophylactique, l'utilisation de subsalicylate de bismuth qui pourrait apporter une protection intéressante. Ces stratégies ne concernent évidemment que les voyageurs.

L'évolution de la résistance indique de façon claire que les solutions possibles, concernant les infections les plus graves, seront les immunoprophylaxies focalisées sur certaines espèces bactériennes ou peut-être sur leur production toxinique (ETEC) qui peut être partagée par plusieurs espèces bactériennes. Ceci aboutirait à la création de vaccins anti-ETEC. De la même façon, la recherche de traitements contre l'expression des gènes communs par les toxines spécifiques serait une solution intéressante qui éviterait la prescription d'antibiotiques et par là, l'augmentation de la pression de sélection.

Des études réalisées dans divers pays confirment cette progression de la résistance. A titre indicatif, une étude réalisée au Cambodge concernant 600 enfants âgés de 3 mois à 5 ans et 578 témoins a montré que les causes les plus fréquentes de diarrhées sont *Escherichia coli* enterotoxinogène et *Aeromonas*. Ces souches sont hautement résistantes à l'ampicilline, aux sulfamides, aux tétracyclines. Environ 50 % des *Campylobacter* sont résistants à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine, 33 % des salmonelles sont résistantes à l'ampicilline et aux cyclines et 100 % des shigelles sont résistantes au trimethoprime / sulfamethoxazole. Une autre étude réalisée en Iran entre 2003 et 2005 a montré que sur 1 120 échantillons prélevés de patients diarrhéiques, 50,3 % sont en rapport avec une étiologie bactérienne : 305 (54 %) d'*E. coli*, 157 (27,8 %) de *Shigella* et 102 (18 %) d'autres bactéries. Les *E. coli* sont producteurs pour 34,5 % d'entre eux (105) de SHIGA toxine ; le niveau de résistance est rapporté respectivement dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2. Résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolé chez des enfants diarrhéiques à Téhéran, Iran

Résistance n (%)														
E. coli	AMP	AMC	CHL	CRO	CAZ	GEN	CIP	TET	NAL	STR	SXT	CHL	CIP	SAM
EPEC	16	13	7	0	0	0	0	13	0	8	19	8	0	1
STEC	35	40	32	0	0	0	0	40	1	33	36	23	0	0
EAEC	27	23	16	0	1	2	1	26	3	23	32	1	0	0
ETEC	12	12	1	0	4	6	4	9	4	10	12	0	0	0

Tableau 3. Résistance aux antibiotiques de *Shigella* isolé chez des enfants diarrhéiques à Téhéran, Iran

Résistance n (%)														
Shigella	ERY	CEF	CFM	CRO	TET	AMP	CAZ	SXT	NAL	AMC	GEN	CHL	CIP	SAM
S. sonnei	66	26	1	0	85	50	0	85	2	27	0	8	0	1
S. flexneri	29	4	0	0	46	23	0	42	0	26	2	23	0	0
S. boydii	11	6	0	0	11	5	0	10	2	8	0	1	0	0
S. dysenteriae	6	1	0	0	8	3	0	7	0	1	0	0	0	0

Cette étude confirme, comme d'autres études du même type réalisées au Vietnam par exemple, que les niveaux de résistance rendent très aléatoire un traitement probabiliste dans ces pays. L'historique de l'apparition de l'ensemble de ces mécanismes de résistance montre clairement leur diffusion à travers le monde et

leur multiplicité, ce qui semble indiquer, comme le suggère D. Elhani « la fin des antibiotiques » dans ce type d'indication. Sans en arriver à cette extrémité, il apparaît maintenant difficile de donner une antibiothérapie probabiliste sans documentation microbiologique permettant d'ajuster le traitement. En effet, M. Tumbarello indique que sur un total de 186 patients présentant une infection avec hémocultures positives à bactéries produisant une BLSE, que le taux de mortalité à 21 jours était de 38,2 % (71/286). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la mortalité sont le traitement initial par antibiotique inadapté et la non-idendification de la porte d'entrée de l'infection. Chez les patients qui ont reçu un traitement inadapté (89/286 : 47,8 %), le taux de mortalité était de 59,5 % vs 18 % ; OR = 2,38 ; 95 % CI = 1,76 à 3,22.

2.2.2. Maladies transmises sexuellement (voir le chapitre « Épidémiologie des IST »)

Neisseria gonorrhoeae

Parmi les infections bactériennes, *Neisseria gonorrhoeae* a une place de choix, ayant motivé un grand nombre d'études. L'ensemble des données indique une progression de la résistance à la pénicilline par production de ß-lactamase chromosomique et la progression de l'acquisition des plasmides de résistance aux cyclines.

Pour la pénicilline, cette résistance est apparue en 1976 en Afrique et en Asie. Il s'agit d'une résistance à haut niveau (2 mg/l à 128 mg/l) par production de ß-lactamase de type TEM1. Actuellement, les taux de résistance sont variables de 30 à 70 % en Asie et en Afrique et de 10 à 20 % en Europe.

Pour les tétracyclines, il s'agit aussi d'une résistance à haut niveau (CMI > 16 mg/l). Cette résistance est apparue aux USA puis a diffusé mondialement. En Europe, ce mécanisme (plasmide/transposon) est de l'ordre de 2 à 20 %. Ces résistances sont le plus souvent associées.

Pour les fluoroquinolones, une diminution de sensibilité a été observée dès les années 1990 en Asie (0,125 > CMI < 1 mg/l) puis aux USA. Bien évidemment, la résistance est croisée pour toutes les fluoroquinolones.

Les céphalosporines de 3e génération étaient jusqu'à peu le recours pour un traitement probabiliste efficace microbiologiquement proche de 100 %. Toutefois, les CMI à la ceftriaxone ont progressivement augmenté et les premiers échecs cliniques documentés à une céphalosporine orale (cefixime 400 mg en dose unique) ont récemment été publiés. Il n'est pas exclu que la dose recommandée de ceftriaxone de 250 mg en dose unique soit révisée à la hausse. L'OMS propose la borne de 5 % de résistance pour ne plus proposer un antibiotique en première ligne sans documentation. Si la résistance devait augmenter, notamment aux céphalosporines de 3e génération, les stratégies de traitements seraient singulièrement compliquées.

Une enquête effectuée en Gambie, en 1997, sur 103 souches, donne des résultats similaires pour la production de bêta-lactamase mais, pour les cyclines, aucune souche n'est sensible. Pour le cotrimoxazole, 18 % sont résistantes et 76 % intermédiaires. Mais, plus préoccupante est l'apparition de la résistance à la ciprofloxacine (6 %) et a la ceftriaxone (1 %). Dans la même période, en Tanzanie, 65 % des souches sont productrices de bêta-lactamase, mais la spectinomycine, les céphalosporines de 2e et 3e génération et la ciprofloxacine restent efficaces. L'Institut de médecine tropicale d'Anvers rapporte une étude dans trois grandes villes d'Afrique à deux périodes différentes : Kigali (1988-1993), Abidjan (1992-1993) et Kinshasa (1988-1990) (tableau 4).

Tableau 4. Evaluation de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae*

	Kigali 1988-1993	Abidjan 1992-1993	Kinshasa 1988-1990
Pénicilline R	44 % → 57 %	Stable : 73 %	Stable : 67 %
Cycline R	0 → 64 %	20 % → 65 %	14 % → 41 %

***Chlamydiae trachomatis* (CT), *Mycoplasma hominis* (MH), *Ureaplasma urealyticum* (UU)**

L'évolution de la sensibilité de ces agents aux antibiotiques recommandés est peu étudiée. Des échecs documentés ont été décrits à Djibouti dès 1995, même pour des traitements plus prolongés que les recommandations actuelles :

- 22 échecs et 17 guérisons pour la doxycycline après 21 jours de traitement ;
- 7 échecs et 6 guérisons pour l'azithromycine 1,5 g en 48 heures ;
- 0 échec et 6 guérisons pour l'ofloxacine.

S'agit-il de défauts d'observance ou de résistance microbiologique ? Malheureusement, l'étude microbiologique manque. Une étude réalisée en Chine explore la sensibilité de *Chlamydiae trachomatis* (CT), *Mycoplasma hominis* (MH) et *Ureaplasma urealyticum* (UU) dans l'investigation de stérilités tubaires (prélèvement au niveau du col). Les niveaux de sensibilité sont aux alentours de 90 % pour UU et MH. Pour CT, la corrélation de l'échec clinique avec la résistance microbiologique est difficile à établir comme le rappelle SA. Wang. Le problème de la recontamination est souvent évoqué en cas de persistance.

2.2.3. Infections ORL et broncho-pulmonaires

Streptococcus pneumoniae

Le premier pneumocoque isolé de prélèvement clinique (méningite) résistant à la pénicilline G l'a été en 1977 en Afrique du Sud à Durban. Le portage naso-pharyngé a été évalué chez des enfants nés de mères séropositives pour le VIH et nés de femmes séronégatives (contrôle). La colonisation a été trouvée supérieure chez les enfants séropositifs et séronégatifs nés de mères séropositives par rapport aux contrôles. Soixante pour cent des 94 isolats ont une sensibilité intermédiaire à la pénicilline G.

A Soweto, en Afrique du Sud, de 1993 a 1995, sur 457 patients dont 98 enfants ayant un isolement de pneumocoque d'hémocultures, 41 % des souches ont une CMI ≥ 0,12 mg/l, dont 56 résistantes a la pénicilline G. Les patients VIH-positifs ont plus fréquemment des souches résistantes (29,7 % contre 18,6 %). La multirésistance est plus fréquente chez les enfants. La résistance aux macrolides à haut niveau par la production de méthylase (CMI > 16 mg/l) est bien corrélée aux échecs cliniques, si bien que cette classe n'est pas recommandée si le mécanisme prédominant de résistance est à haut niveau et dépasse 25 %. La résistance aux fluoroquinolones est maintenant documentée et même aux fluoroquinolones antipneumococciques fort heureusement très peu disponibles dans les pays émergents. Leur utilisation doit être restreinte du fait des résistances croisées avec d'autres espèces. Il faut aussi noter que pour les pneumonies, d'autres espèces bactériennes émergent notamment en Asie, tel *Acinetobacter baumannii*, ce qui incite de plus à étayer un traitement probabiliste par un prélèvement microbiologique. Ceci est aussi conforté par la diffusion des staphylocoques Méti-R comme agents de pneumopathies, le plus souvent secondaires à des infections virales.

Streptocoque A

Aucun article n'apporte d'élément sur une modification de sensibilité de cette espèce aux bêtalactamines.

2.2.4. Méningites

Une étude réalisée à Nairobi (Kenya) en 1995 décrit 92 patients dont 75 (82 %) ont une culture de LCR positive (tableau 5).

Tableau 5. Résistance des agents responsables de méningites à Nairobi

	Nombre	Chl R (%)	Péni R	Ampi R	C3G R
Streptococcus pneumoniae	45	0	7	-	0
Haemophilus influenzae	14	0	-	27	0
Neisseria meningitidis	12	0	15	-	0

La décroissance de la sensibilité à la pénicilline est définie par une CMI > 0,06 g/l. Ce problème a été rapporté un peu partout dans le monde. Il semble, d'après les données de M. Du Plessis et coll. en Afrique du Sud que la prévalence des méningocoques intéresse peu le sérogroupe A (7/295 ; 2 %) alors qu'il est compris entre 6 et 9 % dans les autres (B, C, Y, W135).

2.2.5. Tuberculose

L'association fréquente VIH-tuberculose en Afrique fait de cette infection l'un des problèmes majeurs de santé publique. Malgré une faible décroissance du nombre de cas, la résistance a au moins un antituberculeux atteignait, en 1994-1995, 37 % au centre de Harare (région est de l'Ethiopie). La résistance primaire était de 32,5 % et secondaire de 51,2 %. La multirésistance intéressait au moins isoniazide + rifampicine et concernait 3,5 % des patients prétraités.

2.2.6. Staphylocoque et bactéries d'infections nosocomiales

Peu de données sont disponibles. Les staphylocoques méticilline résistants ont été identifiés récemment en milieu hospitalier dans plusieurs hôpitaux d'Afrique. La pristinamycine utilisée intensivement a abouti à 20 % de résistance à cet antibiotique dans un service algérien d'orthopédie, alors que la résistance est évaluée ailleurs a 4,5 %. La vancomycine reste une valeur sûre.

2.2.7. *E. coli* BLSE

Dans les pays développés, les *E. coli* BLSE (CTX-M) font l'objet d'une préoccupation majeure du fait de leur extension et certains sont en plus producteurs de carbapénémase. Le dépistage du portage digestif est maintenant recommandé chez les personnes venant de zones d'endémie (voir chapitre « Règles de prescription des antibiotiques »).

3. Conclusion

Cette revue indique qu'un effort de suivi épidémiologique doit être fait car les données épidémiologiques sont rares ou partielles. L'utilisation de bonnes méthodes épidémiologiques est un objectif prioritaire car l'utilisation des antibiotiques n'est pas idéale : indication, doses, durée de traitement. L'évolution mondiale de la résistance et sa diffusion rendent de plus en plus aléatoire l'efficacité des traitements probabilistes. De plus en plus, le diagnostic microbiologique doit être envisagé. En effet, un résultat microbiologique permettrait de corriger le traitement en cas de résistance (voir chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). En l'absence de documentation, la réévaluation des patients à 48 heures revêt une importance majeure car elle permettrait de passer, en cas de non-amélioration, à un antibiotique de spectre élargi. Pour cela, les différents pays doivent connaître l'évolution de la résistance des principales espèces et créer des recommandations sur l'escalade thérapeutique en cas d'échec à 48-72 heures en l'absence de documentation. La résistance est un phénomène émergent majeur de santé publique car il n'y aura pas avant une dizaine d'années de nouvelle classe d'antibiotique. Ceux qui sont actuellement disponibles devraient être classés au Patrimoine Mondial pour donner un signal fort aux États d'améliorer les pratiques pour essayer de préserver leur efficacité. La problématique est identique pour les antirétroviraux.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/drugresistance/surveillance/fr/index.html

http://www.who.int/drugresistance/AMR_Emergence_Spread/fr/index.html

Interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux

Les interactions médicamenteuses ne sont pas exceptionnelles, elles peuvent être d'origine pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Les deux principales conséquences des interactions de nature pharmacocinétique sont :
- une potentialisation des effets indésirables de l'un des deux médicaments ;
- une diminution d'efficacité de l'un des deux médicaments.

Les interactions d'ordre pharmacodynamique peuvent concerner l'efficacité du traitement (antagonisme, addition ou synergie) ou sa tolérance.

1. Potentialisation de l'effet d'un médicament

Avec les anti-infectieux, elle peut s'expliquer par 2 mécanismes :

1.1. Inhibition enzymatique

Elle est liée à une diminution de l'activité des cytochromes ou par compétition au niveau d'un même cytochrome.

Les cytochromes (CYP) sont des enzymes principalement localisés dans le foie mais aussi dans l'intestin. Les principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme hépatique des médicaments sont le CYP3A4 (le plus important), le CYP 1A2, 2C9, et 2D6.

Lorsque deux substances sont métabolisées par le même cytochrome, elles entrent en compétition et le médicament qui a la plus forte affinité pour ce cytochrome occupe les sites de liaison et l'autre médicament voit son métabolisme fortement diminué.

Cette inhibition enzymatique d'installation rapide est fréquemment impliquée. A l'inverse dans la plupart des cas, elle cesse relativement vite à l'arrêt du traitement inhibiteur (en fonction de sa demi-vie). Elle est dose-dépendante et augmente avec la posologie. Aussi en fonction de leur degré d'affinité pour le CYP certains médicaments peuvent être à la fois inhibiteur et inhibé par un plus puissant, par exemple : le ritonavir et la clarythromycine sont tous deux inhibiteurs enzymatiques mais le ritonavir plus puissant inhibe le métabolisme de la clarythromycine.

Parmi d'autres anti-infectieux, les dérivés imidazolés sont des inhibiteurs enzymatiques à des degrés différents conduisant à des contre-indications lors de la prescription par exemple de médicaments pouvant donner des torsades de pointe.

1.2. Potentialisation d'effets indésirables (EI)

Par exemple, la toxicité hématologique de la zidovudine et de la zalcitabine ou l'hépatotoxicité de l'isoniazide et des anesthésiques volatiles halogénés.

2. Inhibition de l'effet thérapeutique d'un médicament

Elle peut s'expliquer par 3 mécanismes :

2.1. Inhibition de la résorption digestive d'un médicament

Par administration concomitante d'un topique gastro-intestinal, d'un pansement digestif… : par exemple les sels ou l'hydroxyde d'aluminium diminuent l'absorption de l'isoniazide ou des fluoroquinolones.

2.2. Induction enzymatique

Les médicaments dits « inducteurs » majorent la synthèse et l'activité des CYP aboutissant à une accélération du métabolisme du médicament induit et donc à une baisse d'efficacité de ce médicament.

L'induction est d'installation progressive atteignant son maximum en 10 à 15 jours et de la même façon cet effet disparaît progressivement à l'arrêt du médicament inducteur. Il est nécessaire d'augmenter la posologie du médicament induit pendant la durée du traitement et après son arrêt puisque l'effet de l'inducteur disparaît en 1 à 2 semaines

Parmi les anti-infectieux, la rifampicine et la rifabutine sont des inducteurs puissants du cytochrome P450, la griséofulvine également mais à un degré moindre. Il ne faut pas oublier également les deux anti-rétroviraux non nucléosidiques : névirapine et efavirenz.

2.3. Diminution d'efficacité par mécanisme pharmacologique

L'association de deux médicaments agissant de façon compétitive sur les mêmes récepteurs en exerçant une action pharmacologique antagoniste peut aboutir à la diminution d'efficacité de l'un des deux médicaments. Par exemple, il y a un risque de diminution d'efficacité de chaque anti-viral par antagonisme compétitif de la réaction de phosphorylation à l'origine des métabolites actifs pour la stavudine et la zidovudine.

3. Conséquences d'une interaction médicamenteuse

Elles sont au nombre de 3 :

3.1. Contre-indication

L'interaction aboutissant à une toxicité trop importante ou imprévisible de l'un des 2 produits ou à l'inactivation totale de l'un des 2 produits, l'association est contre-indiquée. Cette interdiction est formelle et doit être respectée.

3.2. Association déconseillée

Il s'agit d'une contre-indication relative ; l'association doit être, de préférence, évitée. Si elle est nécessaire, il faut mettre en œuvre les mesures adaptées à chaque situation.

3.3. Précautions d'emploi

L'association est possible en respectant les recommandations propres à chaque situation.

Les interactions présentées ici ont été validées par le Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produis de Santé (thésaurus des Interactions Médicamenteuses Afssaps. Mise à jour de Septembre 2011).

Les tableaux 1 (Antifongiques imidazoles), 2 (Autres antifongiques), 3 (Anti-tuberculeux), 4 (Antipaludiques), 5 (Antiparasitaires), 6 (Macrolides), résument les principales interactions médicamenteuses avec les anti-infectieux.

Tableau 1. Antifongiques imidazoles : interactions médicamenteuses			
	Fluconazole	**Kétoconazole**	**Miconazole**
Alfentanil	↑ Dépression respiratoire **Précautions d'emploi :** adaptation posologie		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle		**Contre-indication**	
Alcool		Effet antabuse **Association déconseillée**	
Anticoagulants oraux (AVK)	↑ Effet anticoagulant, risque hémorragique **Précautions d'emploi :** contrôle plus fréquent de l'INR, adaptation posologie de l'AVK pendant et 8 jours après l'arrêt de l'antifongique		Hémorragies **Contre-indication**
Carbamazépine	↑ des EI pour des doses de fluconazole ≥ 200 mg/j **Précautions d'emploi :** adapter la posologie de la carbamazépine pendant et après l'arrêt du fluconazole		
Didanosine En cp ou en poudre		↓ Absorption digestive de l'anti-fongique **Précautions d'emploi :** prendre azolé 2h avant ou 6 h après DDI	
Halofantrine	↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée. Contrôle du QT et surveillance ECG monitorée**		
Isoniazide		↓ concentration de kétoconazole **Précautions d'emploi :** espacer prises de 12h, adaptation posologie	
Lercanidipine **Luméfantrine** **Mizolastine** **Névirapine** **Phénytoïne** **Rifabutine** **Rifampicine** **Simvastatine, atorvastatine** **Sertindole** **Sulfamides hypo-glycémiants**		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée** contrôle du QT et surveillance ECG monitorée	

Tableau 1. Antifongiques imidazoles : interactions médicamenteuses			
	Voriconazole	**Itraconazole**	**Posaconazole**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Risque de vasoconstriction coronaire **Contre-indication**		
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	↓ efficacité du voriconazole **Contre-indication** pour carbamazépine phénobarbitalprimidone **Association déconseillée** pour phénytoine	Diminution des concentrations plasmatiques **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et dosage plasmatique	
AVK	Augmentation de l'effet anticoagulant **Précautions d'emploi :** contrôle plus fréquent de l'INR, adaptation poso AVK		
Amiodarone	↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Atorvastatine Simvastatine		Risque majoré d'EI **Contre-indication**	
Digoxine		↑ digoxinémie **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, ECG et digoxinémie	
Dihydropyridine		↑ EI **Précautions d'emploi** sauf pour lercadipine **Association déconseillée**	
Ebastine		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**	
Inhibiteurs de la pompe à protons			↓ l'absorption de l'azolé **Association déconseillée**
Hydroquinidine		Risque d'accouphènes et/ou baisse de l'acuité auditive **Précautions d'emploi** surveillance des concentrations plasmatiques de l'hydroquinidine	
Immunosuppresseurs	Augmentation importante des concentrations de l'immunosuppresseur **Association déconseillée**		
Luméfantrine		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée** Contrôle préalable du QT surveillance ECG monitorée	
Quétiapine	↑ quétiapine **Association déconseillée**		↑ quétiapine **Association déconseillée**

•••

Tableau 1. Antifongiques imidazoles : interactions médicamenteuses			
	Voriconazole	**Itraconazole**	**Posaconazole**
Quinidine	↑ troubles du rythme ventriculaire **Contre-indication**	Troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée** Contrôle préalable du QT surveillance ECG monitorée	
Rifampicine	++ efficacité du voriconazole **Contre-indication**	Efficacité des 2 **Association déconseillée**	
Rifabutine		EI de la rifabutine. **Association déconseillée**	
Sertindole		troubles du rythme ventriculaire **Contre-indication**	
Irinotecan	Majoration des EI. **Association déconseillée**		
Nevirapine, efavirenz	↓ efficacité voriconazole **Association déconseillée**		
Ritonavir	↓ efficacité voriconazole **Contre-indication**		

Tableau 2. Autres antifongiques : interactions médicamenteuses				
	Amphotéricine B IV	**Flucytosine**	**Griséofulvine**	**Terbinafine**
Alcool			Effet antabuse **Association déconseillée**	
Anticoagulants oraux			↓ effet anticoagulant **Précautions d'emploi** Contrôle + fréquent INR, adaptation posologie pendant et 8 j après son arrêt	
Ciclosporine				↓ ciclosporine **Précautions d'emploi** contrôle des dosages plasmatiques
Digitaliques	Hypokaliémie **Précautions d'emploi** Surveiller kaliémie, ECG			
Œstrogènes et progestatifs : Contraceptifs			↓ efficacité **Association déconseillée** Autre méthode contraceptive	
Flécainide				↓ Risque des EI **Précautions d'emploi**

•••

Tableau 2. Autres antifongiques : interactions médicamenteuses				
	Amphotéricine B IV	**Flucytosine**	**Griséofulvine**	**Terbinafine**
Hypokaliémants - Diurétiques - Corticoïdes	Risque hypokaliémie **Précautions d'emploi** Surveillance kaliémie, correction surtout si digitaliques associés			
Médicaments donnant des torsades de pointe*	↑ troubles du rythme ventriculaire **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et biologique, ECG			
Méthadone			Risque syndrome de sevrage **Précautions d'emploi** Fréquence des prises 2 à 3 x / j	
Méquitazine				↑ des EI **Association déconseillée**
Métoprolol				↑ des EI chez l'insuffisant cardiaque **Précautions d'emploi**
Rifampicine				↓ efficacité **Précautions d'emploi** Adaptation posologie
Tamoxifène				↓ efficacité du tamoxifène **Association déconseillée**
Zidovudine	Voir tableau interactions antirétroviraux			

* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, spiramycine, moxifloxacine, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, méquitazine, pentamidine, méthadone, certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine), benzamides (amisulpride, supiride, sultopride, tiapride), butyrophénone (dropéridol, halopéridol, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (sertindole)

Tableau 3. Anti-tuberculeux : interactions médicamenteuses

	Isoniazide	Rifabutine	Rifampicine
Anesthésiques volatiles halogénés	Potentialisation hépatotoxicité isoniazide **Précautions d'emploi** Arrêter isoniazide 8 jours avant l'intervention et le reprendre 15 jours après		
Anticoagulants oraux (AVK)			↓ efficacité AVK **Précautions d'emploi** Contrôle TP, INR, adaptation posologie AVK
Antifongiques Antiprotéases	Cf tableau interactions anti-fongiques, antirétroviraux		
Carbamazépine (CBZ)	↑ concentration CBZ **Association déconseillée**		↓ efficacité CBZ **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, adaptation posologie CBZ
Corticoïdes	Prednisolone : ↓ efficacité INH **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et biologique	↓ efficacité corticoïdes **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique, adaptation posologie corticoïdes	
Clarithromycine		Risque d'uvéite **Précautions d'emploi** Surveillance clinique régulière	
Dabigatran			**Contre-indication**
Délavirdine	Cf tableau interactions anti-rétroviraux		
Œstroprogestatifs contraceptifs		**Association déconseillée** Préférer autre mode de contraception	
Fluconazole	Cf tableau interactions antifongiques		
Kétoconazole	Cf tableau interactions antifongiques		
Inhibiteurs de protéases			**Contre-indication**
Méthadone		↓ efficacité avec syndrome de sevrage **Précautions d'emploi** Augmenter fréquence des prises 2 à 3 x/j	
Médicaments utilisés en cardiologie : antagonistes calcique, antiarythmiques de classe Ia*, carvédilol, digoxine			↓ efficacité des mdts utilisés en cardiologie **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et adapatation de la posologie
Morphine **Fentanyl, midazolam**			Surveillance clinique, adaptation posologie **Précautions d'emploi** **Association déconseillée**

Tableau 3. Anti-tuberculeux : interactions médicamenteuses			
	Isoniazide	**Rifabutine**	**Rifampicine**
Neuroleptiques : halopéridol, clozapine			↓ efficacité de l'halopéridol et clozapine **Précautions d'emploi**
Névirapine **Efavirenz**	Cf tableau interactions anti-rétroviraux		
Phénytoïne, acide valproïque	↑ phénytoïne **Précautions d'emploi** Surveillance clinique étroite, dosage plasmatique, adaptation posologie		↑ phénytoïne **Précautions d'emploi** Surveillance clinique étroite, dosage plasmatique, adaptation posologie
Praziquantel			**Contre-indication**
Pyrazinamide	Addition effets hépatotoxiques **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique		
Rifampicine	Addition effets hépatotoxiques **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique Arrêter INH si hépatite		
Statines : atorvastatine, simvastatine			↓ efficacité des statines **Association déconseillée**
Théophylline			↓ efficacité théophylline **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, théophyllinémie, adaptation posologie
Zidovudine	Voir tableau interactions antirétroviraux		

* Antiarythmique de classe Ia : disopyramide, hydroquinidine, quinidine

Tableau 4. Antipaludiques : interactions médicamenteuses				
	Chloroquine	**Luméfantrine**	**Halofantrine**	**Méfloquine**
Ac. valproïque				Risque convulsions **Contre-indication**
Antifongiques azolés		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Ciclosporine	↑ concentration de ciclosporine **Précautions d'emploi** ciclosporinémie			
Clarithromycine, azithromycine, érythromycine, roxithromycine, josamycine		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Hypokaliémants : - Diurétiques - Ampho B (IV) - Corticoïdes		↑ troubles du rythme **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique, ECG		
Inhibiteurs de protéases		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Médicaments donnant des torsades de pointes*		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée** Sauf pour mequitazine, méfloquine **Contre-indication**		
Stiripentol		↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Quinine IV				↑ convulsions **Association déconseillée** Respect 12 h fin IV quinine et méfloquine

* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, spiramycine, moxifloxacine, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, méquitazine, pentamidine, méthadone, certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine), benzamides (amisulpride, supiride, sultopride, tiapride), butyrophénone (dropéridol, halopéridol, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (sertindole)

Tableau 5. Antiparasitaires : interactions médicamenteuses			
	Pentamidine	**Pyriméthamine**	**Tiabendazole**
Didanosine	Voir tableau interactions antirétroviraux		
Foscarnet	Risque hypocalcémie sévère **Précautions d'emploi** Surveillance calcémie, supplémentation		
Hypokaliémants : - Diurétiques - Ampho B (IV) - Corticoïdes	Risque troubles du rythme **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique, ECG		
Médicaments donnant des torsades de pointe*	↑ troubles du rythme ventriculaire **Association déconseillée**		
Stavudine	Voir tableau interactions antirétroviraux		
Théophylline			↑ Théophyllinémie **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et théophyllinémie, adaptation posologie théophylline et si tiabendazole prescrit + 48 h, à répéter après son arrêt
Triméthoprime (seul ou associé)		Anémie mégaloblastique si concentrations à fortes doses des 2 substances **Précautions d'emploi** Contrôle régulier NF Associer acide folique (IM)	
Zalcitabine	Voir tableau interactions antirétroviraux		
Zidovudine	Voir tableau interactions antirétroviraux		

* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, spiramycine, moxifloxacine, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, méquitazine, pentamidine, méthadone, certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine), benzamides (amisulpride, supiride, sultopride, tiapride), butyrophénone (dropéridol, halopéridol, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (sertindole)

Tableau 6. Macrolides : interactions médicamenteuses			
	Azithromycine	**Clarithromycine**	**Eryhtromycine**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	**Contre-indication**		
Colchicine	**Contre-indication**		
Ciclosporine	↑ concentration de ciclosporine **Précautions d'emploi** Surveillance clinique, biologique		
Carbamazépine		↑ des concentrations de carbamazépine **Précautions d'emploi**	↑ des concentrations de carbamazépine **Association déconseillée**
Digoxine		↑ de la digoxinémie **Précautions d'emploi** Surveillance clinique et digoxinémie y compris après son arrêt	
Disopyramide		↑ des EI du disopyramide (hypoglycémie, allongement du QT **Association déconseillée**	
Immunosuppresseurs		↑ très importante des taux d'immunosuppresseurs **Association déconseillée**	
Médicaments donnant des torsades de pointe* sauf	↑ troubles du rythme ventriculaire **Précautions d'emploi**	↑ troubles du rythme ventriculaire **Précautions d'emploi**	
Luméfantrine		**Association déconseillée**	
Mizolastine, sertindole		**Contre-indication**	
Quétiapine		**Association déconseillée**	
Rifabutine		↑ des EI de la rifabutine (uvéite) **Précautions d'emploi**	
Ritonavir		↑ EI de la clarithromycine **Précautions d'emploi**	
Sertindole		**Contre-indication**	
Simvastatine		**Contre-indication**	
Sulfamides hypoglycémiants		↑ l'hypoglycémie **Précautions d'emploi**	

* Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV,spiramycine, moxifloxacine, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, méquitazine, pentamidine, méthadone, certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine), benzamides (amisulpride, supiride, sultopride, tiapride), butyrophénone (dropéridol, halopéridol, zuclopenthixol), autres neuroleptiques (sertindole)

Site web recommandé concernant ce chapitre :

http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/

Chimioprophylaxie anti-infectieuse

1. Antibioprophylaxie antituberculeuse ou traitement préventif de la tuberculose infection latente

Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, l'antibioprophylaxie ou traitement de l'infection latente (ITL ou tuberculose infection latente) est envisagée dans deux circonstances principales : lorsque cette infection est observée chez une personne à risque de tuberculose maladie du fait de l'âge (les enfants de moins de 15 ans) ou d'une immunodépression à venir ou existante (infection par le VIH) ou bien lorsque l'infection est découverte lors de l'enquête autour d'un cas de tuberculose maladie, c'est-à-dire récente .Dans ces cas le traitement de l'infection latente est justifiée car le risque de survenue de la tuberculose maladie est plus important. Le diagnostic de l'infection latente se fait grâce à l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine et plus récemment par les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay), tests effectués *in vitro* sur le sang total du sujet offrant un avantage en terme de spécificité (pas de faux positif lié au vaccin BCG) et de standardisation technique par rapport à l'IDR à la tuberculine. Dans les pays à forte prévalence de tuberculose et à ressources limitées, les mêmes recommandations ne sont pas applicables.

Dans ces pays, la prophylaxie médicamenteuse ne peut être recommandée aux sujets à IDR positive non vaccinés par le BCG du fait de la prévalence élevée de l'infection tuberculeuse (dépassant souvent 50 % de la population) pour plusieurs raisons : il y a un risque d'administrer une monothérapie antituberculeuse à des personnes souffrant de tuberculose active et le risque de nouvelle infection est élevé, ce qui diminue l'intérêt du traitement prophylactique. La mise en route d'un traitement préventif pourrait être indiquée dans le cas d'un contact reconnu avec un patient tuberculeux chez un sujet à risque, en particulier chez le jeune enfant ou une personne infectée par le VIH.

Quant aux patients infectés par le VIH, la tuberculose représente l'infection opportuniste la plus fréquente et la plus dangereuse. Sa prévention est alors une priorité mais les stratégies sont discutées.

L'OMS recommande une chimioprophylaxie pour les personnes VIH+ qui ont une IDR positive après avoir exclu une tuberculose active, ce qui n'est pas toujours facile. Plusieurs études démontrent que la mise en route du traitement antirétroviral réduit le risque de survenue d'une tuberculose maladie. Il est donc légitime de traiter l'infection latente chez les sujets infectés par le VIH en même temps qu'un traitement anti rétroviral est instauré. Les schémas de prophylaxie consistent, soit en une cure d'isoniazide pendant 12 mois (à la dose de 5 mg/kg/jour ou de 15 mg/kg/jour 2 fois par semaine), soit en l'association isoniazide/rifampicine pendant 3 mois. Le problème principal des schémas longs est celui du risque de mauvaise observance et d'émergence de souches résistantes à l'isoniazide.

Si ces protocoles de prophylaxie ont montré une efficacité en réduisant l'incidence de la tuberculose active chez les patients traités pendant la période du traitement, cette protection est de durée limitée dans le temps et le risque de ré-infection tuberculeuse augmente progressivement après l'arrêt de la chimioprophylaxie.

2. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse

Le risque de survenue de bactériémies lors de certains gestes médico-chirurgicaux est bien identifié. Il peut occasionner une greffe bactérienne ou infectieuse sur une valve cardiaque native ou prothétique. Ces germes sont habituellement sensibles aux antibiotiques. Il est donc théoriquement possible d'éviter le risque d'endocardite en administrant un antibiotique à l'occasion de la réalisation de gestes médico-chirurgicaux chez des patients ayant une cardiopathie à risque de survenue d'une endocardite infectieuse (EI).

Les indications reposent sur une double évaluation du risque de greffe endocardique : la première concerne l'existence d'une cardiopathie valvulaire pouvant permettre la greffe, la seconde concerne un geste médical à risque.

Les cardiopathies à haut risque sont au nombre de trois : prothèses valvulaires, cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et antécédent d'endocardite infectieuse.

Selon les recommandations récentes l'antibioprophylaxie n'est plus recommandée que pour les patients porteurs d'une cardiopathie à haut risque devant subir un geste bucco-dentaire, uniquement pour les gestes nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale ou une effraction muqueuse (tableau 1).

Tableau 1. Conduite à tenir en cas de soins dentaires

Situation	Produit	Posologie Dose unique 1 à 2 heures avant le geste ; *per os* ou IV
Pas d'allergie aux bêtalactamines	Amoxicilline	2-3 g chez l'adulte 50-75 mg/kg chez l'enfant
Allergie aux bêtalactamines	Clindamycine	600 mg chez l'adulte 15-20 mg/kg chez l'enfant

3. Prophylaxie de l'infection à méningocoque

La chimioprophylaxie des cas secondaires d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts. L'objectif de la chimioprophylaxie est d'éliminer un éventuel portage chez les sujets exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient, de prévenir la diffusion à partir de porteurs sains et d'éviter d'éventuels cas secondaires.

La chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic d'un cas d'infection invasive à méningocoque.

L'indication concerne les sujets contacts définis par la proximité (moins de 1 mètre) avec le cas dans les 8 jours précédant le début des symptômes. La probabilité de transmission augmente avec la durée de contact. En cas de contact bouche à bouche, le risque est particulièrement élevé.

La chimioprophylaxie est la rifampicine par voie orale pendant 48 heures : chez l'adulte, la posologie est de 600 mg, deux fois par jour ; chez l'enfant de 1 mois à 15 ans : 10 mg/kg 2 fois par jour ; chez le nouveau-né : 5 mg/kg 2 fois par jour.

En cas de contre indication de la rifampicine on peut prescrire :
- ciprofloxacine = 500 mg en dose unique par voie orale chez l'adulte ;
- ceftriaxone par voie injectable en dose unique de 250 mg chez l'adulte et 125 mg chez l'enfant et le nourrisson.

La chimioprophylaxie est administrée en association avec le vaccin antiméningococcique dans le cas de sérogroupe A, C, Y ou W 135.

L'antibioprophylaxie s'adresse aux sujets contacts, à savoir les sujets exposés aux sécrétions pharyngées du cas : entourage familial direct ou personnes ayant dormi dans la même pièce que le malade dans les dix jours précédant l'hospitalisation, enfants et personnels de crèches, dortoirs de collectivités d'enfants, camarades de jeux, d'étude ou de réfectoire, voisins de classe dans les écoles primaires, collèges et lycées. La prophylaxie sera étendue à l'ensemble de la classe en cas d'apparition d'un deuxième cas seulement. Elle concerne également le personnel soignant soumis à la contamination oro-pharyngée (intubation trachéale par exemple). Elle ne doit pas être administrée aux autres personnes de l'équipe hospitalière, ni aux personnels de laboratoire, ni aux ambulanciers. Elle doit être réalisée dans les plus brefs délais et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

4. Streptocoque A

On distingue la chimioprophylaxie du RAA et la prophylaxie des sujets contact d'un cas d'infection invasive à streptocoque A afin d'éviter le risque de survenue d'un autre cas de forme grave d'infection à streptocoque A.

4.1. Prévention des récidives de rhumatisme articulaire aigu (RAA)

La meilleure prévention du rhumatisme articulaire aigu (RAA) est le traitement des angines streptococciques par un antibiotique : pénicilline A ou V ou érythromycine.

Chez les sujets ayant fait un rhumatisme articulaire aigu, une prophylaxie s'impose pour diminuer le risque de nouvelles infections streptococciques et de récidive du RAA .

La benzathine pénicilline IM à la dose de 1,2 M (toutes les 3 semaines) est le régime qui est le plus efficace, permettant de plus d'assurer un meilleur suivi et une meilleure adhérence au traitement, l'alternative étant la prise quotidienne de pénicilline V à la dose de 250 000 unités deux fois par jour.

En cas d'allergie aux pénicillines, l'alternative est un macrolide.

La durée de cette prophylaxie est très discutée. Elle doit être poursuivie jusqu'à l'âge de 25 ans. Ultérieurement, l'arrêt est à envisager selon la date de la dernière poussée et le risque de contact avec le streptocoque (contact avec les jeunes enfants en collectivité).

Dans ces situations, toute infection supposée streptococcique devra être traitée le plus rapidement possible. Chez les patients de moins de 25 ans ayant une atteinte cardiaque rhumatismale pour qui la prophylaxie ne peut être arrêtée, il ne faut pas oublier de prévenir les risques d'endocardite en associant une antibioprophylaxie autre que par une pénicilline dans les situations d'exposition au risque (soins dentaires, etc.) (voir Prévention antibiotique des endocardites bactériennes).

4.2. Chimioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à streptocoque A

Dans les cas où un ou plusieurs cas d'infection invasive à streptocoque du groupe A sont survenus dans une collectivité ou à l'hôpital on peut se poser la question de la prophylaxie des sujets contacts. Il s'agit de prescrire un traitement antibiotique à visée d'éradication du portage du streptocoque A dans la gorge des personnes exposées. Les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) proposent soit la prescription d'une céphalosporine de 2e ou 3e génération par voie orale pendant 8 jours (cefotiam-hexetil, cefpodoxime-proxetil ou cefuroxime axétil) pendant 8 à 10 jours. En cas de contre-indication aux céphalosporines on peut proposer l'azithromycine *per os* à la dose de 500 mg chez l'adulte ou de 20 mg/kg en une prise chez l'enfant ou de clindamycine à la dose de 20 mg / kg chez l'enfant ou l'adulte pendant 10 jours.

En cas de suspicion ou de preuve de souche résistante aux macrolides il faut proposer l'association pénicilline (10 j) associée à la rifampicine (les 4 derniers jours).

5. Récapitulatif des principales indications médicales d'antibioprophylaxie (tableau 2)

Tableau 2. Récapitulatif des principales indications médicales d'antibioprophylaxie

Agent ou pathologie	Indications	Schémas et molécules	Niveaux de preuves
Méningocoque	Sujets contacts dans les 10 jours précédant l'hospitalisation = domicile, voisins de classe, soignants avec contact étroit avant antibiotique	Rifampicine : 10 mg/kg x 2/j, 2 jours) Alternative : ciprofloxacine 500 mg x 1 (adulte) + vaccination si sérogroupe A ou C ou W135	Recommandation française DGS (1), 2011
Tuberculose	Post exposition si immunodéprimé ou nourrisson/nouveau-né et sujets VIH positifs	INH seule (9 mois) ou Rifampicine + INH (3 mois)	OMS, CDC
Tuberculose	Infection latente (VIH +)	INH seule (9 mois) ou Rifampicine + INH (3 mois)	OMS, CDC
Charbon	Post exp. cutanée ou digestive Post exp. respiratoire	Ciproflox. 10 jours Ciproflox. 30 jours	SPILF (2) 2011
Endocardite	Cardiopathies à risque avant un geste bucco dentaire	Amoxicilline 2 à 3 g PO ou IV	ESC (3) 2009
RAA	Antécédent de RAA avant 25 ans	Benzyl Pénicilline IM toutes les 3 semaines	
Infection à streptocoque A	Contact avec un cas d'infection invasive à streptocoque A	C2G orale 8 jours Macrolide si allergie	HCSP (4)
Diphtérie	Contact proche avec un cas	amoxicilline macrolide si allergie	HCSP
Légionellose	Contact avec une source environnementale ou humaine	Non recommandé	HCSP
Coqueluche	Sujets exposés à un cas ; milieu familial ou collectivités d'enfants, ou maternité	Macrolide 5 à 10 jours	HCSP
Strepto B	Traitement du portage au moment de l'accouchement en prévention de l'infection du nouveau-né	Pénicilline G ou amoxicilline	CDC
Pneumocoque	Prévention des infections invasives à pneumocoque chez les splénectomisés	Pénicilline V ou amoxicilline + vaccination	

(1) Direction Générale de la Santé (DGS)
(2) Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
(3) European Society of Cardiology (ESC)
(4) Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)

6. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle : principes généraux

Points essentiels listés ci-dessous :

1. Les recommandations ne couvrent pas et ne peuvent pas couvrir l'ensemble des situations cliniques. De nombreux actes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique.
2. En l'absence de recommandations pour un sujet spécifique, les praticiens peuvent, ou non, choisir de prescrire une ABP en se rapprochant au plus près de pathologies ou techniques similaires.
3. L'antibioprophylaxie (ABP) est une prescription d'antibiotique qui s'applique à certaines chirurgies « propres » ou « propres-contaminées ».
4. L'ABP diminue d'environ 50 % le risque d'infection du site opératoire.
5. La cible bactérienne doit être identifiée et dépend du type de chirurgie, de la flore endogène du patient et de l'écologie de l'unité d'hospitalisation.
6. L'indication de l'ABP est posée lors de la consultation pré-interventionnelle et tracée dans le dossier.
7. L'administration doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 minutes de celle de l'ABP.
8. L'application de la « check-list » fait vérifier l'administration de l'ABP.
9. Chaque équipe doit décider du médecin responsable de la prescription de l'ABP. Celui-ci peut être le médecin anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, le gastroentérologue, l'imageur…
10. La dose initiale est le double de la dose usuelle. Chez l'obèse (index de masse corporelle > 35 kg/m^2), même en dehors de la chirurgie bariatrique, la dose de bêtalactamines est encore doublée (dose habituelle de la prophylaxie x 2).
11. La durée de la prescription doit être la plus courte possible. L'injection d'une dose unique est recommandée et la prescription au-delà de 48 heures est interdite.
12. Les protocoles d'ABP doivent être écrits, cosignés par les anesthésistes-réanimateurs et les opérateurs validés par le Clin et, selon l'organisation interne, par la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles ou par la commission des agents anti-infectieux.
13. Les protocoles doivent être disponibles et éventuellement affichés en salles de consultation pré-anesthésique, en salles d'intervention et en unités de soin.
14. Les patients présentant un risque particulier peuvent bénéficier d'une ABP « à la carte » qui doit éviter autant que faire se peut les molécules à très large spectre antibactérien.
15. Les dérogations aux protocoles habituels doivent rester exceptionnelles et être argumentées.
16. Dans toute la mesure du possible certaines molécules doivent voir leur prescription limitée dans le cadre des protocoles d'ABP vu leur utilisation fréquente pour un traitement curatif. Il s'agit par exemple de la vancomycine (parfois proposée chez le sujet allergique) ou de l'association amino-pénicilline/inhibiteur de bêtalactamases (dont le niveau de résistance croît avec la fréquence d'utilisation).

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Les tableaux d'indication de l'antibioprophylaxie selon le type de chirurgie sont accessibles sur le site

sfar.com/conference de consensus/Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) (CC 2010)

Vaccinations. Programme élargi des vaccinations (PEV). Séroprévention, sérothérapie.

1. Vaccinations

- Vacciner consiste à administrer à un individu une préparation antigénique spécifique d'un agent infectieux dans le but de provoquer une réponse immunitaire susceptible de le protéger contre les aléas de la maladie naturelle : décès (tétanos ou rougeole) ou invalidités définitives (poliomyélite).
- Vis-à-vis de certaines infections graves toxiniques ou virales, souvent sans autres possibilités de recours thérapeutiques ou préventifs, les vaccinations sont particulièrement efficaces.
- Vis-à-vis des maladies épidémiques (rougeole), leur efficience repose sur l'immunité de groupe tout autant que sur l'immunité individuelle.
- Certaines maladies ont pu être éliminées d'une région (poliomyélite aux Amériques) ou même éradiquées, c'est-à-dire rayées de la carte du monde (variole). La réduction du fardeau des maladies évitables par la vaccination, leur élimination voire l'éradication de certaines d'entre elles font partie des « Objectifs du Millénaire pour le Développement » (voir le lien web OMD 4 en fin de chapitre).
- Ce sont les risques que représentent certaines infections vis-à-vis des individus ou plus encore de la collectivité qui sont les enjeux essentiels des vaccinations.
- En situation épidémique, le recours à la vaccination s'impose souvent comme une évidence, même après exposition, mais il vaut mieux recourir à la vaccination de manière systématique, en prévention.
- C'est l'application large d'une véritable « politique vaccinale » qui permet d'obtenir les meilleurs résultats à condition de disposer de vaccins efficaces, bien tolérés et que la vaccination puisse être assurée sans difficulté et sans discontinuité.

1.1. Les vaccins

- On distingue les **vaccins vivants atténués** des **vaccins inactivés** (tableau 1) :
  - Les vaccins vivants atténués induisent une immunité proche de celle induite par la maladie naturelle au risque de réactions inflammatoires transitoires contemporain de la phase de réplication du virus vaccinal (rougeole), d'infections limitées (BCGites) ou de réversion de la souche virale (vaccin polio atténué). Pour maintenir l'efficacité de ces vaccins, il est indispensable d'assurer la chaîne du froid et la protection vis-à-vis des agressions physiques et thermiques (particulièrement importante dans les pays tropicaux) jusqu'au moment de leur inoculation.
  - Les **vaccins inactivés ou inertes** induisent une immunité mieux dirigée mais également plus limitée imposant souvent plusieurs injections et des rappels. Par définition, ils n'entraînent pas de phénomènes de type infectieux ; leur innocuité est meilleure.
- Les vaccins produits sont de plus en plus nombreux, de plus en plus spécifiques.
- Leur efficacité peut être majorée (vaccins conjugués) pour permettre une application à des âges où l'immunité est moins développée (nourrissons). C'est le cas des vaccins *Haemophilus*, méningocoque ou pneumocoque.
- L'amélioration de leur tolérance et de leur innocuité est une grande préoccupation : vaccins « sous-unités » et recombinants remplaçant des vaccins « corps entier », recours à des souches mieux atténuées pour les vaccins vivants.

Tableau 1. Classification des principaux vaccins			
		Vaccins bactériens	**Vaccins viraux**
Vaccins vivants atténués		BCG (1)	Polio oral (1,2) Rougeole (1,2) Rubéole Oreillons Varicelle Fièvre jaune (1,2)
Vaccins inactivés	Vaccins entiers	Coqueluche corps entier (1)	Polio injectable Hépatite A Rage Encéphalite japonaise (2)
	Anatoxines	Diphtérie (1) Tétanos (1)	
	Vaccins fractionnés et/ou sous-unités	Coqueluche Acellulaire	Grippe Hépatite B (1) Papillomavirus
	Vaccins polysaccharidiques simples	Méningo A+C (2) Méningo $ACYW_{135}$ Pneumo 23 Typhoïde Vi	
	Vaccins polysaccharidiques conjugués	*Hæmophilus influenzae* b Pneumocoque 13v Méningo C Méningo A (2) Méningo$ACYW_{135}$	

(1) Vaccins du Programme Elargi de Vaccinations (PEV)
(2) Vaccins utilisables en campagne de masse et/ou pour enrayer une épidémie

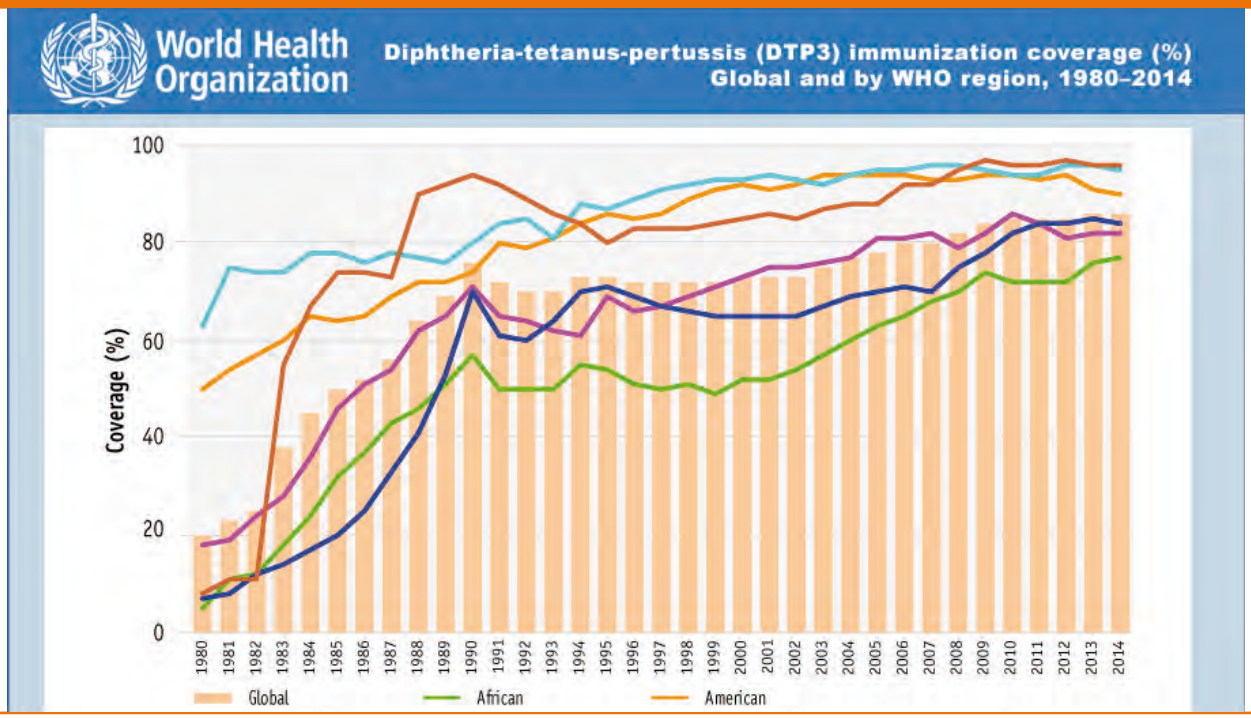
- Les règles d'utilisation, les indications et contre-indications de chacun de ces vaccins doivent être respectées. D'une manière générale, ces vaccins sont de mieux en mieux tolérés ; les inquiétudes qui ont pu être soulevées vis-à-vis du vaccin contre l'hépatite B (en France et dans les pays francophones) ou contre la rougeole (dans les pays anglo-saxons) ont été démenties par de nombreuses études scientifiques menées pour les vérifier. Le vaccin polio atténué n'a aucune raison de transmettre l'infection à VIH ni de menacer la fertilité des femmes...

1.2. Intérêt des vaccinations en santé publique

- Les maladies infectieuses représentent encore une proportion non négligeable des causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Avec les diarrhées et les infections respiratoires aiguës, les maladies évitables par la vaccination sont les causes majeures de la **mortalité infanto-juvénile** dans les pays en développement. (voir les chapitres « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) » et « Priorités en infectiologie tropicale »).
- Le risque est particulièrement élevé pour les populations démunies mais on ne peut exclure des épidémies qui affectent aussi de manière dramatique les pays les plus développés.
- Vis-à-vis de certaines infections et tout particulièrement vis-à-vis de certaines **maladies épidémiques** qui sont parfois de véritables fléaux (poliomyélite, rougeole, fièvre jaune…), la vaccination peut être le moyen de lutte le plus efficace quand ce n'est pas le seul disponible.
- La vaccination a démontré également son efficacité dans la prévention de certains **fléaux endémiques** comme l'hépatite B, principale responsable du cancer hépato-cellulaire, particulièrement fréquent en Asie du Sud-Est et en Afrique inter-tropicale.

- Toutes les dispositions doivent être prises pour vacciner en temps opportun et pour assurer une couverture vaccinale (proportion de la population correctement immunisée) efficace (figure 1).

Figure 1. Couverture vaccinale par 3DTP de 1980 à 2014 (OMS)



- Le **calendrier vaccinal** (programme des vaccinations à pratiquer à tous les individus en fonction de leur âge) est établi par l'Etat. Des différences existent donc entre les calendriers vaccinaux des pays. Il est parfois spécifique à une région plus étroite (province). Il comporte les vaccinations correspondant aux enjeux de santé publique de la région : ainsi de nombreux pays d'Afrique pratiquent systématiquement la vaccination contre la fièvre jaune. Il apparaît de manière constante la nécessité de vacciner le plus tôt possible tous les nourrissons contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite. La vaccination contre la tuberculose, l'hépatite B est souvent pratiquée dès la naissance dans les régions où la prévalence de ces infections est élevée. La périnatalité apparaît ainsi comme une période particulièrement opportune pour mener à bien cette action de prévention. Le calendrier vaccinal de chaque pays tient compte de ces besoins de santé publique mais dépend également des possibilités logistiques : achat des vaccins, mise à disposition, gestion des stocks, matériel et personnel pour les administrer… Certains pays reçoivent l'appui de l'OMS ou de l'UNICEF ou encore de fondations (GAVI) pour assurer la logistique nécessaire à la pratique des vaccinations de routine (voir les liens web en fin de chapitre).
- La **vaccination de routine** est effectuée en « stratégie fixe » dans des centres de santé, en « stratégie avancée » par des équipes itinérantes pour desservir des populations éloignées dépourvues d'infrastructure sanitaire. Elle est intégrée aux autres activités et programmes de santé et comporte les revaccinations chez les enfants et les adultes (DTP) ainsi que la vaccination de groupes à risque comme celui des patients porteurs d'hémoglobinopathies.
- Des **campagnes de masse** peuvent être organisées pour enrayer une épidémie ou une menace d'épidémie (fièvre jaune, méningococcies, rougeole…) ou encore pour participer à des efforts d'élimination ou d'éradication de certaines infections épidémiques (poliomyélite, rougeole...). Ainsi, le vaccin contre la méningite conjugué monovalent A introduit avec succès en 2010 au Burkina Faso, au Mali et au Niger est largement utilisé dans les districts les plus touchés de la ceinture méningitique chez les personnes de 1 à 29 ans dans le Projet Vaccins Méningite avec l'aide de l'UNICEF et de la fondation GAVI.

1.3. Programme élargi de vaccinations (PEV) et programmes nationaux de vaccination

- Lancé par l'OMS en 1974 à la suite du succès du programme d'éradication de la variole (dont l'éradication a été officiellement confirmée en 1980), le PEV a comme objectif de vacciner tous le enfants du monde contre 6 maladies prioritaires : tétanos, diphtérie, coqueluche, rougeole, poliomyélite et tuberculose.
- En complément de cet objectif principal, il a été mis en place un programme de prévention du tétanos néonatal en vaccinant les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer.
- Par la suite, les vaccinations contre la fièvre jaune et contre l'hépatite B ont été ajoutées dans les pays affectés par ces endémies.
- En 1988 le programme d'éradication mondiale de la poliomyélite a été lancé.
- Les deux cibles du PEV sont avant tout :
  - les nourrissons qui doivent recevoir au cours de leur première année les 6 vaccinations de base ainsi que les vaccinations contre l'hépatite B et, en zone d'endémie, contre la fièvre jaune (tableau 2) ;
  - les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer qui sont vaccinées contre le tétanos dans le but de prévenir le tétanos du nouveau-né (tableau 3).
- La stratégie d'éradication de la poliomyélite comporte, outre la vaccination de routine, des Journées Nationales de Vaccination, à raison de 2 sessions annuelles où l'on distribue le vaccin polio oral au cours de 2 passages annuels à 1 ou 2 mois d'intervalle. Cette stratégie a permis d'éliminer la poliomyélite des Amériques depuis 2000 et de plusieurs continents avant 2010. Elle a été contrariée pour des raisons religieuses et politiques dans certains pays (Nigeria), ce qui a entraîné la persistance et même une recrudescence de cette maladie en Afrique et en Inde. Le renforcement de la vaccination a réduit la zone où persistent des cas de poliomyélite en 2016 à l'Afghanistan et au Pakistan. Le passage à la vaccination par le vaccin polio injectable est une des ultimes étapes avant l'éradication de cette maladie (voir le chapitre 87 « Infections par les entérovirus »).
- Grâce à l'aide internationale, les programmes nationaux de vaccination qui ont pris le relais du PEV se sont élargis et comportent non seulement des vaccins propres à l'épidémiologie locale (fièvre jaune, méningite ou encéphalite japonaise) mais aussi contre les infections cosmopolites des enfants et des jeunes adultes (*H. influenzae*, pneumocoques, papillomavirus et rotavirus). Le plan d'action mondial pour les vaccins adopté par l'Assemblée Mondiale de la Santé en Mai 2012 a pour but de prévenir des millions de décès avant 2020 en assurant un accès plus équitable aux vaccins dans toutes les communautés.

Tableau 2. Calendrier de vaccination des enfants de moins d'un an

Âge	Vaccins	Vaccin hépatite B(2)	
		Plan A	Plan B
Naissance	BCG, VPO	HB	
6 semaines	DTC, VPO	HB	HB
10 semaines	DTC, VPO		HB
14 semaines	DTC, VPO	HB	HB
9 mois	Rougeole, Fièvre jaune(1)		

VPO : vaccin antipoliomyélitique oral
DTC : vaccin associé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche
HB : vaccin contre l'hépatite B
(1) Dans les pays où la fièvre jaune présente un risque
(2) Le plan A est recommandé dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B est fréquente (Asie du Sud-Est). Le plan B peut être utilisé dans les pays où la transmission périnatale est moins fréquente (Afrique sub-saharienne)

Tableau 3. Calendrier de vaccination des femmes enceintes ou en âge de procréer			
Dose	**Intervalle minimal**	**Protection**	**Durée de la protection**
AT 1*	—	0	0
AT 2	4 semaines	60-80 %	3 ans
AT 3	6 mois	95 %	5 ans
AT 4	1 an	99 %	10 ans
AT 5	1 an	99 %	Toute la vie féconde

* AT : anatoxine tétanique

1.4. Aspects logistiques du PEV

Développé dans des pays plutôt démunis de ressources et d'infrastructures, le PEV n'a pu être entrepris et ne peut être mené à bien que grâce à la mise en place :

- d'une aide internationale pour l'approvisionnement en vaccins et en matériel d'injection (apportée par l'UNICEF, GAVI ou d'autres organisations) ;
- d'une chaîne du froid rigoureuse, impérative pour la conservation des vaccins vivants (polio oral, rougeole, fièvre jaune), depuis la réception des vaccins dans les pays jusqu'à la distribution de ces vaccins dans les villages les plus reculés souvent dépourvus d'électricité (tableaux 4 et 5).

La sécurité des injections vaccinales doit être assurée par l'usage de matériel d'injection stérile pour éviter d'éventuelles infections bactériennes et à usage unique ou, à défaut, par une stérilisation correcte de ce matériel de manière à éviter la transmission de certains virus : VIH, hépatite B, hépatite C… (voir le lien web « Vaccination pratique OMS » en fin de chapitre).

Tableau 4. Durée et modalité de stockage des vaccins				
Niveau	**Magasin central**	**Magasin régional**	**Centre de santé**	**Transport**
Durée maximum de stockage	jusqu'à 8 mois	jusqu'à 3 mois	jusqu'à 1 mois	jusqu'à 1 semaine
Rougeole Polio oral	moins 15 °C à moins 25 °C		0 °C à plus 8 °C	
DTC DTCP Tétanos BCG	0 °C à plus 8 °C			

Tableau 5. Température de conservation des vaccins			
Vaccin	**Conservation**	**Résistance**	**Remarque**
Tétanos	Réfrigérateur + 4 °C	+++++	Ne pas congeler : inactivation Formation de particules floconneuses et de dépôt en cas de congélation
Diphtérie	Réfrigérateur + 4 °C	+++++	
Coqueluche	Réfrigérateur + 4 °C	++++	
Polio inactivé	Réfrigérateur + 4 °C	+++	
BCG	Réfrigérateur + 4 °C	++	
Rougeole	Congélateur - 20 °C	+	Vaccin thermostable : réfrigérateur
Polio atténué	Congélateur - 20 °C	+	
Amaril	Congélateur - 20 °C	+	

1.5. Politique vaccinale

- Chaque Etat précise le calendrier vaccinal qu'il souhaite adopter et ses modalités d'application.
- La pratique des vaccinations est confiée aux équipes agréées. Les professionnels de santé ne doivent pas prendre d'initiative personnelle intempestive quant aux vaccinations régies par les recommandations nationales.
- Pour assurer l'application de la politique vaccinale, les efforts doivent être bien répartis et durables de manière à assurer une couverture vaccinale homogène.
- Quand la politique vaccinale s'avère insuffisante, des campagnes de rattrapage doivent être effectuées.
- Pour obtenir l'adhésion de la population, un effort permanent de sensibilisation de la population et d'éducation pour la santé doit être fait (Information-Éducation-Communication).
- L'efficacité protectrice de ce programme de vaccination est évaluée par la surveillance épidémiologique des 3 maladies considérées comme prioritaires : poliomyélite, rougeole et tétanos néonatal. La poliomyélite a disparu de la majorité des pays mais son éradication n'a pu être obtenue du fait d'obstacles religieux et politiques aboutissant à de nouveaux signalements dans différents pays d'Asie et d'Afrique de l'Ouest. La rougeole a reculé même si une résurgence récente atteignant également l'Europe incite au renforcement du calendrier vaccinal. Le tétanos néonatal est en constante régression. Sur les 5 millions de décès annuels que provoqueraient aujourd'hui, en l'absence de vaccination, les maladies cibles du PEV, les 2/3 pourraient être évitées par la vaccination.
- La couverture vaccinale évaluée régulièrement reste encore insuffisante dans de nombreux pays. En 2014, environ 86 % (115 millions) des nourrissons dans le monde ont eu 3 doses du vaccin DTC. En 2013, 129 pays avaient atteint une couverture du DTC3 d'au moins 90%. (figure 1). La couverture vaccinale antitétanique des femmes enceintes ou en âge de procréer est très variable suivant les pays, ne dépassant pas 25 % dans certaines régions d'Afrique.
- La vaccination participe à l'amélioration de l'infrastructure des soins de santé primaires dans les pays en développement, contribuant notamment à la diminution de la morbidité infanto-juvénile. Elle joue indirectement un rôle dans la croissance économique, grâce aux baisses de morbidité et de mortalité : l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé est un facteur de maintien des individus en activité et d'amélioration du niveau de vie des individus et de la collectivité. Le retour annuel sur investissement de cette intervention a été estimé entre 12 et 18 %.
- Dans son programme stratégique pour 2015, l'OMS s'était fixé les objectifs suivants :
  - faire comprendre l'importance de la vaccination ;
  - lui donner une place essentielle dans les systèmes de santé ;
  - garantir à tous les individus l'accès aux vaccinations prévues par le calendrier national ;
  - assurer une meilleure couverture vaccinale vis-à-vis d'un plus grand nombre de maladies ;
  - adapter les vaccinations à l'évolution des pathologies malgré les aléas démographiques, sociaux et économiques ;
  - utiliser les vaccins de la meilleure façon possible pour améliorer la santé et la sécurité dans le monde ;
  - faire appel à la solidarité de la communauté internationale pour garantir à tous un accès aux vaccins indispensables.

1.6. Vaccination des voyageurs

- Les vaccinations du voyageur se rendant en zone tropicale (tableau 6) sont indiquées en fonction du risque d'exposition aux maladies évitables par la vaccination (zone d'endémie, période d'épidémie, durée et type de voyage), du terrain (contre-indications des vaccins vivants chez les nourrissons ; les femmes enceintes et les immunodéprimés) et des délais avant le départ (voir le lien web de l'OMS « Voyages internationaux et santé OMS » en fin de chapitre et les chapitres « Rage », « Fièvre typhoïde », « Hépatites virales », « Choléra », « Viroses respiratoires » et « Tuberculose »).
- Les vaccinations du voyageur se font par voie IM sauf pour le choléra (vaccin oral) et la tuberculose (BCG intradermique).

- Les vaccinations contre la fièvre jaune (FJ) et les méningites à méningocoques ACYW135 (pèlerinage à la Mecque) se font dans un Centre de Vaccination Internationale (CVI) agréé avec la délivrance d'un carnet international : carnet jaune OMS (voir les chapitres « Arboviroses » et « Méningites »).
- La vaccination des personnes âgées contre la FJ est à réserver aux voyages en zone de risque réel de FJ. Des études récentes ont confirmé la longue persistance des anticorps protecteur après une seule vaccination, permettant de n'exiger qu'une seule inoculation du vaccin.
- Les vaccins peuvent être combinés (plusieurs sites d'injection) ou associés dans la même seringue (hépatite A + typhoïde, HVA + HVB, DTP, DTPCa).

Tableau 6. Vaccins du voyageur

Vaccin	Schéma initial	Durée de protection	Principales indications
Fièvre jaune	J0	De J10 à 10 ans après primo-vaccination Protection immédiate si revaccination	Zones d'endémies de FJ Contre-indications : immunodépression grossesse, enfants < 6 mois, allergie à l'œuf
Hépatite B	J0 M1 M6 Raccourcis : J0-M1-M2-M12 (enfant/adulte) Ou J0-J7-J21-M12 (adulte)	À vie	Longs séjours en zone de forte prévalence du VHB Sujet à risque d'exposition (sang/sexe)
Hépatite A	J0 6 à M12	À vie après 2 injections	Exposition au péril fécal
Typhoïde	1 injection	3 ans	Exposition au péril fécal Le vaccin ne protège pas contre les paratyphoïdes
Méningite AC A C Y W 135	1 injection	3 ans Revaccination si indication	Séjour dans la ceinture de la méningite en période épidémique Pèlerinage à la Mecque
DTP ou DTPCa	1 injection	10 ans Rappel tous les 10 ans	Vaccination « universelle »
Encéphalite japonaise	J0 J28 pour le vaccin cellulaire inactivé	Inconnu	Séjour rural prolongé en zone d'endémie
Rage	J0 J7 J21	2 à 5 ans Rappel à 1 et 5 ans	Jeunes enfants, forte exposition prolongée
Choléra *per os*	> 6 ans : J0 J7 2-6 ans : J0-J7-J14	Environ 6 mois à 2 ans Rappel > 6 ans : 1 dose dans les 2 ans Rappel 2-6 ans : 1 dose dans les 6 mois	Personnels d'ONG en contact potentiel avec des cholériques Séjour en zone d'épidémie Efficace seulement contre *V. cholerae* O1
Grippe (vaccin hémisphère Sud ou Nord et Sud)	1 injection	± 1 an	Groupes à risque de grippe sévère Accompagnants de personnes à risque
BCG intra dermique	1 injection	± à vie mais diminution de la protection avec l'âge	Long séjour de personne non vaccinée en zone de forte prévalence de tuberculose

2. Sérothérapie, séroprévention

2.1. Sérums et immunoglobulines

- La **sérothérapie anti-infectieuse** consiste à utiliser le sérum d'un individu (homme ou animal) immunisé contre une infection pour traiter un sujet infecté par cette même infection. Les immunoglobulines en sont les protéines effectives : le titre des **immunoglobulines** spécifiques peut être dosé permettant d'en estimer l'efficacité.
- Les sérums et immunoglobulines anti-infectieux sont à différencier des sérums et des fractions immunologiques antivenimeux préparés spécifiquement pour le traitement de sujets qui ont été mordus par les serpents dangereux propres à chaque région (voir le chapitre « Envenimations »).
- La **séroprévention** consiste à utiliser ces produits pour protéger des sujets non immuns simplement exposés à une infection particulièrement menaçante, en prenant de vitesse l'incubation de la maladie. L'efficacité protectrice est fonction de la quantité d'immunoglobulines spécifiques présentes dans le sérum et de sa précocité d'administration.
- De longue date certains établissements notamment les Instituts Pasteur se sont spécialisés dans la préparation (conjointement à celle des vaccins) de sérums d'origine animale notamment chez des chevaux (sérums équins). Malgré les progrès dans leur purification, on préfère les remplacer par des immunoglobulines humaines obtenues dans des centres de transfusion sanguine et des préparations de produits du sang, mieux tolérées, efficaces plus longtemps, mais plus onéreuses.
- Sérums et immunoglobulines sont susceptibles d'être dénaturés par les agents physiques et doivent être gardés au réfrigérateur.

2.2. Applications

- La sérothérapie, réalisée par voie IM est d'usage de plus en plus réduit. Des indications persistent encore dans le traitement de la diphtérie, du tétanos (voir chapitres correspondants).
- La séroprévention du tétanos chez un blessé se fait par l'administration IM de sérum équin ou d'immunoglobulines équines à raison de 1 500 UI ou d'immunoglobulines humaines antitétaniques à raison de 250 UI (x 2 chez les sujets atteints de blessures à haut risque tétanigène qui n'ont jamais été vaccinés). Cette immunoprévention doit être précédée de l'inoculation du vaccin antitétanique, en un autre point du corps, à distance du site d'injection du sérum ou des immunoglobulines. Pour la prévention du tétanos néonatal chez les nouveaux-nés de mère non vaccinée, la dose est de 750 UI.
- La séroprévention de la rage lors de blessures à haut risque (visage) provoquées par un animal enragé, suspect ou disparu se fait par l'administration la plus précoce possible d'immunoglobulines antirabiques (20 UI/kg pour les immunoglobulines humaines).
- Les immunoglobulines humaines sont également indiquées chez des sujets non immunisés exposés à des infections graves pour eux pour des raisons circonstancielles :
  - prévention de la rougeole par immunoglobulines polyvalentes (IV ou IM) pour la protection des enfants (avant l'âge de 6 mois), des femmes enceintes et des immunodéprimés ;
  - prévention de l'hépatite B par immunoglobulines spécifiques (conjointement à la vaccination) chez les nouveaux-nés de mère porteuses d'antigène HBs.
  - prévention de la varicelle par immunoglobulines spécifiques pour les immunodéprimés ;
- La prévention de l'hépatite A se fait maintenant par la vaccination qui, même après exposition, semble apporter une réduction du risque suffisante.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS/Vaccination :
www.who.int/topics/immunization/fr/

OMS/Couverture vaccinale :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/fr

Site de l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI Alliance) :
http://fr.gavialliance.org/

The International Finance Facility for Immunisation (IFFIm) :
http://www.iffim.org/about/

Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 OMS :
http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/fr/

Objectifs du Millénaire pour le Développement . OMD 4 réduire la mortalité de l'enfant :
http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/child_mortality/fr/index.html

Vaccination pratique OMS :
http://www.who.int/immunization_delivery/systems_policy/IIP_fr/en/

Voyages internationaux et santé OMS. Maladies évitables par la vaccination et vaccins :
www.who.int/ith/fr/

Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale

La fièvre est le maître-symptôme de la pathologie infectieuse. Elle peut cependant être absente dans certaines infections notamment toxiniques (tétanos…) ou localisées et chroniques (ostéite…) ou encore à la phase initiale d'un choc septique. À l'opposé, elle peut être présente dans diverses pathologies non infectieuses (néoplasies, vascularites, maladies thrombo-emboliques…).

Les fièvres aiguës sont, par opposition aux fièvres prolongées, d'une durée inférieure à 3 semaines. Dans l'immense majorité des cas où la durée n'excède pas 5 jours, la fièvre est d'origine infectieuse.

1. Vérifier la réalité de la fièvre

La température normale est inférieure à 37,5 °C au réveil et à 37,8 °C au coucher. Les risques d'ulcération thermométrique lors de la prise de la température rectale sont évités par la prise de température axillaire, sub-linguale, tympanique ou frontale : il faut alors ajouter 0,5 °C aux chiffres lus sur le thermomètre.

La température doit être prise le matin au réveil ou après 20 minutes de repos, si possible dans une pièce relativement fraîche, chez un sujet dévêtu. Elle peut s'élever, le plus souvent en dessous de 38,5 °C, dans certaines situations : enfant trop couvert, température extérieure excessive, déshydratation, effort physique intense et/ou prolongé. Il s'agit alors d'une hyperthermie liée à un trouble de la thermorégulation. La température revient à la normale spontanément en supprimant le(s) facteur(s) responsable(s) de l'hyperthermie.

Il est de bonne règle de vérifier soi-même la température pour ne pas se laisser abuser par des fièvres factices (pathomimie).

2. Rechercher des éléments imposant une prise en charge urgente (tableaux 1 et 2)

Tableau 1. Signes cliniques imposant une prise en charge urgente

Signes de gravité	Diagnostics à redouter	Hospitalisation pour
Fréq. respiratoire > 30/min Fréq. cardiaque > 120/min TA systolique < 80 mmHg Marbrures cutanées, extrémités froides, oligurie	Choc septique Déshydratation aiguë	Remplissage, oxygénothérapie, antibiothérapie probabiliste (voir le chapitre « Choc infectieux ») Réhydratation (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »)
Purpura	Méningococcémie Fièvre hémorragique	Hémocultures, isolement, antibiothérapie (voir chapitres « Méningites » et « Fièvres hémorragiques virales »)
Troubles neurologiques	Neuropaludisme Méningo-encéphalite	Frottis sanguin, selon les cas : PL, scanner cérébral (voir les chapitres « Paludisme » et « Méningo-encéphalites »)
Douleurs abdominales	Appendicite, péritonite	Avis chirurgical (voir le chapitre « Douleurs abdominales fébriles »)

•••

Tableau 1. Signes cliniques imposant une prise en charge urgente		
Signes de gravité	**Diagnostics à redouter**	**Hospitalisation pour**
Œdème douloureux d'un membre ou du cou	Dermo-hypodermite (fasciite) nécrosante	Avis chirurgical pour incision de décharge ± excision (voir le chapitre « Infections bactériennes de la peau et des tissus mous »)
Valvulopathie, souffle cardiaque	Endocardite (sub)aiguë	Hémocultures, échocardiographie, antibiothérapie (voir le chapitre « Endocardites infectieuses »)

Tableau 2. Terrains imposant une prise en charge urgente		
Terrain à risque	**Diagnostics à redouter**	**Mesures d'urgence**
Nouveau-né < 28 jours (voir le chapitre « Infections néonatales »)	Streptocoque B *Listeria monocytogenes* *Escherichia coli* Paludisme	Hospitalisation pour : hémocultures, ponction lombaire Antibiothérapie probabiliste Frottis sanguin
Femme enceinte (voir le chapitre « Infection et grossesse »)	Paludisme *Listeria monocytogenes* *Escherichia coli*	Frottis sanguin Hémocultures si possible Antibiothérapie probabiliste
Asplénie	Pneumocoque Paludisme	Hémocultures si possible, puis pénicilline G ou A Frottis sanguin/goutte épaisse

3. Orientation par l'interrogatoire

L'interrogatoire d'un patient fébrile est essentiel mais souvent difficile pour des raisons linguistiques et culturelles, afin de guider le diagnostic étiologique.

3.1. Le terrain : l'hôte et son environnement

- Vaccinations (BCG, DTCP, méningites, hépatites, fièvre jaune) ;
- antécédent de maladie immunisante : rougeole… ;
- déficit immunitaire (tableau 3) : agranulocytose, hypogammaglobulinémie, drépanocytose et autres asplénies, SIDA et autres formes de déficit de l'immunité cellulaire, éthylisme, cirrhose, diabète… ;
- chimioprophylaxie (rythme, dose, durée) ;
- prise de médicaments anti-infectieux (exemple : antibiotique), de médicaments aplasiants (sulfamides, chloramphénicol, noramidopyrine…) ou immunosuppresseurs (corticoïdes…) ;
- risques liés à des injections, transfusions (date, nature, matériel), à des explorations invasives ;
- risques liés à des relations sexuelles non protégées ;
- types d'alimentation (provenance, mode de conservation), d'habitation (locaux insalubres ou à l'opposé climatisés…) ;
- contage : notion de cas dans l'entourage ;
- profession à risque (éleveur, vétérinaire, boucher, égoutier…) ;
- contact avec des animaux domestiques ou sauvages (rats, gibier, chauve-souris dans des grottes) ;
- séjours à l'étranger (dates, durée même brève) ; notion d'épidémie (exemple : méningite, choléra, typhus).

3.2. Syndrome fébrile (tableau 4)

- Fièvre : préciser au minimum la température maximale et la date d'apparition ; au mieux, la courbe thermique et les facteurs ayant pu modifier la courbe thermique : antibiotiques, anti-inflammatoires… ;
- signes d'accompagnement : frissons, sueurs, céphalées, arthralgies, myalgies, courbatures, éruption cutanée ;
- altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, insomnie.

3.3. Syndromes de souffrance viscérale éventuellement associés au syndrome fébrile (figure 1) : respiratoire, cardiovasculaire, digestif, urogénital, neurologique, dermatologique, rhumatologique.

3.4. L'histoire de la maladie permet de reprendre la chronologie d'apparition des symptômes.

Tableau 3. Étiologie d'une fièvre selon le type de déficit immunitaire

Type de déficit immunitaire	Risques infectieux
Agranulocytose : PNN < 500/mm^3 - Iatrogène - Hémopathie	*E. coli, P. aeruginosa* Cocci à Gram+ *Candida*, *Aspergillus*
Déficit de type B « humoral » - A(hypo)gammaglobulinémie - Asplénie (drépanocytaire) - VIH (enfant)	Pneumocoque Plus rarement : - *H. influenzae* b, méningocoque - Salmonelle - pathogènes capsulés
Déficit de type T « cellulaire » - Iatrogène : chimiothérapie, greffes, SIDA	Mycobactéries (tuberculose++) *Listeria* *Nocardia* (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses ») *Legionella* *Herpesviridae* (CMV, Herpes simplex, VZV) (voir le chapitre « Herpès ») *Toxoplasma gondii* *Leishmania* sp. (voir le chapitre « Leishmanioses ») *Pneumocystis jirovecii* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »)

Tableau 4. Orientation diagnostique selon l'aspect de la courbe thermique		
Appellation de la fièvre	**Description de la fièvre**	**Orientation**
Fébricule	Ne dépassant pas 38,5 °C	Tuberculose, endocardite subaiguë (voir le chapitre « Tuberculose »)
En plateau	Continue durant plusieurs jours	Fièvre typhoïde (deuxième semaine) (voir le chapitre « Fièvre typhoïde »)
Hectique	Grands frissons	Bactériémie à bactérie pyogène secondaire à une pneumonie, infection urinaire, hépato-biliaire, un abcès profond Spirochétoses Paludisme (voir les chapitres « Bactériémies », « Infections respiratoires basses », « Infections urinaires communautaires », « Ictères fébriles » et « Leptospiroses »)
Récurrentes (ondulantes)	Périodes fébriles de durée variable alternant avec plusieurs jours d'apyrexie	Fièvres récurrentes dues aux poux ou aux tiques : borrélioses (voir le chapitre « Fièvres récurrentes ») Brucellose (voir le chapitre « Brucellose ») Lymphomes
Intermittentes	Tous les 2 ou 3 jours	Paludisme (fièvres tierce et quarte)

4. Orientation par les signes cliniques

Les douleurs accompagnant la fièvre peuvent avoir une valeur d'orientation :
- céphalées intenses : méningite, paludisme, typhoïde, leptospirose, borréliose, rickettsiose, arbovirose (dengue…) ;
- arthro-myalgies : septicémie à pyogène, leptospirose, borréliose, rickettsiose, arbovirose (myalgies de la dengue, polyarthrite du chikungunya), paludisme ;
- éruption cutanée : voir « Fièvres éruptives ».

Une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies, des signes focaux sont autant de fils d'Ariane qui peuvent conduire au diagnostic.

Au terme de l'examen, deux situations se présentent selon que la fièvre est associée à une atteinte d'organe ou non :
- dans le premier cas, il s'agit d'une infection localisée : ORL, pneumonie, pyélonéphrite, dermohypodermite… ; l'atteinte viscérale guidera le diagnostic étiologique, la fièvre passant au deuxième plan (voir les chapitres correspondants) ;
- dans les autres cas, la fièvre est d'allure isolée ou associée à des signes d'atteinte polyviscérale témoignant d'une maladie à diffusion hématogène. La démarche de prise en charge doit alors intégrer les éléments épidémiologiques et notamment le risque de paludisme.

5. Traitement symptomatique de la fièvre de l'enfant

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même, un danger. Après recherche de la cause, la prise en charge d'une fièvre > 38,5 °C conduit à un traitement à visée symptomatique :

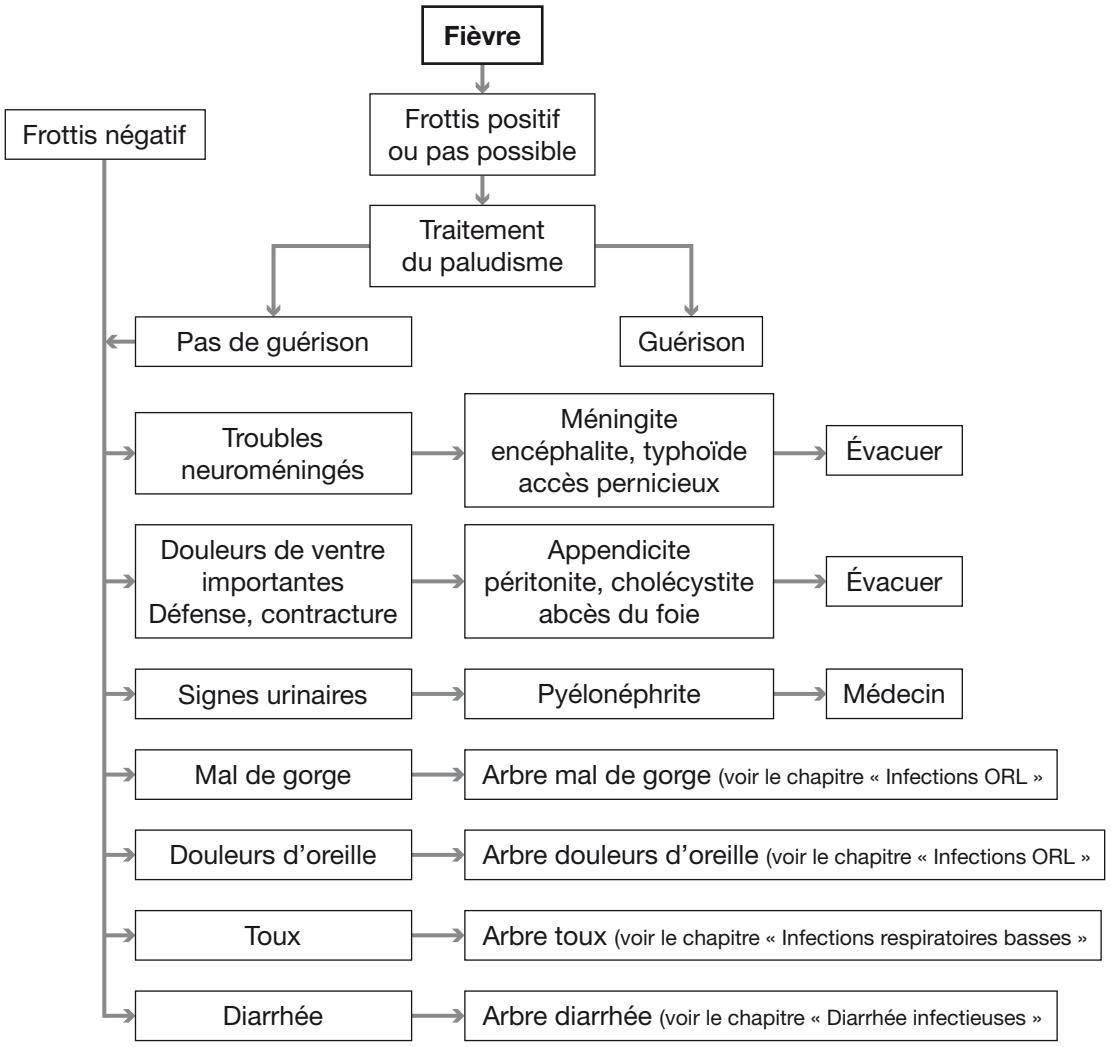
1. Éviter de couvrir l'enfant ; aérer la pièce ; faire boire le plus souvent possible, utiliser les sels de réhydratation orale (SRO).
2. Ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique.
3. Prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace :
   - paracétamol : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises, sans dépasser 80 mg/kg/jour ;
   - ibuprofène : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour ;
   - acide acétylsalicylique : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises.
4. Choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi (tableau 5).

Tableau 5. Traitement symptomatique de la fièvre

	Paracétamol	AINS	Aspirine
Contre-indications	Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépato-cellulaire	Hypersensibilité à l'AINS concerné Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique, déclenché par la prise d'AINS ou de substance d'activité proche (acide acétylsalicylique) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodénal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène)	Hypersensibilité à l'aspirine Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique déclenché, par la prise de salicylés ou de substance d'activité proche (AINS) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodénal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Toute maladie ou risque hémorragique constitutionnel ou acquis Méthotrexate
Précautions particulières		À éviter en cas de varicelle Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante	À éviter en cas de viroses, en particulier, varicelle, dengue et épisodes d'allure grippale Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante

Référence : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant-Mise-au-point/(language)/fre-FR

Figure 1. Conduite à tenir devant une fièvre aiguë (niveau 1)



Éruptions fébriles

Les trois principales causes d'éruption fébrile sont les infections (par ordre décroissant : virales, bactériennes, parasitaires et fongiques), les allergies médicamenteuses (toxidermies) et les maladies inflammatoires systémiques.

1. Évaluation initiale et recherche de signes de gravité

L'évaluation initiale doit rechercher sans délai :

- **des signes de gravité immédiate :** signes de sepsis sévère ou de choc septique nécessitant une prise en charge en soins intensifs et une antibiothérapie en urgences ; signe de Nikolsky (décollement épidermique apparaissant lors d'une pression en peau saine : photo 1) ou présence de bulles ;

Photo 1. Signe de Nikolsky



- **un tableau de purpura fulminans :** tout malade présentant des signes infectieux associés à un purpura ne s'effaçant pas à la vitro pression, et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un antibiotique (si possible par voie IV, à défaut par IM), quel que soit son état hémodynamique. L'antibiotique à administrer en urgence est la ceftriaxone (sinon cefotaxime ou amoxicilline) à la posologie de 1 g chez l'adulte et 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant, sans dépasser 1g (Référence : publication du 24 octobre 2014 de la DGS sur la prophylaxie des infections invasives à méningocoque).

Photo 2. Purpura fulminans (CFRMST)



- **une pathologie contagieuse** qui nécessite des mesures d'isolement spécifique adaptées au mode de transmission : précautions type « air » (ex : rougeole, varicelle), type « gouttelettes » (ex : méningocoque, rubéole) ou type « contact » (ex : fièvre hémorragique virale africaine). Pour tout patient suspect de Fièvre Hémorragique Virale africaine type Ebola, le patient doit être isolé en chambre seule et les précautions standard d'hygiène doivent être complétées avec les précautions complémentaires de type « air » et « contact » avec mesures de barrières renforcées, notamment port de gants systématique. Il faut aussi évaluer le risque de transmission sexuelle (ex : gonocoque, VIH, syphilis) ou materno-fœtale (ex : CMV, toxoplasmose, rubéole) et dépister les personnes exposées.

2. Interrogatoire

L'interrogatoire doit faire préciser :

- **l'histoire de la maladie :** date d'apparition de la fièvre, date d'apparition de l'éruption, signes cliniques associés, mode d'apparition (brutal ou progressif) ;
- **les expositions à risque :** prise médicamenteuse dans les 6 semaines, voyages récents, contexte épidémique, activités à risque (ex : bain en eau douce et risque de bilharziose), alimentation (ex : consommation de viande non cuite et risque de trichinellose), relation sexuelle non protégée (VIH, syphilis, gonocoque), notion de contact avec des personnes malades, contact avec des animaux ;
- **les antécédents médicaux :** immunodépression, pathologie valvulaire, antécédents infectieux et allergiques, vaccinations (rougeole, rubéole, VZV).

3. Étiologie selon le type de lésion élémentaire

L'examen clinique doit préciser la lésion élémentaire, la distribution de l'éruption, son évolution, l'existence d'intervalles de peau saine, la présence d'une atteinte muqueuse (énanthème), d'une atteinte des phanères, d'un prurit. L'examen clinique doit aussi rechercher la présence de signes généraux, d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, d'arthrites, de signes neurologiques. Une liste non exhaustive d'étiologies à évoquer selon le type de lésion élémentaire est rapportée dans le tableau 1.

Tableau 1. Étiologies des éruptions fébriles selon la lésion élémentaire			
Agents infectieux Maladie	**Macules, papules**	**Vésicules, bulles, pustules**	**Pétéchies, purpura**
Infections virales			
Arboviroses et fièvre hémorragiques virales	X	X (chikungunya)	X (dengue)
Enterovirus (echovirus, coxsackievirus)	X	X	X
Exanthème subit (HHV6)	X		
Herpès disséminé		X	
Hépatites virales A et B	X		
Mégalérythème épidémique (Parvovirus B19)	X		
Poxviroses : Monkeypox, variole, *eczema vaccinatum*	X	X	
Primo-infection EBV	X		X
Primo-infection VIH	X		
Rougeole, rubéole	X		
Varicelle et zona disséminé		X	
Infections bactériennes			
Angiomatose bacillaire (*Bartonella quintana* et *B. henselae*) (SIDA)	X		
Capnocytophaga canimorsus (après morsure animale)	X		X
Endocardite	X		X
Épidermolyse staphylococcique aiguë	X	X	
Haverhilliose (morsure de rat ; *Streptobacillus moniliformis*)	X		
Infections invasives à méningocoque	X		X
Gonococcémie	X	X (pustules)	X
Leptospirose	X		
Rickettsioses	X	X (*R. africae*)	X
Scarlatine	X		
Sodoku (morsure de rat ; *Spirillum minus*)	X		X
Syphilis secondaire	X		
Choc toxique staphylococcique ou streptococcique (TSS)	X		
Typhoïde (*Salmonella typhi*)	X		
Vibrio vulnificus		X (bulles hémorragiques)	

•••

Tableau 1. Étiologies des éruptions fébriles selon la lésion élémentaire			
Agents infectieux Maladie	**Macules, papules**	**Vésicules, bulles, pustules**	**Pétéchies, purpura**
Infections parasitaires			
Helminthoses invasives	X		
Trichinellose	X		
Trypanosomose africaine (trypanides)	X		
Toxoplasmose aiguë	X		
Infections fongiques			
Candidose cutanéo-systémique	X	X (pustules)	
Cryptococcose disséminée	X	X (pustules)	
Histoplasmose disséminée	X	X (pustules)	
Causes non infectieuses			
Toxidermies	X	X (toxidermies sévères, PEAG*)	X
Vascularites	X		X

* PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

NB : l'ordre d'apparition des pathologies est alphabétique et ne tient pas compte de l'incidence de chaque pathologie qui peut varier d'une région à l'autre.

3.1. Les exanthèmes maculo-papuleux

Les macules sont des lésions cutanées planes non palpables ; les papules sont des lésions cutanées palpables, surélevées par rapport au plan de la peau (photo 3). Les exanthèmes maculopapuleux orientent en premier lieu vers une étiologie infectieuse (le plus souvent virale) ou médicamenteuse. Les principaux caractères distinctifs entre une étiologie virale et médicamenteuse sont rapportés dans le tableau 2.

Photo 3. Éruption maculo-papuleuse morbilliforme



Parmi les étiologies bactériennes, les rickettsioses sont une cause fréquente d'exanthèmes fébriles. L'éruption est le plus souvent maculopapuleuse mais une éruption vésiculeuse peut être observée avec *Rickettsia africae*. La notion de séjour en Afrique sub-saharienne et la mise en évidence d'une escarre d'inoculation sont des arguments en faveur du diagnostic.

Au cours des infections parasitaires, des éruptions urticariennes peuvent être observées avec les helminthoses à la phase invasive de migration tissulaire (bilharziose, anguillulose, trichinellose…). Une hyperéosinophilie est présente lors des phases de migration tissulaire. Pour la trypanosomose africaine en phase lymphatico-sanguine les signes cutanés caractéristiques sont le trypanome (lésion d'inoculation, lésion papuleuse érythémateuse évoluant vers une ulcération) et les trypanides (placards érythémateux polycycliques du tronc et de la racine des membres).

Les exanthèmes fébriles d'origine fongique sont observés chez des patients immunodéprimés et sont associés à des atteintes viscérales. Au cours de la cryptococcose, de la pénicilliose et de l'histoplasmose, on peut observer des lésions papuleuses ou nodulaires avec une ombilication centrale, ressemblant à des lésions de *molluscum contagiosum*, et une évolution ulcéro-crouteuse. Les candidoses cutanéo-systémiques peuvent s'observer chez les patients en aplasie et chez les toxicomanes intra-veineux (folliculites).

Une étiologie médicamenteuse doit systématiquement être évoquée devant un exanthème maculo-papuleux et une prise médicamenteuse dans les 3 semaines précédentes (jusqu'à 6 semaines pour les syndromes d'hypersensibilité). Les signes de gravité cliniques suivants doivent être recherchés systématiquement : altération de l'état général, étendue des lésions cutanées, survenue de lésions muqueuses, décollement cutané avec signe de Nikolsky. On recherchera aussi une hyperéosinophilie, une insuffisance rénale, une cytolyse hépatique. Dans ce contexte, un avis dermatologique doit être demandé sans délai dans l'hypothèse d'une toxidermie grave avec mise en jeu du pronostic vital (syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell : photo 4 ; DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Photo 4. Syndrome de Lyell
(M. Develoux, Parasitologie-mycologie, CHU Saint Antoine, Paris)



Pour finir, il faut aussi savoir évoquer une dermatose inflammatoire comme une maladie de Still, un lupus, une dermatose neutrophilique (syndrome de Sweet) ou une dermatomyosite.

Tableau 2. Éléments en faveur d'une étiologie virale ou médicamenteuse			
Exanthèmes fébriles maculo-papuleux	**Contexte épidémiologique**	**Signes cliniques**	**Biologie**
Étiologie virale	Notion de contage, épidémie, jeune âge et absence de vaccination	Enanthème, absence de prurit, signes généraux, prodromes d'allure grippale (arthralgies, myalgies, céphalées), signes ORL, respiratoires ou digestifs associés	Lymphopénie, syndrome mononucléosique, thrombopénie, élévation modérée de la CRP
Étiologie médicamenteuse	Prise médicamenteuse (nouvelle ou réintroduction)	Présence d'un prurit, absence d'énanthème et de fièvre dans les formes non graves	Hyperéosinophilie

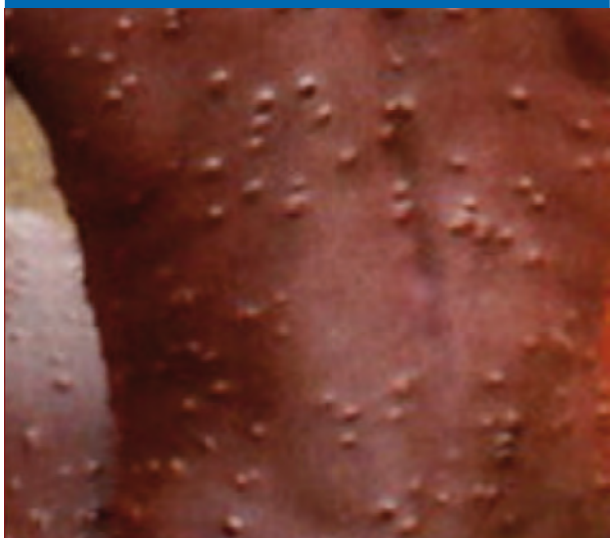
3.2. Les éruptions vésiculeuses, pustuleuses ou bulleuses

La vésicule se caractérise par une élevure circonscrite de la peau contenant un liquide clair (photo 5), contrairement à la pustule qui contient un exsudat purulent (photo 6). La bulle est une lésion de diamètre supérieur à 5 mm. Les causes infectieuses sont avant tout virales. Parmi les arboviroses, il faut noter la survenue possible d'une éruption vésiculo-bulleuse au cours du chikungunya, en particulier chez l'enfant. Les causes bactériennes sont plus rares : lésions pustuleuses au cours d'une gonococcémie (avec présence de lésions purpuriques et ténosynovites), bulles hémorragiques lors des infections à *Vibrio vulnificus* (après ingestion de fruit de mer ou contamination d'une plaie par de l'eau de mer), lésions vésiculeuses lors des rickettioses à *Rickettsia africae*, bulles à toit fripé associé à des décollements étendus dans l'épidermolyse staphylococcique aiguë.

Photo 5. Éruption vésiculeuse de la varicelle



Photo 6. Éruption pustuleuse du monkey pox



3.3. Les éruptions purpuriques

Les lésions purpuriques sont dues à du sang extravasé dans le derme ; elles ne s'effacent pas à la vitropression. Le purpura est dit pétéchial (éléments punctiformes et lenticulaires) ecchymotique (nappes de larges dimensions, à contour géographique), ou nécrotique de couleur rouge pourpre secondairement brunâtre (photo 2).

La numération des plaquettes est toujours nécessaire afin d'identifier un pupura thombopénique. Tout purpura fébrile et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm doit faire évoquer un purpura fulminans.

Les purpura sont d'origine vasculaire, inconstamment fébriles et prédominent aux membres inférieurs : purpura rhumatoïde, dysglobulinémies, vascularites…

3.4. Erythèmes diffus

Une éruption érythémateuse diffuse, en nappe sans intervalle de peau saine, fébrile doit faire évoquer le diagnostic d'arboviroses (photo 7), de choc toxique staphylococcique ou streptococcique, une épidermolyse staphylococcique aiguë (SSSS pour Staphylococcal Scaled Skin Syndrome), une scarlatine, une toxidermie grave (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell), ou un syndrome de Kawasaki.

Photo 7. Érythème diffus dengue-like



3.5. Érythèmes noueux (tableau 3 et photo 8)

Tableau 3. Sémiologie et principales causes des érythèmes noueux

- Nodosités érythémateuses dermo-hypodermiques, douloureuses, de taille variable
- Siégeant surtout au niveau des membres (face d'extension ++)
- Évoluant comme des ecchymoses, en plusieurs poussées ; association fréquente à des arthralgies/arthrites
- Durant au moins 15 jours, ne suppurant pas, disparaissant sans séquelles

Infections	Maladies inflammatoires	Médicaments	Divers
Primo-infection tuberculeuse Streptococcies Yersiniose Réaction lépromateuse Bartonellose Mycobactéries atypiques Chlamydioses Histoplasmose	Sarcoïdose Behçet Crohn, RCH Lupus	Sulfamides ß-lactamines Salicylés Thiazidiques Œstro-progestatifs	Leucémie lymphoïde Lymphome

Photo 8. Érythème noueux des membres inférieurs



4. Bilan paraclinique

Le bilan doit être adapté au contexte épidémiologique et à la présentation clinique. S'il est difficile d'établir un bilan type, on peut proposer les examens suivants en l'absence d'orientation étiologique évidente :

- **numération formule sanguine :** la lymphopénie et la thrombopénie sont en faveur d'une origine virale ; l'hyperéosinophilie en faveur d'une helminthose en phase d'invasion ou d'une allergie médicamenteuse. Le syndrome mononucléosique doit faire évoquer une primo-infection à EBV, VIH, CMV, HHV-6, plus rarement à toxoplasme ;
- **hémocultures** répétées ;
- **prélèvements cutanés :** prélèvements pour analyses bactériologiques, virologiques ou fongiques selon la présentation. Recherche de tréponèmes au microscope à fond noir si éruption associée à un chancre syphilitique ;
- **biopsie cutanée :** chez le patient immunodéprimé, la présentation clinique et l'agent infectieux responsable peuvent être atypiques. La biopsie doit être adressée aux différents laboratoires pour analyse histologique avec colorations spécifiques et pour identification microbiologique avec recherche de champignons, bactéries et mycobactéries ;
- **sérologies orientées par le contexte** géographique et épidémique : arboviroses (diagnostic par PCR dans la première semaine des symptômes) ; viroses du groupe *Herpesviridae* ; rougeole, rubéole chez le sujet non vacciné ; VIH et sérologie syphilis (TPHA-VDRL) à discuter systématiquement ; ASLO si suspicion d'infection streptococcique ;
- **bilan parasitologique :** l'examen parasitologique des selles (EPS) n'est pas contributif à la phase invasive d'une helminthose. En cas de forte suspicion, les sérologies parasitaires négatives devront être re-prescrites à distance afin de mettre en évidence une séroconversion.

5. Prise en charge thérapeutique

Selon le contexte et la pathologie suspectée, les mesures suivantes peuvent être recommandées :

- **traitement antibiotique** sans attendre le résultat des examens complémentaires, si suspicion d'infection bactérienne : céphalosporine de 3e génération par voie IV si purpura fébrile, doxycycline si suspicion de rickettsiose, antibiothérapie active contre les streptocoques et staphylocoques si suspicion d'infection systémique à ces bactéries. Arrêt d'un (des) médicament(s) suspect(s) si une toxidermie est évoquée ;
- **corticothérapie par voie générale** à discuter dans certaines indications parasitaires (bilharziose à la phase invasive, trichinellose) ou corticothérapie locale au cours d'une allergie médicamenteuse après avis dermatologique ;
- **mesures associées :** isolement en cas de pathologie contagieuse, éviction scolaire et précaution vis à vis des femmes enceintes non immunisées (ex : varicelle, rougeole, rubéole), contre-indication définitive à un médicament en cas de toxidermie sévère.

Syndromes septiques, choc septique et bactériémies

Sous les tropiques, le retard au diagnostic et la disparité des centres de soins équipés grèvent le pronostic des « urgences infectieuses vraies » et, en particulier, du choc septique qui aurait pu être évité ou au moins rapidement jugulé dans un contexte médicalisé ou industrialisé. Dans ce chapitre, seul sera abordé l'étiologie bactérienne de sepsis. Le cas du paludisme grave, qui doit toujours être évoqué en zone d'endémie, ne sera donc pas traité ici.

1. Définitions

Le cadre général des syndromes dits « septiques » se présente sous trois stades de gravité croissante (tableau 1) : le sepsis non compliqué qui correspond à la réponse inflammatoire systémique de l'organisme à l'agent infectieux, le sepsis sévère et le choc septique dans lequel l'hypotension et les signes d'hypoperfusion des organes vitaux persistent malgré le traitement initial basé sur la restauration volémique.

Tableau 1. Définition des états septiques

Sepsis : syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) de l'organisme à l'agent infectieux se manifestant par au moins deux des signes suivants : - température > 38,3 °C ou < 36 °C - fréquence cardiaque > 90/min - fréquence respiratoire > 20/min (ou $PaCO_2$ < 32 mmHg) - leucocytose > 12 ou < 4 G/l ou présence de > 10 % de formes immatures
Sepsis sévère : sepsis associé à une ou plusieurs dysfonction(s) d'organe(s) par hypoperfusion tissulaire → acidose lactique. Fréquences cardiaques et respiratoires plus élevées : - fréquence cardiaque > 120/min - fréquence respiratoire > 30/min Les dysfonctions les plus fréquemment rencontrées sont les dysfonctions circulatoire, respiratoire, rénale, hépatique, les troubles des fonctions supérieures et de la coagulation.
Choc septique : persistance de l'hypotension ou de signes d'hypoperfusion (lactatémie ≥ 4 mmol/l, oligurie) malgré le remplissage vasculaire (tableau 4)

2. Reconnaître les signes de gravité

Le diagnostic est possible dès l'abord du malade : sa reconnaissance appartient à l'examen clinique, aucun examen paraclinique n'est utile au diagnostic positif (tableau 2).

Tableau 2. Les signes de gravité du sepsis
• Polypnée (fréquence respiratoire > 30/min)
• Tachycardie en réponse à l'hypotension avec pouls faible, filant et parfois imprenable au niveau carotidien ou fémoral
• Signes cutanés : - marbrures cutaneés - cyanose et froideur des extrémités - allongement du temps de recoloration cutanée > 3 secondes chez le nourrisson
• Pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base) ou moyenne (PAM) < 65 mmHg ou diastolique (PAD) < 40 mmHg. À l'extrême, tension artérielle imprenable
• Oligurie < 0,5 ml/kg par heure, persistante malgré le remplissage : sondage vésical nécessaire pour surveiller la diurèse
• Troubles de la vigilance : agitation, confusion, somnolence, coma

3. Reconnaître l'origine septique du choc

Le caractère septique du choc est rapidement présumé sur des éléments :
- cliniques : contexte infectieux avec frissons et hyperthermie (parfois remplacée par une hypothermie) ;
- biologiques : CRP élevée (souvent en retard par rapport à la clinique), hyperleucocytose franche (parfois leucopénie et thrombopénie), mais seule la positivité des cultures (sang, urine, expectoration…) apportera la preuve de l'origine bactérienne ;
- et sur l'absence d'argument pour un choc non septique (tableau 3).

Tableau 3. Arguments pour un choc non infectieux
Choc cardiogénique : - signes d'insuffisance cardiaque gauche (œdème aigu pulmonaire), droite (embolie pulmonaire, tamponnade) ou globale ; - douleur thoracique, phlébite, trouble du rythme cardiaque ; - cardiopathie sous-jacente connue.
Choc hypovolémique : signes de déshydratation (pli cutané, sensation de soif), diarrhée, vomissements, brûlures
Choc hémorragique : pâleur conjonctivale, hémorragie extériorisée
Choc anaphylactique : circonstance déclenchante (piqûre d'insecte, prise médicamenteuse), éruption cutanée diffuse, urticaire, œdème de Quincke, terrain allergique connu

4. Gestes à faire en urgence

- **Échelon du centre de santé communautaire (niveau 1) :** traitement présomptif du paludisme, mise en place d'une voie veineuse si possible avec début de l'antibiothérapie et évacuation.
- **Échelon du secteur de santé de district (niveau 2) :**
  - pose d'une voie d'abord veineuse de bon calibre ;
  - remplissage par cristalloïdes (sérum salé isotonique ou Ringer lactate) (tableau 5) qui doit permettre une augmentation de la tension et une reprise de la diurèse, sinon il faut rapidement déclencher l'évacuation sur l'hôpital de proximité (niveau 2) ;
  - dans la mesure du possible : oxygénothérapie nasale ou au masque à haute concentration pour saturation en $O_2 \geq 95$ %.

- **Échelon hospitalier (niveau 3)**
  - pose de deux grosses voies d'abord veineuses et perfusion de cristalloïdes ;
  - administration d'oxygène pour saturation en $O_2 \geq 95$ % ;
  - mise en place d'une sonde urinaire (surveillance de la diurèse horaire = critère majeur de surveillance de l'efficacité du traitement) ;
  - pose d'une voie veineuse centrale, si possible, pour permettre la perfusion de vasopresseurs à la seringue électrique et l'administration de l'ensemble des traitements intraveineux ;
  - ventilation mécanique artificielle après intubation si choc, signes de détresse respiratoire (cyanose, polypnée, tirage) ou signes d'épuisement respiratoire du malade (sueurs, diminution de l'amplitude des inspirations, bradypnée) ;
  - réalisation du bilan paraclinique initial et minimal à des fins diagnostiques et d'évaluation du retentissement viscéral (tableau 4).

Tableau 4. Examens paracliniques à réaliser en cas de sepsis sévère

- Hémogramme
- Frottis sanguin pour la recherche d'hématozoaires
- TP, TCA, fibrinogène
- CRP
- Na^+, K^+, urée, créatinine, Ca^{2+}, glycémie, $HCO3^-$
- TGO, TGP, γ-GT, PAL, bilirubine totale et conjuguée
- Gaz du sang artériel, lactates artériels
- Hémocultures, ECBC, ECBU
- Radiographie du thorax, échographie abdominale

5. Traitement du choc septique

- **Remplissage vasculaire** ; si échec : catécholamines (tableau 5).

  Si le remplissage vasculaire ne permet pas la restauration de la pression artérielle en moins d'une heure, les catécholamines doivent être utilisées. L'utilisation précoce de ces agents permet de limiter la survenue des défaillances viscérales.

  La noradrénaline est la plus puissante des amines vasoconstrictrices, elle doit être utilisée en première intention.

Tableau 5. Prise en charge du choc à l'échelon hospitalier (niveau 3)

Expansion volémique : bolus de cristalloïdes en 15 minutes (500 ml chez l'adulte, 15 ml/kg chez l'enfant) répété sur une heure pour obtenir une PAM > 65 mmHg

Si échec du remplissage : noradrénaline (0,1 à 5 µg/kg/min) pour PAM > 65 mmHg et prise en charge spécialisée de réanimation (ventilation mécanique, monitorage hémodynamique…)

- **La précocité d'instauration de l'antibiothérapie conditionne le pronostic des états septiques graves**.

  L'examen clinique doit être minutieux pour mettre en évidence la porte d'entrée. Selon la présentation clinique, des prélèvements spécifiques complémentaires seront effectués : LCR, ascite, selles… On pourra s'aider des moyens d'imagerie disponibles (échographie, scanner) afin de repérer un abcès profond, une collection… et les ponctionner et/ou les drainer. Leur réalisation ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique.

L'ensemble des éléments cliniques et épidémiologiques, associés à l'évaluation des co-morbidités (diabète, cirrhose, asplénie…) doit permettre un diagnostic « microbiologique clinique » (tableau 6) autorisant un « pari antibiotique» (tableau 7), urgent, bactéricide et parentéral, jusqu'à documentation bactériologique.

Tableau 6. Pari microbiologique selon le diagnostic clinique

Situation clinique	Germe(s)
Infection urinaire	*E. coli*, autre entérobactérie ; *P. aeruginosa* (patient sondé)
Pneumonie	Pneumocoque, *Legionella*
Abcès du poumon	Pneumocoque / *Staphylococcus aureus* / streptocoque du complexe milleri / anaérobies / *Klebsiella*…
Angiocholite, sigmoïdite, péritonite, annexite	Entérobactéries, streptocoques, entérocoques, anaérobies
Entérocolite	Salmonelle, shigelle… ; *Clostridium difficile* (post-antibiotique)
Cathéter veineux	*Staphylococcus* sp., streptocoque ß-hémolytique, BGN
Dermo-hypodermite nécrosante des membres, cervicale, périnéale	Streptocoque ß-hémolytique, *Staphylococcus aureus* Streptocoques, anaérobies, entérobactéries
Méningite	Méningocoque, pneumocoque
Endocardite aiguë (valve native)	*Staphylococcus aureus*, streptocoque, entérocoque
Asplénie, drépanocytose SS	Pneumocoque, entérobactéries
Cirrhose	Pneumocoque, entérobactéries

Tableau 7. Pari antibiotique de première intention en situation de choc septique

Situation clinique	Antibiothérapie probabiliste
Infection de cause inconnue	Association ß-lactamine à large spectre + aminoside : C3G injectable ou imipénème + gentamicine
Infection urinaire	C3G injectable ou imipénème + gentamicine
Pneumonie	Ceftriaxone (ou amoxicilline + acide clavulanique) + macrolide (alternative : fluoroquinolone)
Abcès du poumon	Amoxicilline + acide clavulanique + gentamicine
Angiocholite, sigmoïdite, péritonite, annexite	C3G injectable ou imipénème + gentamicine + métronidazole
Entérocolite	Ceftriaxone ou ofloxacine ; métronidazole (*C. difficile*)
Cathéter veineux	Amoxicilline + acide clavulanique + gentamicine
Dermo-hypodermite nécrosante des membres, cervicale, périnéale	Amoxicilline + acide clavulanique + lincosamide C3G injectable ou imipénème + gentamicine + métronidazole
Méningite	Ceftriaxone ou cefotaxime ou amoxicilline
Endocardite aiguë (valve native)	Amoxicilline + acide clavulanique + gentamicine
Asplénie, drépanocytose SS	Amoxicilline ou ceftriaxone
Cirrhose	Ceftriaxone ou cefotaxime

C3G (céphalosporine de 3e génération) injectable : ceftriaxone ou autre C3G disponible

Fièvres hémorragiques virales

1. Généralités

Sous le terme « fièvres hémorragiques virales » (FHV) sont regroupées un certain nombre d'infections virales systémiques graves pouvant comporter, au cours de leur évolution, un syndrome hémorragique. Maladies hautement contagieuses, notamment en milieu de soins, à forte létalité, pour lesquelles les moyens thérapeutiques sont limités, elles constituent un problème sanitaire complexe pour les pays du Sud faiblement médicalisés.

En raison du risque épidémique et de la possibilité d'importation de cas dans les pays du Nord, les FHV font désormais l'objet d'une surveillance épidémiologique mondiale par l'OMS et sont considérées comme des urgences de santé publique de portée internationale (USPPI) dans le cadre du nouveau règlement sanitaire international (RSI) adopté en 2005.

La prévention et la prise en charge des FHV reposent sur une alerte précoce et la mise en place de mesures spécifiques, édictées par l'OMS, qui doivent être connues et anticipées.

La dengue, qui est la première cause de FHV, et la fièvre jaune sont abordées dans des chapitres spécifiques.

2. Classification

Il s'agit d'un groupe d'infections hétérogènes (tableau 1) :

- sur le plan virologique, les virus responsables, tous à ARN, appartiennent à de nombreuses familles (*Flaviviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Filoviridae*) ;
- sur le plan épidémiologique, on distingue :
  - les FHV dues à des arboviroses, transmises par des moustiques ou des tiques ;
  - les FHV à réservoir de virus animal (rongeurs) ;
  - les FHV à réservoir inconnu ;
- sur le plan clinique, les hémorragies sont inconstantes (5 à 70 % des cas) et différées ;
- sur le plan évolutif, la létalité est variable (5 % pour Lassa, 80 % pour Ebola).

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales

Famille	Virus	Maladie	Distribution	Transmission	Réservoir
FHV arboviroses					
Flaviviridae	Virus amaril	Fièvre jaune	Afrique Amérique du Sud	Moustiques (Aedes)	Primates
	Dengue 1-4	Dengue	Afrique, Asie Pacifique, Amérique tropicale	Moustiques (Aedes)	Homme
	Omsk	FH d'Omsk	Sibérie	Tiques	Rongeurs
	Kyasanur	FH de la forêt de Kyasanur	Inde	Tiques	Rongeurs singes, oiseaux

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques virales					
Famille	**Virus**	**Maladie**	**Distribution**	**Transmission**	**Réservoir**
Bunyaviridae	Nairovirus Crimée-Congo	FH de Crimée-Congo	Afrique, Asie, Russie, Europe, Moyen-Orient	Tiques	Bétail, oiseaux
	Phlebovirus Rift	FH de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques	Bétail
FHV à réservoir animal					
Bunyaviridae	Hantavirus Hantaan Séoul Puumala Sin nombre Andes	FHSR FHSR néphrite épidémique HPS* HPS*	Asie, Balkans Asie Europe Amérique du Nord Amérique du Sud	Rongeurs	
Arenaviridae	Lassa Junin Machupo Guanarito Sabia	FH de Lassa FH d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil	Afrique Centrale et de l'Ouest Argentine Bolivie Venezuela Brésil	Rongeurs	
FHV à réservoir inconnu					
Filoviridae	Ebola Marburg	FH d'Ebola. FH de Marburg	Afrique Centrale et Australe	Inconnue (chauves souris frugivores ?)	

* HPS : hantavirus pulmonary syndrom

3. Épidémiologie

3.1. Répartition géographique

Si certaines FHV sont cosmopolites, y compris européennes, les plus répandues et les plus graves, hormis la dengue, se trouvent sur le continent africain où elles sévissent surtout sous forme d'épidémies, parfois importantes ou sur fond d'endémie, comme la fièvre de Lassa (environ 300 000 cas avec 5 000 décès par an).

Les aires de répartition géographique associées à la distribution du réservoir sont connues mais sont susceptibles d'évoluer (début 2005, épidémie de FH de Marburg en Angola, en 2014, émergence du virus Ebola en Guinée, Sierra Leone et Liberia).

3.2. Transmission

Les virus des FHV arbovirales sont transmis par des arthropodes vecteurs (moustiques et tiques). Ils sont également transmissibles par aérosols (accidents de laboratoire, contact avec des animaux ou des tissus infectés). La contagiosité interhumaine n'est possible que pour la FH de Crimée-Congo.

Pour les *Arenaviridae* et les *Hantavirus*, la contamination humaine primaire se fait par contact avec les rongeurs, par voie respiratoire (aérosol infectieux à partir de l'urine ou de poussières souillées par les déjections).

Pour les *Filoviridae*, elle se fait par contact avec des produits biologiques animaux infectés.

La contagiosité interhumaine secondaire ne concerne que le virus Lassa et les *Filoviridae*. Elle se fait lors de contacts directs avec des liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissures, selles, urines, sperme) avec la peau et les muqueuses (virus Ebola). Une transmission respiratoire par aérosols de liquides biologiques hémorragiques est possible dans les formes évoluées. La transmission aérienne directe du virus rapportée chez des animaux de laboratoire n'a jamais été décrite chez l'homme. Un patient asymptomatique n'est pas contagieux. Le début de la contagiosité est lié à la virémie et donc à l'apparition des premiers symptômes.

La transmission indirecte fait intervenir les instruments de soins et les matériels souillés.

Ces modalités expliquent la contamination en milieu familial (soins et toilettes funéraires) et les phénomènes d'amplification en milieu de soins.

4. Clinique

L'incubation moyenne des FHV est de 3 à 10 jours, mais elle peut être plus prolongée (21 jours au maximum).

L'invasion est marquée par un syndrome infectieux aigu, pseudo-grippal avec parfois rash cutané (arbovirus). Une pharyngite, des douleurs rétro-orbitaires, une hyperhémie conjonctivale, un œdème facial sont des signes d'orientation étiologique. A la période d'état, la symptomatologie se complète par des atteintes de divers appareils (digestif, cardio-vasculaire, rénal, hépatique, nerveux…) selon le virus en cause.

L'évolution clinique est imprévisible. Les hémorragies sont différées (3 à 5 jours après le début), inconstantes (moins de 1 % des cas pour la FH de la vallée du Rift, 15 % pour Lassa, 15 à 80 % selon les souches de virus Ebola) et d'expression variable, des tableaux les plus bénins aux plus graves (pétéchies, purpura, melaena, hématémèse) (photo 1).

Photo 1. Hématome spontané du bras au cours d'une fièvre hémorragique virale



L'atteinte des autres appareils peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale. À terme, la guérison est possible avec des séquelles variables, arthralgies, uvéites, surdité, troubles neurocognitifs.

Le portage du virus peut persister de façon prolongée après la guérison, notamment dans les sécrétions génitales (filovirus).

Les taux de létalité sont variables : 50 à 80 % pour Ebola, 20 à 30 % pour Marburg, 15 à 20 % des malades hospitalisés pour Lassa (mais 1 à 2 % globalement), 1 à 5 % pour la fièvre de la vallée du Rift, 5 à 30 % pour la FH de Crimée-Congo.

5. Prise en charge des cas suspects

La prise en charge répond à un double objectif :

- assurer une prise en charge précoce et efficace d'un patient suspect, dans un but diagnostic, thérapeutique et préventif ;
- protéger les patients et les soignants (isolement et mesures barrières).

5.1. Définition de cas

Le diagnostic de suspicion est fondamental, il repose sur des critères classiques en infectiologie.

5.1.1. Critères épidémiologiques

- La notion de séjour en zone d'endémie ou d'épidémie, connue ou présumée, actuelle ou passée ;
- l'exposition au risque (contact avec des malades, des primates, des rongeurs, des chauves souris, participation à une inhumation…), avérée ou possible, en zone rurale ou au laboratoire.

5.1.2. Critères cliniques

- Le délai entre l'exposition et la survenue des symptômes à confronter à la durée maximale de trois semaines d'incubation des FHV ;
- des signes évocateurs ou compatibles (pharyngite, conjonctivite, exanthème), en connaissant leur manque de spécificité ;
- l'échec d'un traitement probabiliste (antipaludique, antibiotique).

En dehors d'une situation épidémique, la détection des cas sporadiques est difficile. Il faut y penser devant l'aggravation d'un tableau de fièvre associée à des hémorragies muqueuses ou viscérales et/ou un état de choc notamment en cas de notion d'un contact dans les trois semaines précédentes avec une personne présentant une fièvre inexpliquée accompagnée d'hémorragies ou avec une personne décédée après avoir présenté ces signes.

En période d'épidémie, la définition de cas doit s'adapter aux réalités du terrain. L'OMS distingue trois types de cas :

- **cas alerte :** personne ayant présenté une fièvre élevée à début brutal ou décédée soudainement ou ayant présenté une hémorragie ou une diarrhée sanglante (dite diarrhée rouge) ou une hématurie,
- **cas suspect :** personne décédée ou vivante ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de FHV ou avec un animal mort ou malade, et/ou fébrile et présentant au moins trois des symptômes suivants : céphalées, fatigue, myalgies ou arthralgies, dyspnée, vomissements ou nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, hoquet, ou saignements inexpliqués,
- **cas probable :** personne présentant des symptômes compatibles avec une FHV, évalués par un médecin, ou une personne décédée présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Après les résultats de laboratoire, les cas précédents sont reclassés en « cas confirmés » ou « non-cas » suivant les résultats positifs ou négatifs.

5.2. Alerte précoce

Avertir les autorités sanitaires compétentes afin d'organiser la riposte fait partie de la prise en charge initiale : l'alerte doit être très rapide. Elle permet si nécessaire, de mobiliser une aide internationale qui sera coordonnée par le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS. La cellule de crise organise la riposte épidémique qui se fonde sur cinq points principaux résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Points clés de la stratégie de lutte et de contrôle d'une épidémie de FHV

- établissement d'un comité de coordination des activités de lutte et de contrôle ;
- mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire ;
- aménagement de centres de traitement pour la prise en charge des patients atteints de FHV :
  - installation de secteurs d'isolement et mise en place des règles de soins protégés,
  - organisation du transport protégé des patients de leur domicile au pavillon,
  - conduite des enterrements sécurisés en respectant la cérémonie des funérailles pour aider le travail de deuil des familles ;
- édification d'un système de surveillance pour la recherche active des cas d'infection par le virus ;
- suivi de tous les sujets contact pendant 21 jours après leur dernière exposition et leur isolement si ceux-ci deviennent malade.

5.3. Isolement et protection des soignants

Les modalités de prise en charge diffèrent selon les circonstances (milieu rural ou urbain) et les moyens logistiques disponibles, mais les principes restent identiques.

Chez un patient suspect de FHV, des mesures strictes doivent immédiatement être mises en place. L'importance des mesures à prendre sera déterminée par l'évaluation du niveau de contagiosité. En effet, un patient peu symptomatique a une virémie basse, n'émet peu ou pas de virus, et est de ce fait relativement peu contagieux. À l'inverse, un malade à un stade avancé de la maladie, qui présente des vomissements ou des signes hémorragiques, a une charge virale importante et émet du virus dans ses sécrétions/excrétions, le rendant fortement contagieux.

5.3.1. Isolement

L'isolement géographique et technique des patients est impératif, particulièrement lorsque le diagnostic est incertain. En pratique, en périphérie, les cas suspects ou probables confirmés doivent être isolés rapidement : bâtiment isolé, chambre individuelle avec sas d'accès, toilettes isolées, accès aux malades limités au personnel et aux membres de la famille autorisés, matériel à usage unique et personnel soignant dédié et limité en nombre.

Lors de flambées épidémiques, il est recommandé de créer un centre d'isolement et de traitement au niveau du foyer épidémique pour arrêter la transmission à la source.

Le tri des patients est une étape cruciale qui va conduire à isoler les patients. Dans l'attente des résultats de laboratoire, les cas suspects doivent être séparés des cas probables.

Le malade ne doit être transporté qu'en cas d'extrême nécessité. Le personnel en charge du transport doit appliquer des mesures protectrices selon un protocole préétabli. Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour prévenir la contamination de l'environnement par des liquides biologiques. En cas de souillures de l'environnement, un nettoyage et une décontamination s'imposent.

5.3.2. Respect des précautions standard, des précautions complémentaires de type « air » et « contact »

Pour tout patient suspect de FHV Ebola, la prise en charge repose d'abord sur un strict respect des précautions standard d'hygiène, dans la structure qui l'accueillera (cabinet médical, service d'accueil des urgences, secteur d'hospitalisation). Elles sont complétées par les précautions complémentaires de type « air » et « contact » avec des mesures barrières renforcées, notamment port de gants systématique. Il faut éviter tout contact avec le sang et tous les fluides corporels, la peau et les muqueuses ; renforcer le lavage des mains (eau, savon ou friction hydro-alcoolique) ; porter des gants et les changer après chaque acte ; porter masque, blouses, lunettes de protection en cas de soins de proximité et de risque de projections (photos 2 et 3) ; limiter les gestes invasifs et éviter les injections, désinfecter les surfaces (dérivés chlorés) et mettre en place une filière spécifique d'élimination des déchets médicaux et des excrétas. L'incinération de ces DASRI est obligatoire.

Photo 2. Equipement de protection individuelle des soignants (collection C. Rapp)



Pour les professionnels de santé, les précautions comportent :

- une surblouse imperméable à manches longues ;
- une double paire de gants en nitrile (changement de la paire supérieure après chaque soin) ;
- une charlotte ;
- des sur-chaussures étanches ;
- le port de lunettes couvrant largement les yeux ;
- un appareil de protection respiratoire de type FFP2, lors des soins à risque élevé d'aérosolisation.

Les différentes mesures d'isolement, les modalités de désinfection, le traitement des excréta et déchets médicaux sont précisées dans les recommandations émanant de l'OMS.

Photo 3. Isolement d'un malade atteint de fièvre hémorragique virale dans un hôpital en Afrique



5.4. Diagnostic

L'évocation du diagnostic amène à éliminer d'autres maladies fébriles éventuellement associées à un état de choc et des hémorragies. Le paludisme est le premier diagnostic à envisager. Selon la situation, il faudra également évoquer d'autres infections tropicales ou cosmopolites qui sont résumées dans le tableau 3. L'élimination de ces diagnostics passe par une analyse clinique rigoureuse et par un choix judicieux des examens complémentaires qui sont rarement accessibles en périphérie.

Tableau 3. Principaux diagnostics différentiels des fièvres hémorragiques virales

Pathologies	Examens complémentaires utiles
Tropicales	
Paludisme	Frottis-goutte épaisse, TDR paludisme
Bactériémies dont méningococcémies	Hémocultures, PL
Shigellose	Coprocultures, hémocultures
Fièvre typhoïde	Hémocultures, coprocultures
Rickettsioses	Sérologie
Leptospirose	Sérologie, PCR
Brucellose	Sérologie, hémocultures
Arboviroses (dengue, fièvre jaune)	PCR, sérologie
Cosmopolites	
Hépatites virales A, E	Sérologie
EBV*, CMV*, HIV*	Sérologie
Rougeole	Sérologie
Toxoplamose	Sérologie
Neutropénie ou pancytopénie fébrile	Myélogramme, hémocultures
Envenimation, intoxication chimique ou médicamenteuse	

* EBV : Epstein Barr virus, CMV : cytomégalovirus, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, PL : ponction lombaire, TDR : test de diagnostic rapide, PCR : polymerase chain reaction

5.5. Examens complémentaires

Les échantillons sanguins doivent être manipulés avec la plus grande précaution, par des personnels formés et protégés. Afin de limiter les risques nosocomiaux, les examens complémentaires seront obligatoirement limités et orientés. Le responsable du laboratoire doit être prévenu de la suspicion de FHV.

En urgence, quelques examens utiles au diagnostic et dont le délai de réponse est rapide, peuvent être réalisés dans un environnement de biosécurité type P2, mais avec des pratiques de niveau de sécurité 3 (à savoir : masque de protection FFP2, lunettes de protection, double paire de gants, surblouse) : numération formule, frottis sanguin, hémocultures, sérologies, ponction lombaire. Des automates spécifiques utilisés au lit du patient sous une tente à dépression permettent de monitorer des paramètres utiles à la prise en charge (NFS, ionogramme, créatininémie, hémostase).

Dans les FHV, la mise en évidence d'une thrombopénie, d'une leucopénie, d'une cytolyse hépatique et d'une rhabdomyolyse sont des signes biologiques évocateurs mais peu spécifiques. La présence d'anomalies de l'hémostase se rencontre dans les formes évoluées qui se compliquent de CIVD.

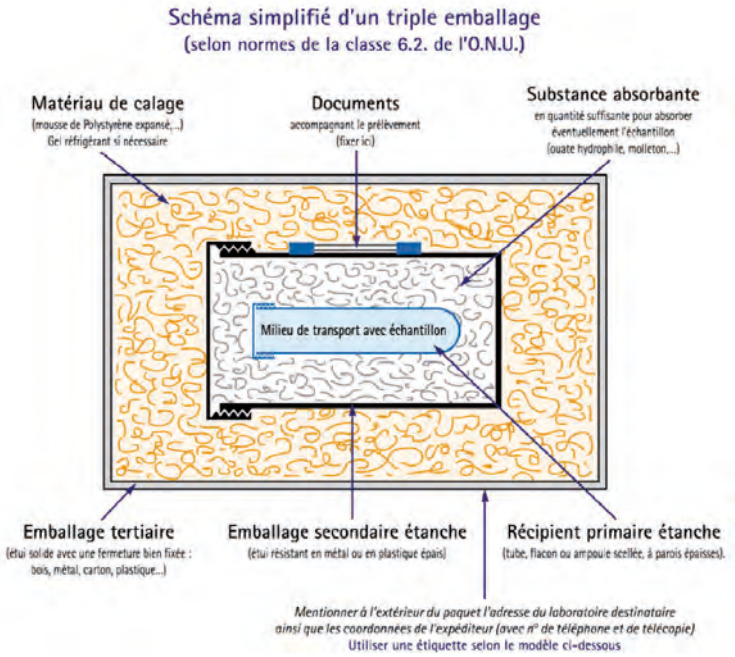
Le diagnostic virologique et sérologique de FHV ne peut être réalisé que dans des laboratoires de référence disposant d'installation de niveau de sécurité P3 (ex. : Institut Pasteur de Dakar) ou P4 (photo 4).

Photo 4. Laboratoire P4 de Lyon



Quelle que soit la nature des prélèvements, le transport des échantillons doit se faire selon les normes en vigueur pour les prélèvements biologiques dangereux (triple emballage, norme ONU 6.2) selon des procédures convenues avec les laboratoires de référence nationaux identifiés (figure 1).

Figure 1. Triple emballage pour l'envoi des prélèvements hautement contagieux



Lors des flambées épidémiques, la mise en place par le GOARN de laboratoires mobiles permettant de réaliser un diagnostic localement (PCR) est un atout déterminant dans la prise en charge. Le diagnostic de FHV repose sur la détection du matériel génétique du virus par PCR ou la détection des anticorps IgM ou IgG spécifiques produits par les patients par des méthodes sérologiques de type ELISA. La technique de RT-PCR est extrêmement efficace et peut être utilisée dès les premiers stades de l'infection puisqu'il a été démontré une excellente corrélation entre la fièvre observée chez le patient et la virémie. Des testes rapides utilisables sur le terrain sont en cours de développement.

5.6. Traitement

5.6.1. Traitement symptomatique

Un traitement symptomatique, précoce et bien conduit est susceptible de diminuer la létalité. Il associe des mesures de réhydratation, le traitement du choc, des transfusions sanguines en cas d'hémorragies sévères et le traitement des autres infections associées. Le paracétamol à visée antipyrétique est utilisable. L'acide acétylsalicylique, les AINS, les corticoïdes et les anticoagulants sont contre-indiqués. Dans les hôpitaux régionaux et universitaires, l'admission dans un service de réanimation est licite.

5.6.2. Traitement étiologique

La ribavirine (tableau 4) est le seul antiviral efficace dans la fièvre de Lassa et la fièvre de Crimée-Congo et dans une moindre mesure dans certaines infections à Hantavirus. Elle doit être administrée précocement, par voie intraveineuse. Il faut veiller à sa disponibilité dans les régions endémiques (Sierra Leone…). Des thérapeutiques expérimentales (antiviraux, immunothérapie) ont été utilisées lors de l'épidémie de maladie à virus Ebola de 2014-2016.

Tableau 4. Traitement curatif par ribavirine (OMS)

Dose de charge : 33 mg/kg (max : 2 gr)
Dose d'entretien : 16 mg/kg (max : 1 gr) toutes les 6 heures pendant 4 jours, puis 8 mg/kg (max : 0,5 gr) toutes les 6 heures pendant 6 jours (durée totale du traitement : 10 jours)
Le médicament s'administre en perfusion intraveineuse en 30 minutes environ, après dilution dans 50 cc de NaCl

6. Prise en charge des contacts

Le suivi des contacts du cas et la recherche active de cas secondaires sont indispensables. Ces démarches s'appuient sur la mobilisation de la communauté. Les contacts identifiés sont classés selon le niveau de risque (tableau 5).

Un contact est une personne n'ayant pas de symptômes mais ayant été en contact physique avec un cas (ou un décédé) ou avec des liquides physiologiques d'un cas (ou d'un décédé) au cours des 3 semaines précédentes. Tout contact est suivi à domicile, surveillé pendant 21 jours après l'exposition à un cas primaire. Un contact devient un cas probable si la température est > 38,5 °C (prise de température, 2 fois par jour).

Tableau 5. Classification du niveau de risque des contacts

Niveau de risque	Type de contacts	Conduite à tenir
Haut risque	Exposition muqueuse ou cutanée à un liquide biologique Coupure/piqûre avec un matériel contaminé	Surveillance de la température et discuter prophylaxie secondaire si Lassa ou Crimée-Congo

•••

Tableau 5. Classification du niveau de risque des contacts		
Niveau de risque	**Type de contacts**	**Conduite à tenir**
Bas risque	Proche du patient Personne vivant sous le même toit que le patient Contact direct avec le patient ou avec des prélèvements (personnel de laboratoire) de celui-ci mais sans exposition à ses liquides biologiques	Surveillance de la température
Sans risque	Contact à vue Personnel soignant, paramédical et personnel de laboratoire appliquant les mesures de précautions décrites dès les premiers contacts avec le malade ou avec des prélèvements de celui-ci	Abstention

7. Accident d'exposition

En cas de suspicion de fièvre de Lassa ou de FHCC chez le cas index, les contacts à haut risque et les personnels de santé exposés aux liquides biologiques contaminés peuvent se voir proposer une prophylaxie secondaire par ribavirine orale à la posologie de 600 mg toutes les 6 heures pendant 7 jours. Dans le cadre de la maladie à virus Ebola, un antiviral (favipiravir) et un vaccin (VSV EBOV) ont été utilisés en prophylaxie post exposition. Leur efficacité n'est pas validée.

8. Prise en charge des cadavres et rites funéraires

Le lavage du corps étant un facteur de risque connu, les familles ne peuvent pas procéder aux rites mortuaires. La manipulation des défunts (housse mortuaire) doit être réalisée par des équipes dédiées, protégées et formées. Ces personnels assurent la désinfection du domicile des cas suspects ainsi que les enterrements (désinfection, mise en bière, inhumation). Dans la mesure du possible, il faut associer les proches du défunt aux différentes étapes grâce à des procédures sécurisées (photo 5).

Photo 5. Inhumation sécurisée d'un malade décédé de fièvre hémorragique virale



9. Mobilisation sociale

La mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire visant à informer le public ainsi que la promotion des pratiques qui diminuent la transmission communautaire de la maladie sont des mesures indispensables.

10. Prévention

En l'absence de vaccin disponible, la prévention des FHV repose sur un ensemble de mesures complémentaires :

- renforcement de la veille épidémiologique animale (surveillance des épizooties) et humaine ;
- régulation du commerce international de viande de brousse ;
- mise en place de programme spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés ;
- lutte contre les vecteurs (tiques) et les réservoirs (rongeurs) ;
- mise en place de plan de lutte gouvernementaux et de capacités de riposte nationales dans les régions endémiques (Congo, Gabon, Guinée, Sierra Leone) ;
- information et formation des personnels de santé ;
- prévention de la transmission interhumaine par le renforcement des précautions d'hygiène (isolement et mesures barrières) dans les structures de santé.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance WHO/CDS/CSR/ISR/99.2
http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_CDS_CSR_ISR_99.2_pp.1-100_fre.pdf

RSI 2005
http://www.who.int/ihr/9789241596664/fr/index.html

GOARN (GAR)
http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/fr/

Autres sites web :
http://www.who.int/csr/resources/publications/clinical-management-patients/fr/
http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/contact-tracing/fr
http://www.who.int/csr/disease/ebola/manuel_MVE/fr/
http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/Fact_Sheets/Viral_Hemorrhagic_Fevers_Fact_Sheet.pdf
https://www.gov.uk/guidance/viral-haemorrhagic-fevers-origins-reservoirs-transmission-and-guidelines
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/478114/VHF_guidance_updated_7_Sept_15.pdf

Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques

1. Fièvres prolongées

L'augmentation de la température à plus de 38,3 °C pendant plus de 3 semaines définit la fièvre prolongée (ou fièvre persistante ou fièvre au long cours). Ce symptôme est associé à de nombreux tableaux cliniques et révèle essentiellement des infections, des maladies inflammatoires et des maladies malignes.

1.1. Prise de la température

Au réveil et au coucher, si possible par un agent de santé afin d'éliminer une erreur de lecture par le patient ou une thermopathomimie. La courbe de température sur plusieurs jours ou semaines permet d'identifier les fièvres ondulantes (orientant vers une brucellose), les fièvres en plateau (typhoïde), les fièvres tierces ou quartes (paludisme), les fièvres récurrentes (borrélioses), les fébricules (tuberculose, endocardite), les fièvres désarticulées (endocardites, hémopathies, leishmaniose viscérale, tuberculose).

1.2. Examen clinique

1.2.1. Interrogatoire

Complet, il permet de préciser en particulier les antécédents personnels, la chronologie des symptômes fonctionnels, le milieu de vie et la profession, la notion de voyages, de contact avec des animaux, de personnes infectées dans l'entourage, la prise de médicament (anti-infectieux surtout), les vaccinations à jour.

1.2.2. Signes cliniques non spécifiques

Signes souvent associés à la fièvre : accélération du pouls (15 à 20 cycles/mn pour 1 °C) et de la fréquence respiratoire (5 cycles/mn pour 1 °C), frissons, sueurs, douleurs (céphalées, courbatures, myalgies, arthralgies…), insomnie, anorexie, amaigrissement, troubles trophiques, anémie aboutissant au maximum à une cachexie (tableaux 1 et 2).

1.2.3. Examen physique

Il doit être complet et répété régulièrement, surtout à la recherche d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, d'une éruption ou d'une porte d'entrée cutanée (examen de tout le corps), d'un souffle cardiaque évoquant une endocardite, de signes neurologiques.

1.3. Examens complémentaires

- L'absence de signes cliniques de localisation viscérale (fièvre isolée ou nue) conduit à pratiquer systématiquement des examens de première ligne : NFS-plaquettes, bilan hépatique, CRP ou VS, ionogramme, créatinine, bandelette urinaire et/ou ECBU, hémocultures, recherche de BK dans les crachats, sérologie VIH, radiographie du thorax.
- En présence de signes cliniques orientant vers une pathologie d'organe ces examens sont complétés par des examens biologiques ou morphologiques ciblés : examen du fond d'œil, ponction lombaire, échographie abdominale ou trans thoracique, tomodensitométrie, endoscopies digestives, laparoscopie, bronchoscopie.
- Les prélèvements microbiologiques et les sérologies sont orientés selon le contexte clinique et épidémiologique. Les sérologies sont répétées à 10-15 jours d'intervalle afin de rechercher une séroconversion, un gain en anticorps spécifiques ou une transition IgM-IgG. Les biopsies avec un examen anatomopathologique, des colorations spéciales et des cultures des prélèvements sont souvent la clé du diagnostic étiologique des fièvres au long cours : biopsie cutanée, ponction-biopsie ganglionnaire, hépatique, médullaire, voire ponction splénique (leishmaniose viscérale). La ponction ou la biopsie hépatique, utile au diagnostic

des granulomatoses (voir paragraphe 2), est préférentiellement pratiquée sous laparoscopie, apportant des informations supplémentaires sur l'étiologie en cause ; elle est orientée par une biologie hépatique de cholestase, souvent anictérique, avec augmentation des phosphatases alcalines et des gammaGT.

- Les scintigraphies au technetium ou aux polynucléaires marqués ainsi que le TEP scanner et l'IRM, à la recherche de foyers inflammatoires localisés, sont rarement disponibles dans les pays tropicaux.

1.4. Étiologies

- Les causes infectieuses sont les plus fréquentes (tableau 3), comprenant les infections responsables de fièvres aiguës à rechute (infections canalaires digestives et urinaires avec persistance d'un obstacle) et les infections aiguës décapitées par un traitement anti-infectieux insuffisant ou mal adapté. La présence d'un matériel étranger ou une immunodépression sont des facteurs favorisant l'infection prolongée de même que les thrombophlébites et les embolies responsables ou associées à l'infection.
- Quelque soit l'âge du patient, la tuberculose et le VIH-SIDA sont les premières causes de fièvres prolongées à rechercher ainsi que le paludisme en zone d'endémie (comme facteur favorisant d'immunodépression et d'infections secondaires au déficit immunitaire). Chez les enfants, les infections ORL sont une cause fréquente de fièvre prolongée (otites chroniques, mastoïdites…).
- Une cachexie est souvent observée, en milieu tropical, au cours des infections subaiguës et chroniques souvent multiples et associées à des facteurs nutritionnels et sociaux (tableaux 1 et 2 et photos 1 et 2).
- En l'absence de preuves microbiologiques ou sérologiques, les traitements présomptifs ou « d'épreuve » sont à instituer par des anti-infectieux à spectre le plus étroit possible, ciblés sur l'infection suspectée, particulièrement en ce qui concerne la tuberculose.

Tableau 1. Définition de la cachexie

- Altération profonde de l'état général avec maigreur extrême, telle qu'on l'observe à la phase terminale des infections chroniques (tuberculose, maladie du sommeil) et au cours du SIDA.
- Équivalent pédiatrique : « marasme » : amaigrissement avec fonte musculaire auquel s'associent des troubles de la croissance conduisant à un retard statural donnant un aspect « rabougri » de l'enfant.
- Se traduit par une disparition du pannicule adipeux sous-cutané et une fonte musculaire parfois difficiles à apprécier s'il existe des troubles de l'hydratation (œdème ou déshydratation).
- Objectivée par une perte de poids (ce qui suppose une comparaison avec le poids antérieur) considérée comme organique si elle est supérieure à quatre kilos en moins d'un mois.

Tableau 2. Orientations étiologiques devant une cachexie

Persistance de la faim

- Défaut d'apport alimentaire : privation d'aliment par restriction (famine, disette…), refus d'alimentation volontaire.
- Obstacle à une alimentation normale : lésion bucco-dentaire (abcès, muguet, stomatite, fistule…), dysphagie par atteinte œsophagienne (infection chronique, tumeur), gastrite, ulcère gastro-duodénal à l'origine d'une sténose.
- Déperdition excessive : diarrhée chronique, lésion intestinale, fistule digestive, parasitose intestinale, malabsorption (pancréatite chronique, iléite, sprue tropicale…).
- Hypercatabolisme : hyperthyroïdie, infection à VIH.

Anorexie

- Infection chronique : suppuration profonde, tuberculose, endocardite, SIDA.
- Pathologie neurologique chronique (dont séquelles de méningo-encéphalite, maladie du sommeil).
- Cirrhose, cancer, pathologie psychiatrique, anorexie mentale.

Photo 1. Cachexie chez une adulte infectée par le VIH et la tuberculose (E. Pichard, CHU d'Angers)



Photo 2. Cachexie chez un enfant infecté par le VIH (OMS)



Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes

	Etiologie	Diagnostic
Bactérioses	Tuberculose	Radiographies, IDR, biopsie de foie
	Typhoïde, autres salmonelloses	Hémocultures, échographie vésiculaire
	Brucellose	Hémocultures, sérologie
	Borrélioses (fièvres récurrentes)	Frottis sanguin
	Coxiellose	Sérologie
	Syphilis secondaire et tertiaire	Sérologie, ponction lombaire
	Endocardite/bactériémie	Hémocultures, échographie cardiaque
	Infection biliaire	Hémocultures, échographie
	Infection urinaire/prostatite	Hémocultures, ECBU, échographie
	Abcès profonds, infections pelviennes	Echographie, scanner, ponctions
	Ostéo-arthrites	Hémocultures, radiographies, scanner, scintigraphie, ponction/ biopsie
	Infection sur prothèse	
Parasitoses	Paludisme chronique	Frottis-goutte épaisse, sérologie
	Leishmaniose viscérale	Ponction sternale, sérologie, cultures du sang et de moelle
	Amœbose hépatique	NFS, échographie, sérologie
	Toxoplasmose	NFS, sérologie
	Helminthoses en phase tissulaire : - Primo-infection bilharzienne - Larva migrans viscérales - Trichinellose, cysticercose	NFS (éosinophilie) Sérologies

•••

Tableau 3. Étiologies des fièvres persistantes		
	Etiologie	**Diagnostic**
Viroses	VIH-SIDA et infections opportunistes (pneumocystose, mycobactérioses atypiques)	Sérologie (radiographie thoracique, LBA, hémocultures, myéloculture)
	CMV	NFS, sérologie, virémie, Ag pp65, PCR
	MNI	NFS, sérologie
	Hépatites virales	Sérologies, PCR
Mycoses	Mycoses profondes (histoplasmose, cryptococcose)	Radiographie, ponctions/biopsies, ponction lombaire, sérologies
Causes non infectieuses	Drépanocytose en poussée Thyroïdite, hyperthyroïdie Collagénose : panartérite noueuse, maladie de Wegener, lupus Arthrites chroniques : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante Thrombo-embolie Maladie périodique Cancer : surtout hépatocarcinome et cancer du rein Lymphome, maladie de Hodgkin, leucémies Toxiques ou médicaments pyrogènes Simulation (thermopathomimie)	

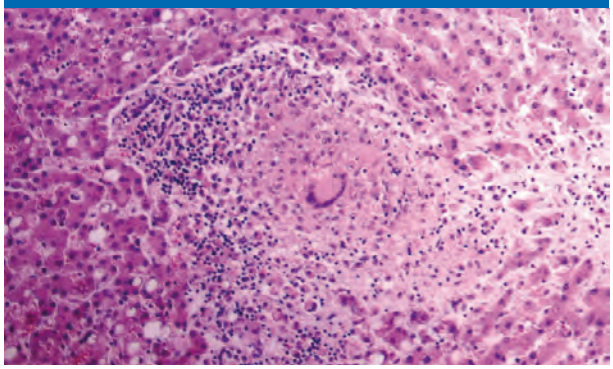
2. Granulomatoses hépatiques

2.1. Définition

- Elle est anatomopathologique, la biopsie de foie est donc indispensable (tableau 4).
- Les granulomatoses hépatiques sont définies par la présence de granulomes épithélioïdes dans le foie formant des amas bien circonscrits constitués de cellules épithélioïdes, de cellules géantes multinucléées et de lymphocytes (photo 3). Les cellules géantes résultent de la fusion de macrophages et/ou cellules épithélioïdes. Il peut s'y associer des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des fibroblastes. Une nécrose peut se développer au centre de ces granulomes, contenant soit de la nécrose caséeuse, soit des polynucléaires neutrophiles. Ces granulomes peuvent être entourés de fibrose ou d'un anneau de fibrine. Des colorations spéciales peuvent permettre d'y visualiser des micro-organismes.
- Ces différents aspects anatomopathologiques ainsi que le contexte épidémiologique, clinique et biologique orientent vers l'étiologie en cause.

Tableau 4. Biopsie hépatique
L'échographie hépatique peut aider au repérage du foie avant la ponction. Elle permet surtout d'évaluer l'état hépatique (recherche de nodules, d'angiomes...) et de rechercher des anomalies intra abdominales (splénomégalie, adénopathies, pathologie des voies biliaires extra hépatiques et des reins).
Un bilan d'hémostase est indispensable pour ne pas s'exposer au risque hémorragique post-ponction : taux des plaquettes, TP, TCK et temps de saignement.
Le matériel utilisé pour la ponction trans pariétale est une aiguille montée sur une seringue aspirante type Menghini ou à usage unique. La biopsie sous laparoscopie, à l'aiguille ou à la pince, a l'intérêt de visualiser des lésions péritonéales évocatrices de l'étiologie, en particulier de tuberculose.
Pour l'anatomopathologie, le prélèvement sera placé dans un flacon contenant du liquide de Bouin en attendant l'analyse. En revanche, si des études complémentaires sont souhaitables, particulièrement une étude microbiologique pour une suspicion de mycobactériose, le laboratoire de microbiologie doit être averti car le prélèvement hépatique doit être mis en culture à l'état frais.

Photo 3. Granulome tuberculoïde dans le foie



2.2. Clinique

- Il est impossible de retenir des manifestations cliniques spécifiques tant sont nombreuses les étiologies et leurs présentations.
- La fièvre avec ou sans altération de l'état général est un maître symptôme conduisant à la biopsie.
- Le patient peut être asymptomatique, présenter un tableau d'ictère grave fébrile, une hépato-splénomégalie ou une fièvre prolongée isolée comme dans la fièvre Q ou les mycobactérioses (paragraphe 1). Tous les intermédiaires sont possibles.

2.3. Examens biologiques

- Le tableau typique est celui d'une cholestase anictérique associant une élévation des gamma GT et des phosphatases alcalines avec souvent des transaminases normales ou faiblement augmentées.
- Les autres anomalies biologiques sont variables selon l'étiologie.

2.4. Étiologies

- Les causes infectieuses sont les plus fréquentes (tableau 4).
- Elles sont dominées par la tuberculose. Les autres bactérioses en cause sont la brucellose (fièvre « sudoro-algique » ou « ondulante »), les mycobactérioses (soit *M. avium* dans le cadre du SIDA, soit *M. leprae*, agent de la lèpre), la coxiellose (fièvre Q), les rickettsioses, les bartonelloses (maladie des griffes du chat), la syphilis secondaire, les yersinioses, habituellement responsables de diarrhées fébriles.
- La bilharziose est la plus fréquente cause parasitaire de granulomatose hépatique. La toxoplasmose et la leishmaniose peuvent être en cause.
- La primo-infection à VIH peut s'accompagner d'une fièvre prolongée avec une hépatite granulomateuse.
- Parmi les mycoses profondes, l'histoplasmose est la plus fréquente cause de granulomatose hépatique.
- La fréquence des granulomatoses hépatiques de cause indéterminée peut atteindre 50 %.

Chez les voyageurs, une fièvre prolongée au retour de voyage en pays tropical fait évoquer un paludisme, une typhoïde, une fièvre récurrente, une hépatite virale ou une primo-infection par le VIH.

Tableau 4. Etiologie des granulomatoses			
		Etiologie	**Diagnostic**
Causes infectieuses	**Bactérioses**	Tuberculose	Nécrose caséeuse dans les granulomes, inconstante Autres localisation (poumon). IDR. BK rarement identifiés dans la biopsie de foie (Ziehl)
		Lèpre	Atteintes spécifiques cutanées, muqueuses et nerveuses cliniques et/ou histologiques. Identification de bacilles de Hansen dans les histiocytes ou les cellule de Küppfer de la biopsie de foie, de peau ou les autres prélèvements (lobe des oreilles, muqueuse nasale)
		Rickettsioses et coxiellose	Sérologie
		Bartonellose	Sérologie
		Brucellose	Possible nécrose au sein des granulomes Culture des prélèvements Sérologie
		Syphilis 2^{aire} 3^{aire}	Sérologie tréponémique, ponction lombaire
		Tularémie	Nécrose caséeuse possible
	Viroses	Varicelle, MNI CMV, VIH	Clinique, sérologie, PCR, antigènes spécifiques
	Parasitoses	Bilharziose	Présence d'œufs de schistosomes au sein des granulomes. Fibrose. Œufs dans les selles, les urines ou la biopsie de muqueuse rectale. Sérologie
		Larva migrans Toxocarose Ascaridiose hépatique	Lésions hépatiques de réaction à corps étranger, infiltrats à éosinophiles Eosinophilie sanguine Sérologies
	Mycoses profondes	Histoplasmose Blastomycose Coccidioïdo-mycose Cryptococcose	Filaments mycéliens ou grandes levures (histoplasmose) dans les cellules de Küppfer et les granulomes après colorations au PAS et de Grocott Sérologie (histoplasmose) Coinfection VIH
Causes non infectieuses	**Maladies Inflammatoires ou malignes**	Sarcoïdose	Absence de nécrose caséeuse dans les granulomes hépatiques. Granulomatose diffuse : ganglionnaires, médiastino-pulmonaires, glandes salivaires accessoires, rénales. Dosage enzyme de conversion
		Cirrhose biliaire primitive	Granulomes dans les espaces portes, atteinte inflammatoire des canaux biliaires Anticorps antimitochondries
		Crohn	Biopsie du grêle
		RCH	Biopsie rectale
		HVC chronique	Sérologie. PCR
		Psoriasis	Diagnostic clinique
		Hodgkin	Aspect lymphomateux
	Médicaments	Sulfamides pénicillines quinidine allopurinol carbamazépine hydralazine	Granulome sans nécrose caséeuse, infiltrats d'éosinophiles fréquents Signes d'allergie, fièvre, éruption, prurit Eosinophilie sanguine possible

Splénomégalies infectieuses

La rate est un organe lymphoïde et hématopoïétique. Par définition, « toute rate palpable est pathologique ». Dans les pays tropicaux, près de 50 % des enfants ont une splénomégalie. Le poids moyen de la rate chez l'adulte dans les pays du Nord est de 150 à 200 g et il dépasse 300 g dans les pays tropicaux. Cette différence est essentiellement due au paludisme qui est la principale cause de splénomégalie.

Cliniquement, la splénomégalie est indolore ou entraîne des douleurs de l'hypochondre droit, elle est souvent associée à une hépatomégalie (hépato-splénomégalie : photo 1). La mesure de la taille de la rate se fait :

- soit en mesurant la hauteur splénique en centimètres entre la palpation abdominale en inspiration profonde et la percussion costale ;
- soit en mesurant son débordement costal en travers de doigt ou en centimètres ;
- soit selon la classification de Hackett (figure 1).

Photo 1. Hépatosplénomégalie (CFRMST)

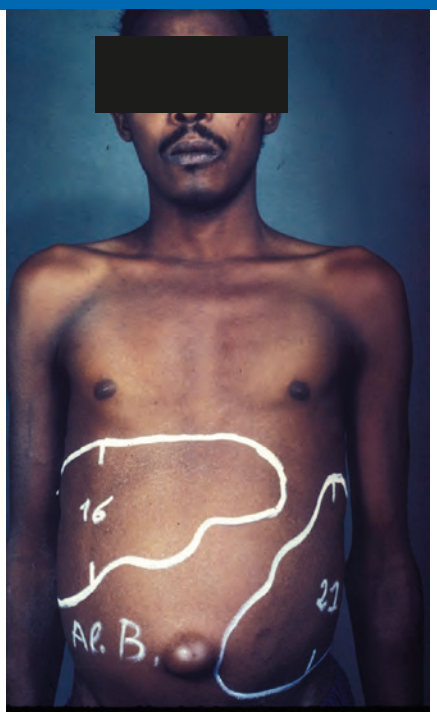
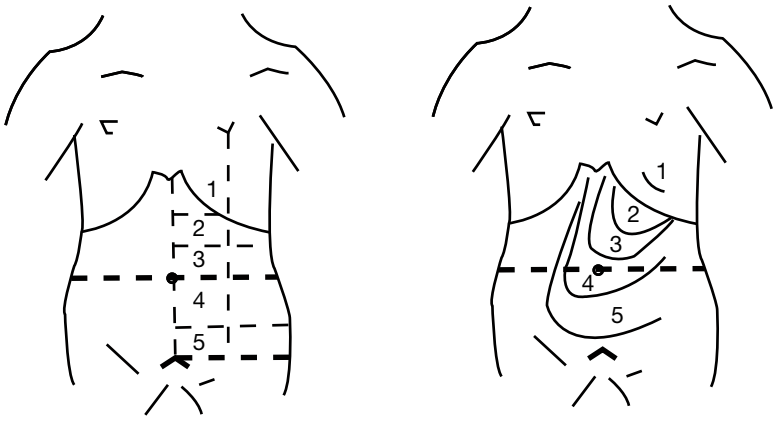


Figure 1. Classification clinique des splénomégalies selon Hackett (OMS, 1963)



0 : rate non palpable, même en inspiration forcée
1 : rate palpable, en inspiration profonde
2 : rate palpable, en respiration normale, sur la ligne mamelonnaire gauche, ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic
3 : rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic
4 : rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontale, passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne
5 : rate descendant en dessous de cette ligne

Des examens biologiques et morphologiques simples permettent d'identifier les principaux syndromes puis les principales étiologies des splénomégalies (figure 2). La radiographie permet de visualiser d'éventuelles calcifications. L'échographie est l'examen morphologique systématique (abcès, tumeurs, kystes, taille de la rate, consistance du parenchyme, signes d'hypertension portale, aspect du foie). Elle est complétée par la tomodensitométrie ou l'IRM quand ces examens sont disponibles. En dernier recours, le myélogramme, la biopsie du foie voire la ponction splénique (risque de rupture par déchirure de la capsule splénique qui est fragile) permettent un diagnostic étiologique (tableau 1, figure 2).

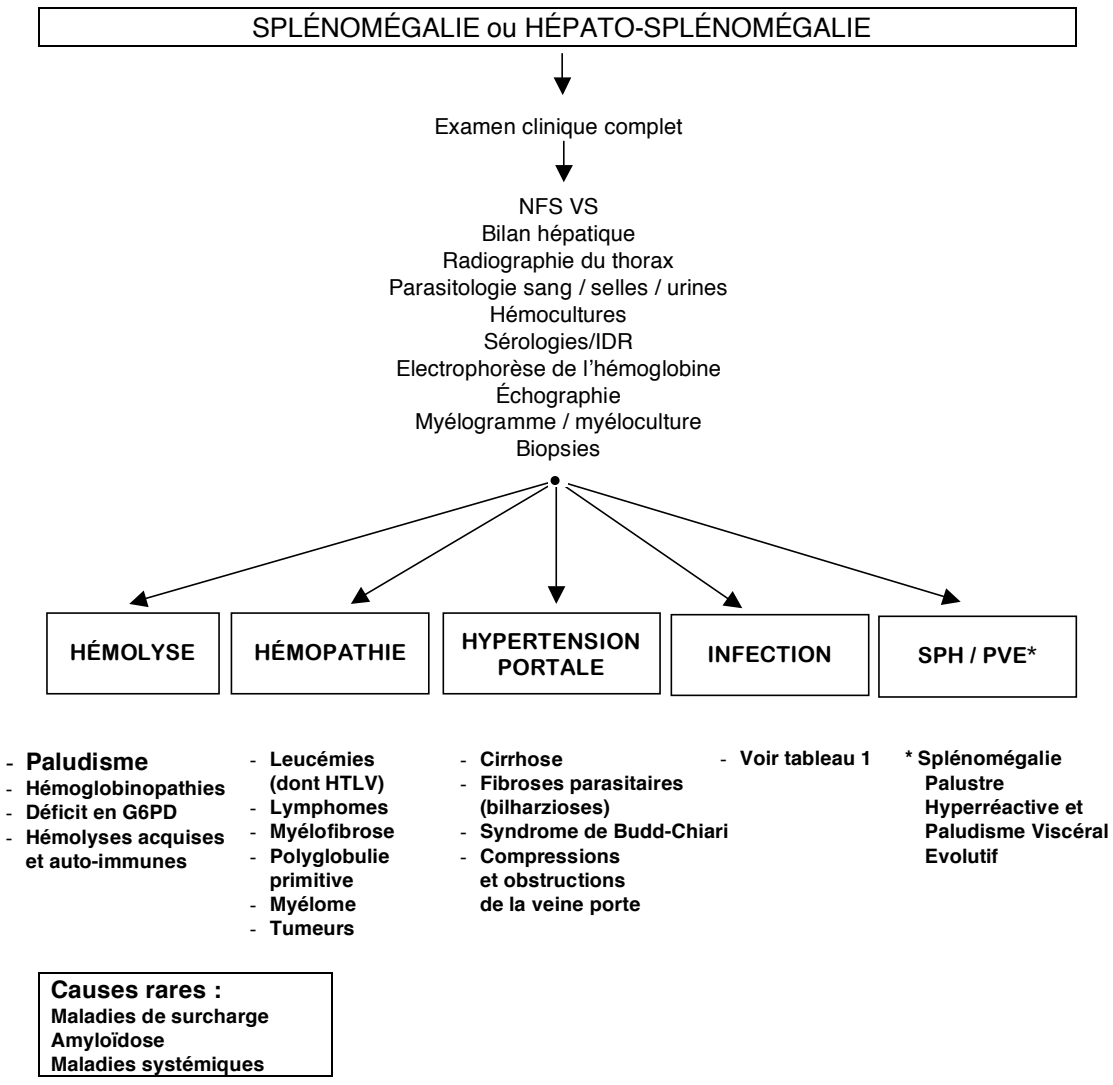
Diagnostic différentiel de la splénomégalie : tumeur rénale, kyste de la queue du pancréas, tumeur de l'angle colique gauche ; splénomégalies ni infectieuses ni parasitaires : hémoglobinopathies, hypertension portale, hématome… (figure 2).

Les complications des splénomégalies sont l'hypersplénisme (pancytopénie périphérique, anémie régénérative), l'infarctus et la rupture. L'asplénie vraie (congénitale ou splénectomie) ou fonctionnelle (infarctus au cours des hémoglobinopathies) expose par immunodépression aux infections par les bactéries capsulées (pneumocoques, méningocoques, *Haemophilus influenzae*), les salmonelles et les *Babesia*. La vaccination et l'antibioprophylaxie permettent de prévenir les infections à bactéries capsulées.

Tableau 1. Principales maladies infectieuses responsables d'une splénomégalie

Bactérioses	Viroses	Parasitoses	Mycoses
Typhoïde Brucellose Borrelioses Bartonelloses Rickettsioses Leptospiroses Septicémies/endocardites Abcès à pyogènes Granulomatoses (tuberculose, syphilis…)	Mononucléose infectieuse Cytomégalovirose Hépatites virales Rubéole VIH (primoinfection) Arboviroses	Paludisme Leishmaniose viscérale Bilharzioses Trypanosomoses Hydatidose Abcès amibien Toxoplasmose Babésioses Toxocarose	Histoplasmoses Blastomycoses Coccidioidomycoses

Figure 2. Conduite à tenir devant une splénomégalie ou une hépato-splénomégalie tropicale



Adénopathies infectieuses (conduite à tenir)

1. Savoir reconnaître des tuméfactions de nature autre que ganglionnaire

Selon la localisation :
- cervicale latérale : tumeur ou inflammation parotidienne ou sous-maxillaire, anévrisme, abcès du sterno-cléido-mastoïdien ;
- cervicale antérieure : kyste du tractus thyréoglosse, tumeur de la thyroïde ;
- axillaire : hidrosadénite ;
- inguinale : hernie étranglée, maladie de Verneuil, phlébite de la crosse de la saphène, abcès ;
- toutes localisations : kyste, lipome.

2. Reconnaître le caractère infectieux ou tumoral d'une adénopathie (tableau 1)

Tableau 1. Éléments cliniques orientant vers une cause infectieuse ou tumorale

	Adénopathie infectieuse	**Adénopathie tumorale***
Adénopathie - consistance - sensibilité - signes inflammatoires - abcédation, fistulisation - signes de compression	 Rénitente + + Possible –	 Dure ± fixée ± ± - Possible
Signes régionaux	Lymphangite, lésion d'inoculation	Rechercher une tumeur primitive
Évolution	Aiguë, subaiguë	Subaiguë, chronique

* Métastase, lymphome, maladie de Hodgkin

3. Réunir les éléments utiles au diagnostic étiologique

Éléments cliniques (tableau 1) :
- caractéristiques ganglionnaires : date d'apparition, taille, aspect, nombre, atteinte d'une ou plusieurs aires ganglionnaires ;
- porte d'entrée loco-régionale ;
- signes généraux et signes cliniques associés ;
- contage : piqûre, morsure, relations sexuelles.

Éléments paracliniques :
- outre les examens de routine (voir le chapitre « Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale ») ;
- radiographie thoracique, échographie abdominale, tomodensitométrie pour rechercher des adénopathies profondes (tuberculose, lymphome) ;

- **ponction ganglionnaire**, examen simple, non invasif, très utile au diagnostic d'adénopathie infectieuse : la présence de pus affirme la nature infectieuse de l'adénopathie. Le matériel prélevé permet :
  - l'examen direct du frottis après coloration : Gram, Ziehl, May Grunwald Giemsa ;
  - la mise en culture sur milieux ordinaire, de culture pour mycobactéries (tableau 3) et de Sabouraud ;
- **biopsie/exérèse chirurgicale**, elle s'impose quand la preuve étiologique manque. L'examen anatomopathologique a surtout pour but de différencier une cause tumorale d'une cause infectieuse (bartonellose, mycobactériose, toxoplasmose…).

4. Adénopathies localisées

Le diagnostic est simple quand l'adénopathie est satellite d'une infection cutanée ou muqueuse :
- amygdalites ;
- érysipèle : streptocoque ß-hémolytique ; érysipéloïde ou rouget du porc : *Erysipelothrix rhusiopathiae* ; pyodermite ; pasteurellose : *P. multocida* ;
- charbon : *B. anthracis* ;
- zona, primo-infection herpétique.

Une forme clinique particulière est l'adénophlegmon sous-angulomaxillaire qui peut être dû à :
- un germe pyogène (*S. aureus*, *S. pyogenes*) ;
- ou correspondre à une actinomycose cervico-faciale, infection d'origine bucco-dentaire due à *Actinomyces israeli*, bacille à Gram positif anaérobie sensible à la pénicilline G (10 à 20 millions d'U/jour par voie veineuse pendant 4 à 6 semaines puis amoxicilline *per os* 2 à 4 g/j pendant 3 mois). Un drainage chirurgical est souvent nécessaire.

En l'absence d'infection cutanée ou muqueuse cliniquement évidente, il faut rechercher une lésion d'inoculation parfois méconnue sous la forme d'un petit nodule indolore (bartonellose) ou cachée (chancre génital surtout chez la femme) (tableaux 2 et 3).

Les adénopathies volumineuses (photo 1), qui peuvent se fistuliser (écrouelles : photo 2), en particulier au niveau du cou, font évoquer la tuberculose (voir le chapitre « Tuberculose ») ou l'histoplasmose (voir le chapitre « Mycoses profondes »).

Les adénopathies inflammatoires (bubon), dans un contexte fébrile et toxique, font suspecter la peste (voir le chapitre « Peste »).

Photo 1. Volumineuse adénopathie cervicale de tuberculose
(E. Pichard, SMIT, CHU d'Angers)



Photo 2. Ecrouelle cervicale
(S. Jauréguiberry, SMIT, CHU Pitié-Salpêtrière. Paris)



Tableau 2. Adénopathie(s) localisée(s) avec lésion d'inoculation		
Étiologie	**Confirmation diagnostique**	**Traitement**
Bartonellose*	Examen direct du pus (coloration de Whartin-Starry), PCR *Bartonella henselae*, sérologie *B. henselae*, biopsie (voir le chapitre « Bartonelloses »)	Ponction du pus Azithromycine
Rickettsioses à tiques	Biopsie escarre, PCR, culture, sérologie	Doxycycline
Tularémie	Sérologie *Francisella tularensis*	Doxycycline ± aminoside
Peste	Examen direct du pus, culture, test de diagnostic rapide (voir le chapitre « Peste »)	Aminoside ou doxycycline
Syphilis Chancre mou LGV**	VDRL, test tréponémique (TPHA, CLIA) ; examen direct au microscope à fond noir Culture du pus bubonique (*Hemophilus ducreyi*) Sérologie *Chlamydia trachomatis* (voir le chapitre « Ulcérations génitales »)	Pénicilline, doxycycline Ceftriaxone, azithromycine Doxycycline
Trypanosomose africaine Trypanosomose américaine	Mise en évidence du trypanosome, sérologie (voir le chapitre « Trypanosomose américaine »)	Trypanocides
Leishmanioses cutanées	Mise en évidence des leishmanies, PCR, culture	Stibiogluconate, pentamidine
Sporotrichose	Biopsie cutanée, ponction de nodules, examen direct, culture du pus sur milieu de Sabouraud	Iodure de potassium, Itraconazole, Amphotéricine B
BCGite	Post-vaccin BCG	Abstention

* Lymphoréticulose bénigne d'inoculation ou maladie des griffes du chat
** Lymphogranulomatose vénérienne

Tableau 3. Adénopathie(s) localisée(s) sans lésion d'inoculation		
Étiologie	**Confirmation diagnostique**	**Traitement**
Mycobactérioses - *M. tuberculosis* - *M. avium*, *M. scrofulaceum*	examen direct (BAAR), PCR sur pus ou biopsie, culture sur milieu liquide ou solide (type Löwenstein)	Antituberculeux ; si suspicion de mycobactérie non tuberculeuse, attendre résultats de l'antibiogramme
Histoplasma var. *duboisii*	Examen direct, sérologie	Itraconazole
Toxoplasmose	Sérologie	Aucun si immunocompétent
Lymphome, maladie de Hodgkin, maladie de Castleman (HHV-8) ; métastase	Anatomopathologie	

5. Polyadénopathies superficielles

L'origine est le plus souvent virale, entre autres VIH, parfois parasitaire ou bactérienne (tableau 4).

Le diagnostic repose sur les sérologies, plus rarement sur la mise en évidence des bactéries ou des parasites (trypanosomes, leishmanies, microfilaires).

Ailleurs, il peut s'agir d'une maladie hématologique : lymphome, LLC,… d'une maladie générale : sarcoïdose, lupus, maladie de Kawasaki, maladie de Whipple,… ou d'une allergie médicamenteuse.

Tableau 4. Principales causes infectieuses de polyadénopathies superficielles

Virales ++	**Parasitaires**	**Bactériennes**
VIH Mononucléose infectieuse Cytomégalovirose Rubéole - Rougeole Adénoviroses	Toxoplasmose Trypanosomoses africaine et américaine Leishmaniose viscérale Filarioses lymphatiques	Syphilis secondaire Brucellose Mycobactérioses

Infections buccales

- La cavité buccale est naturellement colonisée par un grand nombre d'espèces bactériennes cosmopolites aérobies (streptocoques, *Neisseria*…), anaérobies (*Fusobacterium*, *Veillonella*, actinomycètes…) et par des levures (*Candida*) en petite quantité. Dans certaines conditions (mauvaise hygiène, carences nutritionnelles, diabète, immunodépression, irritation locale) elles peuvent se comporter comme des agents opportunistes, infecter la cavité buccale et éventuellement diffuser dans les tissus voisins ou à distance.
- Des micro-organismes exogènes peuvent aussi infecter la cavité buccale, qu'ils soient cosmopolites (herpès, entérovirus…) ou limités au milieu tropical (tréponèmes non vénériens, agents des mycoses profondes, leishmanies, bacilles de Hansen, du charbon…)
- Les infections buccales peuvent présenter des particularités liées à des facteurs fréquents dans le milieu tropical (retard à la consultation, malnutrition, climat...).
- Les atteintes les plus fréquentes sont représentées par la primo-infection herpétique, les différentes formes de candidose orale et les problèmes infectieux en rapport avec une pathologie plus spécifiquement dentaire.

1. Examen de la cavité buccale

- Il est effectué de façon rigoureuse avec un abaisse langue et un bon éclairage permettant l'examen systématique des différentes parties de la bouche : langue (faces supérieure et inférieure, bords latéraux), dents et gencives, faces internes des joues, faces internes et externes des lèvres, palais, oropharynx.
- Il s'accompagne parfois d'un palper (protégé) des lésions ainsi que des aires ganglionnaires cervicales.
- L'examen de la cavité buccale, par l'intérêt des renseignements qu'il peut apporter sur l'état de santé d'un patient (mise en évidence d'une candidose buccale révélant un SIDA), mériterait d'être effectué de façon systématique au cours de tout examen général.

2. Examens complémentaires

- La radiographie rétro-alvéolaire et les clichés panoramiques sont utiles pour évaluer l'étendue des infections des dents et de leurs supports ; l'échographie, la radiographie et la tomodensitométrie apprécient leur extension.
- Les prélèvements microbiologiques sont surtout utiles en cas de diffusion locorégionale ou à distance (hémocultures) de l'infection.
- Le cytodiagnostic est un examen à la fois simple, rapide, peu coûteux et susceptible, dans des mains entraînées, d'apporter à peu de frais des renseignements déterminants au cours de certaines affections (herpès, maladies bulleuses...).

3. Infections des dents et de leurs supports

- Elles concernent les dents, les ligaments alvéolo-dentaires, les gencives, les alvéoles osseuses, le cément. Une carie est habituellement le point de départ de l'infection (tableau 1).

Tableau 1. Principales infections dentaires				
Infection	**Mécanisme**	**Symptômes**	**Conséquences**	**Traitement**
Carie dentaire	Destruction de l'émail, de la dentine puis de la pulpe par la prolifération de bactéries de la plaque dentaire, favorisée par la mauvaise hygiène, les sucres	Douloureuse si atteinte de la pulpe, cavité dentaire Dent grise	Pulpite Destruction de la dent	Soins de dentisterie Antiseptiques locaux
Pulpite	Infection de la pulpe dentaire	Douleur au froid, au chaud, au sucre, à la percussion latérale Vitalité de la pulpe +	Granulomes apicaux Abcès apicaux	
Desmontite	Infection du ligament alvéolo-dentaire	Douleur pulsatile augmentée par le chaud, le décubitus, la percussion axiale, calmée par le froid Perte de la vitalité de la pulpe		
Gingivite	Inflammation et/ou infection des gencives	Pyorrhée Hypertrophie Saignements Ulcérations, nécrose des gencives	Déchaussement des dents	1re intention : amoxicilline ou macrolide + métronidazole, streptogramines, lincosamides 2e intention : amoxicilline + acide clavulanique
Parodondite	Infection de l'ensemble des supports dentaires	Douleur, signes de suppuration locaux, syndrome infectieux	Destruction des tissus de support Déchaussement des dents	
Alvéolites Abcès apical Ostéites Cellulites	Suppurations locales des cavités osseuses des maxillaires ou des tissus mous	Signes d'infection généraux et locaux	Chronicité Extension locorégionale Bactériémie	

- Le risque est l'extension régionale de l'infection (ostéite maxillaire, cellulite, adénite cervicale, sinusite maxillaire, thrombophlébite jugulaire avec emboles septiques pulmonaires du syndrome de Lemierre) et la diffusion de l'infection à distance :
  - bactériémie : hémocultures indispensables, risque d'infection de prothèses articulaires ;
  - endocardite : hémocultures indispensables, risques en cas de séquelles valvulaires de rhumatisme articulaire aigu ;
  - abcès du cerveau ou du poumon ;
  - fièvre au long cours ;
  - actinomycose pulmonaire.

Toute intervention sur les dents et leurs supports nécessite une chimioprophylaxie chez les patients porteurs de valvulopathies et de prothèses.

- Traitement : l'antibiothérapie est indiquée pour les atteintes les plus sévères (tableau 1), surtout chez les patients immunodéprimés ou malnutris, elle est associée aux soins locaux (paragraphe 4.3).

4. Infections de la muqueuse buccale

4.1. Diagnostic différentiel des infections buccales

- La pathologie buccale ne se résume pas aux maladies infectieuses :
  - des pathologies inflammatoires, générales, tumorales bénignes ou malignes peuvent comporter des manifestations buccales (tableau 2) ; la pigmentation gris-bleu des gencives au cours de l'insuffisance surrénalienne (tuberculose) ne doit pas être confondue avec celle des tatouages traditionnels.
  - des maladies dermatologiques ou systémiques ont parfois des localisations buccales qui peuvent être au premier plan de la symptomatologie ; certaines peuvent être fébriles (érythème polymorphe muqueux ou syndrome de Stevens-Johnson, maladie de Kawasaki…) (tableau 2).
- Le diagnostic positif de ces affections, parfois urgent, relève d'un avis spécialisé.
- De même, l'avis d'un dentiste ou d'un stomatologue est indiqué en cas de suspicion d'atteinte dentaire ou parodontale.

4.2. Principales infections buccales

Dans le tableau 2, figurent les principales affections pouvant être observées dans ce contexte, classées à partir du signe d'examen clinique le plus significatif. Seuls sont signalés des signes facilement identifiables, y compris par l'agent de santé n'ayant pas une grande expérience de la pathologie buccale ou dermatologique.

4.2.1. Ulcérations buccales

Elles sont très fréquentes et font en général suite à une éruption bulleuse ou vésiculeuse rapidement rompue du fait du siège buccal et de ce fait rarement visible ; ces ulcérations sont souvent recouvertes d'un enduit fibrineux blanchâtre, pseudo-membraneux, à distinguer des « plaques blanches » candidosiques ou leucoplasiques. Les ulcérations linguales peuvent rarement être dues à une actinomycose et simuler un cancer (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses »).

4.2.2. Angines

Elles ne concernent par définition que la région pharyngo-amygdalienne, mais certaines infections peuvent prédominer, transitoirement ou plus longtemps au niveau d'autres parties de la muqueuse buccale (primo-infection herpétique, chancre syphilitique…) ; elles s'ajoutent ainsi à la pathologie plus spécifique de cette région (angines streptococciques, virales, diphtérie, mononucléose infectieuse…) (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

4.2.3. Gingivo-stomatites virales

L'herpès en est la cause la plus fréquente :

- La primo infection est fréquente chez l'enfant (voir le chapitre « Herpès »). Sa guérison survient spontanément en une dizaine de jours. L'aciclovir (oral ou i.v.) n'est formellement indiqué que dans les formes sévères et/ou celles de l'immunodéprimé.
- Les récurrences, surtout labiales, surviennent dans 30 à 50 % des cas. Elles ne relèvent que de soins antiseptiques locaux (photo 1).

Photo 1. Gingivo-stomatite herpétique



Leucoplasie chevelue

Due au virus EBV, elle est caractérisée par des stries blanchâtres épaisses sur les bords de la langue et se voit surtout au cours du SIDA (photo 2). Elle régresse sous le simple effet de la restauration immunitaire due aux antirétroviraux.

Maladie de Kaposi

Cet angiosarcome du au virus HHV8 est souvent liée à l'infection par le VIH. Les localisations buccales siègent au niveau du palais ou des gencives et se traduisent par des macules ou des bourgeonnements rouge-violacés (photo 3). Les formes minimes régressent sous traitement antirétroviral efficace.

Photo 2. Leucoplasie chevelue de la langue

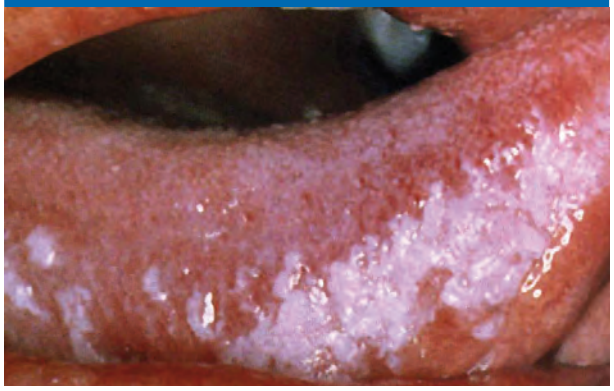


Photo 3. Kaposi gingival



Autres gingivo-stomatites virales

Le zona des branches maxillaires du trijumeau se traduit par une éruption de la cavité buccale (photo 4). La varicelle, les coxsackies, les papillomavirus peuvent se traduire par des lésions bulleuses ou érosives (tableau 2).

Photo 4. Zona du palais (trijumeau)



4.2.4. Candidose orale

- Le muguet est constitué de dépôts blanchâtres dont l'ablation à l'aide de l'abaisse-langue est facile (photo 5). Il peut être rencontré chez le nourrisson et chez l'immunodéprimé (infection par le VIH, chimiothérapie…). Son traitement repose sur l'application d'antimycosiques locaux : amphotéricine B sous forme de suspension orale en bains de bouche, à garder 5 minutes en bouche avant de l'avaler ; miconazole en gel buccal, 4 fois par jour : nystatine en comprimés gynécologiques, 4 fois par jour ; fluconazole ou kétoconazole oraux en cas de lésions sévères chez l'immunodéprimé (voir le chapitre « Antifongiques »).
- La candidose érythémateuse et atrophique (langue « rôtie », diffusion possible au reste de la muqueuse buccale) se rencontre plus particulièrement chez le sujet porteur de prothèse dentaire ou au décours d'une antibiothérapie orale ou d'une corticothérapie générale prolongée.

Photo 5. Candidose buccale. Muguet
(ANOFEL 3. M. Feuilhade et C. Lacroix. Parasitologie-mycologie. CHU Saint Louis. Paris)



4.2.5. Syphilis

- Elle reste fréquente en milieu tropical.
- On peut identifier, au niveau de la muqueuse buccale, des lésions contemporaines des trois stades de la maladie :
  - primaire : il s'agit alors d'un chancre buccal, labial ou amygdalien notamment, unique, indolore, induré, accompagné d'adénopathies mais sans éruption ;
  - secondaire : à type de « plaques fauchées » du dos de la langue, de papules périlabiales, d'ulcérations muqueuses superficielles (photo 6) ; les lésions sont souvent douloureuses, multiples et peuvent être associées à une éruption ;
  - tertiaire, rares : leucoplasies, ulcères creusants.
- Certains caractères sémiologiques sont classiques : absence de douleur, adénopathie satellite, induration des lésions primaires.
- Le diagnostic repose sur les sérologies (cardiolipidiques non spécifiques : RPR, VDRL ; tréponémiques spécifiques : TPHA, FTA-ABS), qui sont toutefois négatives au début de la phase primaire. La mise en évidence de tréponèmes au fond noir est d'interprétation délicate au niveau buccal (présence de saprophytes, plus ou moins difficiles à différencier du tréponème pâle) (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).

Photo 6. Syphilides de la langue



4.2.6. Tréponématoses endémiques

Le pian et le béjel symptomatiques sont encore rencontrés chez des sujets issus de zones reculées. Leur présentation clinique, en particulier au niveau buccal, rappelle souvent celle d'une syphilis secondaire vénérienne photo 7). Il n'est pas possible de distinguer une tréponématose endémique d'une syphilis vénérienne sur la seule foi des résultats des examens sérologiques (voir le chapitre « Tréponématoses endémiques »).

Photo 7. Béjel. Plaques muqueuses buccales



4.2.7. Charbon

Les localisations buccales évoluent vers une nécrose pseudo-membraneuse, des adénopathies et un œdème cervical (voir le chapitre « Charbon »).

4.2.8. Tuberculose

Les ulcérations de la tuberculose primaire de la bouche sont chroniques, indolores et s'accompagnent d'adénopathies cervicales.

4.2.9. Lèpre

Les lésions buccales à type de nodules hémorragiques sessiles sont observées dans 20 à 60 % des lèpres lépromateuses, elles sont consécutives à celles de la muqueuse nasale et peuvent atteindre la langue, les lèvres, le palais mou et le pharynx.

4.2.10. Mycoses profondes

Les atteintes buccales sont peu fréquentes, y compris dans les zones de forte endémie. Au cours des paracoccidioïdomycoses sud américaines, des ulcérations buccales peuvent être la localisation initiale de la mycose ou accompagner les atteintes pulmonaires ; elle touchent les alvéoles et les gencives, plus rarement le palais et les lèvres (photo 8). L'histoplasmose peut aussi se manifester par des ulcérations buccales (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 8. Paracoccidioïdomycose buccale



4.2.11. Leishmaniose cutanéo-muqueuse

Elle est exceptionnellement observée sur le continent africain. Les formes latino-américaines touchant le nez et la muqueuse buccale peuvent survenir des mois ou des années après la primo-infection (voir le chapitre « Leishmanioses »).

4.2.12. Noma

- Le noma (ou *cancrum oris*) est une ulcération délabrante constituée en quelques jours au niveau d'une paroi de la cavité buccale, avec survenue d'une zone gangréneuse plus ou moins étendue d'élimination spontanée (photo 9).
- Le point de départ en est une gingivite ulcéro-nécrotique dans laquelle certains germes anaérobies jouent un rôle prépondérant, en particulier *Fusobacterium necrophorum* et *Prevotella intermedia* ainsi que des pyocyaniques.
- Chez l'enfant, où on l'observe le plus souvent, le noma est associé à la malnutrition et à une mauvaise hygiène ; la mortalité est élevée à la phase aiguë (80 % sans traitement) et les séquelles souvent importantes.
- Chez l'adulte, il peut s'agir d'une manifestation de l'infection par le VIH.
- La prise en charge au début, au stade de gingivite, repose sur des antibiotiques actifs sur les anaérobies (métronidazole, pénicilline) associés à la renutrition ; la chirurgie est surtout indiquée au stade des séquelles (chirurgie maxillo-faciale spécialisée, greffe).
- Il est fondamental pour la prévention du noma de former les parents et le personnel de santé de première ligne sur la reconnaissance et la prise en charge dés le stade de gingivite.

Photo 9. Noma. Stomatite nécrosante



Tableau 2. Principales infections de la muqueuse buccale

Symptômes prédominants	Maladie	Description clinique	Remarques	*Diagnostics différentiels non infectiologiques*
Ulcération(s) buccale(s) (volontiers recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux)	Primo-infection herpétique	Gingivo-stomatite diffuse, douleurs, fièvre, adénopathies	Fréquente, récidives labiales +++ ou endo-buccales +	*Aphtes* *Maladies bulleuses* *Lichen plan* *Maladies systémiques* *Tumeur ulcérée* *Traumatisme dentaire* *Agranulocytose*
	Varicelle	Éruption cutanée		
	Pied-main-bouche (coxsackie A16)	Éruption cutanée des extrémités		
	Herpangine	Atteinte postérieure		
	Primo-infection VIH	Fièvre, éruption cutanée, syndrome mononucléosique	Sérologie VIH négative au début	
	Syphilis primaire	Caractère indolore, adénopathie	Sérologies négatives au début	
	Syphilis tertiaire	Caractère indolore, base indurée, chronicité	Rare	
	Histoplasmose	Fièvre associée	Zones d'endémie de *H. capsulatum*	
	Tuberculose	Atteinte pulmonaire associée	Localisation exceptionnelle	
Plaques blanches	Candidose (muguet)	Décollement au grattage	Parfois associée au VIH	*Leuco-œdème ethnique* *Leucoplasie néoplasique* *Lichen plan*
	Leucoplasie chevelue	Atteinte des bords de la langue	Souvent associée au VIH	
	Syphilis tertiaire		Rare	
Lésions en relief	Papillomes viraux		Nombreux HPV possibles	*Tumeurs bénignes* *Tumeurs malignes*
	Syphilis secondaire	Éruption cutanée, plaque muqueuse génitale	Sérologies positives	
	Tréponématoses endémiques			
	Histoplasmose	Aspect bourgeonnant	Zones d'endémie de *H. capsulatum*	
	Leishmaniose muqueuse	Aspect violacé	Exceptionnelle en Afrique	
	Maladie de Kaposi		Souvent associée au VIH	
	Lépromes	Atteinte cutanée et nerveuse associée	Formes LL évoluées	

Tableau 2. Principales infections de la muqueuse buccale

Symptômes prédominants	Maladie	Description clinique	Remarques	*Diagnostics différentiels non infectiologiques*
Langue dépapillée	Syphilis secondaire	Éruption cutanée, atteinte de la muqueuse génitale	Sérologies positives	*Langue géographique* *Glossites carentielles (fer, vitamine B 12)*
	Tréponématoses endémiques			
	Candidose (atrophique)	Langue « rôtie » érythémateuse	Prothèse dentaire, antibiothérapie, parfois associée au VIH	
Taches rouges	Arboviroses (dengue...)	Purpura, gingivorragies	Fait craindre une dengue hémorragique	*Purpuras hématologiques* *Inflammations dermatologiques* *Néoplasies*
	Maladie de Kaposi	Aspect violacé, plan ou relief	Souvent associée au VIH	
Inflammation gingivale	Gingivite ulcéro-nécrotique	Terrain débilité, mauvaise hygiène, ulcérations papillaires Atteinte dentaire	Parfois associée au VIH, peut évoluer vers un noma	*Maladies bulleuses* *Lichen plan*
	Parodontite	Atteinte dentaire	Tréponématoses endémiques stomatologiques	
Chéilite	Syphilis	Caractère indolore, éruption cutanée et plaques génitales	Sérologies tréponémiques	*Chéilite actinique* *Néoplasies* *Lichen plan* *Lupus* *Tic de léchage ou de mordillement* *Eczéma* *Maladie de Kawasaki* *Perlèche de macération*
	Tréponématoses endémiques			
	Herpès (récurrences)	Lésions en bouquet	Fréquent	
	Impétigo	Croûtes d'aspect jaunâtre	Fréquent	
	Furoncle lèvre sup		Risque de staphylococcie maligne	
	Perlèche angulaire candidosique			
Fistule cervico-faciale	Fistule dentaire	Lésion dentaire	Prise en charge stomatologique	
	Actinomycose	Grains jaunes		
	Noma	Ulcération délabrante altération de l'état général	Prise en charge médico-chirurgicale	

4.3. Traitement symptomatique des infections de la muqueuse buccale

- Outre les traitements étiologiques spécifiques, un traitement symptomatique est souvent utile, notamment en cas de lésions ulcérées : tamponnement de lésions avec du violet de gentiane à 0,25 % en solution aqueuse ou, mieux, bains de bouche avec un antiseptique buccal dilué : hexétidine, chlorhexidine, polyvidone iodée.
- Les préparations mentholées sont contre-indiquées avant l'âge de 30 mois.
- La xylocaïne visqueuse en application locale soulage transitoirement les douleurs mais ne doit pas être déglutie sous peine d'entraîner une anesthésie du carrefour pharyngo-laryngé susceptible d'être à l'origine de fausses routes.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

http://www.who.int/topics/en/

Infections respiratoires hautes : rhino-pharyngites, angines, sinusites, otites, infections ORL tropicales

Les rhinopharyngites, les angines, les sinusites et les otites sont des infections cosmopolites aiguës touchant surtout l'enfant. Dans les pays tropicaux, elles posent un problème de prise en charge aux niveaux 1 et 2 de la pyramide sanitaire (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) »). Ces infections respiratoires aiguës hautes entraînent une mortalité bien moindre, à cet âge, que les infections respiratoires aiguës basses (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») mais elles peuvent être la source de graves séquelles (surdité, cardiopathie rhumatismale). Certaines infections ORL bactériennes et surtout mycosiques sont répandues en milieu tropical et touchent essentiellement l'adulte. Elles nécessitent un diagnostic biologique et une prise en charge thérapeutique aux niveaux plus élevés de la pyramide sanitaire et sont la source d'invalidités et de séquelles.

1. Rhinopharyngites

La rhinopharyngite aiguë est une inflammation ou une infection simultanée des fosses nasales et du pharynx dont l'origine est quasiment toujours virale : rhinovirus, coronavirus, *Myxovirus influenzae* et *para-influenzae*, virus respiratoire syncytial, adénovirus, entérovirus. Elle prédomine chez l'enfant de 6 mois à 6 ans (« maladie d'adaptation »).

La transmission se fait par voie aérienne. Après une incubation courte de 2 à 3 jours, le tableau associe fièvre, douleurs pharyngées, obstruction nasale, rhinorrhée aqueuse puis muco-purulente, fièvre habituellement modérée, possiblement élevée chez le jeune enfant.

La muqueuse est inflammatoire avec parfois un écoulement postérieur. Des adénopathies sous angulo-maxillaires sont fréquentes.

La rhinopharyngite peut s'associer à une otite moyenne aiguë congestive (otoscopie systématique chez l'enfant), une sinusite aiguë et/ou une bronchite aiguë selon le tropisme du virus en cause. Chez le nourrisson, le tableau peut parfois être trompeur sous la forme d'une gastro-entérite aiguë fébrile.

L'évolution est favorable en une semaine. Une surinfection bactérienne peut parfois survenir (*Haemophilus*, pneumocoque), faisant persister ou réapparaître la fièvre : otite purulente, sinusite purulente, ethmoïdite. Des formes récidivantes ou chroniques existent, plus fréquentes chez les enfants en collectivité. Des facteurs favorisants sont à rechercher (allergie, tabagisme passif, pollution).

Le traitement est toujours symptomatique : antipyrétiques (paracétamol, salicylés, prévention des convulsions chez le nourrisson), lavages avec du soluté physiologique, aspirations des sécrétions nasales. Il faut privilégier les mesures d'hygiène et éviter toute antibiothérapie systématique, le plus souvent inutile. L'antibiothérapie n'est à initier d'emblée que s'il existe une complication bactérienne précoce ou chez l'enfant à risque (immunodéprimé). En dehors de ces situations particulières, une antibiothérapie différée est à proposer en cas de suspicion de surinfection bactérienne (fièvre persistante au-delà de 4 jours). Le choix de l'antibiothérapie repose sur les mêmes principes que pour l'otite moyenne aiguë (OMA) purulente.

2. Angines (tableau 1)

Définition : douleur de gorge avec sensation de striction, dysphagie, syndrome infectieux, parfois adénopathies sous-maxillaires.

Seules les angines bactériennes sont à traiter.

Tableau 1. Différentes angines et leurs étiologies

Angine érythémateuse ou érythématopultacée	Angine à fausses membranes	Angine ulcéro-nécrotique	Angine vésiculeuse
Streptocoque A Virus	EBV (MNI) *C. diphtheriae*	Angine de Vincent (fusobactéries) Agranulocytose Hémopathies malignes Syphilis	Herpès Coxsackie A (herpangine)

2.1. Angines érythémateuses ou érythémato-pultacées

Il est important de suspecter ou de diagnostiquer la responsabilité des streptocoques A ß-hémolytiques afin d'entreprendre un traitement destiné à prévenir le rhumatisme articulaire aigu (RAA). Le tableau a un début brutal, fébrile avec inflammation du pharynx (annexes lymphoïdes), douleur constrictive de la gorge, augmentée à la déglutition. Une otalgie est possible. Il existe une hypertrophie ganglionnaire locorégionale. L'angine s'observe chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte de moins de 40 ans. Les angines érythémateuses (photo 1) ou érythémato-pultacées sont le plus souvent d'origine virale. L'étiologie est bactérienne (le plus souvent streptocoque A) dans 10 à 25 % des cas chez l'adulte et 25 à 40 % des cas chez l'enfant de 3 à 14 ans. Chez l'enfant, l'examen clinique ne permet pas de déterminer l'étiologie virale ou bactérienne.

Photo 1. Angines érythémateuses



Chez l'adulte, le score de Mac Isaac permet de la déterminer de façon probabiliste. Il faut additionner les points suivants :

- fièvre > 38 °C = 1 ;
- absence de toux = 1 ;
- adénopathies cervicales antérieures = 1 ;
- atteinte amygdalienne (augmentation du volume ou exsudat) = 1 ;
- âge : 15 à 44 ans = 0, à partir de 45 ans = moins 1.

Le score permet d'estimer la probabilité de l'étiologie streptococcique :
- score de 0 à 1 : probabilité faible ;
- score de 2 à 3 : probabilité plus forte, mais < 50 % ;
- score 4 : probabilité > 50 % ;
- score 5 : probabilité 75 %.

La difficulté principale est d'identifier parmi les angines de l'enfant celles suspectes d'être des angines à streptocoque nécessitant une antibiothérapie (figure 1).

Le diagnostic microbiologique repose actuellement sur les tests de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque réalisé par le médecin par écouvillonnage des amygdales. Si disponible, le TDR doit être réalisé chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans et chez les adultes avec un score de Mac Isaac > 2. La réponse est obtenue en quelques minutes. Le prélèvement de gorge pour culture classique nécessite la présence d'un laboratoire de bactériologie (tableau 2).

Tableau 2. Principales bactéries pathogènes mises en évidence par le prélèvement de gorge

Corynebacterium diphtheriae Tréponème	Streptocoques A ß-hémolytiques Gonocoques	Association fuso-spirillaire (anaérobies)

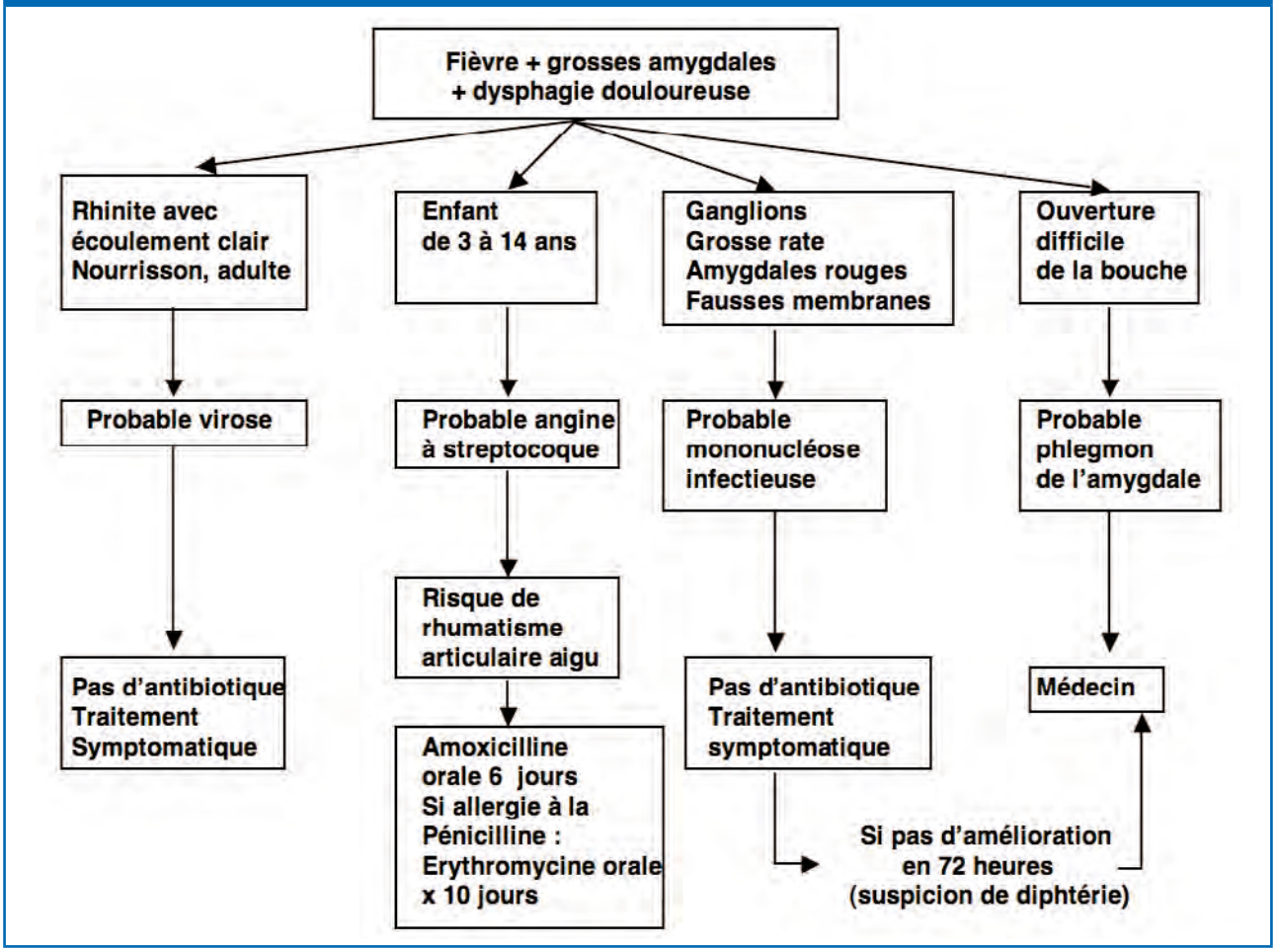
Le traitement classique reposait sur la pénicilline V pendant 10 jours. Un raccourcissement du traitement est actuellement possible avec certains antibiotiques. Le traitement étiologique ou présomptif des angines à streptocoque repose actuellement sur l'amoxicilline à la dose de 2 g/jour (en 2 prises) chez l'adulte et de 50 mg/kg/jour (en 2 prises) chez l'enfant pendant 6 jours. Les macrolides (érythromycine) sont recommandés en cas d'allergie aux pénicillines. Pour les macrolides, la durée de traitement est classiquement de 10 jours mais avec certains macrolides, cette durée peut être raccourcie : la clarithromycine ou la josamycine peuvent être prescrits pour une durée de 5 jours, l'azithromycine pour une durée de 3 jours. Le traitement ne diminue pas toujours la durée des signes (5 à 7 jours) mais prévient le RAA.

En milieu tropical, ce traitement antibiotique est systématique devant toute angine érythémateuse ou érythématopultacée jusqu'à l'âge de 25 ans afin d'éviter la survenue du RAA.

2.2. Autres angines

Voir tableau 1 et chapitres « Infections par le CMV et l'EBV », « Diphtérie », « Herpès (HSV-1, HSV-2) », « Infections par les entérovirus », « Ulcérations génitales ».

Figure 1. Conduite à tenir devant une angine érythémateuse ou érythématopultacée (niveau 1)



3. Sinusites

La sinusite est une infection d'une ou plusieurs cavités para nasales (sinus maxillaires, frontaux, ethmoïdaux, sphénoïdaux), habituellement concomitante d'une rhinopharyngite.

3.1. Ethmoïdite aiguë purulente

Elle survient chez le nourrisson et l'enfant. Elle associe une atteinte générale marquée (fièvre élevée à 39-40 °C, céphalées, prostration) à une rhinorrhée purulente et un oedème extensif aux paupières depuis l'angle interne de l'oeil. Si disponible, le scanner confirme le diagnostic. L'hospitalisation s'impose pour antibiothérapie urgente. L'ethmoïdite aiguë de l'enfant est fréquemment due à *Haemophilus influenzae* capsulé type b (qui peut être prévenu par la vaccination) mais aussi à *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*. L'ethmoïdite impose une antibiothérapie parentérale urgente par une céphalosporine de 3e génération associée à un aminoside. Une intervention chirurgicale est souvent nécessaire.

3.2. Sinusite aiguë maxillaire

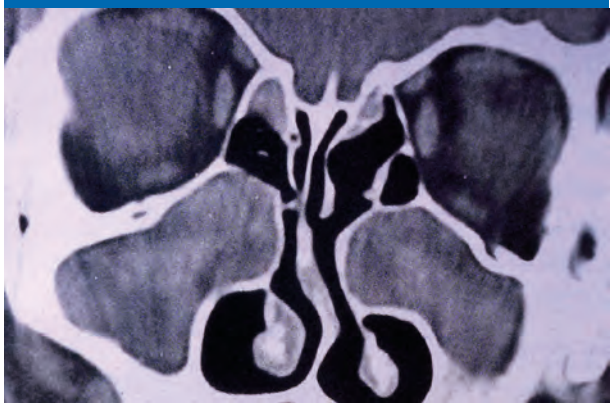
Elle est possible à partir de 5 ans et elle est la forme prédominante de l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'une rhino-sinusite congestive, d'origine virale, contemporaine d'une rhinopharyngite. Aux signes de la rhinopharyngite

s'ajoutent des douleurs bilatérales modérées des sinus maxillaires (douleurs sous-orbitaires). Parfois, une surinfection bactérienne entraîne une sinusite aiguë purulente. La sinusite maxillaire purulente donne, dans un contexte de fièvre, parfois élevée, persistant au-delà des 3 jours habituels de la rhinopharyngite, une douleur sous-orbitaire continue, pulsatile, souvent unilatérale, accentuée par la tête penchée en avant, associée à un mouchage purulent homolatéral (l'hyperalgie sans mouchage caractérise la sinusite bloquée).

La sinusite aiguë frontale, donne une symptomatologie identique, avec une localisation sus-orbitaire des douleurs. Les sinusites frontales se compliquent plus souvent.

La rhinoscopie retrouve une muqueuse congestive et un écoulement purulent du méat moyen (pour la sinusite maxillaire). La radiographie des sinus (incidences nez-menton plaque et nez-front plaque) montre une opacité totale ou un niveau liquide de la (des) cavité(s) concernée(s) ou une opacité en cadre (photo 2). Si disponible, le scanner des sinus est préférable à la radio. Les infections dentaires favorisent les sinusites maxillaires, habituellement unilatérales dans ce cas.

Photo 2. Sinusite maxillaire bilatérale : radiographie



3.3. Sinusite aiguë sphénoïdale

Elle se manifeste essentiellement par des douleurs profondes rétro-orbitaires irradiant vers la périphérie du crâne. Ces douleurs, au premier plan, sont tenaces, insomniantes, non calmées par les antalgiques habituels et associées à une rhinorrhée postérieure coulant sur la paroi postérieure du pharynx (signe du rideau). Au niveau 3, l'imagerie de référence est le scanner car la radiographie de profil pour visualiser le sinus sphénoïdal est souvent prise en défaut. Le risque majeur est la thrombose du sinus caverneux. Les bactéries responsables peuvent être *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis*, mais aussi *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* dans cette localisation. La sinusite sphénoïdale requiert une association antibiotique parentérale.

3.4. Sinusite purulente

Lors d'une sinusite purulente, un prélèvement à visée bactériologique peut être réalisé par aspiration directe du pus au niveau du méat moyen (lieu de drainage des sinus maxillaires, frontaux et ethmoïdaux). Les principaux germes responsables de sinusites purulentes communautaires sont *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, puis *Moraxella catarrhalis* ; streptocoque A et anaérobies sont rares, ainsi que *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* (sinusite ethmoïdale ou sphénoïdale). Les sinusites nosocomiales (intubation nasotrachéale) sont dues à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* et autres bacilles Gram négatif.

Les complications peuvent être orbitaires (abcès, cellulite, compression oculaire), méningo-encéphaliques (méningite, abcès cérébral ou extra-dural, empyème sous-dural) et thrombo-emboliques (thrombophlébite cérébrale). Des épisodes infectieux répétés, insuffisamment traités ou entretenus par des facteurs prédisposants (dents, allergie, polypose nasosinusienne, pollution, tabagisme…) peuvent conduire à une sinusite chronique maxillaire et/ou frontale. L'identification du germe est importante pour adapter l'antibiothérapie.

Pour les sinusites frontales ou maxillaires, l'antibiothérapie n'est indiquée que devant la persistance ou l'importance des symptômes évoquant une sinusite purulente, notamment en cas de symptômes et fièvre persistants au-delà de 4 jours. La durée du traitement est de 7 à 10 jours. Les antibiotiques recommandés sont les mêmes que pour l'otite moyenne aiguë (OMA) purulente. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués ; les corticoïdes peuvent être utilisés en cure courte (3 à 5 jours, prednisone 0,5-1 mg/kg/jour) en cas de sinusite aiguë hyperalgique.

En cas d'échec du traitement médical, une ponction de sinus peut s'avérer nécessaire.

4. Otites

4.1. Otite moyenne aiguë (OMA)

Elle est définie comme une inflammation aiguë de l'oreille moyenne.

L'OMA purulente est définie par l'existence d'un épanchement purulent ou mucopurulent dans la caisse du tympan. De nombreuses OMA sont d'origine virale, déclenchées par une rhinopharyngite contiguë : OMA congestives. La surinfection bactérienne est impliquée dans le processus inflammatoire dans 60 à 70 % des cas. *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* sont les bactéries le plus fréquemment retrouvées, mais le pneumocoque est associé à un risque de complications plus élevé. Les autres bactéries retrouvées sont *Moraxella catarrhalis*, et plus rarement *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Staphylococcus aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, anaérobies.

L'OMA est surtout une pathologie pédiatrique consécutive aux nombreuses infections virales rhinopharyngées de l'enfance, moins fréquente après 6 ans.

L'OMA congestive, la plus fréquente, est une inflammation de l'oreille moyenne contemporaine d'une rhinopharyngite (tympan rosé-rouge en raison de la congestion, hypervascularisation, avec reliefs osseux conservés). C'est une infection virale qui guérit spontanément en même temps que la rhinopharyngite.

Dans certains cas, l'otite évolue vers l'OMA purulente. Dans les suites d'une rhinopharyngite aiguë, apparaissent fièvre, otalgies pulsatiles à prédominance nocturne, parfois hypoacousie. Des signes généraux non spécifiques peuvent s'y associer, tels que des troubles digestifs (refus alimentaire, diarrhée) ou une modification du comportement (irritabilité). Dans les formes très évoluées, un écoulement de pus traduit une perforation spontanée du tympan. Chez le tout jeune enfant, les signes sont souvent peu évocateurs, l'otite doit être systématiquement recherchée par examen du tympan à l'otoscope.

Différentes phases d'évolution sont observables :
- l'OMA purulente précoce (tympan rouge bombé, avec des reliefs osseux disparus) ;
- l'OMA purulente perforée (tympan perforé avec éventuel écoulement).

La paracentèse à visée diagnostique n'est indiquée que devant une OMA purulente du nourrisson de moins de 3 mois, en cas d'otite récidivante, de mastoïdite ou d'échec du traitement probabiliste. Un prélèvement doit être systématiquement réalisé pour examen bactériologique afin d'adapter l'antibiothérapie.

La grande majorité des OMA purulentes guérissent spontanément. La guérison spontanée est plus fréquente dans les OMA peu symptomatiques (le plus souvent dues à *Haemophilus influenzae*) et chez l'enfant de plus de 2 ans. Les complications s'observent plus souvent lors des OMA très symptomatiques (le plus souvent dues au pneumocoque) et chez l'enfant de moins de 2 ans.

Ainsi, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'antibiothérapie est indiquée d'emblée devant toute OMA purulente.

En revanche, chez l'enfant de plus de 2 ans, il est recommandé de ne traiter d'emblée que les OMA très symptomatiques avec fièvre élevée > 38,5 °C et douleurs importantes. Chez l'enfant de plus de 2 ans avec une OMA purulente peu fébrile et peu douloureuse, un traitement symptomatique suffit avec réévaluation de l'enfant à 48-72 heures.

Les complications surviennent dans les suites d'OMA purulente dont le traitement est inapproprié : méningites purulentes, mastoïdite, thrombophlébite cérébrale, abcès du cerveau, otites moyennes récidivantes et otite chronique avec risque de perte auditive (photo 3). Les antalgiques et antipyrétiques (salicylés, paracétamol) sont utiles. Toutefois, tout traitement auriculaire est proscrit lorsque le tympan est ouvert.

Le traitement antibiotique est prescrit pour une durée de 8 jours chez l'enfant de moins de 2 ans, de 5 jours chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte. Il faut tenir compte des niveaux de résistance observés localement. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline restent habituellement sensibles à l'amoxicilline (alors qu'ils sont souvent intermédiaires ou résistants aux céphalosporines orales de 2e ou 3e génération). La résistance des pneumocoques aux macrolides peut être élevée dans certains pays (voir le chapitre « Résistance aux antibactériens ») :

- antibiotique de 1re ligne : amoxicilline (enfant : 80 à 90 mg/kg/jour, en 2 à 3 prises orales ; adulte : 2 à 3 g/jour en 2 ou 3 prises) ;
- en cas d'échec (souvent dû à un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline), la dose d'amoxicilline peut être augmentée à 150 mg/kg/jour en 3 prises ;
- en cas d'allergie, macrolide : érythromycine (25-50 mg/kg/jour en trois prises) ou cotrimoxazole (30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en deux prises) ou l'association érythromycine-sulfafurazole (figure 2) ;
- dans certaines situations (exemple : OMA due à un *Haemophilus* ou *Moraxella* résistant à l'amoxicilline) : association amoxicilline-acide clavulanique (enfant : 80 mg/kg/jour en 3 prises ; adulte : 2 à 3 g/jour en 2 ou 3 prises) ;
- la ceftriaxone en intramusculaire (50 mg/kg/jour x 3 jours) doit être réservée pour le traitement des rares souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline ou d'*Haemophilus* résistant à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Photo 3. Otite chronique avec perforation tympanique

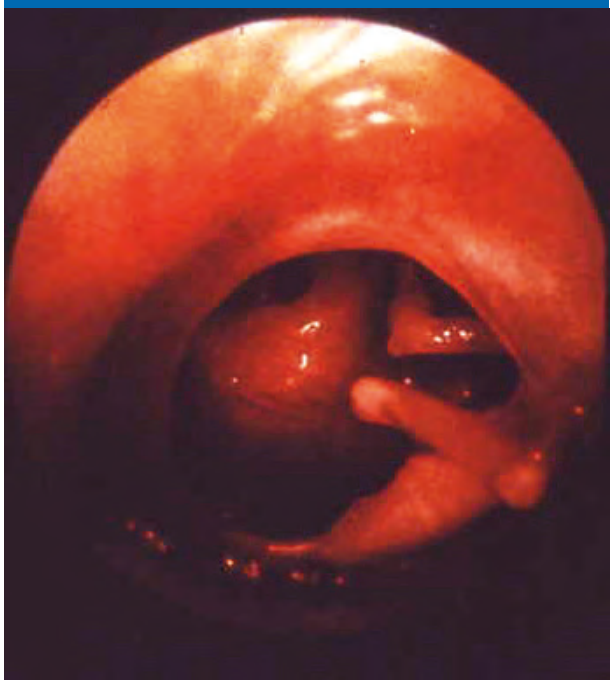
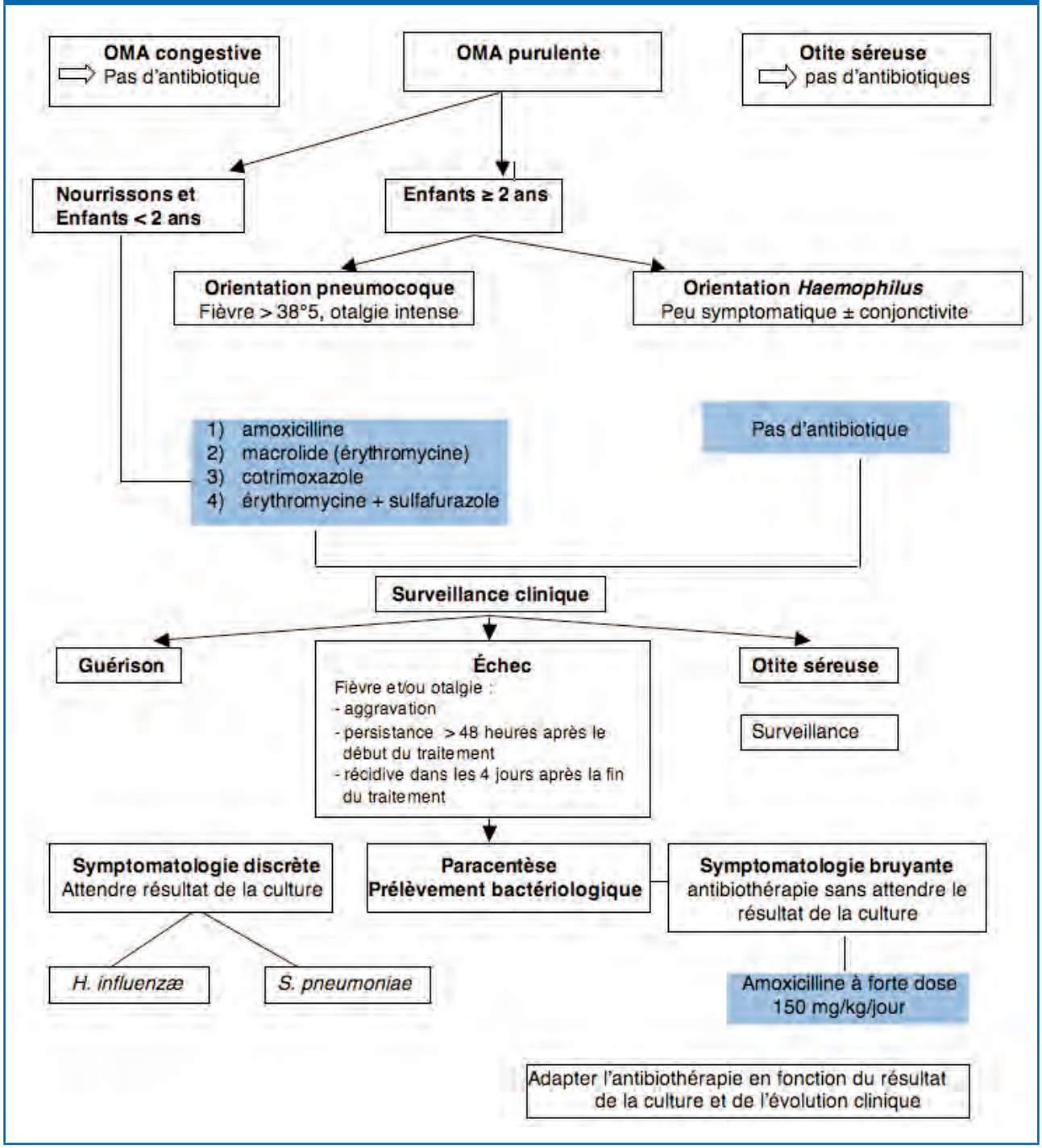


Figure 2. Traitement antibiotique de l'otite moyenne aiguë purulente dans les centres de soins de niveau 2 ou 3

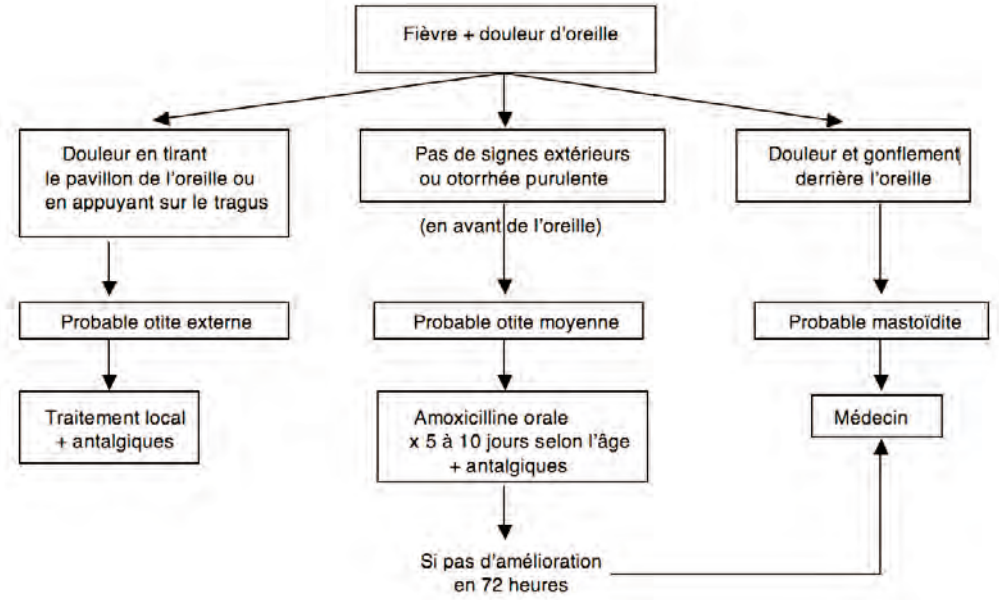


4.2. Otite externe

L'otite externe est l'infection du conduit auditif externe. Elle se traduit par des douleurs insomniantes. Ces douleurs sont exacerbées par la pression du tragus et la traction du pavillon.

Le traitement est local (antibiotiques, antiseptiques). En l'absence de visualisation du tympan, ne pas utiliser de gouttes locales potentiellement ototoxiques (figure 3).

Figure 3. Conduite à tenir devant une douleur d'oreille (niveau 1)



5. Rhinosclérome

Le rhinosclérome est une affection granulomateuse chronique du rhinopharynx due le plus souvent à un bacille Gram négatif : *Klebsiella rhinoscleromatis*. La transmission interhumaine est faible et s'établirait par contact direct avec les sécrétions nasales. Elle atteint préférentiellement les adultes jeunes, exceptionnellement les enfants. Le diagnostic est suspecté devant toute rhinite chronique hypertrophique survenant en zone d'endémie : Afrique de l'Est et centrale, Égypte, Afrique du Nord. La maladie débute par une rhinite banale, évoluant vers une rhinorrhée purulente fétide croûteuse, parfois une épistaxis. La muqueuse de la cloison nasale apparaît hypertrophiée, parsemée de granulations. Ces granulations prolifèrent de proche en proche, progressant au sein d'un tissu qui devient scléreux. Ces exubérances de consistance pierreuse peuvent obstruer les fosses nasales et faire saillie à l'orifice des narines (photo 4). L'affection reste le plus souvent localisée aux narines, mais une extension est possible, d'une part, vers le larynx jusqu'aux hiles bronchiques et, d'autre part, en profondeur vers les tissus mous et le massif osseux facial. L'évolution s'étale sur plusieurs années. Dans des stades avancés, les lésions peuvent être très mutilantes. L'examen anatomopathologique est spécifique, montrant un granulome avec de grands histiocytes spumeux contenant le germe. Le traitement comporte une antibiothérapie prolongée de 6 à 8 semaines. Les tétracyclines représentent l'antibiotique de choix. Le germe est aussi sensible à la streptomycine, au cotrimoxazole et à la rifampicine.

Photo 4. Rhinosclérome



6. Rhinosporidiose

Elle est due à un champignon, *Rhinosporidium seeberi*, dont le réservoir est l'eau stagnante, responsable de lésions granulomateuses de la sphère ORL.

La maladie est peu fréquente, endémique en Inde, au Sri Lanka, en Argentine et au Brésil et sporadique dans les autres pays tropicaux. Les ruraux travaillant dans les rizières ou en contact avec le sable sont des personnes à risque.

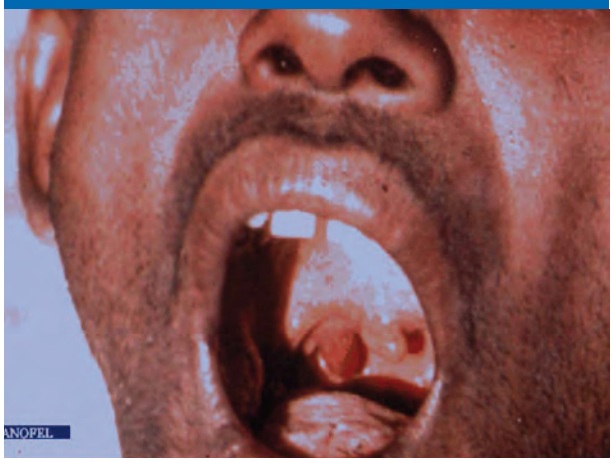
Au cours de la forme nasale, forme la plus fréquente, les patients se plaignent de sensation de corps étranger nasal ou de rhinorrhée. La rhinoscopie objective des maculo-papules puis des lésions polypoïdes rougeâtres, friables, saignant facilement, prédominant au niveau de la partie postérieure des fosses nasales. Progressivement leur extension postérieure obstrue le pharynx et le larynx et l'extension antérieure permet de visualiser directement les polypes au niveau des narines.

Plus rarement sont observées des localisations au niveau de la cavité buccale (photo 5), du conduit auditif, des paupières, des organes génitaux, de la région ano-rectale.

L'examen mycologique direct montre la présence de spores à paroi épaisse. L'examen anatomo-pathologique montre des sporanges remplis d'endospores. *R. seeberi* n'est pas cultivable.

Le traitement repose sur l'ablation chirurgicale ou l'électrocoagulation.

Photo 5. Rhinosporidiose de la cavité buccale
(ANOFEL 4. E. Drouhet. Unité de Mycologie. Institut Pasteur. Paris)



7. Conidiobolomycose

En milieu tropical, l'inhalation de spores du champignon *Conidiobolus conoratus* (zygomycète, Entomophtorale) dont le réservoir est l'humus peut entraîner des lésions chroniques de la muqueuse nasale se manifestant initialement par un sentiment de corps étranger et par des épistaxis. Les lésions sont nodulaires, ligneuses et peuvent s'étendre aux sinus, au pharynx, au palais et à la face réalisant un faciès dit « en groin », ou « de tapir » (photo 6). L'examen mycologique direct objective des filaments à parois fines. La culture confirme le diagnostic. Le traitement repose sur l'amphotéricine B (risque de toxicité rénale) et le kétoconazole (risque de toxicité hépatique) (voir les chapitres « Antifongiques » et « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 6. Conidiobolomycose
(ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie. CHU de Nice)



8. Autres infections tropicales de la sphère ORL

Le rhinosclérome, la rhinosporidiose et la conidiobolomycose sont à différencier des leishmanioses cutanéo-muqueuses, de la tuberculose, de la lèpre, de la syphilis tertiaire des tréponématoses non vénériennes et d'autres mycoses tropicales profondes comme la paracoccidioïdomycose.

Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, l'« Halzoun » est provoqué par la fixation de nymphes de *Linguatula serrata* (pentastome) au niveau du pharynx après !a consommation de foie cru d'ovin ou de caprin contaminé. Une toux, une dyspnée, une dysphonie ou des hémoptysies mènent à examiner l'arrière gorge et à identifier les larves qui se détachent après administration d'anesthésiques locaux ou sont extraites mécaniquement.

En Amérique centrale et aux Antilles, ces mêmes symptômes peuvent être dus à la fixation dans les voies aériennes supérieures de l'homme de *Syngamus sp.*, helminthe animal parasitant l'homme à l'état adulte. Cette syngamose est diagnostiquée par l'examen ORL ou la recherche d'œufs dans les expectorations ou les selles. Le traitement repose sur les benzimidazolés (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Les myiases sont répandues dans tous les pays tropicaux. Le développement des asticots dans les fosses nasales ou les conduits auditifs peut conduire à de graves infections et à une dissémination cérébrale fatale.

Une sangsue aquatique des animaux, *Limnatis linotica*, répandue dans le pourtour de la Méditerranée, peut contaminer l'homme après la boisson d'eau contaminée. En se fixant dans la sphère ORL, elle entraîne des signes mineurs (pharyngite, épistaxis, anémie) mais sa localisation au niveau des voies aériennes inférieures peut provoquer une dyspnée sévère.

Les corps étrangers (petits objets, perles, graines) des fosses nasales et surtout des conduits auditifs externes sont fréquemment la cause d'infections chez les enfants des pays tropicaux. Leur extraction sous rhinoscopie ou otoscopie permet la guérison.

Le carcinome du rhinopharynx est diagnostiqué par l'examen anatomo-pathologique. Ce cancer fréquent en Asie est induit par le virus EBV. La tumeur du Burkitt est plus souvent de localisation maxillaire qu'ORL. Elle touche surtout l'enfant africain et est aussi induite par le virus EBV (voir le chapitre « Infections tropicales et cancer »).

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (OMS) :
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/fr/

Infections respiratoires basses

- Chaque année, 4 millions de décès sont attribués dans le monde à une infection respiratoire aiguë (IRA). Ces décès sont dus essentiellement aux IRA basses (IRAb) qui tuent surtout les enfants de moins de 5 ans. Les IRA représentent 20 % de la mortalité infantile. Elles sont la première cause mondiale de mortalité à cet âge.
- Dans les pays en développement, chaque enfant de moins de 5 ans fait 4 à 8 épisodes d'IRA par an, représentant 50 % des causes de fréquentation des structures de santé par les enfants.
- Trois quarts des IRA sont « hautes » et 1/4 des IRA sont « basses » (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).
- Les IRAb sont les plus graves et rassemblent les épiglottites, les laryngites, les trachéites, les bronchites, les bronchiolites et surtout les pneumonies ainsi que les broncho-pneumonies.
- À côté des IRAb rapidement mortelles ou rapidement guéries spontanément ou avec l'aide d'antibiotiques, habituellement sans séquelles, des infections respiratoires basses se présentent sous forme subaiguë ou chronique : tuberculose, mycoses profondes et parasitoses pulmonaires. La mise en évidence de l'agent pathogène y est alors fondamentale afin de choisir un traitement spécifique limitant la mortalité et les séquelles.
- L'infection par le VIH étant souvent révélée par une pneumopathie et l'incidence de la tuberculose étant élevée dans les pays tropicaux, la sérologie VIH et la recherche de BK dans les crachats sont des examens à associer systématiquement au bilan étiologique des infections pulmonaires.

1. Infections respiratoires aiguës basses (IRAb)

- L'incidence des IRAb reste élevée autant dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées. Elles sont une cause importante de consultations et de prescriptions souvent inappropriées et injustifiées d'antibiotiques notamment au cours de la grippe.
- Le contrôle des IRAb est une des priorités de l'OMS pour réduire la mortalité infantile.
- Au cours de la prise en charge, il est important de préciser la nature bactérienne de l'infection justifiant alors une antibiothérapie. L'isolement de l'agent causal étant difficile et la preuve de son rôle pathogène incertaine, le diagnostic étiologique est surtout présomptif notamment au niveau 1 (dispensaires) de la pyramide sanitaire (voir le chapitre « PCIME »).
- Des examens complémentaires simples permettent une adaptation des traitements et la prise en charge des cas graves aux niveaux de référence 2 et 3 : centres de santé de référence (CSR) du district sanitaire, hôpitaux régionaux (province) ou nationaux (CHU).

1.1. Épidémiologie. Étiologies

À titre d'exemple, les IRAb ont représenté 8,3 % des hospitalisations dans le service de pneumologie de Bamako en 2000 et 28,8 % des motifs d'hospitalisation à Bobo Dioulasso en 1998.

1.1.1. Micro-organismes responsables des IRAb

- Les virus influenza A, Influenza B, para-influenza et le VRS sont responsables de bronchites virales.
- La prépondérance des microorganismes responsables d'infections respiratoires basses (tableau 1) varie selon l'âge, le terrain et les régions. Au cours des IRAb, le pneumocoque prédomine chez les adultes ; chez les enfants, le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et le virus respiratoire syncytial (VRS) sont les agents les plus fréquents. Au cours du SIDA, le pneumocoque, le bacille de Koch et *Pneumocystis jiroveci* sont surtout en cause.
- Des pathogènes particuliers sont répandues dans certaines zones : *Burkholderia pseudomallei* et *Penicillium marneffei* en Asie, *Histoplama duboisii* en Afrique, *Histoplasma capsulatum* en Amérique Latine. La légionellose touche surtout les personnes âgées ou immunodéprimées. Les virus de la grippe sont cosmopolites et infectent l'adulte comme l'enfant.

Tableau 1. Principaux micro-organismes responsables d'infection respiratoires basses		
Bactéries	**Virus**	**Champignons**
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Klebsiella pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* *Bordetella pertussis* *Coxiella burnetti* Bactéries anaérobies Entérobacteries Bacille de Koch Leptospires *Nocardia* sp.	Virus respiratoire syncytial *Myxovirus para influenzae* Morbillivirus Adenovirus Enterovirus *Myxovirus influenzae* *Herpesviridae* Certains arbovirus et virus des fièvres hémorragiques (Hantavirus)	*Histoplasma duboisii* et *H. capsulatum* *Aspergillus* sp. *Pneumocystis jiroveci* *Cryptococcus neoformans* *Penicillium marneffei* **Parasites** *Paragominus* sp. *Echinoccocus granulosus* Migrations larvaires Bilharzies

1.1.2. Facteurs de risque d'IRAb

- Adulte : broncho-pneumopathie chronique, tabagisme, alcoolisme, insuffisance rénale/hépatique, âge > 65 ans.
- Enfant : petit poids de naissance, malnutrition protéino-énergétique, carence en vitamine A, cardiopathie congénitale, bas niveau socio-économique.
- Adulte et enfant : tabagisme passif, pollution, hémoglobinoses, VIH-SIDA, mucoviscidose, chimiothérapies, bas niveau socio-économique.
- Personne vivant avec le VIH : lymphocytes CD4 < 200 cellules/mm^3, antécédents de pneumonie ou de bactériémie à pneumocoque, hypo albuminémie.

1.2. Physiopathologie

- Les micro-organismes contaminent les voies respiratoires essentiellement par voie aérienne et rarement par bactériémie.
- L'adhésion aux cellules respiratoires est nécessaire à l'expression de leur pathogénicité.
- La destruction des cils de l'épithélium (virus, pneumocoques, *H. influenzæ*), la nécrose cellulaire et l'inflammation qui en résultent sont responsables des symptômes généraux (fièvre) et locaux (obstruction des voies respiratoires au cours des laryngites et des épiglottites, expectoration de mucus et de débris cellulaires, hémoptysies). Les troubles de la diffusion gazeuse alvéolaire et l'obstruction des bronchioles sont responsables de l'hypoxie, de l'hypercapnie, de la dyspnée puis au maximum d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- Les défenses naturelles sont mécaniques (toux, filtration de l'air par les voies aériennes supérieures, cils), chimiques (mucus, surfactant alvéolaire) et immunologiques (macrophages alvéolaires, polynucléaires, immunoglobulines dont les IgA de surface, lysosyme, cytokines, immunité à médiation cellulaire…). Le réflexe de déglutition protège de l'inhalation d'aliments par fausse route. L'altération de ces mécanismes de défense favorise les infections respiratoires basses.

1.3. Prise en charge des IRAb

L'objectif est de reconnaître les signes fonctionnels, d'évaluer la gravité, de juger de la nécessité d'une antibiothérapie et d'un transfert éventuel du patient vers un niveau supérieur de la pyramide sanitaire.

1.3.1. Signes fonctionnels

En faveur d'une IRAb : fièvre, toux (avec ou sans expectoration), dyspnée, douleur thoracique (sensation de déchirement, brûlure inspiratoire ou lors de la toux).

- Épiglottite de l'enfant : début brutal, fièvre élevée, dysphagie, hypersalivation, bradypnée inspiratoire, dysphagie, stridor, toux rare et claire, voix claire, asphyxie.

- Laryngite sous glottique de l'enfant : début progressif, bradypnée inspiratoire, dyspnée intense, toux et voix rauques ou éteinte, absence de dysphagie, fièvre en règle peu élevée, rhinopharyngite fréquente, état général conservé.
- Laryngite striduleuse de l'enfant : apparition brutale de signes de laryngite aiguë de durée brève, apnées et cyanoses brèves et récidivantes, fièvre peu élevée ou absente, rhume, voix et toux rauque.
- Laryngite diphtérique (croup) : dyspnée, voix éteinte, fausses membranes pharyngées, hypotension.
- Trachéite ou bronchite : toux sèche, brûlures thoraciques, expectoration purulente en cas de surinfection, fièvre inconstante, râles bronchiques.
- Bronchiolite de l'enfant : dyspnée expiratoire, wheezing (sifflement respiratoire), tirage, râles sibilants ou sous crépitants.
- Pneumonie ou bronchopneumonie (tableau 2) : début brutal, toux, douleur thoracique, tachypnée, tirage (forme grave), fièvre modérée ou élevée, râles crépitants, parfois syndrome de condensation (matité, abolition des murmures vésiculaires, augmentation des vibrations vocales, souffle tubaire), syndrome pleurétique (matité, abolition des murmures vésiculaires et des vibrations vocales).

Tableau 2. Définition clinique et classification OMS des pneumonies de l'enfant

Pneumonie commune	Pneumonie sévère
Toux et difficulté pour respirer et fréquence respiratoire accélérée : > 50/mn pour enfant de 2 mois à 1 an > 40/mn pour enfant de 1 à 5 ans et pas de tirage ni de stridor et pas de signe de gravité	Toux et difficulté pour respirer et tirage ou stridor et au moins un signe de gravité chez l'enfant de 2 mois à 5 ans : - incapacité de téter le sein - vomissement - convulsions - léthargie ou coma

1.3.2. Signes de gravité

Ils sont à rechercher devant toute IRAb, notamment chez l'enfant.

La prise en charge est une urgence, elle est assurée au niveau des centres de santé de référence, des hôpitaux régionaux ou nationaux (tableau 3).

Tableau 3. Signes de gravité au cours de l'IRAb

Enfant	Adulte
Cyanose Polypnée > 70/mn si < 5 ans > 50/mn si > 5 ans Tirage/stridor (laryngite, epiglottite, trachéite) Incapacité de boire (pneumonie, bronchiolite, sepsis) Convulsion Somnolence Hypothermie < 35,5 °C Malnutrition sévère (signes infectieux atypiques, mortalité x 2 à 3)	Âge > 65 ans Maladie sous-jacente Fréquence respiratoire > 30/mn Choc Atteinte multiviscérale Atteinte de plusieurs lobes Leucopénie

1.3.3. Diagnostic différentiel des IRAb

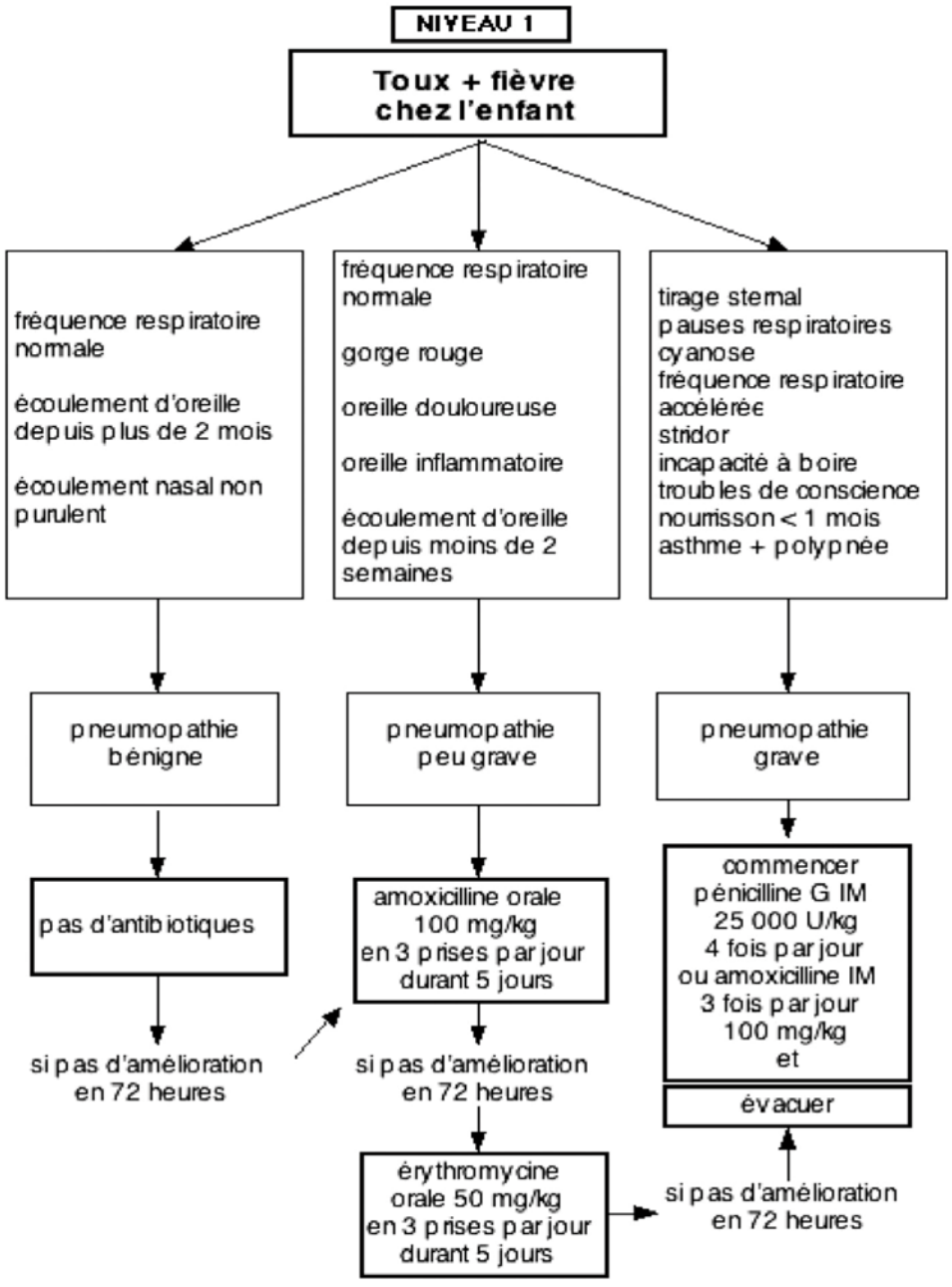
Il se pose surtout pour les enfants.

- Corps étrangers des voies respiratoires (monnaie, cacahuète, fruit du jujubier, graines…) : signes de laryngite, stridor mais absence de fièvre, interrogatoire de l'entourage révélateur, IRA traînante.
- Paludisme : les symptômes d'IRA étant souvent intriqués à ceux du paludisme, le frottis-goutte épaisse, le test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme ou le traitement présomptif du paludisme sont nécessaires en zone d'endémie devant des troubles respiratoires fébriles. Il s'agit soit de signes respiratoires trompeurs au début de l'accès palustre (toux, fièvre) soit d'œdèmes pulmonaires au cours des paludismes graves, lésionnels ou provoqués par l'excès d'apport hydrique parentéral.

1.3.4. Prise en charge des IRAb de l'enfant au niveau 1 de la pyramide sanitaire

- Elle repose sur la capacité du personnel des dispensaires à reconnaître des syndromes fébriles, à évaluer leur gravité et à choisir des traitements standardisés en s'aidant d'arbres décisionnels simples et validés (figure 1). L'objectif général de cette prise en charge est de réduire la mortalité infanto-juvénile.
- Du fait de l'absence d'examens complémentaires à ce niveau, le traitement est présomptif.
- Choix des antibiotiques : il correspond à la liste nationale des médicaments essentiels élaborée en tenant compte de la prévalence locale de l'antibiorésistance, en particulier des pneumocoques et d'*H. influenzae* (tableau 5). Cette liste est donc révisable en fonction de l'épidémiologie des résistances (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »).
  - cotrimoxazole *per os* 2 fois/j : antibiotique le moins cher, large spectre, activité partielle sur le paludisme (inefficacité sur *P. vivax*) mais accroissement constant des résistances des pneumocoques.
  - amoxicilline *per os* 3 fois/j : plus chères que le cotrimoxazole ; nombreuses souches de pneumocoques résistant aux ß-lactamines (tableau 5) et nombre de souches d'*H. influenzae* b résistant aux amino-pénicillines en croissance,
  - erythromycine *per os* 3 fois/j : en 2e intention en cas d'échec des ß-lactamines, active sur les bactéries intracellulaires.
  - thiamphénicol *per os* 3 fois/j : bon marché, actif sur les bactéries intra et extra cellulaires mais augmentation des résistances, contre-indication chez le nourrisson et le prématuré (syndrome gris).
- En l'absence de signes de gravité, la durée de traitement antibiotique est de 5 jours (la limitation à 3 jours est à évaluer).
- Traitement associés :
  - chez l'enfant de moins de 5 ans : traitement antipaludique en zone d'endémie et éducation de l'entourage (hydratation, renutrition), traitement d'une diarrhée associée en utilisant les sels de réhydratation orale (SRO), vitamine A *per os* ;
  - en cas de température > 39 °C : paracétamol *per os* 20 mg/kg/j en 4 prises ;
  - en cas de convulsions chez l'enfant : diazépam *per os* 1 mg/kg/j en 4 prises ;
  - en cas de wheezing ou de détresse respiratoire : épinéphrine sous-cutanée (0,01 mg/kg) ou aérosols de salbutamol (100 µg/kg/nébulisation).
- En cas de signes de gravité initiaux : initiation du traitement (1 dose d'antibiotique *per os*) et transfert du patient au niveau 2 ou 3.

Figure 1. Arbre décisionnel de prise en charge de la toux fébrile chez l'enfant au niveau périphérique



1.3.5. Prise en charge des IRAb de l'enfant et de l'adulte au niveau 2 et 3 (CSR et hôpitaux nationaux)

Interrogatoire et examen

Ils précisent la chronologie des signes fonctionnels, les facteurs de risques en fonction du terrain et d'expositions particulières (tableau 4), les vaccinations à jour, une notion d'épidémie, les signes physiques pulmonaires et généraux ainsi que les signes de gravité (tableau 3).

Tableau 4. Risques d'infection respiratoire en fonction du terrain et de l'exposition	
Terrain/exposition	**Infection respiratoire**
Infection par le VIH-SIDA Immunodépression Longue corticothérapie Neutropénie	Tuberculose Pneumonie à pneumocoque Cryptococcose Pneumocystose, toxoplasmose Aspergillose Nocardiose
Insuffisance cardiaque	Pneumopathies bactériennes
Asplénie fonctionnelle, splénectomie, hémoglobinoses	Pneumopathies à pneumocoque, à *H. influenzae*, salmonelloses
Exposition à un patient ayant une toux chronique ou une tuberculose	Tuberculose
Tabagisme actif ou passif	Infection respiratoire
Troubles de la conscience	Inhalation
Exposition respiratoire à des particules - végétales - minérales(silicose, asbestose, bérylliose)	Aspergillose Pénicilliose Pneumopathies bactériennes dont tuberculose
Exposition aux animaux	Rickettsioses, coxiellose Ornithose Histoplasmose Brucellose Leptospirose Poumon éosinophile
Contact avec l'eau douce	Bilharziose Leptospirose
Ingestion d'aliments crus ou mal cuits	Paragonimose Poumon éosinophile (*Larva migrans*)
Séjour en réanimation	Pneumopathie nosocomiale
Prise récente d'antibiotiques (fluoroquinolones)	Résistance des pneumocoques

Examens complémentaires

Ils permettent d'améliorer le diagnostic étiologique (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

- Numération-formule sanguine : hyperleucocytose/polynucléose en faveur d'une infection bactérienne, éosinophilie orientant vers une parasitoses, leucopénie, monocytose vers une virose.
- Radiographie thoracique :
  - bronchite : absence de signes radiologiques ou accentuation de la trame hilaire (virus) ;
  - pneumopathie interstitielle : infiltrats diffus, mal systématisés et souvent bilatéraux, pleurésie rare (virus, mycoplasme, *Chlamydiae pneumoniae*) ;
  - pneumopathie alvéolaire : opacité homogène, le plus souvent systématisée et unilatérale ; pleurésie fréquente (pneumocoque) ;
  - broncho-pneumonie : association d'images interstitielles et alvéolaires diffuses, accentuation des hiles (virose) ; bulles, pneumothorax (staphylocoque) ;
  - abcès : images cavitaires (anaérobies, staphylocoque, amœbose) ;
  - infiltrat, caverne, adénopathies médiastinales (tuberculose, histoplasmose) ;

- pleurésie : opacité de la grande cavité à concavité supérieure, comblement d'un cul de sac, scissurite, opacité localisée.

- Frottis-mince et goutte épaisse ou TDR du paludisme : systématiques en zone d'endémie de paludisme en cas de fièvre, ils contribuent au diagnostic différentiel et à dépister les associations paludisme-pneumopathies.
- Hémocultures, surtout utiles pour le diagnostic des pneumococcies, des salmonelloses et l'évaluation de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (tableau 5).
- Recherche rapide d'antigènes spécifique dans les excrétas utile au diagnostic de la légionellose, de la pneumococcie et de l'aspergillose.
- Les sérologies des Legionella, leptospires, *Chlamydiae*, *Coxiella* et *Mycoplasma* ont un intérêt limité par les délais d'obtention des résultats. Elles ne doivent pas retarder le traitement présomptif. Au cours des mycoses pulmonaires tropicales souvent subaiguës, leur contribution au diagnostic est importante.
- Gaz du sang : ils permettent, devant une hypoxie/hypercapnie, de guider l'indication de l'oxygénothérapie ou de la ventilation assistée. Une hypoxie alors qu'il y a peu de symptômes évoque une pneumocystose,
- Examen cytobactériologique des crachats : son intérêt est limité sauf en cas de culture pure de pneumocoque ou de la présence d'éléments parasitaires et mycosiques (tableaux 6 et 7).
- Recherche de BK dans les crachats : systématique en l'absence d'amélioration d'une pneumopathie malgré un traitement antibiotique ou en cas de suspicion de VIH-SIDA.
- Au niveau 3, la broncho-aspiration, l'aspiration pharyngée, la ponction aspiration pulmonaire ou le lavage broncho-alvéolaire permettent d'identifier les micro-organismes pathogènes par examen direct, immuno-fluorescence ou culture.

Tableau 5. Diminution de la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques

La diminution de sensibilité est due à la modification des protéines de membrane (PLP) des pneumocoques, cible des ß-lactamines, sous la pression antibiotique : l'adjonction d'acide clavulanique en cas de baisse de sensibilité est donc inutile

Pneumocoque sensible	CMI de la pénicilline < 0,06 mg/l
Pneumocoque intermédiaire	CMI de la pénicilline > 0,06 mg/l ≤ 2 mg/l
Pneumocoque résistant	CMI de la pénicilline > 2 mg/l
Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)	CMI de la pénicilline > 0,06 mg/l

La résistance de *S. pneumoniæ* à la pénicilline est croisée avec toutes les ß-lactamines
Les taux de résistances aux macrolides, cotrimoxazole et cyclines sont plus élevés chez les PSDP

Tableau 6. Résultats de l'examen microscopique du frottis d'expectoration
Après coloration de Gram, numération des cellules et classement sur au moins 10 champs (selon Bartlett)

Classe	Nombre de cellules par champ		Interprétation
	Epithéliales	Leucocytes	
1	> 25	< 10	Contamination par la salive (cellules épithéliales du pharynx) : refaire un prélèvement
2	> 25	10 à 25	
3	> 25	> 25	Prélèvement inflammatoire (nombreux leucocytes) : mise en culture
4	10 à 25	> 25	
5	< 10	> 25	
	Macrophages		Origine basse des sécrétions
	Candida et *Aspergillus*		Fréquents : peu de signification

Tableau 7. Coloration de Gram guidant l'antibiothérapie initiale des pneumonies		
Aspect et coloration des bactéries dans les expectorations	**Pathogène probable**	**Traitement présomptif en attendant les résultats de la culture**
Coccies Gram positif	Diplocoques : probablement *S. pneumoniae* Coccies en amas : probablement *S. aureus*	Amoxicilline ou ceftriaxone Oxacilline ou ciprofloxacine
Cocco-bacilles Gram négatif	Avec des capsules : probablement *H. influenzae*	Amoxicilline, ceftriaxone ou ciprofloxacine
Bacilles Gram négatif	Ressemble aux entérobactéries Ressemble aux pyocyaniques	C3G + aminoside Ticarcilline + tobramycine

Traitement présomptif

- Le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures et la voie orale est, si possible, privilégiée.
- En l'absence des signes de gravité : amoxicilline *per os* (100 mg/kg/j en 3 prises/j) et évaluation clinique à 48-72 heures de traitement. En l'absence d'amélioration : association d'érythromycine *per os* (50 mg/kg/j en 3 prises/j) ou remplacement par une fluoroquinolone active sur les pneumocoques *per os* (lévofloxacine : 500 mg/j).

Durée minimale du traitement : 5 jours.

- Chez le sujet porteur d'une comorbidité, un sujet âgé, en cas de suspicion de pneumopathie d'inhalation, le premier choix porte sur l'association *per os* amoxicilline + acide clavulanique (1 g x 3/j).
- Formes graves : pénicilline G IV 100 000 U/kg/j (maxi 20 millions U/j) en perfusion de 4 heures en 3 ou 4 perfusions/j.
- Isolement aux hémocultures d'un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (tableau 5) : augmentation de la dose d'amoxicilline ou traitement par cefotaxime IV (100 mg/kg/j en 3 injections/j) ou ceftriaxone IM (50 mg/kg/j sans dépasser 2 g en une injection quotidienne).
- Si échec : suspecter une tuberculose, réévaluer les facteurs de risques (conditions environnementales, terrain) faisant suspecter un pathogène particulier, évoquer une pneumocystose chez le sujet porteur d'une quelconque forme d'immunodépression.

Oxygénothérapie aux niveaux 2 et 3

- Elle est délivrée à partir de bouteilles industrielles ou médicales ou d'un concentrateur par cathéter naso-pharyngien sans humidificateur (meilleur rendement que le cathéter nasal) ou par lunettes avec humidificateur (meilleure tolérance et adaptation chez l'enfant) ou par masque (risque d'accumulation de CO_2).
- Principale indication : enfants de moins de 2 mois avec signes d'hypoxie, de gravité ou d'anémie : 0,3 à 0,5 l/ min pour les moins de 2 mois, 1 l/mn pour les plus grands.

Ventilation assistée au niveau 3

- La surinfection des voies respiratoires par des bacilles Gram négatif et des anaérobies est fréquente au cours de la ventilation assistée et la mortalité dépasse souvent 80 % en milieu tropical.
- En milieu hospitalier, la surinfection par les anaérobies est fréquente au décours d'une fausse route liée à la mauvaise position du patient ou à l'occasion de l'alimentation du patient par les accompagnants (voir le chapitre « Infections nosocomiales »).

2. Infections respiratoires basses subaiguës ou chroniques

- La prolongation des signes respiratoires fait suspecter avant tout une tuberculose et justifie la recherche répétée de BK dans les crachats ainsi qu'un dépistage du VIH.
- Selon le terrain (immunodéprimé en particulier) et la zone géographique, les infections respiratoires basses subaiguës ou chroniques font rechercher l'aspergillose (voir paragraphe 4.7.1), la paragonimose (voir paragraphe 4.6.1), la mélioïdose, la nocardiose et l'actinomycose ou des mycoses profondes plus rares comme l'histoplasmose, la cryptococcose ou la pénicilliose.

3. Infections laryngées, trachéales et bronchiques

3.1. Epiglottite de l'enfant

- L'infection de l'épiglotte (au-dessus des cordes vocales) est fréquente, surtout chez le petit enfant. Elle complique souvent une rhinopharyngite banale. *Haemophilus influenzae* de type b en est la principale étiologie.
- La bradypnée inspiratoire est le signe cardinal (voir paragraphe 1.3.1). Le mal de gorge est habituel. L'enfant se penche en avant, incapable d'avaler sa salive.
- La gorge ne doit pas être examinée à la recherche de la classique épiglotte « cerise rouge » en raison du risque d'arrêt respiratoire.
- Aucun examen ne sera entrepris avant d'avoir assuré la liberté des voies aériennes.
- Le traitement est débuté au niveau 1 par l'amoxicilline à la dose de 100 mg/kg IM puis l'enfant est transféré demi assis vers un centre de niveau 3 où la radiographie de profil met en évidence l'épiglotte tuméfiée « de la taille d'un pouce d'adulte ». Une hyperleucocytose et des hémocultures positives confirment le diagnostic. La ceftriaxone IM (50 mg/kg durant 10 à 15 jours) est le traitement de référence (fréquence des souches d'*H. influenzae* sécrétrices de ß-lactamase) parfois associée à l'intubation et à la ventilation mécanique.
- La prévention est la vaccination contre *H. influenzae* b.

3.2. Laryngites virales

- La laryngite sous glottique virale est due à des virus (*Myxovirus parainfluenzae*, rhinovirus, adénovirus, VRS, entérovirus, virus de la rougeole). Elle est fréquente, surtout chez le jeune enfant.
- Le début est progressif, souvent associé à une rhinopharyngite banale, puis s'installent une bradypnée inspiratoire et une toux rauque. La voix est rauque ou éteinte, il n'y a pas de dysphagie. La fièvre est en règle peu élevée et l'état général est conservé (voir paragraphe 1.3.1).
- Le traitement est symptomatique (aérosols, déxaméthasone IM en cas de forte dyspnée) et les antibiotiques sont inutiles. L'intubation est exceptionnellement nécessaire.
- Les diagnostics différentiels sont chez l'enfant les corps étrangers, et chez l'enfant et l'adulte la diphtérie (croup).
- Chez l'adulte, la persistance de signes de laryngite mène à rechercher un cancer laryngé ou une tuberculose laryngée.

3.3. Laryngite striduleuse de l'enfant

- Cette laryngite spasmodique est un épisode transitoire, bénin mais alarmant, parfois récidivant, souvent nocturne, de dyspnée aiguë au cours des rhinopharyngites virales ou de la phase catarrhale de la rougeole, survenant chez le jeune enfant (1-3 ans).
- Elle se traduit par une dyspnée aiguë nocturne de survenue brutale. L'enfant reste apyrétique. La voix est rauque ou éteinte (voir paragraphe 1.3.1).
- Le traitement repose sur la réalisation d'une atmosphère humide, les aérosols, les compresses chaudes sur la gorge ou une injection de corticoïde qui entraînent une régression en moins de 48 heures.

3.4. Trachéite

- La trachéite est l'inflammation de la trachée associée ou non à une laryngite ou à une bronchite distale. Isolée elle est d'origine virale mais des trachéites bactériennes aiguës s'observent chez l'adulte et l'enfant (*S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus*), justifiant un traitement par la ceftriaxone.
- Les douleurs sus-sternales et la toux sont les principaux signes (voir paragraphe 1.3.1). L'œdème des muqueuses et des sécrétions abondantes peuvent entraîner une obstruction des voies aériennes.
- La trachée peut être envahie, comme le larynx, par des fausses membranes au cours de la diphtérie.

3.5. Bronchite aiguë

- Infection fréquente d'origine le plus souvent virale (rhinovirus, coronavirus, virus parainfluenzae, coxsackies A et B, ECHO), elle survient dans un contexte épidémique.
- Elle est marquée par une toux douloureuse peu fébrile et une expectoration muqueuse (voir paragraphe 1.3.1). Il n'y a pas de signes radiologiques pathologiques mais tout au plus une accentuation de la trame hilaire. L'évolution est habituellement favorable sans traitement. Une antibiothérapie par macrolide ou amoxicilline + acide clavulanique n'est nécessaire qu'en cas de surinfection bactérienne (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) marquée par une expectoration devenant purulente et de la fièvre.
- La prolongation de la toux fait suspecter une coqueluche.
- Les virus responsables de bronchites peuvent entraîner, surtout chez l'enfant, des trachéo-bronchites et des broncho-pneumonies graves.
- En l'absence de vaccination antidiphtérique, il faut rechercher une diphtérie.
- *Aspergillus fumigatus* peut entraîner, chez les éleveurs de volailles et les grainetiers, des bronchites muco-membraneuses obstruant les grosses bronches. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de filaments mycéliens dans les expectorations.

3.6. Surinfection des bronchites chroniques

- La bronchite chronique est l'inflammation chronique des bronches évoluant progressivement et inéluctablement vers la réduction des débits aériens par obstruction : broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). La mesure du débit expiratoire (VEMS) par spirométrie permet d'évaluer sa gravité. Le stade ultime est une insuffisance respiratoire obstructive hypoxique et hypercapnique. Elle est favorisée par le tabagisme, la pollution, l'inhalation de polluants domestiques ou professionnels, les infections respiratoires répétées et les conditions socio-économiques défavorables.
- La surinfection de cette bronchopathie chronique est fréquente, marquée par l'augmentation de la dyspnée expiratoire, du volume des expectorations, surtout de leur caractère purulent (triade d'Anthonisen), parfois de fièvre et de signes de gravité (tableau 8). La surinfection se fait par des bactéries saprophytes des voies aériennes basses, nombreuses chez le bronchitique chronique (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) : il est donc difficile d'attribuer l'infection à ces bactéries quand elles sont retrouvées par l'examen cytobactériologique des expectorations.
- Toutes les exacerbations de BPCO ne nécessitent pas un traitement antibiotique :
  - en l'absence de dyspnée ou de dyspnée d'effort isolé : pas d'antibiothérapie ;
  - en cas de dyspnée d'effort et d'expectoration franchement purulente, verdâtre : antibiothérapie probabiliste per os par amoxicilline ou céphalosporine de 2e génération (cefpodoxime-proxétil) ou macrolide ou pristinamycine ;
  - en cas de dyspnée de repos : amoxicilline-acide clavulanique *per os* ou céphalosporine de 3e génération parentérale (céfotaxime IV ou ceftriaxone IM) ou fluoroquinolone anti-pneumococcique *per os* (lévofloxacine) ;
  - la durée du traitement est de 5 à 10 jours selon l'antibiotique utilisé.
- La persistance d'une fièvre sous traitement justifie la réalisation d'une radiographie thoracique dans l'hypothèse d'une pneumonie.
- La présence de signes cliniques de gravité (tableau 8) justifie un transfert vers le niveau 3 (hôpital de référence) où la surveillance gazométrique est possible (gravité si SpO_2 < 90 %, hypoxémie < 55 mmHg, hypercapnie > 45 mmHg et acidose/pH < 7,35).

- Traitements associés : bronchodilatateurs *per os* ou en aérosols, corticothérapie courte, oxygénothérapie.
- Prévention : éviction des causes favorisantes, vaccination contre la grippe et les pneumocoques.

Tableau 8. Signes cliniques de gravité au cours d'une exacerbation de BPCO	
Signes respiratoires	Dyspnée de repos, cyanose, polypnée > 25/mn, respiration abdominale et/ou par muscles respiratoires accessoires
Signes cardiovasculaires	Tachycardie > 110/mn, hypotension, marbrures, œdèmes des membres inférieurs, troubles du rythme
Signes neurologiques	Agitation, confusion, obnubilation, astérixis, coma

3.7. Bronchiolite du nourrisson

Cette virose fréquente, due au VRS, est pandémique mais sujette à des variations saisonnières (augmentation en saison des pluies en zones tropicales). Le VRS est la cause de la majorité des infections respiratoires et de la majorité des décès par infection respiratoire chez l'enfant en milieu tropical.

4. Pneumopathies infectieuses

4.1. Pneumopathies bactériennes cosmopolites

4.1.1. Tuberculose

Toute infection respiratoire qui dure doit faire suspecter une tuberculose et inciter à rechercher des BK. Toute recherche de BK en milieu tropical doit être couplée à un dépistage du VIH.

4.1.2. Pneumonie à pneumocoque

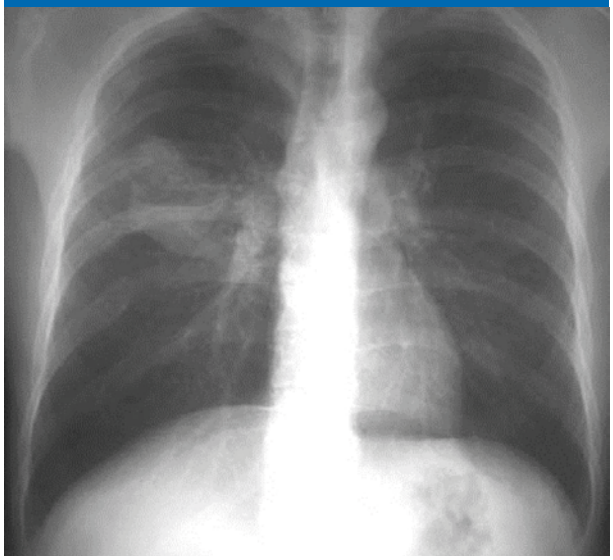
- En milieu tropical, elle est responsable de la majorité de la mortalité par atteinte pulmonaire de l'enfant de moins de 5 ans et une cause principale de décès des patients infectés par le VIH (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »)
- Chez le sujet âgé, la mise en évidence d'anomalies auscultatoires localisées, même couplées à l'existence d'anomalie radiologique, est subordonnée à la qualité de l'examen clinique. L'auscultation en décubitus sensibilise la détection de crépitants dans le poumon déclive.
- La radiographie thoracique s'impose en cas de suspicion de pneumonie.
- *Streptococcus pneumoniae* est un saprophyte du rhino-pharynx. Il se transmet par voie aérienne à partir de porteurs sains. L'infection du poumon est endogène et n'est pas contagieuse.
- Elle est plus fréquente et/ou plus grave sur certains terrains (tableau 9).

Tableau 9. Facteurs favorisant la fréquence et/ou la gravité de la pneumonie à pneumocoque	
Infections virales lésant l'appareil ciliaire	Infection par le VIH (CD4 < 200/mm^3)
Tabagisme	Ethylisme
Obstacles bronchiques (BPCO, cancers)	Insuffisances rénale et hépatique
Fausses routes	Splénectomie et asplénie fonctionnelle de la drépanocytose
Suites d'opération chirurgicale	Neutropénie
Ages extrêmes de la vie	Déficit en complément
Diabète	

- Le début est classiquement brutal : point de côté, frissons, température élevée, toux sèche, parfois expectoration sanguinolente (« crachat rouillé »), herpès labial, subictère et splénomégalie modérée.
- L'examen physique du patient objective une matité thoracique, une diminution du murmure vésiculaire, une augmentation des vibrations vocales (syndrome de condensation), des râles crépitants et parfois un souffle tubaire.

- Chez le sujet âgé, la symptomatologie est trompeuse à type de confusion, de dyspnée ou d'aggravation d'une pathologie préexistante. Les pneumonies des bases, diaphragmatiques, se manifestent par des douleurs abdominales.
- Les examens complémentaires pratiqués aux niveaux 2 et 3 permettent seuls un diagnostic de certitude :
  - l'image radiologique pulmonaire typique est une opacité alvéolaire segmentaire ou lobaire homogène, non rétractile à limites nettes (photo 1). Une réaction pleurale minime est fréquente ;
  - l'hémogramme montre une hyperleucocytose avec polynucléose ;
  - l'examen cytobactériologique des crachats est contributif s'il montre une prédominance de pneumocoques ;
  - les hémocultures sont souvent la seule possibilité d'identifier le pneumocoque et de tester sa sensibilité aux antibiotiques (tableau 5).

Photo 1. Pneumonie à pneumocoques (CMIT)



- Les critères de gravité d'IRAb sont systématiquement recherchés (tableau 3) de même qu'un terrain favorisant (tableau 4). Il faut y ajouter l'atteinte de plusieurs lobes, d'autres organes que le poumon, une leucopénie, une forte hyperleucocytose, des hémocultures positives (surtout au cours du VIH-SIDA) et le retard à la prise en charge.
- Des complications sont à craindre en cas de tare et de traitement tardif ou inefficace : abcès pulmonaire, SDRA, péricardite purulente, méningites, arthrite ou hépatite.
- Traitement :

  Il repose sur une antibiothérapie précoce, adaptée et sur l'évaluation de la sévérité, des comorbidités à risque de décompensation et du contexte social.
  - Niveau 1 : traitement présomptif d'une IRAb (figure 1).
  - Niveaux 2 et 3 : amoxicilline 1 g x 3/j chez l'adulte durant 5 à 7 jours. La disponibilité de génériques de fluoroquinolones antipneumococciques autorise leur usage au niveau 2 et 3 de la pyramide sanitaire du fait de la résistance croissante des pneumocoques à la pénicilline.

  En cas de localisation extra-pulmonaire : 300 000 UI/kg/j de pénicilline G en perfusion continue durant 10 jours.

  En cas de souche de sensibilité diminuée à la pénicilline : ceftriaxone IM (50 mg/kg/jour) sans dépasser 2 g/j durant 10 jours.
- Prévention : vaccination des sujets à risque (drépanocytaires homozygotes) par le vaccin contre les pneumocoques dont la durée de protection est d'environ 3 ans.

4.1.3. Pneumonie à *Haemophilus influenzae*

- Saprophyte du rhino-pharynx des enfants, *H. influenzae* se transmet par voie aérienne. Les souches capsulées sont responsables de formes invasives.
- *H. influenzae* b est responsable de pneumopathies (350 000 décès/an dans le monde), de méningites et d'infections ORL. Les enfants de moins de 1 an sont les principaux sujets à risque. La pneumopathie est rare après l'âge de 5 ans.
- La symptomatologie clinique est voisine de celle des pneumococcies et la prise en charge est similaire au niveau 1 (paragraphe 1.3.4 et figure 1).
- L'émergence de résistances à l'ampicilline et au cotrimoxazole justifie la prescription initale d'amoxicilline + acide clavulanique ou de C3G aux niveaux de référence. L'efficacité sur *H. influenzae* des nouvelles fluoroquinolones antipneumocoques justifie aussi leur usage au niveau 2 et 3.
- Le vaccin conjugué anti-Hib assure une protection individuelle (nourrissons) et collective (réduction du portage rhino-pharyngé).

4.1.4. Pneumopathies atypiques

- Elles ont en commun un aspect radiologique fait d'images interstitielles (photo 2), réticulo-nodulaires, souvent hilo-phréniques ou en « verre dépoli » (coxiellose) avec parfois des épanchements pleuraux. Des images alvéolaires sont cependant possibles.

Photo 2. Pneumopathie « atypique »



- Les viroses respiratoires sont fréquemment en cause. Habituellement bénignes chez l'adulte jeune, elles sont évoquées devant un contexte d'épidémie de virose respiratoire, une conjonctivite associée, des adénopathies périphériques évoquant un adénovirose. Une évolution favorable est la règle. La pneumopathie de la grippe et de la rougeole peut être grave chez l'enfant, particulièrement en cas de malnutrition et chez la femme enceinte. Le VRS est, chez le petit enfant, plus souvent responsable de bronchiolite que de pneumopathie (voir le chapitre « Viroses respiratoires »).
- Les principales bactéries responsables de pneumopathie atypiques sont les mycoplasmes, les *Chlamydiae*, Coxiella, chez les jeunes adultes et les professions exposées aux animaux, le bacille de la coqueluche et les légionelles (tableau 10).
- Chez les immunodéprimés, on évoque une pneumocystose, une cryptococcose ou une cytomégalovirose pulmonaire (voir les chapitres « Infection par le VIH et SIDA » et « Infections par le CMV et l'EBV »).
- Les signes fonctionnels sont peu spécifiques (fièvre et toux, fièvre isolée, dyspnée fébrile, aggravation d'un état pathologique sous-jacent) de même que les signes physiques (râles sous-crépitants) en dehors des

signes extra pulmonaires qui ont une valeur d'orientation (myalgies, troubles digestifs et neurologiques des légionelloses, myringite des infection à mycoplasme) (tableau 10).

- Les examens complémentaires n'ont d'intérêt que pour les formes graves transférées aux niveaux 2 et 3 : sérologies des légionelles, des chlamydiæ et de la coxiellose, lavage broncho-alvéolaire, identification des antigènes ou des virus de la grippe, du CMV, des légionelles.
- Traitement : devant des signes cliniques très évocateurs et un terrain en faveur de pneumopathie atypique, un traitement par les macrolides ou les cyclines est institué sinon il s'agit, au niveau de la prise en charge périphérique, du traitement de 1re intention d'une pneumopathie (amoxicilline) et d'une permutation par un macrolide en l'absence d'amélioration à l'évaluation du 3e jour (figure 1).

Tableau 10. Caractéristiques des pneumopathies atypiques bactériennes

Bactéries	Contamination	Terrain	Symptômes particuliers	Diagnostic	Traitement
Mycoplasma pneumoniae	Aérienne Interhumaine	Enfants Adultes jeunes	Myringite bulleuse, atteinte neurologique, arthrite, érythème polymorphe, anémie hémolytique	Sérologie	Macrolides Cyclines x 15-21 j
Chlamydiae pneumoniae	Aérienne Interhumaine	Tous âges	Pharyngite	Sérologie	Cyclines Macrolides x 10-15 j
C. psittaci (ornithose-psittacose)	Aérienne Perroquet Perruche Pigeon volaille	Eleveurs d'oiseaux	Eruption, splénomégalie, arthralgies, épistaxis, adénopathies médiastinales, cytolyse hépatique	Sérologie	
Coxiella burnetti	Aérienne ou digestive par bovins, ovins, caprins, rongeurs	Eleveurs	Myalgies, hépato-splénomégalie, hépatite granulomateuse	Sérologie	Cyclines Fluoroquinolones x 21 j

4.1.5. Légionellose

- Due à un bacille Gram négatif intra cellulaire, elle touche surtout les vieillards, les immunodéprimés (SIDA), les cancéreux, les fumeurs, les éthyliques, les patients atteints par des maladies respiratoires ou cardiaques chroniques.
- La contamination aérienne se fait par les aérosols (climatisation, poussières des travaux, eau chaude contaminée).
- Aux signes respiratoires de pneumonie s'associent des myalgies, des troubles digestifs et neurologiques (confusion, céphalées), signes évocateurs permettant de débuter un traitement présomptif par macrolide en l'absence de moyens de diagnostic biologique.
- La pneumonie s'étend souvent à deux lobes et peut se compliquer de pleurésie et de détresse respiratoire.
- Les signes biologiques sont évocateurs : hyperleucocytose, polynucléose, hyponatrémie, élévation de la créatinine, des transaminases et des CPK.
- La recherche d'antigènes de Legionella sérotype type I par un test rapide dans les urines est spécifique mais inconstamment positive. Le diagnostic rétrospectif peut être obtenu par la réalisation de deux sérologies itératives. L'augmentation par 4 des titres des anticorps est significative. Son intérêt est plus épidémiologique que clinique.

- Le autres méthodes nécessitent un équipement de laboratoire de niveau hospitalier : hémocultures, culture des expectorations, des lavages broncho-alvéolaires ou du liquide pleural, immunofluorescence directe sur les produits pathologiques, sérologie.
- Traitement : érythromycine *per os* 1 g 3 x fois/j seule dans les formes simples ou associée à la rifampicine en cas de forme grave durant au moins 15 jours. Alternatives : fluoroquinolone ± rifampicine ou macrolide + fluoroquinolone.

4.1.6. Nocardiose

Cette infection cosmopolite due à des bactéries telluriques, essentiellement *Nocardia asteroïdes* et *N. brasiliensis*, touche surtout les immunodéprimés et se manifeste dans 75 % des cas par une infection pulmonaire simulant la tuberculose surtout lorsque l'évolution est traînante et que les images radiologiques sont à type de miliaire ou de cavernes (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses »).

4.1.7. Pneumopathies d'inhalation

- Il existe un risque d'inhalation de sécrétions oro-pharyngées, d'aliments et de bactéries qu'ils véhiculent au cours des affections comportant des troubles permanents ou temporaires de la conscience avec en conséquence une atteinte des réflexes nauséeux et de la déglutition (anesthésie, coma, grand âge, maladies neurologiques). Elle peut être communautaire (éthylisme) ou nosocomiale.
- L'infection est polymicrobienne. Les principales bactéries en cause sont les anaérobies (*Bacteroïdes* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptococus* sp., *Peptostreptococcus* sp.), les coccies Gram+ (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), les bacilles Gram - (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., bacille pyocyanique).
- Le diagnostic est évoqué devant la coexistence de troubles de la déglutition et de troubles respiratoires fébriles.
- La radiographie montre le plus souvent une pneumopathie du lobe inférieur droit ; des formes bilatérales sont possibles (photo 3).
- Le prélèvement bronchique distal protégé, s'il est possible, permet d'identifier les bactéries en cause et de pratiquer un antibiogramme.
- L'association d'antibiotiques présomptive doit couvrir prioritairement les staphylocoques, les anaérobies et les bacilles Gram - : amoxicilline + acide clavulanique (1 g IV toutes les 8 heures) ou cefotaxime (1 g IV toutes les 8 heures) + métronidazole (500 mg IV ou PO x 3/j IV ou PO) durant au moins 1 semaine.

Photo 3. Pneumopathie d'inhalation bilatérale



4.1.8. Coqueluche (voir chapitre « Coqueluche »)

4.2. Pneumopathies bactériennes tropicales

4.2.1. Leptospirose pulmonaire

Les leptospiroses sont une cause assez fréquente de SDRA infectieux en milieu tropical.

4.2.2. Salmonelloses pulmonaires

Elles sont surtout observées en cas de déficit immunitaire (SIDA) et d'hémoglobinopathie.

4.2.3. Charbon pulmonaire

Bacillus anthracis, responsable de cette pneumopathie suraiguë spontanément mortelle après inhalation de spores, est un agent de bioterrorisme (tableau 11. Voir le chapitre « Charbon »).

4.2.4. Peste pulmonaire

Cette pneumonie suraiguë hémorragique est contagieuse et nécessite un isolement respiratoire strict (tableau 11. Voir le chapitre « Peste »).

Tableau 11. Principales pneumopathies bactériennes tropicales

Maladie	Agent pathogène	Pneumopathie	Autres localisations	Diagnostic	Traitement
Leptospiroses	*Leptospira interrogans surtout L. ictero-hemorragiae*	Aiguë : opacités floconneuses, infiltrats, hémoptysies, SDRA	Méningite Néphrite Hépatite	Examen direct Culture sang / LCR / urines / LBA, PCR Sérologie	Pénicillines C3G cyclines
Salmonelloses	*Salmonella sp.*	Abcès, pleurésie, pneumonie, fistules, SDRA	Digestives Os Vésicule biliaire	Hémocultures Culture du pus	Amoxicilline Cotrimoxazole Fluoroquinolone C3G Chloramphénicol
Charbon	*Bacillus anthracis*	Suraiguë : condensations, élargissement médiastinal, ± pleurésie hémorrragique	Intestinales Méningite Hépatite Septicémie	Hémocultures ± toxinémie en ELISA PCR	Pénicilline Doxycycline Ciprofloxacine
Peste	*Yersinia pestis*	Suraiguë : infiltrats et excavations Hémoptysies SDRA	Adénopathies suppurées (bubon)	Culture des crachats Hémocultures Test rapide	Streptomycine et cyclines (C3G, phénicolés, fluoroquinolone, cotrimoxazole)
Mélioïdose	*Burkholderia pseudo-mallei*	Broncho-pneumonies aiguës Abcès Hémoptysies SDRA	Abcès possibles au niveau de la peau, du foie, de la rate et de la plupart des organes	Culture des crachats et des pus Hémocultures	Phase aiguë : Ceftazidime ou carbapénèmes Amoxiclav Puis : Cotrimoxazole + doxycycline ou amoxiclav

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

4.2.5. Mélioïdose pulmonaire

Les pneumopathies sont les localisations les plus fréquentes et les plus graves de la mélioïdose. Les rechutes sont fréquentes (voir le chapitre 82 « Mélioïdose »).

4.3. Pneumopathies virales

4.3.1. Grippe humaine et grippe aviaire (voir le chapitre « Viroses respiratoires »).

4.3.2. Pneumopathies à Hantavirus

- Ces virus de la famille des *Bunyaviridae* transmis à l'homme par contact avec des rongeurs sont responsables en milieu tropical soit de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (virus Hantaan et Séoul en Asie), soit de pneumopathies graves (virus du groupe Sin Nombre).
- En dehors du virus Sin Nombre proprement dit, observé aux Etats Unis et au Canada, responsable de pneumopathie sévères, des virus voisins responsables de cas sporadiques ou d'épidémies de pneumopathies sont observés en Amérique du Sud rurale : virus Juquitiba au Brésil, Laguna negra au Paraguay, Lechiguana en Argentine, Andes en Argentine et au Chili.
- La contamination se fait par contact ou aérosol avec des excrétas infectés de rongeurs du Nouveau Monde (sous famille des *Sigmodontinae*).
- La répartition de la maladie est fonction de la répartition et du volume de la population de rongeurs ruraux, influencés par les facteurs climatiques.
- Après une incubation d'une à deux semaines, l'infection par ces virus entraîne une fièvre, des douleurs abdominales, des myalgies, une dyspnée puis des signes d'œdème aigu du poumon cliniques et radiologiques, une insuffisance respiratoire et un choc pouvant entraîner la mort. Les hémorragies et l'atteinte rénale sont peu fréquentes.
- Le diagnostic biologique repose sur la capture d'IgM spécifiques en ELISA, la séroneutralisation ou la PCR.
- La ribavirine est peu efficace au cours des hantaviroses pulmonaires ; la létalité peut dépasser 50 %.

4.3.3. Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS)

4.4. Bronchopneumonies

Graves surtout chez les enfants, elles se caractérisent par la multiplicité des foyers infectieux, l'altération de l'état général et le risque de décompensation cardio-vasculaire.

4.4.1. Bronchopneumonies virales

Elles sont dues au VRS, à *Myxovirus para-influenzae*, aux Herpesvirus, au coronavirus du SRAS, à la grippe humaine et aviaire, à la rougeole et à la varicelle graves. Les risques sont la détresse respiratoire et la surinfection bactérienne marquée par une rechute brutale de la fièvre, de la toux, des douleurs thoraciques, de la dyspnée, une expectoration ramenant des crachats purulents ou sanglants justifiant une antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique, C3G).

4.4.2. Bronchopneumonies bactériennes

Elles sont dues à *S. pneumoniae* et à *H. influenzae*, à la diphtérie, à la coqueluche grave ou à une contamination nosocomiale en réanimation (entérobactéries, pyocyanique, staphylocoques).

4.4.3. Staphylococcies pulmonaires

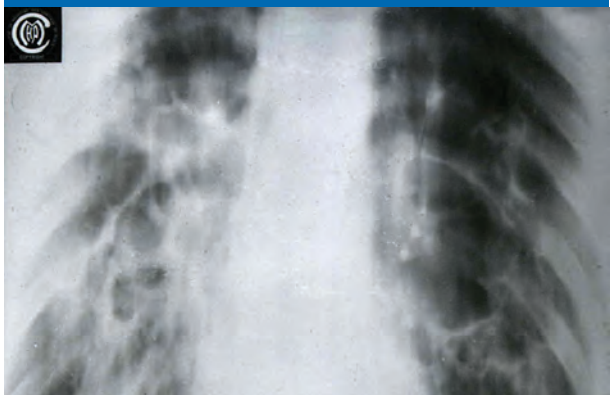
Chez le nourrisson

Elles se manifestent par de la fièvre, des douleurs abdominales, une dyspnée et une détresse respiratoire. La radiographie thoracique montre des opacités alvéolaires évoluant vers la formation de bulles (photo 4), parfois par un épanchement pleural dont l'intérêt est de permettre la recherche du staphylocoque dans le liquide de ponction et un antibiogramme.

Complications : SDRA, pyo-pneumothorax par rupture de bulles, choc infectieux.

Traitement : antibiothérapie parentérale anti staphylococcique, exsuflation des pneumothorax, drainage.

Photo 4. Staphylococcie bulleuse du poumon (tomographie)



Au décours d'une virose respiratoire

La surinfection staphylococcique est marquée par une reprise brutale de la fièvre et de la toux, par des douleurs thoraciques, une dyspnée, une expectoration qui devient purulente ou sanglante, parfois un collapsus.

Chez les hospitalisés

Des lésions pneumoniques disséminées surviennent spontanément ou sont des localisations pulmonaires de septicémies. La présence de staphylocoques dans les hémocultures au cours d'une pneumopathie est plus en faveur d'une septicémie avec localisations secondaires pulmonaires que d'une infection primitive du poumon.

4.4.4. Bronchopneumonie tuberculeuse

Elle peut simuler radiologiquement une bronchopneumonie à pyogène ou virale et justifie de rechercher des BK dans les crachats devant tout aspect de broncho-pneumonie (photo 5, voir le chapitre « Tuberculose »).

Photo 5. Bronchopneumonie tuberculeuse



4.5. Images cavitaires et opacités arrondies du poumon

4.5.1. Abcès du poumon à pyogènes

Il réalise une opacité cerclée épaisse avec typiquement un niveau hydro-aérique (photo 6).

- Les principales bactéries en cause sont les anaérobies, le staphylocoque doré, les streptocoques, les entérobactéries, les bactéries hospitalières multirésistantes. L'abcès est souvent plurimicrobien.

- Le contexte est celui d'un syndrome infectieux avec une expectoration purulente, fétide, parfois de survenue brutale et abondante (vomique par ouverture de l'abcès dans un bronche), d'une hyperleucocytose à polynucléaires, d'un terrain à risque : éthylique, immunodéprimé, vieillard alité, troubles de la conscience, ventilation assistée.
- Les bactéries sont recherchées dans les expectorations, les prélèvements broncho-pulmonaires et par les hémocultures.
- Le traitement présomptif repose, durant au moins 3 semaines, sur l'amoxicilline-acide clavulanique ou sur l'association C3G + métronidazole ou clindamycine + aminoside ou fluoroquinolone en cas d'infection communautaire et sur les ß-lactamines actives sur les pyocyaniques en cas d'infection nosocomiale, associées au métronidazole et éventuellement à une fluoroquinolone. Le drainage chirurgical de l'abcès ou d'un empyème pleural secondaire est parfois nécessaire.

Photo 6. Abcès du poumon à pyogènes



4.5.2. Abcès amibien du poumon

Il est dû à *Entamoeba histolytica*. C'est la complication la plus fréquente de l'abcès amibien du foie. Sa symptomatologie associe, en plus des symptômes de l'abcès amibien du foie, une douleur thoracique, une dyspnée, une hémoptysie et de la toux. Il peut survenir une pleurésie réactionnelle.

4.5.3. Aspergillose

Elle complique une cavité préexistante et est rarement primitive. Les filaments enchevêtrés d'*Aspergillus* sp. forment une boule dans la cavité, donnant en radiographie le classique aspect « en grelot » (voir le paragraphe 4.7.1).

4.5.4. Pneumopathies à *Klebsiella pneumoniae*

Elles sont plus fréquentes chez les patients dénutris ou alcooliques, de même que les localisations pulmonaires de la nocardiose et des actinomycoses, souvent cavitaires et hémorragiques (voir le chapitre « Actinomycoses et nocardioses »).

4.5.5. Tuberculose

Elle peut se traduire par des cavités uniques ou multiples à parois fines (cavernes) au sein d'infiltrats. La localisation aux sommets est évocatrice (voir le chapitre « Tuberculose »).

4.5.6. Tuberculome

Il se présente comme une ou des opacités arrondies radiologiquement stables ou s'excavant secondairement, à distinguer de l'histoplasmose et des cancers broncho-pulmonaires. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie (voir le chapitre « Tuberculose »).

4.5.7. Kyste hydatique du poumon

Il représente 15 à 40% des localisations hydatiques. La découverte est parfois fortuite, parfois suite à une pneumonie clinique aboutissant à la réalisation d'un cliché thoracique. Rarement le kyste est révélé par une vomique, des douleurs thoraciques et une fièvre traduisant la surinfection de la tumeur parasitaire. Il est évoqué devant un aspect radiologique de masse arrondie en « boulet de canon ». Après une vomique, l'image est celle d'une cavité dans laquelle flotte la formation parasitaire, réalisant une image « en nénuphar ».

4.6. Pneumopathies parasitaires

4.6.1. Paragonimose

- Cette distomatose pulmonaire est répandue en Asie (principale espèce : *Paragonimus westermani*) en Afrique intertropicale (*P. africanus*) et en Amérique du Sud (*P. kellicotti*) (figure 2).
- Le réservoir est constitué de nombreuses espèces animales dont les porcs, les chiens, les félidés et les rongeurs qui hébergent les douves adultes dans leurs bronches. Les œufs rejetés dans le milieu extérieur éclosent et libèrent des larves infestant successivement des mollusques puis des crustacés d'eau douce (crabes, crevettes, écrevisses) chez lesquels elles s'enkystent sous forme de métacercaires. La consommation de ces crustacés contaminés par les animaux réservoirs assure la permanence du cycle parasitaire. L'homme est accidentellement atteint en ingérant des crustacés crus. La prévalence de la paragonimose est donc en relation directe avec les coutumes alimentaires.
- Les douvules libérées dans le tube digestif gagnent par voie trans-tissulaire les bronchioles et y provoquent des dilatations kystiques.
- Les symptômes sont limités à de la toux chronique sans fièvre associée à des douleurs thoraciques et à des expectorations de couleur rouille parfois hémoptoïques.
- La radiographie du thorax objective des opacités nodulaires, des épanchements pleuraux riches en éosinophiles puis des cavernes évoluant vers une fibrose calcifiée du parenchyme et des plèvres (photo 7).
- Le diagnostic repose surtout sur la mise en évidence des œufs dans les crachats et les selles (photo 8), sur la sérologie (arcs spécifiques en immunoélectrophorèse) et accessoirement sur l'hyperéosinophilie. Exceptionnellement les douves adultes sont observées dans les crachats sous forme de « grains de café ».
- La recherche de BK est négative : la tuberculose est le principal diagnostic à éliminer du fait des similitudes cliniques et radiologiques entre tuberculose et paragonimose.
- Un traitement précoce par le praziquantel (25 mg/kg 3 fois par jour pendant 2 jours) permet d'éviter l'évolution vers la fibrose pulmonaire, le cœur pulmonaire chronique, de graves hémoptysies et un retard de croissance chez l'enfant.
- La prévention repose sur la cuisson des crustacés d'eau douce.

Figure 2. Principales zones de répartition de la paragonimose (ANOFEL 4)



Photo 7. Cavités pulmonaires au cours de la paragonimose
(J.G Im. Radiographics 1993)

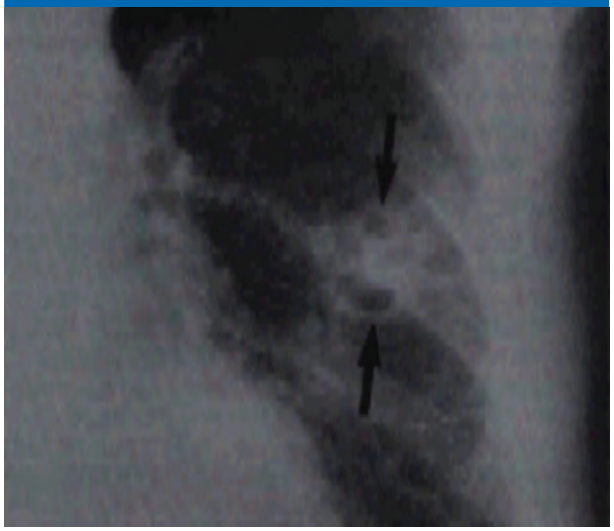
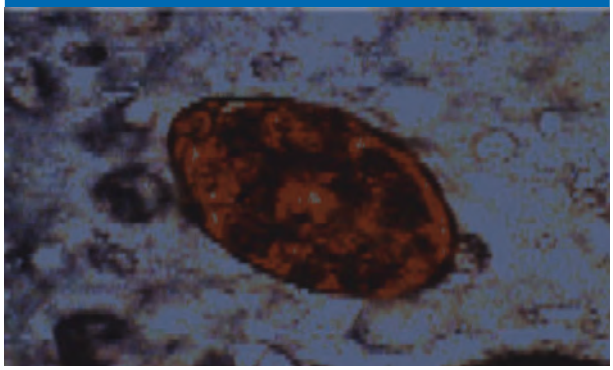


Photo 8. Œuf operculé de Paragonimus dans les crachats (taille : 85-100 microns)



4.6.2. Kyste hydatique du poumon

Il est découvert fortuitement devant un aspect radiologique de masse arrondie ou devant une complication chez un patient résidant ou ayant séjourné en zone d'endémie (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »).

4.6.3. Amœbose pleuro-pulmonaire

Il s'agit le plus souvent d'une complication respiratoire d'un abcès du foie (pleuro-pneumopathie de la base droite, pyo-pneumothorax) que d'un abcès amibien du poumon primitif (infiltrat lobaire puis image d'abcès rattaché à une amœbose par la sérologie amibienne).

4.6.4. Bilharziose pulmonaire

A la phase d'invasion, une pneumonie peut survenir lors du passage des larves dans les poumons. L'auscultation retrouve alors des râles crépitants et sibilants accompagnés d'une éosinophilie sanguine. La forme chronique est due à l'embolisation dans les capillaires pulmonaires d'œufs de *Schistosoma mansoni* ou *S. japonicum* plus souvent que de *S. haematobium* et se manifeste par un granulomatose pulmonaire évoluant progressivement vers la fibrose et le cœur pulmonaire chronique. L'aspect de miliaire du poumon peut poser un problème de diagnostic avec la tuberculose (voir le chapitre « Bilharzioses ou schistosomoses »).

Dans la majorité des cas cette symptomatologie est confondue avec celle d'une pneumonie (tuberculeuse ou non tuberculeuse), d'une crise d'asthme ou d'une hypertension pulmonaire non infectieuse. La résolution de ce syndrome se fait spontanément.

4.6.5. Poumon éosinophile tropical

L'hyperéosinophilie sanguine est constante, des cristaux de Charcot-Leyden sont parfois présents dans l'expectoration (voir le chapitre « Interprétation de la numération sanguine »). Plusieurs mécanismes parasitaires sont en cause (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires ») :

Passage pulmonaire de larves au cours d'impasses parasitaires chez l'homme réalisant un syndrome de *larva migrans* viscérale (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »)

- Les parasites en cause sont *Toxocara canis* du chien, *Toxocara cati* du chat, *Ascaris suum* du porc, *Dirofilaria immitis* du chien, *Trichinella spiralis* des suidés et du cheval, *Gnathostoma* sp. du chat.
- Les symptômes sont une toux, une respiration asthmatiforme, des râles sibilants, souvent une hépato-splénomégalie et à la radiographie des infiltrats et des nodules. La fièvre est inconstante. Ces symptômes peuvent persister plusieurs semaines. Au cours de la trichinose des manifestations thoraciques plus sévères sont possibles : hémoptysie, myocardite, atteinte des muscles respiratoires.

- Le diagnostic, orienté par la forte éosinophilie sanguine, repose sur les sérologies.
- Traitement : albendazole *per os* 15 mg/kg/j x 10-15 j pour la trichinellose, 200-400 mg x 1 j pour l'ascaridiose, diéthylcarbamazine *per os* 2 + 2 cp/j x 21 j pour la toxocarose chez l'adulte et ivermectine *per os* 200 µg/kg x 1 j pour la dirofilariose (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Passage pulmonaire fugace au cours du cycle normal d'un parasite chez l'homme

- Les principaux vers en cause sont *Ascaris lumbricoïdes*, *Stongyloïdes stercoralis*, *Ankylostoma* sp. *Schistosoma* sp. (voir les chapitres « Parasitoses intestinales » et « Bilharzioses »).
- Les signes fonctionnels sont habituellement discrets ou absents contrastant avec l'importance des signes radiologiques à type d'infiltrats labile (syndrome de Löffler).
- L'hyperéosinophilie est maximale quand les infiltrats disparaissent.
- Le diagnostic étiologique repose sur la sérologie (anguillulose, bilharziose) ou la recherche ultérieure d'œufs, de larves dans les selles ou les urines.
- La guérison est spontanée, sans séquelles. Le traitement étiologique est efficace surtout *a posteriori* quand les helminthes adultes sont installés dans leur site définitif : ivermectine *per os* 200 µg/kg x 1 j ou albendazole *per os* 400 mg x 1-3 j (ascaris, anguillules), praziquantel *per os* 40-60 mg/kg x 1j (schistosomes) (voir le chapitre « Antiparasitaires »).
- Deux syndromes sont beaucoup plus sévères :
  - **Le syndrome de Katayama** ou « fièvre de safari » parfois observé lors de la migration des larves de schistosomes, en particulier lors des primo-infections chez les voyageurs, posant le problème d'une fièvre au retour de voyage en milieu tropical. La pneumopathie se traduit radiologiquement par des micronodules, des opacités focales ou un aspect en rayon de miel. La sérologie permet le diagnostic. Ce syndrome doit être différencié de la bilharziose chronique, apyrétique et accompagné d'une faible éosinophilie. Le traitement du syndrome de Katayama est symptomatique (corticoïdes) car le praziquantel n'est pas efficace durant la phase de migration larvaire (voir le paragraphe 4.6.4 et le chapitre « Bilharzioses »).
  - **L'anguillulose maligne** est la dissémination de larves rhabditoïdes d'anguillules dans tout l'organisme, au cours des immunodépressions, de corticothérapies et chez les patients infectés par le HTLV. Des infiltrats pulmonaires massifs peuvent entraîner un SDRA qui, comme l'encéphalopathie, peut être fatal. L'éosinophilie est normale sous corticothérapie. Les larves d'anguillules peuvent être trouvées dans les prélèvements respiratoires. Le traitement repose sur l'arrêt de la corticothérapie, l'ivermectine et la réanimation.

    La gravité de ce syndrome justifie le traitement présomptif de l'anguillulose par l'ivermectine *per os* (200 µg/kg x 1 j à répéter à 2 reprises à 15 jours d'intervalle) ou l'albendazole *per os* (200-400 mg/j x 1-3 j) avant toute corticothérapie.

4.6.6. Poumon éosinophile filarien

- Observé surtout en Asie, il est du aux filarioses lymphatiques humaines (*W. bancrofti*, *B. malayi*) ou aux filaires animales en impasse parasitaire.
- Les signes fonctionnels et radiologiques sont progressifs, pseudo tuberculeux : toux, dyspnée évoluant vers l'insuffisance respiratoire avec hypoxie, hypocapnie et un syndrome restrictif plus qu'obstructif. L'aspect dépoli des poumons évolue vers des micronodules et des infiltrats interstitiels (photo 9).
- Le diagnostic étiologique est évoqué devant la forte éosinophilie, l'augmentation des IgE, et il est confirmé par la sérologie. Il n'y a pas de microfilarémie décelable. Un traitement précoce par l'ivermectine et/ou la diéthylcarbamazine permet d'éviter l'évolution vers une fibrose pulmonaire séquellaire (voir le chapitre « Filarioses »).

Photo 9. Poumon éosinophile filarien



4.7. Mycoses pulmonaires

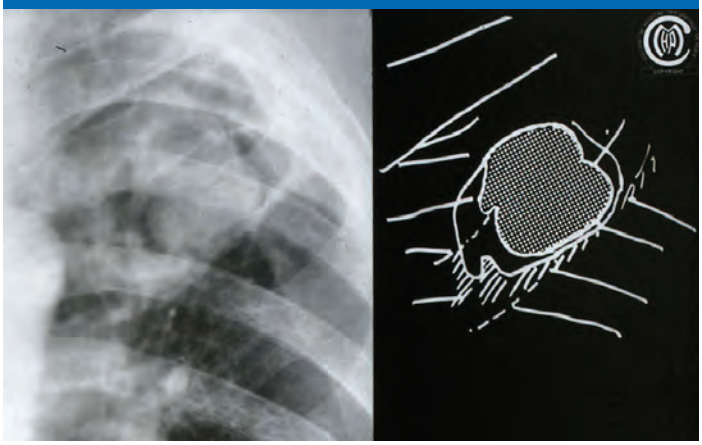
4.7.1. Aspergillose

- Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux cosmopolites répandus dans la nature. *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent incriminée. Les spores inhalées par l'homme ne sont pas pathogènes sauf en cas d'allergie (alvéolites allergiques, asthme aspergillaire), de lésions cavitaires du poumon préexistantes (aspergillome) et chez l'immunodéprimé (aspergillose invasive). Le tropisme des *Aspergillus* pour les vaisseaux explique la fréquence des thromboses, des nécroses et des hémoptysies.
- L'hypersensibilié aux *Aspergillus* se manifeste par de l'asthme, de la toux, des infiltrats pulmonaires labiles d'alvéolites (poumon du fermier), une hyperéosinophilie dans le sang et les expectorations. La sérologie aspergillaire est positive (IgE). L'examen des crachats objective des filaments parfois agglomérés en moules aspergillaires. La prévention repose sur le port de masques protecteurs.

L'aspergillome est la colonisation de cavités pulmonaires (surtout cavernes tuberculeuses mais aussi bronchectasies, emphysème, cancer du poumon, sarcoïdose) par le champignon réalisant un aspect radiologique de nodule pulmonaire entouré ou non d'un croissant gazeux (aspect de « grelot ») (photo 10). Le risque est l'hémoptysie.

- Le diagnostic est assuré par la présence de nombreux filaments dans les expectorations et par la sérologie aspergillaire positive. La recherche d'antigène aspergillaire (galactomannane) est négative.
- Le traitement est chirurgical si les hémoptysies menacent le pronostic vital.

Photo 10. Aspergillome intra-cavitaire du sommet gauche



L'aspergillose pulmonaire invasive touche l'immunodéprimé :
- Les facteurs favorisants sont la neutropénie, les longues corticothérapies, l'utilisation d'immunosuppresseurs en particulier en cas de greffe.
- La toux, la dyspnée, la fièvre, des hémoptysies, une pneumopathie probablement bactérienne résistant aux antibiotiques sont les signes révélateurs.
- La radiographie du thorax et surtout le scanner objectivent typiquement une pneumopathie extensive ou une opacité nodulaire. La présence d'un halo de tonalité intermédiaire entre l'opacité et le parenchyme adjacent est évocatrice. Un croissant gazeux est parfois visible à la phase de sortie de l'agranulocytose.
- L'examen des expectorations ou des prélèvements distaux est évocateur quand il objective des filaments mycéliens septés. La sérologie n'est pas contributive. La recherche d'antigène aspergillaire dans le sang ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire permet le diagnostic mais n'est souvent pas disponible dans les pays tropicaux : la biopsie bronchique distale endoscopique ou la biopsie pulmonaire restent alors les techniques de diagnostic de référence.
- Le traitement classique repose sur l'amphotéricine B : 0,5 à 1 mg/kg en 1 perfusion dans du sérum glucosé durant 4 heures sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. Les dérivés lipidiques d'ampho-B sont très coûteux et le voriconazole est rarement disponible (voir le chapitre « Antifongiques »). Ce traitement est prolongé au moins 2 semaines après la disparition des symptômes et tant que l'immunodépression persiste.
- La prévention repose sur les mesures d'isolement de type air des patients à risque en milieu hospitalier (voir le chapitre « Transmission des infections »).

4.7.2. Atteinte pulmonaires au cours de l'histoplasmoses, de la cryptococcose, de la pénicilliose, de la coccidioïdomycose, de la paracoccidioïdomycose et de la blastomycose (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

4.8. Pneumopathies du fœtus et du nouveau-né

4.8.1. Pneumopathies congénitales

La contamination est transplacentaire, due à la syphilis, à la toxoplasmose ou à des virus (CMV, virus Herpes, rubéole). La pneumopathie fait partie d'un tableau d'infection polyviscérale parfois associée à des malformations fœtales.

4.8.2. Pneumopathies du nouveau-né

Elles sont dues à l'inhalation du liquide amniotique lors du passage de la filière génitale. Les pathogènes habituellement en cause sont les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*), les BGN ou *Chlamydiae trachomatis*.

4.9. Infections pulmonaires au cours du VIH-SIDA

- L'infection pulmonaire est une des manifestations révélatrices de l'infection par le VIH (tableau 12).
- La sérologie VIH est pratiquée devant toute pneumopathie traînante ou récurrente.
- La recherche d'une tuberculose est systématique devant une pneumopathie chez un patient infecté par le VIH.
- La pneumonie à pneumocoques est une cause majeure de décès au cours du SIDA dans les pays tropicaux ; la pneumocystose y est moins souvent identifié que dans les pays du Nord sauf chez l'enfant.
- Des mycoses profondes pulmonaires sont à rechercher en fonction de leur épidémiologie géographique (histoplasmoses, cryptococcose, pénicilliose)
- La chimioprophylaxie par le cotrimoxazole permet de réduire la fréquence des pneumopathies infectieuses (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Tableau 12. Principales étiologies des pneumopathies infectieuses au cours de l'infection par le VIH		
Fréquence	**Pneumopathies**	**Agents pathogènes**
++++	Pneumonie	*Streptococcus pneumoniae*
+++	Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*
+	Pneumocystose	*Pneumocystis jiroveci*
+	Histoplasmose	*Histoplasma capsulatum, H. duboisii*
+ (Asie du Sud-Est)	Pénicilliose	*Penicillium marneffei*
+	Maladie de Kaposi	HHV8
+	Pneumonie à CMV	CMV
±	Nocardiose	*Nocardia* sp.
	Aspergillose invasive	*Aspergillus* sp.

4.10. Prévention et prise en charges des IRAb chez les voyageurs (tableau 13)

- Dans l'hémisphère Sud, la saisonnalité de la grippe n'est pas la même que dans l'hémisphère Nord. Les voyageurs qui se rendent dans des pays de l'hémisphère opposé pendant la saison de la grippe sont donc particulièrement exposés, surtout s'ils n'ont pas acquis un certain degré d'immunité du fait d'une infection récente ou par des vaccinations régulières.
- Les souches qui frappent l'hémisphère Nord et l'hémisphère Sud peuvent présenter des différences importantes : la composition des vaccins diffère donc selon les hémisphères. Le vaccin disponible dans l'un des hémisphères peut ne conférer qu'une protection partielle contre la grippe qui sévit dans l'autre, mais certaines années les vaccins sont identiques. Les années où les souches vaccinales ne sont pas les mêmes pour le Nord et le Sud, les personnes à risque peuvent se faire vacciner 2 semaines avant le départ contre la grippe qui sévit dans l'hémisphère où elles se rendent. Si cela est impossible, elles doivent se faire vacciner dès que possible après leur arrivée à destination.
- Les vaccins antigrippaux disponibles ne protègent pas contre la grippe aviaire (voir les chapitres « Viroses respiratoires » et « Vaccinations »).

Tableau 13. Recommandations et prise en charge des IRAb chez les voyageurs	
Recommandations aux voyageurs avant le départ	**Infection ciblée**
Éviter les contacts de la terre et les produits d'origine animale (souvenirs en peau d'animal)	Charbon
Protection par masque en cas d'exposition à la poussière et en cas d'exposition aux fientes de chauve-souris (visite de grottes, spéléologie…)	Coccidioïdomycose Histoplasmose
- Éviter les marchés d'animaux vivants - Éviter les contacts avec les volailles, les surfaces pouvant être contaminées par leurs déjections, les oiseaux sauvages morts ou malades, - Éviter la consommation des produits avicoles peu cuits - Se laver souvent les mains (savon, solutions hydro-alcooliques)	SRAS Grippe aviaire H5N1 (si endémie/épidémie dans le pays visité)
- Éviter les contacts avec les rongeurs morts ou vivants et leurs excréments - Éviter de nager ou de marcher dans une eau potentiellement contaminée, par les rongeurs (canaux, étangs, rivières, ruisseaux, marécages)	Leptospiroses Hantaviroses Peste
- Éviter la consommation d'aliments non cuits en particulier de crustacés	Paragonimose *Larva migrans* pulmonaire

Tableau 13. Recommandations et prise en charge des IRAb chez les voyageurs	
Vaccination DTP à jour	Diphtérie
Vaccination coqueluche et Influenzæ b à jour chez les nourrissons et les jeunes enfants	Coqueluche Infections à *H. influenzae* b
- Vaccination grippe : personnes âgées , terrains fragilisés - Éviter les espaces clos bondés, les contacts étroits avec des personnes atteintes d'IRA, se laver souvent les mains, surtout après un contact direct avec des malades ou leur environnement	Grippe
Vaccination pneumocoques : personnes âgées, terrains à risque	Pneumococcies
BCG : séjour prolongé en zone de forte prévalence de la tuberculose	Tuberculose
Au retour : - Les infections respiratoires sont une des principales causes de fièvre au retour de voyage en pays tropical (FRVPT), qu'elles soient contractées dans le pays ou dans les transports - Elles sont soit cosmopolites soit spécifiques de la région visitée (voir le chapitre « Epidémiologie des infections tropicales ») - La radiographie du thorax fait partie des examens systématiques devant une FRVPT	

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-pneumonia.../fr/
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/
www.who.int/topics/pneumococcal_infections/fr/

Pleurésies infectieuses

L'inflammation de la plèvre, qui définit la pleurésie, est souvent déterminée par une infection. Il est important de reconnaître une pleurésie et d'en déterminer la cause afin de prendre les mesures appropriées pour traiter l'inflammation locale et la pathologie sous-jacente.

Les agents des pleurésies infectieuses sont cosmopolites (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») en dehors de la mélioïdose, des parasitoses pleuro-pulmonaires et de certaines mycoses profondes.

1. Reconnaître une pleurésie

1.1. Circonstances de découverte

L'atteinte pleurale peut être :
- révélée par une douleur thoracique, accompagnée d'une toux et d'une dyspnée d'installation récente ;
- détectée lors du bilan d'une toux chronique ou d'une dyspnée progressive ou à l'occasion d'un bilan systématique.

1.2. Les signes respiratoires

Les signes respiratoires sont au premier plan :
- toux, sèche, pénible, souvent liée à la position ;
- dyspnée, souvent liée à l'importance de l'épanchement, à l'altération de la fonction respiratoire sous-jacente ou parfois à la douleur occasionnée ;
- douleur thoracique, souvent intense, qui traduit l'inflammation locale.

Ils sont souvent associés à la fièvre qui est parfois très élevée, en rapport avec l'inflammation pleurale.

1.3. L'examen clinique

Il permet de faire le diagnostic lorsqu'il montre :
- une matité déclive à la percussion thoracique : sa limite supérieure se déplace avec la position ;
- à l'auscultation, le murmure vésiculaire et les vibrations vocales sont abolis dans la même zone ; un souffle pleurétique peut être perçu à la limite supérieure. Lorsque l'épanchement est peu abondant, la perception d'un frottement témoigne de l'inflammation des 2 feuillets de la plèvre.

Cependant ces signes peuvent être frustes ou même manquer lorsqu'il s'agit d'une pleurésie cloisonnée ou s'il existe un foyer thoracique associé.

1.4. L'examen radiographique

Il confirme le diagnostic :
- la pleurésie en plèvre libre est affirmée sur la mise en évidence d'une opacité à concavité supérieure qui comble le cul-de-sac pleural ; le niveau liquide se déplace en fonction de la position (photo 1) ;
- les épanchements cloisonnés, les pleurésies suspendues (photo 2), les tumeurs pleurales ou même un simple épaississement des feuillets peuvent être identifiées à l'examen radiologique ;
- une opacité dont l'angle de raccordement à la paroi est obtus implique sa participation pleuro-pariétale.

L'examen radioscopique permet également de faire le diagnostic en objectivant facilement la mobilité en fonction de la position et en repérant les lésions ainsi que les altérations de la cinétique pulmonaire et diaphragmatique associées.

Photo 1. Pleurésie de la grande cavité (CHMP)

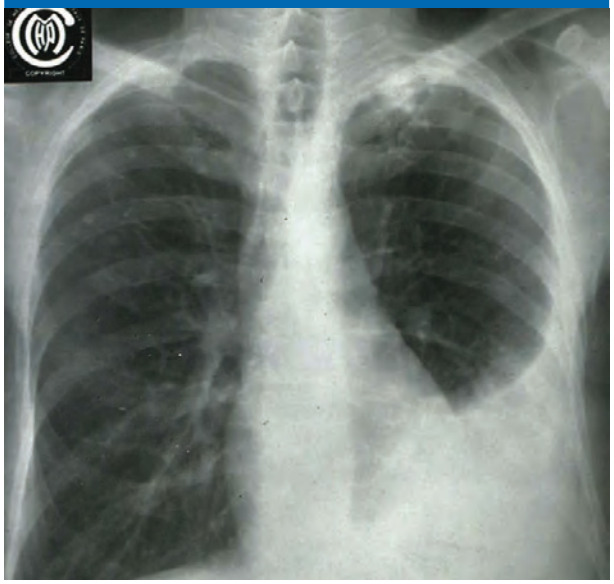


Photo 2. Pleurésie interlobaire



1.5. L'échographie

Elle confirme l'épanchement. Elle est particulièrement utile pour le localiser (notamment dans les pleurésies cloisonnées ou suspendues) et elle permet de guider la ponction.

1.6. Le scanner

Il permet de préciser la topographie des petits épanchements, de différencier les abcès pulmonaires des empyèmes pleuraux et surtout de visualiser les anomalies du parenchyme pulmonaire masquées par la pleurésie sur les clichés radiographiques.

2. Approche étiologique

2.1. Interrogatoire

On recherche la notion :

- soit d'un épisode fébrile aigu récent, accompagné éventuellement de signes respiratoires aigus (point de côté, gène respiratoire…) ;
- soit d'une toux persistante, d'une fièvre chronique, de sueurs nocturnes, d'une anorexie et/ou d'un amaigrissement ;
- d'antécédents propices au développement d'une pleurésie : notion de pleurésie antérieure, inhalation accidentelle, fausse route récente, tuberculose ou cancer connus, lymphopathie, parasitose systémique (filariose), infection à VIH… ;
- d'une possible contamination : cas d'infections respiratoires et notamment de tuberculose dans l'entourage, environnement humain et animal, écologie…

2.2. L'examen clinique, la biologie et l'imagerie (radiographie, scanner, échographie)

Ils permettent de suspecter ou d'identifier :

- le mécanisme de survenue d'une pleurésie infectieuse :
  - plaie ou tumeur pariétale thoracique, nodule onchocercien ;
  - pneumonie localisée ou infiltrat diffus ;
  - collection, cavité ou tumeur broncho-pulmonaire ;
  - adénopathies ou tumeur médiastinale, lésions péricardiques ;

- atteinte diaphragmatique (coupole déformée, altérée ou ascensionnée) souvent associée à une pathologie sous-diaphragmatique (abcès hépatique, abcès sous-phrénique) ;
- pathologie bucco-dentaire ou pharyngée ;
- infection ORL ou des voies aériennes supérieures ;
- syndrome septicémique.

- une pathologie générale : cancer, lymphome ou hémopathie, immunodépression (SIDA)…

2.3. Ponction et biopsie pleurales

- La ponction est l'examen d'orientation ou de diagnostic essentiel. Elle permet de réaliser l'analyse du liquide de l'épanchement pleural (voir le paragraphe « Examen des épanchements pleuraux » dans le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »)
- On distingue :
  - les liquide clairs, transsudatifs (Rivalta -), pauvres en cellules, mécaniques (insuffisance cardiaque ou anasarque par hypo albuminémie au cours des syndromes néphrotiques et des états de dénutrition), non infectieux ;
  - les pleurésies séro-fibrineuses dont le liquide, clair, a un caractère exsudatif (Rivalta +), riches en polynucléaires, macrophages ou lymphocytes, témoignant d'une inflammation (tuberculose, infection subaiguë, maladie inflammatoire, cancer…) ;
  - les pleurésies purulentes ou à liquide louche évoquant une infection à pyogènes (streptocoques, staphylocoques) ou à anaérobies (peptocoques, peptostreptocoques, *Prevotella*, *Fusobacterium*...);
  - les liquides hémorragiques (hémothorax) évoquant un cancer pleural ;
  - les liquides chyleux évoquant une filariose lymphatique.
- L'examen direct permet d'identifier les cellules inflammatoires, les bactéries mais aussi des cellules malignes et des éléments parasitaires (microfilaires, scolex de kyste hydatique, œufs de *Paragonimus* sp…). La présence de polynucléaires éosinophiles évoque une parasitose thoracique.
- La culture est pratiquée sur les milieux d'identification des bactéries anaérobies et aérobies et les milieux spécifiques comme le milieu de Loewenstein-Jensen pour le bacille de Koch.
- La biopsie pleurale (faite à l'aiguille de Castellin ou d'Abrams) permet un examen histologique utile au diagnostic de l'origine infectieuse (tuberculose) ou tumorale de la pleurésie.

3. Pleurésies séro-fibrineuses

L'hypothèse privilégiée est celle de la tuberculose.

3.1. Pleurésie tuberculeuse

- Le liquide est clair, exsudatif (Rivalta +) mais modérément inflammatoire (quantité de protéines peu élevée, leucocytes < 2 000 en majorité lympho-monocytaires). La recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants et la culture sur Loewenstein-Jensen/Coletsos sont le plus souvent négatives.
- C'est la mise en évidence de signes de tuberculose évolutive qui est susceptible de donner des arguments en faveur de ce diagnostic :
  - infiltrat pulmonaire de tuberculose commune ou de miliaire ;
  - autres localisations viscérales de tuberculose commune ;
  - fièvre, sueurs, toux chronique nocturnes, amaigrissement progressif ;
  - notion d'une primo-infection tuberculeuse récente et/ou d'un virage récent des réactions tuberculiniques ;
  - mise en évidence de réactions d'immunité cellulaire spécifique particulièrement intenses (Tubertest*, Quantiféron*, Elispot*) ;
  - notion de tuberculose évolutive dans l'entourage proche…
- La confirmation sera obtenue par la mise en évidence de granulomes spécifiques à l'examen histologique d'une ou de plusieurs biopsies pleurales ou de la biopsie d'un autre organe et/ou de la détection de bacilles tuberculeux dans l'expectoration (ou un autre prélèvement). La culture des fragments de biopsies pleurales améliore le taux de réussite diagnostique de la biopsie.

- Après confirmation ou sur forte présomption, une chimiothérapie anti tuberculeuse sera mise en route suivant les recommandations en vigueur dans le pays (voir les chapitres « Tuberculose » et « Antituberculeux »). Elle sera accompagnée de ponctions évacuatrices si nécessaire. Une corticothérapie orale associée aux antituberculeux peut être indiquée durant les premières semaines de traitement des volumineux épanchements tardant à régresser mais elle ne permet pas toujours d'éviter les séquelles respiratoires dues à l'épaississement fibreux de la plèvre (pachypleurite).

3.2. Pleurésie accompagnant une infection thoracique

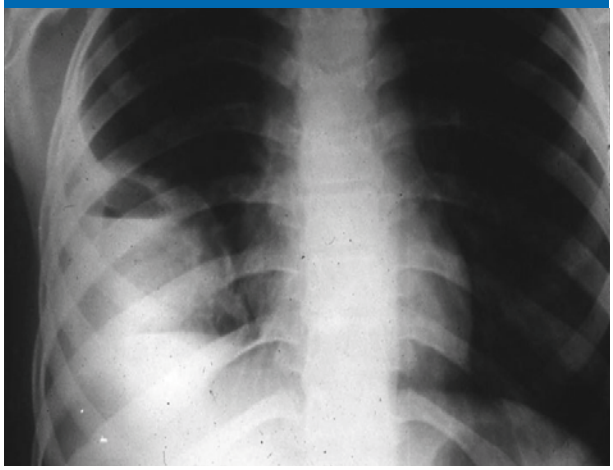
- L'importance de la réaction inflammatoire est fonction de la nature de l'infection.
- La pneumonie franche lobaire aigue s'accompagne souvent d'un épanchement pleural qui s'organise et détermine un épaississement des feuillets de la plèvre qui frottent durement ou même adhèrent l'un à l'autre, provoquant une douleur et une gène respiratoire et parfois une fièvre persistante. Une décortication chirurgicale peut être nécessaire, en plus du traitement antibiotique recommandé.
- Les pneumopathies atypiques dues à des virus, des bactéries à développement intracellulaire, à des agents fongiques s'accompagnent plus rarement d'épanchements.
- Les abcès bactériens pulmonaires ou les abcès sous-phréniques s'accompagnent parfois d'une réaction pleurale séro-fibrineuse qui va régresser avec le succès du traitement antibactérien.
- La mélioïdose, répandue dans le Sud-Est asiatique, est fréquemment pulmonaire : les pleurésies sont associées à des abcès pulmonaires. Le traitement antibiotique est complexe, long et coûteux.
- La coexistence d'un infiltrat labile de Löffler, d'une éosinophilie sanguine fait évoquer la phase précoce, thoracique d'une helminthose : ascaridiose, anguillulose…
- Une pleurésie séro-fibrineuse riche en éosinophiles, un infiltrat ou une pseudo-tumeur du parenchyme pulmonaire ou de la paroi doivent faire évoquer, suivant les pays d'endémie parasitaire, une onchocercose, une douve (paragonimose), une pentastomose (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).
- Une pleurésie séro-fibrineuse peut aussi révéler une pathologie cancéreuse thoracique : mésothéliome, tumeur pleurale secondaire, cancer pulmonaire primitif ou secondaire, lymphome.

4. Pleurésies purulentes

4.1. Démarche diagnostique

- L'aspect du liquide est souvent caractéristique : «pus franc» ; parfois il s'agit d'un liquide seulement louche où l'examen microscopique va mettre en évidence de nombreux polynucléaires altérés. L'odeur est parfois nauséabonde évoquant une infection à anaérobies. La présence de grains dans le pus évoque une infection à actinomycètes (bactéries) ou un mycétome (infection fongique liée à une inoculation transpariétale de la plèvre).
- Le bilan étiologique comporte la recherche d'abcès ou d'une lésion infectée pulmonaire, parfois d'une tumeur (photo 3). Il peut s'agir d'une pathologie de contiguïté médiastinale, cervicale ou sous-diaphragmatique.
- La survenue au décours d'une fausse route (favorisée par des troubles de la déglutition), d'une angine, d'une infection pariétale ou sous-diaphragmatique, d'une septicémie contribue à l'orientation du diagnostic.
- La mise en évidence de l'agent bactérien ou des agents bactériens à l'examen direct et/ou par la culture contribue à l'identification de l'origine de la pleurésie (tableau 1) : les bactéries anaérobies sont prédominantes et les infections mixtes (associant aérobies et anaérobies) sont fréquentes. Le liquide purulent peut être stérile chez les patients ayant reçu une antibiothérapie.

Photo 3. Pleurésie purulente enkystée



4.2. Empyème pleuro-pulmonaire

- C'est une suppuration pulmonaire étendue à la plèvre, la conséquence d'un abcès distal ou d'un infarcissement segmentaire.
- L'infection d'origine est le plus souvent bucco-pharyngée et l'invasion pulmonaire, bronchogène, la conséquence d'une fausse route. Les agents bactériens (tableau 1) sont le plus souvent des anaérobies (*Prevotella* sp, *Peptococcus* sp et *Peptostreptococcus* sp) et les streptocoques du complexe milleri (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*).
- Il peut s'agir aussi d'une angine à *Fusobacterium* sp à l'origine d'une thrombophlébite jugulaire susceptible de déterminer une embolie et un infarcissement pulmonaire (syndrome de Lemierre).
- Une pleuro-pneumopathie à pneumocoque, *Hæmophilus* sp, *Streptococcus* pyogenes ou *Staphylococcus aureus* peut être la complication d'une grippe ou d'une pneumopathie virale notamment chez l'enfant.
- Chez les patients souffrant d'une bronchopathie chronique les agents bactériens sont ceux des surinfections : pneumocoque, *Haemophilus* sp, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp.
- Une pleuro-pneumopathie est une localisation possible de toute septicémie, notamment d'une septicémie à *Staphylococcus aureus* qui donne lieu à des abcès multiples, des bulles, des pyo-pneumothorax.
- La prédominance des infections à anaérobies dans cette situation doit amener à privilégier dans le traitement de première intention une antibiothérapie active sur la plupart des bactéries anaérobies : amoxicilline-acide clavulanique, nitro-imidazolés…

Tableau 1. Principales bactéries en cause dans les pleurésies

Bactéries respiratoires	Anaérobies	Agents particuliers
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus milleri*	*Peptococcus* sp *Peptostreptococcus* sp *Prevotella* sp *Fusobacterium* sp *Clostridium* sp Actinomycètes	*Nocardia* sp Mycobactéries *Pseudomonas aeruginosa* Enterobactéries *Pseudomonas pseudomallei* *Rhodococcus equi*

4.3. Extension pleurale d'un abcès sous phrénique

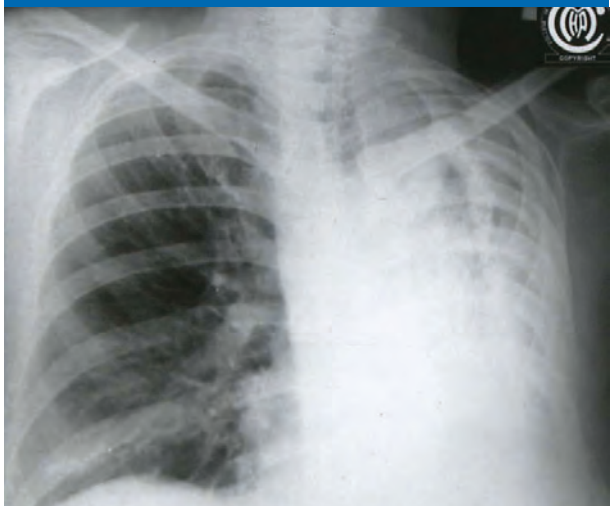
- La mise en évidence à l'échographie ou au scanner d'un abcès du foie ou d'une collection inter-hépato-diaphragmatique doit faire évoquer en première intention une amœbose. Le pus prend quelquefois l'aspect « chocolat » évocateur. Le traitement recommandé doit donc comporter des nitro-imidazolés.

- Il peut s'agir aussi d'un abcès bactérien : les germes en cause sont surtout digestifs (entérobactéries, *Bacteroïdes* sp., *Clostridium* sp...) justifiant une antibiothérapie de spectre large (amoxicilline-acide clavulanique, nitro-imidazolés, céphalosporine).

4.4. Traitement complémentaire des pleurésies purulentes

- Le drainage est indiqué lorsque la pleurésie est purulente, lorsque son volume ne régresse pas ou bien augmente sous traitement antibiotique et lorsque la présence de pyogènes persiste dans le liquide pleural malgré une antibiothérapie bien conduite (mauvaise diffusion dans la plèvre).
- Il permet de limiter les séquelles à type de pachypleurite, de « fibrothorax » se calcifiant (photo 4), réduisant la capacité respiratoire et pouvant nécessiter une décortication pleurale chirurgicale.
- La kinésithérapie, commencée dès la période d'apyrexie, vise aussi à limiter ces séquelles.

Photo 4. Fibrothorax calcifié (CHMP)



5. Liquides pleuraux ayant d'autres caractéristiques

5.1. Liquides hémorragiques

- Ils sont rarement en rapport avec une infection.
- Après avoir éliminé un accident de ponction, il s'agit le plus souvent d'un hémothorax d'origine traumatique.
- Ils témoignent souvent aussi d'une pathologie néoplasique : mésothéliome, cancer primitif ou secondaire du poumon.
- Cependant, l'hypothèse d'une tuberculose doit être également évoquée et recherchée…

5.2. Liquide chyleux

Il a les caractéristiques d'un écoulement lymphatique : liquide jaune translucide, très fluide, homogène. Il est lié à un épanchement consécutif à une lésion lymphatique d'origine tuberculeuse, filarienne (voir le chapitre « Filarioses »), et, plus souvent, lymphomateuse ou cancéreuse.

Diarrhées infectieuses

1. Définition

Les diarrhées infectieuses sont des émissions des selles trop fréquentes (> 3/jour) et trop abondantes (> 300 g/jour) dues à des micro-organismes : bactéries, virus, parasites ou champignons (tableau 1).

Tableau 1. Principales causes des diarrhées infectieuses

Bactéries	Parasites	Champignons	Virus
E. coli entéropathogènes	*Entamoeba histolytica*	*Candida albicans*	Rotavirus
Salmonella sp.	*Giardia duodenalis*		Norovirus
Shigella sp.	*Cryptosporidium parvum*		Astrovirus
Yersinia	*Isospora belli*		Adénovirus
Campylobacter sp.	*Microsporidium* sp.		
Staphylococcus aureus	*Cyclospora cayetanensis*		
Clostridium perfringens	*Strongyloïdes stercoralis*		
Clostridium difficile	*Balantidium coli*		
Bacillus cereus	*Schistosoma* sp.		
Vibrio sp.	*Trichinella spiralis*		
Aeromonas sp.			
Plesiomonas sp.			
Acrobacter sp.			

2. Épidémiologie

Il y aurait 2 milliards de cas de diarrhée par an dans les pays en développement selon l'OMS, responsables de 2 millions de décès par an dont 80 % chez les enfants de moins de 5 ans pour qui c'est la deuxième cause de mortalité (après les infections respiratoires). La diarrhée est par ailleurs l'une des principales causes de malnutrition chez l'enfant de moins de 5 ans.

Les virus sont la plus fréquente cause de diarrhées infectieuses chez les enfants (figure 1). Avec les infections respiratoires et le paludisme, elles sont une cause majeure de mortalité infantile dans le monde. Chez l'adulte les bactéries sont surtout responsables de diarrhées aiguës et les parasites de diarrhées chroniques (figure 2).

3. Physiopathologie

Le mécanisme de contamination le plus fréquent est l'ingestion de micro-organismes à partir de boissons ou d'aliments contaminés (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire ») ou par les mains sales (l'eau salubre manque à 1 milliard de personnes dans le monde et 2,5 milliards n'ont pas accès aux équipements sanitaires de base). Un faible niveau d'hygiène individuel et collectif favorise la transmission d'agents pathogènes responsables de diarrhées mais aussi de la poliomyélite (voir le chapitre « Infections par les entérovirus ») même si le risque est devenu très faible et des hépatites virales A et E (voir le chapitre « Hépatites virales »).

La sélection intra-intestinale de micro-organismes saprophytes ou commensaux par des antibiotiques peut entraîner une diarrhée infectieuse à *C. difficile* (fréquence sous estimée).

Les micro-organismes sont pathogènes du fait de leur pouvoir d'adhésion, par la sécrétion d'enzymes cytotoxiques et cytolytiques et par leurs toxines.

Après un temps d'incubation variable (tableau 2), la diarrhée est la conséquence de l'invasion de la muqueuse intestinale ou de l'action de toxines.

Figure 1. Répartition des étiologies des diarrhées chez les enfants

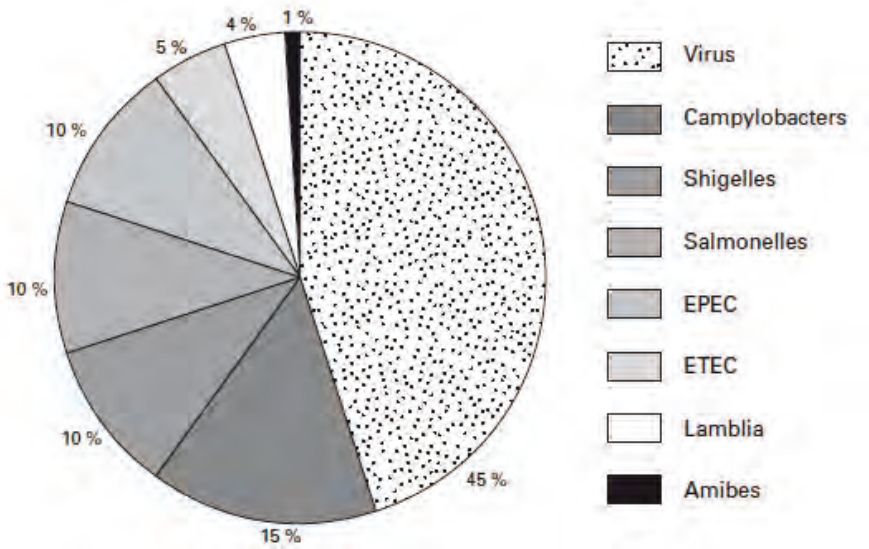


Figure 2. Répartition des étiologies des diarrhées chez les adultes

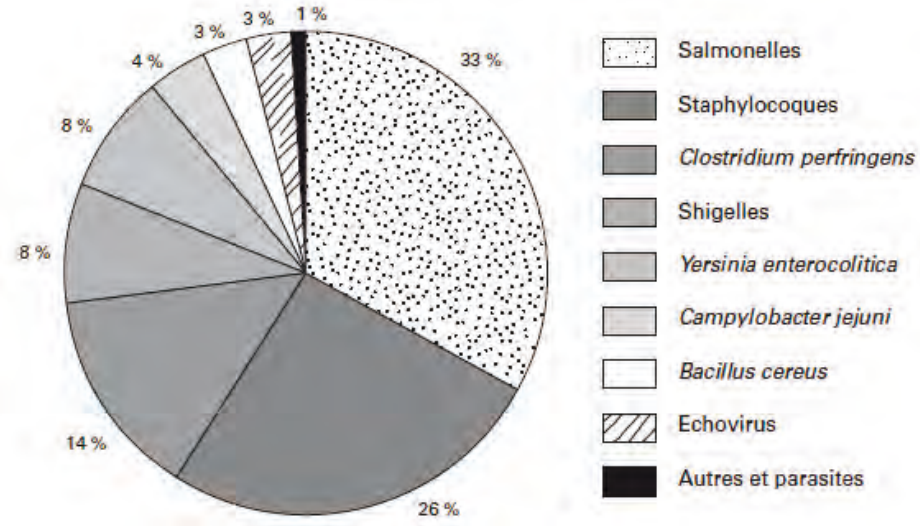


Tableau 2. Pathogénie, durée d'incubation et mode de contamination des bactéries responsables de diarrhée			
Bactérie	**Pathogénie**	**Incubation**	**Contamination**
E. coli	Entéro-invasion ou toxine	3 h à 9 j	Eau, aliments
Salmonelles	Entéro-invasion	8-24 h	Eau, aliments, porteurs
Shigelles	Entéro-invasion et entérotoxine	7-120 h	Eau, aliments, porteurs
Staphylococcus aureus	Entérotoxine (souches III et IV)	2-4 h	Aliments, porteurs
Bacillus cereus	Entérotoxine	8-20 h	Aliments
Vibrio cholerae	Entérotoxine	2-3 j	Eau, aliments, porteurs
Vibrio parahaemolyticus	Entéro-invasion et entérotoxine	12-18 h	Coquillages, fruits de mer
Aeromonas hydrophila	Entérotoxine	12-18 h	Eau, aliments
Clostridium perfringens	Entérotoxine	8-12 h	Aliments
Clostridium botulinum	Toxines neurotropes	2-48 h	Aliments
Clostridium difficile	Entérotoxine	*	Prise d'antibiotiques
Campylobacters	Entéro-invasion	12-36 h	Aliments
Yersinia enterocolitica	Entéro-invasion	1 à 3 j	Eau, aliments

* La diarrhée survient 4 à 9 jours après le début de la prise des antibiotiques

4. Exploration d'une diarrhée infectieuse

- Interrogatoire précisant :
  - l'âge,
  - la zone géographique de contamination,
  - la notion d'épidémie familiale (toxi-infection alimentaire collective) ou communautaire (choléra, diarrhées infantiles),
  - la notion de prise d'antibiotiques,
  - le type d'aliments récemment ingérés, et le délai entre la consommation d'aliments ou de boissons suspects et la diarrhée,
  - l'existence d'une fièvre, d'épreintes, de ténesme, de vomissements.
- Examen clinique (recherche de déshydratation (tableau 3), de signes de complication et d'accompagnement) et observation des selles (fécales, aqueuses, sanglantes ou glaireuses) avec évaluation de leur nombre.
- Examen microscopique direct des selles quand c'est possible (rarement accessible) : présence ou non de polynucléaires, de globules rouges, de micro-organismes.
- Coproculture.
- Examens parasitologiques des selles.
- Examens biologiques mesurant le retentissement de la diarrhée (déshydratation).

Selon l'aspect macroscopique et microscopique des selles et les signes d'accompagnement, on distingue le syndrome diarrhéique, le syndrome dysentérique et le syndrome cholériforme.

5. Diarrhées infectieuses aiguës

5.1. Caractères communs

Ce sont les plus fréquentes (durée inférieure à 3 semaines).

Elles sont une des principales causes de mortalité infantile dans le monde par déshydratation aiguë (tableau 3). C'est par ailleurs une des principales causes de malnutrition, la malnutrition aggravant les conséquences de la diarrhée. Près d'un tiers des décès avant l'âge de 5 ans sont dus aux diarrhées aiguës en milieu tropical. En moyenne, un enfant de moins de 3 ans a trois épisodes de diarrhée par an dans les pays en développement. La mortalité est de 6 à 13 ‰ chez les moins de 5 ans. À cet âge, les principaux agents pathogènes sont les rotavirus et norovirus, les *Escherichia coli* (entéropathogènes), plus rarement les shigelles, les salmonelles, les *Yersinia*, les *Campylobacter*, les protozoaires et les vibrions (figure 1). La transmission se fait par les mains sales, les mouches, l'eau et les aliments contaminés.

Tableau 3. Bilan d'hydratation

	Non déshydraté	**Déshydratation modérée**	**Déshydratation sévère**
État général	Normal Conscience normale	Agité, irritable	Apathique Parfois inconscient
Hydratation intracellulaire	Yeux normaux Larmes Bouche, langue humides Boit normalement	Yeux enfoncés Absence de larmes Bouche, langue sèches Assoiffé	Yeux excavés et secs Absence de larmes Bouche, langue très sèches Boit avec diffficulté
Hydratation extracellulaire	Effacement rapide du pli cutané	Effacement lent du pli cutané	Persistance prolongée du pli cutané
Vomissements	Absents	Absents ou modérés	Importants
État cardiovasculaire	Pouls et TA normaux	Pouls rapide mais prenable, TA conservée	Pouls filant, hypoTA
Perte de poids	< 5 %	5-8 %	> 8 %

Facteurs favorisants :
- bas niveau socio-économique,
- inaccessibilité aux soins,
- inaccessibilité à l'eau propre,
- allaitement artificiel,
- malnutrition,
- rougeole,
- petit poids de naissance,
- pratiques traditionnelles inadaptées (restriction hydrique).

Traitement : essentiellement symptomatique, il permet de diminuer la mortalité (mais pas le nombre de cas) grâce à la réhydratation *per os* à l'aide de sels de réhydratation orale (tableau 4) dont l'utilisation fait partie des programmes recommandés par l'OMS (voir le chapitre « Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) »). La supplémentation en zinc 20 mg/jour 10 à 14 jours (10 mg/jour si < 6 mois) réduit de 25 % la durée de la diarrhée, de 30 % le volume de selles (réduction de la gravité de l'épisode) et réduit le risque de récidive dans les 3 mois qui suivent.

Prévention : mesures générales
- promotion de l'allaitement au sein (surtout jusqu'à l'âge de 4-6 mois : le lait maternel est stérile et contient des immunoglobulines),
- renutrition des enfants malnutris,
- adduction d'eau potable, forages, aménagement des puits,
- promotion de l'hygiène individuelle, familiale (lavage des mains, cuisson prolongée des aliments, suppression du réchauffage des aliments et de leur conservation à température ambiante, conservation des aliments à l'abri des mouches, réfrigération) et agro-alimentaire (hygiène des abattoirs et des commerces, contrôles bactériologiques industriels, chaine de froid),

- vaccination contre la rougeole qui favorise les diarrhées (et contre les rotavirus, si vaccin disponible),
- supplémentation des enfants en vitamine A.

Tableau 4. Composition des sels de réhydratation orale type OMS et équivalent en fabrication familiale

Composition	g/l	mmol/l*	Équivalents
Glucose	13,5	75	6 cuillers à café de sucre
Chlorure de sodium	2,6	75	1 cuiller à café
Chlorure de potassium	1,5	20	1 cuiller à café de jus de citron ou 2 bananes
Citrate de sodium, déhydraté	2,9	10	1 cuiller à café de bicarbonate de cuisine
Eau (bouillie) : 1 litre			

* + chlorure : 65 mmol/l

5.2. Syndrome diarrhéique

Les selles sont liquides mais fécales, non sanglantes, sans glaires, accompagnées de douleurs abdominales, parfois de vomissements et d'une fièvre peu élevée.

À l'examen microscopique direct des selles, il n'y a pas de leucocytes ou de globules rouges (pas d'effraction de la muqueuse intestinale).

5.2.1. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans

La cause la plus fréquente de diarrhées est l'infection par les **rotavirus**, le rôle des norovirus étant possiblement sous estimé. Le risque est la déshydratation aiguë.

Agent pathogène : les rotavirus sont des *Reoviridae* à ARN+, non enveloppés, cubiques, de petite taille (± 70 nm), difficilement cultivables. Il en existe de nombreux variants dont les sérotypes 1, 2, 3, 4. Après ingestion, ils se fixent sur les entérocytes, s'y répliquent, lysent leur bordure en brosse, diminuent leur activité enzymatique, entraînent une fuite hydrique dans la lumière du tube digestif et sont éliminés en grand nombre dans les selles. Les défenses immunitaires mises en jeu sont les IgA de surface du tube digestif. Le réservoir est essentiellement humain. Cosmopolites, très fréquents dans les pays en développement, ils sévissent de façon endémo-épidémique (saison des pluies).

Transmission : directe ou indirecte par les surfaces souillées contaminant les mains portées à la bouche. Le contage est fréquent dans les collectivités d'enfants : maternités, pouponnières, hôpitaux.

Symptômes : après une incubation de 15 à 48 heures, survient brutalement une diarrhée fécale ou aqueuse accompagnée de fièvre, souvent de vomissements. Le tableau peut aussi comporter des signes respiratoires. La guérison est spontanée, au bout de 4 à 7 jours, sans séquelles. Les formes mineures sont fréquentes et source de contage. Des infections chroniques sont possibles chez les nourrissons immunodéprimés.

Diagnostic : il est surtout clinique avec la notion d'épidémie de diarrhées aiguës durant moins d'une semaine chez les nourrissons.

La mise en évidence du virus dans les selles conservées à - 20 °C pourrait se faire par agglutination sur lame de particules de latex sensibilisées, par ELISA sandwich avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes de groupe des rotavirus ou par PCR.

Traitement : réhydratation par les SRO et par voie parentérale en cas de vomissements trop abondants.

Pronostic : la mortalité est due à l'absence de réhydratation ou à une réhydratation insuffisante ou trop tardive. Des réinfections sont possibles par le même sérotype ou par d'autres sérotypes.

Prévention : des vaccins anti-rotavirus, administrés *per os* à l'âge de 6 semaines, sont disponibles mais coûteux.

- Les autres virus responsables de diarrhée (**norovirus surtout, astrovirus**) entraînent des diarrhées brèves chez les enfants et parfois les adultes. Le traitement repose uniquement sur la réhydratation.

5.2.2. Chez les nourrissons et les enfants

La deuxième cause de diarrhée est l'infection par ***Escherichia coli* entéropathogène** (EPEC). Le risque est la déshydratation aiguë.

Agent pathogène : les *Escherichia coli* entéropathogènes sont des bacilles à Gram négatif (tableau 5).

Transmission : à partir d'un réservoir humain, par les mains sales, l'eau et les aliments souillés. De petites épidémies dans les familles ou les collectivités d'enfants sont fréquentes.

Symptômes : après une incubation courte, survient une diarrhée banale avec parfois une fébricule et des vomissements. La guérison est spontanée en moins d'une semaine. Le risque est la déshydratation chez le nourrisson.

Tableau 5. *Escherichia coli* entéropathogènes

Variétés d'*Escherichia coli*	Mécanisme pathogène	Symptômes
Entéropathogènes (EPEC)	Modification de l'ultrastructure des entérocytes	Diarrhée aiguë banale
Entéro-adhérents (EAEC)		
Entéro-agrégatifs (EAgEC)		
Attachement effacement (AEEC)	Érosion des microvillosités	
Entéro-invasifs (EIEC)	Envahissement des cellules épithéliales du colon	Dysenterie
Entérotoxinogènes (ETEC)	Cytotoxine thermo-stable (ST) et thermo-labile (LT) : fuite hydro-électrolytique	Diarrhée cholériforme
Entéro-hémorragiques (EHEC)	Production de *shiga like toxin* (SLT) : destruction des cellules épithéliales du colon	Colite hémorragique, diarrhée aqueuse Syndromes urémiques et hémolytiques

Diagnostic : les *E. coli* entéropathogènes sont difficilement différenciés de ceux qui font partie de la flore fécale saprophyte. La coproculture standard ne permet de les incriminer que s'ils sont retrouvés en culture pure ou nettement dominantes sur milieu non sélectif et qu'aucun autre agent pathogène n'est observé. Le sérotypage par agglutination sur lame de l'antigène O ou par immunofluorescence ne reconnaît que les EPEC dits sérotypables et ignore les autres variétés d'*E. coli* entéropathogènes.

Les EAEC peuvent être identifiés par un test d'adhérence aux cellules HEp-2 en culture.

Traitement : réhydratation des nourrissons et des jeunes enfants avec des solutions de réhydratation orale : SRO prêts à l'emploi ou préparés par la mère et le personnel soignant (tableau 4). L'antibiothérapie n'est en règle générale pas recommandée en dehors des formes sévères ou prolongées (cotrimoxazole ou céphalosporines de 3e génération). Le traitement symptomatique de la diarrhée par les ralentisseurs du péristaltisme (diphénoxylate, lopéramide) est inutile.

Pronostic : guérison sans séquelles. La mortalité chez les nourrissons est due à la déshydratation.

5.2.3. Chez l'adulte

Les mêmes symptômes dus à des **ETEC** ou des **EPEC** se voient surtout au cours de la diarrhée des voyageurs (turista). Fréquente chez les Occidentaux voyageant dans les pays tropicaux, elle se voit aussi au cours de voyages d'un pays tropical à un autre. Elle survient le plus souvent vers le troisième ou le dixième jour après l'arrivée. La diarrhée peut survenir dans les 8 jours après le retour et a la même signification. Des bactéries sont en cause dans 50 à 80 % des cas : en dehors des **ETEC et EPEC**, il s'agit de **salmonelles**, de **shigelles**, de ***vibrionaceae***, de ***Campylobacter*** ou de ***Yersinia***. Les virus sont incriminés dans 10 % des cas (**norovirus**) et les parasites dans 10 % des cas (**Giardia, amibes, anguillules, cryptosporidies**). La diarrhée est habituellement bénigne et la guérison est spontanée en 3 à 4 jours, le traitement étant limité

à la réhydratation. L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les formes sévères, en cas de fièvre, chez les malades fragiles ou en cas de syndrome dysentérique : quinolones, azithromycine, cotrimoxazole. Le risque de revenir colonisé par des entérobactéries multirésistantes est très élevé dans cette situation (jusqu'à 80 % pour un séjour en Asie).

La prévention repose sur l'hygiène individuelle. La chimioprophylaxie est déconseillée ; elle prédispose à la surinfection par une sélection de germes pathogènes et à l'extension de résistances déjà importantes des *E. coli* et des salmonelles, à la colite pseudo-membraneuse, aux candidoses vaginales, aux accidents de photosensibilisation dont le grave syndrome de Stevens-Johnson.

5.2.4. À tout âge

Quelque soit l'âge, les mêmes étiologies, bactériennes, virales, parasitaires, des diarrhées existent mais avec plus ou moins grande fréquence. Ainsi, des intoxications d'origine alimentaire (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire ») peuvent survenir, de même que des diarrhées après prise d'antibiotiques.

- Intoxination par l'**entérotoxine staphylococcique :** la contamination est alimentaire. Les staphylocoques dorés se multiplient dans les aliments mal conservés et sécrètent une entérotoxine thermostable ingérée avec les aliments. La diarrhée et les vomissement régressent spontanément en quelques heures. Le diagnostic repose sur la culture des aliments suspects et la recherche des contaminateurs.
- ***Clostridium perfringens*** est responsable d'infections par des aliments mal cuits. Le sol héberge des spores de ce bacille à Gram positif, anaérobie, sporulé, qui contamine les aliments. La diarrhée est due à une entérotoxine libérée au cours de la lyse des bactéries dans l'intestin. La malnutrition et les inhibiteurs de la trypsine comme les patates douces inhiberaient la dégradation intestinale de l'entérotoxine. La dose infectante est importante : 10^8 à 10^9 germes. Seul le sous-type toxinique A est pathogène. Du fait de sa présence fréquente dans l'intestin de porteurs sains, il est nécessaire, lors de la coproculure, de faire un dénombrement des bactéries par dilutions des selles. *C. perfringens* est incriminé lorsqu'il y a au moins 10^6 germes/g de selles. La recherche de *C. perfringens* dans les aliments et de l'entérotoxine dans les selles et les aliments est possible en laboratoire spécialisé.

La guérison est spontanée en 24 heures. La réhydratation est le seul traitement.

- ***Bacillus cereus*** est responsable d'intoxications dont le mécanisme, les symptômes, le diagnostic et le pronostic sont identiques à ceux de *C. perfringens*.
- Le **botulisme** entraîne surtout des troubles neurologiques ; la diarrhée n'est pas fréquente. La contamination se fait par voie alimentaire, plus rarement par une plaie ou par développement de *Clostridium botulinum* dans l'intestin (contamination de nourrissons par le miel). *C. botulinum* est un bacille à Gram positif, sporulé, anaérobie, tellurique. Chaque souche produit habituellement un seul type de neurotoxine. Parmi les sept types de neurotoxines élaborées, les plus fréquemment retrouvées au cours de l'infection humaine sont les toxines A, B, E et F, permettant un toxinotypage des souches. Des doses de 500 ng à 1 µg de toxine sont létales. La toxine se fixe sur les récepteurs des terminaisons des plaques motrices et inhibe la libération d'acétylcholine. Elle est thermolabile et détruite par le chauffage des aliments.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, la notion d'intoxication familiale ou collective, la recherche de la toxine dans le sérum, les selles et surtout les aliments par le test de létalité chez la souris ou par ELISA. La recherche de *C. botulinum* par culture en anaérobiose des aliments est aléatoire.

- Au cours de la **prise d'antibiotiques** à large spectre chez l'adulte et l'enfant, un syndrome diarrhéique banal peut survenir. Il disparaît sans traitement à l'arrêt des antibiotiques.

Une diarrhée avec altération de l'état général, sous antibiotiques, évoque une **colite pseudomembraneuse** à ***Clostridium difficile***.

Agent pathogène : *C. difficile* est un bacille à Gram positif, anaérobie, sporulé, normalement présent dans l'intestin. Favorisé par un déséquilibre de la flore dû aux antibiotiques, il se multiplie et produit une entérotoxine A et une cytotoxine B lésant le colon. La maladie est rare chez l'enfant.

Symptômes : diarrhée hydrique, rarement sanglante, fièvre, douleurs abdominales ou colite pseudo-membraneuse avec présence d'enduits membraneux à la coloscopie. Les symptômes surviennent de 4 à 9 jours après le début de la prise des antibiotiques, parfois après leur arrêt.

Diagnostic : en rectoscopie, la muqueuse rectale est congestive et recouverte de fausses membranes jaunâtres.

L'anatomopathologie montre un oedème ou une nécrose de la muqueuse colique surmontés de fibrine et de leucocytes. L'identification de *C. difficile* à la coproculture n'a de valeur que si elle est associée à la présence des toxines A et B.

Traitement : arrêt des antibiotiques en cours. Traitement par le métronidazole *per os* (2 g/jour durant 10 jours) dans les formes modérées, la vancomycine *per os* (2 g/jour durant 10 jours) dans les formes sévères ou la fidaxomicine qui réduit le risque de rechute.

Pronostic : la colectasie et la perforation colique sont favorisées par les ralentisseurs du péristaltisme.

Les rechutes après arrêt du traitement se voient dans 20 % des cas et nécessitent un deuxième traitement.

Prévention : limiter l'usage des antibiotiques à large spectre.

- Les ***E. coli* entéro-invasifs**, les **shigelles**, les **salmonelles**, les ***Campylobacter***, les ***Yersinia*** et vibrions peuvent être responsables de syndromes diarrhéiques d'allure banale.
- Les protozoaires comme ***Cryptosporidium parvum*** sont de plus en plus souvent isolés au cours des diarrhées infantiles et chez les voyageurs en dehors de tout syndrome d'immunodépression. ***Isospora belli*** et les **microsporidies** sont surtout isolés au cours des diarrhées chroniques chez les immunodéprimés (voir le paragraphe « Diarrhées infectieuses chroniques » et le chapitre « Infection par le VIH et SIDA ») mais ils sont aussi responsables d'un faible pourcentage de gastroentérites infantiles. La guérison est spontanée chez les immunocompétents.
- Les nématodes intestinaux et **Giardia** sont plus souvent responsables de diarrhées chroniques que de diarrhées aiguës (voir le paragraphe « Diarrhées infectieuses chroniques »).

5.3. Syndrome dysentérique

Les selles sont glairo-sanglantes ou réduites à des glaires sanguinolentes (« crachat rectal ») émises fréquemment, accompagnées de ténesme, d'épreintes, de vomissements et parfois de fièvre. La présence de polynucléaires et de globules rouges à l'examen microscopique des selles témoigne d'une effraction de la muqueuse intestinale par des micro-organismes entéro-invasifs.

Les risques sont la dissémination hématogène, les hémorragies digestives et les perforations intestinales.

- **L'amœbose intestinale** entraîne une dysenterie sans fièvre. En rectoscopie, des ulcérations muqueuses en coup d'ongle recouvertes de pus sont évocatrices. Le diagnostic repose sur l'examen microscopique immédiat des selles ou des glaires objectivant des formes hématophages d'*Entamœba histolytica* (la présence de kyste d'*E. histolytica* traduit l'existence d'une amoebose intestinale mais ne permet pas de la mettre en cause dans la survenue de la dysenterie). Le traitement repose sur le métronidazole (2 g/jour en 2 prises/jour chez l'adulte, 50 mg/kg en 4 prises/jour chez l'enfant durant 7 jours) ou le tinidazole (2 g/jour en prise unique chez l'adulte, 50 mg/kg/jour en prise unique chez l'enfant durant 3 jours).
- Les **shigelles** sont les principales bactéries responsables de dysenteries fébriles. Les *Escherichia coli* entéro-invasifs (EIEC) peuvent entraîner une dysenterie identique à celle provoquée par les shigelles. Ces bacilles à Gram négatif ont la propriété, chez l'homme, d'envahir les cellules épithéliales du colon (tableau 5). Les ulcérations muqueuses peuvent être nombreuses et profondes.

  Traitement : fluoroquinolones ou céphalosporines de 3e génération.
- Les ***Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC)** doivent être suspectés en cas de rectorragies importantes.

  Agents pathogènes : ces souches d'*E. coli* entéropathogènes possèdent des toxines SLT I et II (*Shiga like toxin*) proches de la toxine des shigelles, détruisant les cellules coliques infectées. Elles sont toxiques pour les cellules de culture Vero (verotoxines). Des lésions de l'endothélium capillaire par la toxine seraient responsables de microthromboses rénales, d'une thrombopénie et d'une hémolyse (syndrome urémique et hémolytique). Les gènes codant pour les SLT sont portés par un plasmide. Le sérotype 0157 : H7 est le plus souvent en cause mais n'est pas le seul à produire les SLT. Le réservoir serait surtout le bétail, en particulier les bovins. Les nourrissons et les jeunes enfants sont exposés à des épidémies dans les collectivités.

  Transmission : l'ingestion de produits animaux contaminés semble plus importante que la contamination interhumaine.

  Symptômes : après une incubation moyenne de 3 à 8 jours survient une diarrhée aqueuse accompagnée de douleurs abdominales mais sans fièvre, suivie d'hémorragies digestives basses (colite hémorragique).

L'hémorragie régresse spontanément en quelques jours. Un syndrome urémique et hémolytique avec thrombopénie est possible.

Diagnostic : dépistage présomptif des sérotypes 0157 : H7 en coproculture sur leur propriété de ne pas fermenter le sorbitol en 24 heures, agglutination avec des sérums anti 0157, mise en évidence d'un effet cytopathogène sur les cellules Vero.

Traitement : il se limite au traitement symptomatique de l'insuffisance rénale, de l'anémie et des perturbations électrolytiques. L'utilisation des antibiotiques (fluoroquinolones, cotrimoxazole) est contre-indiquée car elle semble favoriser les complications. L'azitromycine peut éventuellement être utilisée.

Pronostic : la colite guérit spontanément. Des séquelles rénales sont possibles.

- Les salmonelloses non typhoïdiques sont une cause fréquente de toxi-infection alimentaire (voir les chapitres « Salmonelloses non typhiques » et « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).
- Les **Campylobacters** sont une cause fréquente de diarrhée surtout chez les enfants de moins de 5 ans.

  Agents pathogènes : *Campylobacter jejuni* est un petit bacille à Gram négatif incurvé et mobile, monotriche polaire, cosmopolite, commensal de l'intestin des oiseaux.

  La dose infectante est de 10^3 à 10^9 germes. Les *Campylobacters* sont entéro-invasifs et certaines souches sont entérotoxinogènes. Le jeune enfant est surtout atteint lors de petites épidémies familiales ou de façon sporadique.

  Transmission : elle se fait *per os* au cours de contacts avec les animaux domestiques ou de bassecour ou par l'ingestion de viande crue, de lait, d'oeufs ou de boisson contaminés. La transmission interhumaine est possible. Après des infections successives chez l'enfant, une immunité apparaît, rendant les infections ultérieures asymptomatiques.

  Symptômes : syndrome dysentérique avec douleurs abdominales et fièvre. Des stries de sang sur des selles moulées sont évocatrices. Des bactériémies sont possibles.

  Diagnostic : identification du caractère dysentérique des selles. Les selles doivent être examinées moins de 2 heures après l'émission. Au microscope à fond noir ou en contraste de phase, on reconnaît les bacilles en virgule, mobiles, en « vol de mouettes » à l'état frais. Les cultures poussent en atmosphère micro-aérophile en 2 à 4 jours.

  Traitement : macrolides ou fluoroquinolones chez l'adulte. Les ß-lactamines sont inefficaces.

  Pronostic : bon s'il n'y a pas de septicémie. Le syndrome de Guillain et Barré est associé dans environ 30% des cas à une infection récente (1 à 3 semaines) à *C. jejuni*.
- ***Yersinia enterocolitica*** est plus rarement responsable de dysenterie en milieu tropical qu'en milieu tempéré.

  Agent pathogène : *Yersinia enterocolitica* est un bacille à Gram négatif (entérobactérie) envahissant la muqueuse de l'iléon terminal et les ganglions mésentériques. Certaines souches sont aussi entérotoxinogènes.

  Le réservoir est humain. Des *Yersinia* de l'environnement sont parfois observées dans les selles de sujets sains mais seules certaines, identifiées par biotypie, sérotypie et lysotypie, sont pathogènes. Les enfants surtout sont atteints.

  Transmission : interhumaine par voie orale.

  Symptômes : dysenterie fébrile accompagnée de vomissements. Des douleurs abdominales violentes peuvent simuler une appendicite aiguë (adénites mésentériques).

  Diagnostic :
  - en coproculture, les souches poussent en 48 heures. Elles sont cryophiles (pousse entre + 4 °C et + 10 °C),
  - cinq biotypes sont identifiables. La sérotypie et la lysoypie dans les laboratoires spécialisés ont un intérêt épidémiologique. La souche pathogène 4/3/IXa est observée en Afrique du Sud,

  Traitement : chez l'adulte, fluoroquinolones et chez l'enfant C3G.

  Pronostic : la dysenterie peut être suivie de polyarthrite, d'érythème noueux ou de syndrome de Reiter.
- ***Bacillus anthracis*** peut être responsable du charbon gastro-intestinal (voir le chapitre « Charbon »).

5.4. Syndrome cholériforme

- Les selles sont afécales, hydriques et très fréquentes. Elles ne contiennent ni pus ni sang car il n'y a pas d'effraction de la muqueuse mais une sécrétion hydro-électrolytique par la muqueuse sous l'action de toxines. Microscopiquement, on n'observe pas de polynucléaires, ni de globules rouges.
- Le risque est la déshydratation aiguë.
- Les diarrhées hydriques sont surtout dues aux ***Escherichia coli* entérotoxinogènes** (ETEC).

  Agent pathogène : bacilles à Gram négatif (entérobactéries) capables d'adhérer par leurs adhésines (contrôlées par un plasmide) à la paroi intestinale contrairement aux *E. coli* saprophytes (tableau 5). Ils sécrètent des cytotoxines : toxines thermolabiles (LTI et LTII) et thermostables (STI et STII) constituées d'une sous-unité A et de cinq sous-unités B permettant leur fixation aux récepteurs GM1 des entérocytes. Les cytotoxines activent l'adényl cyclase et entraînent une fuite d'eau et d'électrolytes dans la lumière de l'intestin sans léser les entérocytes. Le réservoir est humain et animal. Chez les nourrissons, l'épidémiologie est voisine de celle de *E. coli* entéropathogène (EPEC) et des rotavirus. Les cas sporadiques sont fréquents chez les voyageurs.

  Transmission : oro-fécale (mains sales) et orale par eau et aliments souillés par la flore fécale.

  Symptômes : après une incubation de quelques heures, survient brutalement une diarrhée hydrique, sans fièvre, parfois accompagnée de vomissements. Les signes disparaissent en 2 à 3 jours. Le risque est la déshydratation aiguë chez les nourrissons.

  Diagnostic : les *E. coli* entéropathogènes sont difficilement identifiables de ceux qui font partie de la flore fécale saprophyte. La coproculture standard ne permet pas de les incriminer ; des techniques de PCR multiplex permettent d'identifier ETEC et autres pathotypes d'*E. coli*.

  Traitement : réhydratation. Les antibiotiques ne sont utiles que chez les sujets fragilisés ou les formes graves (C3G, fluoroquinolones chez l'adulte).

  Pronostic : bon si l'on évite la déshydratation du nourrisson.
- Une diarrhée hydrique incoercible avec déshydratation précoce entraînant parfois la mort évoque le choléra.
- Des ***vibrionaceae*** peuvent entraîner des diarrhées cholériformes bénignes. Ces bacilles à Gram négatif plus ou moins mobiles grâce à leurs cils polaires vivent dans l'eau de mer (halophiles).

  Vibrio parahaemolyticus, Plesiomonas shigelloïdes et plusieurs espèces d'*Aeromonas* dont *A. hydrophilia* peuvent être pathogènes pour l'homme. Celui-ci se contamine par les fruits de mer ou les aliments souillés par l'eau sale (tableau 6).

  La diarrhée aqueuse n'a pas la gravité du choléra. L'isolement se fait à partir des selles, de l'eau ou des aliments contaminés sur des milieux pour l'isolement des entérobactéries (*Aeromonas, Plesiomonas*) ou de *V. cholerae* (*V. parahaemolyticus*). La plupart des souches pathogènes de *V. parahaemolyticus* sont hémolytiques. Plusieurs espèces de vibrionaceae non pathogènes peuvent être isolées dans les selles.

Tableau 6. Principaux vibrionaceae responsables de diarrhée

Vibrionaceae	Réservoir	Contage
Aeromonas Plesiomonas	Eau douce et de mer Égouts Poissons d'eau douce Crustacés Porteurs sains (hommes, animaux) Sol	Hydrique Aliments souillés
V. parahaemolyticus *V. vulnificus*	Eau de mer Fruits de mer	Ingestion de fruits de mer

6. Diarrhées infectieuses chroniques

Leur durée est supérieure à 15 jours. Elles sont une cause fréquente d'amaigrissement et de carence nutritionnelle.

Elles sont dues à une malabsorption consécutive à l'infestation prolongée du tube digestif par des bactéries (tuberculose, pullulation bactérienne), des parasites (giardia, anguillule) ou des champignons (histoplasme).

Les selles sont pâteuses, claires et graisseuses. Elles ne contiennent pas de sang. L'amaigrissement et les signes de carence nutritionnelle sont proportionnels à la durée de l'infection (tableau 7).

Tableau 7. Principaux signes cliniques et biologiques de malabsorption

Signes cliniques	Signes biologiques
Amaigrissement	Stéatorrhée, créatorrhée
Anémie	Anémie macrocytaire
Perlèche	Hyposidérémie
Glossite	Carence en folates
Neuropathie périphérique	Carence en vitamine B12
Tétanie, crampes	Hypocalcémie
Hyperkératose	Carence en vitamine A
Faiblesse musculaire	Hypoprotidémie, hypomagnésémie
Arythmie	Hypokaliémie
Tendance hémorragique	Carence en vitamine C

- La **tuberculose iléo-cæcale** est une cause fréquente de diarrhée chronique tropicale (voir le chapitre « Tuberculose »).
- La **giardiose** entraîne une diarrhée chronique par malabsorption. Le diagnostic repose sur l'identification de Giardia à l'examen parasitologique des selles (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).
- Les **trichocéphales**, les **ascaris**, les **anguillules** et les **ankylostomes** sont plus souvent dépistés par l'examen parasitologique des selles au cours d'une diarrhée d'autre origine que responsables isolément de diarrhées fécales (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »).
- L'infection par ***Schistosoma mansoni*** ou ***S. intercalatum*** peut entraîner une diarrhée fécale ou glairo-sanglante. Le diagnostic repose sur l'endoscopie rectale ou colique (voir le chapitre « Bilharzioses »), la biopsie de la muqueuse rectale (oeufs de schistosomes à l'examen direct) et l'examen parasitologique des selles (technique de Kato-Katz). Traitement : praziquantel (40 mg/kg en 1 prise).
- Les **douves intestinales**, sont responsables de diarrhées chroniques avec amaigrissement et anémie. Les oeufs sont retrouvés par l'examen coprologique (voir le chapitre « Distomatoses »).
- L'association d'une diarrhée chronique, d'une anémie macrocytaire et de signes cutanéo-muqueux évoque une **sprue tropicale** (devenue rare).

Agents pathogènes : la sprue a été attribuée à de nombreux micro-organismes mais les coliformes sont les plus régulièrement incriminés. Adhérents à la muqueuse et sécrétant des entérotoxines (LT, ST), ils sont responsables d'une atrophie villositaire et d'une malabsorption chronique. Leur persistance durant des mois ou même des années dans l'intestin grêle des malades est mal expliquée.

La carence en folates par malabsorption et la dénutrition aggravent l'atrophie mais n'en sont pas l'unique cause. L'anémie macrocytaire est due à la malabsorption des folates, accessoirement à celle de la vitamine B12. Les adultes sont plus souvent atteints que les enfants. La sprue touche les voyageurs et les autochtones dans la ceinture tropicale.

Transmission : une contamination oro-fécale par l'eau et les aliments souillés rend compte du caractère endémo-épidémique de la maladie. Des épidémies familiales sont possibles.

Symptômes : l'incubation moyenne, calculée chez les malades ayant développé une sprue après le retour d'un voyage en milieu tropical, est de 2 à 9 mois. La diarrhée chronique graisseuse s'installe, soit insidieu-

sement, soit au décours d'une diarrhée aiguë hydrique, puis apparaissent une altération de l'état général et les signes cliniques et biologiques de malabsorption (tableau 8).

Tableau 8. Signes cliniques et biologiques de la sprue tropicale par ordre de fréquence

Signes cliniques	Signes biologiques
Diarrhée chronique	Atrophie villositaire
Amaigrissement	Malabsorption du xylose
Asthénie	Stéatorrhée
Anorexie	Malabsorption des folates
Anémie	Anémie macrocytaire
Aphtes	Malabsorption de la vitamine B12
Glossite	Hypoprotidémie
Hyperpigmentation cutanée	Malabsorption des vitamines A, D, K
Œdèmes	Achlorhydrie
Douleurs osseuses	Hyposidérémie
Faiblesse et atrophie musculaire	
Neuropathie périphérique	
Sclérose combinée de la moelle	

Traitement (mal codifié) : classiquement tétracyclines ; en pratique il serait plus logique d'utiliser des quinolones ou des C3G, acide folique (20 mg/jour) et vitamine B12 (1 000 µg/jour) jusqu'à normalisation du volume globulaire.

- L'**histoplasmose** à *Histoplasma duboisii* ou à *H. capsulatum* peut, dans ses formes disséminées, entraîner une diarrhée chronique par atteinte intestinale (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).
- Au cours des **immunodépressions**, les diarrhées aiguës ou surtout chroniques peuvent être dues à un grand nombre de micro-organismes (tableau 9). La diarrhée chronique est un des signes cliniques les plus fréquents au cours du SIDA qu'elle classe au stade 3 OMS. La sérologie VIH est donc systématique au cours des diarrhées chroniques (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). La diarrhée est un des facteurs principaux de l'amaigrissement des patients (wasting syndrome ou slim disease).

Bien que le VIH lui-même puisse entraîner un entéropathie, des micro-organismes opportunistes sont principalement responsables de la diarrhée chronique :

- *Cryptosporidium* sp. et *Isospora belli* : les oocystes de ces protozoaires sont recherchés dans les selles par la coloration spéciale de Ziehl-Neelsen modifiée par Henriksen-Pohlenz ou dans les biopsies de muqueuse intestinale. Plusieurs examens de selles sont nécessaires du fait de l'excrétion irrégulière des oocystes. Aucun traitement n'est efficace contre les cryptosporidies, en dehors du nitazoxanide (et uniquement si le déficit immunitaire n'est pas trop profond). Le cotrimoxazole *per os* (triméthoprime : 10 mg/kg/jour) permet de diminuer la charge parasitaire au cours des isosporoses et parfois d'éradiquer l'infection. Les récidives sont fréquentes et justifient un traitement d'entretien à 1/2 dose en attendant la remontée immunitaire sous antirétroviraux ;
- les microsporidies sont identifiées dans les selles par fluorescence (méthode de Van Gool à l'Uvitex 2B) ou par coloration au trichrome de Weber. Aucun traitement, en dehors de la fumagilline, n'est efficace sur *Enterocytozoon bieneusi* ; *Encephalitozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole ;
- le cytomégalovirus et les mycobactéries atypiques sont rarement incriminés en milieu tropical probablement car d'autres infections opportunistes tuent les patients avant que leur taux de CD4 soit suffisamment bas pour favoriser la survenue d'infection à CMV ou à *Mycobacterium avium*. Le CMV est responsable de colites ulcéreuses avec inclusions nucléaires et cytoplasmiques des cellules muqueuses dont le traitement par foscarnet ou ganciclovir est rarement disponible en milieu tropical ;
- les parasitoses intestinales habituelles en milieu tropical : *Entamoeba histolytica, Giardia, Strongyloides stercoralis* sont volontiers tenaces au cours du SIDA et nécessitent des traitements prolongés ou répétés.

Tableau 9. Principaux micro-organismes responsables de diarrhées au cours des immunodépressions			
Bactéries	**Parasites**	**Virus**	**Champignons**
Salmonelles non typhiques *Mycobacterium avium*	*Cryptosporidium parvum* *Isospora belli* *Microsporidium* sp. Anguillules Amibes Giardia	Cytomégalovirus Herpes simplex Entérovirus, adénovirus…	*Histoplasma* sp.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/fr/index.html
www.who.int/topics/diarrhoea/fr/
http://medecinetropicale.free.fr/cours/diarrhees_infectieuses.pdf

Infections et toxi-infections d'origine alimentaire

1. Généralités

Les maladies transmises à l'homme par les aliments sont un problème de santé internationale, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement.

Plus de 250 morbidités entrent dans ce cadre. La plupart sont des infections, que leur origine soit bactérienne, virale ou parasitaire (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »). D'autres résultent de la contamination par des toxines ou des substances chimiques présentes sur un support inanimé comme la nourriture ou l'eau (tableau 1).

Les flambées dévastatrices de salmonelloses, de choléra, d'infections à *Escherichia coli* entérohémorragiques sont observables tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement.

Nombre des agents pathogènes émergents ou ré-émergents peuvent se transmettre par les aliments ou l'eau de boisson (tableau 2).

Tableau 1. Maladies transmissibles par voie alimentaire

Aliment	Maladie (exemples)
Poissons, crustacés	Ciguatera, anisakidose, gnathostomose Paragonimose (distomatose pulmonaire) Angiostrongyloïdose
Coquillages	Saxitoxines, colites à *Vibrio parahaemolyticus* Cryptosporidiose
Lait et produits laitiers	Brucellose, listériose, tuberculose
Produits carnés	Taeniasis, cysticercose, toxoplasmose, trichinellose, salmonelloses
Végétaux	Fasciolose, amoebose, giardiase Echinococcose alvéolaire

Tableau 2. Exemples d'organismes pathogènes transmissibles par les aliments et l'eau, identifiés depuis 1973

Année	Maladie	Microbe
1973	Rotavirus	Cause majeure de diarrhée infantile dans le monde
1976	*Cryptosporidium parvum*	Diarrhée aiguë et chronique
1977	*Campylobacter jejuni*	Pathologies entériques ubiquitaires/syndrome de Guillain-Barré
1982	*Escherichia coli* 0157 : H7	Colite hémorragique ; syndrome hémolytique et urémique
1983	*Helicobacter pylori*	Ulcère gastro-duodénal
1988	Hépatite E	Hépatite transmise par voie entérale
1992	*Vibrio cholerae* 0139	Nouvelle souche associée à un choléra épidémique

2. Déterminants

Un aliment peut être contaminé à la source ou lors de sa conservation ou de manipulations, par contact d'autres aliments ou par l'environnement.

Les actuelles endémies et épidémies d'origine alimentaire sont souvent en rapport avec l'évolution de l'industrie alimentaire (tableau 3) et l'ampleur des réseaux de distribution souvent internationaux. Leur identification, leur contrôle et leur prévention sont difficiles. Le repérage dans le temps et l'espace de l'aliment responsable devient tributaire du poids de l'internationalisation des transports des denrées comme des voyages des individus concernés. Elles peuvent entrer dans un scénario de malveillance.

Dans les pays en développement, la dégradation des systèmes d'assainissement et de l'environnement humain en représente un facteur notable : accès aux ressources en eau douce, migration massive des zones rurales, urbanisation non planifiée.

Tableau 3. Facteurs favorisant l'émergence de maladies infectieuses transmissibles par les aliments et l'eau

Facteurs	Exemples de facteurs spécifiques	Exemples de maladies
Écologiques	Famine, modifications climatiques : phénomène océanique « El Niño » Destructions environnementales	Choléra, dysenterie bacillaire, saxitoxines, ciguatoxines
Démographiques Comportementaux	Croissance et migrations de populations	Maladies du péril fécal
Voyages	Déplacements intercontinentaux (avion) Augmentation du commerce international des aliments	Introduction de la souche du vibrion cholérique 01 en Amérique du Sud
Technologie et industrie	Modification des procédés de fabrication et conditionnement des aliments Distribution massive des denrées alimentaires	Syndrome hémolytique et urémique, colite hémorragique à *E. coli* Listériose
Modifications en adaptations microbiennes	Évolution de l'écologie microbienne, réponse à la sélection de l'environnement Utilisation large des antibiotiques Acquisition des gènes	Infections à salmonelles résistantes
Relâchement des mesures de santé publique	Réduction des programmes de prévention et d'alerte Défaillance de l'hygiène alimentaire et des systèmes de distribution en eau potable	Choléra dans les camps de réfugiés en Afrique

3. Présentation

La présentation épidémiologique des infections et toxi-infections d'origine alimentaire est très variable et pose le défi de la salubrité des aliments, du principe de précaution et plus généralement de la sécurité alimentaire, déterminée par la fiabilité des modèles de production agricole et d'accès aux biens alimentaires. Elles s'expriment par plusieurs présentations classiquement illustrables par le repérage des cas en fonction du temps (courbe épidémique) : cas sporadiques, cas groupés de toxi-infections collectives (au moins deux cas d'une même morbidité chez des sujets ayant partagé un même plat) ou d'épidémies pouvant atteindre plusieurs centaines, voire milliers d'individus, selon l'importance de la distribution de l'aliment.

4. Manifestations cliniques

Infections et toxi-infections alimentaires s'expriment par des présentations cliniques différentes (tableau 4). Néanmoins, dans la mesure où le micro-organisme ou la toxine contaminent l'organisme humain par une porte d'entrée gastro-intestinale, une symptomatologie d'expression digestive à type de nausées, vomissements, crampes abdominales, troubles du transit ou diarrhée est le plus souvent rapportée. Elles sont d'expression à prédominance digestive (tableau 5) ou extra-digestive (tableau 6). Elles peuvent être associées à des pathologies réactionnelles (*E. coli* entérohémorragiques et syndrome hémolytique et urémique, *Campylobacter* et syndrome de Guillain-Barré).

Tableau 4. Principales formes cliniques de toxi-infections alimentaires

Symptômes	Durée de l'incubation	Agent possible
Nausées, vomissements	6 heures	Toxines thermostables diffusées dans l'alimentation par *S. aureus*, *Bacillus cereus*, métaux lourds
Diarrhée liquide cholériforme	6-72 heures	*C. perfringens A*, *Bacillus cereus*, *E. coli* entéro-toxinogènes, *V. cholerae*
Entérocolite inflammatoire	10-72 heures	*Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, V. parahaemolyticus, Aeromonas, E. coli* entéroinvasifs, *Yersinia*,
Troubles neurologiques de la sensibilité ou motricité sans troubles digestifs suggérant botulisme, intoxication par coquillages ou poissons crus, produits chimiques	–	Scombrotoxine histamine-like : neurotoxines des dinoflagellés ; glutamate Na (syndrome restaurant chinois), solanine, champignons vénéneux, pesticides

Tableau 5. Principales causes de toxi-infections alimentaires d'expression digestive

Germe responsable	Durée de l'incubation	Signes cliniques	Facteurs de la contamination
Salmonella	12-24 heures	Diarrhée aiguë fébrile (39-40 °C)	Aliments peu ou pas cuits : viande, volailles, oeufs, fruits de mer Restauration familiale ou commerciale
Staphylococcus aureus	2-4 heures	Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée sans fièvre	Laits et dérivés Plats cuisinés la veille du repas Réfrigération insuffisante Porteurs sains ou staphylococcie cutanée
Clostridium perfringens	8-24 heures	Diarrhée isolée sans fièvre	Plats cuisinés la veille Réfrigération insuffisante Restauration collective
Shigella	48-72 heures	Diarrhée aiguë fébrile	Aliments peu ou pas cuits

Tableau 6. Principales causes de toxi-infections alimentaires d'expression neurologique ou vasomotrice			
Germe responsable	**Durée de l'incubation**	**Signes cliniques**	**Facteurs de la contamination**
Clostridium botulinum (surtout toxine de type B)	6-72 heures	Début : troubles digestifs banals, sans fièvre État : - troubles oculaires : diplopie, mydriase, trouble de l'accommodation - troubles de la déglutition, voix nasonnée : paralysie vélopalatine - sécheresse des muqueuses, constipation - paralysie respiratoire et des membres	Conserves de porc et de phacochère mal cuite (préparation artisanale) Conserves familiales mal stérilisées
Intoxication histaminique	10 minutes-1 heure	Troubles vaso-moteurs : érythème de la face et du cou, céphalées, bouffées de chaleur, urticaire	Poissons mal conservés (surtout thon)

En cas de symptomatologie à prédominance digestive, deux mécanismes principaux sont responsables de l'activité pathogène des agents responsables :

- un mécanisme « invasif » est suspecté devant un tableau dysentérique, associant une diarrhée glaireuse ou purulente ou sanglante, accompagnée de douleurs abdominales à type d'épreintes (contractions douloureuses du côlon terminal), de ténesme (contractions douloureuses du sphincter anal), de faux besoins et de fièvre. La cause est souvent bactérienne (shigelles, salmonelles non typhiques, *Campylobacter, E. coli* entéro-hémorragiques, *E. coli* entérotoxinogènes), parfois parasitaire ;
- un mécanisme « toxinique » est suspecté devant un tableau cholériforme réalisant une diarrhée hydrique abondante, d'installation rapide, habituellement sans fièvre, ni douleurs abdominales, volontiers accompagnée de vomissements. Les bactéries productrices de ces toxines sont très diverses (staphylocoque, *Vibrio parahaemolyticus*…). Il existe également des infections virales avec une diarrhée liquide abondante accompagnée d'une fièvre : divers virus ont été impliqués (norovirus).

Cette distinction clinique bien qu'imparfaite permet d'orienter le diagnostic et le traitement, partagé entre la lutte contre la déshydratation et le traitement anti-infectieux.

5. Conduite à tenir devant une toxi-infection d'origine alimentaire collective

L'investigation d'un foyer de toxi-infection d'origine alimentaire collective (TIAC) est une mesure de surveillance qui, en identifiant l'origine de la contamination et les facteurs ayant contribué à la multiplication microbienne, a pour but d'éviter toute extension du phénomène et de prévenir les récidives.

Les grands principes de l'enquête épidémiologique sont les suivants :

- elle doit permettre de recenser les malades (avec une définition opérationnelle précise mais simple), d'examiner leurs caractéristiques et leur distribution dans le temps et dans l'espace et, enfin, d'émettre des hypothèses sur l'origine de la contamination (formuler des hypothèses portant sur la source et le mode de transmission de la souche épidémique, et la durée de l'exposition) ;
- il est utile de calculer des taux d'attaque spécifiques en fonction de l'âge, du sexe, du lieu de restauration ou de résidence.

5.1. Distribution des cas en fonction du temps

Cette distribution est au mieux représentée sous la forme graphique d'une courbe épidémique (figure 1). Chaque cas est reporté sur un graphique en fonction de l'heure d'apparition des premiers symptômes. Avec ces informations, il est ainsi possible de localiser grossièrement dans le temps le repas suspect (tableau 7) :

- une prédominance de vomissements et/ou l'absence de fièvre sont en faveur d'un processus toxinique (staphylocoque, *C. perfringens*) et donc d'une durée d'incubation courte (inférieure à 8 heures). Inversement, l'absence de vomissements et la présence de fièvre sont plutôt en faveur d'une action invasive (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*) et donc d'une durée d'incubation plus longue (supérieure à 18 heures) ;
- l'exposition à l'agent est habituellement unique et brève, tel que le met en évidence l'aspect de la courbe épidémique, habituellement monophasique avec un pic franc, évocateur d'une source commune de contamination (figure 2). On estime que la durée moyenne d'incubation est du même ordre que le délai entre l'apparition du premier et du dernier cas, sauf s'il s'agit d'une source continue de contamination. Cette notion est illustrée dans les trois schémas suivants correspondant à trois situations différentes (salmonelles, *C. perfringens*, staphylocoques) (figure 3).

Tableau 7. Durée d'incubation selon la prédominance des signes cliniques

Signes cliniques prédominants		Agent	Incubation
Vomissements ++		*S. aureus*	2-4 heures
Fièvre	↗ Non = action toxinique diarrhées ++	*C. perfringens*	9-15 heures
	↘ Oui = action invasive diarrhées ++	*Salmonella*	12-36 heures

Figure 1. Courbe épidémique



Figure 2. Courbes épidémiques

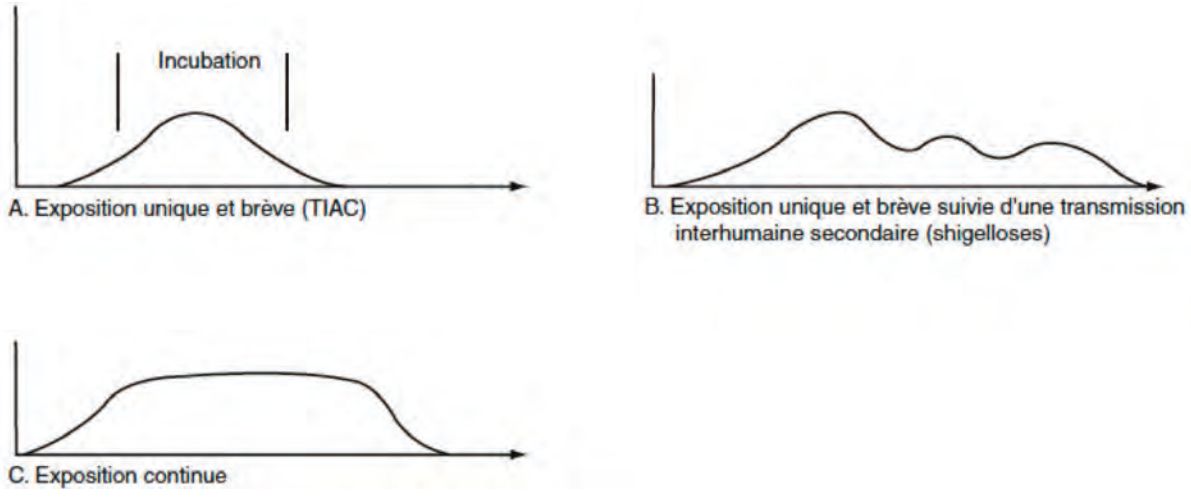
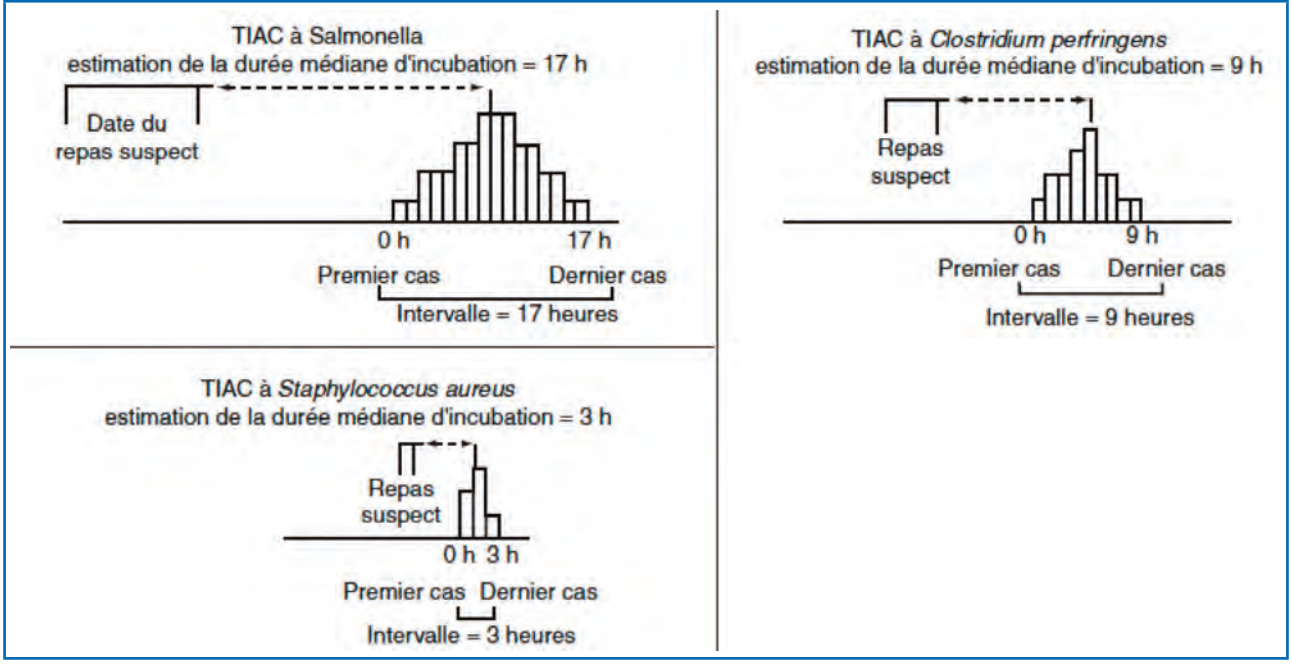


Figure 3. Estimation de la date du repas suspect selon l'aspect de la courbe épidémique



5.2. Distribution des cas et des taux d'attaque dans l'espace

La distribution des cas et des taux d'attaque en fonction du lieu de restauration habituelle et sa représentation sur une carte permettent de préciser si la TIAC est survenue dans un ou plusieurs foyers distincts. On peut habituellement relier ces foyers à une même source de contamination.

6. Conclusion

Les infections d'origine alimentaire progressent dans les pays développés comme dans les pays en développement. Les causes de cette évolution restent imparfaitement comprises. Il s'agit d'un phénomène multiforme lié au développement du commerce international de produits alimentaires et à la multiplication des déplacements de personnes entre les pays. Le contrôle du problème nécessitera un renforcement de la coopération internationale à travers un réseau de surveillance, de veille sanitaire et d'alerte aux caractéristiques indispensables de simplicité, souplesse, acceptabilité, représentativité et réactivité.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Infections d'origine alimentaire (OMS) :
www.who.int/topics/foodborne_diseases/fr/

Infections à *E. coli* (OMS) :
www.who.int/topics/escherichia_coli_infections/fr/

Global Foodborne infections Network (GFN) :
www.who.int/gfn/en/

Douleurs abdominales fébriles

L'examen clinique avec l'interrogatoire reste la base du diagnostic et le guide de la conduite pratique dans une situation qui peut nécessiter une prise en charge chirurgicale en urgence :

À l'interrogatoire, on précise :

- les caractères de la douleur abdominale (notamment sa localisation) et des signes digestifs associés ; un arrêt du transit (interruption persistante des selles et des gaz et présence de vomissements) doit faire craindre une occlusion ;
- les caractéristiques de la fièvre (oscillante ou continue) et les signes associés (frissons, sueurs…) ;
- la chronologie des évènements et notamment le mode de début des symptômes qui peut avoir une valeur indicative : si la douleur a précédé l'apparition de la fièvre, c'est en faveur de l'extension d'une infection locale ; si la fièvre a précédé la douleur, c'est en faveur d'une infection générale… ;
- les antécédents et notamment la notion d'émission de parasites (ascaris, oxyures…) dans les selles.

À l'examen, on détecte :

- des signes de souffrance péritonéale :
  - une contracture généralisée ou une défense extensive ;
  - une douleur provoquée au toucher rectal ± perception d'une collection dans le cul-de-sac de Douglas.
- une contracture localisée, abdominale ou lombaire, une douleur à la mobilisation de la cuisse contractant le psoas (psoïtis) ;
- une hernie avec souffrance au niveau du collet ;
- une sensibilité de l'organe suspecté (ex : douleur à l'ébranlement du foie dans l'abcès hépatique, douleur à la palpation d'une fosse lombaire dans la pyélonéphrite, douleur latéro-utérine pour une salpingite…).

Il est par ailleurs important de détecter des signes de choc, de déshydratation ou un état général très altéré lié à une infection chronique. Ce contexte va conditionner le traitement hémodynamique (transfusion, expansion volémique, réhydratation, transfusion…) à appliquer d'urgence.

Les examens complémentaires permettront de confirmer ou de préciser une hypothèse diagnostique. Leur fiabilité dépend de l'opérateur et de la technique utilisée. Ils doivent être interprétés de manière critique.

- **Les examens morphologiques** sont utiles pour préciser ou confirmer la suspicion d'une occlusion, d'un épanchement péritonéal, d'une collection :
  - l'abdomen sans préparation (ASP) peut montrer un croissant gazeux, des niveaux hydro-aériques, une grisaille diffuse ;
  - l'échographie détecte un épanchement ou une collection ;
  - Le scanner fournit des images statiques précises des lésions (abcès, infiltrats…) des organes sous-diaphragmatiques ;
  - l'endoscopie peut être justifiée pour rechercher une inflammation muqueuse du colon ou de l'estomac…
- **Des examens biologiques et microbiologiques** sont utiles :
  - le bilan hydro-électrolytique pour guider la réhydratation et les soins d'urgence ;
  - l'hémogramme fournit des arguments d'orientation : leucocytose d'une infection à pyogènes, leucopénie d'une typhoïde, éosinophilie d'une helminthiase tissulaire… ;
  - les hémocultures, la coproculture, les examens parasitologiques des selles avec recherche de kystes, d'œufs, et de parasites adultes (KOP) permet de donner des éléments d'orientation.

Au terme de cet examen on envisagera dans une perspective thérapeutique (et parfois exploratrice combinée) :

- une pathologie justifiant une intervention : ponction, abord chirurgical, coelioscopie… ;
- une infection justifiant un traitement antibiotique spécifique ou probabiliste ;
- une pathologie pour laquelle aucune de ces interventions n'est justifiée.

Ce sont ces objectifs que l'on cherche à obtenir par les arbres de décision suivants (figures 1 à 5) :
- **arbre 1** : en cas de douleur abdominale fébrile diffuse ;
- **arbre 2** : en cas de douleur abdominale fébrile de l'hypochondre droit ;
- **arbre 3** : en cas de douleur abdominale fébrile de l'hypochondre gauche et/ou de l'épigastre ;
- **arbre 4** : en cas de douleur de la fosse iliaque droite ;
- **arbre 5** : en cas de douleur de la fosse iliaque gauche et/ou de l'hypogastre.

L'antibiothérapie probabiliste, associée à la chirurgie lorsqu'elle est nécessaire doit être administrée dès que possible. Le choix se porte essentiellement sur une association ceftriaxone 2 g/j en une injection IV + métronidazole (500 mg x 3/j) ± aminoside les trois premiers jours.

Si utilisée, l'amoxicilline - acide clavulanique (4 à 6 g/j) doit être associée à un aminoside ou à une fluoroquinolone (ofloxacine 200 mg x 3/j ; ciprofloxacine (400 mg x 2/j en IV ou 500 mg x 2/j *per os*).

La durée de l'antibiothérapie est fonction de l'infection en cause. Elle a tendance à être brève dans les infections communautaires : 1 jour pour une appendicite aiguë, 3 à 5 jours pour une péritonite, 7 à 10 jours pour une diverticulite sigmoïdienne, 4 à 7 jours pour une cholécystite aiguë, 10 jours pour une angiocholite. Le traitement d'un abcès bactérien du foie nécessite 4 à 6 semaines, tandis que l'abcès amibien du foie est traité par un nitroimidazolé comme le métronidazole (40 mg/kg/j) pendant 10 jours.

Figure 1. Douleurs abdominales diffuses avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques

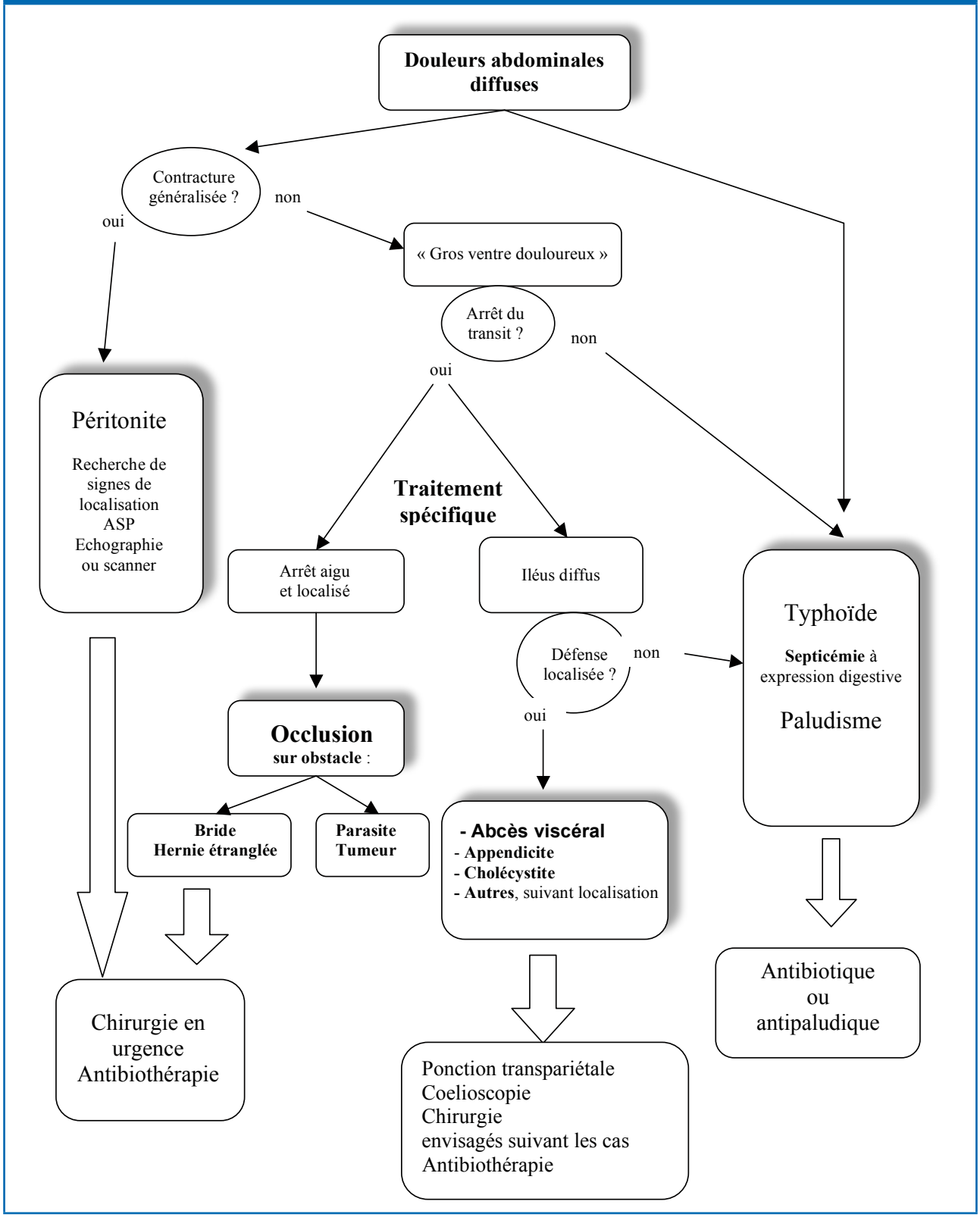


Figure 2. Douleur de l'hypochondre droit avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

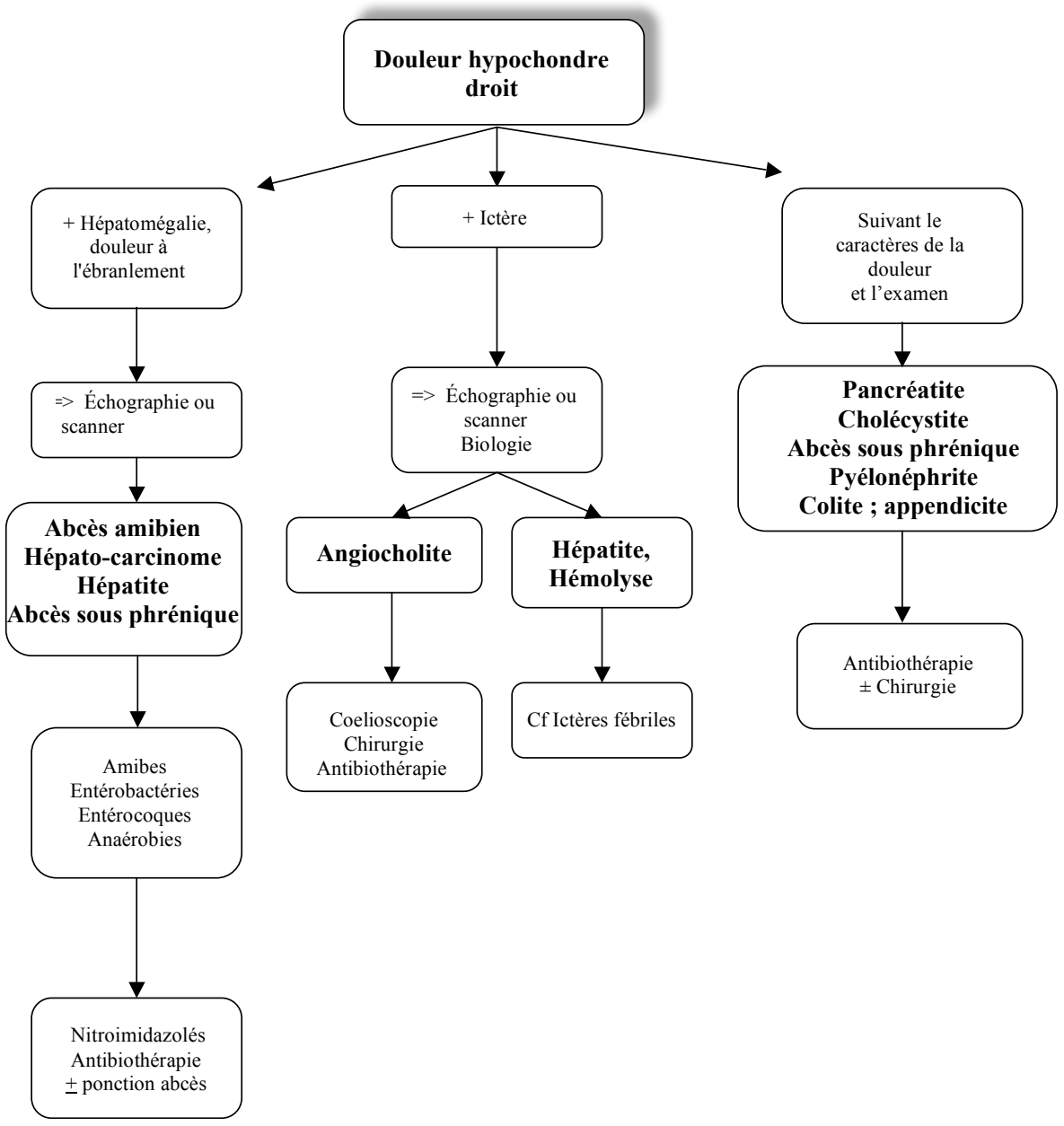


Figure 3. Douleur de l'hypochondre gauche et de l'épigastre avec fièvre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

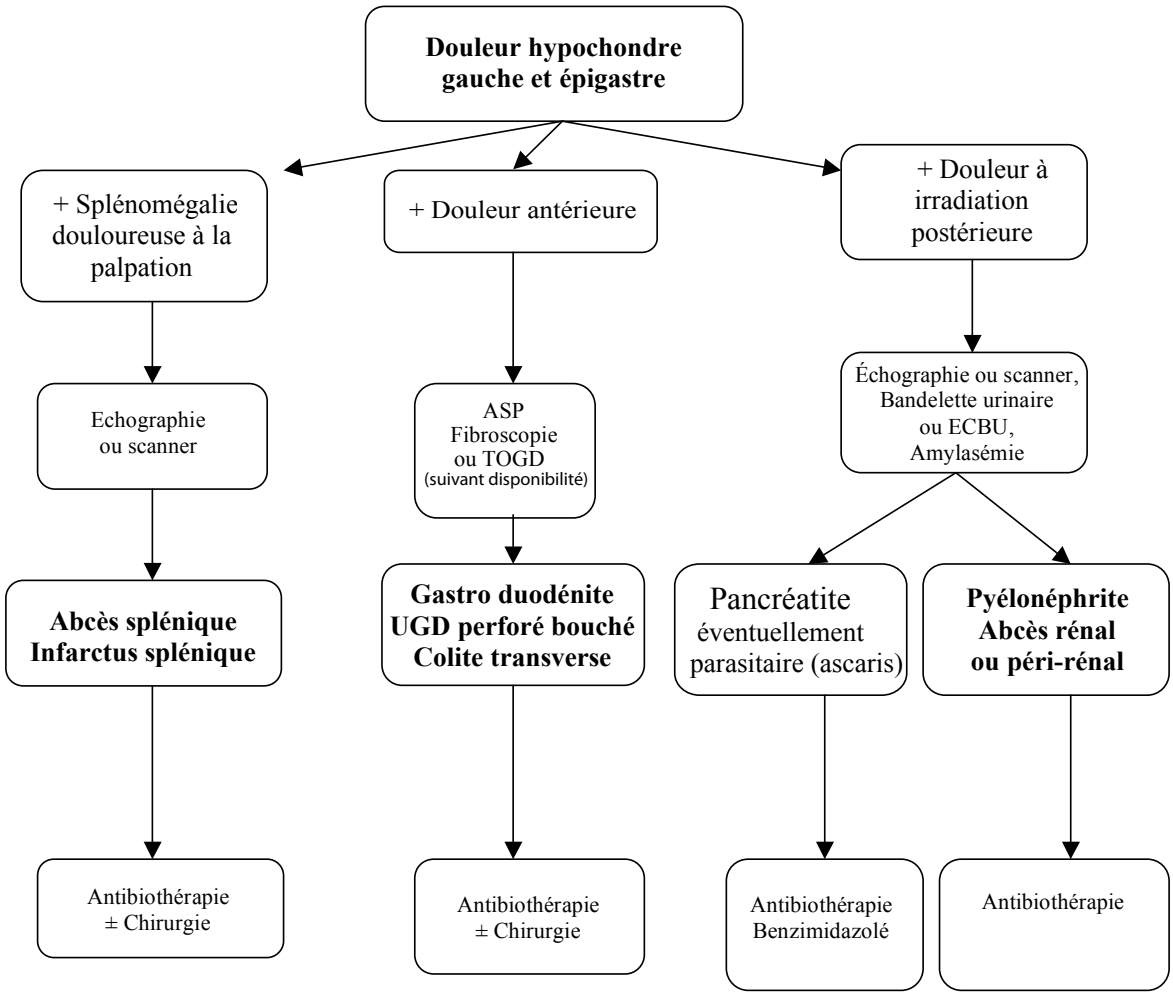


Figure 4. Douleur de la fosse iliaque gauche et de l'hypogastre : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques

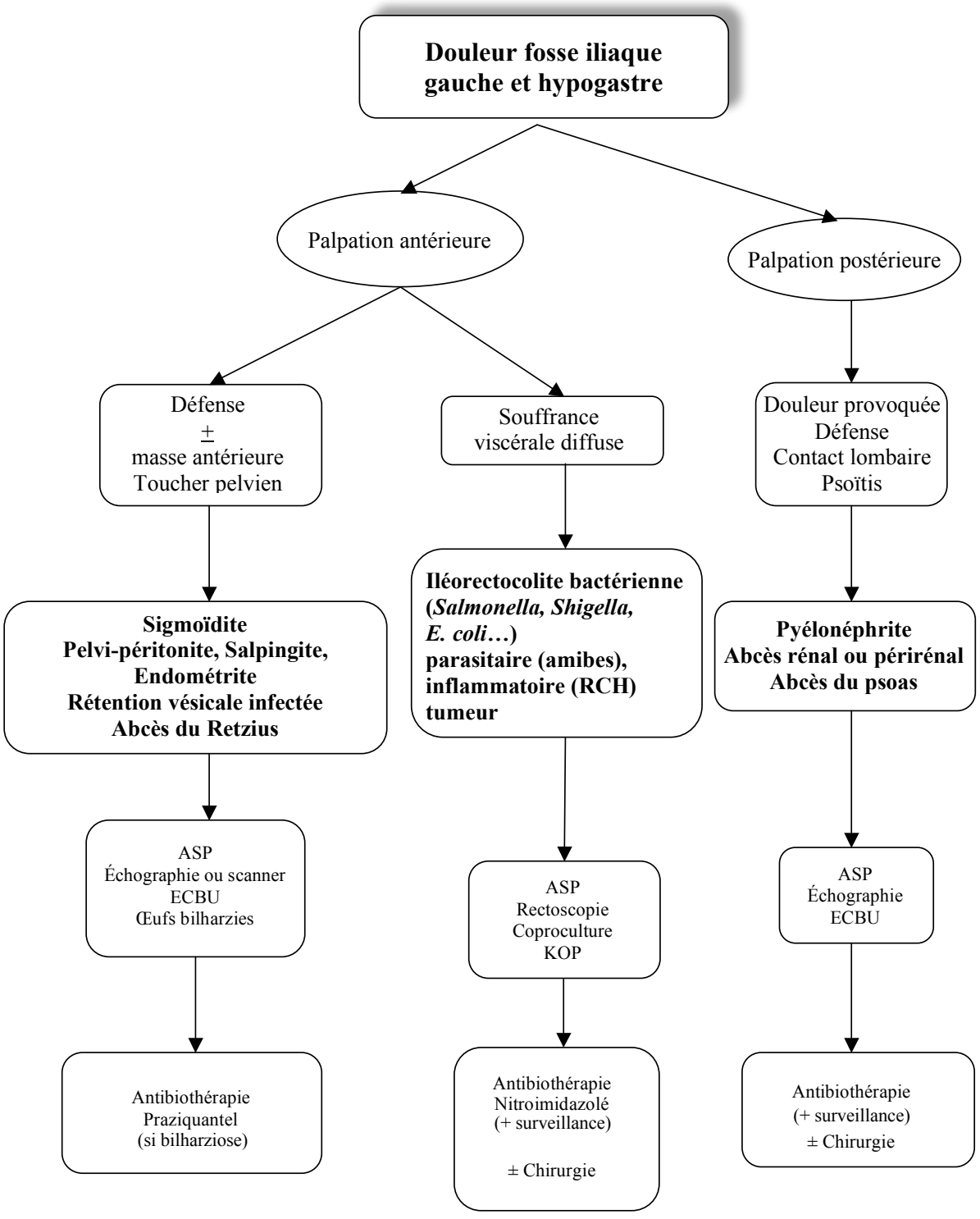
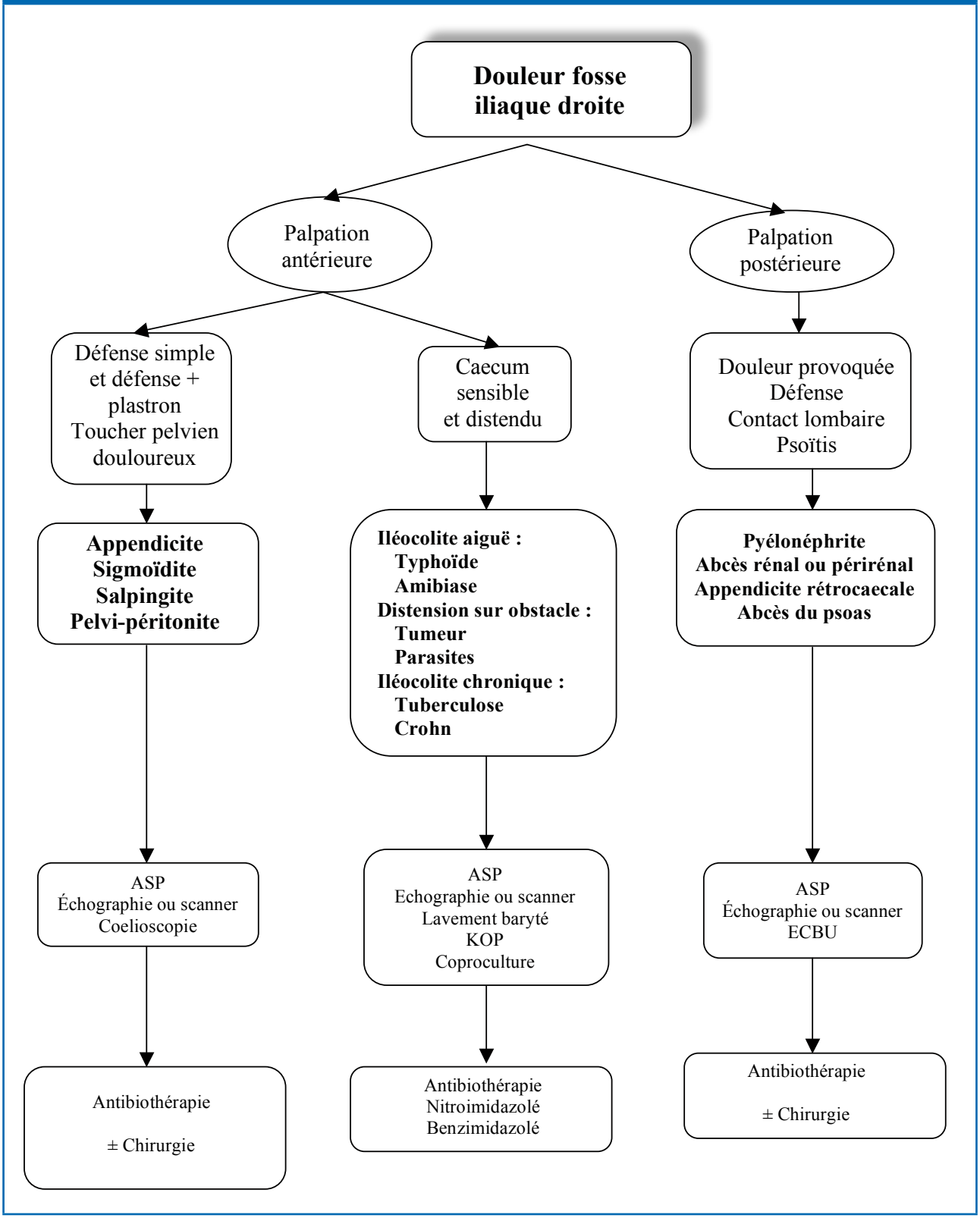


Figure 5. Douleur de la fosse iliaque droite : arbre décisionnel en fonction des données cliniques et paracliniques



Ascites infectieuses

L'ascite est la présence de liquide dans la cavité péritonéale. Le diagnostic d'une ascite volumineuse est aisé : augmentation du périmètre abdominal (photo 1), matité déclive des flancs, signe du flot, prise de poids. Les petites ascites sont reconnues par l'échographie. L'examen de certitude est la ponction exploratrice (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

Dans un contexte fébrile, l'ascite évoque avant tout une tuberculose péritonéale, une infection à pyogènes du liquide au cours d'un syndrome d'hypertension portale (HTP) ou une carcinose péritonéale.

Le diagnostic étiologique repose sur l'aspect du liquide ainsi que sur son analyse chimique et cyto-bactériologique (tableau 1).

Photo 1. Volumineuse ascite



1. Tuberculose péritonéale

1.1. Arguments en faveur de la tuberculose péritonéale

- Notion de contage, autre localisation tuberculeuse en particulier pulmonaire ;
- fébricule, amaigrissement, peu ou pas de douleurs abdominales ;
- intradermoréaction à la tuberculine positive ou phlycténulaire, absence d'hyperleucocytose à l'hémogramme ;
- ascite claire, exsudative et riche en lymphocytes (tableau 1) ;
- adénopathies abdominales visualisées par l'échographie ;
- bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen direct ou surtout à la culture du culot de centrifugation de la plus grande quantité possible de liquide d'ascite ;
- granulations (photo 2), nodules, plaques ou adhérences blanchâtres (photo 3) sur le péritoine pariétal et viscéral en laparoscopie ;
- granulomes à la biopsie du foie ou du péritoine.

Tableau 1. Orientation diagnostique selon l'aspect et l'examen biologique du liquide d'ascite					
	Liquide clair		**Liquide trouble/purulent**	**Liquide hémorragique**	**Liquide chyleux (blanc)**
	Exsudat	**Transsudat**			
Chimie	Prot* > 25 g/l	Prot < 25 g/l	Prot > 25 g/l	Prot > 25 g/l	Lipides > 5 g/l
Cellules	> 1 000/mm^3 lymphocytes > 70 %	< 100 PN neutrophiles/mm^3	> 100 PN neutrophiles/mm^3	Globules rouges	Nombreux lymphocytes
Autres examens	BAAR direct ± Culture +	Culture stérile	Culture d'ascite + Hémocultures	Cytologie	Recherche de microfilaires
Étiologies	**Tuberculose péritonéale**	HTP, insuffisance cardiaque	**Infection par des pyogènes**	Cancer	Cancer, **filariose lymphatique**

* Taux de protéines (albumine) dans le liquide d'ascite

Photo 2. Granulations blanchâtres péritonéales en laparoscopie

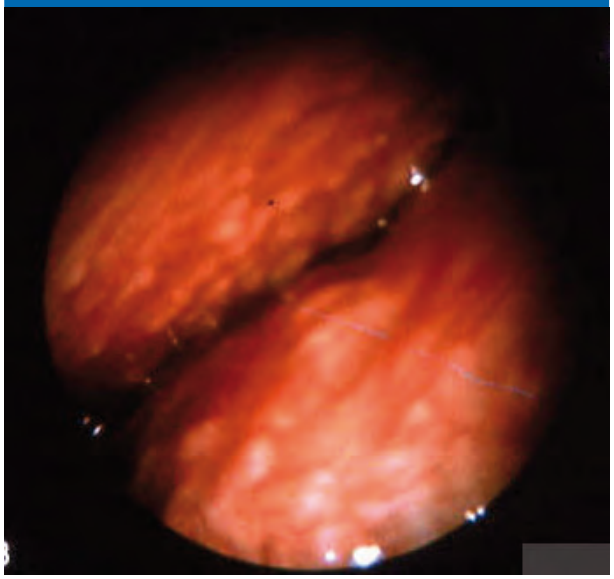
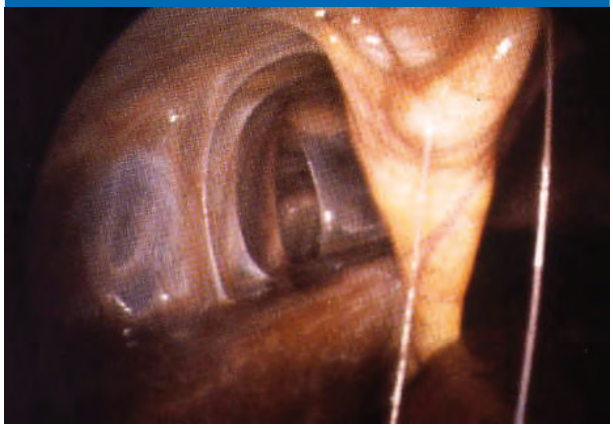


Photo 3. Adhérences péritonéales en « cordes de violon »



1.2. Diagnostic différentiel

Syndrome de Fitz-Hugh-Curtis chez les jeunes femmes (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme »), infection à pyogène du liquide d'ascite, ascites chyleuses (tableau 1).

1.3. Traitement

Voir le chapitre « Tuberculose ». Se discute parfois une courte corticothérapie dans les formes florides.

1.4. Pronostic

Guérison sans séquelle. Il est habituellement bon sous traitement adapté.

2. Infection à pyogènes du liquide d'ascite

2.1. Arguments en faveur d'une infection à pyogène du liquide d'ascite :

- signes cliniques et biologiques d'HTP (cirrhose alcoolique ou virale du foie, ou bilharziose) ;
- douleurs abdominales, syndrome infectieux net avec parfois choc infectieux ;
- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à l'hémogramme ;
- liquide d'ascite trouble ou purulent, riche en polynucléaires neutrophiles (tableau 1), bactéries à l'examen direct et à la culture du liquide d'ascite et hémocultures positives. Dans plus de 50 % des cas, les bactéries en cause sont des *E. coli* ou des klebsielles, parmi les cocci Gram positif, les streptocoques sont le plus souvent en cause.

2.2. Diagnostic différentiel

Cancer du foie sur cirrhose, ascite néoplasique souvent hémorragique, tuberculose (tableau 1).

2.3. Traitement

En urgence, initialement par voie parentérale : cefotaxime IV (1 g x 4/j) x 5 j ou amoxicilline + acide clavulanique IV puis PO (1 g x 3/j) x 7 j. Alternative : fluoroquinolone x 7 j adapté secondairement aux antibiogrammes.

2.4. Pronostic

Risque de choc septique, d'encéphalopathie hépatique sur cirrhose, de récidive. La mortalité est supérieure à 50 %.

3. Ascite chyleuse

Une ascite chyleuse évoque un cancer abdominal, une filariose lymphatique (due à la rupture intra-abdominale de dilatations lymphatiques provoquée par *Wuchereria bancrofti*) ou plus rarement une tuberculose péritonéale.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES5_2011_NAVEAU/HORAIST.pdf

Ictères fébriles

Symptôme fréquent en pathologie infectieuse tropicale, l'association d'un ictère (conjonctives jaunes : photo 1 ; urines foncées dues à l'augmentation sérique de la bilirubine libre ou conjuguée) et d'une fièvre doit faire rechercher dans un premier temps trois étiologies imposant un traitement urgent :

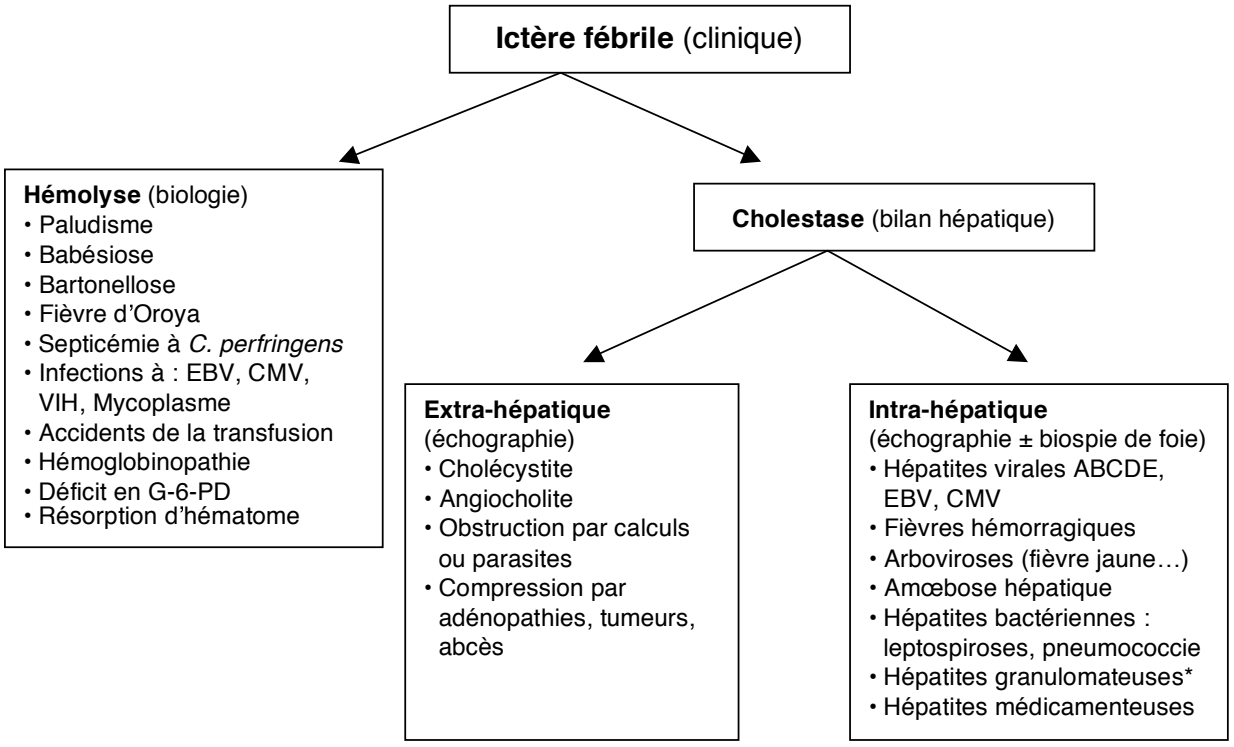
- un paludisme, en zone d'endémie ou chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie, nécessitant un frottis-goutte épaisse et un traitement antipaludique en urgence ;
- une septicémie nécessitant des hémocultures et un traitement antibiotique en urgence ;
- une angiocholite ou une cholécystite nécessitant une échographie, une antibiothérapie voire une opération chirurgicale.

Photo 1. Ictère conjonctival



L'examen clinique complet, des examens biologiques simples (NFS, réticulocytes, bilirubine, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, urée, créatinine, TP, sérologies, test de Coombs, frottis-goutte épaisse, hémocultures, parasitologie des selles et de la bile) et l'échographie permettent d'identifier les principales étiologies (figure 1). Les signes de gravité à rechercher systématiquement sont ceux de l'insuffisance hépatocellulaire (encéphalopathie, baisse du TP, hépatites virales, arboviroses...), de l'insuffisance rénale (créatininémie, urée, leptospiroses, angiocholite, septicémies à BGN, fièvre jaune...), de l'anémie (hémoglobinémie, hématocrite, paludisme, *C. perfringens*...) et du choc septique (bactériémies, angiocholite, paludisme...).

Figure 1. Conduite à tenir devant un ictère fébrile



* Principales causes d'hépatites granulomateuses tropicales :
- tuberculose, mycobactéries atypiques, lèpre, syphilis, fièvre Q, brucellose ;
- infections à CMV et EBV ;
- bilharziose, ascaridiose, anguillulose, toxocarose, filariose, leishmaniose viscérale ;
- histoplasmose, coccidioïdomycose, aspergillose, candidose, actinomycose ;
- médicaments (sulfamides).

1. Cholécystite et angiocholite infectieuses

L'inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) et des voies biliaires (angiocholite) est due primitivement à des micro-organismes (tableau 1) ou est consécutive à la présence d'obstacles (tableau 2) dans la lumière de la vésicule, du canal cystique ou du canal cholédoque, entraînant une irritation des parois ou un obstacle à l'évacuation de la bile puis son infection par des entérobactéries. La bile est normalement stérile.

Tableau 1. Micro-organismes responsables d'infections des voies biliaires

- Entérobactéries dont *Salmonella enterica* Typhi
- *Clostridium perfringens* (cholécystite gangréneuse)
- Chez les patients infectés par le VIH : *Mycobacterium avium*, cryptosporidies, microsporidies et cytomégalovirus parfois responsables de cholangites sclérosantes caractérisées par des dilatations et des sténoses des voies biliaires intra- et extra- hépatiques

Tableau 2. Obstacles obstruant les voies biliaires et favorisant leur infection
• Calculs, en particulier pigmentaires, au cours des hémolyses chroniques dues aux hémoglobinopathies
• Ascaris
• Douves du foie : *F. hepatica, F. gigantica, C. sinensis, O. felineus, O. viverrini*
• Kyste hydatique
• Tumeurs bénignes et malignes des voies biliaires, en particulier cholangio-carcinome compliquant la chlonorchiose et l'opistorchiose en Asie du Sud-Est

1.1. Arguments cliniques en faveur d'une cholécystite

Douleur spontanée de l'hypochondre droit, nausées ou vomissements, signe de Murphy (douleur provoquée par l'inspiration profonde lors de la palpation de l'hypochondre droit), fièvre d'apparition brutale, hyperleucocytose à polynucléaires, accélération de la VS, parfois cholestase biologique, faible cytolyse, épaississement des parois de la vésicule biliaire en échographie et souvent présence de calculs vésiculaires. Les risques de la cholécystite aiguë sont la péritonite par perforation et le choc septique (bacilles Gram négatif).

1.2. Arguments cliniques en faveur d'une angiocholite

Apparition en 24 à 48 heures d'une douleur de l'hypochondre droit puis d'une fièvre élevée (souvent oscillante avec des frissons) puis d'un ictère cholestatique, hyperleucocytose à polynucléaires, accélération de la VS, dilatation de la voie biliaire principale en échographie avec visualisation éventuelle d'un obstacle, élévation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Les risques sont l'insuffisance rénale (angiocholite urémigène), la septicémie et le choc septique.

1.3. Recherche des micro-organismes primitivement ou secondairement responsables de l'infection

Par hémocultures (pyogènes) et examen parasitologique de selles ou du liquide de tubage duodénal (parasites).

1.4. Mise en évidence de corps étrangers dans la vésicule et les voies biliaires

- Calculs : radiographie de l'abdomen sans préparation, échographie abdominale. L'écho-endoscopie et la bili-IRM, quand elles sont disponibles, ont une sensibilité supérieure pour diagnostiquer une dilatation des voies biliaires et son étiologie.
- Ascaris dans le canal cholédoque : échographie abdominale, biligraphie ou cholangiographie rétrograde, recherche d'œufs dans les selles.
- Douves du foie : échographie, biligraphie ou cholangiographie rétrograde, sérologie, recherche d'œufs dans les selles ou par tubage duodénal.
- Kyste hydatique du foie rompu dans les voies biliaires ou les comprimant : échographie, sérologie.
- Tumeur des voies biliaires : échographie, biligraphie ou cholangiographie rétrograde.

1.5. Traitement des cholécystites et des angiocholites

- Traitement médical présomptif en urgence par C3G IV (céfotaxime : 1-2 g x 3/j ou ceftriaxone : 2 g/j) + métronidazole IV (500 mg x 3/j) + gentamicine IV les 2-3 premiers jours (3 mg/kg/j). Alternative selon les données de l'antibiogramme : amoxicilline/acide clavulanique IV (1-2 g x 4/j) + gentamicine ou fluoroquinolone. Durée minimale du traitement : 10 jours.
- Complété secondairement par le traitement chirurgical : cholécystectomie ou levée de l'obstacle sur le cholédoque.
- Cryptosporidies : aucun traitement n'est efficace en dehors du nitazoxanide ; microsporidies : seul *Encephalicytozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole, pour les autres espèces, le nitazoxanide aurait une certaine efficacité (voir les chapitres « Infection par le VIH et SIDA » et « Diarrhées infectieuses ») ; CMV et *M. avium* (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). Ce n'est souvent que la restauration de l'immunité par les antirétroviraux qui aide à la guérison de ces infections opportunistes chez les patients atteints par le VIH.

1.6. Traitement des corps étrangers de la vésicule et du cholédoque

- Calculs : ablation par sphinctérotomie de la papille sous endoscopie ou par méthode chirurgicale.
- Ascaris : traitement médical par flubendazole, mébendazole ou albendazole (voir le chapitre « Parasitoses intestinales »), ablation endoscopique ou chirurgicale du parasite.
- Douves du foie : traitement des fascioloses par le triclabendazole, des clonorchioses et opistorchioses par le praziquantel (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »), ablation endoscopique ou chirurgicale du parasite.
- Hydatidose : traitement chirurgical (voir le chapitre « Migrations larvaires et impasses parasitaires »).
- Tumeurs : traitement chirurgical.

Infections urinaires communautaires

1. Physiopathologie

Les voies urinaires sont physiologiquement stériles. Leur contamination par des micro-organismes est le plus souvent ascendante à partir de l'urètre distal.

Le diagnostic d'une infection urinaire repose sur la présence de signes cliniques locaux ou généraux et d'anomalies biologiques des urines (leucocyturie et/ou bactériurie), imposant un traitement spécifique. Elle diffère de la colonisation urinaire qui correspond à la présence significative de micro-organismes dans les urines sans que ceux-ci ne soient responsables de symptômes ; le traitement n'y est pas systématique et est réservé à des situations particulières.

On différencie les infections urinaires simples de la femme de moins de 65 ans sans comorbidité et les infections urinaires compliquées lorsqu'il existe un ou plusieurs facteur(s) de risque de complication (gravité clinique, âge, sexe masculin, comorbidité, grossesse).

Les agents microbiens les plus fréquemment impliqués ont une origine digestive comme les entérobactéries (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae*…) et les entérocoques. *Staphylococcus saprophyticus* est responsable de 10 % des cystites non compliquées. En zone tropicale, une leucocyturie stérile évoque une tuberculose urogénitale ou une bilharziose urinaire imposant une recherche de BAAR dans les urines et une recherche d'oeufs de bilharzies. Comme dans les pays occidentaux, le problème de l'antibiorésistance se pose dans les zones tropicales où des résistances aux molécules classiquement utilisées sont décrites (cotrimoxazole, fluoroquinolones…). Ainsi, on évalue la résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline à 43 % en Amérique du Sud et à environ 75 % en Asie et Afrique. De même, 34 % des souches d'*E. coli* sont résistantes au cotrimoxazole en Amérique du Sud contre 76 % en Asie du Sud-Est et 68 % sur le continent africain. L'antibiorésistance aux fluoroquinolones est généralisée en Asie du Sud-Est, proche de 70 %.

Les infections urinaires touchent préférentiellement la femme jeune en période d'activité génitale. Elles sont plus rares chez l'homme, évoquant systématiquement une prostatite sous-jacente et/ou une pyélonéphrite qui peut être isolée (sans prostatite). Chez l'enfant, elles doivent faire évoquer une malformation congénitale. Une immunodépression ou un facteur favorisant la stase urinaire et la pullulation microbienne doivent toujours être recherchés en cas de récidive ou de résistance thérapeutique (tableau 1).

Tableau 1. Facteurs de risque d'infection urinaire

Facteurs de risque	
Immunosuppression	Drépanocytose
	Infection par le VIH
	Diabète
	Néoplasie des voies urinaires
	Malnutrition et hypoprotidémie
Facteurs mécaniques	Grossesse
	Mutilation génitale féminine
	Lithiase urinaire
	Reflux vésico-urétéral
	Bilharziose uro-génitale
	Gestes invasifs du tractus urinaire
Facteurs neurologiques	Trouble de la commande neurologique

2. Clinique

2.1. Cystite aiguë

Il s'agit d'une infection limitée à la vessie. Le diagnostic est anamnestique et repose sur la présence de signes fonctionnels urinaires isolés (pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie, dysurie) et parfois d'une douleur pelvienne. La fièvre et la douleur lombaire sont absentes. Le passage brutal en rétention aiguë d'urines infectées à partir d'une cystite peut entraîner un retentissement général sévère allant jusqu'au choc septique.

2.2. Pyélonéphrite aiguë

Le tableau clinique associe des signes fonctionnels urinaires parfois absents, une fièvre et des douleurs de la fosse lombaire et de l'angle costo-lombaire, en règle unilatérales, à irradiation descendante vers le pubis et les organes génitaux externes, témoignant de l'atteinte parenchymateuse rénale. L'association à des signes digestifs (nausées, troubles du transit, douleur abdominale), inconstants mais parfois au premier plan, peut être trompeuse. Plus rarement, il s'agit d'un tableau de syndrome de réponse inflammatoire systémique ou de sepsis sévère imposant un remplissage vasculaire et une prise en charge réanimatoire.

2.3. Prostatite

La prostatite est une infection de la prostate saine ou adénomateuse. Elle peut être aiguë ou chronique. Le tableau clinique peut associer des signes urinaires (dysurie voire rétention aiguë d'urine, brûlures mictionnelles…), une douleur pelvienne et une fièvre. Le toucher rectal montre une prostate augmentée de volume et douloureuse.

2.4. Orchi-épididymite

L'orchi-épididymite correspond à l'inflammation de l'épididyme et du testicule, le plus souvent d'origine infectieuse. L'atteinte de ces deux localisations peut être dissociée. Le tableau clinique associe des douleurs unilatérales et vives de la bourse, irradiant le long du canal inguinal, des troubles urinaires du bas appareil dans un contexte fébrile. L'examen met en évidence une bourse inflammatoire avec disparition des plis scrotaux et opacité à la trans-illumination, un testicule douloureux, augmenté de volume, et une infiltration douloureuse de la queue ou de la totalité de l'épidydime. Une urétrite, une hydrocèle réactionnelle et une prostatite peuvent être associées.

2.5. Cystite récidivante

Il s'agit d'épisode typique de cystite récidivant à une fréquence annuelle supérieure à 4 par an. Il convient alors de rechercher une anomalie anatomique urinaire et/ou génitale, congénitale ou acquise, par échographie, urographie intraveineuse ou mieux uro-scanner si disponible.

3. Diagnostic

La bandelette urinaire est un examen simple et pratique. Réalisé sur le deuxième jet d'urines fraîchement émises, cet examen détecte des leucocytes et des nitrites signant la présence de bactéries pourvues de nitrate réductase telles les entérobactéries (en revanche, absence de nitrites pour les cocci à Gram positif et certains bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas*). La valeur prédictive négative est très élevée (supérieure à 95 %) chez les patients non sondés. Il est nécessaire de respecter les conditions de conservation des bandelettes en évitant la lumière, la chaleur et l'humidité, en refermant le flacon après utilisation et en utilisant le contenu du flacon dans les trois mois après ouverture.

L'examen cytobactériologique des urines permet de confirmer l'infection urinaire en identifiant la bactérie en cause et préciser son antibiogramme. Il n'est pas systématique en cas de cystite non compliquée mais doit être réalisé si possible dans les autres cas. La présence d'une leucocyturie sans bactériurie doit faire évoquer une antibiothérapie antérieure ou une tuberculose urinaire ou une cause parasitaire.

Une imagerie (échographie vésico-rénale ou uro-scanner) sera réalisée, si disponible, devant une pyélonéphrite aiguë, une prostatite et des cystites récidivantes.

Chez l'homme jeune, le problème du diagnostic est plus complexe devant une prostatite ou une orchite. En effet, il n'est pas toujours simple de confirmer l'origine urinaire ou sexuelle de la contamination, d'autant que le recours aux outils diagnostiques est parfois limité. La part relative des bactéries uropathogènes augmente classiquement avec l'âge, mais tout homme sexuellement actif peut développer une prostatite ou une orchite dans le cadre d'une IST, avec la prédominance des infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, parfois associées.

En cas d'orchite du sujet jeune (en dehors du contexte évocateur des oreillons), un prélèvement urétral, un dépistage de la syphilis et du VIH sont systématiquement associés à l'ECBU. Devant une orchite chronique en zone tropicale, souvent après échec d'un traitement probabiliste prolongé, il faut savoir rechercher une localisation génitale focale de la tuberculose, de la brucellose, d'une bilharziose, d'une filariose lymphatique, voire d'une maladie non infectieuse.

4. Pronostic

Le pronostic est globalement bon si le traitement antibiotique est précoce. Les complications à craindre sont :

- la suppuration locale (abcès périnéal, abcès rénal) ;
- la généralisation de l'infection (sepsis grave) ;
- le passage à la chronicité si le traitement est insuffisant avec risque de rechute sur le mode aigu, avec résistance bactérienne aux antibiotiques, de fibrose rénale progressivement destructrice (néphropathie interstitielle chronique) avec insuffisance rénale chronique ; l'atrophie testiculaire causée par les orchites, augmente le risque de survenue de cancer du testicule et d'infertilité. L'orchiépididymite peut également se compliquer d'abcès testiculaire, d'ischémie voire de nécrose testiculaire.

Dans quelques cas, les complications viennent d'une erreur diagnostique initiale qui pose le diagnostic par excès d'infection urinaire bactérienne communautaire alors que la tableau s'est installé plus lentement comme dans la tuberculose, la brucellose, la bilharziose à *Schistosoma haematobium*.

5. Traitement. Évolution

Le traitement antibiotique est d'abord probabiliste puis adapté aux données de l'antibiogramme s'il a été réalisé (figures 1, 2 et 3). Il repose sur une antibiothérapie à bonne diffusion urinaire (fluoroquinolone, cotrimoxazole, nitrofuranes uniquement pour les cystites des femmes…). Les macrolides, les cyclines dont la diffusion urinaire est nulle, ne devront pas être utilisés. L'amoxicilline et le cotrimoxazole doivent être évités en probabiliste devant les résistances fréquentes à ces molécules des agents infectieux impliqués.

Etant donné l'enjeu de l'antibiorésistance à l'échelon communautaire, il est indispensable de privilégier des traitements ciblés sur les antibiogrammes et de respecter les durées des traitements.

Figure 1. Conduite à tenir devant une cystite aiguë

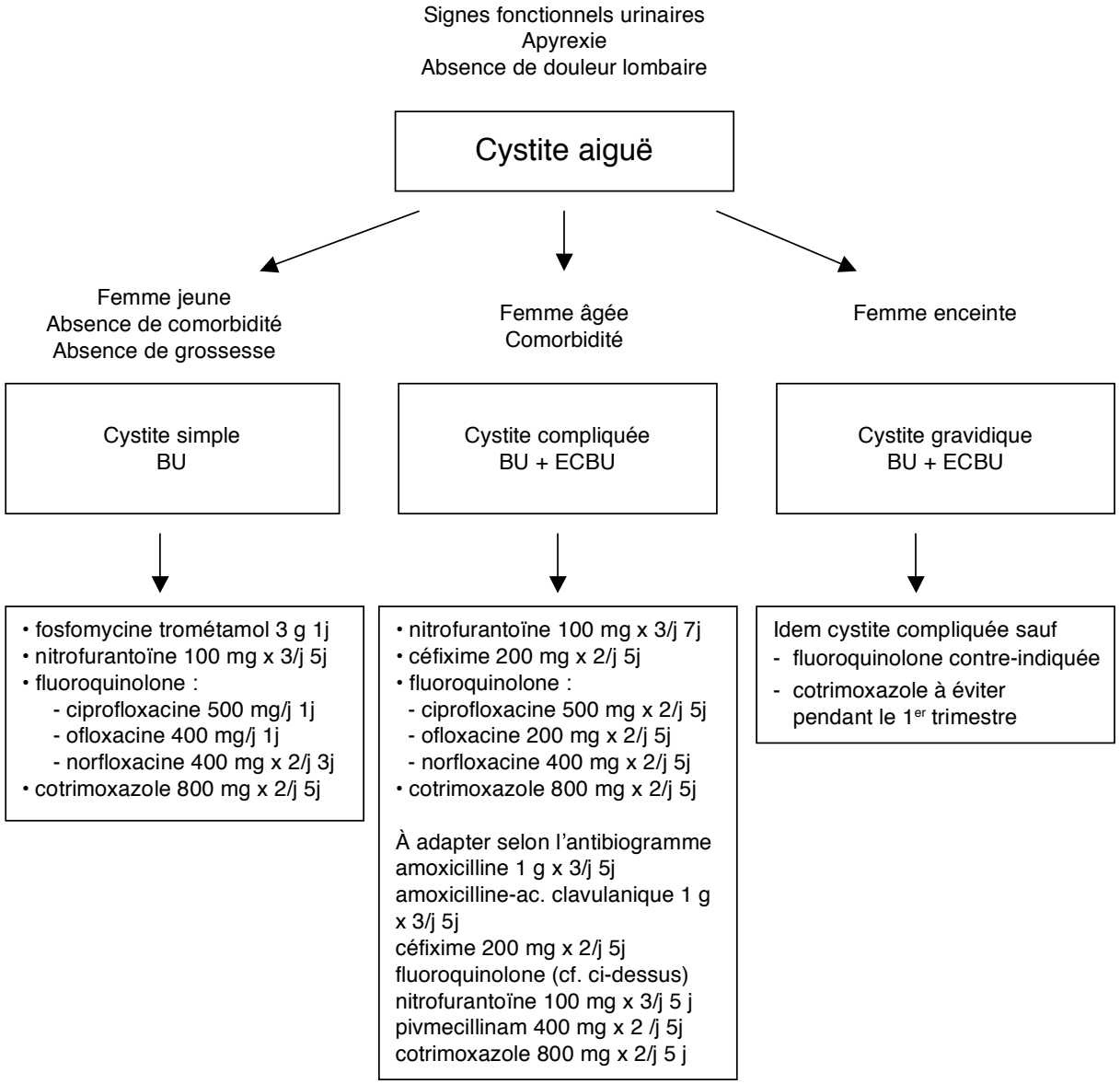


Figure 2. Conduite à tenir devant une pyélonéphrite aiguë

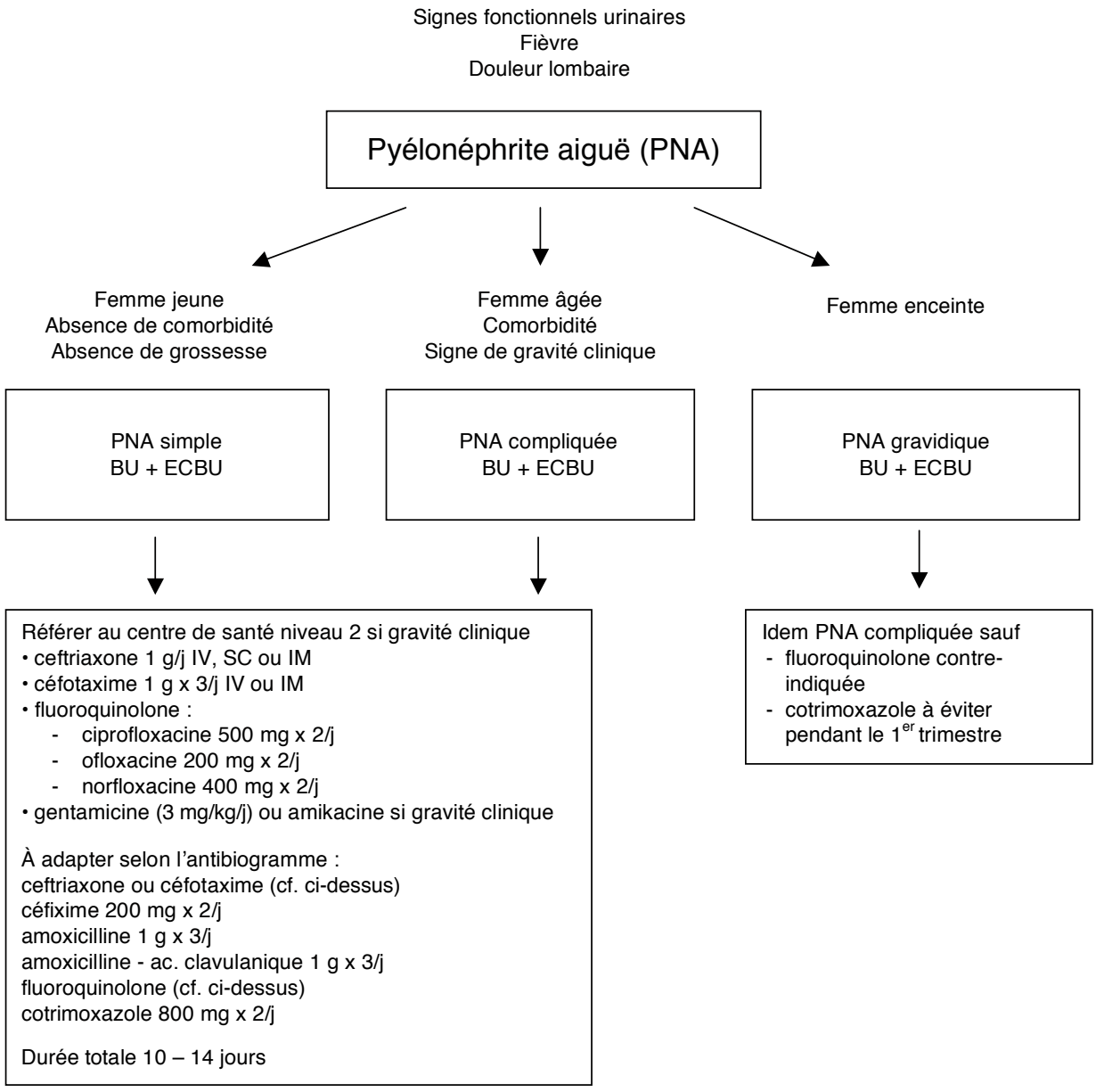
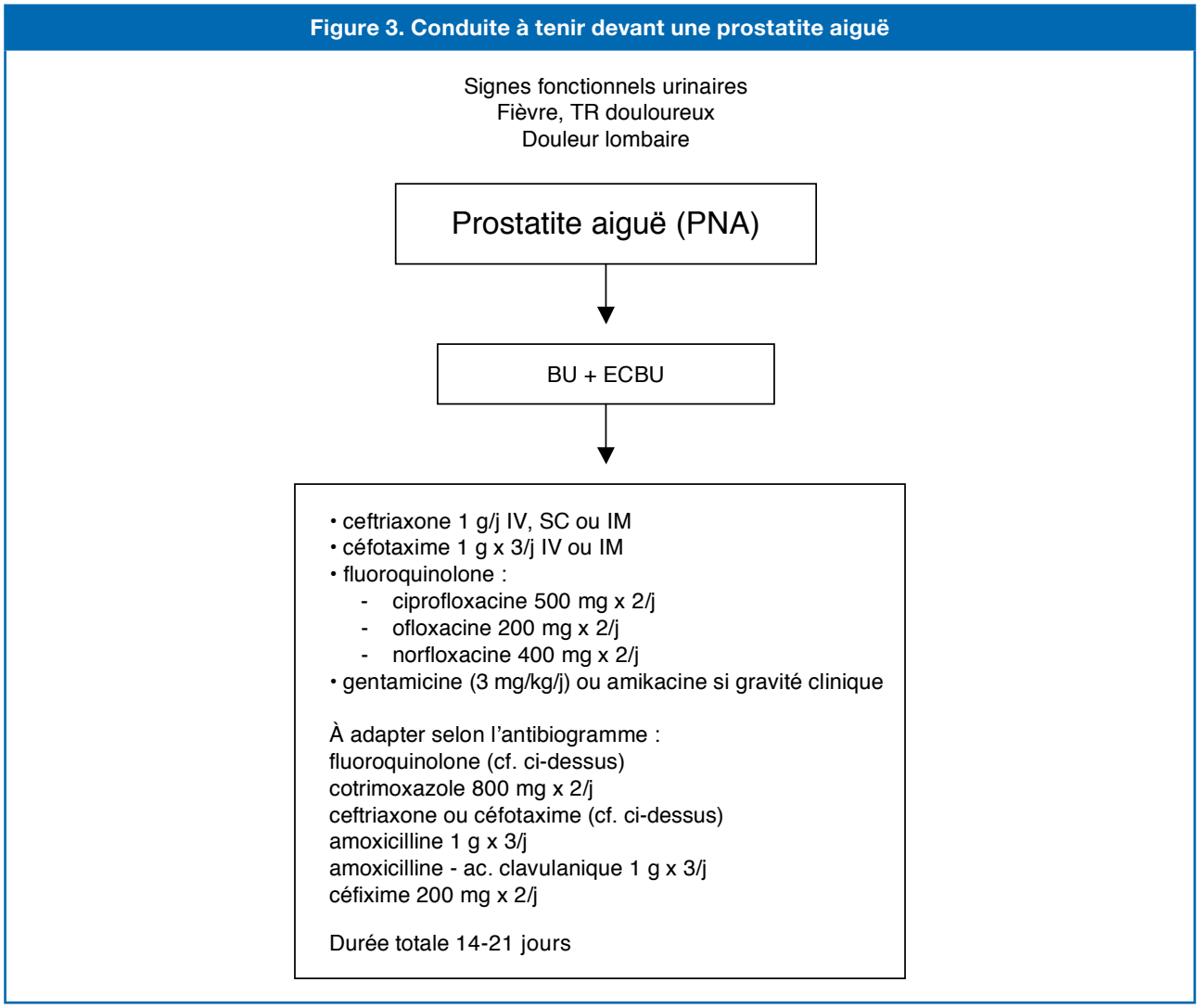


Figure 3. Conduite à tenir devant une prostatite aiguë



Concernant les cystites récidivantes, des conseils d'hygiène sont dispensés : miction post-coïtale, hydratation, transit intestinal minimal, port de vêtements non serrés. L'antibioprophylaxie au long cours doit rester exceptionnelle. Concernant les orchites aiguës des hommes sexuellement actifs, le traitement est calqué sur celui des urétrites et repose sur l'association d'une molécule anti-gonococcique et d'une molécule active sur *Chlamydia*.

Les patients devront être adressés dans une structure de santé de niveau 2 ou 3 si le tableau clinique initial est sévère (choc septique) ou en cas d'inefficacité du traitement antibiotique de première ligne afin de bénéficier des moyens bactériologiques et radiologiques nécessaires.

Épidémiologie des IST

En 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à près de 350 millions le nombre de nouveaux cas annuels d'infections sexuellement transmissibles (IST) curables survenant dans le monde chez les hommes et les femmes âgés de 15 à 49 ans. Dans les pays en développement (PED), les IST et leurs complications figurent parmi les cinq premiers motifs de consultation pour les adultes. Chez les femmes en âge de procréer, les IST sont également l'une des premières causes de morbidité, mais aussi de décès après les pathologies de la grossesse et de l'accouchement.

La voie sexuelle constitue également un mode de transmission important de viroses comme l'hépatite B et bien sûr l'infection à VIH. Les IST favorisent la transmission du VIH par voie sexuelle. Le traitement des IST est donc une stratégie importante pour prévenir l'infection à VIH dans une population et doit s'intégrer dans les programmes de lutte contre le VIH/SIDA.

La grande prévalence des IST dans les PED (dix fois plus élevée en moyenne que dans le monde occidental) s'explique par de nombreux facteurs tels que le grand nombre de sujets jeunes, âgés de moins de 25 ans, les difficultés d'accès aux soins, les traitements tardifs et inadaptés, le multipartenariat sexuel et les conséquences des migrations de populations et des conflits armés.

1. Épidémiologie

1.1. Principaux agents pathogènes

Il existe plus de 30 bactéries, virus et parasites pathogènes transmissibles sexuellement. Les IST se transmettent la plupart du temps lors d'un rapport sexuel vaginal, anal ou buccogénital mais aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse et à l'accouchement, par les produits sanguins, par transplantation voire plus rarement par d'autres voies non sexuelles.

Les principales bactéries sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonococcie), *Chlamydia trachomatis* (chlamydioses), *Treponema pallidum* (syphilis), *Haemophilus ducreyi* (chancre mou), *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* (granulome inguinal ou donovanose) et les souches L1-L3 de *Chlamydia trachomatis* (lymphogranulome vénérien). Les principaux virus sont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus *Herpes simplex*, les papillomavirus (HPV), le virus de l'hépatite B et le cytomégalovirus. *Trichomonas vaginalis* (trichomonose) est l'agent sexuellement transmissible le plus répandu ; il cause essentiellement une vaginite, mais aussi une urétrite amicrobienne chez l'homme. *Candida albicans*, qui peut se transmettre par voie sexuelle, est à l'origine d'une mycose courante se traduisant par une vulvovaginite chez la femme et une inflammation du gland et du prépuce chez l'homme. La vaginose bactérienne (transformation de la flore vaginale normale au profit de germes anaérobies souvent associés à des mycoplasmes) n'est pas toujours d'origine sexuelle mais des infections des partenaires, et donc des réinfestations, sont possibles.

Enfin pour être complet, il faut citer 2 parasites *Phtirus pubis* (phtirose du pubis) et *Sarcoptes scabiei* (gale).

Les IST classiques sont un facteur de risque de la transmission sexuelle du VIH. Le risque relatif serait de deux à sept en moyenne chez les sujets ayant eu une IST récente par rapport aux témoins de même âge et de même condition sociale. On sait que les IST ulcérantes ne sont pas seules en cause et qu'une rupture de la barrière muqueuse n'est pas obligatoirement nécessaire. Le risque de transmission est également augmenté lorsque les muqueuses sont simplement inflammatoires. Au plan pratique, il importe donc de dépister et traiter rapidement toute IST pour réduire le risque.

1.2. Complications et conséquences des IST

Dans 50 % des cas en moyenne, les IST ne se manifestent par aucun symptôme ; ainsi, jusqu'à 70 % des femmes atteintes de gonococcie et/ou de chlamydiose ne présentent pas de symptômes. Même asymptomatiques, les IST peuvent être à l'origine de graves complications et jouent un rôle d'autant plus grand dans la dissémination.

- Chez la femme, les complications et les séquelles des chlamydioses et des gonococcies sont les plus graves : salpingite, douleurs pelviennes chroniques, grossesse extra-utérine ou même stérilité par obstruction tubaire. Les IST sont ainsi la principale cause de stérilité chez la femme.

- Chez l'homme, ce sont également des causes de stérilité par épididymite.
- Chez le nouveau-né, l'infection de l'œil par des gonocoques peut entraîner la cécité par ulcérations cornéennes. Il en résulte l'absolue nécessité d'instiller, dans l'heure qui suit la naissance, une goutte dans chaque œil d'un collyre au nitrate d'argent ou à la pénicilline. Les chlamydioses sont une cause importante de conjonctivites (moins sévères) et de pneumonies chez le nourrisson.
- La syphilis congénitale est une cause majeure et parfois fréquente de morbidité et de mortalité infantile. Une femme porteuse d'une infection syphilitique active pendant sa grossesse n'a que 25 chances sur 100 d'avoir un nouveau-né normal. La prévalence de la syphilis congénitale représente un bon indicateur de l'efficacité d'un programme de lutte contre les IST.
- Certaines papillomaviroses provoquent des cancers des organes génitaux et de l'anus. Le cancer du col utérin, l'une des causes de décès les plus courantes chez les femmes des pays en développement, est la conséquence directe d'une évolution dysplasique précancéreuse due à un HPV oncogène. C'est le type même de cancer viscéral lié à un virus sexuellement transmis.

1.3. Prévention et prise en charge des IST

La prévention consiste à diminuer le risque de transmission, notamment en réduisant la durée de l'infection. La prévention primaire, qui concerne l'ensemble de la communauté, vise à éviter la contamination et la maladie qui en résulte. Elle passe notamment par l'éducation pour la santé et par l'adoption de pratiques sexuelles à moindre risque comme l'utilisation du préservatif et/ou l'abstinence sexuelle.

La prévention secondaire consiste à soigner les sujets atteints. Sauf pour l'infection à VIH et les IST d'origine virale, le traitement guérit le malade et, celui-ci n'étant plus contagieux, la transmission est interrompue. La guérison de chaque cas de gonococcie au sein des groupes les plus susceptibles d'acquérir et de transmettre l'infection, par exemple les prostitué(e)s et leurs clients, représente un gain épidémiologique et économique.

1.4. Approche « syndromique »

La méthode traditionnelle de diagnostic des IST est l'examen microbiologique en laboratoire. Mais les tests diagnostiques ne sont pas toujours disponibles ou coûtent trop cher. C'est pourquoi, depuis 1990, l'OMS recommande l'approche des IST par syndrome. Elle se caractérise par :

- la classification des principaux agents pathogènes en fonction des syndromes cliniques qu'ils provoquent (urétrites, écoulements vaginaux chez la femme, ulcérations génitales…) ;
- l'utilisation d'algorithmes pour la prise en charge de chaque syndrome ;
- le traitement simultané de toutes les causes importantes du syndrome (par exemple, un homme présentant un écoulement urétral recevra un traitement contre la gonococcie et contre la chlamydiose) ;
- le traitement des partenaires sexuels et leur information pour la prévention ;
- l'absence d'analyses biologiques coûteuses.

C'est une méthode accessible qui garantit un traitement immédiat.

2. Lutte contre les IST

2.1. Facteurs de persistance

- La **grande fréquence des IST asymptomatiques**, surtout chez la femme, a pu conduire à des essais de traitement de masse systématiques qui ne semblent pas raisonnables en raison des risques de générer des résistances aux antibiotiques.
- **Le refus de se faire soigner :** même en présence de symptômes, certaines personnes ne cherchent pas à se faire soigner, par ignorance, par gêne ou parce qu'elles se sentent coupables.
  D'autres finissent par consulter mais avec un retard préjudiciable.
- **La difficulté à avertir le conjoint ou le(s) partenaire(s) sexuel(s) :** il importe d'avertir le (la) ou les partenaires afin d'interrompre la chaîne de transmission des IST. Mais dans la pratique, les malades ont peur d'informer leurs partenaires ou ne mesurent pas l'importance de le faire.

- **L'absence ou l'inaccessibilité des services anti-IST :** souvent, il n'y a pas de service anti-IST dans la localité, ailleurs ils sont parfois difficiles d'accès, surtout pour les femmes et les jeunes, ou bien il n'y a pas d'intimité ni de confidentialité et les malades ont honte de consulter.
- **L'ignorance concernant les IST**, leurs causes, leurs symptômes, leurs conséquences éventuelles et les traitements s'observent dans toutes les classes sociales et dans toutes les tranches d'âge mais elle est plus fréquente chez les jeunes qui ont généralement la plus grande activité sexuelle.
- **Le traitement prescrit est de qualité médiocre**, perpétuant l'infection et favorisant l'apparition de germes résistants. Ainsi, pour les gonococcies, la résistance aux pénicillines se situe entre 30 et 80 % dans la plupart des PED ; la résistance à d'autres antibiotiques, tels que le cotrimoxazole, les cyclines, les quinolones ou la spectinomycine est également élevée. Ces résistances sont fréquentes aussi pour l'agent du chancre mou.

2.2. Possibilités de réponses

- **Encourager les comportements sexuels à moindre risque :** les instances gouvernementales et les organisations non gouvernementales (ONG) conçoivent et diffusent des messages indiquant comment réduire les risques. Elles doivent fournir des contraceptifs locaux protégeant à la fois contre la grossesse et l'infection, informer les gens sur le préservatif et les inciter à l'utiliser. Les programmes scolaires et communautaires devraient offrir une éducation sexuelle aux adolescents avant qu'ils ne deviennent sexuellement actifs.
- **Inciter les malades à se faire soigner :** les autorités sanitaires doivent concevoir des messages et les diffuser par divers canaux pour inciter les personnes qui ont des symptômes de IST ou qui craignent d'être contaminées à se faire soigner sans tarder.
- **Intégrer la prévention et la prise en charge des IST dans les soins de santé primaires :** il faudrait intégrer les prestations anti-IST dans les autres services de santé (centres de santé maternelle et infantile, services de planification familiale).
- Assurer une prise en charge intégrale des IST qui comprend plusieurs étapes :
  - identifier le syndrome par approche algorithmique ;
  - rendre les médicaments efficaces disponibles dans les lieux de consultation ou de soin pour les personnes atteintes de IST, y compris dans le secteur privé. Les autorités sanitaires doivent impérativement procéder à une surveillance régulière pour déceler toute résistance aux médicaments anti-IST, en créant au moins un laboratoire de référence dans chaque capitale Les programmes pourront ainsi adapter leurs protocoles thérapeutiques en conséquence ;
  - éduquer le malade : il faut insister pour qu'il suive l'intégralité du traitement. Autant que possible, la dose unique doit être privilégiée pour des raisons épidémiologiques. L'abstinence ou les rapports protégés sont recommandés plusieurs jours de manière à éviter la transmission à partir des malades encore contagieux ;
  - distribuer des préservatifs : les autorités sanitaires doivent veiller à ce que les services de santé et autres points de distribution au sein de la communauté soient dotés de préservatifs de qualité en quantité suffisante. La commercialisation à but social est un autre moyen d'élargir l'accès aux préservatifs ;
  - expliquer pourquoi le partenaire doit être averti et soigné : contacter les partenaires des personnes ayant une IST, les convaincre de consulter et les soigner rapidement et efficacement sont des points essentiels de tout programme de lutte tout en tenant compte des facteurs sociaux et culturels. C'est un point capital en raison du danger majeur des cas asymptomatiques.

Sites web recommandés pour ce chapitre :

OMS IST général : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

OMS IST faits et chiffres : www.who.int/features/factfiles/sexually_transmitted_diseases/fr/index.html

OMS santé sexuelle et reproduction : www.who.int/reproductivehealth/fr/index.html

Écoulement urétral chez l'homme

1. Manifestations cliniques

L'urétrite ou inflammation de l'urètre chez l'homme se traduit par l'association d'un écoulement urétral et de brûlures urétrales et mictionnelles apparaissant quelques jours à quelques semaines après un rapport sexuel infectant. Une incubation courte avec des manifestations cliniques bruyantes (pus jaune-blanchâtre et douleurs urétrales) évoque une gonococcie alors qu'une incubation plus longue associée à un écoulement plus discret translucide est évocateur d'une urétrite non gonococcique. Toutefois, les associations de germes sont fréquentes et cette distinction n'a guère de portée pratique. C'est une urgence compte tenu du risque de contagiosité et des complications possibles.

2. Étiologies

Les causes les plus fréquentes sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Les causes plus rares sont *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex*, *Candida albicans* et le CMV.

Il existe des causes non infectieuses.

3. Urétrite à gonocoques

3.1. Physiopathologie

Ces diplocoques Gram négatif se développent dans l'épithélium de l'urètre auquel ils adhèrent par leurs pilis. Ils peuvent gagner les glandes de Cowper, de Littré et de Tyson, la prostate, les vésicules séminales et les épididymes. La destruction en plaques de l'épithélium entraîne la production typique d'un écoulement purulent et des douleurs mictionnelles. En l'absence de traitement, la réaction inflammatoire aboutit à des rétrécissements fibreux de l'urètre. Les gonocoques sont hautement infectieux et un petit nombre d'hommes sont porteurs asymptomatiques. La virulence, le site d'infection, les signes cliniques et la sensibilité aux antibiotiques varient selon les souches.

Une baisse de la sensibilité à la pénicilline (CMI ≥ 0,125 µg/ml) est fréquente : 30 à 50 % des gonocoques ont acquis une résistance plasmidique, transférable, aux ß-lactamines dans les pays en développement. Une résistance chromosomique ou plasmidique aux tétracyclines est fréquente. La transmission se fait par voie sexuelle. Les groupes à risque sont ceux habituels des infections sexuellement transmissibles (IST). La gonococcie n'est pas immunisante. Les risques sont les complications aiguës et chroniques, les séquelles fibreuses (rétrécissement urétral, stérilité) et la dissémination hématogène (arthrites).

3.2. Signes cliniques

L'incubation est courte : 4 à 6 jours. Le premier signe est l'irritation du méat urinaire, suivi de brûlures mictionnelles (« chaude pisse ») et d'un écoulement trouble puis franchement purulent, visible spontanément au méat (« goutte matinale ») ou après expression urétrale (photo 1). Des filaments purulents peuvent se voir dans les urines lors du premier temps de la miction à l'épreuve des deux verres. Une hématurie terminale, une balanite, un œdème du prépuce et des adénopathies inguinales sensibles sont rares. Il n'y a pas de fièvre en l'absence de dissémination septicémique.

Photo 1. Écoulement purulent urétral gonococcique (Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



On recherche systématiquement et on prélève d'autres localisations gonococciques qui peuvent être isolées ou associées à l'urétrite :

- conjonctivite : par auto-inoculation à partir de l'urétrite : œdème, photophobie, sécrétions purulentes ;
- pharyngite : la contamination se fait par fellation ou cunnilingus. Elle est souvent asymptomatique ou marquée par une angine banale. Cette localisation est une cause non négligeable de contagion ;
- proctite : asymptomatique ou marquée par un ténesme, des épreintes ou un suintement anal. En rectoscopie, la muqueuse est congestive, parfois recouverte de muco-pus qui est prélevé. Un petit nombre de cas sont asymptomatiques et découverts à l'occasion d'un dépistage chez des sujets contact.

3.3. Complications

- Rétrécissement urétral marqué par une dysurie, la faiblesse du jet mictionnel ou une complication ; il peut survenir des mois ou des années après l'urétrite aiguë. Il est objectivé par l'urétrographie ou l'urétroscopie et siège surtout au niveau du méat ou de l'urètre bulbaire (photo 2). Des dilatations traumatiques par bougies et des infections iatrogènes aggravent le rétrécissement. Ses complications sont l'infection urinaire, la rétention vésicale, les fistules pelviennes, l'hydronéphrose, les pyélonéphrites et l'HTA.

Photo 2. Sténose urétrale et fistule post-gonococcique (urétrographie)



- Prostatites : la prostatite aiguë est observée au décours des urétrites trop tardivement traitées. La prostatite chronique est rarement due aux gonocoques.
- L'atteinte épidydimaire bilatérale est une cause de stérilité masculine.

- La dissémination systémique survient dans moins de 5 % des cas : fièvre, lésions cutanées (macules, vésicules, pustules, lésions hémorragiques) et arthrites (polyarthrite puis mono- ou biarthrites purulentes touchant volontiers les genoux) sont évocatrices. On recherche les gonocoques par hémocultures, dans le pus des pustules ou dans le liquide articulaire, inflammatoire et riche en polynucléaires.
- Périhépatite (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis) : rare chez l'homme, elle se traduit par des douleurs de l'hypochondre droit et, en laparoscopie, par des adhérences périhépatiques en « cordes de violon ».

4. Urétrites non gonococciques

Il s'agit surtout d'urétrites subaiguës marquées par un écoulement urétral clair, peu de brûlures mictionnelles ou une « goutte matinale ». Elles sont principalement dues à *Chlamydia trachomatis*. Elles entrainent les mêmes complications que les urétrites gonococciques. Sinon, l'infection est latente, découverte à l'occasion d'une complication ou d'un dépistage.

Neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium* sont responsables de plus de 90 % des urétrites chez l'homme.

5. Diagnostic biologique

La présence de plus de 5 leucocytes par champ (grossissement 100) sur le frottis d'un écoulement urétral confirme le diagnostic. L'examen direct au microscope du prélèvement coloré au bleu de méthylène, à la safranine ou par la méthode de Gram est un examen sensible et spécifique (> 75 %) chez l'homme pour la mise en évidence des diplocoques intra et extracellulaires responsables de l'urétrite gonococcique (photo 3), mais cette méthode ne permet pas de diagnostiquer les infections concomitantes non gonococciques, en particulier chlamydiennes et mycoplasmiques. L'étude du premier jet urinaire est plus sensible.

Le diagnostic de l'infection à *Chlamydia* se fait soit par détection de l'antigène (niveau 2 ou 3), soit par culture ou amplification génique (PCR) en pratique difficilement réalisable même à un niveau 3. L'absence de polynucléaires à l'examen direct permet d'éliminer une cause infectieuse. L'examen direct au microscope peut permettre la mise en évidence de filaments mycéliens, voire de *Trichomonas vaginalis* (photo 4).

Photo 3. Gonocoques à l'examen direct du prélèvement urétral

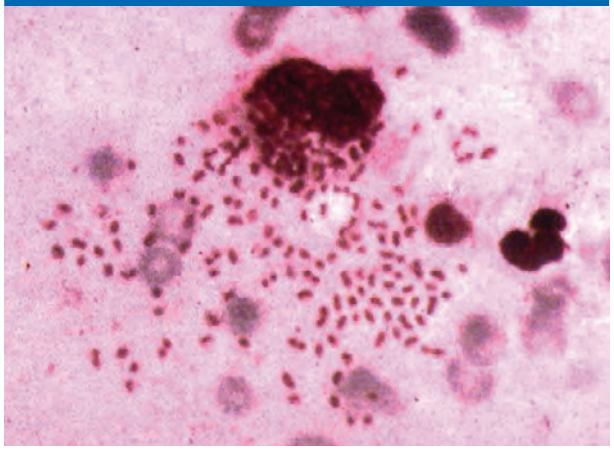
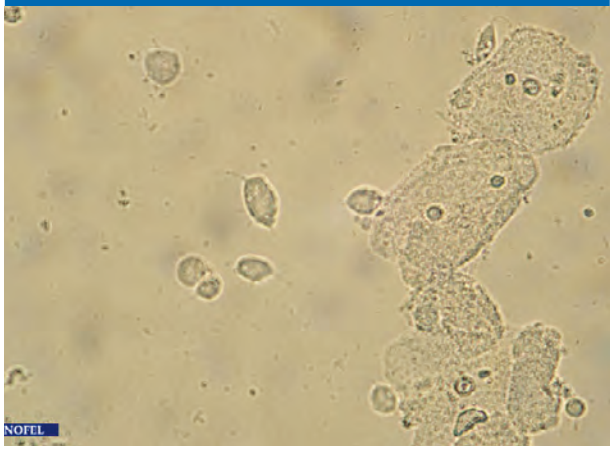


Photo 4. *Trichomonas vaginalis* à l'examen direct
(O. Eloy, Parasitologie, Versailles)



6. Traitement

6.1. Schémas de prise en charge

Au niveau 1, les signes cliniques orientent vers un traitement présomptif (figures 1 et 2). Aux niveaux 2 et 3, les prélèvements microbiologiques permettent un traitement étiologique.

Figure 1. Prise en charge devant un écoulement urétral chez l'homme (niveau 1)
(d'après OMS, Guideline for the management of sexually transmitted infection, Jan 2001)

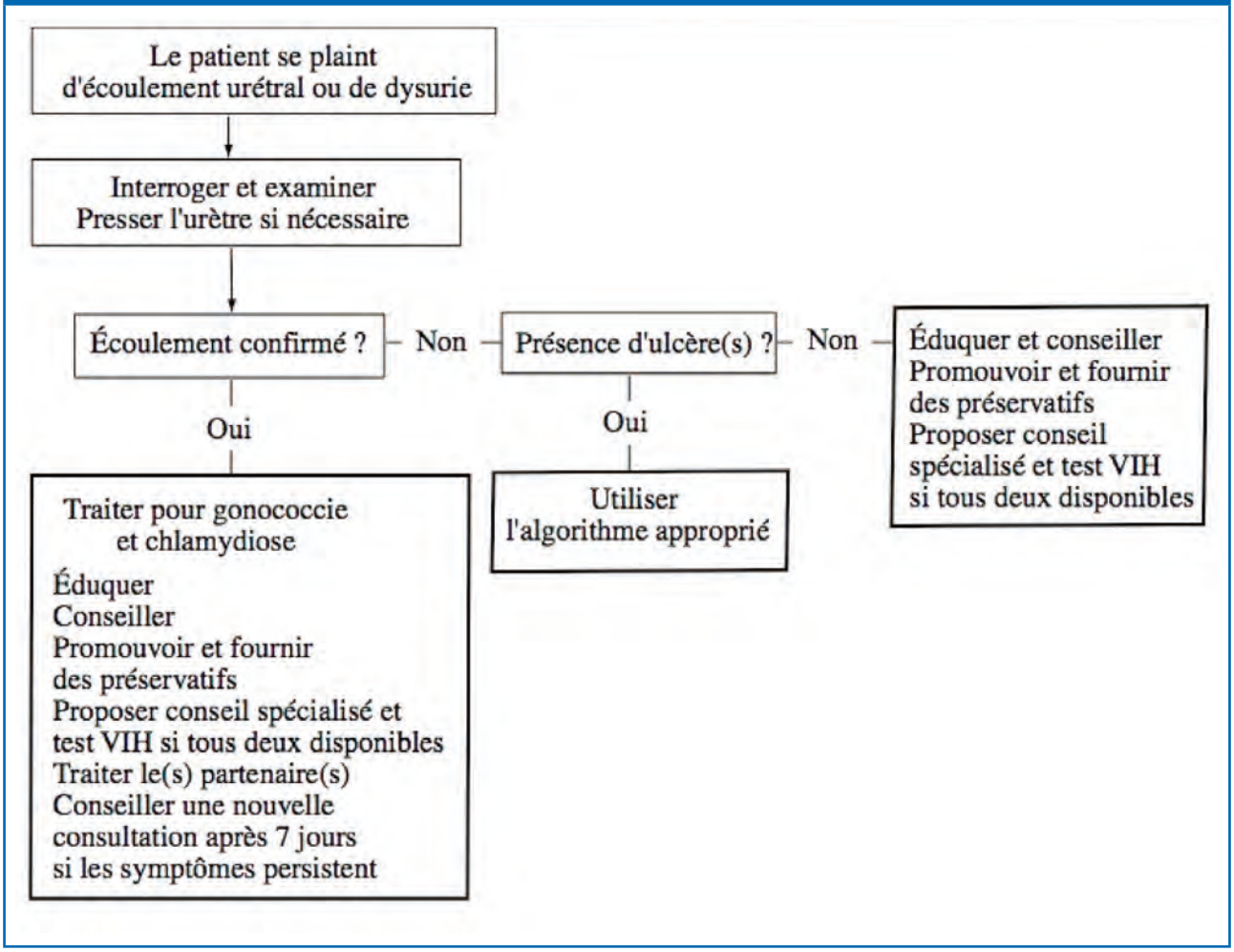
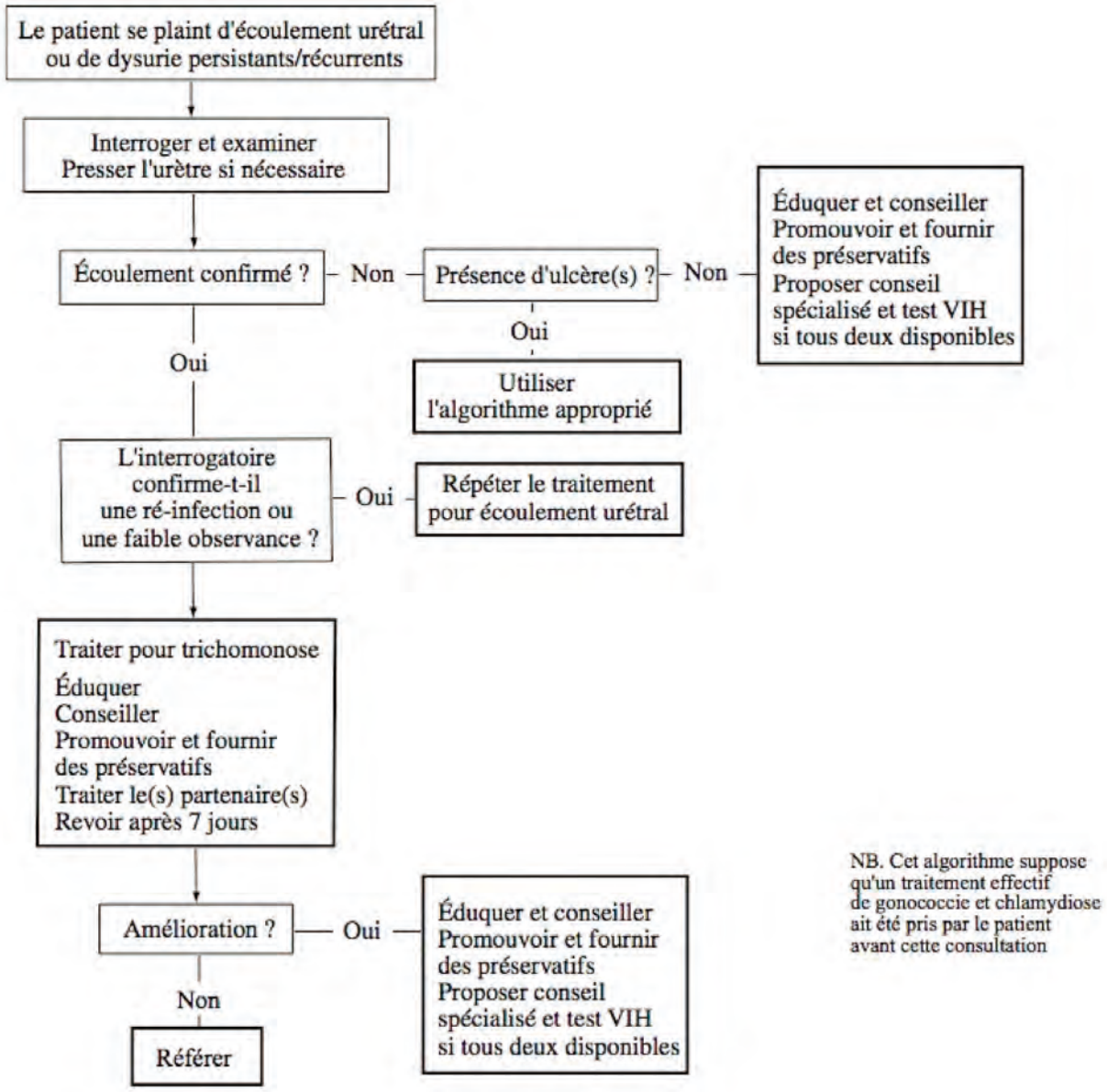


Figure 2. Prise en charge d'un écoulement urétral persistant ou récurrent chez l'homme (niveau 1)
(d'après OMS, Guideline for the management of sexually transmitted infection, Jan 2001)



6.2. Traitement antibiotique

6.2.1. Le traitement antibiotique probabiliste doit être mis en œuvre aussi tôt que le traitement.

- Le schéma recommandé est le suivant :
  - Ceftriaxone : 500 mg en une seule injection (IM ou IV).
  - En cas de contre indication au bêta-lactamines : spectinomycine, 2 g en une seule injection intra-musculaire.
- En cas de refus ou impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale :
  - Ciprofloxacine : 500 mg en une prise unique.
  - Cefixime : 400 mg en une prise orale unique.

• Associé au traitement anti-chlamydia :
  - Azithromycine : 1 g en monodose.
  - Ou doxycycline : 200 mg/jour en 2 prises orale pendant au moins 7 jours.

6.2.2. Urétrite à mycoplasme :

• doxycycline, 100 mg par voie orale, deux fois par jour pendant 15 jours.

6.2.3. Urétrite à *Trichomonas vaginalis* :

• tinidazole 500 mg, 4 comprimés en une prise,

• métronidazole, 2 g par voie orale en 1 prise unique.

Dans tous les cas, traiter aussi les partenaires

7. Prévention

Voir le chapitre « Épidémiologie des IST ».

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Voir le chapitre « Épidémiologie des IST ».

Écoulement vaginal

L'écoulement vaginal est défini comme un écoulement anormal par sa couleur, son odeur et/ou son abondance (leucorrhée). Il est parfois accompagné de prurit, d'œdème, de dysurie, de douleurs abdominales basses ou lombaires.

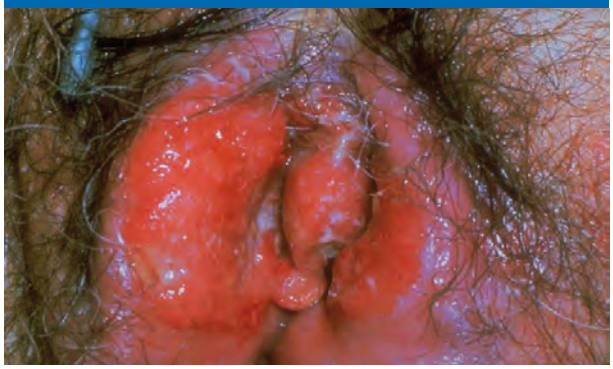
Les écoulements vaginaux ne sont pas toujours anormaux ou indicateurs d'une IST ; un portage asymptomatique d'IST est possible ; enfin, la notion d'écoulement vaginal anormal peut être différente selon les communautés. Ainsi, ce symptôme étant peu sensible et peu spécifique pour le diagnostic des IST, l'arbre décisionnel qui en découle a souvent des valeurs diagnostiques décevantes, d'où le nombre important de variantes d'arbres décisionnels proposés. Aussi, pour en améliorer les performances, la prise en compte des prévalences des IST et l'élaboration d'un score basé sur des facteurs de risque ont été proposées à partir d'enquêtes épidémiologiques dans des populations données. Ces scores doivent être adaptés à la situation sociale, comportementale et épidémiologique locale.

1. Diagnostic

Les principales causes d'écoulement vaginal sont :
- soit une vaginite due à *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* ;
- soit une cervicite où on retrouve principalement *N. gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*.

Les caractéristiques cliniques permettent parfois une orientation étiologique :
- en cas de *Candida albicans*, il existe en général un prurit, les pertes sont modérées, blanches et adhérentes en plaque (photo 1) ;
- en cas d'infection par *Trichomonas vaginalis*, il existe également un prurit, les pertes sont profuses, homogènes et jaunes ;
- enfin, en cas de vaginose bactérienne, les pertes sont modérées, malodorantes et blanchâtres.

Photo 1. Candidose vulvaire (CMIT)



L'examen direct au microscope sans coloration (préparation à l'état frais) d'un prélèvement d'écoulement vaginal effectué à l'aide d'un écouvillon de coton dans le cul-de-sac postérieur peut permettre le diagnostic de *T. vaginalis* (photo 2). Dans les vaginoses bactériennes, l'odeur typique de poisson avarié est accentuée par l'addition d'une goutte de KOH à 10 %. Il existe, de plus, des cellules indicatrices ou « clue cells » Il s'agit de cellules épithéliales kératinisées recouvertes de coccobacilles rendant les bords de la cellule mal définis avec un cytoplasme à l'aspect granuleux (photo 3).

Enfin, des levures peuvent être observées.

La microscopie directe avec coloration n'a pas, à la différence de l'écoulement urétral chez l'homme, une bonne valeur diagnostique pour la mise en évidence des diplocoques intracellulaires (*N. gonorrhoeae*).

Les examens diagnostiques envisageables, à un niveau 2 ou plus souvent 3, sont la culture pour la mise en évidence de *N. gonorrhoeae* et les tests d'antigènes (ELISA), voire la PCR et la culture pour *C. trachomatis*.

Photo 2. *Trichomona vaginalis*
(Parasitologie. CHU de Poitiers)

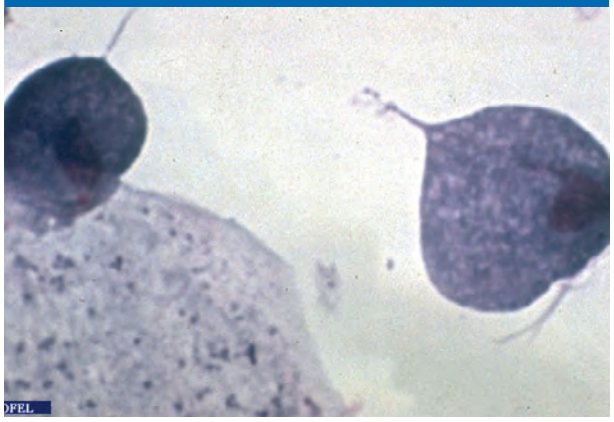
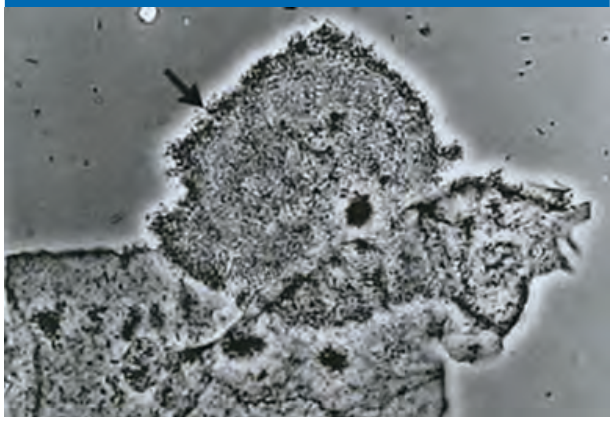


Photo 3. Gardnarellose : cellules épithéliales normales et « clue cell » (flèche)



Selon les moyens disponibles l'approche sera syndromique, associée à la réalisation de quelques examens complémentaires selon le plateau technique (figures 1, 2 et 3).

2. Traitement

La prise en charge est orientée par les symptômes et, selon le niveau, par l'examen au speculum et au microscope (figures 1, 2 et 3). Pour le traitement de la gonococcie et de la chlamydiose, voir le chapitre « Écoulement urétral chez l'homme ».

- **Infections à *Trichomonas vaginalis* :**
  - métronidazole, 2 g en une dose unique par voie orale (contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse) ;
  - tinidazole, 2 g par voie orale en une dose unique (contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse.
- **Vaginose bactérienne :** métronidazole par voie orale, 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours (à partir du deuxième trimestre de grossesse, 250 mg trois fois par jour pendant 7 jours).
- **Candidose :**
  - nystatine, 100 000 - 1 000 000 UI par voie intravaginale, une fois par jour pendant 14 jours ;
  - miconazole ou clotrimazole, 200 mg par voie intravaginale, une fois par jour pendant 7 jours ;
  - clotrimazole, 500 mg par voie intravaginale, en 1 seule prise ;
  - fluconazole, 150 mg par voie orale, en 1 seule prise.

Figure 1. Prise en charge d'un écoulement vaginal (spéculum et bi-manuel) approche syndromique
(d'après le module de formation pour la prise en charge syndromatique des IST, 2ème édition OMS 2008)

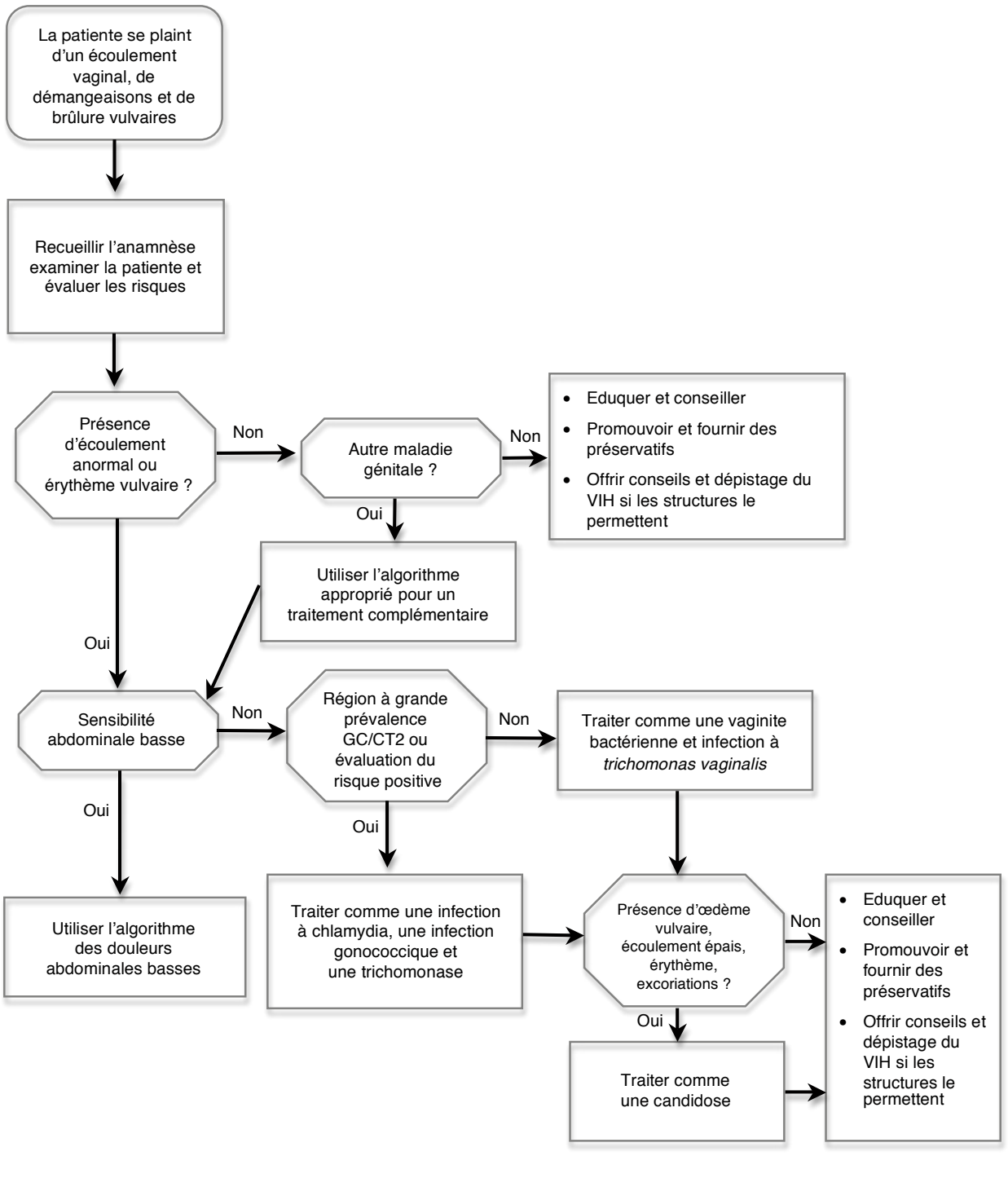


Figure 2. Prise en charge d'un écoulement vaginal (spéculum et bi-manuel) aux niveaux 2 ou 3
(d'après l'OMS : Guideline for the management of sexually transmitted infection, Janv. 2001)

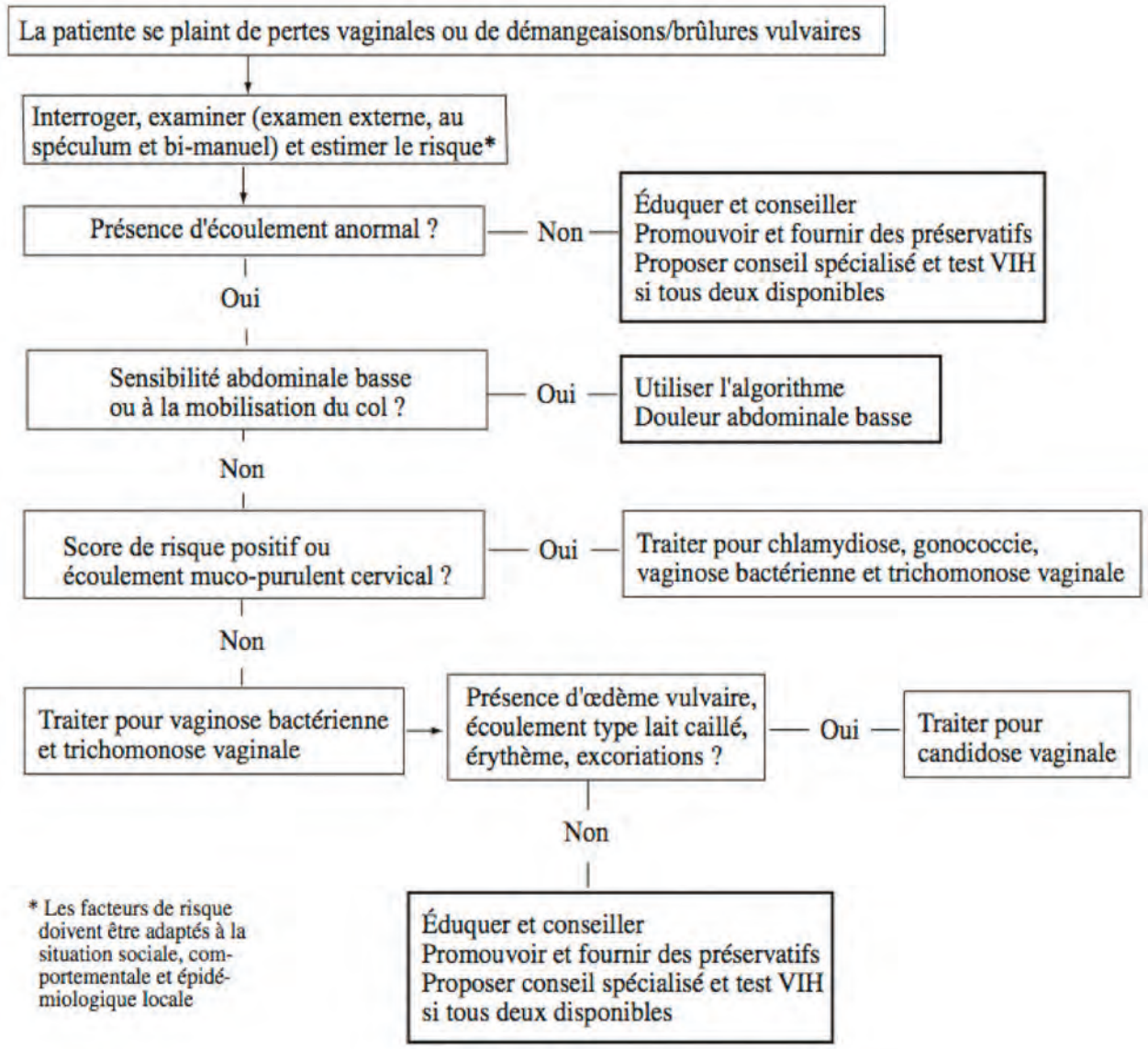
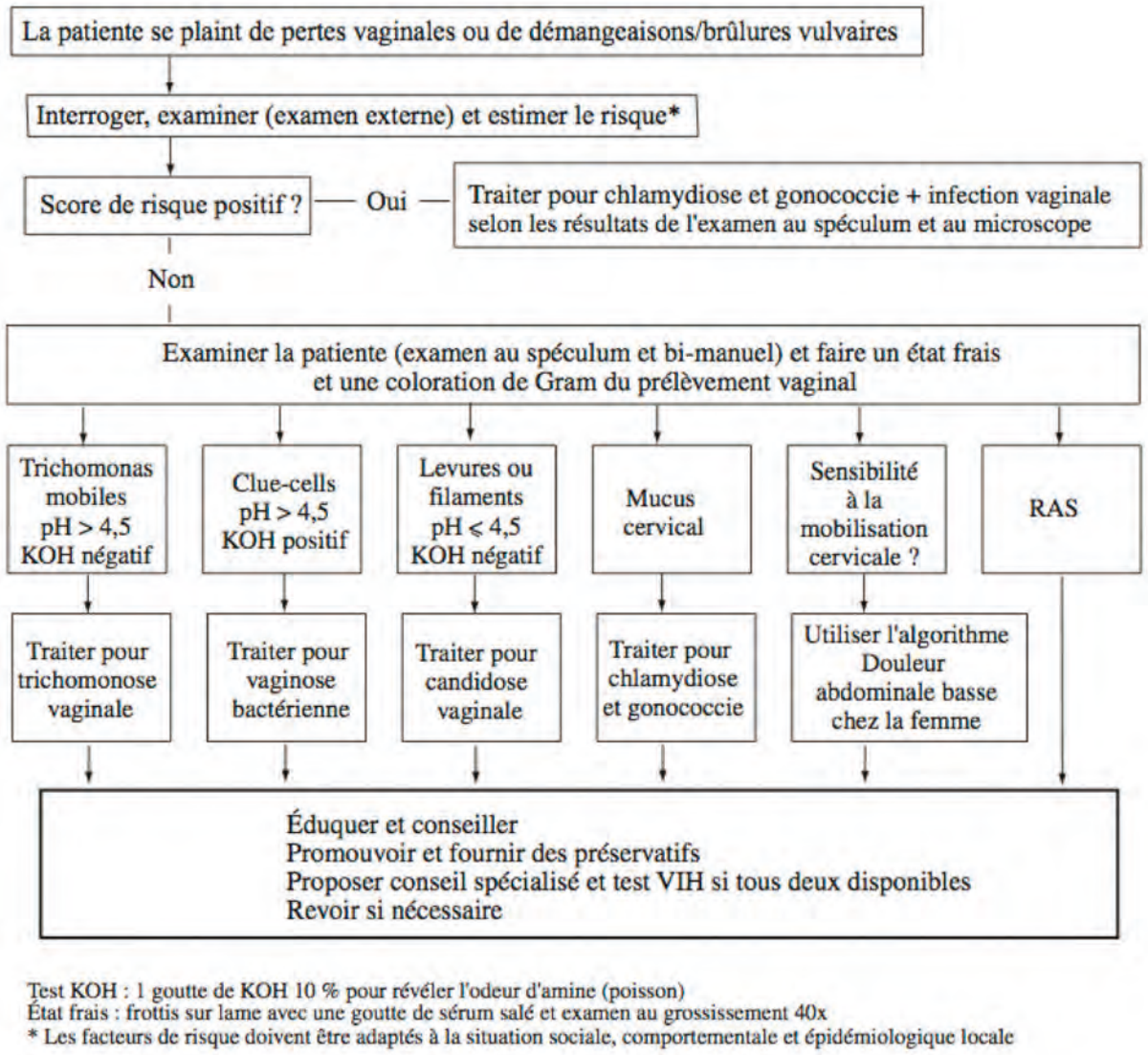


Figure 3. Prise en charge d'un écoulement vaginal (spéculum et microscope) aux niveaux 2 ou 3
(d'après l'OMS : Guideline for the management of sexually transmitted infection, Janv. 2001)



Test KOH : 1 goutte de KOH 10 % pour révéler l'odeur d'amine (poisson)
État frais : frottis sur lame avec une goutte de sérum salé et examen au grossissement 40x
* Les facteurs de risque doivent être adaptés à la situation sociale, comportementale et épidémiologique locale

Sites web recommandés pour ce chapitre :

Modules téléchargeables de formation OMS pour la prise en charge syndromique des infections sexuellement transmissibles 2008, 2e édition :

www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241593407index/fr/index.html

Guide OMS pour la prise en charge des IST :

http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9242546267.pdf

OMS santé sexuelle et reproduction :

www.who.int/reproductivehealth/fr/index.html

Ulcérations génitales

1. Épidémiologie (Voir le chapitre « Epidémiologie des IST »).

2. Manifestations cliniques

L'ulcération génitale se définit comme une perte de substance au niveau des zones muqueuses ou cutanées des organes génitaux.

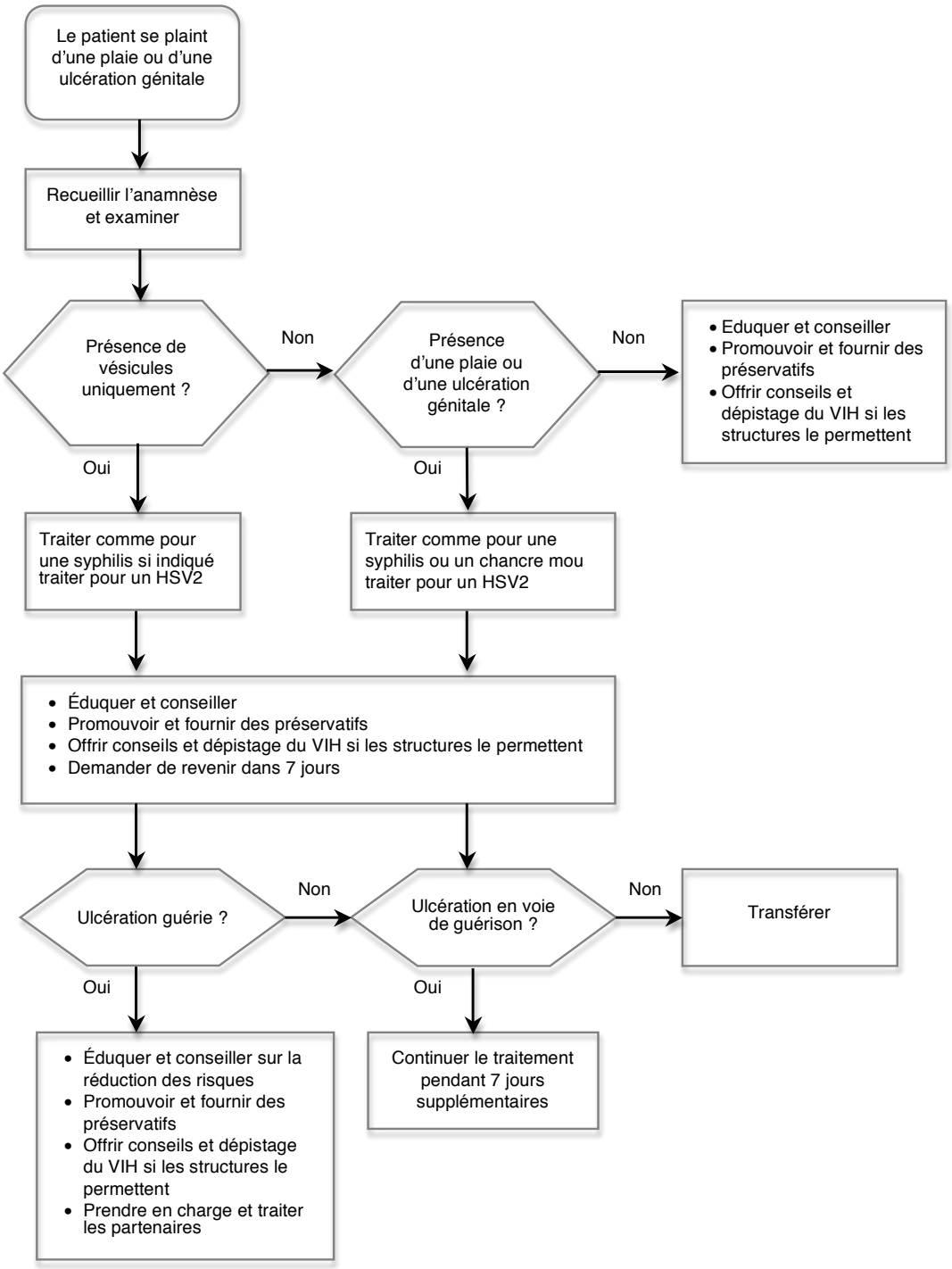
Le tableau 1 indique les différentes manifestations cliniques suivant l'étiologie.

Tableau 1. Manifestations cliniques des principales ulcérations génitales

	Syphilis	Donovanose	Chancre mou	Lymphogranulome vénérien	Herpès
Incubation	2-4 semaines	1-4 semaines	1-14 jours	3 jours-6 semaines	2-7 jours
Lésion primaire	Papule	Papule	Papule ou pustule	Papule, pustule ou vésicule	Vésicule
Nombre	Souvent unique	Variable	Multiple souvent	Multiple souvent	Multiple
Base	Non purulente	Rouge et rugueuse	Purulente	Variable	Séreuse, érythémateuse
Induration	Ferme	Ferme	Molle	Ferme parfois	Aucune
Douleur	Non	Rare	Sensible	Variable	Habituelle
Adénopathies	Fermes uni- ou bilatérales	Pseudo adénopathie	Peut suppurer unilatéral	Peut suppurer unilatéral	Ferme bilatéral souvent

Au niveau 1, l'orientation selon les signes cliniques permet un traitement présomptif (figure 1), sinon le patient est adressé aux niveaux supérieurs (2 et 3) pour un traitement étiologique guidé par les prélèvements microbiologiques.

Figure 1. Orientation selon les signes cliniques devant une ulcération génitale
D'après le module de formation OMS pour la prise en charge syndromatique des IST, 2008.



3. Étiologies

3.1. Syphilis

La syphilis est encore aujourd'hui un problème mondial puisqu'on estime à plus de 10 millions le nombre de nouveaux cas d'infection par an. Les femmes enceintes peuvent transmettre l'infection à l'enfant (syphilis congénitale) avec des effets graves dans une proportion de 50 à 80 % des cas. Or, il existe des mesures simples et peu onéreuses de dépistage et de traitement. L'éradication de la syphilis fait partie des priorités de l'OMS. Elle est due à un spirochète : *Treponema pallidum*, bactérie mobile non cultivable dont le réservoir est humain. C'est une maladie strictement humaine. *T. pallidum* est fragile et rapidement détruit s'il n'y a pas d'humidité. Il est très sensible aux antiseptiques dont le savon. Après pénétration par les muqueuses génitales, les tréponèmes gagnent immédiatement tout l'organisme. On distingue une phase primaire (chancre)-secondaire (éruptions cutanées, syphilides), puis une phase de latence précoce et ensuite une phase de latence clinique suivie de lésions viscérales (aortite, gommes, neuro-syphilis) lors de la syphilis tertiaire. Le malade n'est contagieux que durant les phases primo-secondaires et latentes précoces. Les lésions tissulaires sont dues à une endo-vascularite et à un infiltrat inflammatoire entraînant des occlusions vasculaires. Ce sont les phénomènes immuno-allergiques qui sont responsables des lésions tissulaires. Les tréponèmes abondent dans les lésions primo-secondaires mais sont rares dans les lésions tertiaires.

3.1.1. Transmission

- Vénérienne par un chancre génital ;
- par transfusion de sang d'un patient atteint de syphilis primo-secondaire ou en période d'incubation : il n'y a donc pas de chancre ;
- transplacentaire : syphilis congénitale.

3.1.2. Diagnostic

On utilise un test de dépistage (le VDRL, sensible) et un test de confirmation (le TPHA, plus spécifique). Pour les résultats précédents douteux, il sera réalisé une réaction d'imunofluorescence (FTA, FTA adsorbé et IgM) (tableau 2).

Tableau 2. Valeurs comparées et délais de positivité des sérologies de la syphilis

Antigène	Cardiolipidique		Tréponémique	
Test	**BW**	**VDRL/RPR**	**TPHA**	**FTA**
Méthode	Fixation du complément	Floculation	Hémagglutination	Immuno-fluorescence
Spécificité	±	±	+	+
Dépistage	+	+		
Confirmation			+	+
Coût	–	–	+	+
Phénomène de zone	±	+	–	–
Délais de positivité après le contage	Environ 30 jours		15-20 jours	10 jours

Exemples de résultats de sérologie douteux :

VDRL + et TPHA - : faux positif au cours de maladies inflammatoires : faire FTAads et test de Nelson

VDRL - et TPHA + :
- sérologie précoce au cours du chancre : faire un deuxième prélèvement 10 jours plus tard,
- ou « cicatrice sérologique » d'une tréponématose endémique non vénérienne +++.

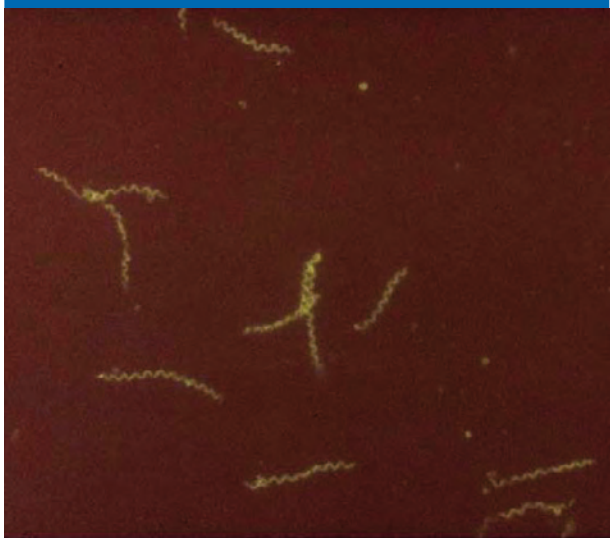
3.1.3. Syphilis primaire

Après une incubation de 2 à 4 semaines (9-90 jours), apparaît un chancre classiquement indolore sur les organes génitaux (photo 1), l'anus (ou le pharynx) avec des adénopathies satellites, évoluant spontanément vers la guérison en 3 semaines. L'induration et les adénopathies peuvent persister environ un mois après la cicatrisation. Le diagnostic se fait par prélèvement et examen direct (photo 2). La sérologie est négative les 10 premiers jours puis le TPHA se positive en premier, suivi du VDRL vers le 20-30e jour.

Photo 1. Chancre de syphilis primaire du prépuce



Photo 2. *Treponema pallidum* à l'examen direct
(CMIT)



Traitement : benzathine pénicilline, 2,4 millions d'UI par voie intramusculaire en une seule fois ; en cas d'allergie et en l'absence de grossesse : doxycycline, 100 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 15 jours ; en cas d'allergie et de grossesse : érythromycine, 500 mg 4 fois par jour pendant 15 jours.

Surveillance de la sérologie : négativation habituelle du VDRL et diminution du titre d'anticorps du TPHA qui peut rester indéfiniment faiblement positif (« cicatrice sérologique »).

3.1.4. Syphilis secondaire

En l'absence de traitement correct du chancre primaire, elle survient dans les 2 mois à 4 ans après le contage. Ce stade dure 2 à 6 semaines. C'est une phase de dissémination septicémique.

On peut trouver :

- une roséole maculaire, peu visible sur peau noire, intéressant le tronc, elle disparaît en 1 à 2 mois, sans séquelles sauf au niveau du cou (« collier de Vénus ») ;
- des petites adénopathies diffuses et indolores ne suppurant pas ;
- un syndrome grippal ;
- une alopécie en clairière ;
- des plaques muqueuses : érosions contagieuses des organes génitaux et de la bouche (photo 3) ;
- des syphilides papulo-squameuses : papules cuivrées infiltrées palmo-plantaires (photo 4) ;
- et une atteinte neurologique précoce avec la méningite, l'atteinte des paires crâniennes, la syphilis vasculaire cérébrale, l'atteinte ophtalmique (ophtalmo syphilis).

Le diagnostic repose sur la sérologie, habituellement positive pour le TPHA et le VDRL.

Photo 3. Plaques muqueuses (« plaques fauchées »)



Photo 4. Syphilides palmaires



Traitement : benzathine pénicilline IM : 3 injections de 2,4 MU/injection à 1 semaine d'intervalle. En cas d'allergie à la pénicilline, doxycycline *per os* : 200 mg/jour ou érythromycine *per os* : 2 g/jour x 15 jours.

Il est nécessaire de dépister et de traiter le/les partenaire(s) sexuel(s), ainsi que les autres IST avec sérologie VIH chez le malade et le/les partenaire(s).

La surveillance de la sérologie montrera une négativation habituelle du VDRL et une diminution du titre d'anticorps du TPHA qui peut rester indéfiniment faiblement positif (« cicatrice sérologique »). Une remontée des titres d'anticorps et une repositivation du VDRL traduit une réinfection.

3.1.5. Syphilis tertiaire

En l'absence de traitement d'une syphilis primo-secondaire elle survient, dans les 2 à 10 ans après le chancre et jusqu'à 30 ans après. Elle est caractérisée par des manifestations viscérales. On peut trouver :

- des gommes : nodules de la peau (photo 5) et de l'os (photo 6) se nécrosant ;
- une aortite syphilitique avec valvulopathie aortique et anévrisme de la crosse ;
- l'atteinte neurologique tardive avec :
  - des gommes cérébrales,
  - une aréflexie pupillaire à la lumière alors que le réflexe d'accommodation convergence est conservé (signe d'Argyll Robertson),
- un tabès : ataxie proprioceptive par atteinte des cordons postérieurs de la moelle avec un risque d'arthropathie tabétique (photo 7),
  - une méningite chronique lymphocytaire,
  - une démence : la classique « paralysie générale ».

La sérologie est faiblement positive ou négative.

Photo 5. Gomme cutanée de syphilis tertiaire



Photo 6. Syphilis tertiaire osseuse (gommes)

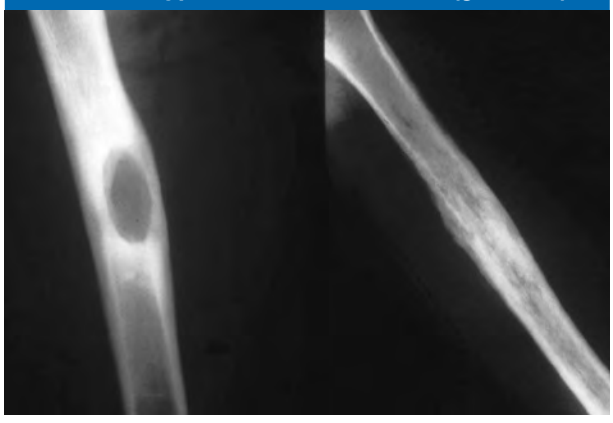


Photo 7. Arthropathie tabétique de la cheville



Traitement : pénicilline G IV 14 MU/jour x 15 jours. En cas d'allergie à la pénicilline : désensibilisation.

3.1.6. Syphilis chez la femme enceinte

Les effets graves sont notés à une fréquence allant de 50 à 80 % avec un risque de mortinatalité, de prématurité et de syphilis congénitale (ictère, érosions muqueuses, périostite, troubles neuroméningés, anomalies dentaires). Le fœtus est contaminé durant la deuxième partie de grossesse lors de la phase secondaire de la mère. Le traitement repose sur la pénicilline.

3.2. Chancre mou

Il est dû à un bacille Gram négatif auto-inoculable : *Haemophilus ducreyi*. En culture, les bactéries sont volontiers regroupées « en chaine de bicyclette ». Le chancre mou est responsable d'ulcérations nécrotiques douloureuses des organes génitaux et d'adénopathies inguinales inflammatoires. La contamination est sexuelle, souvent à partir de prostituées en milieu défavorisé. Il atteint plus souvent les non-circoncis. Très fréquent, il représente 60 % des ulcérations génitales dans certains pays d'Afrique.

3.2.1. Clinique

L'incubation est courte : 1 à 14 jours. L'ulcération fait suite à une papule ou à une pustule et siège par ordre de fréquence sur le prépuce (rosette), près du frein, au niveau du sillon balano-préputial, sur le gland ou le fourreau. Elle est le plus souvent unique, parfois multiple par auto-inoculation. L'ulcère est arrondi, creusant, à bords surélevés, à fond sale et granuleux, douloureux. Il n'y a pas d'induration. Les ganglions inguinaux, uni- ou bilatéraux, sont hypertrophiés et douloureux dans la moitié des cas. Il n'y a pas de diffusion extra-génitale. Le bubon se fistulise en un seul point en général (photo 8). La maladie n'est pas immunisante.

Photo 8. Chancres mous avec bubon fistulisé



3.2.2. Complications

Des surinfections (fusospirochètes, *Bacteroides* sp.) sont possibles. Une extension de l'ulcère au scrotum, au périnée, avec mutilation de la verge, et suppuration et fistulisation des adénites peuvent survenir. Les ulcères extensifs sans adénopathie se voient surtout au cours du SIDA.

3.2.3. Diagnostic

L'association du chancre mou et de la syphilis est fréquente. Le prélèvement est fait par grattage des berges de l'ulcère après lavage au sérum salé. L'identification d'*H. ducreyi* par la coloration de Gram est rendue difficile par la présence de nombreux contaminants. *H. ducreyi* est intraleucocytaire et a une coloration bipolaire. La culture est difficile mais permet un diagnostic de certitude et le dépistage d'une éventuelle résistance aux ß-lactamines. La biopsie permet d'identifier *H. ducreyi* dans la partie superficielle de la nécrose. Aucune sérologie n'est disponible.

3.2.4. Traitement

- Ceftriaxone, 500 mg par voie intramusculaire en 1 dose unique ;
- ou ciprofloxacine, 500 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 3 jours ;
- ponction itérative du bubon si nécessaire et repos au lit ;
- la chirurgie est à proscrire.

3.3. Lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas Favre)

Elle est due aux sérotypes L1, L2 et L3 de *Chlamydia trachomatis* qui ont un tropisme pour les macrophages des ganglions lymphatiques.

3.3.1. Clinique

L'incubation varie de 4 à 28 jours. La maladie débute, soit par un syndrome infectieux isolé, soit par une ulcération génitale. Celle-ci fait suite à une vésicule. Elle est de petite taille (5/6 mm), plane, indolore, non indurée, le plus souvent unique, siégeant surtout au niveau du sillon balano-préputial, souvent ignorée du malade et disparaissant en quelques jours. La principale manifestation est une inflammation ganglionnaire inguinale survenant 4 jours à 4 mois après l'ulcère génital. Plusieurs ganglions inguinaux sont hypertrophiés et sensibles. Ils s'entourent rapidement de périadénite et adhèrent à la peau. Certains bubons se fistulisent en « pomme d'arrosoir » contrairement au bubon du chancre mou (photo 9). Lorsqu'il est unique et de grande taille le bubon peut être séparé en deux par le ligament de Poupart, réalisant alors le signe de la « poulie de Greeblatt ». Une masse inguinale fistulisée se forme et peut suppurer durant des mois ou des années, aboutissant à des lymphœdèmes douloureux du scrotum et du pénis (pénis saxophone).

Photo 9. Lymphogranulomatose vénérienne de l'aine fistulisée



L'atteinte ano-rectale réalise une proctite ulcérée et une colite avec sclérose et dilatation des lymphatiques (photo 10). Des douleurs anales, un ténesme, des rectorragies, un écoulement mucopurulent et la fièvre sont les principaux symptômes. La muqueuse recto-colique est rugueuse et granuleuse, la paroi est rigide. L'évolution se fait vers des abcès péri rectaux, des fistules et une sclérose sténosante siégeant habituellement de 2 à 5 cm de la marge anale. Des occlusions et des perforations intestinales sont possibles.

Photo 10. Lymphogranulomatose rectale ulcérée



Les autres manifestations (érythème, cardite, méningo-encéphalite, pneumonie) sont rares. Une conjonctivite par auto-inoculation est possible. Une dégénérescence maligne des lésions est évoquée.

3.3.2. Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence de *C. trachomatis* par immunofluorescence directe et cultures cellulaires surtout à partir du pus des ganglions et sur l'élévation du titre des anticorps spécifiques (micro IFI).

3.3.3. Traitement

- Doxycycline, 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 21 jours ;
- ou chlorhydrate de tétracycline, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 21 jours ;
- ou érythromycine, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 21 jours.

3.4. Granulome inguinal (donovanose)

L'agent pathogène est un bacille Gram négatif, *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* (corps de Donovan), entraînant la formation de lésions granulomateuses inguinales des organes génitaux et du périnée. La donovanose est endémique dans les pays tropicaux mais peu contagieuse. À côté de la transmission par voie sexuelle, on incrimine aussi les simples contacts intimes et le manque d'hygiène. Les hommes sont deux fois plus souvent touchés que les femmes.

3.4.1. Clinique

L'incubation varie de 8 à 42 jours. La maladie débute par une papule infiltrée évoluant en une ulcération granuleuse à bords surélevés, à fond rouge vif, indolore, saignant facilement (photo 11). L'ulcération, habituellement unique, siège sur les organes génitaux et le périnée (photo 12). Il n'y a pas d'adénopathies mais une infiltration granuleuse inguinale s'étendant progressivement vers le périnée. Celle-ci forme des pseudo-bubons pouvant s'ulcérer et se fistuliser. La sclérose peut entraîner un éléphantiasis. Les localisations extra-génitales sont rares mais possibles.

Photo 11. Donovanose du pénis



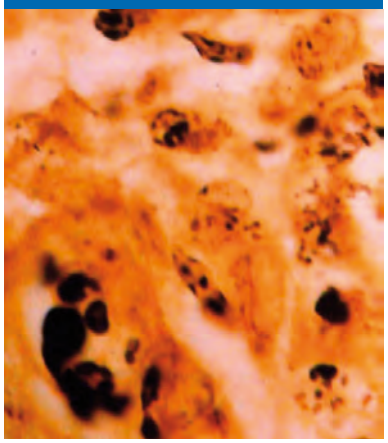
Photo 12. Donovanose végétante de la vulve



3.4.2. Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence de corps de Donovan intravésiculaires dans les mononucléaires à partir du produit de grattage des lésions ou des appositions de tissus granuleux (photo 13). La culture sur œuf embryonné est difficile. L'examen anatomopathologique des lésions permet de retrouver les corps de Donovan et d'éliminer un cancer.

Photo 13. Corps de Donovan



3.4.3. Traitement

- Triméthoprime (80 mg)/sulfaméthoxazole (400 mg) par voie orale, 2 comprimés 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou doxycycline, 100 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou azithromycine, 1 g par voie orale le 1er jour puis 500 mg 1 fois par jour pendant 14 jours ;
- ou chlorhydrate de tétracycline, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 14 à 21 jours ;
- ou érythromycine, 500 mg par voie orale, 4 fois par jour pendant 21 jours ;
- ou ciprofloxacine, 500 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 21 jours.

3.4.4. Prévention

La possible transmission non sexuelle incite à conseiller les mesures habituelles pour les IST et une hygiène corporelle soigneuse.

3.5. Herpès génital

Voir le chapitre « Herpès (HSV-1, HSV-2) ».

4. Diagnostic biologique

En pratique, dans le cas du diagnostic des ulcérations génitales, le seul examen biologique envisageable à un niveau 1 est le test de dépistage de la syphilis par un test rapide et simple de type VDRL/RPR. Pour la syphilis, les autres tests sérologiques de confirmation type TPHA ou l'ultramicroscopie à fond noir ne sont envisageables qu'à un niveau 2 ou 3.

Le diagnostic d'*Haemophilus ducreyi* (chancre mou) se fait par culture (niveau 3). Pour l'herpès, la détection de l'antigène par ELISA ou immunoflorescence est envisageable au niveau 2. La culture ou l'amplification génique (PCR) sont rarement accessibles même à un niveau 3.

Pour *Klebsiella granulomatis* (granulome inguinal), le frottis coloré (Wright) et l'histopathologie se font à un niveau 3.

Sites web recommandés pour ce chapitre :

OMS IST général :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

OMS IST faits et chiffres :
www.who.int/features/factfiles/sexually_transmitted_diseases/fr/index.html

Modules téléchargeables de formation OMS pour la prise en charge syndromique des IST 2008, 2e édition :
www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241593407index/fr/index.html

Infections pelviennes chez la femme

Les endométrites, salpingites, paramétrites, voire péritonites pelviennes, ont souvent pour origine des infections génitales basses diffusant de manière ascendante.

Les infections sexuellement transmises, en particulier celles dues à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis*, en sont les principales causes à côté de la flore endogène : anaérobies, streptocoques, *E. coli* (voir les chapitres « Écoulement vaginal » et Épidémiologie des IST »). Les facteurs favorisants des infections pelviennes hautes sont les dispositifs de contraception intra-utérins, les avortements et les hystérosalpingographies.

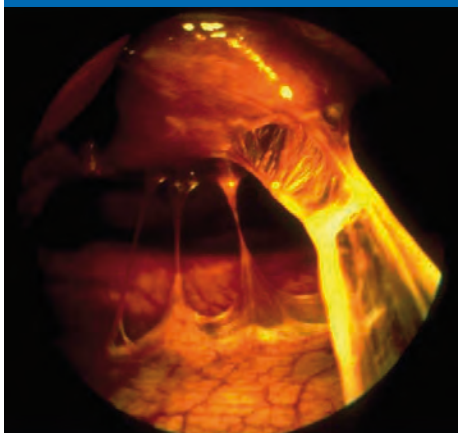
L'obturation de l'ostium des trompes de Fallope expose à des pyosalpynx et à des hydrosalpynx qui peuvent se rompre. Ces infections sont une cause importante de stérilité, de grossesse extra-utérine ou de douleurs chroniques.

1. Clinique

1.1. Forme aiguë et subaiguë

- Signes cliniques d'appel : fièvre, douleurs pelviennes, leucorrhée, métrorragie, dysurie, proctalgie, douleur lombaire, nausée et vomissement.
- L'examen de l'abdomen recherche une défense pelvienne, un empâtement douloureux du pelvis. Le toucher vaginal est douloureux et peut mettre en évidence un empâtement, un comblement de cul-de-sac, un refoulement du col ou une douleur du cul de sac de Douglas. L'examen au spéculum objective une vaginite, une cervicite ou un écoulement purulent cervical et permet les prélèvements bactériologiques.
- L'échographie n'est utile que pour dépister une complication : pyosalpinx, abcès ovarien ou du Douglas.
- La cœlioscopie n'est indiquée qu'en cas d'échec du traitement médical initial et en cas de suspicion de complications. Elle visualise des trompes inflammatoires, des adhérences pelviennes, d'éventuelles complications et permet les prélèvements bactériologiques. La laparoscopie est utile lorsque l'on suspecte une périhépatite (photo 1).

Photo 1. Laparoscopie : adhérences de périhépatite (CMIT)



- L'hyperleucocytose à PN est inconstante. Le prélèvement vaginal pour recherche de gonocoques ou de *Chlamydiae* est inconstamment positif. La sérologie des *Chlamydiae* n'est évocatrice que s'il est observé une augmentation du titre d'anticorps à deux prélèvements successifs.
- Les diagnostics différentiels sont la grossesse extra-utérine (notion d'aménorrhée, signes de spoliation sanguine, douleur pelvienne unilatérale, test de grossesse positif nécessitant l'hospitalisation d'urgence), l'appendicite aiguë et la pyélonéphrite aiguë.

1.2. Formes chroniques

Une évolution lente, entrecoupée de poussées subaiguës de douleurs abdominales, de lombalgie, de leucorrhées, de dyspareunie, de dysménorrhée, de ménorragies, doit faire rechercher une infection pelvienne d'évolution torpide.

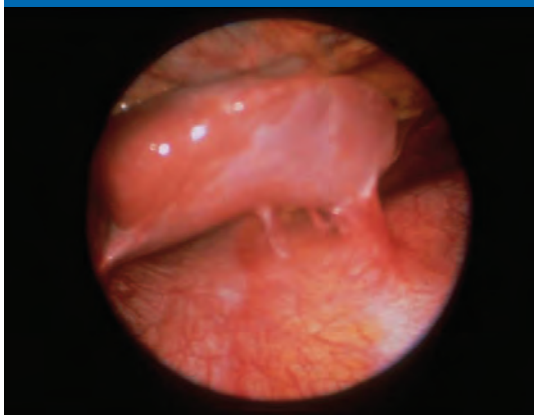
1.3. Formes latentes

Paucisymptomatiques, ces atteintes sont le plus souvent des salpingites découvertes lors du bilan d'une stérilité, ou une grossesse extra-utérine, lors d'une cœlioscopie pour douleurs abdominales basses chroniques.

1.4. Complications aiguës possibles

- Péritonite aiguë, chirurgicale.
- Septicémie et choc septique.
- Pyosalpinx, abcès ovarien, diagnostiqués par la cœlioscopie et l'échographie : il y a une indication chirurgicale endoscopique ou par laparotomie en l'absence d'amélioration sous traitement médical.
- Abcès du Douglas : révélé par les touchers pelviens qui provoquent une douleur aiguë, le diagnostic est confirmé par l'échographie et la ponction trans-vaginale et indique l'intervention chirurgicale ou cœlioscopique.
- Une grossesse extra-utérine et/ou une stérilité par obstruction tubaire (photo 2) sont à craindre dans 13 % des cas après une salpingite gonococcique, 36 % des cas après deux épisodes et 75 % des cas après trois épisodes ou plus.

Photo 2. Obstruction tubaire après salpingite vue en cœlioscopie (CMIT)

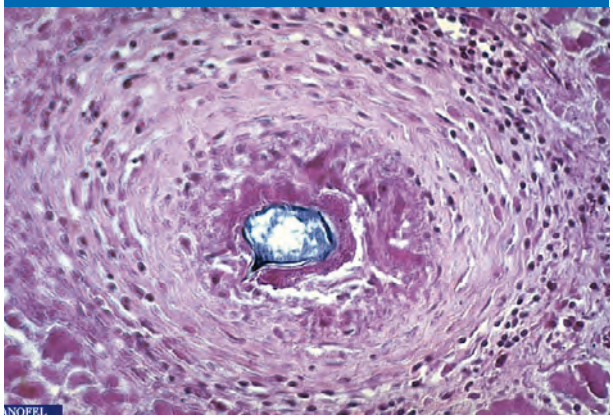


1.5. Formes étiologiques

1.5.1. Bilharziose

La bilharziose peut entraîner des lésions tumorales et fibreuses des trompes, parfois une obstruction tubaire. La biopsie retrouve des œufs de schistosomes au sein d'un granulome (photo 3). Le traitement médical est peu efficace sur la fibrose qui est responsable de stérilités tubaires.

Photo 3. Granulome bilharzien centré par un œuf
(JP Nozais, Parasitologie, CHU Pitié-Salpêtrière)



1.5.2. Salpingites tuberculeuses

Elles sont surtout diagnostiquées par la biopsie à l'occasion de stérilité, de grossesse extra-utérine, de douleurs abdominales, de métrorragies ou de leucorrhées. La stérilité est la principale complication de cette localisation de la tuberculose.

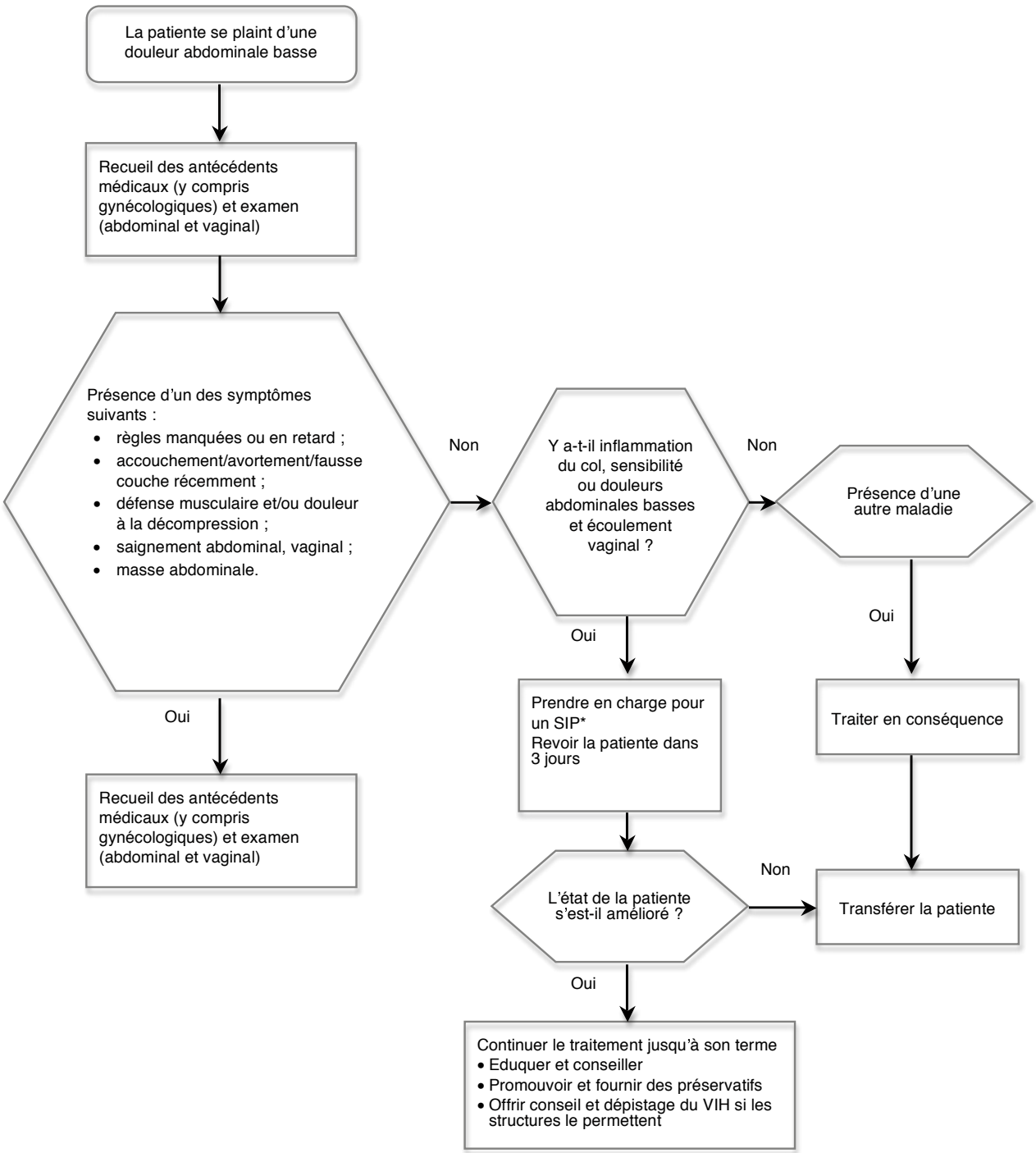
2. Traitement

Au niveau 1, les symptômes permettent une orientation vers un traitement médical ou chirurgical (figure 1). Le traitement ambulatoire des maladies inflammatoires pelviennes recommandé par l'OMS est un traitement à dose unique de la gonococcie complété :

- soit par 100 mg de doxycycline deux fois par jour ;
- soit par 500 mg de tétracycline par voie orale quatre fois par jour pendant 4 jours, et 500 mg de métronidazole par voie orale, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours.

Si l'hospitalisation est décidée, la voie parentérale est préférable au moins pendant les premiers jours.

Figure 1. Algorithme décisionnel devant une douleur pelvienne
(D'après le module de formation OMS pour la prise en charge syndromatique des IST, 2008)



Sites web recommandés pour ce chapitre :

Modules de formation OMS pour la prise en charge syndromique des IST 2008 :
www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241593407index/fr/index.html

Guide OMS pour la prise en charge des IST :
http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9242546267.pdf

OMS santé sexuelle et reproduction :
www.who.int/reproductivehealth/fr/index.html

OMS IST général :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/

OMS IST faits et chiffres :
www.who.int/features/factfiles/sexually_transmitted_diseases/fr/index.html

Péricardites aiguës

Les péricardites aiguës se caractérisent par une inflammation de la séreuse péricardique avec ou sans épanchement liquidien. Elles représentent 6 à 10 % des maladies cardiovasculaires en Afrique. Les causes sont d'abord tuberculeuses (33 %), puis aiguës bénignes (15 à 25 %) et purulentes (18 %). La ponction se justifie en cas de mauvaise tolérance de l'épanchement ou lorsque l'enquête étiologique le justifie. La prise en charge se conçoit en secteur de santé périphérique pour les formes simples. Le recours hospitalier s'impose d'emblée en cas de tamponnade, en contexte septique et en cas d'échec thérapeutique.

1. Urgence

La tamponnade : les signes de gravité sont liés à l'élévation importante de la pression intrapéricardique qui, comprimant le cœur, gêne l'expansion diastolique des ventricules (adiastolie aiguë).

Les principaux signes cliniques de tamponnade sont : douleur précordiale violente, dyspnée de repos, polypnée superficielle, respiration exclusive en position assise et antéflexion, position couchée impossible, signes d'insuffisance cardiaque droite (tachycardie, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, hépatomégalie douloureuse, œdèmes des membres inférieurs), cyanose, chute tensionnelle ou collapsus. La tamponnade impose une ponction drainage du péricarde en urgence.

2. Diagnostic positif

L'association « fièvre-précordialgie-frottement péricardique » suffit au diagnostic. L'hyperthermie est quasi constante. La précordialgie est le symptôme dominant.

2.1. Forme typique

Elle se manifeste par une sensation d'oppression ou de pesanteur, de siège rétro-sternal ou latéro-thoracique gauche, de durée prolongée ou permanente (plusieurs heures ou jours), aggravée par l'inspiration profonde, la toux et le décubitus dorsal, diminuée par la position assise, penchée en avant, voire genu-pectorale, le plus souvent sans irradiation, accompagnée d'une orthopnée qui limite l'ampleur des mouvements respiratoires (blocage en inspiration forcée).

Le frottement péricardique est l'apanage non exclusif des péricardites sèches. C'est un argument diagnostique capital. C'est un bruit superficiel de « va-et-vient » (systolodiastolique) comme un crissement, inconstant, fugace, variable dans le temps, qui persiste en apnée, respectant les bruits du cœur, fréquemment retrouvé au quatrième-cinquième espace intercostal gauche. Il n'a pas d'irradiation : il naît et meurt sur place.

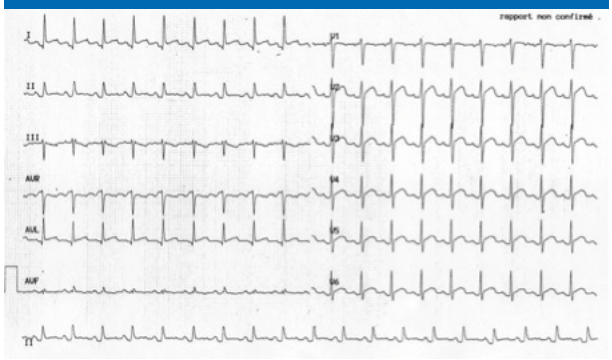
2.2. Forme trompeuse

La douleur est moins évocatrice, à type de gêne précordiale, de scapulalgie gauche, parfois de douleur pseudo-angineuse résistante à la trinitrine et de durée prolongée.

2.3. Arguments paracliniques

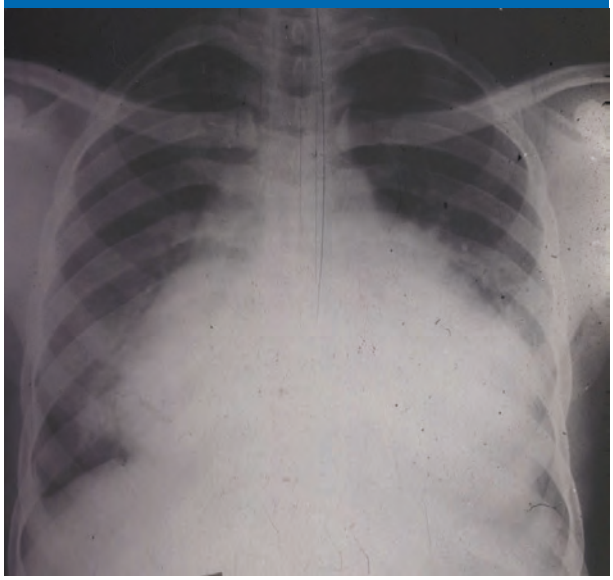
L'**ECG** est un élément clé du diagnostic, bien que parfois normal. Les lésions sont évolutives (répéter les tracés) : sous-décalage du segment PQ, inconstant mais pathognomonique, sus-décalage du segment ST, concordant dans toutes les dérivations et sans image en miroir, microvoltage dans les épanchements abondants (photo 1).

Photo 1. Electrocardiogramme au cours d'une péricardite aiguë



La **radiographie thoracique**, normale dans la péricardite sèche, peut montrer, en cas d'épanchement abondant, une cardiomégalie, un élargissement de la silhouette cardiaque en « théière » (prédominant dans la partie inférieure) ou en « carafe » (partie moyenne : photo 2). Un émoussement des culs de sacs pleuraux est possible (pleuro-péricardite).

Photo 2. Radiographie thoracique de péricardite aiguë (CFRMST)



L'**échocardiographie** (photo 3), quand elle peut être réalisée, confirme l'épanchement péricardique (sauf en cas de péricardite sèche), le quantifie et précise les signes de mauvaise tolérance.

Photo 3. Echographie de péricardite aiguë : épanchement (flèche)



3. Diagnostic étiologique (tableaux 1 et 2)

3.1. Péricardite tuberculeuse

C'est la première cause à évoquer chez l'adulte jeune comme le vieillard. Son risque évolutif fait craindre une dissémination tuberculeuse et, surtout, l'évolution vers une constriction avec ou sans calcification (photo 4) par symphyse du péricarde (voir le chapitre « Tuberculose »).

Photo 4. Péricardite tuberculeuse ancienne : calcifications péricardiques



3.2. Péricardites aiguës bénignes

Elles sont la deuxième cause et sont d'origine virale ou idiopathique. Elles exposent au risque de rechute précoce et de récidive. Parmi elles, les péricardites associées à l'infection par le VIH sont de plus en plus souvent rapportées (70 % des péricardites) et surviennent le plus souvent au stade précoce de l'infection. La recherche de l'infection à VIH doit donc être systématique. Les facteurs étiologiques varient selon l'évolution et l'importance du déficit immunitaire : au stade précoce de l'infection, le VIH et la tuberculose sont respectivement responsables de 65 % et 25 % des cas. Au stade SIDA, la tuberculose est presque l'unique cause (70 à 90 %). Le sarcome de Kaposi est retrouvé dans 9 % des cas après ponction péricardique.

3.3. Dans les péricardites à pyogènes

Les signes de péricardite sont souvent au second plan derrière le tableau septique. L'évolution est grave en raison de la sévérité de l'affection causale, du risque de tamponnade et de la mortalité élevée.

3.4. Autres causes

Le diagnostic de rhumatisme post-streptococcique repose sur les critères de Jones. L'amœbose hépatique se complique parfois de péricardite, donnant un tableau clinique sévère. Les autres causes (fongiques, néoplasiques, post infarctus…) ne se discutent qu'au cas par cas (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Étiologies des péricardites aiguës tropicales

Fréquent	Tuberculose+++ Virus ++ : VIH, virus respiratoires (coxsackie, adénovirus, EBV, grippe…), arbovirus Bactéries : pyogènes (staphylocoque, pneumocoque, streptocoque), BGN
Moins fréquent	Rhumatisme post-streptococcique Parasitose : amœbose, toxoplasmose, hydatidose, anguillulose, ascaridiose
Plus rare	Mycose : *Candida*, *Aspergillus*, cryptocoque Divers : néoplasie, insuffisance rénale terminale, infarctus du myocarde, lupus…

Tableau 2. Orientation selon la clinique

Péricardite tuberculeuse	Contexte évident : foyer tuberculeux viscéral confirmé, notion de contage manifeste Pas de contexte franc : début subaigu, altération de l'état général, fébricule, forte suspicion d'immunodépression (VIH), contage possible, absence de vaccination par le BCG, virage tuberculinique récent, primo-infection récente (dans les 2 ans) non ou mal traitée
Péricardite aiguë bénigne	Adolescent ou adulte jeune de sexe masculin ; début brutal et fébrile ; myalgies et arthralgies ; tableau précédé 1 à 3 semaines auparavant d'un épisode infectieux des voies aériennes supérieures, d'un état grippal
Péricardite purulente	Adulte jeune, tableau septique au premier plan, foyer septique à distance (ORL, articulaire, digestif) ou de voisinage (pleuro-pulmonaire, hépatique)
Péricardite rhumatismale	Enfant et adulte jeune, antécédent d'angine ou scarlatine, arthrites, fièvre

4. Traitement

4.1. Niveaux de prise en charge initiale

- Secteur de santé périphérique : transfert aux niveaux 2 ou 3.
- Hôpital de district (niveau 2) : toute péricardite aiguë sans signe de gravité, en première intention ou après échec de la thérapeutique anti-inflammatoire d'une durée de 3 jours.
- Hôpital de référence (niveau 3) : tamponnade par adiastolie aiguë, échec des diverses thérapeutiques médicales, altération de l'état général, nécessité d'investigation complémentaire.

4.2. Prise en charge

- Le repos strict au lit est impératif. Le traitement de fond dépend de l'étiologie.
- La péricardite aiguë bénigne fait appel aux salicylés (3 g/jour) ou à d'autres anti-inflammatoires disponibles (indométacine) pendant 15 à 30 jours. L'évolution est toujours favorable.
- En contexte septique d'origine bactérienne, les antibiotiques sont délivrés d'emblée à forte dose et par voie parentérale. Le traitement est adapté à la porte d'entrée présumée jusqu'à documentation bactériologique.
- Le traitement antituberculeux d'épreuve est rapidement instauré en l'absence de réponse aux anti-inflammatoires ou d'emblée en contexte évocateur.
- Le traitement antiparasitaire se justifie surtout en contexte d'amœbose hépatique (métronidazole) ou après identification.
- La péricardite rhumatismale relève d'un traitement anti-inflammatoire et antibiotique.
- Le traitement chirurgical par ponction drainage péricardique est réalisé, soit en urgence devant un tableau clinique de tamponnade, soit à visée diagnostique (tableau 3).

Tableau 3. Ponction péricardique

Voies d'abord	De Marfan : épigastrique, sous- et rétro-xiphoïdienne, sur la ligne médiane, aiguille rasant la face postérieure du sternum De Dieulafoy : antérieure gauche dans le cinquième espace intercostal gauche, à 6 cm du bord sternal, aiguille dirigée en haut et en dedans
Incidents	Ponction blanche Blessure d'un ventricule (bien tolérée), de l'oreillette droite dilatée (dangereux), d'une artère coronaire (risque d'hémopéricarde mortel)
Indications strictes	Thérapeutique d'urgence : adiastolie aiguë Diagnostic : doute sur la péricardite, échec du traitement, contexte septique
Résultat et orientation diagnostique	Liquide purulent : péricardite septique Liquide séro-fibrineux : péricardite aiguë bénigne, tuberculeuse, rhumatismale Liquide hémorragique : origine tuberculeuse ou néoplasique

Myocardites

1. Introduction

Les myocardites aiguës et subaiguës sont des maladies inflammatoires du myocarde parfois associées à une dysfonction systolique ventriculaire. Le plus souvent d'origine infectieuse, en particulier virale, elles peuvent aussi être liées à des parasitoses, à la prise de substances toxiques, à des allergies, à des désordres immunitaires.

L'expression clinique variable selon l'étiologie allant des formes asymptomatiques ou peu symptomatiques (tableau de douleurs thoraciques ou de palpitations) à des formes dont la présentation est d'emblée sévère (choc cardiogénique). La grande hétérogénéité des présentations cliniques en fait une pathologie de diagnostic complexe dont le pronostic n'est pas toujours facile à préciser.

2. Épidémiologie

Possibles à tout âge elles sont cependant plus fréquentes chez le sujet jeune, nourrisson et enfant d'une part, adultes jeunes d'autre part. L'incidence, difficile à évaluer dans les pays à haut niveau de vie est inconnue dans les pays tropicaux. Dans les pays occidentaux l'incidence des formes fulminantes, le plus souvent virales, est de 5 à 10 cas/million d'habitants/an. L'incidence réelle des myocardites est probablement sous estimée comme en attestent des études autopsiques de myocarde prélevé chez de jeunes militaires décédés subitement, révélant la présence de signes histologiques de myocardite aiguë dans 8 à 12 % de cas.

3. Étiologie

Les causes infectieuses sont dominantes, mais depuis plusieurs années une meilleure connaissance physiopathologique (rendue possible par les études histologiques, les techniques de PCR sur biopsie endomyocardique et l'imagerie par résonance magnétique) permet de mieux comprendre et d'accorder plus d'importance aux autres causes de myocardites, en particulier les myocardites médicamenteuses ou par hypersensibilité.

3.1. Myocardites infectieuses

3.1.1. Myocardites virales

Ce sont de très loin les plus fréquentes. Les principaux agents responsables sont les entérovirus dont la circulation est très élevée chez l'enfant, dans les pays pauvres du fait de la promiscuité. Les coxsackies A et surtout B, plus que les ECHO et poliovirus, jouent un rôle très important, particulièrement chez le nourrisson. D'autres virus peuvent être impliqués : adénovirus, rougeole, influenza A, CMV, EBV, HHV6, Parvovirus B19, VIH, VHC, dengue, chikungunya…

3.1.2. Myocardites bactériennes

L'atteinte du myocarde est possible au cours des infections bactériennes. L'atteinte par mécanisme direct, a pu être décrite dans de nombreuses situations (salmonelloses, gangrène gazeuse, méningococcies, tuberculose, borrélioses dont la maladie de Lyme, brucelloses, rickettsioses, ornithopsittacose, actinomycose, mycoplasmose) mais elle est finalement rare. À cet égard il faut souligner que l'atteinte par voie hématogène au cours des bactériémies ou de contiguïté lors des endocardites n'est pas habituelle.

Un mécanisme indirect d'origine toxinique peut être en cause : ainsi la myocardite au cours de la fièvre typhoïde (endotoxine) ou de la diphtérie (exotoxine). La myocardite diphtérique peut être soit précoce (8-10^{e} jour), soit tardive, vers le 30-40^{e} jour, suivie de l'installation des paralysies.

3.1.3. Myocardites parasitaires

En Amérique du Sud, le principal agent de myocardites graves est *Trypanosoma cruzi*, agent de la Maladie de Chagas.

Le myocarde est le site de persistance de kystes de *Toxoplasma gondii* qui peuvent être à l'origine d'une dissémination avec atteinte myocardique chez l'immunodéprimé. Cela justifie une prophylaxie de la toxoplasmose chez le transplanté cardiaque lorsque le donneur est séropositif pour *T. gondii*.

En dehors de ces deux étiologies, une myocardite peut exceptionnellement émailler le cours évolutif d'un accès palustre à *P. falciparum*, d'une échinococcose alvéolaire, d'une trichinellose, d'une bilharziose, ou lors des syndromes de *larva migrans* viscéraux.

3.1.4. Myocardites fongiques

De la même façon, elles sont exceptionnelles au cours des candidoses profondes, cryptococcoses et aspergilloses.

3.2 Myocardites inflammatoires et toxiques

3.2.1. Myocardites inflammatoires et dysimmunitaires

- La myocardite post-streptococcique (RAA) peut être isolée ou survenir 20 jours après une angine streptococcique méconnue ou insuffisamment traitée.
- Des lésions myocardiques peuvent s'observer au cours :
  - des connectivites : lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, dermato-polymyosites, formes systémiques des polyarthrites rhumatoïdes,
  - des vascularites : périartérite noueuse, granulomatose de Wegener,
  - il faut encore citer les myocardites de la sarcoïdose, de la maladie de Kawazaki, la myocardite idiopathique à cellules géantes, la myocardite du post partum.

3.2.2. Myocardites toxiques et médicamenteuses

- Par mécanisme toxique : médicamenteux (lithium, arsenic et métaux lourds, 5-fluoro-uracile, cisplatine, catécholamines (phéochromocytome), cytokines (IL 2, interféron α), antirétroviraux) ou accidents d'envenimation (piqûre de scorpion, morsures de serpents ou d'araignées (latrodectes).
- Par mécanisme immunoallergique (myocardite à éosinophiles) : pénicillines, céfaclor, streptomycine, tétracyclines, isoniazide, furosémide et thiazidiques, anticonvulsivants.

4. Physiopathologie

Les modalités évolutives et les différentes étiologies sont mieux appréhendées avec la plus grande diffusion de l'étude morphologique du myocarde par IRM d'une part et de l'étude histologique et virologique effectuée sur les biopsies myocardiques d'autre part. L'inflammation du myocarde peut toucher les cellules musculaires (myonécrose, apoptose), le tissu vasculaire, le tissu de conduction et le tissu interstitiel.

Les avancées récentes concernent surtout les myocardites virales pour lesquelles l'effet cytopathogène est le mieux connu. Les études expérimentales ont montré l'importance des récepteurs viraux (DAF) et des lésions spécifiques de la dystrophine, protéine d'ancrage du tissu contractile au cytosquelette. Trois phases évolutives sont identifiées : phase aiguë d'invasion virale (incubation) marquée par la myolyse et la libération plus ou moins intense de cytokines proinflammatoires ; phase subaiguë (quelques semaines) de réponse auto-immunitaire (infiltrats lymphocytaires B et T) ; enfin une possible phase chronique d'évolution en quelques mois vers une cardiomyopathie dilatée (myofibrose, dilatation, asystolie).

5. Clinique

La traduction clinique des myocardites est très variable. Fréquemment latente et purement électrique, elles peuvent revêtir aussi des formes dramatiques (mort subite par arythmie ventriculaire, choc cardiogénique).

La myocardite virale est la plus typique. Elle s'installe plus ou moins rapidement au cours ou au décours de l'épisode viral initial (10 à 80 % des cas) : fièvre, malaise général, douleurs précordiales plus ou moins importantes et dyspnée. Dans les autres situations, la fièvre et les signes généraux sont au second plan derrière la cardiopathie qui peut revêtir différents aspects :

- tableau d'insuffisance cardiaque de gravité variable ;
  - soit insuffisance cardiaque aiguë fébrile congestive d'apparition progressive inhabituelle chez un sujet jeune ;
  - soit un état de choc cardiogénique brutal dans les formes fulminantes dont le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge ;
- myopéricardite : douleurs « pseudo-ischémiques » (constrictives dans la région précordiales) ;
- troubles du rythme associés aux signes d'insuffisanse cardiaque : tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, troubles de conduction auriculoventrivulaire ; ces dernières formes comportent des risques élevés de mort subite (8 à 12 % des morts subites de l'adulte jeune).

Habituellement, l'évolution se fait vers la guérison spontanée ou sous traitement. Plus rarement, elle se fait vers un tableau de cardiomyopathie dilatée avec persistance d'une dysfonction systolique. Grâce aux biopsies endomyocardiques, on a pu montrer que l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée était liée à la persistance de génome viraux dans le myocarde (coxsackie-adénovirus).

6. Arguments du diagnostic

En dehors de situations où la myocardite est attendue (RAA, Maladie de Chagas), les signes physiques sont souvent tardifs et peu évocateurs, en particulier chez le nourrisson et l'enfant, expliquant des retards de diagnostic et de prise en charge. L'apport des examens paracliniques est fondamental mais ils sont bien souvent hors de portée des établissements de soins non spécialisés dans les pays démunis

Les signes électrocardiographiques sont des anomalies non spécifiques de l'onde T ou du segment ST, des troubles du rythme (tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires) ou de conduction.

Parmi les tests biologiques, les dosages des CPK-MB et de la troponine bien que peu spécifiques sont d'une aide diagnostique non négligeable.

Les techniques d'imagerie sont fondamentales : d'une part l'échocardiographie trans-thoracique, d'autre part l'IRM permettent de différencier une myocardite d'une atteinte myocardique d'une autre nature (ischémique, lymphome,...) et objectivent et quantifient les altérations de la fonction myocardique et leur devenir.

Hors de portée des pays pauvres, la biopsie endomyocardique, malgré son risque, est devenue l'examen de référence pour un diagnostic de certitude dans les centres spécialisés. Elle permet non seulement un diagnostic histologique, mais aussi un pronostic, et parfois un diagnostic virologique par PCR.

7. Traitement

Le traitement ne peut se concevoir qu'en milieu hospitalier, au mieux en unité de soins intensifs cardiologiques dans la mesure où une évolution grave peut survenir en quelques heures ou quelques jours. Chez les patients instables, le traitement est symptomatique et repose sur la correction des troubles hémodynamiques, des signes d'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme à l'aide d'agents inotropes ou vasopresseurs et de diurétiques. L'assistance circulatoire, indispensable dans les formes graves, est une des limites des possibilités de prise en charge. Chez les malades stables, les IEC et les bêta-bloquants sont habituellement utilisés. Passé le cap des premiers jours, le pronostic est habituellement bon et la guérison complète sans séquelle est généralement obtenue en 3 à 18 mois.

Traitement spécifique

Mise à part la myocardite du RAA, dans laquelle la corticothérapie est très efficace, dans les autres étiologies (maladies de système, ou inflammatoires), les résultats sont contradictoires et leur efficacité mérite d'être confirmée. Aucun traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur n'a fait ses preuves dans les myocardites non virales. Leur utilisation n'est recommandée qu'après élimination formelle d'une cause virale. La corticothérapie est recommandée dans les myocardites à éosinophile ou les atteintes myocardiques en rapport avec la sarcoïdose.

L'utilisation des antiviraux (acyclovir, gancyclovir, valacyclovir) n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement des myocardites virales. L'utilisation d'agents anti-inflammatoires, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, est considérée comme délétère dans les myocardites virales.

Endocardites infectieuses

1. Épidémiologie

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie peu fréquente dans les pays développés (35 cas/million d'habitants/an), mais son incidence est probablement beaucoup plus élevée dans les pays tropicaux, compte tenu notamment de la prévalence des valvulopathies post-rhumatismales, facteur de risque majeur d'EI. Le pronostic vital est en jeu, avec une mortalité proche de 100 % en l'absence de traitement, et une mortalité intra-hospitalière moyenne de 20 % dans les centres hospitaliers qui bénéficient d'un plateau technique et d'un service de chirurgie cardiaque.

En France, l'EI est localisée au cœur gauche dans 90 % des cas. Les principaux agents responsables sont les streptocoques et *Staphylococcus aureus* (tableau 1). Les streptocoques les plus fréquents sont les streptocoques peu virulents de la cavité buccodentaire (streptocoques oraux ou ingroupables) et les streptocoques du groupe D, d'origine digestive (*Streptococcus gallolyticus*, ex-*S. bovis*). Des EI dues à des bactéries très variées ont été décrites, les principales étant les zoonoses *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q), *Bartonella* sp. et *Brucella* sp., ainsi que les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus, Aggregatibacter* sp., *Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*), particulières par leur croissance lente. Dans 5 à 10 % des endocardites, les hémocultures restent négatives. Le micro-organisme responsable peut alors être identifié sur les prélèvements valvulaires si le patient est opéré, à partir de foyers infectieux secondaires (abcès, emboles), ou par les sérologies. L'agent pathogène en cause reste inconnu dans 3 % des EI en France, mais les rares séries réalisées dans les pays en développement retrouvent en moyenne 1/3 d'EI de cause indéterminée, probablement en raison des carences des tests diagnostiques, et/ou d'antibiothérapies intempestives.

Tableau 1. Principaux pathogènes responsables d'EI en France (enquête EI 2008)

	Valve native (%)	Prothèse valvulaire (%)
Streptocoques	50	25
Entérocoques	10	20
Staphylococcus aureus	20	25
Staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis*, etc.)	5	10
Autres bactéries + levures	5	10
Hémocultures négatives	10	10

2. Physiopathologie

La lésion élémentaire est une lésion proliférante composée de dépôts fibrinoplaquettaires, initialement stériles. À l'occasion d'une bactériémie, les bactéries adhèrent à l'endocarde lésé et s'y multiplient avec pour conséquence le développement de lésions valvulaires et de végétations (figure 1).

2.1. Végétations

Lésions proliférantes constituées d'amas de fibrine, de plaquettes et de micro-organismes, les végétations entraînent des manifestations infectieuses et immunologiques à distance par :
- essaimage dans la circulation de micro-organismes avec foyers septiques secondaires ;
- emboles responsables de tableaux d'ischémie aiguë ;
- libération d'antigènes et de complexes immuns responsables de vascularite.

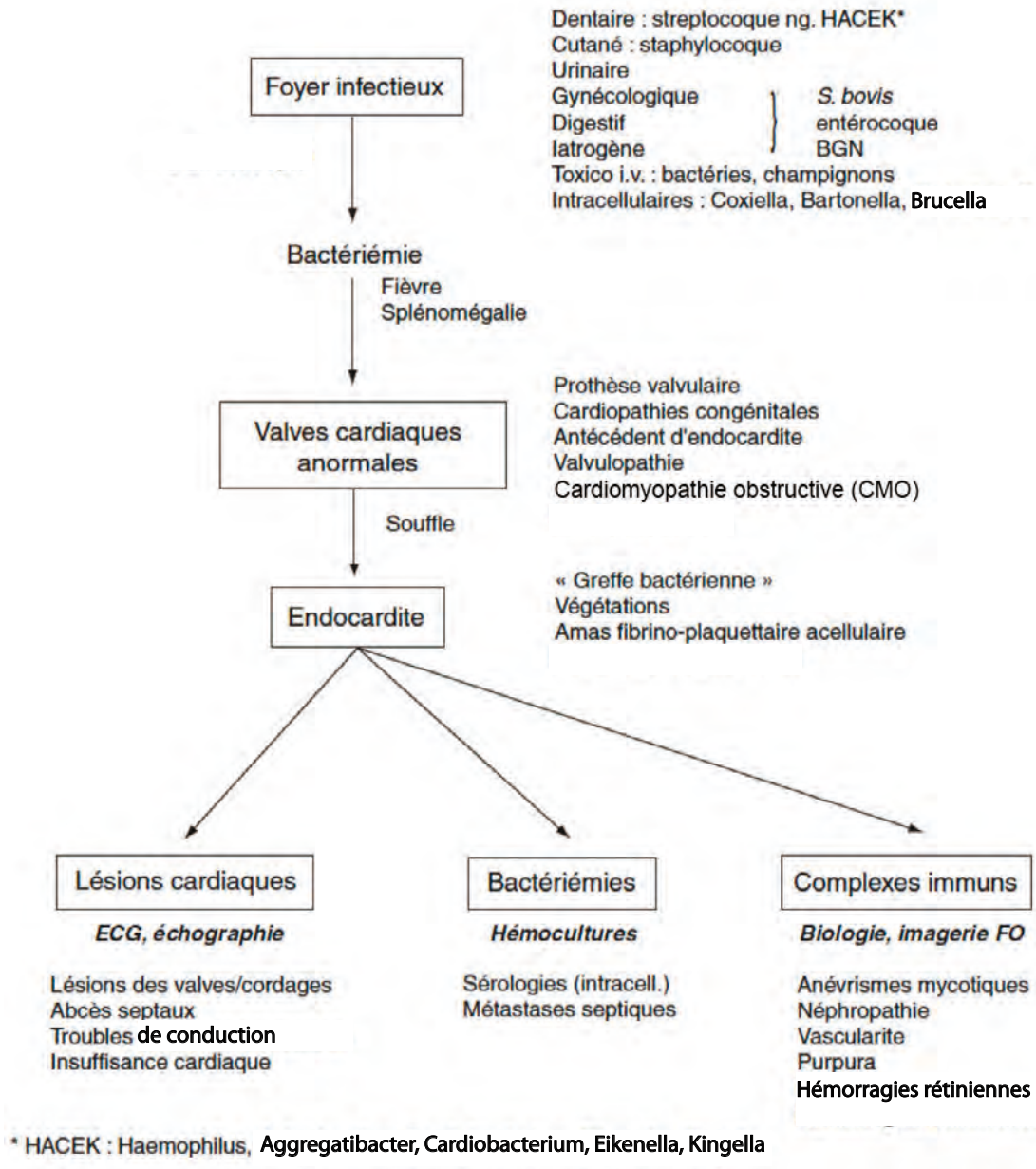
2.2. Destructions valvulaires

Les lésions de destruction valvulaire, ulcérations et perforations, ont pour conséquence l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance valvulaire. Ces dysfonctionnements ont souvent pour traduction clinique l'apparition ou la majoration d'un souffle et peuvent engendrer une défaillance cardiaque. L'extension de l'infection aux structures voisines peut conduire à d'autres lésions : rupture de cordage (appareil mitral surtout), abcès myocardique (notamment septal si atteinte aortique), fistulisation intercavitaire.

Au niveau des artères, la conjonction des lésions de vascularite d'origine immunologique et des emboles septiques dans les *vasa vasorum* peut aboutir à un anévrisme, caractérisé par une paroi fragile, particulièrement exposée à la rupture, responsable d'hémorragies viscérales. Historiquement, ces anévrismes étaient appelés « mycotiques » (Osler, 1885) et ce terme, pourtant inadapté (il s'agit le plus souvent de bactéries), a été maintenu.

Au sein des végétations, les bactéries sont protégées de la phagocytose ; l'infection se développe donc à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte, avec un inoculum bactérien très élevé au sein des végétations. C'est ce qui explique la nécessité de recourir à une antibiothérapie bactéricide prolongée à fortes doses pour le traitement de cette infection afin d'éviter la rechute.

Figure 1. Physiopathologie et exploration des endocardites



3. Diagnostic

3.1. Clinique

L'EI est une maladie systémique de présentation polymorphe. L'apparition ou la majoration d'un souffle cardiaque dans un contexte fébrile doit faire évoquer le diagnostic, tout comme un accident vasculaire cérébral, un purpura des extrémités (photos 1 et 2) ou des lombalgies en contexte fébrile.

Photo 1. Lésions purpuriques de l'orteil au cours d'une endocardite
(B. Marchou, CHU Purpan, Toulouse)



Photo 2. Lésions purpuriques de la main au cours d'une endocardite
(B. Marchou, CHU Purpan, Toulouse)



Les manifestations cliniques sont variées, à l'origine de présentations parfois trompeuses.

Selon le mode d'installation de ces manifestations, on distingue :
- l'endocardite subaiguë, forme classique de la maladie d'Osler : installation progressive des signes, sur plusieurs semaines, voire mois, avant le diagnostic ;
- l'endocardite aiguë : installation rapide, en quelques jours, d'un tableau grave associant un syndrome infectieux aigu et des complications périphériques et/ou cardiaques.

Les situations les plus évocatrices sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Présentations cliniques évocatrices d'endocardite infectieuse

Spécialités	Présentation
Médecine interne	Fièvre persistante inexpliquée Altération de l'état général en contexte fébrile
Cardiologie	Insuffisance cardiaque fébrile Apparition ou modification d'un souffle valvulaire
Neurologie	Accident vasculaire cérébral fébrile
Rhumatologie	Lombalgies fébriles +/- arthralgies
Dermatologie	Purpura pétéchial, diffus, fébrile

3.2. Examens bactériologiques

Le diagnostic d'endocardite doit être évoqué d'emblée chez tout sujet fébrile ayant un souffle valvulaire, et des hémocultures doivent alors être réalisées.

3.2.1. Hémocultures

Elles sont l'examen fondamental permettant d'isoler le micro-organisme responsable de l'endocardite dans 90 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable.

Trois prélèvements sanguins veineux au minimum doivent être réalisés en prenant soin d'ensemencer un volume suffisant (en règle, 10 mL par flacon). Des hémocultures complémentaires sont pratiquées si les hémocultures initiales sont négatives, notamment chez les sujets ayant reçu préalablement des antibiotiques. La majorité des micro-organismes poussent en quelques jours, mais il faut parfois un temps plus long pour isoler des micro-organismes à croissance difficile : bactéries du groupe HACEK, streptocoques déficients et levures. Il est donc indispensable de signaler au laboratoire la suspicion d'EI.

3.2.2. Sérologies

Lorsque la suspicion d'EI est forte et que les hémocultures sont négatives, le diagnostic pourra être apporté par les sérologies des principales zoonoses responsables d'EI : bartonelloses, fièvre Q, et brucellose dans les zones d'endémie brucellienne.

3.2.3. Examens des valves en cas de remplacement valvulaire

Chez les patients opérés, le diagnostic définitif est fréquemment apporté par l'examen microbiologique des valves (examen direct, cultures), voire par biologie moléculaire (PCR) dans les centres les mieux équipés.

3.3. Echocardiographie

L'échographie cardiaque permet d'affirmer le diagnostic lorsqu'elle montre une végétation, un abcès ou une désinsertion de prothèse.

Dans les EI sur valves natives, l'échographie trans-thoracique (ETT) détecte les végétations valvulaires avec une sensibilité de 70 %. L'échographie trans-œsophagienne (ETO) augmente nettement cette sensibilité qui dépasse 90 %. Dans les EI sur prothèse valvulaire, la sensibilité de l'ETT est encore moindre et l'ETO est indispensable.

En cas de forte présomption clinique et de négativité de l'échocardiographie, l'examen doit être répété, les anomalies pouvant devenir visibles secondairement.

3.4. Critères diagnostiques

En raison des difficultés à affirmer avec certitude le diagnostic en l'absence d'intervention chirurgicale, des critères diagnostiques avec définitions standardisées ont été validés (tableau 3).

Tableau 3. Critères diagnostiques de la Duke University
Endocardite certaine
2 critères majeurs, ou 1 critère majeur + 3 critères mineurs, ou 5 critères mineurs
Endocardite possible
1 critère majeur et 2 critères mineurs, ou 3 critères mineurs
Endocardite exclue
Diagnostic différentiel expliquant les signes cliniques d'EI, ou disparition des manifestations d'EI avec moins de 4 jours d'antibiothérapie
Critères majeurs
Hémocultures positives
Micro-organisme typique d'une endocardite, isolé d'au moins 2 hémocultures : - *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (ex-*S. bovis*), groupe HACEK, ou - *Staphylococcus aureus* communautaire ou entérocoque, en l'absence de foyer primitif, ou **Hémocultures positives persistantes**, avec un micro-organisme susceptible de causer une EI
Démonstration de l'atteinte de l'endocarde
Échocardiographie montrant 1 ou plusieurs lésions caractéristiques d'endocardite : - masse intracardiaque oscillante, appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel en l'absence d'autre explication anatomique, ou - abcès - désinsertion prothétique partielle récente - nouveau souffle de régurgitation valvulaire
Critères mineurs
- **Prédisposition :** cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse
- **Fièvre :** ≥ 38,0 °C
- **Phénomènes vasculaires :** emboles septiques dans un gros tronc artériel, infarctus pulmonaires, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, taches de Janeway
- **Phénomènes immunologiques :** glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde
- **Arguments microbiologiques :** hémocultures positives (hors définition « critère majeur »)

4. Traitement

Le traitement comporte toujours une antibiothérapie, associée dans 40 à 50 % des cas à une intervention de remplacement ou de réparation valvulaire. La prise en charge d'une EI nécessite l'accès à un plateau technique de qualité et la possibilité de recours à la chirurgie cardiaque.

4.1. Antibiothérapie

Elle doit être adaptée en fonction du micro-organisme et de sa sensibilité aux antibiotiques (tableaux 4-8).

Tableau 4. Traitement des endocardites à streptocoques

Bactérie	Absence d'allergie à la pénicilline		Allergie à la pénicilline		Durée
	Antibiotique	Posologie	Antibiotique	Posologie	
Endocardite non compliquée[1] sur valve native					
Streptocoques sensibles à la pénicilline G CMI ≤ 0,1 mg/l	[Pénicilline G ou Amoxicilline] ± Gentamicine[2]]	12-18 M U/j 100 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine ± Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie ou 4 semaines de monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur valve prothétique					
Streptocoques sensibles à la pénicilline G CMI ≤ 0,1 mg/l	Pénicilline G ou Amoxicilline + Gentamicine[2]	12-18 M U/j 100 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine ± Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie puis 2-4 semaines de monothérapie
Endocardite non compliquée[1] sur valve native					
Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G[3] 0,1 < CMI ≤ 2 mg/l	Pénicilline G ou Amoxicilline + Gentamicine[2]	24 M U/j 200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine + Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie puis 2 semaines de monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur valve prothétique					
Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G[3] 0,1 < CMI ≤ 2 mg/l	Pénicilline G ou Amoxicilline + Gentamicine[2]	24 M U/j 200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine + Gentamicine[2]	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie puis 4 semaines de monothérapie

(1) Absence de localisation extracardiaque, évolution depuis moins de 3 mois au moment du diagnostic, absence de traitement chirurgical
(2) Administration possible en une dose unique journalière
(3) Incluant les streptocoques tolérants (CMB/CMI > 32) pour lesquels l'amoxicilline est préférable à la pénicilline G

Tableau 5. Traitement des endocardites à entérocoques					
Bactérie	**Absence d'allergie à la pénicilline**		**Allergie à la pénicilline**		**Durée**
	Antibiotique	**Posologie**	**Antibiotique**	**Posologie**	
Entérocoques (*E. faecalis, E. faecium*) sensibles aux bêtalactamines et de bas niveau de résistance à la gentamicine	Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine ou Teicoplanine + Gentamicine(2)	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4-6 semaines de traitement(1), dont 2 semaines de bithérapie(2)
E. faecalis sensible aux bêtalactamines et de haut niveau de résistance à la gentamicine	Amoxicilline + Ceftriaxone (3)	200 mg/kg/j 2 g x 2/j	Vancomycine ou Teicoplanine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j	≥ 6 semaines de traitement

(1) 6 semaines si EI compliquée ou sur prothèse
(2) 2 semaines de gentamicine pourraient suffire si bonne réponse clinique initiale et nécessité de prévenir ou gérer la néphrotoxicité du traitement
(3) Le schéma amoxicilline + ceftriaxone est une alternative pour toutes les endocardites à *E. faecalis*, lorsque l'on souhaite éviter les aminosides

Tableau 6. Traitement des endocardites à staphylocoques					
Bactérie	**Absence d'allergie à la pénicilline**		**Allergie à la pénicilline**		**Durée**
	Spécialités	**Posologie**	**Spécialités**	**Posologie**	
EI à staphylocoque sur valve native					
Staphylocoque méti-S	(Cl)oxacilline	200 mg/kg/j	Vancomycine	30 mg/kg/j	4-6 semaines
Staphylocoque méti-R	Vancomycine	30 mg/kg/j	Vancomycine	30 mg/kg/j	4-6 semaines
EI à staphylocoque sur valve prothétique					
Staphylocoque méti-S	(Cl)oxacilline + Gentamicine + Rifampicine	150 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 j)
Staphylocoque méti-R	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 10 mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 j)

Tableau 7. Traitement empirique des endocardites		
Antibiotiques	**Schéma d'administration**	**Durée (semaines)**
EI sur valve native		
Amoxicilline-clavulanate + Gentamicine	12 g/j IV en 4 à 6 fois 3 mg/kg/j IV	4-6 2
EI précoces sur prothèse (< 12 mois après la pose)		
Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30-40 mg/kg/j IV 3 mg/kg/j IV 10 mg/kg/j IV ou PO en 2 fois	6 2 6

Tableau 8. Traitement des principales endocardites à bactéries intra-cellulaires		
Micro-organisme	**Schéma thérapeutique proposé**	**Commentaires**
Brucella	Doxycycline 200 mg/j PO + Cotrimoxazole 1 600/320 mg/j PO en 2 fois + Rifampicine 1 200 mg/j PO en 2 fois	Durée de traitement au moins 3 mois Objectif : titre d'anticorps < 60
Coxiella burnetii	Doxycycline 200 mg/j PO + Hydroxychloroquine 200-600 mg/j PO ou Doxycycline 200 mg/j PO + Ofloxacine 400 mg/j PO	Durée de traitement au moins 18 mois Objectif : titres IgG de phase I < 200 et titres IgA et IgM < 50
Bartonella	Ceftriaxone 2 g/J IV ou amoxicilline 12 g/j IV ou Doxycycline 200 mg/j PO + Gentamicine 3 mg/kg/j IV	Durée de traitement 6 semaines (dont 3 avec la gentamicine)
Tropheryma whipplei	Doxycycline 200 mg/j + Hydroxychloroquine 200-600 mg/j, ou cotrimoxazole 1 600/320 mg/j PO en 2 fois	Durée optimale de traitement non connue (> 12 mois)

4.2. Traitement chirurgical

Les indications de chirurgie valvulaire sont dominées par les indications hémodynamiques liées à des lésions valvulaires avec insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical. Plus rarement, l'indication est liée à la persistance de l'infection malgré l'antibiothérapie, au risque emboligène (végétations > 10 mm et persistance d'emboles sous traitement médical) ou à la présence d'un abcès péri-valvulaire.

Les complications vasculaires peuvent exiger un acte chirurgical : évacuation d'un hématome intracérébral, mise à plat d'un anévrisme artériel.

Le traitement de la porte d'entrée a rarement un caractère d'urgence mais doit être réalisé idéalement pendant la durée de l'antibiothérapie de l'EI.

4.3. Surveillance

Elle repose sur le suivi de la courbe thermique, la recherche de la survenue de signes périphériques et de complications de l'endocardite avec l'examen du revêtement cutané, la palpation des pouls, l'examen neurologique. Les hémocultures doivent être poursuivies dans les jours suivant la mise en route du traitement afin de s'assurer qu'elles deviennent négatives. L'évolution de la CRP est assez bien corrélée au pronostic.

La surveillance porte également sur l'état cardiaque avec l'auscultation quotidienne à la recherche d'une modification du souffle d'une part, et l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque d'autre part. La surveillance échocardiographique est essentielle pour préciser l'évolution des lésions, dans la perspective d'une intervention chirurgicale.

Seule l'absence de rechute permet d'affirmer la guérison. La surveillance doit être poursuivie après la fin du traitement avec réalisation d'hémocultures au moindre doute.

5. Prévention de l'EI

Les règles d'antibioprophylaxie de l'EI ont été drastiquement réduites et ne concernent désormais que les cardiopathies à haut risque (antécédent d'EI, prothèse valvulaire et cardiopathies cyanogènes), et uniquement en cas de geste bucco-dentaire nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale ou une effraction muqueuse.

L'accent est désormais mis, chez les patients porteurs d'une cardiopathie à risque, sur les mesures suivantes :

- hygiène bucco-dentaire (brossage quotidien des dents, consultation dentiste annuelle) ;
- antisepsie soigneuse des plaies ;
- limitation des gestes invasifs, médicaux ou non (tatouages, piercing) ;
- traitement précoce de tout foyer infectieux ;
- consultation précoce en cas de fièvre et prélèvements pour hémocultures.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Recommandations officielles disponibles online

Américaines : Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation 2015.
http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/09/15/CIR.0000000000000296.full.pdf+html

ECN.PILLY :
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-149-web.pdf

Sites francophones consacrés à l'endocardite

Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)
http://www.endocardite.fr/

Site endocardites Aquitaine :
http://www.endocardites-aquitaine.fr/

Méningites

Les méningites sont une inflammation des méninges (espaces sous-arachnoïdiens), le plus souvent d'origine infectieuse, bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Les méningites aiguës bactériennes, considérées en priorité dans ce chapitre, constituent une urgence médicale, diagnostique et thérapeutique.

La conduite à tenir dépend essentiellement du contexte épidémiologique, de l'âge du patient et de l'accessibilité des moyens diagnostiques.

1. Diagnostic

1.1. Diagnostic positif

Le diagnostic de méningite est typiquement évoqué devant :

- un syndrome méningé associant céphalées, vomissements en jet, photophobie et phonophobie, avec signes d'irritation méningé à l'examen (raideur de nuque, signes de Kernig et Brudzinski) ;
- un syndrome infectieux, d'apparition brutale ou plus progressive.

Mais ce diagnostic doit également être évoqué devant toute manifestation neurologique fébrile, la présentation pouvant être atypique, notamment chez le sujet âgé : agitation ou somnolence excessive, trouble de la conscience, désorientation, coma, tableau psychiatrique, délire aigu et convulsions. Le diagnostic est également plus difficile en cas d'installation subaiguë, car le syndrome méningé peut être discret.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, le diagnostic est plus difficile : trouble du comportement (agitation, somnolence, refus de l'alimentation), prostration, convulsions. La raideur de la nuque est souvent remplacée par une hypotonie ; on recherchera un bombement de la fontanelle en dehors des périodes de pleurs et cris.

Toute suspicion clinique de méningite doit conduire si possible à la réalisation d'une ponction lombaire en urgence, de préférence avant le début de l'antibiothérapie.

Après réalisation du prélèvement, les tubes sont acheminés sans délai au laboratoire.

Sont systématiquement demandés :

- étude cytologique (10 gouttes) : cellularité et formule leucocytaire,
- étude biochimique (10 gouttes) : protéinorachie, glycorachie (avec glycémie contemporaine), lactates si disponibles,
- étude microbiologique (20 gouttes) : examen direct après coloration de Gram, cultures bactériologique standard, recherche d'antigènes solubles méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus* si disponibles.

Si le liquide est clair (cf. paragraphe 2) deux tubes supplémentaires de 20 gouttes sont prélevés pour des analyses complémentaires guidées par le contexte, et le résultat de la cytologie et de la biochimie du LCR :

- encre de Chine et antigène de cryptocoque en fonction du contexte (SIDA) ;
- recherche de mycobactéries (examen direct, culture, PCR si disponible).

Le diagnostic de méningite est affirmé par la présence d'une réaction cellulaire (> 5 éléments/mm^3) dans le liquide céphalo-rachidien.

Lorsque les examens de laboratoire ne sont pas disponibles, le diagnostic de méningite est clinique. En contexte épidémique, les 20 à 30 premiers cas étant prouvés, une confirmation microbiologique des cas suivants n'est pas nécessaire (tableau 1). En l'absence de syndrome méningé, la prudence reste de mise pour ne pas méconnaître une autre infection à tropisme neuroméningé de traitement spécifique (paludisme).

Tableau 1. Définition OMS des cas de méningite
Cas suspect de méningite aiguë : température > 38°5 et raideur de nuque
Cas probable de méningite aiguë : idem + LCR trouble
Cas probable de méningite à méningocoque : diplocoques Gram-, ou épidémie ou purpura
Cas confirmé de méningite à méningocoque : détection d'antigènes solubles ou culture positive à méningocoque

1.2. Diagnostic de gravité

L'évaluation de la gravité (tableau 2) prend en compte :

- l'existence de signes de mauvaise tolérance hémodynamique : collapsus (TAs < 80 mmHg), choc septique (TAs < 80 mmHg et signes de souffrance d'organes : marbrures, augmentation du temps de recoloration cutanée, polypnée, oligo-anurie…) ;
- la présence d'un purpura (à rechercher au niveau des extrémités dans les tableaux débutants, au début pétéchial, pouvant évoluer vers des nécroses extensives) (photos 1 et 2) ;
- l'existence de troubles de la vigilance allant de la simple obnubilation au coma, ou de convulsions.

Tableau 2. Signes de gravité des méningites
Purpura extensif (*fulminans*)
Etat de choc
Troubles de la vigilance
Coma
Convulsions, *a fortiori* si répétées

Toutes ces situations imposent l'initiation sans délai d'une antibiothérapie probabiliste, et un transfert vers une structure équipée de niveau 2 ou 3 équipée de moyens de laboratoire.

Photo 1. Purpura fulminans, lésions ecchymotiques



Photo 2. Purpura fulminans, hémorragies sous-cutanées en nappe



1.3. Diagnostic étiologique

La démarche étiologique doit être faite parallèlement à la prise en charge thérapeutique du patient.

L'interrogatoire, du patient ou de son entourage, précise :

- les antécédents médicaux (alcoolisme, diabète, néoplasie, traumatisme crânien, tuberculose, immunodépression : VIH, splénectomie…) ;
- les traitements habituels (corticothérapie générale ou topique excessive…) ;
- la notion de contage (contexte épidémique) ;
- les signes neurologiques focaux ;
- les symptômes associés extra-neurologiques (signe ORL, infection pulmonaire, syndrome grippal, altération de l'état général, diarrhée…) ;
- le mode d'apparition des symptômes (brutal/progressif).

L'examen clinique est complet, à la recherche notamment de lésions de purpura en faveur d'une méningite à méningocoque ou pneumocoque, de la porte d'entrée (ORL : otite suppurée, abcès dentaire) et de tout signe pouvant orienter le diagnostic étiologique (adénopathies…).

L'enquête est fortement conditionnée par l'analyse du LCR :

- une méningite avec un LCR d'aspect eau de riz voire purulent oriente très fortement vers une origine bactérienne. Le taux de polynucléaires neutrophiles dans le LCR est supérieur à 500/mm^3, l'examen direct bactériologique, les antigènes solubles, et la culture du LCR, permettent d'identifier l'agent responsable ;
- une méningite à liquide clair associée à un purpura est une méningite fulminante à méningocoque ;
- une méningite à liquide clair, sans purpura, a un spectre d'étiologies très variées, détaillées ci-après.

Par ailleurs, d'autres examens complémentaires seront réalisés :

- bilan sanguin comprenant hémogramme avec formule leucocytaire, glycémie, fonction rénale et hépatique, bilan de coagulation, C réactive protéine ;
- radiographie pulmonaire (porte d'entrée infectieuse ? lésions évocatrices de tuberculose ?) ;
- sérologie VIH ;
- hémocultures ;
- biopsie des lésions purpuriques, avec analyse bactériologique ;
- en fonction du contexte : examen ORL (à la recherche d'une porte d'entrée) ;
- imagerie cérébrale (scanner ou IRM).

Les étiologies des méningites sont détaillées ci-après (tableaux 3 et 4).

1.3.1. Méningites purulentes

Méningocoque

N. meningitidis, responsable de la classique méningite cérébro-spinale, est un diplocoque à Gram négatif dont il existe plusieurs sérogroupes (A, B, C, Y, W-135 pour les principaux).

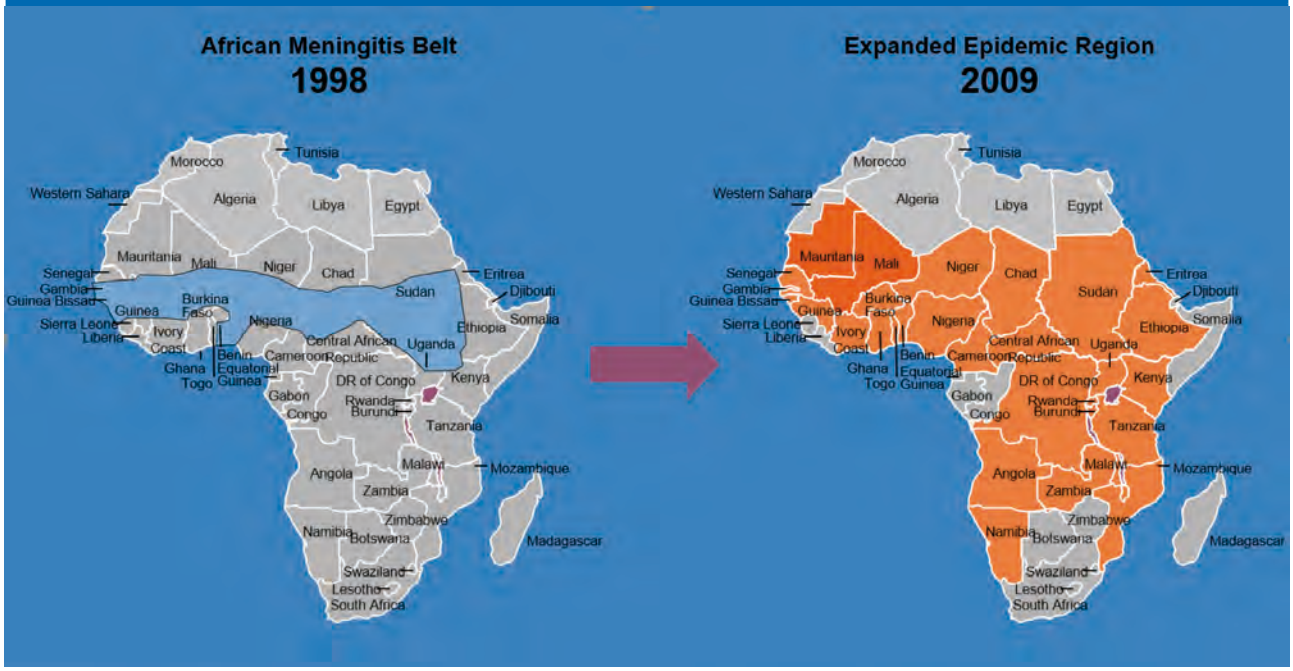
Jusqu'en 2009, les sérogroupes A et C étaient les plus fréquents en Afrique sub-saharienne et les principaux responsables d'épidémies, les sérogroupes W135 et X étant d'émergence plus récente dans cette région.

L'introduction et la diffusion large de la vaccination MenAfriVac® (méningocoque A conjugué) à compter de 2009 chez les sujets de 1 à 29 ans ont profondément modifié l'épidémiologie de la méningite.

En effet, des épidémies meurtrières (mortalité aux alentours de 10%), principalement à méningocoque A, survenaient à intervalles réguliers pendant la saison sèche dans la ceinture dite « élargie » de la méningite, sur un fond endémique (figure 1).

Du fait d'un effet majeur de cette vaccination sur le portage, responsable d'une immunité de groupe, l'incidence des méningites à méningocoque A a fortement diminué, et la répartition des agents responsables de méningites en Afrique sahélienne s'est équilibrée : ainsi, les méningocoques non A sont représentés au même titre que le pneumocoque, ce qui a fait modifier les recommandations thérapeutiques par l'OMS en décembre 2014.

Figure 1. Ceinture élargie de la méningite



En cas de méningite à méningocoque, le tableau clinique est franc, la présence d'un purpura est très évocatrice.

En contexte épidémique, la mise en place d'un traitement présomptif visant le méningocoque est indiqué devant tout nouveau cas de méningite. La mise en place d'une vaccination AC ou ACW chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans constitue une urgence de santé publique.

Pneumocoque

Après le méningocoque, *S. pneumoniae*, diplocoque à Gram positif, est le deuxième pathogène responsable de méningites bactériennes.

Il touche avec prédilection l'enfant de moins de un an, mais peut se rencontrer à tout âge, le plus souvent sur des terrains à risque (infections ORL, antécédent de traumatisme crânien, alcoolisme, splénectomie, drépanocytose).

La létalité, élevée en zone tropicale, peut atteindre 50 %.

Haemophilus influenzae

Dans les pays n'ayant pas mis en place la vaccination Hib chez le nourrisson, *H. influenzae*, bacille à Gram négatif, reste l'une des causes majeures de méningite chez l'enfant de moins de 5 ans. La méningite à *H. influenzae* est exceptionnelle en dehors de cette tranche d'âge.

La mortalité est là encore très élevée, aux alentours de 50 %.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes, bacille à Gram positif, touche surtout le sujet âgé ou l'immunodéprimé. La listériose est exceptionnelle en Afrique.

Le tableau typique est celui de la rhombencéphalite avec signes d'atteinte du tronc cérébral, en particulier paralysie des nerfs crâniens.

L'aspect du LCR est variable, purulent ou clair, typiquement à formule panachée.

Cas particulier des infections materno-fœtales

Chez l'enfant de moins de 2 mois, les étiologies des méningites sont dominées par *Streptococcus agalactiae* (B), habituellement sensible à l'ampicilline, et les entérobactéries, sensibles aux C3G.

Tableau 3. Principales étiologies des méningites purulentes communautaires selon l'âge	
< 2 mois	*S. agalactiae* *S. pyogenes* Entérobactéries
2-23 mois	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *N. meningitidis* Entérobactéries
2-4 ans	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *N. meningitidis*
5-14 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae* *H. influenzae*
> 14 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae*

Tableau 4. Méningites purulentes : orientation étiologique		
Bactérie	**Clinique**	**LCR**
N. meningitidis	Saison sèche Epidémie Début brutal Purpura	Réaction nucléée variable en fonction de la précocité de la PL Examen direct positif dans 70 % des cas Hémocultures++
S. pneumoniae	Enfant < 5 ans Immunodépression (alcoolisme, asplénie, VIH, myélome) Antécédent de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne Infection récente des voies aériennes supérieures Début brutal Coma, convulsions, signes focaux	Polynucléose marquée, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie marquées Examen direct positif dans 90 % des cas
H. influenzae	Enfant < 5 ans Association otite-conjonctivite Absence de vaccination Début progressif Convulsions fréquentes	Présence de BGN à l'examen direct
L. monocytogenes	Age > 50 ans Immunodépression hors VIH Début progressif Atteinte des paires crâniennes	LCR variable (panaché, purulent ou lymphocytaire) Examen direct rarement positif Hémocultures++

1.3.2. Méningites à liquide clair

Le diagnostic étiologique et la conduite à tenir devant un syndrome méningé à LCR clair sont résumés dans la figure 4.

Plusieurs situations sont à distinguer.

Nombre d'éléments < 10/mm³

Un syndrome méningé sans réaction cellulaire évoque :

- une méningite à méningocoque fulminante (purpura, choc) ou débutante ;
- une méningite à cryptocoque d'installation lente au cours du SIDA, la réaction cellulaire est minime ou absente. Les signes d'hypertension intra-crânienne sont fréquents, l'identification du terrain immunodéprimé (autres signes cliniques, sérologie VIH) est d'une grande valeur. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de levures à la coloration à l'encre de Chine, et la positivité de l'antigène cryptocoque ;
- un méningisme, en réponse à un foyer infectieux extra-méningé.

Prédominance de polynucléaires neutrophiles

Il faut évoquer en priorité une méningite bactérienne, qui sera confirmée par l'examen direct du LCR, les cultures et/ou les antigènes solubles.

Si aucun pathogène n'est mis en évidence, il s'agit d'une méningite puriforme aseptique. Les méningites à entérovirus sont l'une des causes les plus fréquentes de méningites à liquide clair à prédominance de PNN, le tableau clinique étant le plus souvent bénin et spontanément résolutif. Néanmoins, ce diagnostic doit être porté avec la plus grande prudence en l'absence de possibilité diagnostique. On évoque d'abord une méningite bactérienne décapitée, un abcès cérébral, une endocardite infectieuse, une spondylodiscite, voire une pathologie non infectieuse (maladie de Behcet, vascularites).

Liquide panaché

La cause la plus grave, bien que rare, de méningite panachée, avec hypoglycorachie, est la listériose, la cause la plus fréquente étant la méningite à entérovirus.

Liquide lymphocytaire

En cas de signes d'encéphalite, le diagnostic étiologique est développé dans le chapitre « Méningo-encéphalites ».

Les méningites lymphocytaires isolées, sans signes d'encéphalite, ont un large spectre d'étiologies, et un pronostic très variable.

Parmi les causes les plus fréquentes en zone tropicale, citons :

- la tuberculose qui doit être systématiquement évoquée devant une méningite lymphocytaire, du fait de sa fréquence en zone tropicale et de sa gravité potentielle. Une hypoglycorachie marquée, une altération progressive de l'état général et la présence de signes extra-méningés (pulmonaires notamment) sont très évocatrices.
- les causes fongiques au premier plan avec la cryptococcose qui constitue une des premières causes de méningite à liquide clair dans les zones de forte prévalence de VIH/SIDA. Citons, beaucoup plus rarement, l'histoplasmose.
- les autres causes bactériennes telles que leptospirose, rickettsiose, brucellose chronique, borréliose, syphilis tardive…
- les causes virales : entérovirus, herpes viridae (HSV2, VZV), VIH (notamment au cours de la primo-infection), poliovirus, oreillons, arboviroses…

Les étiologies non infectieuses sont également possibles (néoplasiques, toxiques, maladies auto-immunes…).

Présence d'éosinophiles

Une méningite à liquide clair avec éosinophilie définit la méningite à éosinophiles, dont le spectre étiologique est dominé par les parasitoses. Elles sont exceptionnelles.

En fonction de la zone géographique et des signes cliniques, pourront être évoquées :

- une angiostrongyloïdose (endémique dans le Pacifique, le sud-est asiatique et l'Océan Indien ; consommation de mollusques ou de crustacés; tableaux de méningo-encéphalite ou de méningo-radiculite) ;
- une neurocysticercose (endémique en zone tropicale ; maladie du péril fécal ; tableaux de méningo-encéphalite, ou de déficit neurologique focal, convulsions fréquentes) ;
- une paragonimose (Asie, Afrique, Amérique du sud ; consommation de mollusques et crustacés ; tableaux de méningo-encéphalite ou d'atteinte médullaire) ;
- une gnathostomose (Asie du sud-est ; consommation de poissons ; tableaux neurologiques focaux) ;
- plus rarement, les schistosomoses peuvent être responsables de myélite avec réaction méningée à cellules éosinophiles ;
- une distomatose ou une toxocarose sont possibles.

Le diagnostic étiologique repose sur l'épidémiologie, le tableau clinique, l'imagerie (cérébrale ou médullaire) et les sérologies spécifiques.

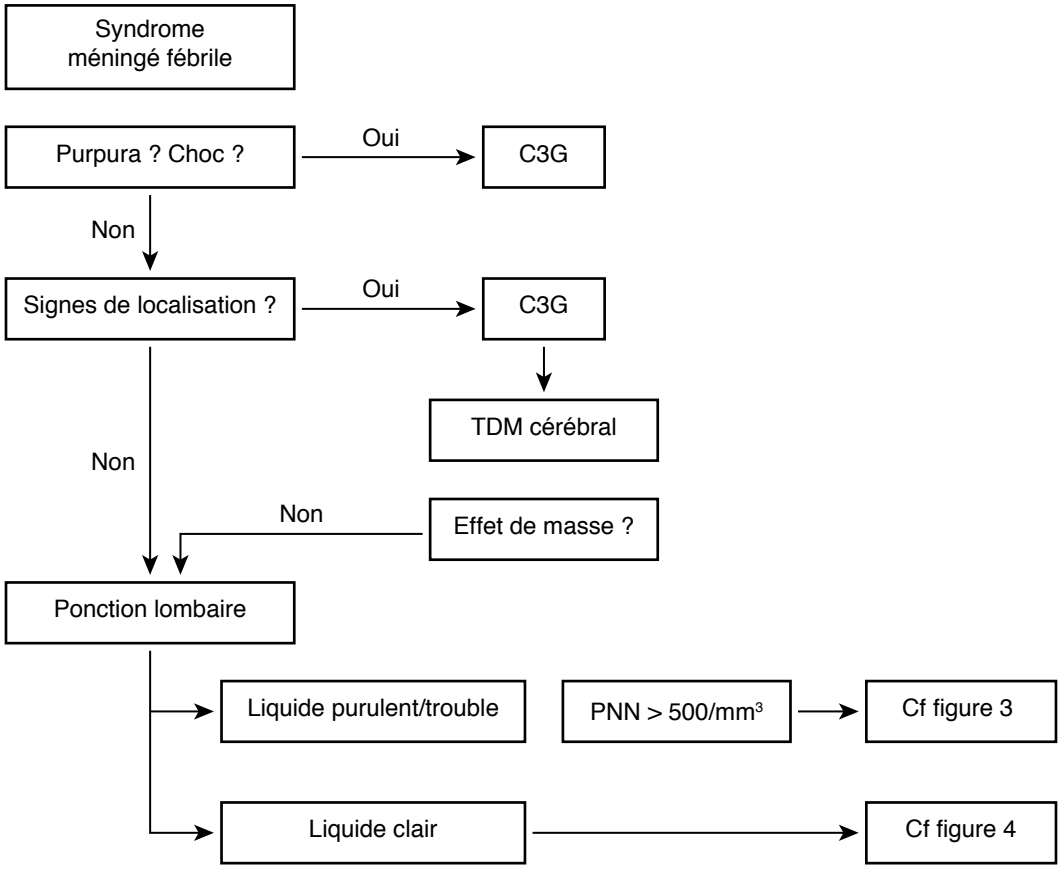
2. Conduite à tenir

2.1. En structure de niveau 2 ou 3

Les moyens diagnostiques, notamment la ponction lombaire, sont accessibles. La conduite à tenir est guidée par la clinique (signes de gravité, âge, éléments d'orientation étiologique) et l'analyse du LCR.

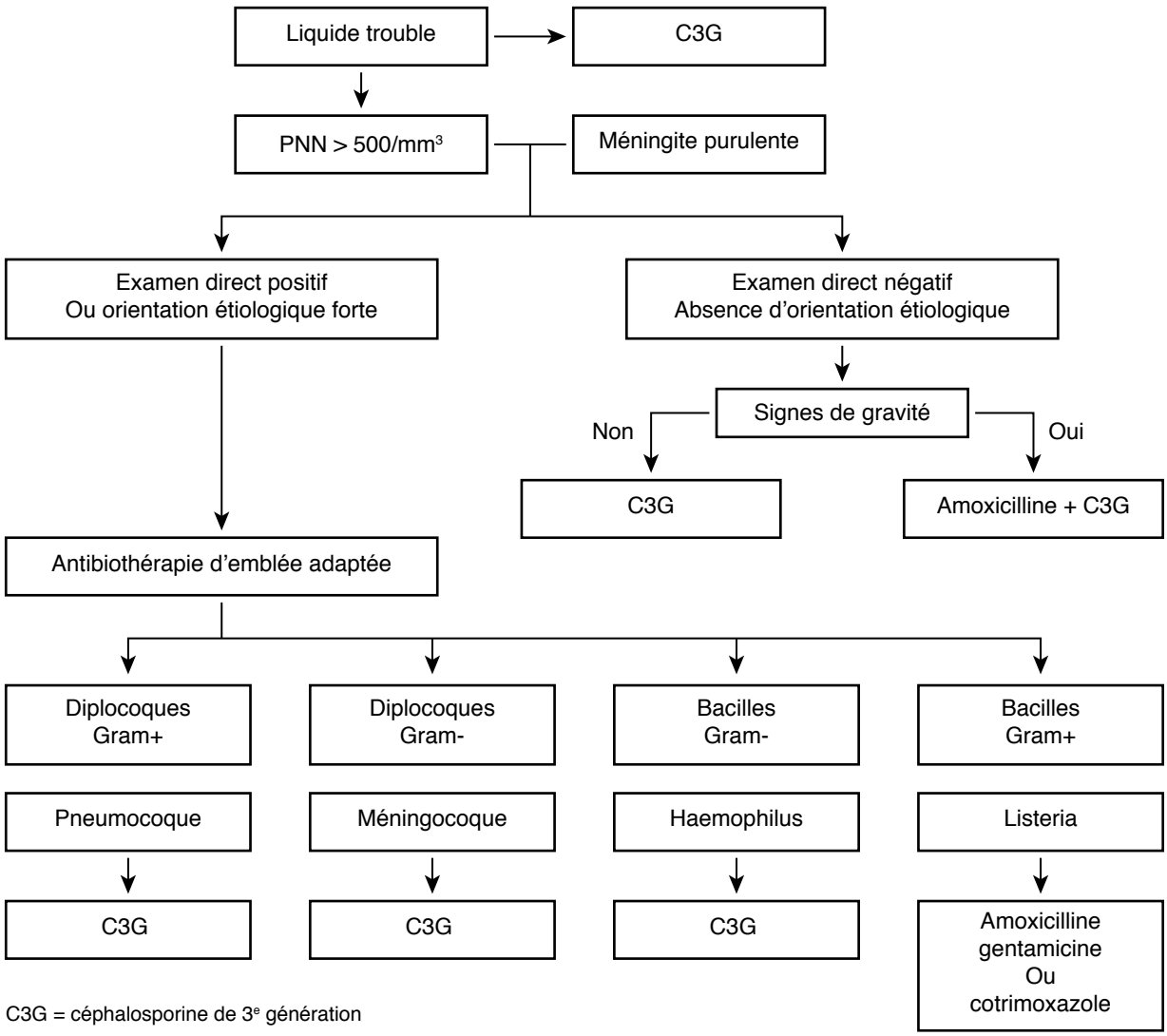
- Selon l'aspect du LCR (figures 2-4) :
  - LCR trouble ou « eau de riz » : il s'agit d'une méningite purulente présumée bactérienne. L'antibiothérapie, comprenant au moins une céphalosporine de 3e génération (C3G) doit être débutée en urgence. Le traitement adjuvant par dexaméthasone, recommandé dans les pays industrialisés en dehors de la période néonatale, fait l'objet de controverses dans les pays en développement. Son utilisation doit être discutée au cas par cas, en fonction de l'épidémiologie locale (prévalence du VIH), de la présentation clinique, et des données actualisées de la littérature.
  - LCR clair et associé à un purpura : il faut débuter l'antibiothérapie par une C3G en urgence.
  - LCR clair sans purpura : en présence de signes d'encéphalite, la conduite à tenir rejoint celle des méningo-encéphalites. Dans le cas contraire, la biochimie du LCR permet d'orienter le diagnostic étiologique.
  - LCR hémorragique : en dehors d'une PL traumatique (rapport hématies/leucocytes < 1 000), il s'agit d'une hémorragie méningée. Le LCR sera toujours mis en culture car il peut s'agir d'une méningite bactérienne.

Figure 2. Conduite à tenir devant un syndrome méningé fébrile



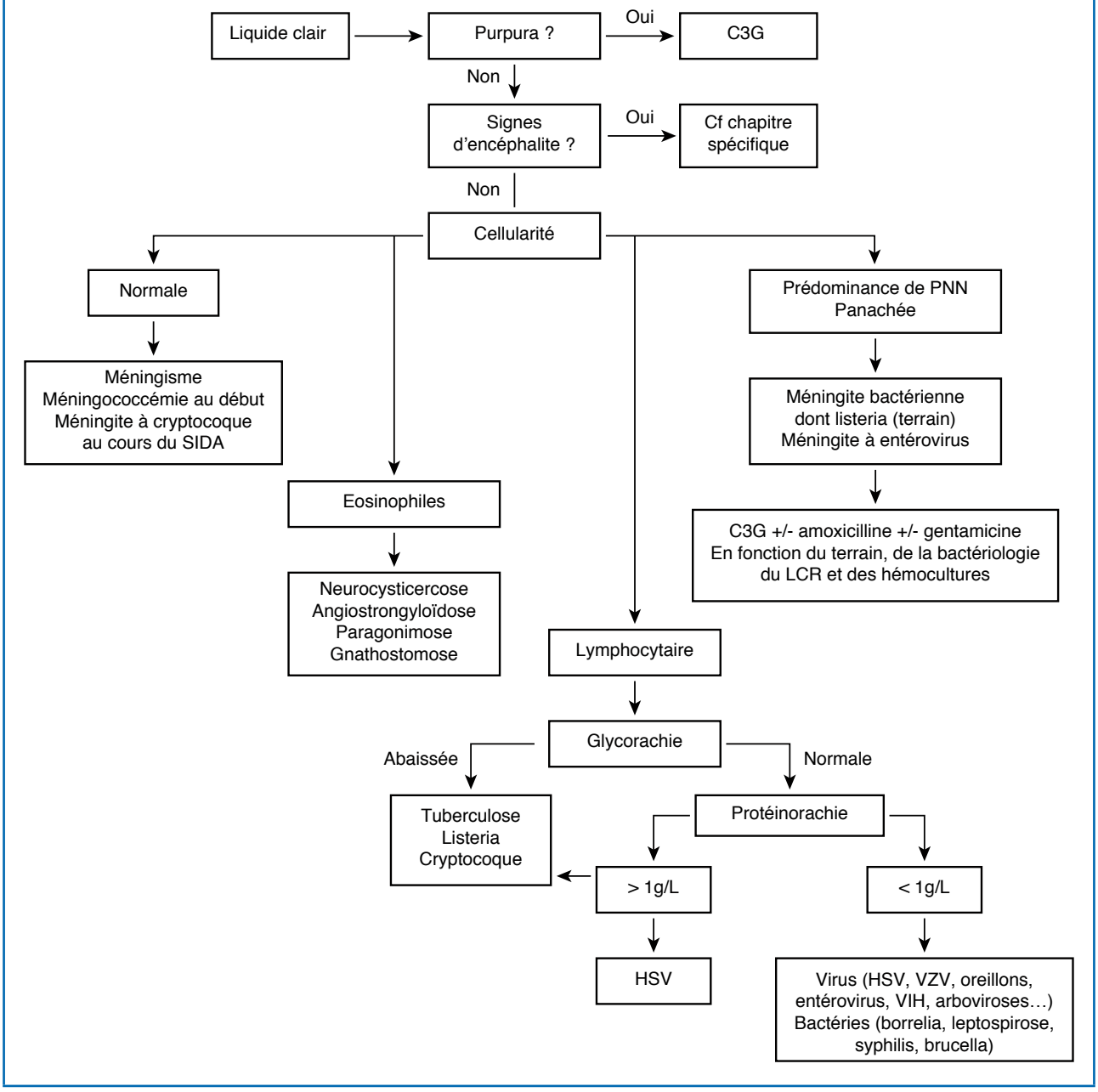
C3G = céphalosporine de 3e génération

Figure 3. Conduite à tenir en cas de LCR trouble



La figure ci-dessus donne les grandes lignes de la conduite à tenir en première intention.
Les durées de traitement, posologies et alternatives thérapeutiques sont détaillées ci-après.

Figure 4. Conduite à tenir en cas de LCR clair



La figure ci-dessus donne les grandes lignes de la conduite à tenir en première intention.
Les durées de traitement, posologies et alternatives thérapeutiques sont détaillées ci-après.

Méningite à méningocoque

Le méningocoque est le plus souvent sensible aux β-lactamines et au chloramphénicol. La résistance aux pénicillines du groupe A, de prévalence variable en fonction des régions du monde, est possible, par le biais de la sécrétion d'une pénicillinase ou d'une modification des PLPs.

Les traitements de première intention sont :

- la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j IM ou IV, ou le céfotaxime 200 mg/kg/j IV. La durée recommandée habituellement par l'OMS est de 5 jours, mais un traitement court (1 injection à J0, éventuellement répétée à J2 en cas d'évolution modérément favorable) est possible, mais uniquement en situation épidémique, en centre de santé périphérique ;
- le chloramphénicol en suspension huileuse à la dose de 100 mg/kg/j IM. C'est le médicament de choix en période épidémique dans les centres de santé périphériques, en raison de son faible coût et de son efficacité en dose unique (injection répétée à J2 en cas d'évolution insuffisamment favorable). En cas de contre-indication (femme enceinte ou allaitante, enfant de moins de 2 mois), la ceftriaxone lui sera préférée ;
- l'amoxicilline ou l'ampicilline à la dose de 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections, peut également être proposée, mais la possibilité de résistance, et le schéma thérapeutique, peu adapté à l'exercice en zone tropiclae, en font une thérapeutique de deuxième intention.

Méningite à pneumocoque

Le traitement repose en première intention sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 200 à 300 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours (au moins 5 jours selon la recommandation OMS).

L'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections pendant 14 jours a longtemps constitué le traitement de référence, et peut constituer une alternative aux C3G en l'absence de résistance documentée ou suspectée.

Méningite à *Haemophilus influenzae*

Le traitement repose en première intention sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours.

La sécrétion fréquente d'une pénicillinase rend peu prudente l'utilisation des pénicillines du groupe A.

Méningite à Listeria

La listeria est naturellement résistante aux C3G.

Le traitement repose sur l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j pendant 21 jours, associée à la gentamicine à la dose de 3 à 5 mg/kg/j pendant les 7 premiers jours de traitement. Le cotrimoxazole IV est une alternative possible.

Cas particuliers des infections materno-fœtales (entérobactéries, *Streptococcus agalactiae*)

Le traitement repose :

- pour les méningites à *Streptococcus agalactiae* (B) sur l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j pendant 21 jours ;
- pour les méningites à entérobactéries, *E. coli* en tête, sur la ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j ou le céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j pendant 7 à 21 jours (recommandation OMS : 7 jours), l'une de ces molécules étant associée à la gentamicine à la dose de 3 à 5 mg/kg/j les deux premiers jours de traitement.

2.2. En structure de niveau 1

En centre de santé périphérique, les moyens de laboratoires ne sont habituellement pas disponibles.

Ainsi, le diagnostic de méningite sera clinique, et la conduite à tenir sera basée sur l'épidémiologie (épidémie ou non de méningite) et l'âge du patient.

La conduite pratique développée dans la figure 5 et les tableaux 5 et 6 est centrée sur les méningites bactériennes, du fait de leur caractère de gravité.

A noter que du fait de la baisse de l'incidence des méningites à méningocoque A, les recommandations de l'OMS de décembre 2014 privilégient les traitements de 5 à 7 jours (tableau 5), les traitements courts (tableau 6) étant réservés aux situations d'épidémie majeure dans les centres de santé « ultra » périphériques.

Figure 5. Traitement de la méningite en centre de santé périphérique

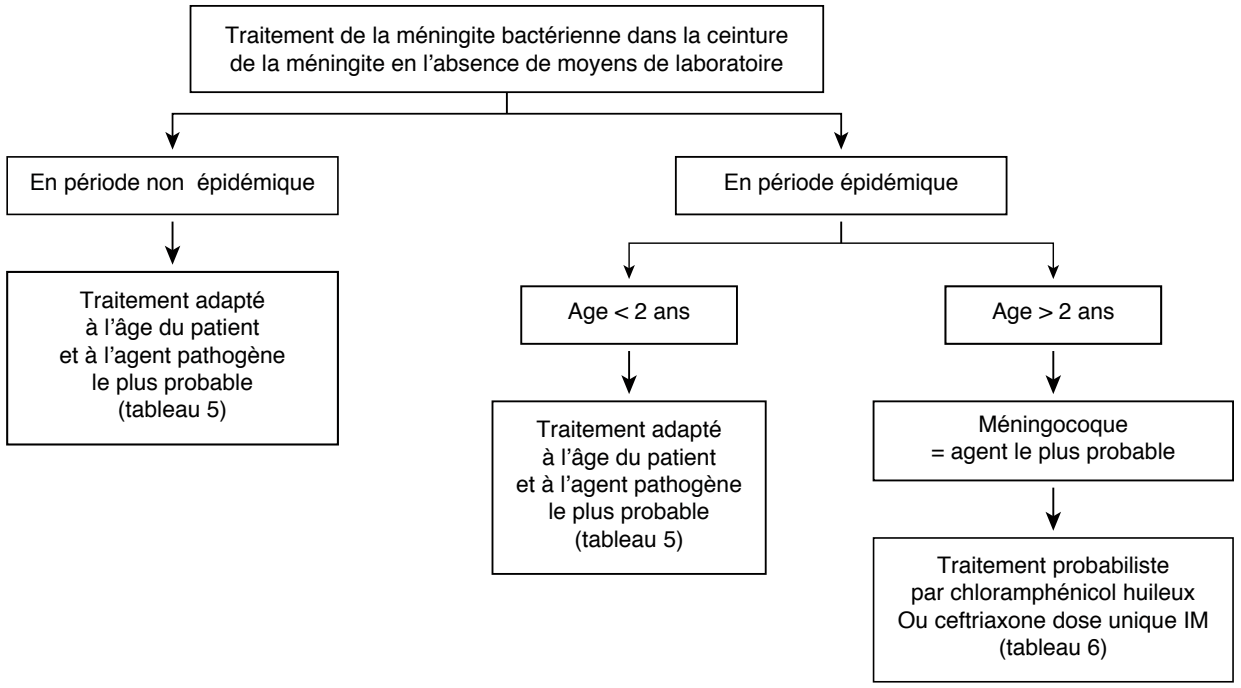


Tableau 5. Traitement de la méningite en fonction de l'âge en structure de niveau 1 (cas général)

Age	Causes principales	Traitement	Surveillance
< 2 mois	*S. agalactiae* *S. pyogenes* Entérobactéries	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 7 jours	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 heures. Evacuer le malade : - en cas de coma ou de convulsions répétées - s'il n'y a pas d'amélioration au bout de 48 heures
2-23 mois	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis* Entérobactéries	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
2-4 ans	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
5-14 ans	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg/j IM ou IV pendant 5 jours	
> 14 ans	*S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 2 g/j IM ou IV pendant 5 jours	

Tableau 6. Traitement de la méningite en fonction de l'âge et en période épidémique en structure de niveau 1. Si possible privilégier les traitements de 5 à 7 jours recommandés dans le tableau 5.			
Age	**Causes principales**	**Traitement en dose unique**	**Surveillance**
2-4 ans	*S. pneumoniae* *S. influenzae* *N. meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg IM ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg IM	Surveillance au bout de 24 et 48 heures En cas de traitement par ceftriaxone : - si pas d'amélioration au bout de 24 h, refaire 1 injection de ceftriaxone 100 mg/kg - si pas d'amélioration au bout de 24 h, poursuivre le traitement par ceftriaxone pendant 5 jours et évacuer En cas de traitement par chloramphénicol huileux, si pas d'amélioration au bout de 24 h, refaire 1 injection de chloramphénicol huileux 100 mg/kg et évacuer
5-14 ans	*N. meningitidis* *(S. pneumoniae)*	Ceftriaxone 100 mg/kg ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg	
> 14 ans	*N. meningitidis* *(S. pneumoniae)*	Ceftriaxone 100 mg/kg ou chloramphénicol huileux 100 mg/kg (maximum 3 g)	

3. Prévention

La vaccination par le BCG à la naissance a pour but de réduire l'incidence de la méningite tuberculeuse chez les enfants (voir le chapitre « Tuberculose »).

L'introduction dans les programmes nationaux de vaccination des vaccins contre Haemophilus influenzae et les pneumocoques permet de réduire l'incidence des infections invasives par ces bactéries, en particulier des méningites.

Les vaccins contre la méningite à méningocoques sont utilisés soit dans les calendriers vaccinaux des enfants soit en cas d'épidémies. La valence de ces vaccins doit être adaptée aux souches circulant dans une région, par exemple au sérogroupe W135 dans la ceinture africaine de la méningite à méningocoque (CAMM). Les vaccins les plus efficaces sont ceux conjugués à une protéine (stimulation des cellules T mémoires assurant une immunité chez le nourrisson plus intense et plus durable) mais ils sont plus coûteux que les vaccins polysaccharidiques. Grâce à l'initiative «Meningitis Initiative project « associant l'OMS et PATH, un vaccin conjugué méningoA (MenAfriVac) peu coûteux est utilisé depuis 2010 en Afrique. L'objectif actuel est la fabrication d'un vaccin ACYW135 conjugué, peu cher, adapté à l'épidémiologie de la CAMM. Le contrôle des épidémies de méningite en Afrique nécessite un système efficace de Surveillance-Alerte-Réponse dont les composants sont détaillés dans un guide OMS révisé en 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154598/1/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_Rev1_fre.pdf?ua=1)

Vaccination des voyageurs : la vaccination contre les méningocoques ACYW135 est obligatoire pour les pèlerins se rendant en Arabie Saoudite. Elle est pratiquée dans un Centre de Vaccinations Internationales agréé et inscrite dans un carnet de vaccinations internationales OMS. Les vaccins ACYW conjugués sont utilisés à cet effet. Ils sont aussi recommandés chez les enfants et les personnels de santé au contact avec des enfants se rendant dans une zone d'endémie de méningite à méningocoque, surtout en période épidémique (voir le chapitre « Vaccinations. Programme élargi de vaccination (PEV). Séroprévention, sérothérapie ».

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://medecinetropicale.free.fr/cours/meningitecerebro.pdf

http://www.who.int/topics/meningitis/fr/

Méningo-encéphalites

Une méningo-encéphalite est une inflammation cérébro-méningée, le plus souvent d'origine infectieuse.

Le spectre des étiologies, vaste, impose une démarche diagnostique rigoureuse ne devant pas retarder le traitement anti-infectieux probabiliste de cette urgence clinique.

1. Diagnostic

1.1. Diagnostic positif

Une méningo-encéphalite doit être évoquée devant :

tout tableau fébrile ou subfébrile,

associé à une atteinte de l'encéphale :
- troubles du comportement, confusion ;
- troubles de conscience, allant de l'obnubilation au coma ;
- comitialité ;
- signes déficitaires ;
- et à une irritation méningée, souvent au second plan (céphalées, raideur de nuque, photo-phono-phobie), parfois absente cliniquement.

Les tableaux atypiques, torpides, sont possibles, notamment chez le sujet âgé.

La ponction lombaire met le plus souvent en évidence une pléiocytose (> 5 éléments/mm^3) plus ou moins associée à une hyperprotéinorachie, mais elle peut être normale au début de l'évolution. En dehors de signes de focalisation, de convulsions, ou d'un coma, elle doit être réalisée en urgence avant réalisation de l'imagerie cérébrale (scanner injecté, ou IRM si disponible).

1.2. Diagnostic de gravité

Il repose sur la recherche de signes de mauvaise tolérance hémodynamique (hypotension, signes de souffrance d'organe) et de signes neurologiques d'alarme (état de mal convulsif, coma, engagement cérébral).

1.3. Diagnostic différentiel

La plupart des diagnostics différentiels peuvent être éliminés par des examens complémentaires simples :

- les méningites purulentes de présentation encéphalitique sont écartées par la ponction lombaire ;
- les abcès cérébraux, la thrombophlébite cérébrale sont écartés par l'imagerie cérébrale ;
- la fièvre jaune, dont les manifestations neurologiques sont plus souvent celles d'une encéphalopathie, sauf le cas exceptionnel de la survenue d'une encéphalite amarile post-vaccinale ;
- le paludisme grave à *P. falciparum*, cause majeure de signes neurologiques fébriles, doit être évoqué en priorité en zone d'endémie, et recherché par test rapide et frottis sanguin ± goutte épaisse ;
- la fièvre typhoïde au stade tardif, évoquée sur un faisceau d'arguments cliniques et confirmée par les hémocultures et/ou la coproculture ;
- enfin, les causes non infectieuses d'encéphalopathie (néoplasiques, métaboliques, intoxications par des médicaments ou des remèdes traditionnels) peuvent également être évoquées en fonction du contexte.

1.4. Diagnostic étiologique (tableau 1)

Les étiologies étant multiples, le diagnostic étiologique doit être centré sur les méningo-encéphalites pour lesquelles il existe un traitement spécifique.

Tableau 1. Méningo-encéphalites : principales étiologies
Virus Virus du groupe Herpès (HSV, VZV, EBV, CMV), entérovirus, rougeole, oreillons, rubéole, VIH, grippe, arbovirus (fièvre de la vallée du Rift, West-Nile, dengue, encéphalite japonaise, autres encéphalites régionales), fièvres hémorragiques (Lassa, Ebola, Marburg), rage
Bactéries Tuberculose, listériose, rickettsioses, syphilis, brucelloses, leptospiroses, borrélioses, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Actinomyces*
Parasites *Trypanosoma gambiense, T. rhodesiense, T. cruzi, Toxoplasma gondii, Taenia solium,* Echinococcus, *Entamoeba histolytica*, Naegleria, Acanthamoeba, *Strongyloides stercoralis*, Loa-loa, Toxocara, Schistosoma
Mycoses Cryptococcus, Histoplasma, Candida, Aspergillus, zygomycètes

L'interrogatoire du patient et/ou de son entourage précise :

- les antécédents : VIH, diabète, éthylisme, autres causes d'immunodépression ;
- la notion de contage (contexte épidémique, piqûre d'insectes, contact avec des animaux, notamment à risque de rage, contage tuberculeux, exposition sexuelle à risque) ;
- l'évolution des symptômes (brutale ou progressive) qui a une forte valeur d'orientation diagnostique (début brutal des encéphalites virales) ; début progressif des encéphalites tuberculeuses et fongiques.

L'examen clinique permet de préciser :

- la présence de signes neurologiques d'orientation (hallucinations de l'encéphalite herpétique, atteinte des paires crâniennes dans la tuberculose et la listériose, hydrophobie caractéristique de la rage) ;
- l'existence de signes extra-neurologiques d'accompagnement :
  - éruption cutanée (rougeole, rubéole, VZV, arboviroses, cryptococcose, histoplasmose) ;
  - adénopathies (infection VIH, trypanosomoses, chikungunya, zika, tuberculose) ;
  - atteinte pulmonaire (mycoplasme, tuberculose, cryptococcose) ;
  - altération de l'état général (tuberculose, SIDA).

L'analyse du LCR (tableau 2) comprend l'analyse cyto-bactériologique standard avec biochimie (protéinorachie, et surtout glycorachie, pouvant avoir une bonne valeur d'orientation diagnostique). La PCR HSV et VZV est d'une grande aide si elle est disponible, de même que la PCR mycobactéries, plus sensible que les cultures classiques.

Tableau 2. Méningo-encéphalites : orientation en fonction de l'analyse du LCR
LCR puriforme (prédominance de PNN) • Méningite bactérienne décapitée • Abcès cérébral • Entérovirus
LCR panaché • **Listériose** • **Entérovirus**
LCR lymphocytaire, glycorachie normale • Herpesviridae (HSV, VZV, CMV), entérovirus, VIH, rage, **listériose, syphilis, leptospirose, brucellose, trypanosomoses,** cryptococcose
LCR lymphocytaire, glycorachie basse • Tuberculose, **listériose, brucellose**

Un hémogramme, les fonctions rénale et hépatique, des hémocultures (à la recherche de listeria) sont demandées, ainsi que des sérologies, certaines systématiques (VIH), d'autres guidées par le contexte.

L'imagerie cérébrale (scanner mais surtout IRM) peut permettre d'orienter les recherches étiologiques (atteinte des lobes temporaux dans l'encéphalite herpétique, présence de tuberculomes…). Il en est de même pour l'imagerie thoracique (pneumonie ? caverne ?).

Les principales étiologies pouvant bénéficier d'un traitement spécifique sont :

- l'encéphalite herpétique (confusion, hallucinations, aphasie ; atteinte des lobes temporaux ; glycorachie le plus souvent normale). Le diagnostic repose sur la PCR dans le LCR ;
- la tuberculose : tableau progressif, contage, atteinte pulmonaire associée, terrain (VIH++), tuberculomes cérébraux, glycorachie basse. Le diagnostic repose sur la recherche du bacille de Koch, souvent négative en cas d'atteinte neurologique isolée, ou sur un faisceau d'arguments ;
- les trypanosomoses africaines : contexte épidémiologique, fièvre persistante, adénopathies, hyperprotéinorachie modérée, constituée d'au moins 10 % d'IgM. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang et/ou le LCR ;
- au cours de l'infection par le VIH, une encéphalite spécifique est possible. La tuberculose et la cryptococcose neuroméningée (atteinte respiratoire associée, hypertension intra-crânienne, présence de levures à l'encre de Chine) doivent être évoquées en priorité, surtout en cas d'immunodépression profonde ;
- la listériose, rare en milieu tropical : rhombencéphalite (paralysie des nerfs crâniens, notamment paralysie oculo-motrice), terrain débilité (éthylique, corticothérapie, sujet âgé). La glycorachie est normale ou basse. Le diagnostic repose sur l'imagerie du tronc cérébral et l'isolement de *L. monocytogenes* dans le LCR et/ ou dans les hémocultures ;
- enfin, parmi les causes curables de méningo-encéphalite, citons la syphilis, la brucellose et *Mycoplasma pneumoniae*.

2. Conduite à tenir

2.1. En structure de niveau 1

La conduite à tenir tant diagnostique que thérapeutique dépend du contexte épidémiologique (zone d'endémie palustre ?) et de la disponibilité de moyens diagnostiques.

Dans un centre périphérique, en l'absence de possibilité de réaliser une ponction lombaire, ou des examens biologiques simples, la distinction entre méningite purulente et méningo-encéphalite devient très théorique. Dans ces circonstances, hors contexte épidémique, tout syndrome associant fièvre et tableau d'encéphalite doit faire prescrire un traitement anti-infectieux large comportant :

- ceftriaxone IV (100 mg/kg/j chez l'enfant, 2 g/j chez l'adulte) pour une durée de 5 jours (7 jours chez l'enfant de moins de 2 ans) ;
- artésunate IV ou à défaut quinine IV (dose de charge de 16 mg/kg puis 8 mg/kg/8 h dans sérum glucosé) pour une durée de 7 jours en cas de test de diagnostic rapide du paludisme positif ;
- le traitement par aciclovir IV (15 mg/kg/8 h en perfusion lente) est habituellement indiqué en cas d'encéphalite, mais n'est pas partout disponible ;
- enfin, l'amoxicilline IV (200 mg/kg/j en 6 injections) est le traitement de choix de la listériose, diagnostic très rarement évoqué en zone tropicale.

Un traitement antituberculeux doit être discuté si le tableau est évocateur (évolution subaiguë, immunodépression connue, altération de l'état général, atteinte respiratoire).

Le patient doit si possible être adressé d'emblée dans une structure de niveau 2 ou 3. Ce transfert est formellement indiqué en cas d'évolution défavorable à 48 heures (persistance de la fièvre, convulsions, signes focaux) ou en l'absence de moyens thérapeutiques adaptés.

2.2. En structure de niveau 2 ou 3

En l'absence de signes de gravité immédiate (purpura, signes de localisation, coma), la démarche diagnostique décrite plus haut s'impose, comprenant :

- interrogatoire ;

• examen clinique (signes neurologiques et extra-neurologiques d'orientation) ;
• ponction lombaire ;
• examens biologiques (dont hémocultures, recherche de paludisme, sérologie VIH) ;
• imagerie (cérébrale/pulmonaire en fonction du contexte).

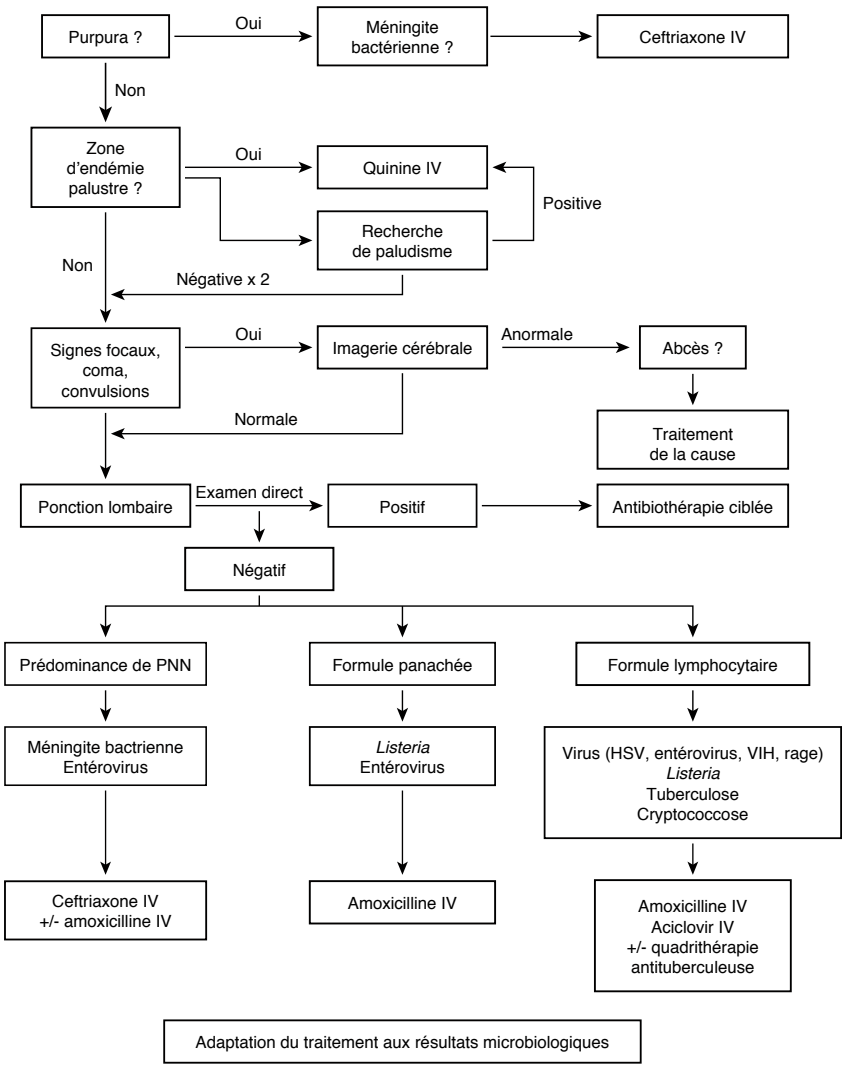
La conduite à tenir thérapeutique est fonction des données de l'enquête étiologique, comme décrite à la figure 1. Cette enquête peut s'avérer décevante, notamment en l'absence de moyens diagnostiques adaptés (laboratoire de virologie, laboratoire de mycobactéries). Le contexte clinique et la recherche de signes extra-neurologiques sont alors primordiaux.

Mais en l'absence d'élément d'orientation ou dans l'attente des résultats microbiologiques, un traitement large comme décrit au paragraphe 2.1 doit être prescrit.

Au traitement étiologique des mesures symptomatiques sont associées :

• rééquilibration hydro-électrolytique ;
• maintien des fonctions cardio-respiratoires ;
• traitement anticonvulsivant ;
• traitement de l'œdème cérébral.

Figure 1. Conduite à tenir en présence d'un tableau d'encéphalite fébrile



3. Prévention

L'encéphalite herpétique, la plus fréquente des encéphalites infectieuses, ne peut être prévenue, en l'absence à ce jour de facteur de risque de survenue clairement identifié et d'un vaccin contre l'HSV. Par contre, d'autres maladies virales, cosmopolites (poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole, grippe, varicelle) pouvant se compliquer d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, peuvent être évitées par des vaccinations réalisées selon les schémas habituels. L'encéphalite rabique, survenant après effraction cutanée ou contact muqueux avec de la salive infectante d'un animal enragé (carnivore ou chauve-souris), n'apparait habituellement pas si des injections vaccinales et une sérothérapie sont pratiquées au plus tôt en post-exposition. Des programmes de vaccination contre l'encéphalite japonaise, soutenus par des organisations internationales, se multiplient dans les pays endémiques d'Asie, du Pacifique et de l'Océanie. La vaccination contre la dengue des personnes âgées de 9 à 45 ans a débuté en 2016 aux Philippines selon le programme «Dengue Vaccine Initiative» qui s'adressera aussi aux populations d'autres pays asiatiques et américains.

Dans les populations des régions où sévissent des infections transmissibles par des vecteurs (insectes et acariens), l'emploi individuel de répulsifs cutanés et vestimentaires ainsi que l'épandage d'insecticides ne peuvent se concevoir que pendant des phases épidémiques, en raison de leurs coûts et de leur toxicité potentielle. Sur le long terme, mieux vaut privilégier, selon l'agent pathogène, cause potentielle de méningo-encéphalite, l'hygiène corporelle et alimentaire, une modification des comportements et un respect de l'environnement.

Les statistiques disponibles montrent que la survenue d'une méningo-encéphalite est très rare au cours ou au décours d'un séjour dans une région tropicale. Le risque sera cependant d'autant plus faible que le voyageur partira bien vacciné contre les maladies infectieuses, cosmopolites et tropicales, qui sont la cause potentielle de méningo-encéphalite.

La protection personnelle antivectorielle (répulsifs cutanés et vestimentaires, vêtements couvrants, moustiquaire) contre les moustiques, les phlébotomes, les tiques, les mouches et les punaises, est essentielle.

L'observance de règles d'hygiène corporelle et alimentaire, un choix raisonné des lieux de séjour, l'éloignement des animaux mordeurs, l'absence de comportement sexuel à risque complètent les recommandations sanitaires.

En cas de survenue de manifestations neuropsychiques, surtout accompagnées de fièvre, le patient ou son entourage porteront à la connaissance du médecin l'antécédent du voyage et son contexte.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/fr/

http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150828#references

http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2012;volume=60;issue=2;spage=168;epage=173;aulast=Modi

Infections oculaires

1. Les infections oculaires en milieu tropical

Trois types d'infections oculaires se rencontrent en milieu tropical :

- des infections oculaires spécifiques, qui ne se rencontrent que dans cet environnement. Il s'agit essentiellement du trachome et de l'onchocercose, deux maladies qui peuvent évoluer vers des complications graves, cause de cécité bilatérale. C'est essentiellement ces deux maladies qui seront développées dans ce chapitre ;
- des infections oculaires d'origine bactérienne, virale ou mycosique qui se rencontrent partout dans le monde, et qui peuvent être vues à des stades tardifs là où l'accès aux soins est tardif ou déficient. Il s'agit par exemple de la conjonctivite néo natale, des kératoconjonctivites virales épidémiques, des ulcères cornéens graves, des complications oculaires de la rougeole ;
- des infections oculaires qui font partie d'une maladie infectieuse en tant que localisation particulière, au niveau de l'œil, comme c'est le cas par exemple du VIH/SIDA, de la tuberculose, de la lèpre, de la candidose et de nombreuses parasitoses telles que la loase, la toxoplasmose, la toxocarose, les migrations larvaires et les impasses parasitaires (cysticercose). La prise en charge des manifestations oculaires se confond avec celle de la maladie responsable, même si un traitement chirurgical peut s'avérer parfois nécessaire.

Les infections oculaires peuvent être d'origine bactérienne, virale, mycosique ou parasitaire.

Sur le plan clinique, le syndrome d'infection oculaire est celui des conjonctivites et kératoconjonctivites bactériennes ou virales. Il est caractérisé par une sensation de brûlure et/ou de corps étranger. Des sécrétions muqueuses ou purulentes sont observées sur les cils et dans le cul de sac conjonctival, les conjonctives palpébrales et bulbaires sont hyperhémiées. L'acuité visuelle peut être diminuée, ce qui représente un critère de gravité.

En règle générale, la prise en charge consiste en l'instillation d'un collyre antibiotique. En l'absence d'amélioration après cinq jours de traitement, ou bien en cas de diminution de l'acuité visuelle, le patient doit être adressé à un service spécialisé.

2. Le trachome

Selon la définition de l'OMS, le trachome est une kérato-conjonctivite transmissible, due à *Chlamydia trachomatis*, d'évolution généralement chronique, caractérisée par la formation de follicules, une hyperplasie papillaire, un pannus cornéen, et entraînant des lésions cicatricielles typiques.

Autrefois répandu dans le monde entier, le trachome ne pose plus de problème de santé publique que dans les pays les plus défavorisés, notamment en Afrique sahélienne. Ainsi, toujours selon l'OMS, il y aurait quelque 21 millions de cas actifs et environ 2 millions de personnes sont aveugles à cause du trachome dans le monde. A cet égard, le trachome reste la première cause de cécité d'origine infectieuse même si le nombre de cas diminue chaque année grace aux efforts de lutte de mieux en mieux coordonnés et financés.

C'est à travers le développement économique et social que l'endémie trachomateuse recule. A l'inverse, là où pour des raisons politiques ou économiques les conditions d'hygiène se dégradent, de nouvelles « poches » de trachome sont susceptibles d'apparaître ou de s'étendre.

Du fait de son histoire naturelle, le risque de contagion pour un migrant peut être considéré comme nul.

2.1. Épidémiologie

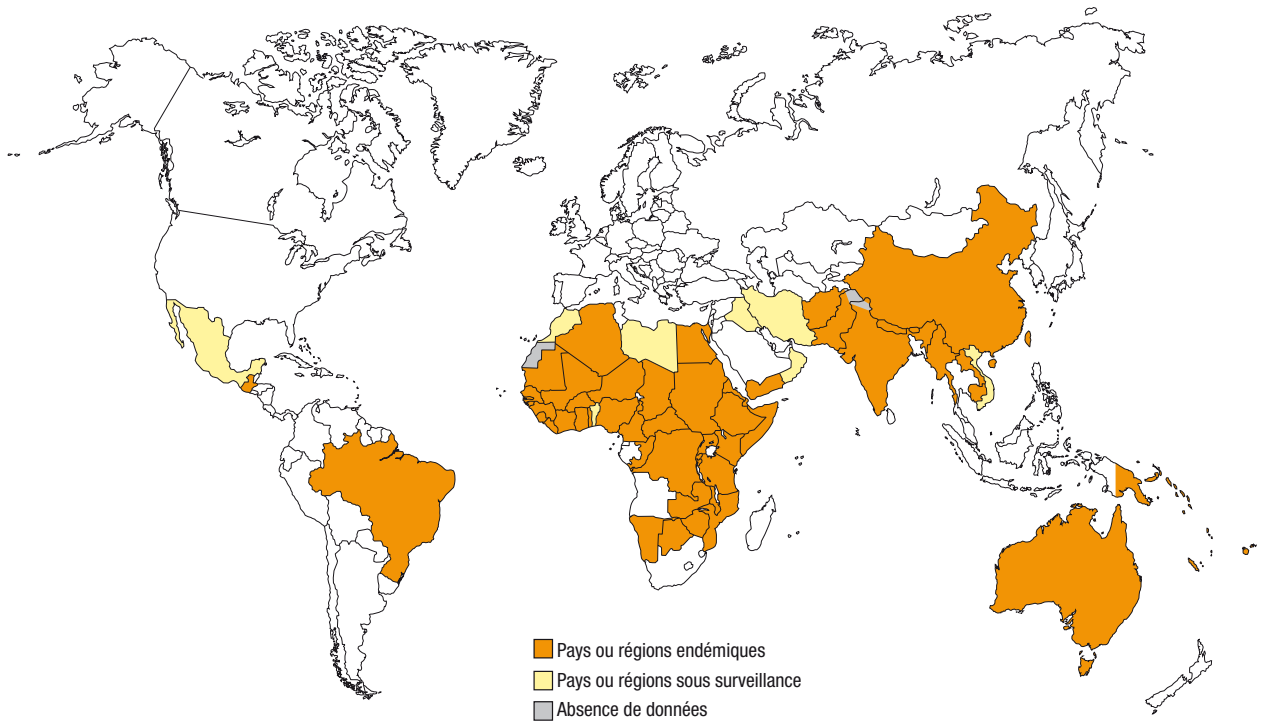
La distribution géographique du trachome n'est pas homogène, même si, globalement, elle correspond à la « ceinture de pauvreté » du globe. En zone d'endémie la situation peut être extrêmement contrastée d'un village à l'autre : on peut observer des villages où la prévalence dépasse 30 % alors que dans d'autres, très proches, le trachome est quasiment absent. Malgré des progrès de plus en plus rapides, ces « poches » épidémiologiques se rencontrent dans une aire qui englobe l'Afrique du Nord, l'Afrique subtropicale, le

Moyen-Orient, le sous-continent indien, l'Asie du Nord-Est, l'Australie, certaines îles du Pacifique et l'Amérique latine (figure 1). Un programme mondial de cartographie est en cours et devrait permettre d'identifier avec davantage de précision les zones endémiques.

L'urbanisation fait généralement reculer le trachome. Au contraire les quartiers défavorisés et les bidonvilles, au même titre que les camps de réfugiés, constituent généralement des foyers très actifs. Seule une investigation épidémiologique est donc susceptible de mettre en évidence le problème que peut poser le trachome dans une région : les trachomateux, appartenant aux couches les plus défavorisées de la population, ne viennent guère consulter. Même les complications graves sont souvent considérées comme faisant partie de l'ordre normal des choses.

La distribution du trachome dans la population varie en fonction de la prévalence : plus la maladie est répandue et sévère, plus elle débute tôt. Dans les communautés les plus sérieusement touchées, la plupart des enfants sont infectés dès l'âge d'un ou deux ans. Ils constituent donc un réservoir d'autant plus vaste qu'ils représentent une proportion importante de la population. Dans les communautés moins atteintes l'apparition de la maladie se fait généralement plus tardivement et son évolution est souvent moins grave.

Figure 1. Répartition du trachome (OMS 2013)



2.1.1. Complexe pathogène

L'agent pathogène est *Chlamydia trachomatis*, une petite bactérie de 300 nm dont le cycle est obligatoirement intracellulaire. Dans les cellules épithéliales de la conjonctive les bactéries entraînent la formation d'inclusions cytoplasmiques non spécifiques visibles au microscope optique. Dans ces inclusions les bactéries forment des « corps initiaux », sensibles aux antibiotiques, qui se fragmentent en « corps élémentaires », résistants, allant infecter d'autres cellules. *Chlamydia trachomatis* est incriminée au cours du trachome, d'infections urogénitales, de pneumopathies chez les nouveau-nés, du syndrome oculo-urétro-synovial et des conjonctivites à inclusions du nouveau-né et de l'adulte (« conjonctivite des piscines »). La sérologie permet d'identifier plusieurs sérotypes dont A, B et Ba qui sont responsables du trachome. Le réservoir de germes est humain. Les enfants trachomateux hébergent *Chlamydia trachomatis* au niveau des conjonctives mais aussi du rhino-pharynx.

2.1.2. Transmission

La contamination et les réinfections entre enfants se font par plusieurs voies : essentiellement les mains mais aussi le linge sale et les sécrétions rhinopharyngées. Les mouches – spécifiquement *Musca sorbens* qui se nourrit des sécrétions oculaires – peuvent jouer le rôle de transmetteurs passifs.

2.1.3. Facteurs de risque

Le trachome est généralement plus grave dans le sexe féminin, probablement en raison d'une plus grande exposition à l'agent infectieux. En effet ce sont les femmes, qui tout au long de leur vie, sont au contact des enfants trachomateux. Les autres facteurs de risque identifiés sont de nature socio-économique : défaut d'hygiène collective, manque d'eau, promiscuité et saleté du visage. Par contre, la malnutrition n'est pas, en soi, un facteur de risque. Au total c'est tout ce qui favorise l'exposition répétée à *C. trachomatis* qui aggrave la maladie.

2.2. Physiopathologie

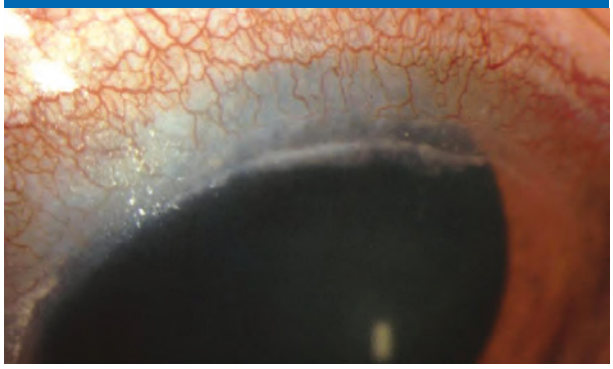
L'infection par *Chlamydia trachomatis* est limitée aux cellules épithéliales. La réponse immunitaire humorale est peu importante et se traduit par l'apparition d'anticorps dans le sérum et dans les larmes. L'immunité cellulaire est marquée par la formation, dans la couche sous épithéliale de la conjonctive, de follicules lymphoïdes et d'infiltrats de plasmocytes, de lymphocytes et de macrophages contenant des corps élémentaires trachomateux. L'épithélium conjonctival s'amincit et les cellules à mucus disparaissent, ce qui rend l'œil trachomateux plus sensible aux infections. Cette réaction immunitaire cellulaire (où prédominent les lymphocytes T), puis la nécrose des centres germinatifs lymphocytaires sont responsables de la réaction cicatricielle du tissu conjonctif aboutissant à une déformation de la paupière (trichiasis). La fibrose, évolutive, est favorisée par les réinfections.

Les expérimentations animales ont montré qu'une inoculation isolée ne provoque qu'un trachome bénin, guérissant rapidement, spontanément et sans séquelles. A l'inverse il faut de multiples ré infestations par *C. trachomatis* pour que s'installe une inflammation trachomateuse sévère, potentiellement cécitante.

2.3. Histoire naturelle

Le trachome commence tôt dans l'enfance. Il est alors caractérisé par une inflammation chronique de la conjonctive tarsale supérieure, avec envahissement de la cornée par un voile vasculaire qui descend du limbe vers le centre de la cornée appelé pannus (photo 1). Ce stade inflammatoire représente la phase active et contagieuse de la maladie.

Photo 1. Pannus supérieur



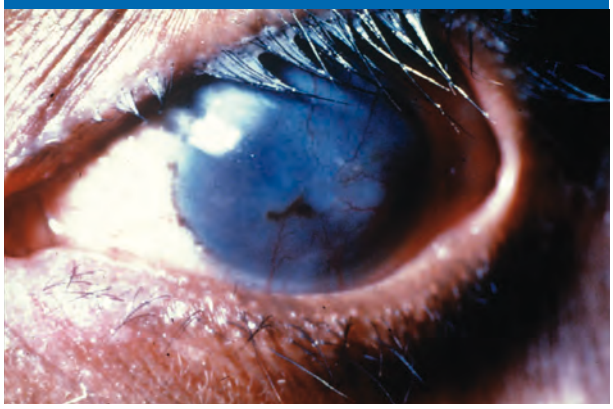
L'inflammation trachomateuse, en milieu hyper endémique, persistera quelques années avant d'évoluer vers la cicatrisation qui pourra se faire selon deux modalités :

- soit l'inflammation est restée modérée et l'évolution se fera vers la guérison spontanée, au prix de quelques cicatrices conjonctivales minimes, sans conséquences fonctionnelles, c'est le trachome cicatriciel bénin ;
- soit l'inflammation conjonctivale a été intense et prolongée : la cicatrisation pourra alors dépasser son but et entraîner une fibrose rétractile de la paupière supérieure. Il s'agit alors d'un trachome cicatriciel grave,

susceptible d'aboutir à un entropion-trichiasis, c'est-à-dire à une déformation de la paupière supérieure qui amène les cils au contact de la cornée. Le frottement des cils à chaque clignement entretient une érosion cornéenne particulièrement douloureuse, souvent surinfectée, qui évoluera vers une cécité complète et irréversible par opacification de la cornée (photo 2).

C'est donc le nombre de réinfections qui détermine le risque d'évolution vers la cécité.

Photo 2. Entropion-trichiasis trachomateux et opacité cornéenne



2.4. Symptomatologie

Au cours de la phase inflammatoire – c'est-à-dire dans l'enfance – les signes fonctionnels sont discrets : gêne oculaire, picotements, sensation de sable dans les yeux. A l'âge adulte, se développe un syndrome de sécheresse oculaire, responsable d'une gêne chronique importante. Lorsqu'il existe un entropion-trichiasis associé, on note un larmoiement et une photophobie. La baisse d'acuité visuelle, souvent bilatérale, est tardive, contemporaine de l'opacification du centre de la cornée.

L'examen clinique se fait après retournement de la paupière supérieure. A l'état normal la conjonctive tarsale est parcourue par un réseau vasculaire vertical, parfaitement visible à travers une muqueuse mince et lisse.

Le Trachome Inflammatoire, encore appelé trachome actif ou floride, est caractérisé par la présence de trois signes très évocateurs : les papilles, les follicules et le pannus.

- L'hyperplasie papillaire se présente comme un semis de points rouges microscopiques. La conjonctive est œdémateuse et cet épaississement estompe plus ou moins le réseau vasculaire sous-jacent.
- Les follicules sont des formations sphériques, translucides, jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle soit environ 0,5 mm de diamètre. A la pression ils éclatent en libérant un liquide gélatineux (photo 3).
- Le pannus cornéen, est constitué d'un voile opalescent et vascularisé qui descend du limbe supérieur vers le centre de la cornée.

Photo 3. Hyperplasie papillaire + Follicules

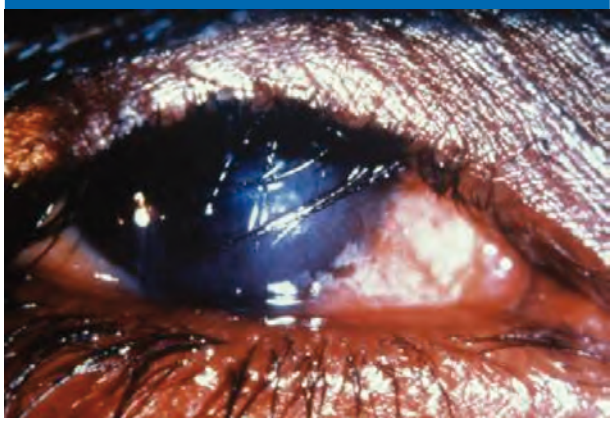


Dans le Trachome Cicatriciel il n'y a plus ni follicules ni papilles ; par contre la conjonctive tarsale supérieure est parcourue de cicatrices linéaires plus ou moins ramifiées qui convergent vers le bord libre de la paupière en déterminant un sillon : ligne d'Arlt (photo 4). Le tarse est déformé, bosselé, parfois recouvert de concrétions jaunâtres. Lorsque la rétraction cicatricielle est intense il se formera un entropion-trichiasis avec déformation de la paupière supérieure « en accent circonflexe » et déviation des cils vers le globe oculaire (photo 5).

Photo 4. Cicatrices stellaires et linéaires (ligne d'Arlt)

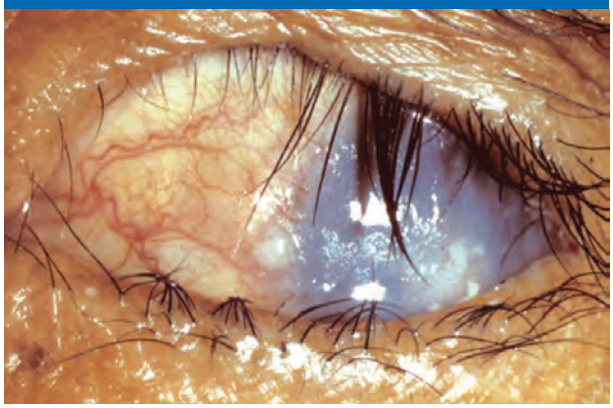


Photo 5. Entropion-trichiasis trachomateux



Au niveau de la cornée la cicatrisation du pannus laisse une opacité en croissant de lune ou des opacités brunes, rondes, en pointillé au niveau du limbe. Dans les formes graves, notamment lorsque il existe un entropion-trichiasis, l'opacification cornéenne peut être très étendue et affecter l'axe visuel. Au stade ultime la cornée devient opaque, blanche, irrégulière, sèche, réalisant l'aspect classique d'œil de statue (photo 6).

Photo 6. « Œil de statue »



2.5. Classification

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés. A l'heure actuelle c'est la « codification simplifiée », recommandée par l'OMS, qui est la plus utilisée en raison de sa simplicité et de sa reproductibilité. Elle représente aussi une aide efficace au diagnostic clinique.

Cette méthode consiste simplement à noter la présence ou l'absence de 5 signes, indépendamment les uns des autres :

- **TF :** inflammation trachomateuse folliculaire : présence d'au moins 5 follicules au niveau des 2/3 inférieurs de la conjonctive tarsale supérieure. Les follicules proches du cul-de-sac conjonctival, non pathognomoniques, ne sont pas pris en considération (photo 7).

Photo 7. Stade TF



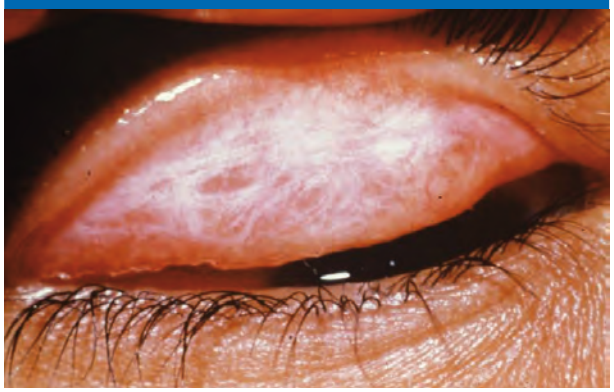
- **TI :** inflammation trachomateuse intense : épaississement inflammatoire prononcé de la conjonctive tarsale (papilles) tel que plus de la moitié des vaisseaux conjonctivaux profonds sont rendus invisibles (photo 8).

Photo 8. Stade TI



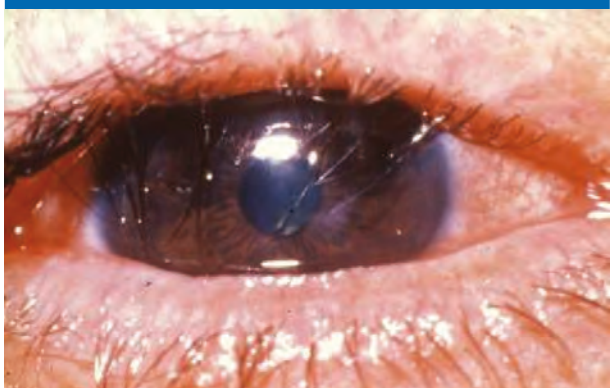
- **TS :** cicatrices conjonctivales trachomateuses : présence de cicatrices linéaires ou stellaires sur la conjonctive tarsale supérieure (photo 9).

Photo 9. Stade TS



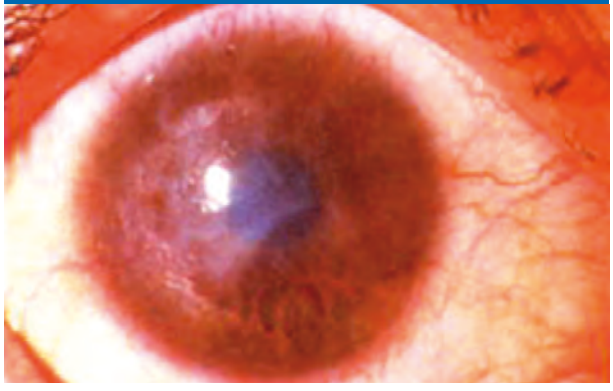
- **TT :** trichiasis trachomateux : 1 cil au moins frotte sur la globe oculaire (photo 10).

Photo 10. Stade TT



- **CO :** opacité cornéenne : une partie au moins du bord de la pupille apparaît trouble à travers la zone opaque (photo 11).

Photo 11. Stade CO



Plusieurs signes peuvent coexister chez un même patient : par exemple TF+TS chez un trachomateux présentant un début de cicatrisation conjonctivale. Il ne s'agit donc pas d'une classification au sens strict du terme, mais plutôt d'un système de cotation permettant d'analyser la situation épidémiologique au sein d'une communauté. Le taux de Trachome inflammatoire Folliculaire (TF) renseigne sur le potentiel de transmission du trachome alors que le taux de Trachome inflammatoire Intense (TI) permet d'évaluer le risque d'évolution vers la cécité. Des critères ont été établis pour définir les niveaux d'endémie et le type d'intervention nécessaire.

2.6. Diagnostic

Le diagnostic clinique est généralement évident en zone d'endémie. Dans les cas isolés ou douteux, le diagnostic de trachome sera retenu s'il existe au moins deux des quatre signes suivants :
- follicules sur la conjonctive tarsale supérieure ;
- follicules limbiques ou leurs séquelles ;
- pannus vasculaire au niveau du limbe supérieur ;
- cicatrisation conjonctivale caractéristique.

Le diagnostic biologique, par PCR, n'est utilisé qu'à des fins de recherche. Il est à noter que la corrélation entre les résultats biologiques et l'examen clinique n'est pas parfaite. En effet les follicules n'apparaissent pas immédiatement après l'infection et ne régressent que lentement après son élimination.

2.7. Traitement

2.7.1. Trachome inflammatoire

A l'échelle individuelle, deux schémas thérapeutiques existent :
- soit collyre azithromycine 1 %, deux fois par jour pendant trois jours ;
- soit azithromycine, *per os* en prise unique à la dose de 20 mg/kg.

Ces schémas thérapeutiques ont remplacé la chlortétracycline pommade à 1 %, tous les jours pendant 6 semaines.

En zone d'endémie, le traitement sera appliqué en fonction de la situation épidémiologique, mesurée chez les enfants de 1 à 10 ans :
- si la prévalence de TF est supérieure ou égale à 10 % on procèdera à un traitement de masse annuel (toute la population est traitée), à renouveler au moins pendant trois ans. Si la prévalence est supérieure à 30 % on procédera d'emblée à une administration pendant cinq ans. Une nouvelle enquête sera réalisée à l'issue pour déterminer si le traitement de masse doit être continué ou non ;
- si la prévalence de TF est inférieure à 10 % mais supérieure ou égale à 5 % on procèdera à un seul traitement de masse ;
- si la prévalence de TF est inférieure à 5 % le trachome actif peut être considéré comme éliminé en tant que problème de santé publique. Seule une surveillance s'impose.

2.7.2. Trachome cicatriciel

Le trachome cicatriciel bénin ne nécessite aucun traitement autre que celui de la sécheresse oculaire lorsqu'elle est gênante. Par contre l'entropion-trichiasis doit être impérativement opéré. Il existe plusieurs techniques chirurgicales, dont la majorité peut être pratiquée à l'aide d'une instrumentation simple, par du personnel non spécialisé mais ayant reçu une formation adéquate. Ces interventions chirurgicales sont souvent pratiquées au cours de campagnes de dépistage.

Les opacités cornéennes pourraient théoriquement bénéficier d'une greffe de cornée. Cependant, même si ce traitement était disponible, la dégradation de la surface oculaire rendrait le pronostic extrêmement réservé. C'est donc souvent des techniques palliatives (iridectomies optiques) qui sont utilisées. Leurs résultats sont généralement très modestes.

2.7.3. Traitement préventif du trachome cécitant

Il vise à éviter la contamination et les réinfections intrafamiliales. L'adoption de mesures d'hygiène aussi simples que le lavage du visage des enfants ou la construction de latrines sont susceptibles de diminuer la prévalence et la gravité du trachome.

Malgré plusieurs tentatives, aucun vaccin n'est actuellement au point pour prévenir le trachome.

C'est donc l'approche communautaire qui est utilisée pour prévenir le trachome cécitant et l'éliminer à terme en tant que problème de santé publique.

Celle-ci, développée par l'OMS, est connue sous l'acronyme de « **CHANCE** ». Cette approche combine :
- la **CH**irurgie du trichiasis,
- l'**A**ntibiothérapie des cas de trachome inflammatoire,
- la promotion de l'hygiène individuelle (« **N**ettoyage du visage »),
- les « **C**hangements de l'**E**nvironnement » pour une meilleure hygiène collective, notamment à travers la gestion des déchets et l'approvisionnement en eau.

Du fait de leur nature, ces actions nécessitent non seulement une véritable coopération entre les différents secteurs (santé, eau, assainissement, éducation…) mais aussi une participation active et prolongée de la part des populations concernées.

La mise en place de cette stratégie est coordonnée à l'échelle internationale par « l'Alliance OMS pour l'élimination du trachome cécitant d'ici 2020 » mieux connue sous son acronyme « GET 2020 ». Cette alliance bénéficie d'un don d'antibiotique (azithromycine), mis à disposition des pays où le trachome est endémique par l'International Trachoma Initiative, ainsi que du soutien d'une coalition d'ONG spécialisées qui collaborent étroitement avec le programme de Maladies Tropicales Négligées (voir le chapitre « Priorités en infectiologie tropicale »). La lutte contre le trachome a ainsi connu une accélération très importante au cours des dernières années : de moins d'un million de personnes traitées en 2000, à 38 millions en 2010 et 75 millions en 2015. Le cap des 100 millions de personnes traitées devrait être atteint en 2016.

3. Onchocercose ou cécité des rivières

L'onchocercose est une parasitose cutanéo-dermique due a une filaire, *Onchocerca volvulus*.

Aussi connue sous le nom de « cécité des rivières » du fait de ses graves complications oculaires et de sa distribution à proximité des cours d'eau, elle a des effets économiques et sociaux dévastateurs

L'onchocercose est endémique dans 37 pays : 30 en Afrique intertropicale, 6 en Amérique centrale et du sud et un en Asie (Yémen). Dix huit millions de personnes sont infectées par *O. volvulus*. Parmi elles il y aurait environ 270 000 aveugles et 800 000 personnes ayant une atteinte visuelle.

L'onchocercose est traitée dans le chapitre « Filarioses ». Seules les complications oculaires sont présentées ici. Celles-ci sont étroitement corrélées à la charge microfilarienne tant au niveau individuel que communautaire. La fréquence et la gravité des complications oculaires varient selon la localisation géographique, ce qui a amené à opposer « l'onchocercose de savane », fortement cécitante, à « l'onchocercose de forêt » beaucoup plus rarement responsable de lésions oculaires sévères.

Les complications oculaires surviennent à l'âge adulte et peuvent affecter, dans des proportions variables, la plupart des structures oculaires.

3.1. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels dépendent des processus pathologiques en cours :
- baisse d'acuité visuelle, généralement bilatérale et asymétrique, évolutive, accompagnée d'un rétrécissement du champ visuel, pouvant aboutir à la cécité complète,
- héméralopie, traduisant une atteinte chorio-rétinienne débutante,
- prurit oculaire et sensation de corps étranger,
- douleurs oculaires, notamment lors de complications inflammatoires aiguës.

3.2. Présence de microfilaires mortes ou vivantes

Les microfilaires peuvent être observées au biomicroscope (lampe à fente) :
- dans la cornée, soit vivantes – se mouvant lentement –, soit le plus souvent mortes, entières ou bien en cours de lyse, se présentant alors comme de fins pointillés,
- dans le cristallin, avec les mêmes aspects,
- dans la chambre antérieurs de l'œil, se mouvant rapidement dans l'humeur aqueuse, fuyant la lumière du biomicroscope. Des épreuves de provocations peuvent êtres utilisées pour favoriser leur observation,

comme par exemple la mise en position tête baissée ou bien le massage du globe oculaire. Les microfilaires mortes peuvent aussi s'accumuler dans la partie inférieure de l'angle irido-cornéen, formant un pseudo-hypopion onchocerquien.

3.3. Lésions du segment antérieur

Les kératites sont fréquentes. Au début de l'évolution il s'agit de kératites numulaires, formées d'infiltrats inflammatoires d'environ 0,5 mm autour des microfilaires intracornéennes. Si la charge filarienne est élevée, les infiltrats sont nombreux et peuvent devenir coalescents, formant une opacité cornéenne semi lunaire qui envahit progressivement la cornée, de bas en haut (photo 12). Au stade ultime, toute la cornée est envahie, formant une kératite sclérosante onchocerquienne qui, à elle seule, peut être responsable de cécité (photo 13).

Photo 12. Kératitie sclérosante semi-lunaire

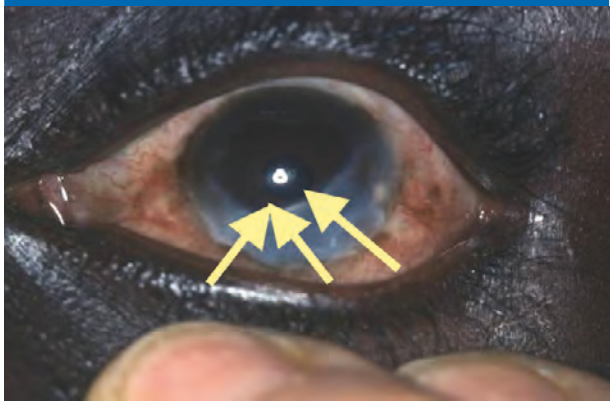
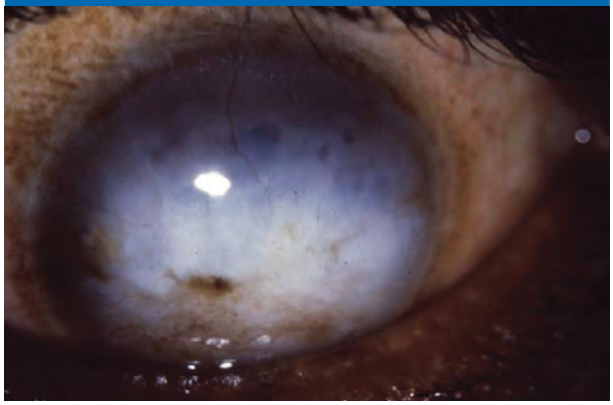


Photo 13. Kératite sclérosante onchocerquienne



3.4. Uvéites

Les atteintes inflammatoires peuvent affecter toutes les parties du tissu uvéal, entrainant des uvéites antérieures (irido-cyclites), intermédiaires et/ou postérieures. Ces uvéites, souvent torpides, n'ont pas de caractéristiques cliniques spécifiques et sont génératrices de complications telles que le glaucome secondaire et la cataracte.

3.5. Lésions du segment postérieur

Les choriorétinites représentent les lésions onchocerquiennes les plus graves. Souvent asymptomatiques au début en raison d'une localisation initiale à distance de la macula, elles entrainent rapidement une baisse d'acuité visuelle majeure dès que celle-ci est affectée. A terme, la choriorétine est complètement détruite par un mécanisme auto-immun (photo 14).

Les neuropathies optiques inflammatoires sont devenues rares (elles étaient souvent provoquées par la prise de diéthylcarbamazine). Les neuropathies atrophiques sont secondaires à la dégénérescence choriorétinienne (photo 15).

Photo 14. Choriorétinite onchocerquienne

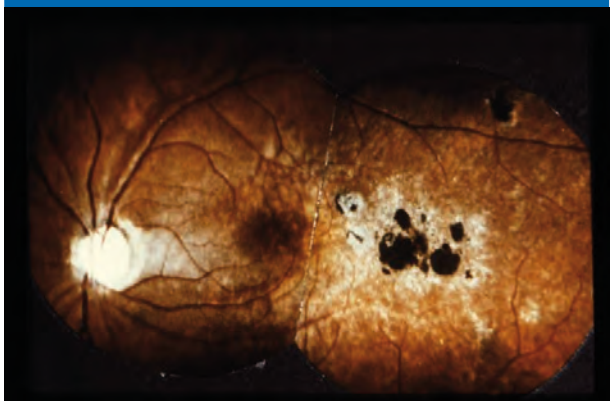
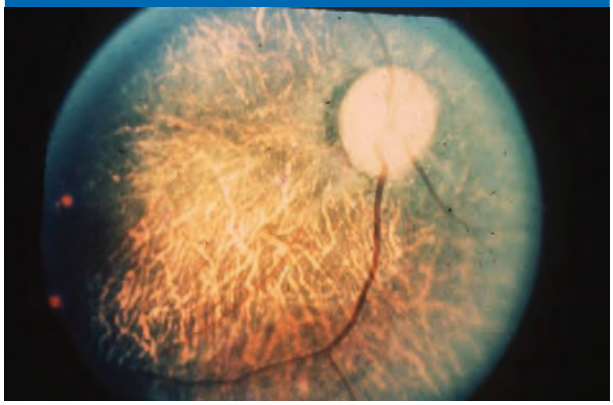


Photo 15. Neuropathie optique atrophique



3.6. Traitement ophtalmologique et évolution

Le traitement local est celui des complications oculaires, notamment des uvéites et des glaucomes. L'effet du traitement par l'ivermectine dépend du stade évolutif. Si les lésions cornéennes telles que les kératites nodulaires et les stades initiaux de kératites sclérosantes sont susceptibles de régresser, les atteintes choriorétinennes sévères sont définitives, ce qui souligne l'importance de la précocité de la mise sous traitement antiparasitaire.

4. Infections oculaires ubiquitaires fréquentes en milieu tropical

La fréquence et parfois la gravité de ces infections oculaires sont déterminées par les conditions d'hygiène déficientes, responsables de la transmission et par l'absence d'accès aux soins, responsable de la gravité de l'évolution.

4.1. Conjonctivite du nouveau-né

On désigne sous ce terme les conjonctivites aiguës survenant chez un enfant de moins de 30 jours provoquées par une contamination lors de la naissance (voir le chapitre « Ecoulement vaginal »). Deux agents sont responsables de la plupart des cas :

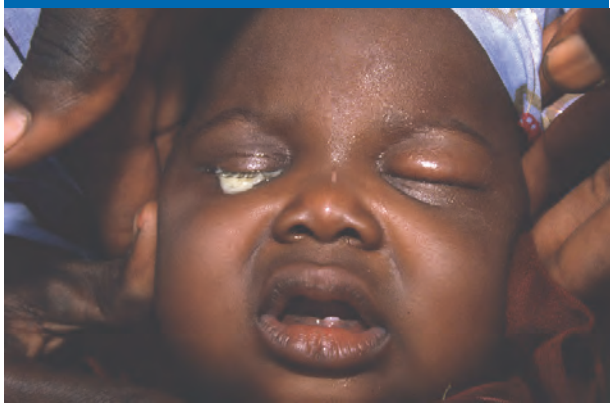
- *Neisseria gonorrhoeae* qui provoque les formes les plus graves et qui peut rapidement entrainer la cécité ;
- *Chlamydia trachomatis* (sérotypes D, E et G, agents des chlamydioses génitales), qui n'entraine pas de complications graves.

4.1.1. Examen clinique

L'examen met en évidence une hyperhémie et un œdème des conjonctives bulbaires et tarsiennes accompagnés de secrétions purulentes.

La conjonctivite à gonocoque est plus précoce (du premier au treizième jour) et plus sévère. Le pus, verdâtre, est très abondant, s'accumulant derrière des paupières collées entre elles (photo 16). L'atteinte de la cornée est précoce, se manifestant par un œdème épithélial diffus et des infiltrations blanches du limbe évoluant généralement rapidement vers l'ulcération et la perforation de la cornée. Le processus cicatriciel se traduit par un envahissement vasculaire de la cornée qui se soldera par une opacité (taie) responsable d'une baisse majeure ou de la perte totale de la vision.

Photo 16. Conjonctivite gonococcique



La conjonctivite néonatale à *Chlamydia* est plus tardive (du cinquième au quatorzième jour). Les sécrétions sont moins abondantes mais des fausses membranes conjonctivales peuvent se former sur la conjonctive à la deuxième semaine en l'absence de traitement.

4.1.2. Diagnostic et traitement

Du fait de sa gravité et de la rapidité d'apparition des complications, toute conjonctivite du nouveau né doit être considérée comme gonococcique, jusqu'à preuve du contraire.

Le traitement préconisé par l'OMS associe :
- l'injection IM d'une dose unique d'antibiotique (céfotaxime 100 mg/kg, ceftriaxone 25 mg/kg ou kanamycine 25 mg/kg),
- le lavage des culs de sac conjonctivaux au sérum physiologique suivi d'une application de pommade tétracycline 1 % toutes les heures a J1, toutes les trois heures à J2 puis toutes les six heures pendant 10 jours.

Si la conjonctivite gonococcique est formellement exclue, le traitement sera uniquement local : soit pommade tétracycline 1 % comme ci-dessus, soit collyre azithromycine 1 % 2 fois par jour pendant 3 jours.

Dans tous les cas le traitement de la mère et du (des) partenaire(s) s'impose.

La prophylaxie doit être systématique et repose sur l'application, dès la naissance, de pommade tétracycline à 1 % ou de collyre (erythromycine 0,5 % ou azithromycine 1 %).

4.2. Kératoconjonctivites épidémiques

Les kératoconjonctivites épidémiques sont essentiellement virales, causées par des adénovirus. Elles sont extrêmement contagieuses et se propagent par vagues épidémiques, notamment au sein des écoles. Les sérotypes 8, 19 et 37 sont ceux qui sont le plus fréquemment incriminés.

Le tableau clinique associe :
- une hyperhémie conjonctivale intense, parfois associée à un œdème conjonctival,
- des follicules sur la conjonctive palpébrale,
- des sécrétions conjonctivales très abondantes mais non purulentes, sauf surinfection.

L'atteinte est asymétrique et il existe fréquemment une adénopathie prétragienne du côté le plus affecté.

Fréquemment, les kératoconjonctivites épidémiques se compliquent par l'apparition de lésions cornéennes : kératite ponctuée superficielle puis infiltrats cornéens superficiels qui entrainent une photophobie, une impression de corps étranger et une baisse d'acuité visuelle.

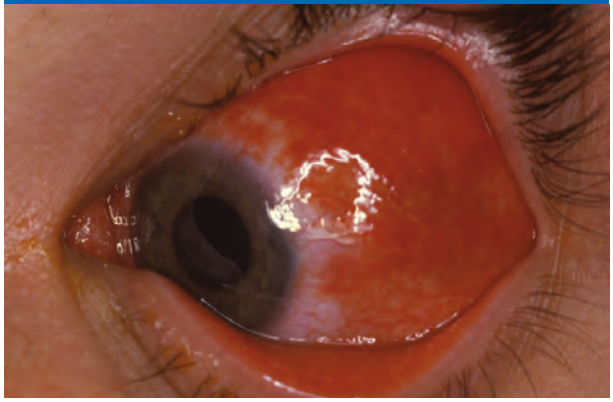
Le traitement vise à éviter une surinfection bactérienne (collyre antiseptique ou antibiotique à large spectre) ou à prendre en charge les complications cornéennes. Cette prise en charge implique l'instillation de corticostéroïdes et nécessite donc un examen oculaire spécialisé.

Une forme particulière de kératoconjonctivites épidémiques mérite d'être individualisée : les kératoconjonctivites hémorragiques. Celles-ci sont dues aux virus Coxsackie A24 et enterovirus E70.

Sur le plan clinique ces kératoconjonctivites épidémiques se distinguent par l'existence d'hémorragies sous conjonctivales parfois assez étendues et qui peuvent être très impressionnantes (photo 17). Elles se résorbent en 7 à 12 jours. Les complications cornéennes sont rares. La prise en charge thérapeutique est la même.

Dans tous les cas la prévention repose sur les règles d'hygiène élémentaires.

Photo 17. Conjonctivite hémorragique



4.3. Ulcères cornéens en milieu tropical

En milieu tropical, les ulcères cornéens sont plus fréquents et plus graves que dans les pays industrialisés. Ils peuvent être d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire. Ils apparaissent après une altération de l'épithélium cornéen, souvent après un microtraumatisme. L'utilisation de préparations traditionnelles pour traiter des traumatismes oculaires représente une forme de contamination assez répandue.

Les ulcère cornéens bactériens sont essentiellement dus à *Staphylococcus* sp. et à *Pseudomonas æruginosa*.

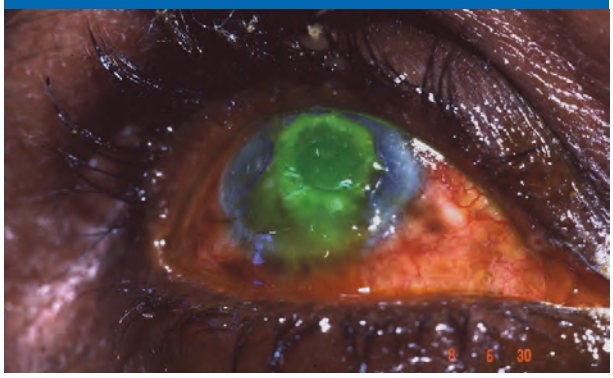
Les kératites fongiques sont fréquentes (environ 30 % des cas) et peuvent être dues à *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* et *Fusarium* sp.

En milieu tropical, les kératites à *Acanthamœba* sont relativement fréquentes (jusqu'à 20 % dans certaines zones) et ne sont pas l'apanage des porteurs de lentilles de contact. Elles sont responsables de formes graves et sont associées à une mycose dans un tiers des cas. L'inoculation d'*Acanthamœba* se fait souvent par le biais d'un traitement traditionnel.

Le tableau clinique associe : une baisse d'acuité visuelle, une photophobie et des douleurs oculaires intenses. A l'examen l'œil est rouge et il existe des sécrétions.

La cornée présente une ulcération qui peut être plus facilement identifiée grâce à l'instillation d'une goutte de collyre à la fluorescéine (photo 18).

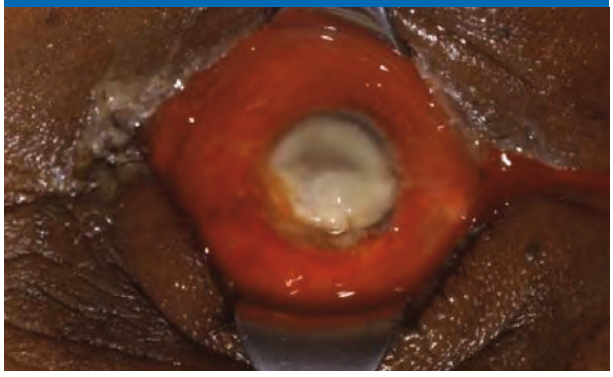
Photo 18. Ulcère cornéen coloré par la fluorescéine



Seul l'examen spécialisé au biomicroscope peut permettre de faire des hypothèses quant à la nature de l'agent infectieux.

L'évolution se fait vers la guérison spontanée ou bien vers une extension progressive de l'ulcération aussi bien en superficie qu'en profondeur qui laissera en cicatrisant une opacité cornéenne partielle ou totale. Au pire, l'ulcère cornéen aboutit à la perforation de l'œil. L'intérieur de l'œil peut aussi devenir infecté, formant ainsi une endophtalmie (photo 19).

Photo 19. Endophtalmie à *Pseudomonas*



Compte tenu de la gravité potentielle des ulcères cornéens, l'évacuation des patients vers un centre spécialisé s'impose. La prise en charge comprendra l'identification du ou des agents responsable et l'instauration d'un traitement spécifique. En attendant les résultats une association de collyres renforcés type « TGV » (ticarcilline, gentalline, vancomycine) est instillée toutes les heures pendant une période de 3 à 5 jours. Un relais par des antibiotiques adaptés à l'antibiogramme est entrepris si un germe est identifié. Une antibiothérapie générale est prescrite en cas d'endophtalmie et/ou de perforation cornéenne. Des injections intravitréennes peuvent être réalisées en cas d'endophtalmie. Un traitement chirurgical à type de greffe de membrane amniotique ou de greffe de cornée à chaud est indiqué en cas de perforation ou en cas d'un mauvais contrôle de l'infection malgré un traitement médical maximum.

En cas de kératite mycosique, des préparations extemporanées de collyre à l'éconazole, au flucanozole ou l'itraconazole peuvent être instillées toutes les heures (voir le chapitre « Antifongiques »). En l'absence de ces traitements, la chlorhexidine 0,2 % peut être utilisée. Les kératites à Acanthamœba répondent à des traitements très prolongés de propamidine isethionate et dans une moindre mesure de chlorhexidine 0,2 % (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants »).

4.4. Complications oculaires de la rougeole

Au cours de la rougeole, les complications oculaires peuvent être dues :

- soit à l'action directe du virus sur la cornée et aux complications de celle-ci (surinfection),
- soit aux perturbations de l'état général et notamment le déclenchement d'une avitaminose A.

Lors du classique catarrhe oculo-nasal il existe une atteinte directe de l'épithélium cornéen avec une formation de microvésicules. Celles-ci vont se rompre très rapidement pour laisser à sa place des micro-ulcérations responsables de la photophobie et de la gêne oculaire. Ces micro-ulcérations représentent aussi des portes d'entrée pour tout agent infectieux qui se présente, notamment lors de l'utilisation d'un collyre traditionnel (voir le paragraphe 4.3. « Ulcères cornéens »).

A la rougeole s'associent souvent la malnutrition et l'avitaminose A. Cette dernière peut entrainer une kératomalacie, c'est-à-dire une fonte aseptique du tissu cornéen qui se solde au mieux par une taie cornéenne et au pire par une perforation de la cornée. La rougeole représente à cet égard une des principales causes de cécité chez l'enfant (photo 20).

Photo 20. Cécité secondaire à la rougeole



Plusieurs mécanismes pouvant intervenir simultanément, il est souvent impossible de déterminer la part de responsabilité qui revient à chacun d'eux. De toute façon, quel que soit le mécanisme prépondérant, le résultat est le même, sous forme d'une ulcération cornéenne pouvant évoluer très rapidement vers la perte d'un ou des deux yeux.

Le traitement sera donc surtout efficace s'il est préventif. Il repose sur l'instillation d'un collyre antiseptique en cas de catarrhe simple ou de collyre antibiotique à large spectre en cas de sécrétions purulentes. Si l'instillation d'une goutte de fluorescéine met en évidence un ulcère la prise en charge devient alors celle de tout ulcère cornéen (voir le paragraphe 4.3.1 « Ulcères cornéens »). Dans tous les cas, l'administration immédiate de vitamine A s'impose, soit à dose prophylactique (200 000 UI, demi-dose avant un an), soit à dose thérapeutique en cas de kératomalacie avérée (200 000 UI à J1, J2 et J15, demi-dose avant un an).

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Trachome :
http://www.who.int/blindness/causes/trachoma/fr/index.html
http://www.trachoma.org/
http://www.trachomaatlas.org/

Onchocercose :
http://www.mectizan.org/

Atlas d'ophtalmologie :
http://www.atlasophthalmology.com/

Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations)

1. Épidémiologie

Les morsures et griffures animales, les piqûres ou envenimations par les reptiles et les arthropodes sont extrêmement communes dans les pays tropicaux où elles représentent une cause fréquente de mortalité. La gravité potentielle dépend de l'agressivité de l'animal mordeur et de l'importance des lésions mécaniques, du pouvoir pathogène des agents infectieux inoculés et de la qualité et la précocité de la prise en charge. La gestion de la prévention du tétanos doit être systématique après toute plaie pénétrante, celle de la rage après toute morsure ou griffure par un mammifère qu'il soit sauvage ou domestique. Les prises en charge spécifiques de la rage en post-exposition et des envenimations sont traitées dans d'autres chapitres.

Lorsqu'un animal mord, la flore salivaire de l'animal mais aussi la flore cutanée du mordu et la flore de l'environnement vont souiller la plaie. Les conséquences de cette infection peuvent aller de l'oedème inflammatoire et douloureux à des complications fonctionnelles sévères. De nombreux facteurs contribuent à la gravité potentielle de cette morsure : le type, le nombre et la localisation de la blessure, le terrain préexistant de la personne mordue (diabète, éthylisme, splénectomie, autres causes d'immunodépression…), le délai de prise en charge, la présence d'un corps étranger au site d'inoculation, la nature de l'animal mordeur (tableau 1).

Les morsures de chiens, les plus fréquentes, concernent majoritairement les enfants entre 1 et 13 ans. L'accident survient dans plus de la moitié des cas en absence de surveillance d'un adulte. Le siège des lésions varie en fonction de l'âge, la face étant plus touchée chez les nourrissons, les bras et les extrémités chez l'adolescent et l'adulte. Les morsures ou griffures de chat concernent plus souvent les adultes, majoritairement des femmes. Elles sont souvent sous-estimées quant à leur risque évolutif alors que les agents infectieux transmis sont les mêmes que ceux du chien.

Tableau 1. Principaux agents contact pathogènes transmis par mammifère

Agent pathogène	Maladie transmise	Animal vecteur	Traitement
Pasteurella multocida	Pasteurellose	Canidés, félidés…	Amoxicilline
Bartonella henselae	Maladie des griffes du chat	Chat	Azithromycine
Spirillum minus	Sodoku	Rat	Amoxicilline
Streptobaccillus moniliformis	Streptobacillose	Rat	Amoxicilline
Leptospira spp.	Leptospirose	Rongeurs	Amoxicilline
Bacillus anthracis	Charbon	Moutons, bovins	Doxycycline
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erysipéloïde (rouget du porc)	Porc, poissons	Amoxicilline
Francisella tularensis	Tularémie	Lièvre, lapin et arthropodes	Doxycycline
Lyssavirus	Rage	Canidés, félidés Chauve-souris et autres mammifères	Vaccin +/- sérum

2. Principaux tableaux cliniques

2.1. Morsures de chiens ou de chats

2.1.1. Pasteurellose et germes apparentés

Le tableau clinique le plus fréquent est la surinfection après morsure ou griffure de chien ou de chat. Les signes inflammatoires locaux sont intenses avec une douleur d'apparition rapide après l'agression, dans les 6 heures environ, avec rougeur, oedème, écoulement de sérosité et parfois de pus. Il existe fréquemment une lymphangite et des adénopathies satellites. La fièvre est inconstamment présente. En absence de prise en charge précoce, les complications sont régionales à type d'arthrite aiguë, de phlegmon des gaines ou ténosynovite. Les infections systémiques (bactériémie, méningite, endocardite) sont décrites sur des terrains immunodéprimés (éthylisme, diabète, corticothérapie…). Des arthrites sub-aiguës ou des syndromes algo-dystrophiques peuvent s'observer. Le diagnostic est avant tout clinique reposant sur les circonstances de survenue, l'intensité du tableau local et l'incubation courte de quelques heures. Il peut être confirmé par la mise en évidence de *Pasteurella multocida*, bacille à Gram négatif, après écouvillonnage de sérosité ou du pus et par hémoculture. Le traitement utilise l'amoxicilline ou la doxycycline pendant 7 à 10 jours.

2.1.2. Maladies des griffes du chat

2.2. Morsures de rongeurs

2.2.1. Tularémie

Due à *Francisella tularensis*, bacille à Gram négatif, l'infection tularémique est présente chez de nombreux rongeurs et lagomorphes. Elle se manifeste chez l'homme, après une incubation moyenne de 7 jours, par une ulcération douloureuse avec suppuration au point de morsure et adénopathie satellite dans un contexte fébrile (photo 1). Plus rares sont les formes septicémiques avec complications viscérales, notamment pulmonaires.

Photo 1. Ulcération de tularémie

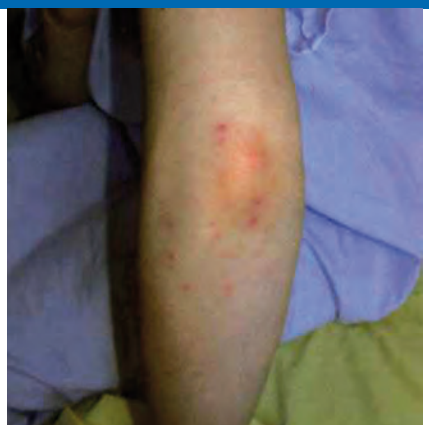


Le diagnostic repose sur la sérologie et la PCR. Le traitement consiste à administrer de la doxycycline (200 mg/j) ou de la ciprofloxacine (500 mg x 2/j), associées à un aminoside pendant 14 jours.

2.2.2. Sodoku

Transmis par la morsure de rat en Asie, du à *Spirillum minus*, le sodoku se manifeste après 2 à 3 semaines d'incubation par un chancre d'inoculation ulcéro-nécrotique avec adénopathie satellite, exanthème généralisé, céphalées, fièvre (photo 2). Des endocardites sont décrites. Des évolutions fatales en l'absence de traitement sont connues.

Photo 2. Lésions cutanées de sodoku



Le traitement fait appel à l'amoxicilline (2 g/j pendant 7 jours) ou la doxycycline (200 mg/j pendant 7 jours).

2.2.3. Streptobacillose (ou Haverillose)

Transmis par la morsure de rat sauvage en Amérique, du au *Streptobacillus moniliformis*, l'haverilliose se manifeste après une semaine d'incubation par une éruption généralisée avec arthromyalgies (photo 3). Des endocardites, pneumonies, méningo-encéphalites sont rapportées.

Photo 3. Lésions cutanées de streptobacillose



Le traitement repose sur l'amoxicilline ou la doxycycline.

2.2.4. Leptospiroses

Si le principal mode de transmission de la leptospirose est la transmission de leptospires par les urines de rongeurs à travers une peau lésée ou une muqueuse lors d'une baignade en rivière, une morsure de rongeur peut être contaminante.

3. Conduite à tenir en cas de morsure par mammifères

3.1. Prise en charge locale de la plaie

Les morsures animales sont des plaies contuses et potentiellement infectées. Elles nécessitent un lavage abondant au sérum physiologique ou à l'eau savonneuse puis l'application d'un antiseptique (ammonium quaternaire, dérivé iodé, chlorhexidine). Les berges souillées sont parées, les zones de nécrose sont excisées. L'exploration recherche

une lésion tendineuse, artérielle ou nerveuse. L'importance de l'atteinte cutanée rend la fermeture dans des conditions d'asepsie parfois difficile. La suture est contre indiquée pour les plaies profondes ou vues tardivement. Les plaies de la face doivent être suturées ou au moins rapprochées par des points séparés pour des motifs esthétiques. L'antibiothérapie préemptive, c'est-à-dire au moment de la consultation initiale, n'est indiquée que dans certaines situations :

- morsures à haut risque septique : plaies profondes et délabrées, atteinte articulaire ou osseuse, prise en charge tardive (> 24 h) ;
- morsures de la main et morsures suturées de la face ;
- terrain à risque (diabète, éthylisme, splénectomie…).

L'association amoxicilline - acide clavulanique est prescrite pour une durée de 7 jours. En cas d'infection patente, de morsure vue tardivement, l'antibiothérapie est prolongée de 10 à 15 jours. En cas d'allergie aux bêtalactamines, la doxycycline est prescrite. Les risques évolutifs sont dominés dans l'immédiat par les ténosynovites, phlegmons ou arthrites en cas d'absence, de retard ou d'inefficacité du traitement, et à distance par les syndromes algodystrophiques.

3.2. Prévention du tétanos

La prévention du tétanos est systématique. La couverture vaccinale de la population française est insuffisante avec plus de 20 % d'individus mal protégés. La définition du caractère tétanigène d'une plaie ne fait pas l'objet d'un consensus. Devant le caractère aléatoire de l'interrogatoire, l'utilisation d'un test rapide de détection des anticorps antitétaniques permet d'éviter des vaccinations et surtout des immunoglobulines inutiles et coûteuses. Cette procédure devrait justifier la révision des indications de la prévention antitétanique actuellement en vigueur (tableau 2).

Tableau 2. Modalités de prévention du tétanos chez l'adulte

Statut de la vaccination antitétanique	Morsures profondes ou multiples	Morsures minimes
Vaccination complète et certaine		
Dernier rappel < 20 ans (adultes < 65 ans) < 10 ans (adultes > 65 ans)	0	0
Dernier rappel > 20 ans (adultes < 65 ans) > 10 ans (adultes > 65 ans)	1 rappel vaccinal + 1 amp. d'immunoglobulines humaines anti-tétaniques (intérêt du test rapide)	1 rappel vaccinal
Vaccination absente, incomplète ou douteuse	1 injection vaccinale puis rappels à M1 et à M6 + 2 amp. d'immunoglobulines humaines anti-tétaniques (intérêt du test rapide)	1 injection vaccinale puis rappels à M1 et à M6

Recommandations aux voyageurs

Lors d'un séjour en pays tropical, la plus extrême prudence est requise vis-à-vis des animaux mordeurs et/ou venimeux. Mieux vaut ne pas s'en approcher, jouer avec eux ou les provoquer.

En cas de morsure ou de griffure, il faut immédiatement laver abondamment à l'eau savonneuse, puis désinfecter même si la plaie est de dimensions minimes. L'avis d'un personnel médical est ensuite indispensable pour juger de l'état cutané et décider de la conduite à tenir (soins locaux, risque rabique, antibiothérapie).

Etre à jour de sa vaccination antitétanique est primordial dans de telles circonstances.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/csr/delibepidemics/tularaemia/en/
http://emergency.cdc.gov/agent/tularemia/
http://www.cdc.gov/tularemia/

Envenimations

1. Introduction

L'envenimation résulte de la pénétration dans l'organisme d'une substance toxique à la suite d'une morsure ou d'une piqûre par un animal possédant un appareil vulnérant spécialisé. Pratiquement tous les groupes zoologiques comportent des espèces venimeuses qui peuvent être responsables d'une envenimation potentiellement mortelle (tableau 1).

Tableau 1. Animaux responsables d'accidents d'envenimation

Groupes zoologiques	Proportion des accidents	Proportion relative de décès et létalité spécifique	Régions à risques élevés
Insectes	80 %	6 % (0,03 %)	Cosmopolite
Serpents	12 %	90 % (3 %)	Asie du Sud et du Sud-Est, Maghreb, Moyen-Orient , Afrique subsaharienne, Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Scorpions	5 %	2 % (0,3 %)	Maghreb, Moyen-Orient, Mexique, Amérique du Sud, Inde, Afrique de l'Est et du Sud
Araignées	1 %	< 1 % (?)	Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Faune marine	2 %	< 1 % (?)	Océan Indien, Pacifique

2. Envenimations par serpents

Le risque est cosmopolite mais significativement plus élevé dans les régions tropicales. Il concerne essentiellement les jeunes hommes mordus au cours des travaux champêtres ; en conséquence, plus de 95 % des morsures ont lieu en zone rurale. Cependant, le développement des nouveaux animaux de compagnie (NAC) fait émerger un risque croissant de morsures par serpents venimeux hors de leur zone d'endémie, notamment dans les grandes métropoles comme Johannesburg, Mexico, Rio de Janeiro, São Paulo, Hong-Kong, Bangkok, Sydney, etc.

Trois familles sont responsables de la plupart des envenimations :

- les vipéridés (vipères et crotales) dont le venin est inflammatoire, hémorragique, nécrosant et parfois neurotoxique ;
- les élapidés (cobras ou najas, mambas, bongares, serpents corail, serpents marins) dont le venin est neurotoxique, rarement inflammatoire et nécrosant (certains cobras africains et asiatiques), exceptionnellement hémorragique (élapidés australiens) ;
- les atractaspididés, famille africaine et proche-orientale de serpents fouisseurs, responsables d'un petit nombre de morsures ; leur venin est discrètement inflammatoire, hémorragique et nécrosant, mais fortement cardiotoxique (bloc auriculo-ventriculaire et ischémie cardiaque).

2.1. Syndrome vipérin

Le plus souvent dû à une envenimation vipérine, ce syndrome peut s'observer après la morsure de certains élapidés. Il est constitué par un syndrome inflammatoire local important, souvent systémique, parfois associé à une nécrose tissulaire extensive.

Le syndrome inflammatoire est caractérisé par une violente douleur qui irradie vers la racine du membre et se prolonge plusieurs jours, un œdème dur et extensif, une ecchymose locale pouvant s'étendre autour de la morsure et une lymphangite associée à des adénopathies satellites (le venin diffuse dans l'organisme par voie lymphatique). La fièvre peut être présente, l'hyperleucocytose est élevée (jusqu'à 30 000 leucocytes par mm^3 de sang).

L'œdème peut conduire à une compression intracompartimentale pouvant entraîner un syndrome des loges et une ischémie musculaire risquant d'aboutir à des séquelles fonctionnelles graves. En pratique, cette éventualité est rare même lorsque l'œdème est important et prolongé. La surveillance de l'œdème comprendra donc, en l'absence de pouls en aval et lorsque cela est possible, une mesure des pressions intracompartimentales, un Doppler et une échographie des masses musculaires.

La nécrose peut apparaitre rapidement après la morsure (2 à 4 heures), quoique plus généralement elle progresse au cours des jours qui suivent la morsure. A la suite d'une morsure de vipéridé, la nécrose s'étend en surface et en profondeur entraînant un délabrement important (photo 1) ; elle se surinfecte souvent ou se complique d'une gangrène après le maintien d'un garrot. Les élapidés sont généralement responsables de nécroses superficielles, peu extensives ne laissant pas de séquelle fonctionnelle.

Photo 1. Nécrose de la main chez un enfant après morsure de vipère en Ouham-Pendé – République Centrafricaine
(Séverine Gras, Hôpital de Paoua, RCA)



2.2. Syndromes hémorragiques

Les syndromes hémorragiques sont consécutifs à l'action de plusieurs composants du venin :

- des métalloprotéases, ou hémorragines, qui endommagent l'endothélium vasculaire et provoquent une extravasation sanguine ;
- des activateurs de la coagulation sanguine (activateur de la prothrombine, enzyme thrombinique) qui vont provoquer la formation d'un caillot, souvent anormal, et la consommation des facteurs naturels de la coagulation ;
- des activateurs de la plasmine et des protéases qui vont entraîner une fibrinolyse primitive précoce.

Les troubles de la coagulation se traduisent d'abord par des signes biologiques (effondrement du fibrinogène et du taux de prothrombine, thrombopénie, apparition de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine) apparaissant 1 à 2 heures après la morsure. Sur le terrain, on a recours au test de coagulation sur tube sec (TCTS) qui consiste à vérifier la coagulabilité du sang par prélèvement d'un ou deux ml de sang dans un tube en verre : normalement le caillot se forme en 20 minutes. Après une morsure de vipère, le sang reste incoagulable ou le caillot est incomplet et friable au bout de 30 minutes.

Cliniquement, les altérations de l'endothélium vasculaire par les hémorragines se traduisent par des saignements locaux prolongés pouvant persister 10 à 12 jours après la morsure au niveau des traces de crochets, par des trainées de lymphangite le long du membre mordu, par un purpura plus ou moins étendu. Parfois les saignements surviennent au niveau des cicatrices récentes, voire des muqueuses. Enfin, les hémorragines sont à l'origine de phlyctènes volumineuses ainsi que de l'extension de l'œdème (photo 2).

Photo 2. Syndrome inflammatoire et hémorragique après morsure d'*Echis ocellatus* (Vipéridé) au Nord Cameroun
(Jean-Philippe Chippaux, Hôpital de Poli, Cameroun)



En outre, un syndrome hémorragique systémique, dû à la consommation des facteurs de la coagulation sanguine par les activateurs du venin, peut se manifester dans les heures ou les jours qui suivent la morsure par une afibrinogénémie et des hémorragies diffuses cutanées, muqueuses et/ou viscérales.

Quelques rares vipéridés, *Bothrops lanceolatus* de Martinique, *Daboia russelii* d'Asie du Sud et du Sud-Est, peuvent être responsables d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminé se compliquant d'infarctus viscéraux (cérébral, cardiaque, rénal, etc.) dont le pronostic est réservé en l'absence d'immunothérapie précoce.

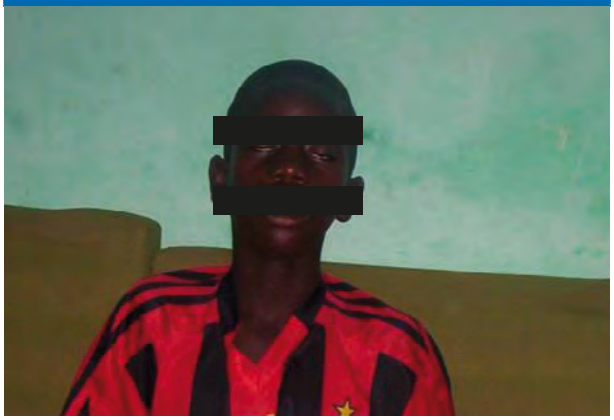
2.3. Syndrome cobraïque

Généralement lié à une morsure d'élapidé, on le rencontre également après la morsure de certains vipéridés.

La morsure d'élapidé est généralement indolore et dépourvue de signe inflammatoire. Dans les minutes qui suivent la morsure, apparaissent une anesthésie locale et des paresthésies à type de picotements ou de fourmillements qui remontent vers la racine du membre.

La paralysie flasque, parfaitement similaire à une curarisation, est progressive. Elle apparaît en une trentaine de minutes et débute par les nerfs crâniens. Elle commence par des acouphènes, des phosphènes et une dysgueusie. La ptôse palpébrale bilatérale est pathognomonique du syndrome cobraïque et s'accompagne d'une paralysie des masséters qui se traduit par un rictus (photo 3). Elle est suivie par une dysphonie, puis une dyspnée qui s'aggrave rapidement. En l'absence de traitement, la mort survient dans un tableau d'asphyxie due à la paralysie des muscles respiratoires, associée à une baisse de la vigilance mais sans restriction de la conscience.

Photo 3. Syndrome cobraïque après morsure de Naja en Guinée Forestière - République de Guinée
(Cellou Baldé, Institut Pasteur de Guinée, Kindia, Guinée)



Chez certaines espèces (bongares, élapidés marins et crotales américains), on peut observer des myalgies qui apparaissant dans l'heure qui suit la morsure ; une myoglobinurie massive, accompagnée d'une élévation spectaculaire des CPK, peut entraîner une insuffisance rénale 3 à 8 heures après la morsure.

Enfin, le syndrome muscarinique (sueurs abondantes, sialorrhée, larmoiement, myosis, douleur abdominale, diarrhée et vomissements) est observé en Afrique après une morsure de mamba (photo 4). Accompagné de fasciculations et de crampes douloureuses, il précède le syndrome cobraïque.

Photo 4. Syndrome cobraïque associé à un syndrome muscarinique après morsure de *Dendroaspis polylepis* en Guinée Forestière - République de Guinée
(Cellou Baldé, Institut Pasteur de Guinée, Kindia, Guinée)



La projection de venin dans l'œil est douloureuse ; elle déclenche une hyperhémie conjonctivale persistante et, parfois, l'apparition d'un chémosis. La douleur est intense et accompagnée d'une photophobie.

2.4. Immunothérapie

L'immunothérapie est le seul traitement étiologique connu. Elle utilise des anticorps spécifiques développés chez le cheval (exceptionnellement le mouton). L'utilisation de fragments d'immunoglobulines G ($F(ab')_2$) hautement purifiés limite considérablement le risque de choc anaphylactique (< 1 ‰ des patients). Les allergies, en principe bénignes, ou la maladie sérique sont peu fréquentes (< 5 % des patients), du moins lorsque le produit est correctement purifié et conservé.

L'administration sera effectuée le plus tôt possible après la morsure, toujours par voie veineuse (intraveineuse directe ou perfusion selon le degré de gravité et l'équipement). On utilisera un antivenin approprié (tableau 2), en fonction des disponibilités. La dose dépend de la gravité des symptômes, du retard de traite-

ment, de la spécificité et du titre protecteur de l'antivenin. Généralement la dose est croissante : 1 ampoule pour un syndrome inflammatoire quelle que soit son importance, 2 ampoules en présence de troubles de la coagulation, cliniques ou biologiques, 4 ampoules en cas d'envenimation à tropisme neurologique.

Tableau 2. Principaux sérums anti-ophidiens polyvalents

Région couverte	Nom de l'antivenin	Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]	Fabricant
Proche-Orient	Viper Venom Antitoxin, European®	*Vipera ammodytes, Vipera berus, [Vipera aspis, Macrovipera lebetina, Vipera ursinii, Montivipera xanthina]*	Institute of Immunology, Zagreb, Croatie
Proche-Orient	Viper FAV®	*Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes*	Sanofi Pasteur, Lyon, France
Proche-Orient	ViperaTab®	*Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes*	MicroPharm Ltd, Newcastle Emlyn, Grande Bretagne
Maghreb Moyen-Orient	Polyvalent Snake Antivenom®	*Bitis arietans, Cerastes cerastes, Echis carinatus, Echis coloratus, Naja haje, Walterinesia aegyptia, [Bitis gabonica, Naja melanoleuca]*	National Antivenom & Vaccine Production, Riyadh, Arabie Saoudite
Maghreb Moyen-Orient	Favirept®	*Bitis arietans, Cerastes cerastes, Echis leucogaster, Macrovipera deserti, Naja nigricollis, Naja haje*	Sanofi Pasteur, Lyon, France
Afrique subsaharienne	SAIMR Polyvalent Antivenom®	*Bitis arietans, Bitis gabonica, Hemachatus haemachatus, Naja annulifera, Naja melanoleuca, Naja nivea, Naja mossambica, Dendroaspis angusticeps, Dendroaspis jamesoni, Dendroaspis polylepis*	South African Vaccine Producers, Johannesburg, Afrique du Sud
Afrique subsaharienne	Inoserp Panafricain®	*Bitis arietans, Bitis gabonica, Echis leucogaster, Echis ocellatus, Echis pyramidum, Naja melanoleuca, Naja nigricollis, Naja haje, Naja pallida, Dendroaspis jamesoni, Dendroaspis jamesoni*	Inosan Biopharma, Madrid, Espagne
Amérique du Nord	CroFab (Polyvalent crotalid antivenom)®	*Crotalus atrox, Crotalus adamanteus, Crotalus scutulatus, Agkistrodon piscivorus*	Protherics Inc, Nashville, USA
Amérique du Sud et du Centre	Soro antibotropico-crotalico®	*Bothrops jararaca, Bothrops jararacussu, Bothrops alternatus, Bothrops neuwiedi, Bothrops moojeni, Crotalus durissus*	Instituto Butantan, São Paulo, Brésil
Amérique du Sud et du Centre	Polyvalent antivenom®	*Bothrops asper, Crotalus durissus, Lachesis stenophrys, [Atropoides nummifer, Cerrophidion godmani, Porthidium* sp., *Bothriechis* sp., *Agkistrodon bilineatus]*	Instituto Clodomiro picado, San José, Costa Rica

Tableau 2. Principaux sérums anti-ophidiens polyvalents			
Région couverte	**Nom de l'antivenin**	**Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]**	**Fabricant**
Amérique du Sud, du Centre et du Nord	Antivipmyn Tri®	*Crotalus* sp., *Bothrops* sp., *Lachesis* sp., *Sistrurus* sp., *Agkistrodon* sp.	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Amérique du Sud du Centre et du Nord	Coralmyn®	*Micrurus* sp.	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Asie du Sud	Snake Venom Antiserum I.P.®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Vins Bioproducts Ltd, Hyderabad, Inde
Asie du Sud	Snake Venom Antiserum I.P.®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Premium serums & vaccines pvt. Ltd, Pune, Inde
Asie du Sud	Polyvalent Snake Antitoxin Asia®	*Naja naja, Bungarus caeruleus, Daboia russelii, Echis carinatus*	Bharat Serums & Vaccines Ltd, Mumbai, Inde
Australie Pacifique	Polyvalent snake antivenom®	*Oxyuranus scutellatus, Acantophis antarticus, Notechis scutatus, Pseudechis autralis, Pseudonaja textilis, [Austrelaps superba, Oxyuranus microlepidotis, Pseudechis papuanus, Pseudonaja affinis, Pseudonaja nuchalis]*	CSL Limited, Parkville, Victoria, Australie
Australie Pacifique	Sea snake antivenom®	*Notechis scutatus, Enhydra schistosa,* [cet antivenin couvre de nombreuses espèces d'élapidés marins]	CSL Limited, Parkville, Victoria, Australie

Une évaluation clinique et si possible biologique seront faites 3, 6, 12 et 24 heures après la première injection, puis toutes les 24 heures. L'administration d'antivenin sera renouvelée en cas de persistance ou d'apparition de saignements (2 ampoules) ou de signes neurologiques physiques (4 ampoules).

Les hémorragies s'arrêtent généralement rapidement après l'administration d'antivenin. La réponse au traitement est plus incertaine en cas d'envenimation neurologique ou de nécrose.

2.5. Traitement symptomatique

La douleur sera traitée par des antalgiques choisis en fonction de son intensité : paracétamol, codéine, tramadol, morphiniques… En cas de persistance de la douleur ou d'échec des morphiniques, on envisagera une anesthésie loco-régionale.

Les anti-inflammatoires semblent peu efficaces. De plus, le risque d'aggravation du syndrome hémorragique contre-indique les anti-inflammatoires stéroïdiens. L'abstention apparaît donc préférable.

Les traitements substitutifs (transfusion sanguine, administration de plasma frais congelé, de plaquettes ou de culots d'hématies, fibrinogène) s'avèrent inefficaces et même contre-performants tant que l'immunothérapie n'a pas neutralisé le venin. Ils ne seront donc pratiqués que 30 minutes après l'administration d'antivenin approprié à dose suffisante.

L'indication chirurgicale est délicate. Devant un œdème imposant et l'absence de pouls distaux, on mesurera le bénéfice incertain d'une aponévrotomie par rapport aux risques élevés d'hémorragies et de surinfections. En effet, l'expérience montre que les interventions chirurgicales n'empêchent généralement pas les complications ischémiques et les séquelles esthétiques et fonctionnelles. Cependant en cas de nécrose, il est indispensable de faire appel à la chirurgie, souvent itérative.

La paralysie des muscles respiratoires nécessite une ventilation assistée qui peut se prolonger plusieurs semaines. L'administration de néostigmine a ses partisans mais reste très controversée ; en revanche, l'atropine soulage le syndrome muscarinique en cas d'envenimation par mamba.

Il sera toujours vérifié le statut vaccinal pour prévenir un tétanos.

3. Envenimations par scorpions

Le scorpionisme existe dans le monde entier mais connaît une exacerbation particulière dans quelques régions du monde (tableau 1).

L'ensemble de la population est concernée. Les piqûres prédominent à domicile, en période estivale et la nuit. Bien que plus fréquentes en zones rurales, une proportion importante survient en milieu urbain. Le jeune enfant est particulièrement vulnérable, ce qui explique que la plupart des décès sont observés chez les moins de 5 ans.

3.1. Clinique

L'envenimation évolue rapidement. La douleur est immédiate, intense, persistant jusqu'à 24 heures. Dans la majorité des cas, elle constitue le seul symptôme d'envenimation avec, parfois, une ecchymose et un œdème discret. Selon les auteurs, on distingue 3 ou 4 stades cliniques (tableau 3). La période critique se situe entre la troisième et la douzième heure, pendant laquelle le risque d'une aggravation (passage à un stade supérieur) est majeur. Les complications cardiovasculaires semblent plus fréquentes avec les scorpions de l'ancien monde (*Androctonus, Leiurus, Buthus*) et ceux d'Amérique du Sud (*Tityus*), alors qu'avec les espèces d'Amérique du Nord (*Centruroides*), ce seront davantage des complications neurologiques (agitation, convulsions) qu'il faut redouter.

On observe une hyperglycémie (≥ 2 g/l) et une hyperleucocytose (20 000 à 40 000 éléments/mm^3). L'élévation des CPK et de la troponine I sériques traduit le retentissement cardio-vasculaire de l'envenimation.

Tableau 3. Stades cliniques de l'envenimation scorpionique		
Stades	**Symptômes cliniques**	**Traitement**
I (= Ia)	Envenimation locale : douleur, ecchymose et œdème discrets	Antalgique, désinfection locale + surveillance constante
II (= Ib)	Envenimation bénigne : envenimation locale + agitation, fébricule, sueurs, nausées, variations de la pression artérielle dans les limites de la normale	Idem + traitement symptomatique Administration d'un antivenin à envisager surtout chez le jeune enfant
III (= II)	Envenimation grave : envenimation locale + syndrome muscarinique (sueurs, sialorrhée, vomissements, diarrhée, douleur épigastrique, bradycardie, encombrement pulmonaire), priapisme, hypotension, dyspnée	Idem Administration d'un antivenin fortement recommandée
IV (= III)	Envenimation mettant en jeu le pronostic vital : collapsus cardiovasculaire, œdème aigu des poumons, insuffisance cardiaque gauche avec réduction de la fraction d'éjection systolique, troubles de la conscience	Idem Réanimation, soins intensifs

3.2. Immunothérapie

L'administration de sérum antivenimeux doit être la plus précoce possible et uniquement par voie veineuse (tableau 4). La réponse au traitement est rapide (< 30 minutes, disparition des signes en 4 heures environ), ne nécessitant qu'exceptionnellement le renouvellement de l'administration d'antivenin. Elle permet de raccourcir significativement la durée d'hospitalisation (1 à 2 jours dans les envenimations graves au lieu de 5 à 10 jours avec le seul traitement symptomatique).

Tableau 4. Principaux sérums anti-scorpioniques			
Région couverte	**Nom du sérum antivenimeux**	**Espèces couvertes [Paraspécificité confirmée]**	**Fabricant**
Maghreb Moyen-Orient	Polyvalent Scorpion Antivenom®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus crassicauda, [Buthacus arenicola, Hottentotta minax, Buthus occitanus, Androctonus amoreuxi]*	National Antivenom & Vaccine Production, Riyadh, Arabie Saoudite
Maghreb Moyen-Orient	Inoscorpi®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus australis, Buthus* sp.	Inosan Biopharma, Madrid, Espagne
Afrique subsaharienne	SAIMR Scorpion Antivenom®	*Parabuthus transvaalicus*	South African Vaccine Producers, Johannesburg, Afrique du Sud
Asie du Sud	Scorpion Venom Antiserum®	*Leiurus quinquestriatus, Androctonus amoreuxi*	Vins Bioproducts Ltd, Hyderabad, Inde
Amérique du Nord	Alacramyn®	*Centruroides elegans, Centruroides noxius, Centruroides limpidus, Centruroides sculpturatus, Centruroides suffusus, Centruroides exilicauda*	Instituto Bioclon, Mexico, Mexique
Amérique du Sud	Soro antiscorpionico®	*Tityus bahiensis, Tityus serrulatus,* [nombreuses espèces de Tityus]	Instituto Butantan, São Paulo, Brésil
Amérique du Sud	Antiveneno Escorpion®	*Tityus trivitattus*	Instituto Nacional de Producción de Biológicos Carlos G. Malbran, Buenos Aires, Argentine

3.3. Traitement symptomatique

La douleur peut être atténuée par les antalgiques usuels (salicylés, paracétamol, codéine, tramadol, anesthésie locale lorsque la piqûre se situe à une extrémité) ou refroidissement local (filet d'eau, vessie de glace, réfrigérants).

L'insuffisance cardiaque sera traitée par sympathicomimétique (dobutamine).

L'œdème pulmonaire peut bénéficier d'antihypertenseurs comme la prazosine ou le captotril.

Les troubles neurologiques seront calmés par les benzodiazépines.

On assurera le maintien des grandes fonctions vitales : oxygénothérapie, remplissage vasculaire, surveillance continue des paramètres hémodynamiques, prise en charge des éventuelles complications.

4. Envenimations par araignées

Les morsures d'araignées sont rares bien que dans certaines parties du monde comme l'Amérique latine ou l'Australie, elles se révèlent relativement fréquentes. Elles ont généralement lieu à domicile. Selon l'espèce, différents syndromes sont observés relevant le plus souvent d'un traitement symptomatique. Toutefois, les envenimations graves doivent être traitées par immunothérapie.

4.1. Syndromes neurologiques

La morsure de *Latrodectus* (= veuve noire), araignée cosmopolite plus fréquente en Amérique et à Madagascar, est peu ou pas douloureuse et inflammatoire. Partant de la morsure et des ganglions lymphatiques proches du siège de la morsure, la douleur croit progressivement et s'étend à tout le corps jusqu'à devenir insupportable et entraîner une agitation pouvant aller jusqu'à des convulsions et des réactions psychiques (hallucinations, confusion, voire psychose). Elle s'accompagne d'une dyspnée et d'un syndrome muscarinique : sialorrhée, hypersudation, nausées, vomissements, douleur épigastrique et troubles de la déglutition.

Le traitement symptomatique comprend des myorelaxants centraux (méthocarbamol) et des benzodiazépines. L'analgésie par opiacés sera éventuellement proposée en cas de douleurs violentes.

L'envenimation par la mygale *Atrax robustus* en Australie se traduit par une douleur vive irradiante, un syndrome muscarinique associé à des fasciculations et crampes musculaires diffuses et une dyspnée qui peut évoluer vers un décès par asphyxie.

4.2. Syndromes nécrotiques

Les morsures de *Loxosceles*, araignée cosmopolite mais plus fréquente en Amérique, passent souvent inaperçues. Localement, l'œdème et l'érythème surviennent en quelques minutes. La douleur se développe tardivement en même temps qu'un œdème induré, entouré d'une zone ecchymotique, accompagné parfois d'un rash cutané, de fièvre et de céphalées. Une nécrose cutanée extensive se développe après deux ou trois jours chez plus de la moitié des patients (photo 5). La symptomatologie reste locorégionale chez 87 % des patients. Le loxoscélisme cutanéo-viscéral représente 13 % des cas. Il se traduit par une hémolyse intravasculaire avec un ictère, une oligurie suivie d'une hémoglobinurie et un état de choc. Ce tableau peut évoluer vers une insuffisance rénale aiguë. La nécrose locorégionale peut se compliquer et évoluer vers une rhabdomyolyse.

Le traitement symptomatique comporte une désinfection locale associée à des corticoïdes ou de la dapsone, puis éventuellement la chirurgie, une fois la nécrose stabilisée.

Photo 5. Nécrose par morsure de *Loxosceles*, Mexique
(Carmen Sánchez, Centro Medical Nacional « La Raza », IMMSS, México)



4.3. Immunothérapie

L'immunothérapie a un effet spectaculaire, calmant la douleur en quelques minutes et les autres symptômes en quelques heures.

Plusieurs antivenins contre *Latrodectus* sont fabriqués : Black Widow Spider Antivenin® (Merck, USA), Red Back Spider Antivenom® (CSL, Australie), Aracmyn Plus®, Instituto Bioclon, Mexique.

Les antivenins contre *Loxosceles* sont fabriqués en Amérique latine : Anti-aracnídico®, Instituto Butantan et Reclusmyn®, Instituto Bioclon, Mexique. Ce dernier est préparé à partir d'une enzyme recombinante.

Avant l'utilisation de l'antivenin contre *Atrax robustus*, (Funnel-Web Spider Antivenom®, CSL, Australie), la mortalité par morsure était élevée.

5. Piqûres d'insectes

Les piqûres d'insecte sont fréquentes sous toutes les latitudes. Elles exposent à deux sortes de risques : l'allergie, quel que soit le nombre de piqûres si le sujet a été sensibilisé au venin, et l'envenimation en cas de piqûres multiples, même en l'absence de sensibilisation préalable.

En outre, le contact avec certaines chenilles tropicales (*Lonomia* sp. en Amérique du Sud) peut provoquer des envenimations systémiques graves.

5.1. Allergies

Il s'agit d'une hypersensibilité de type I immédiate dont la manifestation la plus grave est le choc anaphylactique, potentiellement mortel. Généralement, les troubles cliniques se limitent au grade I (érythème, urticaire) et II (chute de la pression artérielle, tachycardie, dysphagie, toux, dyspnée). Les grades III (défaillance multiviscérale) ou IV (arrêt circulatoire, spasme bronchique, œdème aigu du poumon) sont rares.

5.2. Envenimations

Le diagnostic est orienté par le nombre de piqûres qui doit être supérieur à plusieurs dizaines, sauf dans le cas de certaines guêpes (frelons) qui peuvent entraîner des envenimations à partir de 10 ou 20 piqûres chez le jeune enfant.

Cliniquement, en dehors du syndrome inflammatoire plus marqué, la symptomatologie est similaire à celle d'une allergie de grade III, voire IV. De plus, 24 à 48 heures après les piqûres, peut survenir une insuffisance rénale aiguë.

Le venin de *Lonomia* contient plusieurs substances agissant sur la coagulation sanguine. Le contact est douloureux et des ecchymoses apparaissent immédiatement autour de la zone de contact, puis s'étendent rapidement. Un syndrome hémorragique systémique survient en quelques heures. Il peut se compliquer par une insuffisance rénale et/ou des hémorragies cérébrales invalidantes ou fatales.

5.3. Prise en charge

Le traitement du choc anaphylactique est l'adrénaline (0,3 à 0,5 mg) en intramusculaire. Les atteintes de grade I et II relèvent des antihistaminiques ou des glucocorticoïdes.

Le traitement de l'envenimation ne sera pas très différent de celui des allergies de grade I et II ; on favorisera la diurèse tout en surveillant l'équilibre électrolytique. Un antivenin contre le venin d'*Apis mellifera* est en cours de développement au Brésil, en raison des fréquentes attaques d'abeilles africanisées (variété d'abeilles résultant du croisement d'abeilles européennes et africaines effectué au Brésil en 1956 pour améliorer leur productivité et leur résistance).

En cas d'envenimation par *Lonomia*, l'utilisation d'aprotinine et d'acide-aminocaproïque est controversée en raison de résultats contradictoires. En revanche, les traitements substitutifs (plasma frais congelé, culot globulaire, fibrinogène) se sont révélés inefficaces. Il existe un sérum anti *Lonomia* (Instituto Butantan, Brésil) qui semble efficace s'il est administré précocement (moins de 48 heures), c'est-à-dire avant l'apparition des complications.

6. Envenimations par la faune marine

La faune marine est très diversifiée et plusieurs groupes zoologiques peuvent être impliqués dans une envenimation. Dans tous les cas, il convient de sortir la victime de l'eau et de lui enlever sa combinaison de plongée s'il en porte une.

6.1. Envenimations par poissons

De nombreux poissons (rascasse, poisson-pierre, poisson-chat) sont pourvus d'arrêtes vulnérantes capables d'inoculer un venin. Les raies ont un aiguillon à la base de la queue.

La douleur est immédiate, rapidement intense. Avec les raies sud-américaines, elle peut même être syncopale. La plaie est pâle, indolore et entourée d'une zone ecchymotique hyper algique. Un œdème s'y adjoint très rapidement. Les signes généraux ne sont pas spécifiques : vertiges, malaise général et syndrome vagal conséquence de la douleur. Le risque vital concerne essentiellement les enfants.

Le traitement le plus efficace est de provoquer un choc thermique : après avoir chauffé sans le brûler le siège de la piqûre (cigarette, sèche-cheveux à quelques centimètres de la plaie en fonction de la tolérance du patient) on applique une source de froid (glace, récipient glacé).

Il existe un antivenin contre les piqûres de poisson-pierre (Stonefish Antivenom®, CSL, Australie). Cependant, il est très difficile de s'en procurer et il est cher.

6.2. Envenimations par méduses

Le contact avec les filaments d'une méduse est un accident fréquent le long de la plupart des côtes.

Il se manifeste par une décharge électrique puis une brûlure persistante. En général, l'érythème est immédiat et limité aux zones de contact avec les filaments (photo 6). L'évolution spontanée se caractérise par un retour à la normale en quelques heures, quelquefois suivie par l'apparition de phlyctènes, puis de nécrose, souvent avec une cicatrisation de mauvaise qualité (lésions pigmentées définitives).

Photo 6. Brûlure par méduse, Sénégal
(Jean-Philippe Chippaux, Centre IRD de Hann, Dakar, Sénégal)



Certaines méduses du Pacifique ou de l'Océan Indien provoquent des envenimations systémiques associant réactions inflammatoire et adrénergique. L'envenimation débute par une douleur intense accompagnée d'une réaction inflammatoire. Puis, en quelques minutes surviennent un collapsus cardio-vasculaire par vasodilatation et une insuffisance cardiaque aiguë aboutissant à une asystolie pouvant évoluer vers une apnée brutale, un œdème aigu des poumons et, ultérieurement, une insuffisance rénale aiguë.

Le traitement vise à enlever les tentacules avant qu'elles n'aient injecté leur venin. Après rinçage abondant à l'eau de mer pour éviter l'éclatement des cellules urticantes par choc osmotique, on saupoudre les lésions de sable sec qui piégera les cellules venimeuses. L'emplâtre constitué par le sable humide sera raclé délicatement à l'aide d'un carton souple. Les plaies seront désinfectées et traitées localement par topique cicatrisant. En Australie, il existe un antivenin (CSL Box jellyfish antivenom®, CSL, Australie) contre *Chironex fleckeri* et *Chiropsalmus quadrigatus* (guêpes de mer).

6.3. Envenimations par cônes

Les cônes sont des coquillages très appréciés des collectionneurs et la piqûre survient lors de leur collecte, le plus souvent en plongée.

La lésion est punctiforme, entourée d'un érythème se transformant rapidement en ecchymose circonscrit par un œdème local. La paresthésie locale (engourdissement, brûlure) s'étend à tout le membre, voire à l'ensemble du corps. L'atteinte neurologique est caractérisée par une incoordination motrice suivie d'une paralysie progressive avec atteinte des nerfs crâniens, évoluant vers une paralysie diaphragmatique en une ou deux heures. La convalescence peut durer 3 semaines.

Le venin est thermostable et le traitement est symptomatique.

7. Conclusion

Les envenimations génèrent une angoisse chez la victime et son entourage, et parfois jusqu'au personnel soignant souvent désemparé faute d'expérience et de protocole thérapeutique simple. Il faut rappeler la grande fréquence des morsures de serpents sans inoculation de venin et des envenimations sans gravité quelle que soit l'espèce responsable.

Les techniques de réanimation moderne ont considérablement amélioré le pronostic vital. Des progrès restent à faire néanmoins dans la prise en charge des lésions locales qui évoluent encore trop souvent vers des séquelles invalidantes.

Les envenimations patentes bénéficieront d'une immunothérapie chaque fois que cela sera possible. Les antivenins actuels sont efficaces et remarquablement bien tolérés, ce qui permet des indications et une utilisation très larges.

Recommandations aux voyageurs

Des sérums antivenimeux sont disponibles dans de nombreux pays tropicaux en cas de morsures par des serpents ou des piqûres par des scorpions ou des araignées. Leurs indications sont bien codifiées en fonction des espèces venimeuses et leur usage sans discernement par les voyageurs eux-mêmes n'est pas recommandé. De plus, ces vaccins sont à conserver au frais (+ 4 degrés), ont une durée de validité limitée et sont rapidement altérés par la température ambiante.

Envenimations par serpents

Sauf imprudence, le voyageur est très peu exposé au risque de morsures de serpents qui vivent essentiellement en zones rurales. Toujours éclairer son chemin si nécessité d'une marche nocturne, porter des chaussures fermées ou mieux, montantes, faire du bruit avec un bâton. De jour, ne pas explorer des excavations du sol ou des arbres.

Envenimations par scorpions

Les scorpions chassent la nuit en ne piquant que s'ils sont dérangés ou surpris. Ne pas déplacer de façon intempestive les pierres avec les mains ou les pieds nus. En cas de bivouac, inspecter les tapis de sol des tentes, secouer énergiquement les chaussures et les vêtements avant de s'habiller, sinon les placer dans un sac ou un container étanches.

Envenimations par araignées

En zone exposée, il faut dormir sous moustiquaire car les araignées sont surtout actives la nuit. Bien éclairer les latrines.

Envenimations par insectes

Au-delà des réactions allergiques qui peuvent être traitées par un antihistaminique (cétirizine ou ZYRTEC®) ou un glucocorticoïde (prednisolone ou SOLUPRED®) ; les envenimations vraies nécessitent, en cas de choc anaphylactique, l'appoint d'adrénaline (0,3 à 0,5 mg) en intramusculaire (ou sous-cutanée), type ANAHELP® (conservation au réfrigérateur ou, 2 à 3 semaines à température ambiante, à l'abri de la lumière).

En particulier, le voyageur se connaissant allergique à des piqûres d'insectes, doit veiller à la présence de ces médicaments dans sa trousse médicale.

Envenimations par la faune marine

Interroger les habitants et particulièrement les pêcheurs locaux sur les dangers possibles. Marcher chaussé en eau profonde ou sur les récifs pour éviter les piqûres des poissons venimeux, cachés. Eviter les blessures par coraux et le contact avec les méduses.

Les cônes vivants doivent tous être considérés comme suspects bien qu'inégalement venimeux. S'abstenir de les manipuler.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Envenimations en général :
http://www.toxinology.com/

Sur les serpents :
http://www.emedicinehealth.com/snakebite/article_em.htm
http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/

Sur les scorpions :
http://emedicine.medscape.com/article/168230-overview

Sur la faune marine :
http://www.ncemi.org/cse/cse1022.htm

Infections de la peau et des tissus mous

1. Infections cutanées bactériennes

Les dermatoses bactériennes sont le plus souvent d'origine streptococcique ou staphylococcique mais elles peuvent être dues à de très nombreux autres genres et espèces (tableau 1). Ces pyodermites sont les plus communes des dermatoses infectieuses en milieu tropical. Elles sont d'origine streptococcique ou staphylococcique. Schématiquement, on peut distinguer les infections à point de départ folliculaire, plutôt d'origine staphylococcique et les infections non folliculaires, d'origine streptococcique ou staphylococcique.

Elles sont à différencier des exanthèmes fébriles, phénomènes vasculaires ou immunitaires en relation avec des infections générales plus souvent virales que bactériennes. Au cours des bactériémies, des pustules cutanées peuvent être observées et la bactérie en cause peut y être identifiée (voir les chapitres « Syndromes septique, choc septique, bactériémie » « Endocardites infectieuses » et « Méningites »).

Tableau 1. Agents pathogènes responsables des infections cutanées bactériennes localisées (mycobactéries et IST exclues)

Infections cutanées	Bactérie(s) responsable(s)
Impétigo	Streptocoques du groupe A et/ou *S. aureus*
Folliculite superficielle Folliculite profonde	*S. aureus* +++ ; BGN dont colibacilles (modifications flore cutanée) ; *Pseudomonas aeruginosa* (nosocomial)
Furoncle, anthrax, sycosis	*S. aureus*
Ecthyma	Streptocoques du groupe A, *S. aureus*
Érysipèle	Streptocoques du groupe A
Dermohypodermite bactérienne Fasciite nécrosante	Streptocoques (A, B, C, anaérobies), *S. aureus*, BGN (immunodéprimé, enfant)
Gangrène gazeuse	Anaérobies : *Clostridium perfringens, Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus*…
Lymphangite	Streptocoques du groupe A ou *S. aureus*
Érysipéloïde (maladie du rouget du porc)(2)	*Erysipelothrix rhusiopathiae*
Charbon(1,2)	*Bacillus anthracis*
Pasteurellose : ulcération, fistulisation, cellulite, lymphangite, nécrose, abcès	*Pasteurella multocida, P. canis*
Mycétome(1)	Agents des mycétomes
Tréponématoses(1) : pian, bejel (ou tréponématose endémique), carate (ou pinta)	Tréponèmes : *T. pallidum pertenue* (pian), *T. pendemicum* (bejel), *T. carateum* (carate)
Abcès cutané, ulcères, cellulites, lymphangite nodulaire	*Nocardia* sp.
Diphtérie cutanée Érythrasma Cellulites, purpura, abcès, nécrose	*Corynebacterium diphteriae* *Corynebacterium minutissimum* *Corynebactéries* du groupe JK
Infections localisées et lésions surinfectées. Morve	*Pseudomonas aeruginosa* *Pseudomonas mallei*

(1) Répartition géographique limitée ; (2) Maladie d'inoculation

1.1. Impétigo

L'impétigo est une infection cutanée non folliculaire, contagieuse et auto-inoculable. Le streptocoque en reste la cause majeure mais le staphylocoque joue un rôle de plus en plus prépondérant. Le diagnostic repose sur la notion de contage et les caractères sémiologiques des lésions. Les lésions élémentaires initiales sont des bulles éphémères à contenu clair, de moins de trois centimètres de diamètre. Elles évoluent vers des pustules flasques puis, en quelques heures, vers des érosions suintantes, superficielles, bien limitées par une collerette périphérique, et qui se recouvrent progressivement de croûtes jaunâtres (typiquement «mélicériques», c'est-à-dire ayant la couleur du miel), peu épaisses (photo 1). Des éléments d'âge différent coexistent. Elles siègent le plus souvent au visage et aux membres inférieurs. Elles guérissent sans laisser de cicatrices.

Dans l'impétigo présumé streptococcique, le but du traitement est de faire disparaître les lésions qui n'ont pas tendance à la guérison spontanée ainsi que de prévenir les affections post-streptococciques qui sont toutefois statistiquement rares : érythème noueux, glomérulonéphrite aiguë ; le rhumatisme articulaire aigu complique les angines streptococciques. Le traitement antibiotique adapté de l'impétigo streptococcique limite également la dissémination au sein d'une communauté.

Photo 1. Impétigo orificiel
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



1.2. Impétiginisation

Elle désigne la surinfection de dermatoses prurigineuses ou érosives. Toutes les dermatoses prurigineuses, notamment la gale sarcoptique ou filarienne (onchocercose), de nombreuse dermatoses érosives comme la varicelle ou l'eczéma, mais aussi des dermatoses minimes comme la bourbouille peuvent se surinfecter et réaliser une pyodermite (photo 2). Le staphylocoque est la principale bactérie en cause mais le streptocoque est parfois en cause.

Photo 2. Pyodermite végétante



1.3. Ecthyma

L'ecthyma est un impétigo creusant le derme. Il est d'origine surtout en principe streptococcique. C'est une ulcération recouverte d'une croûte épaisse, noirâtre, reposant sur une base inflammatoire, située habituellement au niveau des membres (photo 3). Une antibiothérapie antistreptococcique est nécessaire pour éviter une extension.

Photo 3. Ecthyma
(M. Develoux, CHU St Antoine, Paris)



1.4. Lymphangite

La lymphangite est une inflammation des canaux lymphatiques, très habituellement d'origine streptococcique. Elle complique une lésion cutanée (impétigo, ecthyma…) située dans le territoire de drainage lymphatique. Elle se manifeste par un cordon érythémateux et douloureux allant de la périphérie d'un membre vers la racine, parfois associé à de la fièvre et à une adénite localisée (photo 4). Le traitement est une antibiothérapie antistreptococcique (plus ou moins anti staphylococcique).

Photo 4. Lymphangite



1.5. Folliculites

Ce sont des infections des follicules pilo-sébacés, le plus souvent staphylococciques. Elles peuvent siéger sur tout le tégument mais atteignent avec prédilection les régions des poils épais. La folliculite superficielle se manifeste par une pustule centrée par un poil et reposant sur une base érythémateuse (photo 5).

Photo 5. Folliculite de la face



1.6. Furoncle

Le furoncle est une infection folliculaire, profonde, nécrosante, d'origine staphylococcique. Il débute comme une folliculite aiguë profonde mais la nécrose du follicule pilo-sébacé aboutit en quelques jours à la formation du «bourbillon» : concrétion jaune et nécrotique, initialement adhérente qui s'élimine spontanément pour faire place à une ulcération profonde puis à une cicatrice déprimée définitive. Le traitement est local (photo 6). Un traitement anti staphylococcique oral est indiqué dans certains cas : immunodéprimé, localisation au visage, diabétique, valvulopathie...

Les furoncles de la région médio-faciale, en dedans d'une ligne allant de l'angle externe de l'œil à la commissure labiale, exposent à une cellulite de la face voire à une gravissime staphylococcie maligne de la face, avec thrombose des sinus caverneux. Une septicémie à staphylocoques peut donc compliquer les furoncles manipulés.

Photo 6. Furoncle du genou



1.7. Anthrax

L'anthrax est un agglomérat de plusieurs furoncles ; il se manifeste par une tuméfaction étendue très inflammatoire, parsemée de nombreuses pustules en pomme d'arrosoir (photo 7). L'anthrax s'accompagne de signes généraux (fièvre, frissons, altération de l'état général), de signes locaux (rougeur, douleur, chaleur) intenses. Il relève d'un traitement médical anti-staphylococcique parfois complété d'un geste chirurgical.

Photo 7. Anthrax



1.8. Furonculose

La furonculose est caractérisée par la survenue chronique et récidivante de furoncles. Elle implique la recherche de facteurs favorisants généraux (diabète +++, VIH) et/ou locaux, d'un portage chronique cutané et/ou muqueux (narines, anus) de *S. aureus* chez le patient voire dans son entourage familial proche. La dissémination des germes se fait par auto ou hétéro-inoculation à partir des mains. Le traitement est long et relève d'une antisepsie de la peau, du lavage des mains et de la décontamination des gîtes microbiens.

1.9. Abcès « chauds » sous-cutanés

L'abcès est une tuméfaction sous-cutanée inflammatoire marquée par l'apparition d'une douleur intense, pulsatile et insomniante. Le traitement est avant tout chirurgical, complété par une antibiothérapie antistaphylococcique. Le panaris est un abcès de la pulpe d'un doigt après inoculation septique de staphylocoques nécessitant un traitement chirurgical afin d'éviter son extension (phlegmon des gaines) et des séquelles.

1.10. Abcès « froids » sous-cutanés

La ponction permet de rechercher des bacilles alcoolo-résistants, des levures d'histoplasme à l'examen direct et en culture : mycobactéries, Nocardia et histoplasmes (voir les chapitres « Tuberculose », « Actinomycoses et nocardioses », « Mycoses profondes tropicales »).

2. Infections de la peau et des tissus mous par inoculation

(voir le chapitre « Infections par inoculation »).

3. Dermohypodermites et myosites bactériennes

- Ces infections bactériennes, dites aussi des tissus mous, intéressent la peau profonde (dermohypodermites), les fascias et les muscles. La gravité varie largement selon le type d'atteinte, le germe et sa virulence, l'hôte et le terrain. On oppose les dermohypodermites « non nécrosantes » : érysipèles et cellulites communes, guérissant avec un traitement antibiotique simple, et celles plus rares mais plus graves dites « nécrosantes » : cellulites, fasciites (photo 8), myonécrose qui engagent le pronostic vital et relèvent d'une approche médico-chirurgicale. Ces différents types d'atteinte peuvent se chevaucher ou se succéder.
- Les caractères distinctifs sont résumés dans le tableau 2. Parmi les infections nécrosantes, il existe plusieurs types qui sont résumés dans ce tableau.
- La porte d'entrée peut être une abrasion cutanée minime (intertrigo, piqûre d'insecte) ou une effraction plus nette comme une plaie traumatique ou chirurgicale. Plus rarement, le germe peut gagner les tissus par bactériémie.
- Le diagnostic est essentiellement clinique. Les prélèvements microbiologiques sont d'un rendement assez faible : 20 à 30 % d'isolement pour les ponctions à l'aiguille et biopsies cutanées et pour les hémocultures les taux varient selon les tableaux et les germes en cause (< 5 % d'isolements dans les érysipèles et cellulites communes).
- Le traitement antibiotique doit, dans les infections nécrosantes, absolument être associé à la chirurgie précoce. Le choix antibiotique est fonction de la clinique et du germe suspecté. Le tableau 3 résume les recommandations 2005 de l'IDSA.
- Ces différentes infections des tissus mous ont une présentation clinique et une évolution indépendantes de la géographie. Certaines infections et certains germes se rencontrent plus fréquemment voire exclusivement en zone tropicale avec pour déterminisme particulier l'environnement, l'exposition ou le terrain de l'hôte.
- Les infections à germes spécifiques comme *Burkholderia pseudomallei*, *Mycobacterium ulcerans*, *Bacillus anthracis* font l'objet de chapitres spécifiques (voir les chapitres « Mélioïdose », « Ulcère de Buruli » et « Charbon »).

Photo 8. Fasciite nécrosante
(Ph. Beurrier, CHU d'Angers)



Tableau 2. Infection des tissus mous : non nécrosantes versus nécrosantes		
	Infections non nécrosantes Erysipèle, cellulite simple	**Infections nécrosantes** Cellulite, fasciite, gangrène gazeuse
Fièvre	variable	présente ou hypothermie
Syndrome toxique (tachycardie, choc)	absent	marqué
Douleur	au palper seulement	sévère
Sensibilité cutanée	vive	hypoesthésie
Chaleur du membre	nette	absente : peau froide
Couleur de la peau	rouge	blafarde à bronze
Nécrose	absente	présente
Œdème	marqué (peau d'orange)	variable
Bulles	absentes ou superficielles, contenu clair	variables
Crépitation	absente	présente (gangrène)
Progression locale	lente (en jours)	rapide (en heures)
Chirurgie	non indiquée	urgente, large, décisive

Tableau 3. Caractéristiques des infections nécrosantes des tissus mous				
	FN et Gangrène à streptocoque	**FN polymicrobienne (de Meleney)**	**FN à *Clostridium***	**Gangrène gazeuse**
Douleur	intense	modérée	modérée	intense
Bulles nécrotiques	présentes	présentes	absentes	présentes + hémorragies +
Synd. toxique systémique	marqué (TSS)	variable	modéré	marqué
Progression	très rapide (1-3 jours)	lente (> 3 jours)	lente	très rapide
Présence de gaz	non	variable	oui	oui
Atteinte musculaire	possible (secondaire)	possible	non	majeure
Facteur de risque	chirurgie, varicelle, brûlure	plaie traumatique, chirurgie, artérite	plaie traumatique chirurgie	trauma pénétrant, crush, injection IM
Terrain	AINS	diabète	diabète	blessé, immuno-dépression
Microbiologie	*Strepto A, (Strepto B, C)*	Entérobactéries *Bacteroides* *Peptostreptococcus* Entérocoque	*Clostridium perfringens*	*C. perfringens (C. histolyticum, C. septicum)*
Antibiotiques (IDSA 2005)	Peni + Clinda	Ampi-Sulbact + Cipro + Clinda	Peni + Clinda	Peni + Clinda

FN : fasciite nécrosante ; TSS : toxic shock syndrome ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; Clinda : clindamycine ; Ampi-sulbat : ampicilline-sulbactam ; Cipro : ciprofloxacine.

3.1. Érysipèle

L'érysipèle est une inflammation localisée de la peau (dermohypodermite superficielle) siégeant au visage ou sur un membre (photos 9 et 10). L'aspect est celui d'un placard présentant tous les signes de l'inflammation locale aiguë, bien limité. La fièvre est fréquente. Elle est typiquement brutale, accompagnée de frissons et parfois de céphalées. Au visage, le placard inflammatoire est bien limité par un bourrelet périphérique dépassant souvent l'arête du nez ; on palpe des adénites prétragiennes. Aux membres inférieurs, l'érysipèle se développe autour d'une plaie, d'une ulcération localisée (parfois minime) ou, très souvent, a pour point de départ un intertrigo entre les orteils. Une lymphangite associée est fréquente et une adénite crurale possible.

L'agent infectieux est en règle *Streptococcus pyogenes*. L'antibiothérapie par la pénicilline est rapidement efficace (tableau 4).

Photo 9. Erysipèle de jambe



Photo 10. Erysipèle bulleux
(M. Develoux, CHU St Antoine, Paris)



Tableau 4. Infections des tissus mous : choix antibiotique (adapté de recommandations IDSA, 2005)

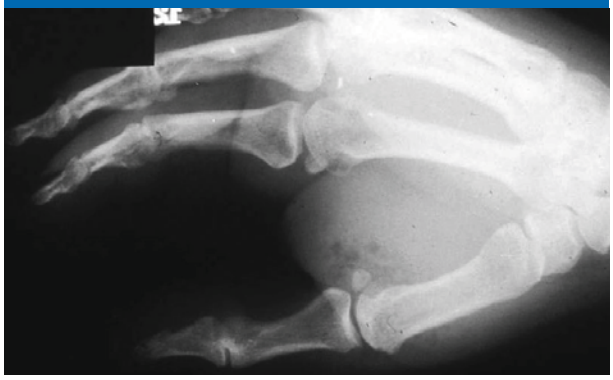
Infection à streptocoque (érysipèle)	Infection à staphylocoque (pyomyosite)	Infection à Clostridium (gangrène gazeuse)	Infection mixte (cellulite nécrosante de Meleney)
Penicilline G 2-4 million unités 6 x / 24 h Alternative : Clindamycine 600 mg 3 x / 24 h	Oxacilline 1-2 g 6 x / 24 h ou Cefazoline 1 g 3 x / 24h ou Clindamycine 600 mg x 3 / 24 h	Clindamycine 600-900 mg x 3 / 24 h + Penicilline G 2-4 million unités 6 x / 24 h	Amoxi-Clavulanique 1,5-3 g x 3 / 24 h + Clindamycine 600-900 mg x 3 / 24 h + Ciprofloxacine 400 mg x 2 / 24 h

3.2. Dermohypodermites profondes

- Les cellulites infectieuses sont également dues aux streptocoques, mais parfois à des anaérobies, des bacilles Gram négatif ou des staphylocoques. Elles sont caractérisées par la présence de signes locaux plus intenses et de signes généraux et peuvent évoluer vers la cellulite nécrosante. L'indication opératoire est immédiate quand sont présents des signes de choc et localement, nécrose cutanée escarrotique en carte de géographie, anesthésie cutanée, lividité ou cyanose du membre. En cours d'évolution, les signes qui témoignent de l'évolution « chirurgicale » d'une cellulite médicale sont l'extension des lésions sous antibiothérapie adaptée, l'apparition des signes de gravité, généraux ou locaux sus cités, la régression, incomplète sous antibiothérapie avec constitution de zones ramollies ou abcédées, et la persistance de la fièvre. Devant tout placard inflammatoire fébrile, il est donc utile de délimiter au feutre les contours de l'érythème et de tous les éléments sémiologiques atypiques (bulles, purpura) pour en surveiller l'évolution sous antibiotiques.

- La présence d'une crépitation sous-cutanée à la palpation, ou d'images aériques sous-cutanées à la radio (photo 11) témoigne de la présence de gaz et donc d'une infection par des germes anaérobies (cellulite à germes anaérobies, cellulite synergistique, gangrène gazeuse à *Clostridium perfringens*). Le diagnostic est clinique. Les hémocultures sont rarement positives. Les prélèvements locaux ne sont rentables que lorsqu'ils sont réalisés lors d'un geste chirurgical. L'antibiothérapie est une urgence. Elle implique l'hospitalisation et nécessite d'être débutée juste après les prélèvements. Elle varie selon la forme clinique et les antécédents allergiques à la pénicilline. Elle fait appel à la pénicilline G, à l'amoxicilline, aux macrolides ou aux synergistines en cas d'érysipèle, aux associations amoxicilline-acide clavulanique ou clindamycine-pénicilline en cas de dermohypodermite profonde, à l'oxacilline ou aux synergistines en cas de staphylococcie. Dès la disparition des signes locaux, le traitement parentéral peut être relayé par un traitement oral anti-streptococcique et/ou antistaphylococcique.

Photo 11. Gangrène gazeuse de la main : présence des gaz à la radiographie



3.3. Cellulo-lymphangite sur lymphœdème chronique

3.3.1. Physiopathologie

C'est avant tout la filariose lymphatique qui est concernée. Le lymphœdème chronique favorise les infections bactériennes dans le territoire de stase lymphatique quelle que soit la cause de celle ci : parasitaire, post infectieuse, cancéreuse, malformative ou encore due à la podoconiose. Cette dernière est une forme rarissime d'éléphantiasis non filarien des membres inférieurs, par fibrose lymphatique réactionnelle à la pénétration transcutanée de particules de silice du sol chez des paysans marchant pieds nus.

Les sujets atteints de lymphœdème chronique, et notamment de filariose symptomatique développent plusieurs fois par an des épisodes aigus de lymphangite, adénite et cellulite, plus ou moins associés entre elles (dermato-lymphangio-adénite) qui sont en règle dus à un streptocoque A ou à un staphylocoque, l'infection bactérienne étant favorisée par l'absence d'hygiène et la marche pieds nus. Ces épisodes aggravent la fibrose lymphatique et la stase en cercle vicieux et contribuent au développement de l'éléphantiasis.

3.3.2. Clinique

La porte d'entrée est distale et banale (intertrigo, plaie minime). Fièvre élevée et frissons sont habituels. Les lésions de lymphangite, de plaques érysipèloïdes ou de cellulite plus diffuse sont d'évolution ascendante, inflammatoires, douloureuses, majorant et durcissant l'œdème. La localisation aux membres est prédominante mais pas exclusive. En effet, les filaires obstruent avec une grande fréquence les lymphatiques du scrotum (dont témoigne l'hydrocèle), des organes génitaux ou des seins. Il en résulte par le même mécanisme des cellulo-lymphangites aiguës prenant des aspects d'orchite, de funiculite, de mastite. Ce tableau infectieux aigu est à distinguer de la lymphangite filarienne immune (réaction aux antigènes filariens) dans laquelle il n'y a ni fièvre ni frisson, mais une adénopathie, un cordon ou des nodules inflammatoires d'évolution descendante sur lesquels les antibiotiques sont alors sans effet. Les deux tableaux peuvent être associés.

3.3.3. Traitement

Des antibiotiques adaptés (pénicilline ou céphalosporine C1G ou C2G, ou macrolide ou clindamycine par voie orale) sont requis pour une durée de 10 jours. La récurrence fréquente des épisodes peut faire proposer une antibioprophylaxie ponctuelle type « pill in the pocket », ou au long cours par pénicilline ou macrolide oral ou injection mensuelle de pénicilline retard.

3.4. Plaies, cellulites et fasciites à germes hydrophiles

3.4.1. *Aeromonas hydrophyla*

Les *Aeromonas* sp (*A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. veronii*) sont des bacilles Gram négatifs, anaérobies facultatifs fréquemment retrouvées dans les eaux douces et saumâtres tropicales. Ils causent habituellement des maladies des poissons et des animaux aquatiques à sang froid.

Clinique

Chez l'homme, ils occasionnent des infections des plaies survenues dans l'eau ou souillées par l'eau lors d'activités ou travaux en milieu aquatique (pêche, transport). Ces infections de plaies peuvent évoluer rapidement en cellulite très inflammatoire voire bulleuse et nécrotique et plus rarement en fasciite nécrosante, myonécrose ou en lésions à distance de type ecthyma gangrenosum. La fièvre est habituelle. Les hémocultures sont négatives mais le germe peut être isolé de la porte d'entrée ou de pus. Le pronostic vital n'est généralement pas engagé sauf dans les formes nécrosantes. Mentionnons les anecdotiques cellulites à Aeromonas hydrophila transmises par application de sangsues à des fins de détersion biologique de plaies chroniques réfractaires.

Traitement

Les fluoroquinolones sont recommandées en première intention (ciprofloxacine 2 x 400 mg/jour pendant 10 à 14 jours) ; en alternatives : cotrimoxazole ou C3G. Un débridement chirurgical est souvent nécessaire.

3.4.2. *Vibrio vulnificus*

Bacilles Gram négatif, mobiles, halophiles, les *Vibrio* sp (*V. vulnificus*, *V. parahemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. damsela*) sont présents dans toutes les eaux du monde, eaux douces et marines, surtout les eaux tropicales chaudes (Floride, Hong Kong). Ils colonisent ou infectent les animaux marins, coraux et coquillages, notamment les huîtres (près de 100 % des spécimen peuvent héberger *V. vulnificus* ou *V. parahaemolyticus* en saison chaude).

Clinique et physiopathologie

Ces *Vibrio* sp sont responsables de trois tableaux toxi-infectieux bien distincts : gastro-entérite aiguë, infection des plaies, sepsis sévère à *V. vulnificus*.

Les **plaies en milieu aquatique**, chez des pêcheurs ou mareyeurs, peuvent se compliquer d'infection nécrosante type cellulite ou fasciite.

Le sepsis sévère à *Vibrio* est très particulier. La porte d'entrée est digestive, lors d'un repas d'huîtres ou crustacés consommés crus. L'incubation est courte (médiane 18 heures). Le développement du sepsis est rapide voire fulminant, avec fièvre, syndrome toxique, et cellulite ou fasciite nécrosantes par dissémination hématogène. Celles ci touchent les extrémités des membres de façon bilatérale et se présentent avec purpura, bulles hémorragiques et nécrose extensive (photo 12). Le terrain lui aussi est remarquable : la majorité des patients est porteuse d'une maladie hépatique chronique ou surcharge en fer (alcoolique, cirrhose, hémochromatose). Les facteurs de risque de moindre importance incluent le diabète, l'insuffisance rénale, la thalassémie, une corticothérapie. Les prélèvements cutanés et hémocultures sont ici généralement positifs. Le facteur pronostique majeur est le délai du geste chirurgical. La mortalité est de l'ordre de 50 % et > 80 % en cas de choc.

Photo 12. Cellulite à *Vibrio vulnificus*



Traitement

Il comprend les mesures de soins intensifs, l'intervention chirurgicale dès les premières heures (fasciotomie souvent itérative ou amputation selon l'état des membres) et les antibiotiques. En première intention sont recommandées les cyclines injectables (non disponibles dans tous les pays) en association avec le céfotaxime ou la ceftriaxone. La ciprofloxacine IV (2 x 400 mg/jour) a démontré une efficacité équivalente.

3.5. Gangrène gazeuse

3.5.1. Etiologie et physiopathologie

Clostridium perfringens, bacille anaérobie sporulé, Gram positif, tellurique et ubiquitaire est le principal agent de la gangrène gazeuse ou myonécrose traumatique. D'autres *Clostridium* et anaérobies, des streptocoques et des entérobactéries peuvent être en cause, notamment dans les gangrènes non traumatiques (injection de drogue, cancer du colon, artérite, hémopathies, neutropénie). Historiquement, la gangrène traumatique est célèbre pour sa haute létalité chez les blessés de guerre et par tremblement de terre. Les progrès de l'asepsie l'ont fait presque disparaître, mais elle reste présente dans les pays pauvres compliquant des blessures profondes laissées sans soins et des actes médicaux septiques (injection simple, avortement, chirurgie). Depuis la porte d'entrée, le germe se multiplie dans le tissus musculaire lésé (par traumatisme pénétrant ou crush syndrome) pour lequel il a un fort tropisme. Il y provoque une importante myonécrose avec production de gaz et d'une série d'exotoxines (phospholipase, collagénase, perfringolysine et autres). Ces dernières ont des effets systémiques tels que hémolyse et choc, et des effets locaux anti-inflammatoires et vasculaires avec vasoconstriction, hypo perfusion tissulaire, multiplication bactérienne et gène à la pénétration des antibiotiques. Un cas particulier est celui de la gangrène gazeuse *post abortum* avec endométrite et sepsis.

3.5.2. Clinique

L'incubation est courte de 1 à 3 jours. Une douleur intense (disproportionnée avec l'étendue visible des lésions) au pourtour de la plaie est le premier signe ; ce pourtour devient œdémateux, exsangue ; des bulles à contenu séro-sanguinolent apparaissent, puis la nécrose formant des zones bronze, puis violacées et noirâtres produisant un exsudat fétide contenant de nombreux *Clostridium* et peu ou pas de leucocytes. La présence de gaz peut être visible (dans l'exsudat) ou palpable avec crépitation autour de la plaie, un signe suggestif quoique relativement tardif. Elle peut être visualisée par une radiographie standard (photo 11). Le syndrome toxique altère sévèrement l'état général : fatigue extrême, faciès tiré et tachycardie, alors que la fièvre est modérée. La conscience est longtemps préservée. Le choc, l'ictère hémolytique, l'insuffisance rénale aiguë et les autres défaillances d'organes conduisent au décès. Au niveau de la région périnéo-scrotale, la gangrène de Fournier est secondaire à une folliculite, une fistule ou un cancer colo-rectal (photo 13).

Photo 13. Gangrène de Fournier



3.5.3. Diagnostic

Il est essentiellement clinique avec la triade douleur, crépitation et syndrome toxique. Les caractères distinctifs de la gangrène gazeuse et des autres infections nécrosantes sont résumés dans le tableau 2. L'examen microscopique direct de l'exsudat montre une absence de leucocytes et de nombreux bacilles Gram positifs à extrémités carrées disposés en file : la sensibilité de cet examen simple est de 86 %.

3.5.4. Traitement

En grande urgence, il consiste en un débridement chirurgical et une résection large de tous les tissus lésés ou suspects (résection jusqu'au saignement) et sans fermeture immédiate. En situation de guerre ou de tremblement de terre, l'amputation est souvent la seule réponse adaptée pour sauver un maximum de vies humaines. La mortalité globale est de l'ordre de 20 % avec soins précoces et appropriés, bien supérieure en leur absence. Le traitement antibiotique recommandé est une association de pénicilline G par voie IV (10 à 24 millions d'unités par jour chez l'adulte) et de clindamycine par voie IV ou orale (1 800 mg/jour chez l'adulte ou 20 à 30 mg/kg/jour) (tableau 4). L'activité antitoxique de celles-ci leur confère un avantage sur le métronidazole, ce dernier étant par ailleurs antagoniste de la pénicilline. L'oxygénothérapie hyperbare (100 % d'O_2 sous 3 atmosphères, 2 x 90 mn par jour, durée non consensuelle) est d'efficacité controversée et non disponible dans les pays pauvres.

3.6. Pyomyosite tropicale

3.6.1. Physiopathologie

La pyomyosite est définie par la présence d'abcès spontanés à pyogènes dans les grands muscles striés. Les *Staphylococcus aureus* (75 à 90 % des cas) ou les streptocoques A (10-15 %) sont le plus souvent en cause. D'autres streptocoques ou des entérobactéries le sont rarement. Les hémocultures ne sont positives que dans 20 à 30 % des cas.

Très fréquente en zone tropicale (jusqu'à 4 % des admissions dans certains pays d'Afrique), elle est en réalité, ubiquitaire et d'autres facteurs de risque sont bien documentés comme le diabète ou l'infection à VIH.

La physiopathologie est obscure. Sauf inoculation directe ou attrition traumatique, le tissu musculaire est en effet assez réfractaire à l'infection à pyogènes, même en cas de bactériémie (la myoglobine captant le fer au détriment de la croissance bactérienne). Un récent traumatisme ou un violent exercice musculaire est retrouvé dans 20 à 50 % des cas. Une fragilisation musculaire préalable par infection virale ou parasitaire est discutée.

3.6.2. Clinique

La pyomyosite survient à tout âge avec une prédilection pour les sujets jeunes (10 à 40 ans) et masculins (sex-ratio 1,5). Les grands muscles des membres et du tronc (quadriceps, fesses, psoas, deltoïde, biceps, grands droits, spinaux, pectoraux, etc.) sont les plus touchés avec souvent plusieurs groupes musculaires atteints (12 à 40 %). Le début ou phase pré suppurative est plutôt subaigu, avec fièvre et douleur localisée

sans inflammation locale évidente. La présentation est alors celle d'une fièvre aiguë indifférenciée. La phase suppurative fait suite après une à deux semaines : la douleur devient invalidante et la fièvre hectique avec frissons. Une tuméfaction dure et très douloureuse ne suggère une localisation musculaire que de façon relativement tardive. Elle reste souvent non visible (sans érythème) lorsque l'abcès intéresse un muscle profond comme les fessiers, psoas ou para spinaux de sorte que le diagnostic peut errer pendant des jours, ou des semaines. Les métastases septiques ou le sepsis sont rares.

3.6.3. Diagnostic

La phase initiale peut se prolonger, surtout si des antibiotiques ont été donnés à l'aveugle. La symptomatologie peut alors être trompeuse et les diagnostics différentiels sont nombreux : abdomen chirurgical (localisation aux psoas, grands droits, muscles pelviens), ostéomyélite, spondylodiscite, épidurite, radiculite, voire sarcome ou lymphome. La biologie oriente vers une infection bactérienne. En fait, l'examen décisif est l'échographie en visualisant le ou les abcès. L'imagerie par résonnance magnétique est la plus performante (supérieure au CT scanner) mais rarement disponible. La ponction écho guidée confirme le diagnostic et permet l'identification du germe et de sa sensibilité : toutefois, 15 à 25 % des prélèvements sont stériles.

3.6.4. Traitement

Le drainage chirurgical est indiqué. Il soulage immédiatement le malade et réduit le délai de guérison Des antibiotiques anti staphylococciques sont indiqués pour une durée 4 à 6 semaines (tableau 4). Si un streptocoque A est isolé, la pénicilline G ou A est suffisante. Pour les autres germes on se basera sur l'antibiogramme. En Asie du Sud Est, surtout chez les diabétiques, il faut considérer la mélioïdose qui requiert des antibiotiques particuliers (ceftazidime) et une durée de traitement de 20 semaines.

3.7. Noma

Le noma est une cellulite nécrosante bucco-faciale de haute gravité et spécifiquement tropicale. Il touche avec prédilection les jeunes enfants (1 à 4 ans) en état de malnutrition avancée et vivant dans un contexte d'extrême pauvreté et isolement. Il est d'ailleurs considéré comme un marqueur de pauvreté. Il sévit surtout en Afrique mais a été décrit en Amérique du sud, Afghanistan, Birmanie, Inde, Vietnam, Papouasie. Il a été également observé chez les adultes survivants des camps de la mort nazis et plus récemment chez les sujets infectés par le VIH. En 1998, l'OMS a estimé le fardeau à 140 000 cas par an, avec une mortalité de 79 %.

3.7.1. Physiopathologie

L'origine est polymicrobienne et non spécifique. Les anaérobies de la cavité buccale jouent un rôle important mais sans doute non exclusif. Il semble que la flore buccale des enfants avec malnutrition sévère soit différente de celle des enfants en bonne santé. Le rôle déclenchant des virus herpès, rougeole et CMV a été suggéré. Parmi de très nombreuses bactéries isolées, *Fusobacterium necrophorum* et *Prevotella intermedia* sont les mieux documentées. La microbiologie du noma est mal documentée faute de laboratoires à même d'isoler des anaérobies sur le terrain.

Le point de départ est bucco dentaire sous forme de gingivite ou stomatite ulcéro-nécrosante. Par un mécanisme mal connu, les lésions s'étendent et détruisent les tissus mous et ostéo-cartilagineux de la bouche et de la face.

3.7.2. Clinique

La présentation initiale ou noma aigu est celle d'un enfant avec malnutrition manifeste, fièvre, œdème facial, haleine fétide et stomatite ulcéreuse responsable de douleurs, d'hypersalivation et gène à l'alimentation. La caractéristique du noma est son potentiel destructeur : des zones de cellulite puis de nécrose noire et sèche se constituent rapidement, bien limitées par un sillon d'élimination et causant d'énormes destructions tissulaires et défiguration qui lui ont valu l'appellation de « *cancrum oris* » (photo 14). Des dents et mandibules complètement déstructurées sont exposées à travers de véritables « trous » dans les lèvres, le nez, les joues. Il en résulte des troubles de la phonation, de la mastication et de la déglutition aggravant la malnutrition déjà présente. L'aspect réalisé peut être qualifié d'« horrible » tant au stade actif que quelques mois ou années plus tard, au stade de séquelles défigurantes, source d'invalidité et stigmatisation. La mortalité est très élevée malgré le caractère loco régional et non systémique de l'infection.

Photo 14. Noma



3.7.3. Traitement

Au stade initial, un traitement antibiotique et des soins bucco-dentaires de propreté sont indiqués. Il n'y a pas de consensus sur le choix antibiotique qui va des monothérapies utilisant la pénicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique ou le métronidazole aux associations à large spectre. Le plus important, ce sont les mesures nutritionnelles à mettre en place comme dans une malnutrition aiguë de type kwashiorkor ou marasme ; associées aux anti-infectieux locaux et systémiques elles permettent de guérir un certain pourcentage d'enfants et de limiter les dégâts et les séquelles. Dans les faits, l'enfant est bien souvent vu au stade tardif de séquelles défigurantes.

3.8. Ulcérations cutanées bactériennes

- En milieu tropical, surtout chaud et humide, toute plaie traumatique (blessures, envenimation, piqûre d'insecte, brûlure, plaie par le corail…) a tendance a se surinfecter par des streptocoques et staphylocoques, des entérobactéries et des anaérobies et à se chroniciser. Le traitement des ulcéres repose sur l'utilisation d'antiseptiques, de pansements protecteurs et parfois d'antibiotiques en cas de cellulite débutante (voir paragraphe 3)
- L'**ulcère phagédénique** est un risque évolutif de ces plaies chroniques mal soignées. Siégeant surtout aux membres inférieurs cet ulcère chronique, suintant, à fond sale, à bords surélevés, s'infecte et menace d'entraîner des complications sévères : cellulite, gangrène, ostéites et ostéo-arthrites, adénites suppurées, bactériémies (photo 15). Le traitement par nettoyage, pansements, antiseptiques et antibiotique est long et coûteux. Le seul recours en cas d'inefficacité est l'ablation chirurgicale avec greffe cutanée. Un risque supplémentaire est la cancérisation : celle-ci se traduit par une évolution bourgeonnante et douloureuse ; le diagnostic est porté par l'examen anatomo-pathologique et mène à l'amputation du membre atteint.
- L'examen clinique et le prélèvement microbiologique permettent de différentier les ulcères chroniques bactériens des ulcères dus aux parasitoses, aux mycoses et aux ulcères d'origine non infectieuse (tableau 5).
- Pour toutes ces ulcérations chroniques, la prévention du tétanos par la vaccination est indispensable.

Photo 15. Ulcère phagédénique



- **Des ulcérations subaiguës ou chroniques** se voient au cours de la diphtérie cutanée, du charbon, de la syphilis tertiaire (gomme), de la tuberculose, des mycobactérioses atypiques, en particulier celles dues à *M. marinum* (maladie des aquariophiles) et à *M. avium* (surtout au cours de l'infection par le VIH).

Tableau 5. Principales étiologies des ulcères chroniques tropicaux

Bactériennes	Lèpre	Diagnostic clinique (neuropathie)
	Tréponématoses non vénériennes	Diagnostic clinique et sérologique
	Ulcère de Buruli	Diagnostic clinique et bactériologique, PCR
	Ecthyma	
	Noma	Sérologie
	Syphilis tertiaire (gomme)	
Parasitaires	Leishmanioses cutanées et cutanéo-muqueuses	Prélèvement et diagnostic parasitologique
Mycosiques	Mycoses profondes tropicales	Prélèvement et diagnostic mycologique
Non infectieuses	Insuffisance veineuse Diabète Hémoglobinopathies Ulcère phagédénique Neuropathies	Surinfection bactérienne fréquente, risque de tétanos

4. Infections cutanées parasitaires

Un syndrome de *larva migrans* superficiel est évoqué devant une dermatite sous cutanée, rampante, fugace (loase) ou pouvant durer plusieurs semaines (larbish). Des cordons serpigineux et érythémateux, très prurigineux, parfois vésiculeux, prédominant aux points d'appui sur le sol évoquent le larbish du aux larves d'ankylostomes de chien, à traiter par le thiabendazole ou l'ivermectine (photo 16). Les autres dermatites rampantes peuvent être dues aux dirofilarioses transmises à partir des animaux par un diptère, au passage fugace de filaires adultes Loa Loa souvent accompagnées d'un œdème local transitoire, à la migration de larves d'anguillules à partir de la région anale (*larva currens*) ou à une gnathostomose cutanée.

Photo 16. Larbish du dos
(M. Develoux, CHU St Antoine, Paris)



Les chancre d'inoculation, croûteux ou furonculoïdes, des trypanosomoses (chagome de la maladie de Chagas ou trypanome de la maladie du sommeil) passent le plus souvent inaperçus (photo 17).

Photo 17. Chancre d'inoculation de la trypanosomose africaine



- Les ulcérations parasitaires sont surtout observées au cours des leishmanioses cutanées et cutanéo-muqueuses. L'examen parasitologique permet de les différencier des autres ulcères tropicaux (tableau 5). Des ulcérations douloureuses amibiennes peuvent survenir au niveau de la région anale au cours de l'amœbose intestinale ou au niveau du point de ponction au cours des amœboses viscérales. L'identification par l'examen direct de formes végétatives d'*E. histolytica* permet le diagnostic et un traitement par le métronidazole.
- La bilharziose cutanée se présente comme des papules, souvent dans la région abdominale ou thoracique (photo 18) ; elle se voit surtout chez l'enfant parasité par *S.haematobium* ; elle doit être différenciée des *Molluscum contagiosum* et traitée par le praziquantel. La pénétration cutanée de furcocercaires de schistosomes adaptés à l'homme (dermatite cercarienne), ou de schistosomes d'oiseaux (dermatite des nageurs) lors d'un bain en eau douce, peut se manifester par une éruption congestive urticarienne fugace. Le plus souvent minime, passant inaperçu chez l'enfant en zone tropicale, elle peut être patente chez les voyageurs et nécessiter un traitement antihistaminique. Les œufs de schistosomes adaptés à l'homme ne sont identifiés dans les selles qu'environ 2 mois après cette manifestation de primo-infection.

Photo 18. Bilharziose cutanée



5. Infections cutanées mycosiques

5.1. Candidoses superficielles

5.1.1. Epidémiologie

- Elles sont dues à des espèces du genre *Candida* dont *C. albicans* qui représente plus de 50 % des levures isolées chez l'homme. Cette levure vit en commensal dans les voies naturelles, en particulier dans le tube digestif et les voies génitales. Les principales autres espèces pathogènes sont : *C. glabrata*, commensal des voies génito-urinaires et de l'intestin, *C. tropicalis*, commensal de la peau et des muqueuses et *C. parapsilosis*, commensal strict de la peau.
- La colonisation est un pré requis indispensable à la survenue d'une infection candidosique qu'elle soit superficielle ou profonde.
- Ces levures sont toutes des pathogènes « opportunistes » qui se développent en fonction de facteurs favorisants. Ces derniers peuvent être intrinsèques, liés à l'hôte (terrain dénutri ou immunodéprimé) ou extrinsèques, d'origine le plus souvent iatrogène (corps étrangers, cathétérismes veineux). Les coiffeurs, les pâtissiers, peuvent présenter des candidoses des plis des doigts de la main et des atteintes unguéales. La transpiration, la macération, l'humidité, le port de textile synthétique et diverses microlésions cutanées favorisent les candidoses. Les patients atteints d'hémopathies (neutropénie) ou de cancers solides, les diabétiques mal équilibrés et les patients infectés par le VIH sont à risque de candidoses. Chez ces derniers, l'intensité des signes est proportionnelle au déficit en lymphocytes CD4. L'antibiothérapie à large spectre et prolongée, les traitements immunosuppresseurs (corticothérapie à forte dose, chimiothérapie anti cancéreuse) ainsi que les radiothérapie de la face peuvent favoriser les candidoses.

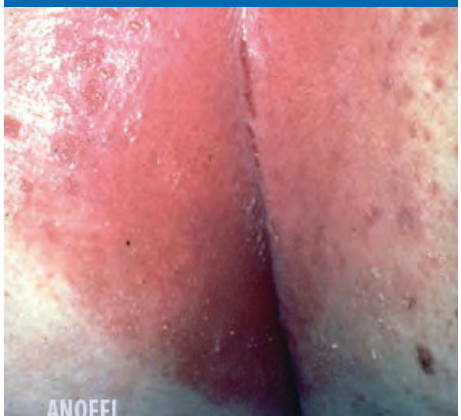
5.1.2. Clinique

Intertrigo à *Candida*

Les lésions habituellement érythémateuses partent du fond des plis, plus ou moins fissurés, suintants et recouverts d'un enduit blanchâtre. On distingue classiquement :

- **L'intertrigo des grands plis** : il touche les plis axillaires, inguinaux, sous mammaires, fessiers. La lésion s'étend de part et d'autre du pli avec un contour irrégulier mal limité avec parfois une bordure en forme de collerette plus ou moins squameuse au delà de laquelle on peut observer des petits îlots périphériques émiettés (photo 19).

Photo 19. Candidose du pli fessier
(M. Miegeville, CHU de Nantes)



- L'**intertrigo des petits plis** : le plus fréquent, il touche les plis interdigito-palmaires et plus rarement interdigito-plantaires. L'intertrigo interdigito-palmaire est rencontré chez les sujets dont les mains sont soumises de façon répétée à l'humidité, à des substances sucrées ou à de multiples microtraumatismes d'origine chimique comme les lessives (ménagères, métiers de la restaurations, plongeurs, coiffeurs…).

Onyxis et péri-onyxis à *Candida*

Ces lésions sont plus fréquentes chez la femme et siègent surtout au niveau des mains. La levure pénètre d'abord le bourrelet péri unguéal et provoque une tuméfaction érythémateuse, douloureuse, autour de la zone matricielle d'où une sérosité peut sourdre (péri onyxis), l'ongle est ensuite touché et devient rugueux, strié, cassant ou se décolle réalisant une onycholyse. Dans ce cas la tablette unguéale fragilisée se détache de son lit (photo 20).

Dans les paronychies chroniques (inflammation du bourrelet unguéal) sans atteinte de l'ongle, le rôle du *Candida* est discutable : les lésions relèveraient plus d'une hypersensibilité d'origine alimentaire et seraient soulagées par un dermocorticoïde.

Photo 20. Onyxis candidosique
(ANOFEL, M. Miegeville, CHU de Nantes)



Candidose cutanéo-muqueuse chronique

Cette forme clinique rare survient chez de jeunes enfants qui présentent un déficit spécifique de l'immunité cellulaire vis-à-vis du *Candida* tandis que l'immunité humorale est conservée. Les extrémités des membres, les zones péri-orificielles et le cuir chevelu sont envahis par des plaques verruqueuses et hyperkératosiques. Les doigts des mains se présentent comme une volumineuse paronychie très inflammatoire et les ongles sont hyperkératosiques. Ce tableau peut aussi se rencontrer dans un contexte de polyendocrinopathie auto immune de type 1 avec hyper parathyroïdie primaire et maladie d'Addison.

5.1.3. Diagnostic mycologique

Prélèvement

Il est fait avant tout traitement spécifique des lésions suspectes. On utilise, pour gratter les lésions superficielles des ongles ou de la peau, une curette ou un vaccinostyle. Les produits sont recueillis dans un récipient stérile.

Examen direct

Il permet la mise en évidence du champignon à l'état parasitaire (levures bourgeonnantes et filaments). Les prélèvements cutanés et unguéaux sont directement éclaircis dans la potasse ou avec le chloral lactophénol ; des colorants peuvent aussi être utilisés directement (rouge Congo) ou à partir de frottis ou d'appositions (imprégnation argentique de Gomori-Grocott, May-Grunwald-Giemsa). L'examen permet d'apprécier l'aspect filamenteux des levures et l'intensité de l'infestation.

Culture et identification

- L'ensemencement est réalisé sur 2 milieux de Sabouraud, l'un additionné de chloramphénicol, l'autre de chloramphénicol et de cycloheximide qui inhibe un certain nombre de levures (*C. glabrata, C. parapsilosis*). L'identification de la levure au bout de 24 à 48 heures est basée sur des tests simples comme le test de blastèse, non coûteux, qui permet l'identification rapide de *C. albicans*. Des milieux chromogéniques, plus coûteux, permettent d'identifier directement *C. albicans* et parfois de pré identifier d'autres espèces. Les galeries d'identifications complètent l'arsenal d'identification, surtout pour les levures autres que *Candida albicans*.
- En général, dans les candidoses superficielles, il n'y a pas d'intérêt à demander un antifongigramme sauf dans les formes récidivantes ou chez l'immunodéprimé quand on suspecte un risque de résistance aux azolés.
- La sérologie n'a pas d'intérêt dans les mycoses superficielles.

5.1.4. Traitement

Candidoses cutanées

Le traitement repose sur l'application d'imidazolés ou de terbinafine locaux jusqu'à l'obtention de la guérison.

Candidoses unguéales

En cas d'atteinte légère, des topiques locaux suffisent (imidazolés, amorolfine). En cas d'atteinte sévère, des antifongiques actifs par voie systémique doivent être ajoutés (azolés, terbinafine) et le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines jusqu'à guérison complète.

5.2. Malassezioses

5.2.1. Epidémiologie

Les malassezioses sont dues à des levures appartenant au genre *Malassezia*, la plus répandue est *Malassezia furfur*, agent du pityriasis versicolor.

Les *Malassezia* sont des levures (à l'exception de *M. pachydermatidis*) lipophiles qui vivent en commensales sur le revêtement cutané de l'homme, plus fréquentes dans les zones riches en glandes sébacées mais aussi dans les cavités naturelles.

Les *Malassezia* et en particulier *M. furfur* deviennent pathogènes sous l'influence de divers facteurs favorisants :

- peau grasse spontanément ou après l'application de corps gras,
- chaleur, humidité, sudation abondante : le pityriasis versicolor est fréquent en zone tropicale et durant la saison chaude en zone tempérée,
- grossesse, hypercorticisme,
- défaillance de l'immunité cellulaire comme en témoigne la fréquence des dermites séborrhéiques chez les patients infectés par le VIH,
- prédisposition génétique.

Les malassezioses ne sont pas contagieuses.

5.2.2. Clinique

Pityriasis versicolor

C'est une dermatose qui siège essentiellement sur le thorax, la face, le cou et s'étend à tout le corps sauf à la paume des mains et à la plante des pieds. La lésion élémentaire est une macule arrondie de couleur brun chamois sur peau claire ou hypochromique sur peau noire, finement squameuse, que l'on détache facilement à la curette : signe du copeau (photo 21). Ces macules nombreuses ont une extension centrifuge et finissent par confluer. Le prurit est inconstant.

Il existe des formes pigmentées brun clair, des formes érythémateuses que l'on doit différencier d'une syphilis ou d'un pityriasis rosé de Gibert et enfin des formes achromiantes à différencier d'un vitiligo, d'une lèpre indéterminée ou d'une leucodermie.

Photo 21. Pityriasis versicolor du visage (P. Bobin, Bordeaux)



Dermite séborrhéique

Elle est fréquente chez le sujet stressé et les patients infectés par le VIH. Les lésions sont érythémato-squameuses, prurigineuses et siègent au niveau des plis naso-géniens, des sourcils, et à la lisière du cuir chevelu.

Pityriasis capitis

Il se présente comme un état pelliculaire du cuir chevelu, assez fréquent chez l'adulte. On distingue le pityriasis simple ou sec et le pityriasis gras. Dans tous les cas les cheveux sont normaux et non cassants. Le prurit est fréquent.

Folliculite pityrosporique

Elle se présente comme une éruption souvent prurigineuse faite de fines élevures qui siège sur le dos, les épaules et la face antérieure du thorax. Elle est fréquente chez l'immunodéprimé.

5.2.3. Diagnostic mycologique

- Le patient est examiné sous une lampe de Wood : en cas de pityriasis versicolor, les lésions apparaissent jaune-verdâtre. Elles sont alors grattées avec une curette et les squames sont récoltées avec un fragment de cellophane adhésive (scotch test cutané).
- Pour la dermite séborrhéique et le pityriasis capitis, les squames ou les croûtes sont récoltés directement dans une boîte de Pétri stérile.
- À l'examen direct, on observe des amas de levures rondes à ovales, réfringentes, avec un double contour net donnant un aspect en « grappe de raisin », associées à de courts filaments.
- Dans la folliculite à *Malassezia*, on observe les levures qui forment une gaine autour des poils.
- La culture n'est pas nécessaire pour le diagnostic de ces lésions car l'examen direct est pathognomonique.

5.2.4. Traitement

Dans les formes peu extensives de pityriasis versicolor, il consiste en 1 application sur tout le corps et sans omettre le cuir chevelu, d'un topique azolé comme le gel moussant de ketoconazole à 2 %. Le sulfure de sélénium, moins couteux, est une alternative avec 2 applications par semaine pendant 2 semaines. Dans les formes très extensives, les azolés actifs par voie systémique sont prescrits (fluconazole). Les autres formes cliniques se traitent de la même façon.

5.3. Dermatophyties (à l'exception des teignes)

Les dermatophytes sont des champignons agents de mycoses surtout superficielles, bien adaptés à la vie parasitaire, se développant au dépend de la kératine humaine et (ou) animale. Les mycoses qui en découlent évoluent selon un mode chronique et volontiers récidivant. Les dermatophyties prennent des aspects cliniques très variés, d'où l'importance du prélèvement mycologique avant la mise en œuvre d'un traitement spécifique.

5.3.1. Epidémiologie

Les dermatophytes sont cosmopolites et peu influencés par le climat ; il est classique de les classer selon leur « réservoir » ou habitat originel :

- dermatophytes anthropophiles : la contamination est toujours interhumaine soit par contact direct soit par l'intermédiaire d'objets ou de supports inertes ;
- dermatophytes zoophiles : la contamination implique un contact direct ou indirect (poils virulents laissés sur un coussin par exemple) avec un animal contaminé ;
- dermatophytes géophiles : la contamination est plus accidentelle ; elle nécessite un traumatisme avec une souillure tellurique, d'où la rareté des cas.

Une dermatophytie causée par une espèce zoophile ou tellurique n'est pas contagieuse entre humains.

5.3.2. Aspects cliniques et espèces incriminées

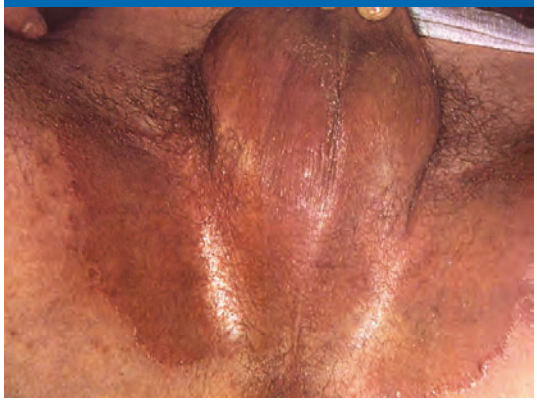
Atteintes des plis ou intertrigos

On distingue les intertrigos des petits plis plantaires et ceux des grands plis (inguino-périnéaux, interfessiers, creux axillaires). Ils sont dus le plus souvent à des espèces anthropophiles, par ordre décroissant : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* et *Epidermophyton floccosum*.

Intertrigo des petits plis : l'intertrigo interdigito-plantaire débute dans le dernier espace inter orteil. Il s'agit d'abord d'une macération de la peau puis d'une fissuration du fond du pli, accompagnée d'une hyperkératose. La peau devient blanchâtre, s'épaissit, formant à la longue une lésion blanc-nacré, épaisse. L'extension peut se faire à la plante du pied (aspect en « mocassin »), sur le dos du pied et aux ongles. L'ensemble des lésions dermatophytiques du pied s'appelle le « pied d'athlète ». Après des années d'évolution, peut se former une véritable pachydermie de la plante du pied. Aux mains, l'intertrigo dermatophytique est moins fréquent (du surtout à *Trichophyton rubrum*). À ce niveau l'intertrigo est habituellement sec, non érythémateux, peu prurigineux. Il peut s'étendre et provoquer un épaississement cutané de la paume de la main (pachydermie) lui donnant une consistance cartonnée. Les ongles de la main, comme ceux du pied, sont secondairement atteints.

Intertrigo des grands plis : le plus fréquent (anciennement appelé « eczéma marginé de Hébra ») est localisé aux plis inguinaux (photo 22). La lésion, centrée par le pli, souvent bilatérale et volontiers prurigineuse, présente une bordure périphérique nette érythémato-vésiculeuse. *Epidermophyton floccosum* est souvent en cause. Au niveau du creux axillaire, la lésion est également centrée par le pli. L'atteinte bilatérale est rare.

Photo 22. Intertrigo dermatophytique inguino-scrotal



Diagnostic différentiel des intertrigo : il se pose, aux niveau des pieds mais surtout au niveau des mains, avec les intertrigos d'origine candidosique plus fréquents que les atteintes à dermatophytes (voir paragraphe 5.1). En milieu tropical, notamment en Afrique tropicale et aux Antilles, d'autres champignons kératinophiles comme les *Scytalidium* (*S. hyalinum* et *S. dimidiatum*) peuvent donner des lésions identiques (pseudo-dermatophytes). Au niveau des plis interdigito-plantaires, inguinaux ou axillaires, l'érythrasma est également une affection fréquente. Il provoque des lésions non prurigineuses, non douloureuses, centrées aussi sur le pli, formant un placard de couleur rosée à bistre, de teinte homogène (sans particularité en bordure). Cette affection est provoquée par une corynébactérie : *Corynebacterium minutissimum*. Il existe une fluorescence rouge corail en lumière de Wood du fait de la sécrétion de porphyrines.

Atteintes de la peau glabre ou épidermophyties (épidermatophyties) circinées

- Tous les dermatophytes (anthropophiles, zoophiles, telluriques) peuvent être à l'origine d'épidermophyties de la peau glabre. *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii* et *Trichophyton rubrum* sont les principaux agents en cause.
- Les lésions sont arrondies, bien délimitées (« roue de saint Catherine »). La zone active (bourrelet inflammatoire) est en périphérie, le centre en revanche semble en voie de guérison (photo 23). L'ancienne appellation « herpès circiné » est aujourd'hui obsolète.
- Les lésions peuvent se situer sur toutes les parties du corps. Sur les zones découvertes, il s'agit le plus souvent d'une souche zoophile ou tellurique, mais parfois aussi anthropophile. Elles peuvent être isolées ou multiples, prurigineuses ou non. Lorsque plusieurs plaques confluent, le contour de la lésion devient polycyclique, dessinant une carte de géographie.

Phot 23. Epidermatophytie circinée



Diagnostic différentiel des épidermophyties : de nombreuses affections cutanées peuvent ressembler à des épidermophyties : eczéma nummulaire, eczématides, pityriasis rosé de Gilbert, d'où la nécessité de recourir au prélèvement mycologique.

Atteintes des mains : les dermatophytes provoquent une dermatose subaiguë ou chronique de la paume d'une main le plus souvent due à *Trichophyton rubrum*.

L'infection débute à bas bruit par la formation de vésicules peu ou pas prurigineuses qui sèchent rapidement, suivies par d'autres entraînant à la fois une desquamation et un épaississement de la peau sur une base érythémateuse. Le pourtour des lésions est peu marqué ; on ne distingue pas de bourrelet périphérique comme dans les autres dermatophyties. Progressivement, toute la paume est atteinte, de même que les espaces interdigitaux, puis survient un onyxis des mains. La paume ainsi que la face palmaire des doigts prend un aspect farineux, les plis palmaires et digitaux sont accentués du fait de l'hyperkératose encore plus importante à ces endroits. Cet aspect peu évocateur de dermatophytie entraîne fréquemment des erreurs de diagnostic (eczéma, « gale du ciment »).

Atteintes des ongles (onychomycose ou onyxis)

La pénétration de la kératine de l'ongle par un dermatophyte est habituellement secondaire à une dermatophytie cutanée, notamment des plis.

- **Les onyxis à dermatophytes des pieds** sont les plus fréquents (photo 24). Ils sont dus à des espèces anthropophiles responsables d'intertrigo interdigito-plantaire. Le dermatophyte le plus fréquemment impliqué est *Trichophyton rubrum*, suivi par *Trichophyton mentagrophytes interdigitale*. Plus rarement, on peut isoler *Epidermophyton floccosum*.
- **Les atteintes des mains** sont le plus souvent dues à *Trichophyton rubrum*, plus rarement à *Trichophyton mentagrophytes* var. interdigitale. On peut également isoler des ongles des mains, les dermatophytes responsables des teignes anthropophiles (*Trichophyton violaceum*, *T. tonsurans*, *T. soudanense*...). Ces onychomycoses proviennent le plus souvent d'une auto contamination par un intertrigo des pieds ou plus rarement d'une teigne.
- L'infection aux pieds ou au mains débute le plus souvent par le bord libre de l'ongle, le champignon va former une lésion jaunâtre qui va s'étaler en longeant un des sillons latéro-unguéaux vers la lunule (zone qui correspond à la matrice de l'ongle). Progressivement, tout l'ongle pourra être envahi. On n'observe pas de périonyxis contrairement aux infections à *Candida* ou à *Fusarium*.
- On décrit plusieurs formes cliniques d'onyxis à dermatophytes :
  - **L'onychomycose sous-unguéale distale** (ou latéro-distale). C'est le type le plus souvent rencontré. Le dermatophyte prolifère dans le lit de l'ongle à partir du bord disto-latéral en direction de la matrice. Il provoque une tâche jaune à brune plus ou moins foncée. Les modifications de couleur peuvent s'expliquer par la surinfection par des moisissures dont les spores sont pigmentées (ex : *Aspergillus versicolor*) ou par la sécrétion d'un pigment mélanique par le dermatophyte (*Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton mentagrophytes* var. interdigitale). Cette modification de couleur s'accompagne d'un épaississement de l'ongle (hyperkératose). Le lit de l'ongle devient d'abord friable, puis toute la tablette unguéale est envahie, aboutissant à la destruction de l'ongle (photo 24).

Photo 24. Onychomycose dermatophytique du pied



- **L'onychomycodystrophie totale** correspond à une destruction totale des ongles par les dermatophytes.
- **Les leuconychies** sont des taches blanches, de taille variable, correspondant à une atteinte de la tablette unguéale superficielle. L'atteinte peut se limiter à la couche dorsale, (leuconychies superficielles). Dans ce cas le traitement est facile, il se fait par le limage des plaques où la kératine est friable. L'ongle peut aussi être atteint dans toute son épaisseur (leuconychies profondes) : dans ce cas seul un traitement prolongé entraînera la guérison.
- **L'onychomycose proximale :** contrairement à ce que l'on observe habituellement, l'ongle n'est pas contaminé par son bord libre mais par son extrémité proximale au niveau de la lunule. L'infection se traduit d'abord par une lésion blanchâtre à la base de l'ongle qui correspond à la kératine fragilisée. Cette lésion s'étend, puis la tablette unguéale se perfore, éliminant de la poudre constituée de kératine et de mycélium. Cela aboutit à la destruction de l'ongle. Cet aspect est observé chez des patients immunodéprimés (greffés, traitement par corticoïdes au long cours, patients atteints par le SIDA).

• **Diagnostic différentiel des onychomycoses :** les onychomycoses représentent moins de 50 % de la pathologie unguéale : toute pathologie de l'ongle n'est donc pas forcément due à un champignon. Les onychopathies (psoriasis, eczéma, lichen, maladie de Darrier...), les traumatismes, les traitements cytolytiques, peuvent donner des hyperkératoses et des modifications de couleur de l'ongle. Le diagnostic clinique est difficile, surtout lorsque l'atteinte des ongles est isolée. Un prélèvement mycologique doit être fait avant la mise en route du traitement antifongique, surtout si celui-ci est de longue durée et administré *per os*. Les onyxis à *Candida* sont surtout fréquents au niveau des ongles des mains. L'infection débute habituellement par un périonyxis (paronychie). Elle commence sur les bords latéraux de l'ongle, parfois sur le bord libre, surtout lorsqu'il s'agit de levures autres que *Candida albicans* (*Candida parapsilosis*). Les onychomychoses à moisissures sont plus rares que celles dues aux dermatophytes ou aux levures. Des champignons issus du sol au comportement kératinophile (d'où l'appelation de « pseudo-dermatophytes ») comme les *Scytalidium* (neoscytalidium) *dimidiatum* et *Scytalidium hyalinum* sont des moisissures , parasites de plantes des pays tropicaux. Elles donnent des atteintes unguéales palmaires, plantaires et des onyxis des mains et des pieds simulant une atteinte à dermatophytes. Des moisissures cosmopolites comme *Scopulariopsis brevicaulis*, certains *Aspergillus* (*Aspergillus versicolor*), *Fusarium* (*Fusarium oxysporum*), *Acremonium* (Acremonium strictum), *Paecilomyces* (*Paecilomyces lilacinus*), peuvent aussi se révéler comme d'authentiques kératinophiles pathogènes au niveau des ongles. Ces infections surviennent après un traumatisme de l'ongle et sont favorisées par des altérations de la kératine (troubles vasculaires chez des personnes âgées). Ces onyxis à moisissures peuvent également surinfecter une onychopathie dermatophytique.

Dermatophyties plus rares

Le **Tokelau** (*Tinea imbricata*), du à *Trichophyton concentricum* est une dermatophytie cutanée à transmission interhumaine limitée aux îles du Pacifique, à la Malaisie, au sud de la Chine, à l'Inde et à Ceylan. Les lésions hyperkeratosiques sont concentriques, en cocarde (photo 25). Le prurit favorise l'auto inoculation et la multiplicité des lésions pouvant couvrir tout le corps.

Photo 25. Tokelau



Maladie dermatophytique de Hadida et Schousboë : c'est une affection très rare, surtout décrite en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc). Elle survient sur un terrain familial particulier : consanguinité et déficit sélectif de l'immunité cellulaire portant sur des antigènes trichophytiques. *Trichophyton violaceum*,

Trichophyton rubrum, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton verrucosum* et *Trichophyton tonsurans* sont les espèces en cause, plus rarement il s'agit de Microsporum. La maladie débute dans l'enfance par des atteintes cutanées extensives touchant de nombreux ongles et le cuir chevelu. Les lésions cutanées, en s'étendant progressivement, se transforment en nodules pouvant s'ulcérer puis une généralisation se fait aux ganglions et aux viscères.

Mycétomes **à dermatophytes :** ce sont des affections très rares dans lesquelles le dermatophyte a franchi la barrière cutanée et génère une tumeur sous cutanée fistulisée pouvant éliminer des grains.

Dermatophytides : ce sont des réactions allergiques à distance du foyer infectieux initial. Elles sont produites par la libération dans le sang de produits allergisants provenant des dermatophytes (*Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton mentagrophytes* var. interdigitale…). Ce sont des lésions d'allure eczématiforme, de localisation variée (surtout au niveau des mains) appelées aussi « dyshidrose ». Le prélèvement de ces lésions reste stérile. La guérison de ces dermatophytides est obtenue lorsque l'on traite le foyer mycosique d'origine.

5.3.3. Diagnostic mycologique

Prélèvement

Il est à réaliser avant le traitement, qu'il soit local ou général (abstention de thérapeutiques spécifiques d'au moins 8 jours pour la peau et de 2 mois pour les ongles). Sur la peau glabre et les ongles, le prélèvement concerne préférentiellement la zone « en activité », c'est-à-dire à la périphérie des lésions, à la limite de la peau saine ou de l'ongle sain.

Examen direct

Incontournable, il permet de rendre un premier résultat quasi immédiatement. On utilise volontiers des liquides éclaircissants (chlorolactophénol avec ou sans noir chlorazol ou des fluorochromes). L'examen direct montre, quelle que soit l'espèce, des « filaments mycéliens cloisonnés ou arthrosporés » indiquant la présence d'un champignon à l'état parasitaire dans la lésion : dermatophyte, moisissure, ou parfois levure et permettant de commencer un traitement. Il convient ensuite, devant le résultat des cultures précisant l'espèce, d'ajuster le traitement.

Cultures

- Le milieu d'isolement est celui de Sabouraud, additionné d'un antibiotique pour stopper la poussée de germes de la peau et de cycloheximide qui inhibe la pousse de moisissures ou de divers contaminants issus du revêtement cutané. Devant des cultures stériles, sans présence d'organes de fructification, un repiquage sur des milieux sélectifs peut être proposé. En cas de suspicion de *Trichophyton verrucosum* agent de teignes ou de lésions inflammatoires, le milieu de Brain-Heart incubé à 32°C peut être proposé d'emblée. Les cultures en tube ou en boîte sont incubées à 25-30°C pendant un minimum de 4 semaines. Elles seront observées 2 à 3 fois par semaine jusqu'à l'apparition d'une culture identifiable.
- Le diagnostic mycologique repose sur des critères culturaux macro et microscopique mais on tient aussi compte de l'examen direct, surtout en cas de parasitisme pilaire, de la clinique et de l'épidémiologie.
- Il faut en moyenne 15 jours pour une identification complète.

5.3.4. Traitement

Les antifongiques à usage local

Ce sont des dérivés azolés (bifonazole, éconazole, kétoconazole, miconazole), le tolnaftate, l'amorolfine, la terbinafine, la cyclopiroxolamine et le cyclopirox.

Antifongiques anti-dermatophytiques par voie générale

Il s'agit de la griséofulvine pour les dermatophyties étendues (et les teignes) et de la terbinafine pour les onyxis.

Indications générales

- **Les épidermophyties de la peau glabre et les intertrigos** sont traités en première intention, sauf en cas de lésions très étendues ou multiples, par un topique antifongique local. Le choix de la présentation (crème, lotion, gel) dépend de l'aspect plus ou moins suintant de la lésion. L'application du produit doit être quotidienne après la toilette, la durée dépend de l'importance des lésions et de l'espèce en cause. Le traitement, surtout dans les plis, doit être continué au moins pendant 3 semaines, même après la guérison clinique. Les antifongiques *per os* ne sont indiqués que dans les formes étendues.

- **Pour les onyxis à dermatophytes**, deux situations sont à envisager :
  - Sans atteinte matricielle de l'ongle, le traitement peut rester local. Les préparations galéniques antifongiques en vernis (amorolfine, ciclopirox) sont les plus indiquées. Elles sont appliquées une fois par semaine pour le premier et quotidiennement pour le second et ceci pendant une durée de 3 à 6 mois selon la lésion. L'avulsion chimique de l'ongle peut être réalisée avec une association d'azolés (bifonazole) et d'urée, tout comme l'élimination mécanique des zones unguéales réalisée par un pédicure. En général le traitement doit être poursuivi au-delà de la repousse de l'ongle sain. Un traitement concomitant des espaces interdigito-plantaires (ou palmaires) est aussi nécessaire pour éviter toute réinfestation.
  - Avec une atteinte matricielle, il est nécessaire d'associer au traitement précédent un traitement par voie générale. Le terbinafine est la molécule de choix chez l'adulte à raison de 1 cp par jour pendant 3 à 6 mois pour les onyxis des pieds et pendant 6 semaines à 3 mois pour ceux des mains.
- **Au cours des autres dermatophyties** comme les intertrigos récidivants, les pachydermies des paumes et des plantes, les folliculites, un traitement *per os* par la griséofulvine, la terbinafine ou le kétoconazole est nécessaire. Le choix dépend de l'étendue des lésions, de la tolérance du produit et parfois de la connaissance de l'espèce en cause. Ainsi, une épidermophytie étendue à *T. rubrum* nécessite un traitement prolongé par voie générale tandis qu'un intertrigo des plis inguinaux à *Epidermophyton floccosum* peut être guérir avec un simple traitement local. De même, l'arrêt de la corticothérapie locale sur des lésions cutanées d'allure eczématiforme où a été isolé *Microsporum praecox* pourra suffire pour éliminer spontanément le champignon.

6. Infections cutanées virales

(Voir les chapitres « Herpès », « Poxviroses » et « Papillomaviroses »)

Conseils aux voyageurs se rendant dans les pays tropicaux
Port de vêtements amples, en coton, de couleur claire, couvrants ± imprégnés de répulsifs contre les insectes nuisants ou vecteurs (leishmaniose cutanée) et pour la prévention de la bourbouille (oblitération des canaux sudoripares réalisant une éruption punctiforme avec des picotements susceptibles de se surinfecter par grattage)
Lavage et désinfection des plaies afin d'éviter les fréquentes surinfections cutanéo-sous-cutanées
Eviter les contacts avec les animaux afin de prévenir les dermatophytoses et prévenir la macération afin d'éviter les candidoses et les dermatophytoses
Au retour
Les infections cutanées les plus souvent constatées sont les surinfections des piqûres d'insectes et des plaies, les mycoses et la leishmaniose cutanée

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Prise en charge des infections de la peau et des tissus mous :
www.uphs.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsasst05.pdf
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMclde0708359

Fasciites nécrosantes, cellulites, gangrène gazeuse :
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-infectcutanees-orogeaux.pdf
http://www.who.int/hac/crises/hti/prevention_et_prise_en_charge_de_linfection.pdf

Noma :
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058193
http://www.who.int/topics/noma/fr/

Pyomyosite :
www.jbjs.org/cgi/reprint/84/12/2277.pdf

Infection par Aeromonas hydrophila :
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/GDW11rev1and2.pdf
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/admicrob2.pdf

Infection par Vibrio vulnificus :
www.cdc.gov/vibrio/

Cours de parasitologie en ligne :
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie

Infections ostéo-articulaires

Les infections ostéo-articulaires dans les pays tropicaux sont caractérisées par la fréquence des ostéomyélites aiguës staphylococciques de l'enfant, par un facteur prédisposant original, la drépanocytose, et par la relative rareté des ostéites nosocomiales post-chirurgicales (tableau 1).

Tableau 1. Localisations et agents pathogènes en fonction du terrain

Terrain	Localisations	Agents pathogènes
Nourrisson	Ostéoarthrite des os longs	Streptocoques A ou B, *H. influenzae*, BGN, *S. aureus*
Enfant	Ostéomyélite de la métaphyse des os longs	*S. aureus*
Adolescent	Spondylodiscite	BK
Adulte	Spondylodiscite, ostéomyélite Arthrite	BK, Brucella, staphylocoque, salmonelle, autres BGN, gonocoque, *H. duboisii*
Sujet âgé	Spondylodiscite	BGN, staphylocoque, BK
Drépanocytaire	Ostéite, arthrite de la hanche	Salmonelles, staphylocoque
Diabétique	Ostéoarthrite des mains et des pieds	Staphylocoque, BGN, streptocoque, anaérobies
Prothèse	Ostéite, ostéoarthrite	Staphylocoque, BGN

BGN : bacilles à Gram négatif ; BK : bacille de Koch

1. Ostéites

1.1. Ostéomyélite aiguë staphylococcique

L'infection touche également les sujets des deux sexes, essentiellement l'enfant et l'adolescent ; elle est secondaire à une localisation hématogène de *Staphylococcus aureus*.

La porte d'entrée passe souvent inaperçue ; ailleurs, il s'agit d'un furoncle, d'une plaie infectée, d'un panaris.

Elle constitue une véritable urgence médico-chirurgicale +++.

Le début est le plus souvent brutal, marqué par des frissons, une fièvre à 40 °C, une atteinte de l'état général et des signes locaux très prononcés, caractérisés par une douleur locale vive, insomniante, empêchant la marche avec, à l'examen clinique, une zone métaphysaire hypersensible, parfois un empâtement. Lorsque l'atteinte touche l'extrémité inférieure du fémur (localisation la plus fréquente), le genou est parfaitement libre.

Les examens complémentaires, quand ils sont pratiqués, montrent une vitesse de sédimentation très accélérée, une hyperleucocytose à polynucléaires, des hémocultures positives à *Staphylococcus aureus*.

Les radiographies simples sont normales pendant les 15 premiers jours environ.

Le traitement antibiotique doit être entrepris au plus tôt en s'appuyant sur des molécules antistaphylococciques. Le choix est guidé par les molécules disponibles, le niveau de certitude du diagnostic microbiologique et le terrain.

Sa durée est de 3 semaines en général. La guérison est habituellement obtenue rapidement grâce au traitement antibiotique, en association avec une immobilisation.

La chirurgie à ce stade n'est souvent pas nécessaire. Ailleurs, il peut déjà s'être constitué un abcès et il y a alors une fluctuation bien précise avec une zone élective très douloureuse ; l'évacuation chirurgicale avec drainage devient nécessaire.

Non traitée, outre une évolution rapide vers un abcès qui peut se fistuliser, l'infection peut devenir chronique souvent après plusieurs poussées, se traduisant par des douleurs de type inflammatoire, une fièvre modérée, voire absente, une altération modérée ou absente de l'état général, un syndrome inflammatoire biologique modéré ou absent mais, en revanche, l'imagerie radiologique montrera soit un abcès central de l'os, soit un aspect d'ostéite hyperostosante et nécrosante, voire avec séquestre.

L'évolution émaillée de poussées de fistulisation ou une évolution vers une arthrite demeure heureusement très rare en dehors de la drépanocytose.

L'ostéomyélite aiguë est exceptionnellement due à d'autres bactéries, en particulier salmonelles, autres bacilles à Gram négatif, pneumocoque…

1.2. Ostéites à bactéries communes

Elles sont exceptionnellement post-chirurgicales mais habituellement post-traumatiques et résultent d'une inoculation directe d'une bactérie.

L'aspect clinique et radiologique est voisin de celui précédemment décrit.

Les agents pathogènes peuvent être extrêmement variés, par exemple *Staphylococcus aureus*, mais il peut s'agir d'autres bactéries de la peau (*Staphylococcus epidermidis*, bacille à Gram négatif), ou de bactéries telluriques.

La prophylaxie du tétanos ainsi que de la gangrène gazeuse ne doit pas être oubliée.

A chaque fois que cela est possible dans ce contexte, il faudrait tenter d'obtenir la mise en évidence du pathogène par une ponction-biopsie osseuse (médiocre spécificité des prélèvements de fistules).

Sinon, l'antibiothérapie doit être large et couvrir l'ensemble des bactéries citées.

Chez le diabétique, les ostéites bactériennes (staphylocoques, BGN, streptocoques, anaérobies) atteignent surtout les pieds (pied diabétique de pathogénie complexe, neuro-vasculaire, métabolique et infectieuse). La contamination osseuse se fait à partir des plaies et des maux perforants. Les amputations sont souvent nécessaires. La survenue d'infections bactériennes post-opératoires est également possible, souvent à bactéries multirésistantes (photo 1).

Photo 1. Ostéite nosocomiale post-opératoire à staphylocoque de sensibilité diminuée à la méticilline



1.3. Ostéite tuberculeuse

Elle s'observe encore fréquemment en pathologie tropicale et elle touche habituellement l'enfant, l'adolescent, l'adulte jeune. L'infection à VIH la favorise.

La lésion élémentaire est un tuberculome osseux qui évolue secondairement vers la caséification et l'abcès froid.

Le tableau est le plus souvent torpide. La localisation de l'ostéite tuberculeuse est habituellement sur les os longs mais elle peut également toucher le calcanéum, le crâne, le sternum et les côtes, et, bien sûr, les vertèbres (mal de Pott, voir plus loin).

Sur la radiographie, l'atteinte osseuse est caractérisée par un abcès centro-osseux, froid, ailleurs par un abcès avec réaction périostée importante et une tuméfaction (voir le chapitre « Tuberculose »).

La VS est modérément élevée. L'IDR est très positive, parfois phlycténulaire.

Le diagnostic peut être fait par étude du pus en cas de fistule ou examen anatomopathologique des lésions osseuses mettant en évidence le granulome tuberculeux avec cellules géantes, cellules épithélioïdes, et le caséum pathognomonique de la tuberculose. Dans certains cas de tuberculose multiviscérale, le diagnostic microbiologique peut être posé à partir d'une atteinte pulmonaire ou d'un autre organe.

1.4. Autres causes plus rares d'ostéite

- **Salmonelloses :** chez le drépanocytaire (voir les chapitres « Salmonelloses non typhiques ») (photo 2).
- **Syphilis :** hyperostose des gommes osseuses de la syphilis tertiaire (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).
- **Tréponématoses endémiques :** au cours du pian et du béjel, on peut observer, souvent tardivement, des tuméfactions, des déformations osseuses et des nécroses du massif facial. Radiologiquement, il s'agit de raréfactions localisées de la trame osseuse, d'ostéolyses et surtout de périostites prolifératives et déformantes. Le diagnostic repose sur la coexistence, inconstante, de lésions cutanées ou muqueuses et sur la sérologie. Le traitement s'appuie sur la pénicilline G.
- **Brucellose :** toujours très présente en Afrique, notamment chez les éleveurs et les nomades, l'ostéomyélite est plus rare que l'ostéoarthrite et se voit dans les formes chroniques
- **Lèpre :** au cours de la lèpre lépromateuse, on observe une érosion puis une fonte de l'épine nasale, des ostéolyses puis des amputations spontanées des doigts des mains et des pieds, et des fractures du tarse. Ces lésions sont plus attribuées aux neuropathies avec troubles trophiques qu'au bacille de Hansen directement.
- **Donovanose :** l'os peut être infecté par *C. granulomatis* par contiguïté avec un ulcère ou par voie hématogène. Les lésions granulomateuses réalisent des ostéolyses des extrémités des os longs, des vertèbres ou des côtes (voir le chapitre « Ulcérations génitales »).
- **Ulcère phagédénique** (ulcère tropical) : au contact de l'ulcère, qui siège habituellement aux membres inférieurs, l'os peut être remanié : périostite lamellaire, protubérance osseuse pseudo-ostéomateuse, séquestres, déformations chez l'enfant, envahissement cancéreux de l'os en cas de dégénérescence de l'ulcère.
- **Hydatidose :** les kystes de l'os sont une localisation rare, évoqués devant un aspect radiographique de la lacune unique ou un aspect en grappe de raisin.
- **Mycoses profondes :** l'os est infecté soit par voie hématogène surtout dans l'histoplasmose africaine (*H. duboisii*), l'histoplasmose américaine à *H. capsulatum*, la cryptococcose et l'aspergillose, soit après inoculation percutanée comme les mycétomes, et plus rarement la sporotrichose ou les phycomycoses.

Photo 2. Ostéite tibiale chronique d'un enfant drépanocytaire



2. Arthrites

2.1. Arthrites bactériennes communes

Elles sont le plus souvent dues à des bacilles à Gram négatif et, en particulier, aux salmonelles et à *Staphylococcus aureus*. Elles sont favorisées par les anémies hémolytiques chroniques et, en particulier, la drépanocytose.

Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une mono-arthrite aiguë, avec un début brutal avec des douleurs articulaires souvent très vives rendant impossible toute mobilisation. A l'examen clinique, on observe des signes inflammatoires locaux avec fluxion, un empâtement périarticulaire, une tuméfaction des parties molles, une attitude vicieuse...

Une cause d'erreur clinique avec les arthrites du genou et du coude est représentée par la confusion avec l'hygroma qui est une atteinte de la séreuse extra-articulaire. L'hygroma n'est pas systématiquement infecté ; lorsqu'il l'est, il s'agit d'une contamination par voie directe lors d'une chute. L'agent pathogène le plus fréquemment rencontré est alors *Staphylococcus aureus* mais d'autres bactéries sont possibles. L'articulation est libre en actif et en passif dans l'hygroma ; il existe souvent, dans l'hygroma, une adénite inflammatoire satellite.

D'autres articulations peuvent être touchées, en particulier la hanche, les articulations sacro-iliaques, l'épaule ; parfois, l'arthrite est multifocale (10 % des cas).

A chaque fois que cela est possible devant une forte suspicion clinique d'arthrite, une ponction articulaire est réalisée (attention à ne pas ensemencer une articulation saine à partir d'un hygroma infecté). Elle permet d'établir le diagnostic en montrant un liquide synovial purulent, avec une très forte hypercytose pouvant atteindre jusqu'à 100 000 polynucléaires/mm^3, en permettant la mise en évidence à l'examen direct de bactéries, et la culture microbiologique (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

Les données radiologiques peuvent être absentes pendant les premiers jours puis rapidement vont apparaître une diminution de l'espace articulaire et, dans les formes plus évoluées, des géodes endostées.

En dehors des staphylocoques dorés, on observe :

- les arthrites à **streptocoque**, surtout chez l'enfant. Elles ont un point de départ dentaire ou ORL, de même que celles dues à *Streptococcus pneumoniae*, compliquant parfois une pneumonie ;
- les arthrites à ***Haemophilus influenzae***, surtout chez l'enfant ; elles peuvent compliquer une méningite purulente ;
- l'arthrite à **méningocoque** : soit au décours d'une méningite, soit isolée. Les genoux sont souvent atteints ;
- l'arthrite **gonococcique**, chez les adultes jeunes, surtout les femmes enceintes ou au moment des menstruations (voir le chapitre « Écoulement urétral chez l'homme »). Après une première phase bactériémique, plusieurs atteintes sont observées à type d'arthrite (surtout les genoux) ou ténosynovite (poignets). Des localisations cutanées vésiculo-pustuleuses sont possibles. La radiographie ne montre pas de lésions ostéo-articulaires. Le liquide articulaire est trouble et riche en polynucléaires neutrophiles. *Neisseria gonorrhoeae* est recherché par ponction du liquide synovial, par hémocultures et par prélèvements génitaux, mais le plus souvent les prélèvements resteront stériles. Traitement : 30 millions U de Pénicilline G/jour en perfusion x 3 jours puis ampicilline : 2 g/jour x 8 jours. La ceftriaxone (1 g/j pendant 7 jours) est une alternative. La guérison est habituellement obtenue sans séquelles ;
- les **bacilles à Gram négatif** (hors salmonelles) : ils proviennent de foyers, surtout intestinaux ou urinaires, chez des patients diabétiques ou immunodéprimés ;
- l'**ostéoarthrite aiguë de la hanche** est fréquente chez le nourrisson après un accouchement septique ou un abcès du sein de la mère. La métaphyse supérieure du fémur est atteinte par voie hématogène et, du fait de sa situation intracapsulaire, infecte l'articulation de la hanche.
  - Diagnostic : fièvre, limitation douloureuse des mouvements de la hanche. A la radiographie, augmentation de l'espace entre la tête fémorale et le fond du cotyle. La ponction permet d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie (streptocoque B, staphylocoque, *H. influenzae*, BGN) ;
  - Traitement : antibiothérapie prolongée, ponction articulaire, immobilisation plâtrée ;
  - Séquelles : luxation, ankyloses articulaires.

Au cours de la **dracunculose**, la surinfection bactérienne de la porte d'entrée ou du trajet du ver peut induire une arthrite septique, notamment aux genoux ou aux chevilles ; une arthrite réactionnelle au voisinage du ver est également possible mais ne partage pas sa gravité (voir le chapitre « Filarioses »).

De manière générale, l'hypothèse d'une arthrite septique est prioritaire, même s'il est commun d'aboutir au diagnostic de mono-arthrite aiguë microcristalline (goutte, chondrocalcinose) en particulier chez les sujets âgés ; une fois l'hypothèse infectieuse récusée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens font rapidement la preuve de l'efficacité.

Correctement traitée avec antibiothérapie adaptée (chloramphénicol, cotrimoxazole, tétracyclines, clindamycine) ainsi que le repos… (en interdisant formellement l'appui), l'évolution d'une infection articulaire aiguë est le plus souvent satisfaisante avec disparition en quelques jours des signes infectieux locaux articulaires et disparition des signes généraux. La durée de traitement est de 3 à 6 semaines au moins, comme dans les ostéomyélites aiguës.

Si le traitement est mis en place avec retard, des séquelles sont fréquemment observées à type d'ankylose fibreuse ou osseuse avec possibilité d'attitude vicieuse ou d'importantes diminutions de la fonction articulaire.

2.2. Arthrites tuberculeuses

Voir le chapitre « Tuberculose ».

Non rares, elles réalisent un tableau d'arthrite subaiguë ou chronique avec un syndrome douloureux peu intense prenant parfois une allure mécanique avec une limitation articulaire modérée, pas ou peu de signes généraux.

Elle peut entrainer des ostéo-arthrites subaiguës de la hanche (coxite) ou du genou avec abcès froid articulaire (tumeur blanche).

Les signes biologiques sont ceux d'une infection articulaire chronique, notamment avec un syndrome inflammatoire. La ponction de genou peut rapporter un liquide citrin, inflammatoire à prédominance lymphocytaire et négatif à la coloration de Gram ; la culture de mycobactéries est plus sensible, mais plus tardive, que l'examen direct, souvent négatif, à la coloration de Ziehl. La biopsie synoviale peut être utile en montrant les lésions histologiques évocatrices de tuberculose.

3. Spondylodiscites

3.1. Spondylodiscites bactériennes communes

Cliniquement, elles peuvent être aiguës, caractérisées par des douleurs rachidiennes d'apparition brutale, de rythme inflammatoire, parfois une irradiation radiculaire ou une rétention d'urines, un syndrome infectieux marqué avec fièvre, altération de l'état général. Les radiographies, normales dans la première semaine, peuvent mettre en évidence des signes évocateurs de spondylodiscite (pincement discal, lyse vertébrale, géodes, irrégularité des plateaux, atteinte en miroir de la vertèbre voisine).

L'étiologie en est le plus souvent staphylococcique ou à bacille à Gram négatif.

Il faut rechercher une porte d'entrée infectieuse, en particulier cutanée ou ORL. Il faut aussi rechercher un terrain prédisposant, à type de diabète ou de drépanocytose.

Les examens biologiques peuvent montrer une accélération de la VS, une hyperleucocytose à polynucléaires.

3.2. Spondylodiscite tuberculeuse

Il s'agit du Mal de Pott dont l'évolution est plus lente que les autres spondylodiscites bactériennes.

La maladie peut être découverte par une douleur rachidienne persistante, souvent mécanique au début, au niveau de la charnière dorso-lombaire, du dos, des lombes ou plus rarement au niveau cervical. Dans les cas les plus évolués, la maladie est identifiée au stade de complications : déformation axiale (cyphose) (photo 3), abcès prévertébral se drainant vers le bas, en fuseau, vers le psoas (psoïtis) (photo 4) et pouvant se fistuliser au niveau de l'aine ; radiculalgie, voire paraparésie ou paraplégie spastique par compression médullaire.

Photo 3. Mal de Pott, déformation rachidienne évoluée typique



Photo 4. Psoïtis secondaire à un abcès du psoas droit



Les arguments radiographiques évocateurs de mal de Pott sont lésionnels (présence conjointe d'images de destruction et de reconstruction osseuse) et topographiques (atteinte vertébrale antérieure, charnière dorsolombaire, multifocalité) (photo 5). La chronicité et la longue tolérance de la maladie peut aboutir à des destructions majeures : cyphose angulaire, scoliose. Les imageries par scanner ou IRM sont une aide précieuse au diagnostic (photo 6). Comme pour les autres atteintes osseuses ou articulaires de la tuberculose, il y a un intérêt évident à traquer une atteinte pulmonaire associée pour affirmer le diagnostic microbiologique. La ponction chirurgicale est un geste diagnostique non anodin, réservé aux spondylodiscites isolées, mais le choix porte souvent sur un traitement antituberculeux d'épreuve.

Photo 5. Mal de Pott, image radiographique de lyse vertébrale en carie avec aspect miroir et effacement du disque en L3-L4

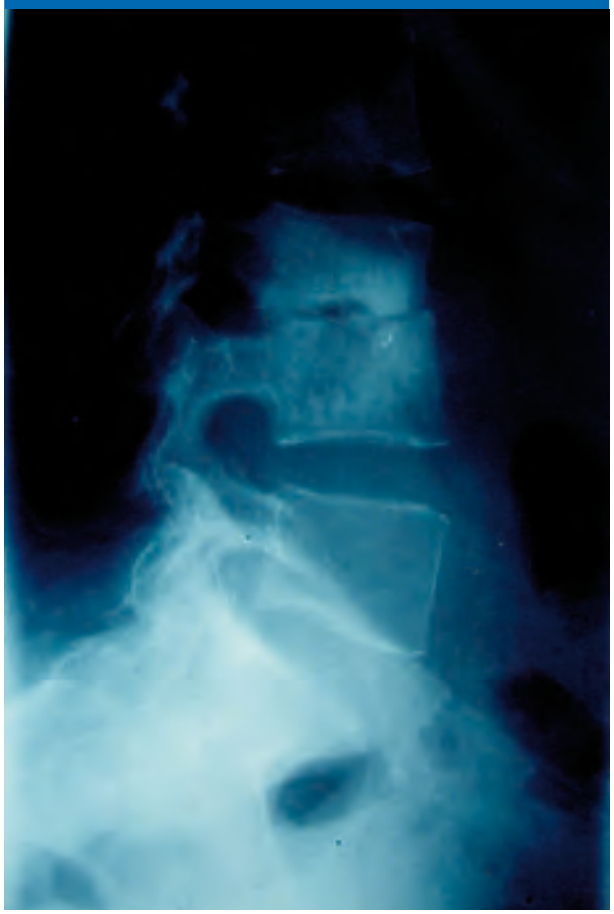
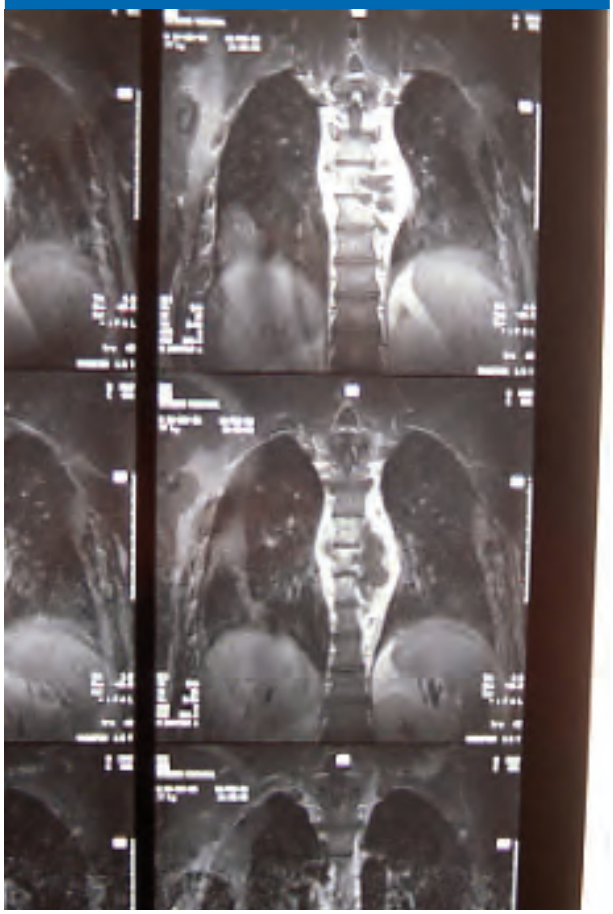


Photo 6. Mal de Pott, aspect tomodensitométrique d'une spondylodiscite thoracique étagée avec abcès de contiguité



La spondylodiscite à *Histoplasma duboisii* est un diagnostic différentiel exceptionnel de la tuberculose rachidienne qu'il faut savoir évoquer en cas d'échec d'un traitement antituberculeux présomptif bien conduit.

4. Principes généraux du traitement

La prise en charge est multidisciplinaire. Le traitement est essentiellement médical, associant antibiothérapie et immobilisation que ce soit de l'os long, de l'articulation ou du rachis.

4.1. Antibiothérapie

Dans les IOA aiguës, l'antibiothérapie doit être probabiliste, double et synergique. Elle sera mise en route dès que les prélèvements à visée étiologique (hémocultures, prélèvements locaux, ECBU, NFS, CRP, VS,…) seront effectués. L'antibiothérapie sera secondairement adaptée aux résultats bactériologiques et à l'antibio-

gramme. Le choix des antibiotiques devra tenir compte de leur disponibilité mais aussi du contexte local car certaines molécules, notamment la rifampicine est peu recommandée en raison de son indication majeure dans le traitement de la tuberculose. Il en est de même du cotrimoxazole utilisé à large échelle en Afrique subsaharienne en chimioprophylaxie des infections opportunistes au cours du VIH /SIDA.

La durée de l'antibiothérapie sera en moyen de 6 semaines (3 à 12 semaines). Les aminosides seront donnés sur une durée de 3 à 7 jours avec une surveillance de leur néphrotoxicité et de leur ototoxicité.

Les tableaux 2 et 3 résument quelques propositions d'antibiothérapie.

4.2. Immobilisation

L'immobilisation est absolument nécessaire dans tous les cas, stricte au lit jusqu'à sédation des douleurs, en général obtenue au bout d'un mois dans les spondylodiscites infectieuses, avec un lever progressif avec corset rigide, maintenu jusqu'à l'apparition de la consolidation osseuse radiologique. Si l'on ne dispose pas d'examens radiologiques, le corset sera maintenu 24 heures sur 24 pendant un mois, maintenu pendant toute la journée pendant les deux mois suivants et retiré seulement la nuit puis retiré progressivement durant le dernier mois pendant la journée.

Pour les arthrites, l'immobilisation reste également la règle tant que persistent les douleurs et les signes inflammatoires locaux ; une rééducation musculaire sans mobilisation de l'articulation reste possible ; dés que les douleurs et les signes locaux ont disparu, une rééducation prudente peut être commencée mais, en pratique clinique, jamais avant un mois.

4.3. La chirurgie

La chirurgie est rarement nécessaire. Elle peut être utile à la phase précoce pour permettre des prélèvements microbiologiques et adapter l'antibiothérapie. Le traitement chirurgical est réservé au diagnostic incertain, au traitement des complications, en particulier une compression médullaire par spondylodiscite aiguë, au drainage d'un abcès volumineux ou à l'ablation d'un séquestre.

4.4. La rééducation fonctionnelle

Une place de choix doit être accordée à la rééducation fonctionnelle ou à la kinésithérapie qui devra débuter dés l'amélioration des douleurs et des signes locaux.

4.5. Autres attitudes thérapeutiques

- Soutien psychologique, en règle par la famille, essentiel dans tous les cas.
- Vaccinations (tétanos, méningites, fièvre typhoïde, pneumocoque...).
- Prévention des complications thromboemboliques et des escarres.

Tableau 2. Principaux antibiotiques utilisés au cours des infections ostéo-articulaires

Familles d'antibiotique de 1re intention	DCI et posologie
Peni M	Oxacilline : 100 - 150 mg/kg/j en 3-4 doses Flucloxacilline : 50 - 100 mg/kg/j en 3-4 doses
C1G	Cefapirine/Cefazoline : 100 - 150 mg/kg/j en 3-4 doses
C3G	Cefotaxime : 100 - 150 mg/kg/j en 3-4 IV
Fluoroquinolone	Ofloxacine : 400 - 600 mg/j en 2-3 doses Ciprofloxacine : 1 500 mg/j en 3 doses
Aminosides	Gentamicine : 3 - 5 mg/kg/j 1-2 IV

Tableau 3. Indications des antibiotiques selon le terrain au cours des infections ostéo-articulaires	
Selon le terrain	**Antibiothérapie**
Nourrisson, enfant	C3G + Aminoside
Adolescent, adulte	Peni M + Aminoside
Sujet âgé	C3G + Aminoside
Drépanocytaire	C1G + Aminoside
Pied diabétique	C3G + Aminoside + Métronidazole / Amoxi-Ac clav + Aminoside ou FQ
Infection sur prothèse	C1G + FQ
Tuberculose ostéo-articulaire	Se conformer aux recommandations nationales
C1G : Céphalosporine de 1re génération, C3G : Céphalosporine de 3e génération ; FQ : Fluoroquinolone ; Peni M : Pénicilline M	

5. Conclusion

L'infection ostéo-articulaire reste une pathologie fréquente et très lourdement handicapante en zone tropicale. Elle est avant tout caractérisée par l'ostéomyélite aiguë staphylococcique du nourrisson et de l'enfant, qui peut être favorisée par la drépanocytose. La tuberculose voit sa fréquence augmenter, notamment en lien avec la co-infection par le VIH. Les spondylodiscites, lorsqu'elles sont d'évolution subaiguë ou chronique, doivent être suspectées d'être tuberculeuses jusqu'à preuve du contraire, imposant de traquer un foyer pulmonaire associé.

Les ostéites par inoculation directe lors d'un traumatisme sont également fréquentes, alors que les ostéites post-chirurgicales demeurent rares.

Les autres causes d'infections ostéo-articulaires, notamment à bactéries plus rares ou d'origine mycosique, demeurent heureusement exceptionnelles mais ne doivent pas être méconnues.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
sfdermato.actu.com/allf/plus26.pdf

Interprétation de la numération sanguine. Hyperéosinophilie. Syndrome mononucléosique

1. Interprétation de la numération sanguine

1.1. Introduction

La numération sanguine ou hémogramme est un examen simple et automatisé de pratique courante dans les hôpitaux de district (niveau 2). Elle consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines. L'analyse est réalisée à partir d'un échantillon de sang prélevé par voie veineuse recueilli sur tube avec anticoagulant de type EDTA. Les valeurs normales diffèrent selon l'âge et le sexe (tableau 1). Une étude complémentaire par frottis sanguin doit être réalisée devant un hémogramme anormal.

Tableau 1. Numération sanguine, valeurs normales

Titre colonne	Nouveau-né	Enfant 1 an	Adulte
Hémoglobine (g/dl)	14-23	12-16	12-16 (Femme) 10,5-16 (Femme enceinte) 13-17 (Homme)
Nombre de GR (10^6/mm^3)	4-6	3,5-5	4-5,5 (Femme) 4,5-6 (Homme)
Hématocrite (%)	45-65	35-45	35-50 (Femme) 40-55 (Homme)
VGM (fl)	106	78	80-95
GB (G/L) Neutrophiles Lymphocytes Monocytes Eosinophiles Basophiles	10-26	10-15	4-10 14-4 1,7-7 0,1-1 0,05-0,5 0,01-0,1
Plaquettes (G/L)	150-400	150-400	150-400

1.2. Anomalies des globules rouges

1.2.1. Anémie

Une anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à la normale attendue selon l'âge et le sexe. Elle impose d'évaluer rapidement sa tolérance (insuffisance cardiaque, choc hypovolémique) et d'éliminer les diagnostics rapidement évolutifs (hémorragie, paludisme…) afin de débuter rapidement le traitement symptomatique et étiologique. Les fausses anémies peuvent être physiologiques (dilution de la femme enceinte) ou pathologiques (hyperprotidémie, dilution de l'insuffisance cardiaque).Toute anémie doit s'accompagner du dosage des réticulocytes afin de définir son caractère régénératif (réticulocytes > 100 G/L) ou non. Selon le volume globulaire moyen (VGM), on définit les anémies microcytaires (VGM < 80 fl), normocytaires (VGM entre 80 et 95 fl) et macrocytaires (VGM > 95 fl) (figure 1).

En zone tropicale, les étiologies sont dominées par les étiologies infectieuses, carentielles et congénitales. Les principales pathologies infectieuses responsables d'anémie dans les pays sont le paludisme et les infections

virales (dont le VIH et le Parvovirus B19). La leishmanisose viscérale et la tuberculose peuvent être responsables d'une anémie d'origine centrale. Les étiologies carentielles (en fer, folates, vitamine B12) sont fréquentes, notamment chez la femme multipare aux grossesses rapprochées. Les ankylostomes peuvent être ainsi responsables d'une carence martiale et les bothriocéphales d'une carence en vitamine B12.

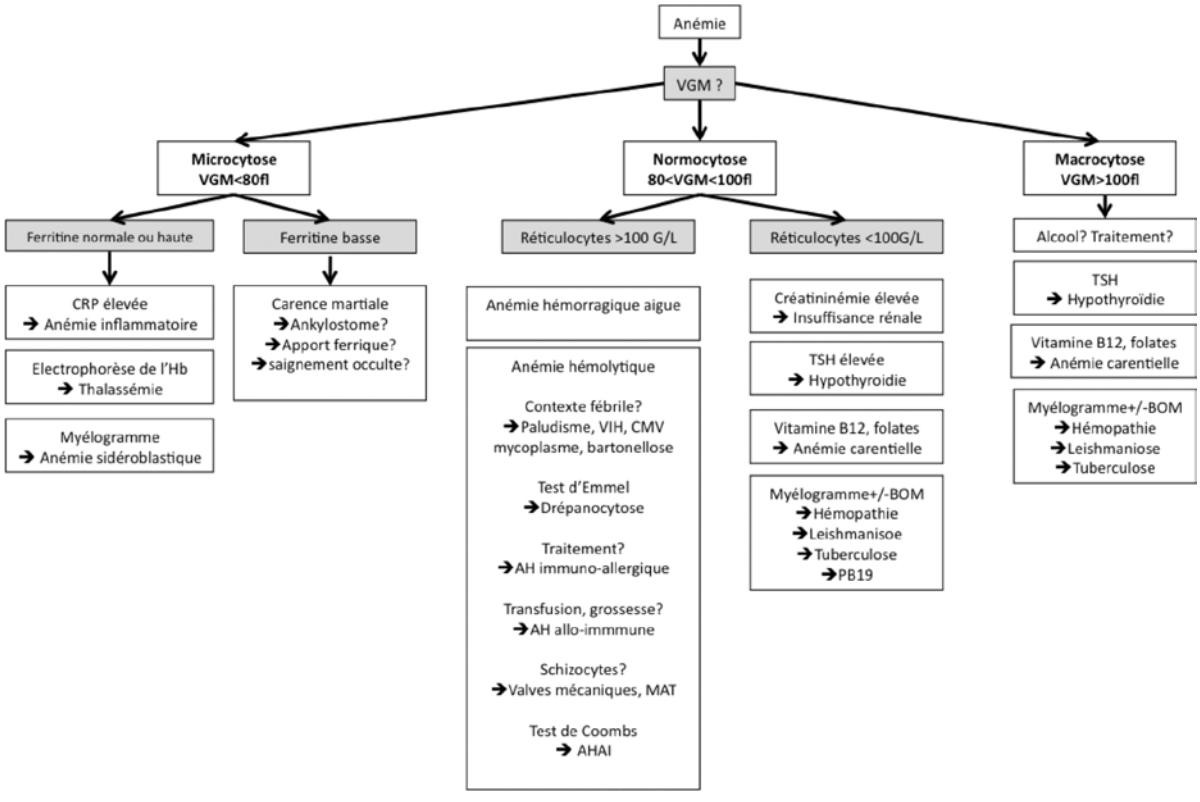
Parmi les anémies congénitales, les hémoglobinopathies sont les plus communes. La drépanocytose, de transmission autosomique dominante, est responsable d'une anémie hémolytique et de crises vaso-occlusives déclenchées par le froid ou un syndrome infectieux (lors d'une infection par le parvovirus B19 notamment). Elle est associée à certaines infections bactériennes (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae*, salmonelles) due à l'asplénisme fonctionnel. Les hémoglobinoses C (Afrique), D (Inde) et E (Asie du Sud-Est) sont plus rares. Les thalassémies, transmises sur le mode autosomique dominant, sont prédominantes dans le bassin méditerranéen, l'Afrique sub-saharienne pour les bêta-thalassémies et l'Asie du Sud-Est pour les alpha-thalassémies. A l'état homozygote, elles réalisent des tableaux souvent gravissimes dans l'enfance. A l'état hétérozygote, elles se manifestent le plus souvent par une anémie microcytaire hypochrome bien tolérée. Parmi les déficits enzymatiques, le déficit en G6PD, lié au chromosome X, est le plus fréquent, essentiellement en Afrique sub-saharienne, en Asie, au Moyen Orient et sur le pourtour du bassin méditerranéen. Il se manifeste par des hémolyses aiguës à la suite d'un traitement oxydant (quinine par exemple). Le frottis peut mettre en évidence des corps de Heinz.

Il est important de noter que l'anémie est le plus souvent multifactorielle. Une supplémentation vitaminique et un déparasitage doivent systématiquement être envisagés.

1.2.2. Polyglobulie (Hte > 60 % chez l'homme, 56 % chez la femme)

Les polyglobulies secondaires sont les plus fréquentes et sont la conséquence d'une hypoxie chronique (cardiopathies congénitales avec shunt), d'une sténose des artères rénales ou de lésion tumorale (rénale, surrénalienne, ovarienne, utérine ou cérébelleuse). Une échographie abdominale et une gazométrie doivent donc être réalisées. Les polyglobulies primitives (maladie de Vaquez) sont plus rares.

Figure 1. Algorithme diagnostique devant une anémie



1.3. Anomalies des globules blancs

1.3.1. Polynucléose neutrophile (GB > 7000/mm³)

Une polynucléose est physiologique au cours de la grossesse, après un stress, un effort physique, une intervention chirurgicale et sous corticothérapie. Classiquement, la polynucléose est associée à une infection bactérienne ou une amibiase hépatique. Cependant, tous les types d'inflammations (néoplasique, hémopathique, nécrotique, iatrogène) peuvent être évoqués. L'absence de polynucléose est un signe d'orientation en faveur d'une fièvre typhoïde, d'une rickettsiose, d'une brucellose ou d'une tuberculose.

1.3.2. Neutropénie (GB < 1500/mm³)

La neutropénie est définie chez l'adulte par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm³. Une margination excessive est physiologique chez le sujet d'origine africaine et peut être démasquée à l'effort. Les principales étiologies des neutropénies aigues sont virales et iatrogènes. Une neutropénie au cours d'un accès palustre est classique. La neutropénie favorise les infections bactériennes et fongiques.

1.3.3. Hyperlymphocytose (L > 4000/mm³)

Une hyperlymphocytose impose la réalisation d'un frottis sanguin à la recherche de lymphocytes atypiques évoquant un syndrome mononucléosique ou une hémopathie lymphoïde. Elle est fréquente au cours des viroses et de la trypanosomose.

1.3.4. Lymphopénie (L < 500/mm³)

La lymphopénie est habituellement observée au cours de viroses (l'infection par le VIH surtout) et des hémopathies.

1.3.5. Syndrome mononucléosique/hyperéosinophilie (voir chapitres spécifiques)

1.3.6. Autre

Une monocytose oriente vers une virose, un paludisme, une trypanosomose, une syphilis, une rickettsiose, une brucellose, une tuberculose. Une myélémie peut exister au cours d'un sepsis grave, des hémopathies ou de la tuberculose hématopoiétique. Une rubéole, une trypanosomose doivent être évoquées devant une plasmocytose.

1.4. Anomalie des plaquettes sanguines

1.4.1. Thrombopénie (Plaquettes < 150 G/L)

Toute thrombopénie sans signe hémorragique doit faire rechercher une fausse thrombopénie à l'EDTA par aggrégation plaquettaire. Des critères de gravité doivent être recherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique (hémorragies extériorisées, lésion endobuccale). On différencie les thrombopénies centrales et les thrombopénies périphériques (tableau 2). Les infections les plus fréquemment en cause sont le paludisme et les infections virales (arboviroses, VIH). Plus rarement, on évoquera une leptospirose, une borréliose, une rickettsiose, une babésiose, une histoplasmose disséminée. Les sepsis sévères peuvent être à l'origine d'une coagulation intra-vasculaire disséminée. En absence d'étiologie évidente, un myélogramme doit être discuté devant une thrombopénie chronique ne s'intégrant pas dans un hypersplénisme évident.

1.4.2. Thrombocytose (Plaquettes > 450 G/L)

Classiquement, une thrombocytose modérée est observée au cours de la grossesse, d'une carence martiale, d'une hémolyse chronique, et dans les suites d'une splénectomie ou d'un asplénisme. Plus rarement, elle est le témoin d'une hémopathie dont la plus fréquente est la thrombocytémie essentielle. Lorsqu'elle est supérieure à 1000 G/L, la thrombocytose peut être responsable de troubles de la coagulation nécessitant un traitement préventif par salicylés.

Tableau 2. Etiologies des thrombopénies			
Périphériques			**Centrales**
Immunologiques	**Dilution**	**Consommation**	
Infections Paludisme, VIH, arboviroses, VZV, EBV, parvovirus B19, rubéole, CMV, sepsis, leptospirose **Auto-immunité** LED, PR… **Hémopathies** LLC, lymphome… **Immuno-allergie** Héparine, anti-convulsivant, digitaliques **Allo-immunité** néonatale, post transfusionnnelle **Néoplasie** **Purpura thrombopénique immunologique**	Hyperspénisme	CIVD Microangiopathie thrombotique SHU, PTT Hémangiome Valve mécanique	Envahissement médullaire Myélodysplasie Tuberculose Leishmaniose Parvovirus B19

1.5. Pancytopénie

D'origine centrale, elle peut être causée par une hémopathie, une carence en vitamine B12 ou folates ou une molécule thérapeutique. La tuberculose médullaire, la brucellose et la leishmaniose viscérale sont les infections les plus fréquemment en cause. Le syndrome d'activation macrophagique, diagnostiqué par le myélogramme, est associée à des hémopathies ou des infections bactériennes ou virales (EBV, VIH), notamment au cours du SIDA.

D'origine périphérique, elle oriente vers une virose (VIH, CMV, EBV) à l'origine de manifestations auto-immunes ou vers un hypersplénisme (paludisme viscéral, cirrhose compliquant une hépatite virale).

2. Hyperéosinophilie

2.1. Définition

L'hyperéosinophilie sanguine (HE) est affirmée devant un taux supérieur à 500/mm^3 polynucléaires éosinophiles (légère si < 1,5 G/L, modérée entre 1,5 G et 5 G/L et massive > 5 G/L). Chez un patient sous corticothérapie, un taux de PE supérieur à 0,3 G/L définit une HE. Fréquente en zone tropicale, elle est le plus fréquemment la conséquence d'une infection helminthique et perd alors de sa valeur diagnostique. Les étiologies virales (VIH, VHC), allergiques et médicamenteuses ne doivent pas être oubliées. Elle doit entraîner une prise en charge du fait des risques propres à l'affection causale, mais aussi de son pouvoir pathogène direct à long terme sur le tissu cardiaque (endocardite chronique) ou les poumons (infiltration et fibrose chronique).

2.2. Les urgences

Il existe plusieurs situations cliniques avec HE qui imposent une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente du fait du risque d'aggravation systémique. Il s'agit des formes graves de primo-invasion helminthique, d'allergie médicamenteuse (DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrom), de vascularites ou des prolifération hématologiques malignes.

Les signes d'alerte sont des signes généraux sévères, un purpura vasculaire, des hémorragies sous-unguéales en flammèches, des atteintes d'organes multiples, un syndrome tumoral et un aspect atypique des cellules sanguines sur le frottis.

Le syndrome d'invasion helminthique massive atteint surtout les patients expatriés et correspond à une réaction allergique excessive à l'antigénémie parasitaire importante lors du passage sanguin ou tissulaires de formes larvaires (toxocarose, distomatoses, bilharzioses, ascaridiose, anguillulose). Le tableau clinique associe souvent une fièvre, une céphalée, une dyspnée asthmatiforme avec infiltrat pulmonaire labile (syndrome de Löffler) et des signes cutanés à type de prurit et d'urticaire. La confirmation biologique est parfois difficile à ce stade et le traitement s'appuie essentiellement sur une corticothérapie systémique dans les tableaux mal tolérés. Il est déconseillé d'administrer un traitement antihelminthique à ce stade pour une bilharziose, car inefficace en phase larvaire et potentiellement délétère par la libération massive d'antigènes.

2.3. Hyperéosinophilie des helminthoses

En zone tropicale, l'HE est le plus souvent la conséquence d'une ou plusieurs helminthoses mais elle n'est pas systématique, ni spécifique. Seules les helminthoses dont le cycle comporte un passage tissulaire ou vasculaire du parasite peuvent s'accompagner d'une HE sanguine (loi d'occurrence). Elle est rare pour les vers digestifs à cycle simple et les ectoparasites. Au cours des helminthoses en phase d'état, l'HE sanguine est souvent légère ou absente. Le sujet expatrié peut présenter soit un tableau clinique franc avec HE importante lors d'une invasion parasitaire, soit une HE asymptomatique, tandis que le migrant et le sujet autochtone présentent plutôt une HE persistante, souvent modérée, et des lésions cliniques sévères en rapport avec une longue durée d'évolution (tableau 3). La connaissance des foyers endémiques de bilharzioses et de loase est indispensable.

Tableau 3. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie

Signes respiratoires	**Helminthoses** Syndrome de Löffler lors de l'invasion larvaire (ascaridiose, ankylostomose, anguillulose, trichinose, bilharzioses), larva migrans viscérale (toxocarose), poumon éosinophile tropical (filarioses)… **Autres** Médicaments, allergies, aspergillose bronchopulmonaire allergique, pneumopathies idiopathiques aiguës et chroniques à éosinophiles, vascularites à ANCA, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Signes cutanés	**Helminthoses** Urticaire et angio-oedème lors de l'invasion parasitaire, larva migrans viscérale, larva currens (anguillulose), larva migrans cutanée (ankylostomose), dermite des nageurs (bilharzioses), œdème migrateur (loase, gnathostomose, dirofilariose), lymphangite (filarioses lymphatiques) ; nodules sous-cutanés, peau léopard : onchocercose **Autres** Toxidermie, DRESS, allergie, vascularites et connectivites, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, dermatite herpétiforme, mastocytose, maladies cutanées idiopathiques à éosinophiles, lymphomes épidermotropes, clone lymphocytaire sécrétant IL5, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Signes digestifs	**Helminthoses digestives** **Autres** Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladies digestives idiopathiques à éosinophiles, lymphomes digestifs
Signes hépato-biliaires	**Helminthoses** Distomatoses **Autres** Angiocholite à éosinophiles

•••

Tableau 3. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie	
Myalgies	**Helminthoses** Trichinellose, phase de primo-invasion des helminthoses **Autres** Fasciite de Shulman, syndrome myalgie-éosinophilie lié au L-tryptophane
Signes ORL	**Rhinite allergique, vascularites** (maladie de Wegener)
Signes génito-urinaires	**Helminthose** : bilharziose génito-urinaire
Signes cardiologiques	**Helminthoses** Hydatidose, trichinose **Autres** Myocardite aiguë à éosinophiles, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Signes neurologiques	**Helminthoses** Neurocysticercose, phase de primo-invasion des helminthoses **Autres** Vascularites, retentissement tissulaire d'une hyperéosinophilie chronique
Syndrome pseudo-grippal	**Primo-invasions helminthiques** **Infection VIH**

Voir les chapitres «Parasitoses intestinales », « Filarioses », « Bilharzioses » et « Migrations larvaires et impasses parasitaires »

2.4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie (tableau 4)

La fréquence de l'étiologie helminthique est telle qu'un traitement anti-helminthique d'épreuve se justifie systématiquement sans confirmation paraclinique (examens parasitologiques peu sensibles et sérologies non spécifiques) sauf si une primo-invasion helminthique est suspectée. La recherche de microfilaires sur le frottis permet d'identifier une microfilarémie importante qui incite à l'utilisation prudente de l'ivermectine (risque de lyse avec réaction sévère de Mazzotti).

Tableau 4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie		
Centres	**Elément**	**Action**
Centre de santé communautaire (niveau 1)	Situation d'urgence DRESS, invasion larvaire compliquée, vascularite, Hémopathie	Adresser au centre de santé de niveau 2/3
	Allergie ?	Eviction de l'allergène + traitement anti-helminthique d'épreuve(1)
	Prise médicamenteuse récente ?	Arrêt du médicament incriminé ± traitement anti-helminthique d'épreuve(1)
	Invasion larvaire ? Expatrié, zone d'endémie de bilharziose, HE > 1 500/mm^3, signe généraux	Corticothérapie si mauvaise tolérance Traitement anti-helminthique différé
	Absence d'élément ou parasitose à la phase d'état suspectée	Traitement anti-helminthique d'épreuve(1)
Contrôle de la NFS à 1 mois si persistance : adresser au centre de santé de niveau 2 ou 3		

Tableau 4. Prise en charge d'une hyperéosinophilie		
Centres	**Elément**	**Action**
Centre de santé de niveau 2 ou 3	Primo-invasion larvaire suspectée	Sérologies parasitaires si disponibles en fonction des endémies locales, des éventuels signes cliniques d'accompagnement (distomatoses, cysticercose, filarioses, hydatidose, bilharzioses, toxocarose, trichinose…) 3 EPS, 3 EPU si endémie bilharzienne, frottis sanguin(2) Corticothérapie si mauvaise tolérance Différer le traitement anti-helminthique
	Parasitose en phase d'état suspectée	3 EPS, 3 EPU si endémie bilharzienne, frottis sanguin(2) Renouveler le traitement anti-helminthique
	Vascularite suspectée	ANCA
	Hémopathie suspectée	Myélogramme, Biopsie ostéo-médullaire
	Dans tous les cas	Sérologies VIH, hépatite C, Radiographie pulmonaire
Contrôle NFS 1 mois minimum après traitement • Si normalisation : arrêt du suivi • Si persistance : - reprendre les explorations parasitologiques directes et les explorations sérologiques - évoquer une cause non parasitologique et envisager explorations invasives - si persistance d'une hyperéosinophilie élevée de façon chronique, initier un suivi de la fonction cardiaque (ECG, échographie)		

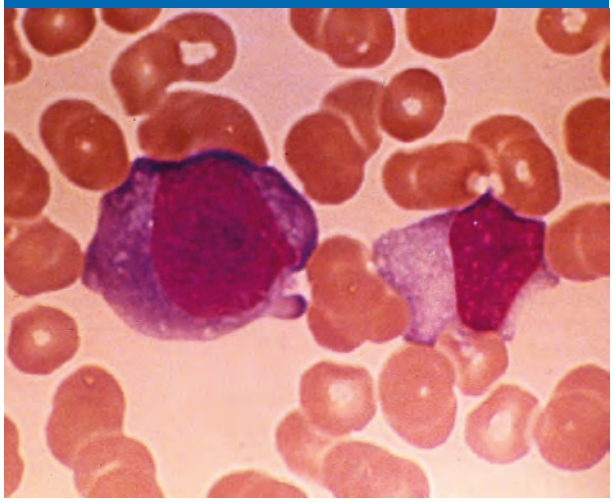
(1) Traitement anti-helminthique
Albendazole 400 mg/j pendant 3 jours (ou autres dérivés azolés) + Ivermectine 200 microg/kg + Praziquantel 40 mg/kg
(2) En zone d'endémie de loase ou de filariose lymphatique
EPS : examen parasitologique des selles avec méthode d'enrichissement, EPU examen parasitologique des urines

3. Syndrome mononucléosique

3.1. Définition

Le syndrome mononucléosique se définit par la présence de lymphocytes activés bleutés hyperbasophiles à la coloration de Giemsa (photo 1). Une inversion de formule et une hyperlymphocytose sont souvent associées. Les étiologies à redouter en zone tropicale sont la primo-infection à VIH et plus rarement un paludisme. Les primo-infections à EBV (mononucléose infectieuse) et CMV sont précoces et le plus souvent asymptomatiques en zone tropicale. Le syndrome mononucléosique peut s'accompagner d'un tableau clinique très variable. Parfois asymptomatique, il s'accompagne le plus souvent d'une fièvre et d'une asthénie, non spécifiques d'une étiologie, qui persistent parfois plusieurs semaines.

Photo 1. Lymphocyte activé hyperbasophile



3.2. Eliminer les urgences

Le premier temps de l'examen clinique consiste en la recherche de signes d'alerte orientant vers une pathologie infectieuse ou hématologique nécessitant une prise en charge précoce.

Le terrain est évalué par l'interrogatoire éventuellement aidé des constatations cliniques. Une grossesse en cours doit faire évoquer une primo-infection toxoplasmique pour laquelle un traitement peut être proposé afin de limiter le risque de toxoplasmose congénitale. Un contexte d'immunodépression profonde (infection par le VIH, hémopathie, traitement immunosuppresseur) oriente vers une infection à CMV disséminée pouvant bénéficier d'un traitement antiviral si disponible. L'interrogatoire également cherche la prise récente d'un traitement conventionnel ou traditionnel évoquant une allergie médicamenteuse ou apparentée imposant l'arrêt immédiat et la contre-indication à vie de la molécule incriminée. L'examen recherche des signes évocateurs d'une anémie mal tolérée, un ictère ou un syndrome hémorragique, car une anémie hémolytique et une thrombopénie périphérique profonde compliquent parfois la primo-infection à EBV ou VIH. La tolérance de la fièvre est systématiquement évaluée. Enfin, un syndrome méningé ou une polyradiculonévrite orientent vers une infection à EBV ou à VIH. Le bilan biologique de première intention élimine des cytopénies profondes et un accès à *Plasmodium* spp. Dans tous les cas, le frottis doit être relu par un biologiste expérimenté afin d'écarter une leucémie aiguë dont les blastes peuvent être confondus avec des lymphocytes activés.

3.3. Orientation diagnostique

Les étiologies les plus fréquentes du syndrome mononucléosique sont les primo-infections à VIH, EBV et CMV ainsi que les étiologies médicamenteuses (tableau 5). Un rapport sexuel à risque identifié dans le mois précédant le diagnostic impose d'évoquer une primo-infection VIH. La présence d'une angine est un argument en faveur d'une primo-infection à VIH ou à EBV, et s'avère rare avec le CMV. La présence de fausses membranes localisées aux amygdales avec un purpura du voile du palais est commune lors de la primo-infection à EBV. Des adénopathies sont fréquentes au cours de la plupart des primo-infections virales et de la toxoplasmose, tandis qu'une splénomégalie de taille modérée peut s'observer dans la primo-infection à VIH, à EBV et dans le paludisme. La présence d'un exanthème, même transitoire, restreint les hypothèses diagnostiques : éruption maculo-papuleuse non confluente du tronc, de la racine des membres et parfois du visage de la primo-infection à VIH (60 % des cas), éruption spontanée ou après prise d'une pénicilline A évocatrice d'une mononucléose infectieuse ou plus rarement d'une primo-infection à CMV, éruption des extrémités du parvovirus B19. La présence d'une escarre nécrotique doit orienter le diagnostic vers une rickettsiose. Un ictère franc évoque un paludisme (hémolytique) ou une hépatite virale aiguë A, B, C, E mais aussi les formes sévères liées au CMV ou à l'EBV. Les étiologies médicamenteuses doivent être évoquées en cas de prise récente et en présence d'un prurit ou d'une dyspnée spastique.

Tableau 5. Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique selon les présentations cliniques				
Angine	**Eruption cutanée**	**Fièvre isolée**	**Adénopathies**	**Ictère**
VIH EBV CMV	EBV CMV VIH Toxicité médicamenteuse	CMV EBV VIH Paludisme	EBV CMV VIH Toxoplasmose Rubéole	Paludisme Hépatite virale CMV EBV VIH

Les anomalies biologiques associées au syndrome mononucléosique sont souvent communes et non spécifiques. À l'hémogramme, l'hémoglobine peut être abaissée en raison d'une hémolyse (infection virale ou paludisme), les plaquettes sont souvent abaissées quelle qu'en soit l'étiologie ; une éosinophilie peut accompagner une allergie médicamenteuse mais est plus souvent due à une infection helminthique sous-jacente dans les pays en voie de développement. Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes, dominées par la cytolyse parfois très importante en cas d'hépatite virale aiguë.

3.4. Confirmation diagnostique

La plupart des syndromes mononucléosiques ont une évolution spontanément favorable. Le risque est de méconnaître une infection susceptible d'engager le pronostic immédiatement (paludisme, hépatite grave) ou de manière différée (primo-infection VIH). Si le diagnostic de paludisme repose sur un examen disponible dans les hôpitaux de district, la quasi-totalité des autres diagnostics de certitude (y compris la primo-infection à VIH) nécessite la réalisation de test sérologiques qui ne peuvent s'effectuer le plus souvent qu'en milieu hospitalier (tableau 6). Ces sérologies peuvent être négatives en phase précoce. Il faut s'imposer de répéter la sérologie VIH deux à trois semaines plus tard en cas de suspicion de primo-infection par le VIH. Le contrôle de l'hémogramme avec frottis sanguin est également nécessaire pour éliminer une éventuelle hémopathie débutante.

Tableau 6. Diagnostic étiologique des syndromes mononucléosiques		
Infection	**Hôpital de district (niveau 2)**	**Hôpital de référence (niveau 3)**
Paludisme	Goutte épaisse, test rapide	
MNI		MNI test, IgM anti-EBV
CMV		IgM et IgG anti-CMV
VIH	Antigène P24, sérologie VIH	Antigène P24, sérologie VIH
Hépatite virale, toxoplasmose, rubéole…		Sérologies

3.5. Traitement

Le traitement repose sur celui de l'étiologie lorsqu'elle est identifiée, s'il existe et s'il est disponible. Une corticothérapie (0,5-1 mg/kg/jour) de courte durée (1 semaine) peut être proposée dans les formes sévères de la primo-infection EBV.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.revmed.ch/rms/2013/RMS-382/Eosinophilie-sanguine-quel-bilan-quel-cheminement-diagnostique

www.jle.com/fr/revues/mst/e-docs/hypereosinophilie_sanguine_en_zone_tropicale_298026/article.phtml?tab=texte

Tuberculose

1. Épidémiologie (tableau 1)

La tuberculose est la huitième cause de mortalité dans le monde (1,5 million de décès par an) et la première cause de mortalité due à une bactérie unique. L'OMS a rapporté en 2014 9,6 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie dont 80% en Afrique. Plus de 95 % de la mortalité et de la morbidité s'observent dans les pays en développement mais le taux de mortalité par tuberculose dans le monde a chuté de 47 % entre 1990 et 2015. Un tiers de la population mondiale est infecté. Le risque annuel d'infection par le bacille de Koch (BK) en Afrique est de 1,5 à 2,5 %. Ainsi, plus de 50 % des adultes africains de 20 à 40 ans sont infectés par le BK et risquent de développer une tuberculose : l'incidence y était de 261/100 000 en 2014. La tuberculose est la cause de 7 % des décès et de 26 % des décès évitables. Cinquante pour cent des tuberculeux ont des expectorations bacillifères et sont donc hautement contagieux. Un patient expectorant des BK contamine en moyenne une personne de son entourage par mois. Le délai moyen de dépistage d'un tuberculeux est de 1 an à 1 an et demi dans les pays en développement. En 2014, près de 480 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (MDR) ; 10 % des souches MDR sont ultra-résistantes (XDR) et on observe même l'apparition de souches totalement résistantes. En Afrique du Sud (Kwa-Zulu Natal), les données sont inquiétantes avec 41 % de tuberculose multirésistante et 10 % de tuberculose ultra-résistante.

Les principaux facteurs d'amplification de la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition, le SIDA et plus récemment l'extension des tuberculoses à bacilles multirésistants. Les personnes infectées par le VIH ont 20 à 30 fois plus de risques de développer la tuberculose (voir le chapitre 84 « Infection par le VIH et SIDA »).

Influence du SIDA sur l'épidémiologie de la tuberculose :
- passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie plus important (30 % au lieu de 10 % en l'absence de SIDA) ;
- formes aiguës et disséminées plus fréquentes ;
- augmentation de la létalité (15 %) ;
- plus grande susceptibilité aux effets secondaires des antituberculeux, en particulier à ceux de la thiacétazone ;
- susceptibilité accrue à contracter une tuberculose nosocomiale (risque de BK résistants).

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose

Indicateurs mesurant la tuberculose-maladie
• Mortalité annuelle par tuberculose (/100 000 ou nombre annuel/région)
• Morbidité : prévalence/100 000 ; incidence/100 000
• Risque annuel d'infection (RAI)
Indicateurs mesurant l'infection (enquêtes par IDR) ou test de détection de l'interféron gamma (beaucoup plus coûteux)
• Prévalence
• Incidence

•••

Tableau 1. Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose
Indicateurs de suivi d'un programme • Analyse des éléments chiffrés (âge, sexe, formes cliniques). • Indicateurs déduits des analyses de cohortes : - guéris - traitements terminés - décédés - perdus de vus - échecs - transférés • Efficacité épidémiologique : taux de succès du traitement chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire BK + comparé à leur taux de détection (risque annuel d'infection) : bon si respectivement 80 % et 65 % • Surveillance des taux de résistance primaires et secondaires • Surveillance de la prévalence du VIH chez les tuberculeux
Paramètres de l'histoire naturelle de la tuberculose • Transmission ou risque d'être infecté • Passage de l'infection à la maladie • Devenir des malades non traités : - décès - guérison spontanée - diffusion chronique

2. Physiopathologie

Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alccolo-résistants (BAAR), aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne ainsi qu'à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge).

La primo-infection tuberculeuse (PIT) suite à l'inhalation de bacilles guérit le plus souvent spontanément. Cependant, l'infection tuberculeuse persiste à l'état latent. Il s'agit de l'infection tuberculeuse latente (ITL) avec des bacilles vivants mais dormant pendant des années après la guérison apparente de la PIT. L'ITL se transforme en tuberculose active chez environ 10 % des adultes immunocompétents. Le risque est beaucoup plus élevé chez l'enfant, dépassant 40 % chez le nourrisson. La tuberculose active (ou tuberculose-maladie), habituellement pulmonaire, peut survenir dans les mois qui suivent la PIT ou plus tard à n'importe quel moment au cours de la vie par réactivation des bacilles dormants. La réactivation de la maladie est favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire : vieillissement, stress, malnutrition mais surtout immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie, infection à VIH). Une dissémination par voie lymphatique ou par voie sanguine provoque une miliaire et des localisations extra-pulmonaires. Une localisation extra-pulmonaire apparaît dans 25 % des cas (environ 70 % au cours de l'infection à VIH).

En l'absence de traitement, la tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas. La moitié des survivants (25 %) guérissent spontanément ; l'autre moitié (25 %) sont des porteurs chroniques qui contribuent à propager la maladie. Sous traitement adapté et suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. La tuberculose multi-résistante comporte jusqu'à 80 % de mortalité chez l'immunodéprimé.

3. Diagnostic

3.1. L'examen microscopique direct

La technique la plus efficace est l'examen direct des crachats et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen (photo 1), avec une lecture à l'objectif x 100 du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence (abréviation M0 si négatif, M+ si positif). Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. L'examen direct est la technique ayant le meilleur rapport coût/efficacité en milieu tropical. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes luminescentes

LED qui facilite le travail et le rendement. L'examen direct doit être réalisé au minimum sur deux crachats, avec un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis est important à noter car il correspond à la contagiosité du malade (tableau 2). Un examen direct positif correspond à au moins 10^4 BAAR/ml.

Photo 1. BAAR à la coloration de Ziehl

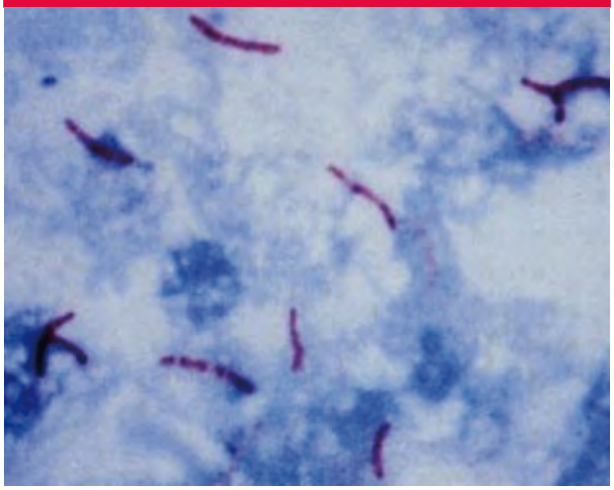


Tableau 2. Notation des résultats de l'examen direct des crachats (objectif : x 100)		
Pas de BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	0
1 à 9 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	nombre exact
10 à 99 BAAR	Pour 100 champs à l'immersion	+
1 à 10 BAAR	Par champ	++
Plus de 10 BAAR	Par champ	+++

3.2. La culture

La culture doit être réalisée si possible et a surtout un intérêt dans les centres de référence pour évaluer la prévalence des BK résistants. Elle se fait sur milieu solide à l'œuf de Lowenstein-Jensen ou de Coletsos (le BK pousse en 6 à 8 semaines), sur le milieu gélosé de Middlebrook ou en milieu liquide par système fluorescent MGIT (pousse en 10 à 20 jours). On ensemence les crachats, les pus caséeux et les prélèvements tissulaires (abréviation C0 si négatif, C+ si positif). L'identification se fait selon la vitesse de croissance, le caractère morphologique des colonies, le caractère morphologique au Ziehl, les caractères biochimiques, et la croissance en présence d'inhibiteurs.

L'antibiogramme permet de rechercher une résistance primaire aux anti-tuberculeux de première ligne ou secondaire lors de l'échec du traitement avec rechute.

3.3. Test de biologie moléculaire XpertMTB/RIF*

L'OMS le recommande pour les pays en développement. Cet automate peut être utilisé dans un laboratoire peu équipé non isolé et même dans un laboratoire mobile. Il permet une détection rapide de *M. tuberculosis* en quelques heures et il permet de diagnostiquer d'emblée la résistance à la rifampicine. Cette résistance étant rarement isolée, cet automate permet de détecter très rapidement les souches de BK multi-résistantes.

3.4. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est évocatrice quand elle est positive chez un sujet antérieurement négatif et non vacciné (virage). La présence d'une IDR positive chez un malade du SIDA doit le faire considérer comme tuberculeux et amène à le traiter. L'injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine (PPD) à 5 unités se fait à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait à la 72e heure par inspection et mesure du diamètre de l'induration.

Conditions de validité de l'IDR :
- injection strictement intradermique : phénomène de la peau d'orange, absence de saignement ;
- tuberculine non périmée, conservée au réfrigérateur à 4 °C ;
- lecture par palpation et mesure de l'induration avec une règle (tableau 3).

Tableau 3. Résultats de l'IDR chez un sujet non vacciné par le BCG

Diamètre et aspect de l'induration	Interprétation
0-4 mm	Réaction négative : patient probablement non infecté par *M. tuberculosis*
5-9 mm	Réaction douteuse : l'hypersensibilité peut être due à *M. tuberculosis* mais aussi à d'autres mycobactéries ou au BCG. Réaction positive chez un immunodéprimé (ex. infection à VIH).
> 10 mm ou phlyctène	Réaction positive : patient infecté par *M. tuberculosis*

L'IDR d'environ 5 % des patients infectés reste négative. Cette proportion est beaucoup plus élevée en cas d'immunodépression.

3.5. Autres éléments diagnostiques

Les tests de détection de l'interféron gamma (Igra) : chez l'enfant de 5 ans et plus, l'adulte (en particulier l'adulte immunodéprimé) et les personnes âgées, un test Igra peut être réalisé sur une prise de sang. Ces tests sont coûteux, ce qui limite leur utilisation dans les pays en développement.

Anatomopathologie : elle est surtout utile au diagnostic des formes extra-pulmonaires en objectivant des lésions :
- exsudatives (alvéolites) non spécifiques,
- caséeuses de nécrose,
- folliculaires : formations arrondies de cellules épithélioïdes éosinophiles associées à des cellules géantes de Langhans circonscrites par une couronne de lymphocytes puis, plus tardivement, par de la fibrose : granulome tuberculeux.

Les BK sont recherchés après coloration de Ziehl ou en fluorescence. Ils abondent dans les lésions exsudatives et dans les nécroses caséeuses récentes et sont rares dans les follicules, la nécrose ancienne et la fibrose.

Aspect du liquide de ponction ou de fistules : caséum qui est un pus granuleux jaune ou gris, inodore dans lequel on recherche les BK.

Images radiologiques évocatrices : infiltrats des sommets, miliaire, cavernes, lacunes osseuses, fuseaux para-vertébraux…

Signes généraux de tuberculose : une perte de poids, des sueurs nocturnes, une fébricule et un syndrome inflammatoire au long cours, un syndrome septique prolongé sans hyperleucocytose, un contexte d'immunodépression (SIDA) évoquent une tuberculose.

Notion de contage : professionnel ? familial ?

4. Localisations pulmonaires de la tuberculose

- **La primo-infection tuberculeuse** (PIT) est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire ou une pleurésie sérofibrineuse. La radiographie thoracique montre, dans la forme typique, le complexe ganglio-pulmonaire (petit nodule parenchymateux associé à une adénopathie médiastinale homolatérale). Le nodule et l'adénopathie peuvent se calcifier après la guérison. La seule

méthode diagnostique de la PIT est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage de l'IDR à la tuberculine : la première IDR est négative, la deuxième IDR, réalisée au moins 3 mois après le contage, est positive pour un diamètre d'induration > 10 mm. L'IDR peut être négativée dans certaines circonstances réduisant l'immunité cellulaire (infections virales, infection à VIH, corticothérapie, immunodépression, vieillesse, dénutrition). La PIT passe le plus souvent inaperçue.

- **L'infection tuberculeuse latente** (ITL) est asymptomatique. Son diagnostic repose sur l'IDR. Les tests Igra ont été proposés et leur intérêt reste à être évalué.
- **La tuberculose pulmonaire** commune atteint en priorité les sommets et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Les signes cliniques associent habituellement altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) et signes respiratoires (toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques). La radiographie thoracique est évocatrice, montrant des infiltrats remontant du hile vers les sommets, uni- ou bilatéraux, souvent excavés (photo 2). On observe parfois un nodule isolé (tuberculome), ou un aspect de pneumonie tuberculeuse, dont l'image est systématisée. Des adénopathies médiastinales satellites sont fréquentes. Un épanchement pleural est possible. L'IDR est souvent fortement positive, voire phlycténulaire, mais une IDR négative ou un test Igra négatif n'éliminent pas le diagnostic. Le diagnostic repose avant tout sur la recherche de bacilles dans l'expectoration (bacilloscopie), recueillie le matin, deux et si possible trois jours de suite. Si le malade ne crache pas, on a recours au tubage gastrique réalisé le matin à jeun avant le lever. Cet examen microscopique direct minutieux des crachats permet de retrouver des BAAR dans environ la moitié des cas (malades bacillifères contagieux). En l'absence de BAAR au direct, au niveau 3, une fibroscopie bronchique peut-être indiquée pour fibro-aspiration, biopsie ou lavage broncho-alvélaire.
- **La tuberculose miliaire** est une infection généralisée (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire). Une forme suraiguë entraîne un syndrome de détresse respiratoire aiguë (miliaire asphyxiante). La radiographie thoracique montre des images micronodulaires (un à deux millimètres) disséminées dans les deux champs pulmonaires (photo 3). L'examen direct des crachats est souvent négatif. Les hémocultures par lyse-centrifugation, le LCR, le myélogramme, une biopsie du foie peuvent permettre de mettre en évidence le BK. L'IDR est souvent négative.

Photo 2. Tuberculose pulmonaire (CMIT)



Photo 3. Miliaire tuberculeuse (CMIT)



5. Localisations extra-pulmonaires de la tuberculose

Elles représentent plus de 25 % des tuberculoses. Les malades ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisation pulmonaire associée. Le diagnostic repose sur la ponction (aspect du caséum, recherche de BK au direct et à la culture) et la biopsie des lésions accessibles, sur l'imagerie, le contexte épidémiologique et l'IDR pour des localisations inaccessibles.

- **Pleurésie** (voir le chapitre « Pleurésies infectieuses »).
- **Péritonite** (voir le chapitre « Ascites infectieuses »).
- **Péricardites tuberculeuses** (voir le chapitre « Péricardites aiguës ») : l'association à l'atteinte d'une autre séreuse dans près de la moitié des cas facilite le diagnostic par ponction de plèvre ou du péritoine. Le BK est rarement retrouvé dans le liquide de ponction péricardique. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant les 6 premières semaines.

  L'évolution vers une péricardite constrictive (20 % des cas) réalise le syndrome de Pick, conséquence de l'épaississement fibreux du péricarde entraînant une adiastolie : insuffisance cardiaque, syndrome cave supérieur, ascite, hépatomégalie, dilatation des jugulaires, cyanose, oedèmes des membres inférieurs. Les calcifications péricardiques, inconstantes, sont très évocatrices. L'échographie est évocatrice avec un aspect « filamenteux » de l'épanchement. À ce stade, une péricardectomie est associée au traitement médical de la tuberculose.
- **Adénopathies** : les adénopathies sont surtout cervicales (scrofules), puis axillaires et inguinales. Initialement fermes et mobiles, les ganglions sont ensuite fixés par une péri-adénite avec peu de signes inflammatoires (photo 4). Les fistules externes (photo 5) à bords irréguliers laissent ensuite sourdre un pus caséeux et se recouvrent de croûtes (écrouelles ou scrofuloderme). Un conglomérat de plusieurs ganglions atteints est parfois observé. Le diagnostic repose sur la ponction et la biopsie ganglionnaire (voir le chapitre « Adénopathies infectieuses »).

Photo 4. Adénite tuberculeuse
(CMIT)



Photo 5. Adénite tuberculeuse fistulisée
(écrouelle ou scrofuloderme ganglionnaire) (CMIT)

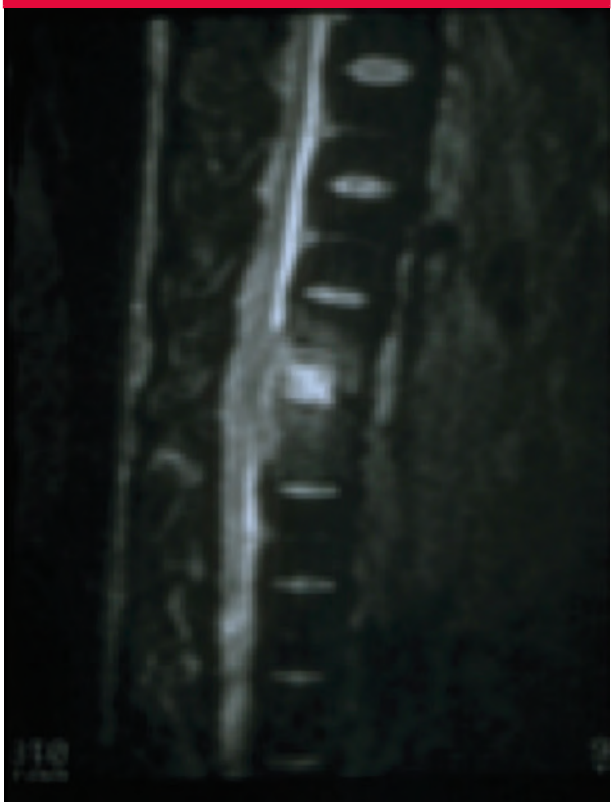


- **Ostéites et ostéo-arthrites** (voir le chapitre « Infections ostéo-articulaires ») :
  - le mal de Pott est une spondylodiscite tuberculeuse avec atteinte fréquente de la partie antérieure du corps vertébral (photos 6 et 7). Les atteintes de l'arc postérieur des vertèbres sont plus rares ;

Photo 6. Mal de Pott, cliché radiologique (CMIT)



Photo 7. Mal de Pott, cliché IRM (CMIT)



- l'atteinte de la hanche ou « coxalgie » représente un quart des ostéo-arthrites tuberculeuses ;
- l'atteinte du genou ou « tumeur blanche » est la troisième localisation. Les risques sont les troubles de croissance chez l'enfant, les luxations et les ankyloses séquellaires ;
- au niveau des os plats (côtes, sternum), on observe une tuméfaction des parties molles et, parfois, une fistule en regard de lacunes arrondies, parfois bordées d'ostéosclérose ou bien une zone floue de l'os. Au niveau des côtes, un aspect de fracture pathologique doit faire penser à la tuberculose ;
- au niveau des os longs, le BK entraîne des lacunes et des périostites ;
- des clichés de tout le squelette permettent souvent d'observer des localisations osseuses multiples symptomatiques.

Pour ces tuberculoses ostéo-articulaires, une biopsie par ponction ou une biopsie chirurgicale est nécessaire au diagnostic. Le traitement est médical et éventuellement chirurgical (laminectomie, curetage-comblement, synoviectomie, arthrodèse).

• **Méningite** (voir le chapitre « Méningites ») : elle se raréfiait depuis la généralisation de la vaccination par le BCG dans le cadre du programme élargi des vaccinations (PEV). En revanche, le SIDA fait remonter sa prévalence dans les pays en développement. Les enfants et les adultes jeunes sont surtout atteints. Les BK, après dissémination hématogène, entraînent une intense réaction inflammatoire fibrineuse prédominant à la base du crâne mais pouvant aussi atteindre les hémisphères, les noyaux gris centraux ou la moelle, aboutissant à des arachnoïdites, des épidurites, des tuberculomes, des ischémies, des phlébites vasculaires et des blocages du LCR. Le début de la maladie est progressif. Les symptômes neurologiques sont donc très variés : signes en foyer, paralysies, troubles psychiatriques ou méningite. Dans sa forme typique, la méningite tuberculeuse associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux progressif et peu intense : fièvre au long cours, céphalées, vomissements. La raideur méningée est moins nette qu'au cours des méningites purulentes. Le LCR est clair, lymphocytaire ou panaché, riche en protéines et il y a une hypoglycorachie (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Les BK sont rarement retrouvés au direct, plus souvent en culture. La coexistence d'une autre localisation tuberculeuse (miliaire) est évocatrice. Des tubercules choroïdiens de Bouchut (petites taches blanches près des vaisseaux rétiniens) sont rarement observés au fond de l'œil. Les paralysies des paires crâniennes sont

inconstantes mais évocatrices. Sa gravité nécessite la mise en route du traitement devant les caractères cytochimiques du LCR. Une corticothérapie doit être associée au traitement anti-tuberculeux pendant le premier mois.

- Autres présentations cliniques :
  - méningite aiguë pseudovirale ;
  - signes en foyer évoquant une tumeur cérébrale avec hypertension intracrânienne (tuberculome qui se calcifie) ;
  - syndrome pyramidal : tétraplégie, paraplégie (myélite) ;
  - convulsions, altération de la conscience, déficits multiples, paralysies des paires crâniennes (méningo-encéphalite) ;
  - coma brutal (ramollissement cérébral) ;
  - forme pseudo-psychiatrique ;
  - découverte fortuite lors du bilan d'une tuberculose miliaire.

La mortalité avoisine 30 %. Des séquelles fonctionnelles s'observent dans plus d'un tiers des cas : hémiplégie, paralysie des paires crâniennes, cécité par atrophie optique, troubles sensoriels, calcifications intracrâniennes, comitialité, insuffisance hypophysaire (diabète insipide). La vaccination de masse par le BCG a fait diminuer la prévalence de la méningite tuberculeuse, en particulier chez les enfants.

- **Tuberculose hépatique et/ou splénique** (voir le chapitre « Fièvres prolongées, granulomatoses hépatiques »).
- **Tuberculose iléo-caecale** : l'iléon terminal et le caecum sont les segments du tube digestif les plus souvent atteints par voie digestive (ingestion de crachats au cours des tuberculoses pulmonaires bacillifères) ou ingestion de *M. bovis* présent dans du lait cru contaminé, ou secondairement par voie hématogène. La tuberculose entraîne des ulcérations des plaques de Peyer (iléite folliculaire), une hypertrophie scléreuse des tissus et une atteinte des ganglions mésentériques. Les signes d'appel sont variés : diarrhée chronique, douleur, empâtement ou tumeur de la fosse iliaque droite, syndrome occlusif, ascite, syndrome appendiculaire, malabsorption, anémie mégaloblastique, cachexie et/ou fièvre au long cours. La présence de calcifications des ganglions mésentériques à la radiographie de l'abdomen sans préparation est évocatrice. Les BK sont rarement retrouvés dans les selles. La coloscopie, si l'on parvient jusqu'au caecum, montre des ulcérations transversales, des pseudo-polypes ou des sténoses hypertrophiques. Maladie de Crohn et amoebome sont les principaux diagnostics différentiels. Le diagnostic repose sur le lavement baryté, le contexte tuberculeux ou, surtout, la laparotomie exploratrice permettant un examen anatomo-pathologique des biopsies de l'intestin et des ganglions mésentériques (nécrose caséeuse éosinophile, follicules épithélioïdes et giganto-cellulaires, présence de BK). Le traitement antituberculeux entraîne la guérison. En cas de sténoses séquellaires, des résections chirurgicales sont nécessaires.
- **Tuberculose urogénitale** : cette localisation fréquente de la tuberculose est souvent méconnue et touche surtout l'adulte jeune. L'atteinte mixte urinaire et génitale est fréquente.

Le rein est atteint par voie hématogène. À partir des granulomes glomérulaires, la maladie gagne l'arbre urinaire. Les lésions sont creusantes au niveau du parenchyme et sténosantes au niveau des voies excrétrices. Le diagnostic est évoqué systématiquement au cours d'une autre lésion tuberculeuse ou devant une leucocyturie aseptique, des infections urinaires récidivantes (« derrière la colibacillose, on recherche la bacillose »), une cystite ou une hypertension artérielle. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner peuvent montrer des calices en boules, secondaires à des rétrécissements des tiges calicielles, des sténoses urétérales, une urétéro-hydronéphrose, un rein muet ou un aspect irrégulier du contour vésical. La recherche de BK dans les urines est rarement positive. La cystoscopie permet de faire des biopsies en cas d'atteinte vésicale. Le traitement médical peut être complété par une plastie urétérale ou une néphrectomie.

L'atteinte génitale est souvent associée aux lésions urinaires. Chez l'homme, l'épididyme est atteint par voie hématogène et l'infection s'étend au testicule, à la prostate, aux vésicules séminales et à l'urètre. Le diagnostic est évoqué devant une tuméfaction des bourses, un gros épididyme, une hydrocèle, rarement une fistule scrotale, et souvent lors de l'examen général d'un tuberculeux. Habituellement, il y a peu de douleur. La forme aiguë est inhabituelle et simule une orchiépididymite bactérienne. La palpation de l'épididyme permet de retrouver un nodule caudal, des nodules multiples ou une infiltration diffuse en « cimier de casque ». Un testicule, un cordon, une prostate ou des vésicules séminales hypertrophiés et nodulaires évoquent une extension. Un gros testicule dur correspond soit à une tuberculose, soit à un cancer. L'association d'une épi-

didymite à des lésions profondes est en faveur de la tuberculose. Les formes très hypertrophiques se voient chez les vieillards. L'urographie intraveineuse ou l'uroscanner est systématique. La recherche de BK dans les urines doit être réalisée sur les urines de la nuit trois jours de suite. L'urétrographie rétrograde peut montrer des lacunes prostatiques et des sténoses urétrales. En l'absence de culture de BK positive, le diagnostic est assuré par la biopsie chirurgicale. La stérilité est habituelle dans les formes bilatérales.

Chez la femme, les trompes sont surtout atteintes. Le diagnostic est fait par la biopsie à l'occasion de stérilité, de grossesse extra-utérine, de douleurs abdominales, de métrorragies ou de leucorrhées. La stérilité est la principale complication.

• **Tuberculose cutanée**
- chancre cutané de primo-infection touchant surtout l'enfant : nodules cutanés puis ulcérations souvent multiples des membres, des organes génitaux, de l'anus associées à une lymphangite et à des adénopathies se fistulisant. L'évolution ascendante et multiple des lésions peut simuler une sporotrichose ;
- ulcères cutanés de réinfection volontiers localisés aux jonctions cutanéomuqueuses des orifices ;
- tuberculose verruqueuse, surtout localisée aux extrémités des membres évoquant la sporotrichose ou la chromomycose ;
- ulcérations scrofuleuses fistulisées uniques ou multiples en regard d'adénopathies ou d'ostéites tuberculeuses à distinguer des fistules dues aux pyogènes ou aux actinomycoses ;
- lésions lupoïdes du visage ;
- miliaire tuberculeuse cutanée : nodules touchant surtout la face ;
- réactions cutanées allergiques à la tuberculose sous forme de tuberculides infiltrées ou papuleuses.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'autres localisations et sur la positivité de l'IDR à la tuberculine.

• **Localisations plus rares**
- l'estomac, le tube digestif, en dehors du grêle terminal, sont plus rarement atteints. Les lésions sont ulcéreuses ou hypertrophiques. Le diagnostic est rarement porté par l'endoscopie car les biopsies sont trop superficielles mais souvent par l'anatomopathologie des pièces opératoires après intervention pour sténose segmentaire ;
- la laryngite tuberculeuse est suspectée devant une dysphonie, une toux et une dysphagie haute chronique. La laryngoscopie montre des lésions ulcéreuses ou tumorales, papillomateuses. Cet aspect évoque un cancer du larynx d'autant plus que le terrain est le même (adulte de la cinquantaine, fumeur, éthylique). La biopsie permet le diagnostic ;
- la tuberculose hématopoïétique ou disséminée se présente comme une aplasie médullaire fébrile ou un tableau évoquant une leucémie. Les BK sont recherchés au myélogramme et aux hémocultures (lyse-centrifugation) ;
- un diagnostic de tuberculose doit toujours faire évoquer une infection par le VIH associée (sérologie systématique).

6. Traitement

Les antituberculeux de première ligne sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB) (voir le chapitre « Antituberculeux »). La streptomycine, du fait de sa toxicité cochléo-vestibulaire et rénale et sa voie d'administration intramusculaire, ainsi que la thiacétazone, du fait du risque d'allergie grave au cours du SIDA, sont abandonnés dans les schémas thérapeutiques de première ligne actuels. Les antituberculeux de seconde ligne sont réservés aux tuberculoses résistantes, dans les centres de référence. Ils sont onéreux.

Le traitement comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux afin de prévenir la sélection de mutants résistants et d'agir sur les bacilles extra- mais aussi intracellulaires (tableau 4). Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas.

Tableau 4. Lieu d'action des antituberculeux sur les BK			
	Activité sur les BK		
	Multiplication active	Multiplication ralentie	
Anti-tuberculeux	Cavernes	Macrophages pH acide	Caséum pH neutre
Rifampicine	++	+	+
Isoniazide	++	+	0
Pyrazinamide	0	++	0
Streptomycine	+++	0	0
Ethambutol	±	±	0

± : seulement bactériostatique. + ++ +++ : activité bactéricide croissante.

La recommandation actuelle est de privilégier les traitements courts de 6 mois, utilisant les antituberculeux majeurs avec une phase d'attaque utilisant une quadrithérapie RMP+INH+PZA+EMB pendant 2 mois, suivie d'une phase d'entretien utilisant une bithérapie RMP+INH pendant 4 mois (régime 2RHZE/4RH). Les posologies sont les suivantes : rifampicine (10 mg/kg/jour), isoniazide (4 à 5 mg/kg/jour), pyrazinamide (20 mg/kg/jour), éthambutol (15 mg/kg/jour). Pour améliorer l'observance et éviter le développement de bacilles résistants, il faut privilégier les associations fixes de médicaments combinés sous une seule forme galénique. Une supplémentation en vitamine B6 prévient la survenue d'une neuropathie secondaire à l'INH.

Le programme de l'OMS de lutte antituberculeuse recommande les traitements courts supervisés (DOTS = directly observed therapy, short), supervision dont il existe plusieurs variantes mais dont le but est identique : obtenir une bonne observance du traitement, un traitement court complet, éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts de traitement afin d'empêcher les résistances et la dissémination de BK résistants. Le succès de la stratégie DOTS dépend de cinq points :

- engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un programme national de lutte contre la tuberculose ;
- dépistage des cas par l'examen microscopique des frottis d'expectoration pour les personnes suspectes de tuberculose identifiées dans les services généraux de santé ;
- chimiothérapie normalisée de courte durée pour au moins tous les cas de tuberculose à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge ;
- approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels ;
- système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme.

La durée du traitement doit, dans certains cas, être allongée au-delà de 6 mois : absence de pyrazinamide (9 mois), tuberculoses pulmonaire et neuroméningée graves (9 à 12 mois), résistance ou intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de un an après la négativation des cultures de crachats). En cas de co-infection à VIH, si l'infection à VIH est contrôlée par des antirétroviraux efficaces, la durée du traitement antituberculeux est identique (6 mois). Une prolongation de ce traitement doit être envisagée si le malade reste bacillifère après 2 mois de traitement.

Surveillance du traitement : le bilan initial doit comporter une créatininémie, un dosage des transaminases et un examen ophtalmologique (éthambutol). Les transaminases doivent être contrôlées régulièrement. La rifampicine seule est rarement hépatotoxique. Le risque d'hépatite sous INH est majoré par l'association avec la rifampicine. L'observance doit être vérifiée tout au long du traitement. L'efficacité du traitement s'apprécie devant une amélioration clinique avec apyrexie, amélioration de l'état général et reprise de poids. La radiographie thoracique s'améliore progressivement mais des images séquellaires peuvent persister. Il faut contrôler régulièrement les crachats avec examen direct et culture. Des BAAR peuvent persister à l'examen direct pendant quelques jours à quelques semaines malgré l'efficacité du traitement. L'absence d'amélioration clinique rapide et la persistance de BAAR en grande quantité doivent faire évoquer une mauvaise observance ou une résistance.

Une corticothérapie initiale (prednisone à 2 mg/kg/jour) est indiquée le premier mois de traitement en cas de miliaire asphyxiante, péricardite, méningite, pancytopénie. La dose doit être rapidement diminuée à 1 puis

0,5 mg/kg/jour. On peut aussi utiliser la dexaméthasone (0,3 puis 0,2 puis 0,1 mg/kg/jour). Certaines localisations peuvent justifier une corticothérapie : pleurésie ou péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies, altération majeure de l'état général et état de choc tuberculeux. La rifampicine inactive environ un tiers du corticoïde administrée.

Tuberculose multirésistante : une tuberculose est dite multirésistante lorsqu'il existe au minimum une résistance à l'INH et la rifampicine. Tout malade suspect ou confirmé d'être dans cette situation doit impérativement être strictement isolé et confié à un centre de référence. L'antibiogramme doit y être contrôlé. Il faut associer au moins d'emblée quatre médicaments actifs sur l'antibiogramme pour une durée très prolongée (> 18 mois). Les antituberculeux de deuxième ligne sont coûteux et responsables de nombreux effets secondaires, rendant la réalisation du traitement très difficile. L'observance doit être vérifiée en permanence.

Tuberculose ultra-résistante (XDR)

Il s'agit de tuberculoses multi-résistantes ayant en plus une résistance aux fluoroquinolones et aux antituberculeux injectables (aminosides, capréomycine).

Des circonstances particulières nécessitent parfois une adaptation :

- pour l'enfant, les principes et la surveillance du traitement sont identiques à l'adulte, mais les formes galéniques associées ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 30 kg ;
- pour la femme enceinte, le traitement ne doit être administré qu'en cas de nécessité impérative. L'utilisation du pyrazinamide est contre-indiquée ;
- en cas d'insuffisance hépatique pré-existante, l'utilisation simultanée de la rifampicine, de l'INH et du pyrazinamide impose une vigilance accrue. Le pyrazinamide n'est pas utilisé en cas d'atteinte hépatique sévère ;
- en cas d'insuffisance rénale, les doses de pyrazinamide et d'éthambutol sont à adapter ;
- en cas d'infection à VIH, il faut démarrer le traitement antituberculeux en premier puis introduire le traitement antirétroviral le plus tôt possible, deux à quatre semaines plus tard, pour éviter la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire qui peut entraîner une aggravation des signes de la tuberculose avec fièvre et parfois détresse respiratoire (voir le chapitre 84 « Infection par le VIH et SIDA »).

7. Prévention

Isolement respiratoire : la transmission de bacilles se faisant par voie aérienne, des mesures de prévention « air » sont recommandées. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum. Le port d'un masque chirurgical « anti-projection » est obligatoire lors des déplacements du malade hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection (si possible FFP2) lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés de l'entourage doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen direct des crachats.

Dépistage autour d'un cas : l'entourage d'un malade atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique avec examen clinique, IDR ou test Igra, bacilloscopie, éventuellement radiographie thoracique. Si l'IDR est négative, le test doit être refait trois mois plus tard afin de dépister un virage (défini par une augmentation du diamètre de l'IDR d'au moins 10 mm).

Le traitement antituberculeux préventif est le traitement de l'ITL. Il est recommandé :

- pour un enfant ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte immunodéprimé ayant été en contact étroit et prolongé avec un tuberculeux bacillifère ;
- pour un adulte ayant un antécédent de PIT non traitée ou ayant une ITL diagnostiquée par une IDR > 5 à 10 mm ou un test Igra positif chez qui l'on diagnostique une immunodépression ou qui va recevoir une corticothérapie ou un traitement immunodépresseur.

Ce traitement préventif repose sur l'un des schémas suivants : INH (5 mg/kg/jour) pendant 9 à 12 mois, INH (4 mg/kg/jour) + rifampicine (10 mg/kg/jour) pendant 3 mois.

Vaccination par le BCG : le bacille de Calmette et Guérin vaccinal est une souche vivante atténuée de *M. bovis*. La vaccination par le BCG se fait à la naissance dans le cadre du PEV (voir le chapitre « Vaccinations. Programme élargi de vaccination (PEV). Séroprévention, sérothérapie ») par l'injection intradermique à la face postérieure du bras ou antérieure de l'avant-bras de 0,05 ml de BCG lyophilisé thermostable. Après l'âge de 1 an, la dose est de 0,1 ml. En 3 à 6 semaines, se forme une maculo-papule puis parfois un suintement et une croûte qui tombe en laissant une cicatrice un peu déprimée de 3 mm de diamètre. L'allergie s'installe de la cinquième à la douzième semaine après la vaccination. Une injection faite par erreur en sous-dermique entraîne un abcès et une mauvaise immunisation.

L'adénopathie satellite du BCG est observée dans 1 à 2 % des cas à partir de la sixième semaine après la vaccination. Elle peut persister plusieurs mois : elle se fistulise dans 10 % des cas et ne nécessite aucun traitement. L'ostéite post-BCG est rare et bénigne.

Le BCG est contre-indiqué en cas d'immunodépression (SIDA) mais la pandémie de SIDA n'a pas modifié la vaccination systématique des enfants dans le cadre du PEV. La survenue d'une bécégite généralisée doit faire rechercher un déficit immunitaire.

Le BCG assure, chez l'enfant, un taux de protection de 80 % contre les formes invasives (miliaire, méningite) et d'environ 50 % contre la tuberculose pulmonaire commune. Cette efficacité partielle contre la forme contagieuse de la maladie explique que le BCG, à lui seul, ne peut pas permettre d'éliminer la tuberculose dans un pays.

Malgré cette limite, le BCG reste un outil de prévention efficace. La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG est fortement recommandée dans les pays tropicaux, d'autant plus que le BCG protégerait en partie contre la lèpre.

Lutte antituberculeuse

Son principal objectif est de diminuer la transmission du BK en s'appuyant sur :
- l'amélioration des conditions socio-économiques ;
- l'éducation sanitaire ;
- la vaccination par le BCG ;
- le dépistage précoce des malades contagieux grâce aux examens directs des crachats, leur isolement, et leur mise rapide sous traitement curatif ;
- la mise en culture du BK pour antibiogramme afin de dépister les multirésistances ;
- le dépistage systématique de l'entourage familial et professionnel des cas contagieux par une radiographie pulmonaire ;
- le traitement antituberculeux préventif des ITL chez les enfants et les immunodéprimés ;
- le suivi des patients sous traitement +++.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sont intégrés au système sanitaire avec des antennes régionales et un centre de référence pour la formation et le recyclage des microscopistes de la périphérie, le contrôle de la qualité des examens, l'évaluation des résistances par la culture, la surveillance épidémiologique (centralisation des fichiers), l'élaboration et la réalisation de la sensibilisation, l'approvisionnement et la répartition des antituberculeux, l'intégration au PEV et aux programmes de lutte contre le SIDA.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/french/desk-guide_french.pdf
http://www.who.int/tb/fr
http://www.stoptb.org/
http://www.who.int/topics/tuberculosis/fr/

Lèpre

La lèpre est une infection chronique et invalidante, connue depuis l'antiquité et due à *Mycobacterium leprae*, germe non cultivable *in vitro*, à multiplication lente et tropisme pour la peau et les nerfs périphériques. L'atteinte nerveuse est source de séquelles mutilantes et de stigmatisation. Aujourd'hui confinée aux pays tropicaux pauvres, la lèpre est curable par une antibiothérapie spécifique de 6 à 12 mois, accessible et gratuite partout.

1. Épidémiologie

1.1. Incidence et répartition géographique

La lèpre a vu sa prévalence baisser de 90 % en 20 ans. Elle est focalisée : 3 pays concentrent 81 % des nouveaux cas apparus dans le monde (Inde, Brésil, Indonésie). Cette prévalence en baisse est due au traitement efficace et raccourci. L'objectif universel de faire baisser la prévalence sous le seuil de 1 cas/10 000 a été atteint dans toutes les régions de l'OMS depuis la fin des années 2000. L'incidence en revanche diminue lentement (214.000 nouveaux cas en 2014 selon l'OMS). Un tiers des nouveaux cas s'accompagnent d'une atteinte neurologique. Des séquelles neurotrophiques affectent des millions de lépreux « guéris » qui ne sont plus porteurs du bacille.

1.2. Transmission

Globalement, la contagiosité est faible, limitée aux formes lépromateuses bacillifères. On admet que la contamination a lieu dans l'enfance, avec une incubation silencieuse de 3 à 20 ans, expliquant que la lèpre atteint plus souvent des adultes que des enfants. L'homme est le seul réservoir du germe (à l'exception du tatou sauvage en Amérique). La transmission est présumée se faire surtout par voie respiratoire via les gouttelettes nasales très chargées en *M. leprae* (10^{12}-10^{14} de bacilles par ml de sécrétion).

1.3. Susceptibilité à l'infection

La majorité des humains en contact avec *M. leprae* ne développe aucune maladie. Une prédisposition génétique, mal identifiée, semble en effet nécessaire, tout au moins pour développer la forme lépromateuse.

2. Physiopathologie

2.1. Immunopathologie

Des anticorps sont sécrétés dans la lèpre, dirigés contre des antigènes de *M. leprae* qui ne confèrent pas de protection. C'est la réaction d'immunité cellulaire à *M. leprae* qui intervient chez l'hôte dans l'expression et le contrôle de la maladie. Une réaction cellulaire active bloque la réplication bacillaire et limite les lésions : c'est la lèpre dite tuberculoïde (en raison du type de granulome pseudo-tuberculeux induit) caractérisée par une charge bacillaire faible ou indétectable, d'où le consensus récent pour l'emploi du terme de « lèpre pauci-bacillaire ».

A l'opposé, se situe la lèpre lépromateuse : la réponse cellulaire est ici défective – défaut spécifique à *M. leprae*, à déterminisme génétique. Elle permet une lente mais importante multiplication de bacilles dans des macrophages « tolérants » (granulome macrophagique) (photo 1). La charge bacillaire est alors très élevée d'où l'appellation de « lèpre multi-bacillaire » caractérisée par des lésions extensives et un potentiel contagieux (photo 2).

En fait, le mécanisme des lésions n'est donc pas uniquement infectieux, il est aussi largement immuno-pathologique. Dans les neuropathies en effet, la réaction immuno-inflammatoire qui a lieu à l'intérieur du nerf et dans une gaine inextensible, étrangle littéralement celui-ci (photo 3). Ceci explique le peu d'action des antibiotiques anti-lépreux sur les neuropathies, voire leur effet aggravant.

Photo 1. Cellule de Virchow

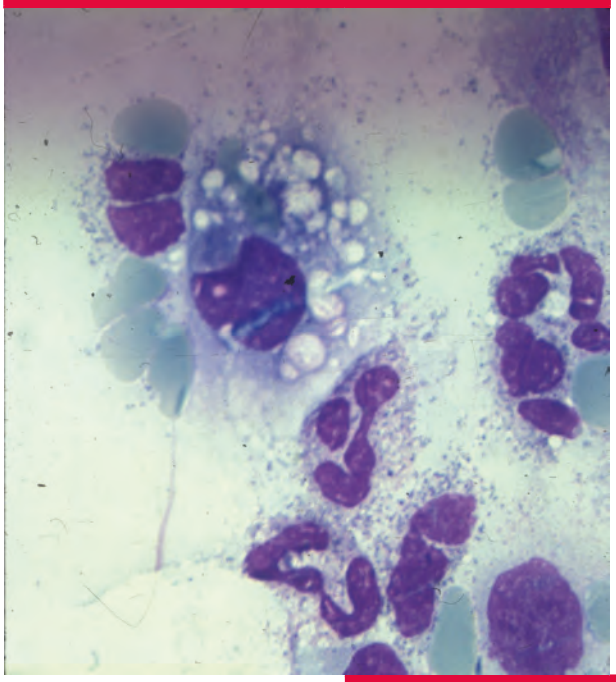


Photo 2. Très nombreux bacilles lépreux

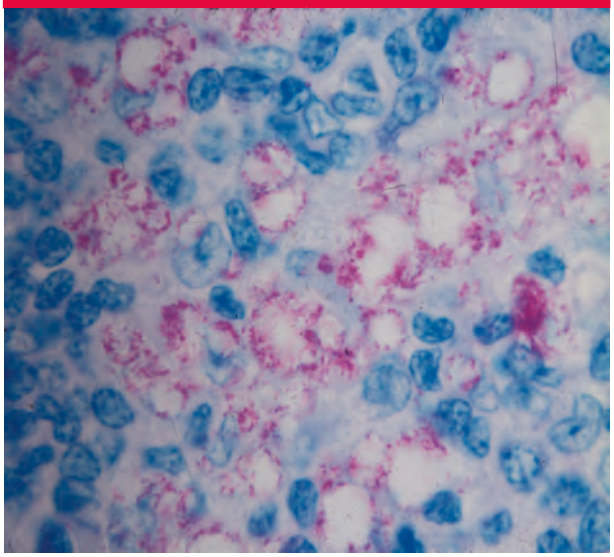
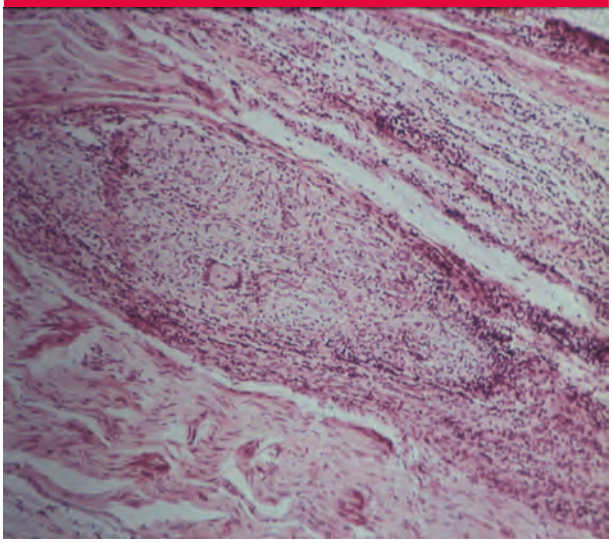


Photo 3. Névrite lépreuse



2.2. Classification

Pendant 40 ans, on a classé les lèpres en deux grandes formes « polaires » : tuberculoïde et lépromateuse de fréquences similaires (tableau 1). En marge, existaient également la forme « indéterminée » de lésion unique toute initiale, des formes « interpolaires » et enfin des formes aiguës et inflammatoires de la lèpre dites « réactionnelles » par restauration immunitaire (de mécanisme similaire au syndrome inflammatoire de restauration immunitaire du SIDA).

Afin de rendre le dépistage plus opérationnel sur le terrain, l'OMS a donc récemment simplifié la classification en se basant sur un critère très simple à savoir le nombre des lésions cutanées en retenant 3 formes :

- lèpre à lésion unique (ex lèpre indéterminée (photo 4) ;
- lèpre à moins de 5 lésions ou paucibacillaire (ex tuberculoïde) ;
- lèpre à lésions multiples à plus de 5 lésions (ex lépromateuse).

Tableau 1. Les deux formes typiques (« polaires ») de la lèpre : caractères cliniques et biologiques		
	Lèpre paucibacillaire ou tuberculoïde	**Lèpre multibacillaire ou lépromateuse**
Nombre de lésions	≤ 5 lésions	> 5 lésions
La peau : type des lésions	Taches hypochromiques, anesthésiques, à bord infiltré	Papulo-nodules cuivrés, disséminés (dits lépromes)
Les nerfs : type des lésions	Névrite hypertrophique de quelques gros troncs	Atteinte diffuse + anesthésie en gants et chaussettes
Complications neuro-trophiques	Limitées : sensitivo-motrices, par exemple cubito-médiane	Majeures : grosses mains, gros pied, mal perforant, mutilations
Charge bacillaire frottis/biopsie nez, oreilles, peau	Faible (indétectable) : « pauci-bacillaire »	Élevée : « multi-bacillaire »
Immunité cellulaire spécifique	Forte à excessive	Défective à nulle
Histologie : type du granulome	Non spécifique : tuberculoïde	Spécifique : à macrophages spumeux de Wirchow

Photo 4. Lésion cutanée de lèpre indéterminée



3. Clinique

La lèpre est une infection chronique, non fébrile, non pyogène, qui ne met quasiment jamais le pronostic vital en jeu. Le tableau clinique (tableau 1) comporte des lésions cutanées, muqueuses et nerveuses périphériques touchant de préférence les extrémités (zones froides) : mains, pieds, nez, oreilles, nerfs dans leur trajet le plus distal et superficiel. Peuvent s'y ajouter des atteintes infectieuses directes oculaires, ORL et osseuses, mais aussi des atteintes neuro-trophiques et immuno-inflammatoires (névrites, uvéites, orchites, arthrites réactionnelles). Les viscères, les troncs nerveux profonds, le système nerveux central restent indemnes. Le pronostic est donc purement fonctionnel.

3.1. Lèpre tuberculoïde/paucibacillaire (moins de 5 lésions)

Les lésions cutanées sont des taches sans relief (macules), hypochromiques (photo 5) ou cuivrées sur peau noire, discrètement érythémateuses sur peau claire. Elles sont « anesthésiques » : la sensibilité superficielle et thermique y est en effet abolie, ce qu'il faut rechercher très simplement par le test au filament. Les nerfs périphériques sont hypertrophiés, ce qui est palpable au niveau des gros troncs. Les territoires nerveux touchés sont le siège d'une diminution de la sensibilité tactile, thermique, douloureuse mais aussi de troubles moteurs et trophiques : paralysie des deux derniers doigts de la main, pied tombant, amyotrophies, rétractions (griffe cubitale).

Photo 5. Lésions en travées de lèpre tuberculoïde



3.2. Lèpre lépromateuse/multibacillaire (plus de 5 lésions)

Les lésions sont en relief : papules/nodules, fermes, souvent symétriques, siège d'une sorte d'œdème profond, qui peuvent confluer et donner une « infiltration » diffuse noyant les nodules. Gros nez avec rhinite, oreilles et arcades sourcilières qui apparaissent tuméfiées, gros visage totalement infiltré, comme cuirassé, sont très caractéristiques et permettent un diagnostic au premier coup d'œil (photo 6). Névrites hypertrophiques, sensitivo-motrices, distales et symétriques complètent le tableau.

Photo 6. Lèpre lépromateuse



3.3. Complication neurotrophiques

Elles sont fréquentes : oculaires (voir le chapitre « Infections oculaires »), ORL (paralysie faciale, atteinte des os du nez, des cordes vocales avec dysphonie), ostéo-articulaires (ostéites, arthrites, ostéolyse trophique) (voir le chapitre « Infections ostéo-articulaires »). Les mains et les pieds sont déformés, insensibles, aux phalanges « grignotées » ou amputées (spontanément ou consécutivement à des brûlures). Des ulcérations et des maux perforants plantaires peuvent apparaître (photo 7).

Photo 7. Mal perforant plantaire



3.4. Réactions lépreuses

Des manifestations inflammatoires aiguës surviennent chez environ 25 % des patients, généralement en cours, voire au décours du traitement. On les distingue en : **type 1 ou réaction reverse** de la lèpre tuberculoïde à expression surtout nerveuse ; **type 2 ou érythème noueux lépreux (ENL)** exclusivement dans la lèpre lépromateuse. Les manifestations sont variées : fièvre, névrites aiguës douloureuses avec paralysies, œdème et rougeur des lésions cutanées préexistantes, érythème noueux, mais aussi : uvéite, poly-arthrite, adénite, orchiépididymite et syndrome inflammatoire biologique. Le tableau de lèpre réactionnelle est déconcertant chez un malade traité chez lequel on attend une amélioration clinique et non cette détérioration paradoxale. Il constitue une urgence thérapeutique et la récidive est fréquente. Un plus grand risque de réactions lépreuses existe chez les lépreux multibacillaires VIH positifs.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Un bon examen clinique et la recherche de BAAR sur frottis nasal ou de peau permettent un diagnostic assez aisé (tableau 2).

Tableau 2. Gestes et examens requis pour le diagnostic positif de lèpre

1. Examen complet du revêtement cutanéo-muqueux (recherche de lésions)
2. Testing des sensibilités superficielles recherchant une dissociation (sensibilité profonde conservée) et des troubles trophiques (+++)
3. Palpation des gros troncs nerveux (cubital, médian, SPE) recherchant une névrite tronculaire hypertrophique
4. Écouvillonnage nasal ou recueil de suc dermique après incision superficielle du lobule de l'oreille ou de lésions cutanées : recherche de BAAR et quantification (Ziehl-Nielsen)
5. Biopsie cutanée (fixation/conservation au formol 10 %, pour envoi au laboratoire) : granulome et son type, recherche de BAAR *in situ* : charge et aspect des bacilles

Les techniques sérologiques manquent de spécificité et ne sont pas utilisées en pratique. La PCR est à la fois sensible et spécifique, mais son usage dans la lèpre est encore limité à quelques rares laboratoires.

4.2. Diagnostic différentiel

Les **lésions cutanées** suivantes peuvent éventuellement être confondues avec la lèpre :
- leishmaniose cutanée (« gros nez » leishmanien, leishmaniose diffuse « pseudo lépromateuse ») ;
- lymphomes cutanés ;
- neurofibromatose de Recklinghausen ;
- mycoses profondes tropicales (histoplasmose africaine, lobomycose) ;
- sarcoïdose ;
- granulome annulaire ;
- lupus discoïde.

Les **neuropathies** et les **troubles trophiques** peuvent être confondus avec des mononévrites diabétiques ou alcooliques ; les ulcérations et les nécroses avec des maladies vasculaires (diabète, vascularites, thrombo angéite). Enfin, devant une grosse main ou un gros pied tuméfié et douloureux, il n'est pas aisé de différencier neuropathie aiguë, arthrite réactionnelle, ou autre arthrite aiguë.

5. Traitement

5.1. Traitement antibiotique antilépreux

Les antibiotiques antilépreux ont révolutionné le pronostic de la lèpre. Sur le modèle de la tuberculose, on utilise une polyantibiothérapie prolongée, en partie de type DOT. Une limite sérieuse est son peu d'effet, voire un effet aggravant sur les neuropathies. Le tableau 3 détaille les recommandations de l'OMS. Les neuropathies nécessitent des corticoïdes sans véritable consensus sur les doses et les durées.

Tableau 3. Recommandations OMS pour le traitement de la lèpre chez l'adulte

Lèpre (type)	Médicaments	Schéma	Durée	Effets II^{aires}
1. Pauci-bacillaire (tuberculoïde)	Dapsone + rifampicine (RMP)	100 mg quotidien 600 mg mensuel sous forme DOT	6 mois	Anémie/dapsone Allergie/RMP
2. Multi-bacillaire (lépromateuse)	Dapsone Rifampicine Clofazimine	50 mg quotidien 300 mg mensuel 50 mg quotidien sous forme DOT	1 an	Coloration des téguments par clofazimine
3. Lésion unique (indifférenciée)	Rifampicine + ofloxacine + minocycline	600 mg { non 400 mg { 100 mg { validé	1 prise unique	
4. Réactionnelle	Type 1 : prednisone Type 2 : prednisone + clofazimine ou thalidomide	0,5-1 mg/kg/jour 0,5-1 mg/kg/j 300 mg/j 400 mg/j	1-6 mois	Thalidomide : tératogène et neurotoxique
5. Neuropathies (pas de recommandations)	Prednisone	0,5-1 mg/kg/jour	non définie	

Des quinolones, tétracyclines, aminosides et nouveaux macrolides sont actifs sur *M. leprae*. Des protocoles simplifiés en prise mensuelle ou même en prise unique sont à l'étude.

5.2. Autres traitements : chirurgie, rééducation, appareillage

Ils sont très utiles dans la réduction des atteintes neuro-trophiques. La chirurgie consiste en neurolyses, transpositions de troncs nerveux et tendons, plasties sur rétractions, opérations sur les paupières (entropion), greffes de peau, etc. Dotés d'une formation spécifique, des infirmiers pratiquent ces techniques sur le terrain.

6. Prévention

Elle présente beaucoup d'analogie avec celle de la tuberculose. Le **BCG** administré dans l'enfance, offre une protection de 20 à 80 % selon les études. Des vaccins spécifiques (BCG couplé à des antigènes de *M. leprae* ou issus d'autres mycobactéries) se sont révélés plus performants. Chez les sujets contacts, des **chimioprophylaxies,** selon des schémas unidose, ont fait l'objet d'essais cliniques (i) rifampicine, 600 mg ; ii) rifampicine 600 mg + ofloxacine 400 mg + minocycline 100 mg) mais leurs effets protecteurs s'estompent avec le temps. Comme pour la tuberculose et pour les mêmes raisons, l'éradication de la lèpre n'est pas cependant à l'horizon.

Recommandations aux voyageurs

La fréquence de la lèpre décroît dans les pays tropicaux. Sa contagiosité, liée à une prédisposition génétique et une immunisation très particulière, est faible. Le voyageur qui se rend pour un séjour prolongé en pays tropical pour y vivre dans des conditions sanitaires et nutritionnelles satisfaisantes, ne court que des risques très minimes de contracter cette infection qui ne se manifestera qu'après plusieurs années d'incubation par l'apparition d'une lésion cutanée ou neurologique.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Lepre-2.pdf
http://www.who.int/topics/leprosy/fr/
http://emedicine.medscape.com/article/1104977-overview#showall
http://www.cdc.gov/leprosy

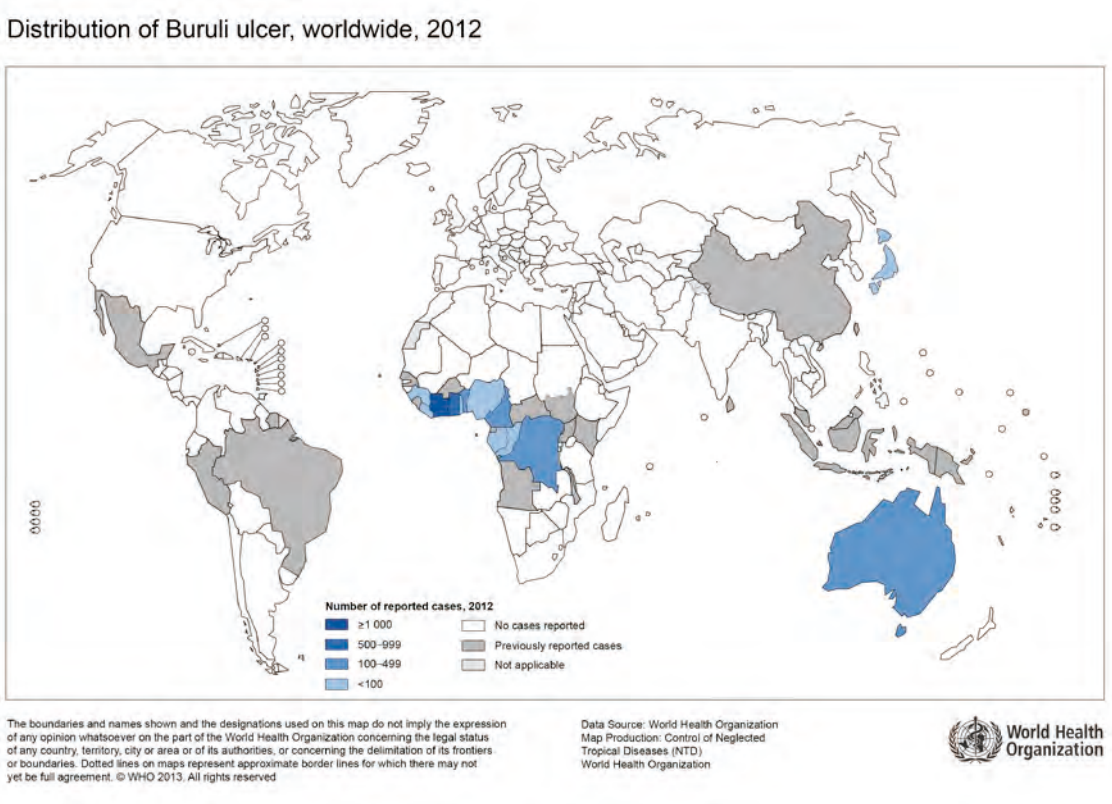
Ulcère de Buruli, infection à *Mycobacterium ulcerans*

1. Épidémiologie

L'ulcère de Buruli (UB) est une infection à tropisme cutané qui provoque des ulcérations cutanées délabrantes (voir le chapitre « Infections de la peau et des tissus mous ») compliquées de séquelles ostéo-articulaires, source d'invalidité. Elle est causée par *Mycobacterium ulcerans*, mycobactérie environnementale qui produit une toxine nécrosante, la mycolactone. Il s'agit désormais de la troisième mycobactériose humaine après la tuberculose et la lèpre.

L'UB sévit dans les régions intertropicales humides et touche majoritairement les populations pauvres et rurales dont l'accès aux soins est limité, répondant ainsi au concept de maladie tropicale négligée. L'UB a été signalé dans plus de 33 pays en Afrique, dans les Amériques, en Asie et en Océanie, principalement dans les régions tropicales et sub-tropicales à climats chauds et humides (figure 1).

Figure 1. Distribution géographique de l'ulcère de Buruli, 2012, OMS



La maladie est hyperendémique en Afrique avec une incidence estimée à 5000 - 6000 cas par an. En 2014, 12 des 33 pays ont signalé près de 2200 nouveaux cas. Dans la majorité des cas, ces foyers endémiques circonscrits sont situés en zone rurale, presque toujours autour d'un écosystème aquatique (fleuves, lacs artificiels ou naturels, marécages, périmètres irrigués). De rares cas ont été rapportés en Europe et en Amérique du Nord chez des voyageurs de retour d'Afrique ou de Guyane.

Le réservoir et les modalités de transmission de *M. ulcerans* ne sont pas tout à fait élucidés. A l'inverse de la tuberculose ou de la lèpre, il n'y pas de transmission inter-humaine. L'homme se contaminerait à partir d'un réservoir environnemental hydrotellurique, par inoculation directe transcutanée lors de microtraumatismes. Le rôle des insectes aquatiques est également incriminé, en particulier les punaises aquatiques (*Naucoridae*) qui sont à la fois hôte naturel et vecteur, et pourraient transmettre la maladie par piqûre accidentelle de l'homme après multiplication de *M. ulcerans* dans leurs glandes salivaires (photo 1). *M. ulcerans* forme un biofilm sur les végétaux absorbés par les mollusques et les poissons, proies des punaises aquatiques qui pourraient ainsi se contaminer par leur intermédiaire.

Photo 1. Naucoris (CDTUB de Pobé, Bénin)



La distribution des foyers épidémiques localisés est expliquée par des bouleversements environnementaux (déforestation, création de lacs artificiels pour l'irrigation et la pêche, inondation) qui favorisent le développement du ou d'un vecteur. Récemment, des facteurs de risque ont été individualisés en Afrique : proximité de rivières et de plan d'eau à débit lent, utilisation de sources d'eau non protégées pour les activités domestiques, absence de vêtements protecteurs (pantalons, chemises à manches longues), désinfection inadaptée des plaies.

L'UB s'observe à tout âge sans prédilection de sexe mais atteint préférentiellement les enfants de moins de 15 ans qui représentent la moitié des cas selon l'OMS.

L'infection par le VIH n'est pas un facteur de risque mais elle complique la prise en charge. L'infection à *M. ulcerans* est caractérisée par une faible létalité qui contraste avec l'importance des séquelles ostéo-articulaires invalidantes observées chez plus de la moitié des patients.

2. Physiopathologie

M. ulcerans est une mycobactérie environnementale à croissance lente qui se cultive à des températures comprises entre 30 et 32 °C (plus basses que pour *M. tuberculosis*) et qui est retrouvée dans le derme et l'hypoderme. C'est une mycobactérie facultative qui s'organise en biofilm et possède une paroi lipidique qui lui confère une résistance aux agents physicochimiques. A l'inverse des autres mycobactéries pathogènes, elle produit une exotoxine lipidique, la mycolactone seul facteur de virulence connu de la bactérie. Cette mycolactone possède des propriétés cytotoxiques, qui rendent compte de la nécrose et de l'extension des lésions cutanées et des propriétés immunosuppressives qui expliquent la faible réaction inflammatoire locale.

3. Clinique

L'expression clinique de l'infection à *M. ulcerans* est polymorphe, influencée par le site de l'infection, le délai de prise en charge et l'immunité du patient. Contrairement à ce qui est généralement admis, en zone d'endémie, l'absence de spécificité des signes cliniques rend mal aisé le diagnostic sur les seuls arguments cliniques. Quelque soit le stade clinique de la maladie, la chronicité et l'indolence des lésions cutanées doivent y faire penser.

3.1. Forme typique

Après une période d'incubation variant de quelques semaines à plusieurs années, l'UB évolue classiquement en trois stades distincts (pré-ulcératif, ulcératif, cicatriciel).

3.1.1. Formes pré-ulcératives

C'est le stade de début de la maladie qui peut se révéler par quatre lésions élémentaires dermatologiques : papule, nodule, plaque, œdème. Ces lésions se situent au niveau des membres inférieurs (60 %), des membres supérieurs (30 %), plus rarement au niveau de la face ou du tronc (10 %).

- Une papule est une lésion surélevée, indolore, de plus de 1 cm de diamètre.
- Un nodule est une lésion palpable, ferme, de 1 à 2 cm, indolore, adhérente à la peau, plus ou moins prurigineuse, parfois associée à un halo œdémateux (photo 2).
- La plaque est une large lésion cutanée indurée, surélevée, froide, indolore, bien délimitée, à bords irréguliers et à surface dépigmentée.
- L'œdème se manifeste par une tuméfaction sous-cutanée froide, ne prenant pas le godet, plus ou moins douloureux, fixe, aux limites floues pouvant s'étendre à un membre, à une région du tronc, au visage, à la région périnéale.

A ce stade précoce, les lésions passent souvent inaperçues et peuvent être confondues avec de nombreux diagnostics différentiels (tableau 1). Des formes inflammatoires associées à de la fièvre peuvent mimer une dermo-hypodermite bactérienne.

Selon l'OMS, la promotion du dépistage de masse de ces formes précoces, qui représentent actuellement seulement 10 % des cas diagnostiqués, est une priorité.

Photo 2. Ulcère de Buruli du bras : lésion précoce



Tableau 1. Diagnostic différentiel de l'ulcère de Buruli	
Phase de début	**Phase d'état (ulcérations)**
Granulome à corps étranger Nodule onchocerquien Kyste sébacé Fibrome Lipome Abcès Furoncle Cellulite Leishmaniose débutante Infection à *M. marinum* Lèpre Tuberculose Basidiobolomycose	Amœbose cutanée Leishmaniose cutanéo-muqueuse Ulcère phagédénique Mycose (sporotrichose, histoplasmose, blastomycose, torulose, coccidioïdomycose) Envenimations Pian Syphilis Ulcère vasculaire Hémoglobinopathie Mal perforant plantaire diabétique Infection à pyogènes Tuberculose Lèpre Mycobactérioses atypiques à *M. marinum, M. haemophilum, M. chelonei-fortuitum*

3.1.2. Formes ulcératives

Les nodules et les papules évoluent le plus souvent vers une ulcération cutanée profonde d'extension progressive. Classiquement, cette perte de substance dermo-épidermique présente un fond nécrotique jaunâtre, des bords décollés et un pourtour œdémateux (photo 3). Unique ou multiple, à l'emporte-pièce, l'ulcération de dimension parfois très importante, est caractérisée par sa chronicité et son indolence, sauf en cas de surinfection (photo 4). En l'absence de complication, l'état général des patients est préservé et il n'y a pas de fièvre. À ce stade d'ulcération les diagnostics différentiels sont nombreux (tableau 1).

Photo 3. Ulcère de Buruli, forme typique abdominale (collection C. Rapp)



Photo 4. Ulcère de Buruli surinfecté (collection C. Rapp)



3.1.3. Cicatrisation et séquelles

La guérison spontanée est possible. La cicatrisation s'accompagne de nombreuses séquelles à type de chéloïdes et de rétractions associées à une ankylose. Les récidives sur le site initial de l'infection sont fréquentes.

3.2. Formes compliquées

Des atteintes multifocales associant plusieurs lésions ulcérées sont possibles, en particulier chez les enfants et les patients infectés par le VIH.

Des formes extensives en profondeur peuvent détruire tendons, muscles, nerfs, organes, notamment le tissu périorbitaire, entraînant la perte de l'œil.

Les atteintes osseuses par contiguïté ou par diffusion hématogène peuvent se compliquer d'arthrites ou d'ostéomyélites des extrémités responsables de séquelles à type de déformations ou du fait de nécessaire amputation. Enfin les surinfections bactériennes, favorisées par un défaut d'asepsie sont fréquentes. Elles sont responsables de phlegmon, de dermo-hypodermite bactérienne aiguë, voire de septicémie.

4. Diagnostic

Dans les zones endémiques, le diagnostic microbiologique reste trop peu utilisé. Il est essentiel pour la surveillance épidémiologique et pour améliorer la précision du diagnostic clinique. Il repose sur quatre méthodes de confirmation qui ne sont pas toutes disponibles en routine. Selon l'OMS il faut au moins deux examens positifs pour affirmer formellement le diagnostic.

4.1. Examen direct d'un frottis cutané

Sur le terrain, la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen direct d'un frottis (méthode de Ziehl-Neelsen) à partir d'écouvillons passés sur les bords décollés de l'ulcère reste un examen aisément praticable par des personnels entraînés. Sa sensibilité est faible et varie suivant les formes cliniques, entre 60 % pour les formes nodulaires et 80 % pour les formes oedémateuses.

4.2. Culture

La culture (sur milieu de Loewenstein-Jensen) pratiquée à partir des écouvillons ou des biopsies cutanées prend au moins 6 à 8 semaines. Sa sensibilité est de l'ordre de 50 % surtout si les échantillons doivent être décontaminés puis acheminés vers un laboratoire référent.

4.3. Amplification génique (PCR) de la séquence IS2404

Cet examen réalisé directement sur les échantillons cliniques ou bien à partir des milieux de culture, permet de détecter la séquence d'insertion IS 2404 spécifique de *M. ulcerans*. Sa sensibilité est de 98 %, la spécificité est proche de 100 %. C'est la technique privilégiée par l'OMS. Elle est disponible dans un réseau de 17 laboratoires de référence en Afrique.

4.4. Histopathologie

Elle nécessite une biopsie profonde (jusqu'à l'aponévrose) d'une lésion. Sa sensibilité est de 90 %. Elle montre une nécrose du collagène dermique et du tissu cellulo-adipeux sous cutané avec une réaction inflammatoire modérée et la présence de BAAR en plus ou moins grand nombre (rares dans les ulcères, nombreux dans les nodules). L'étude histopathologique est surtout utile pour poser un diagnostic différentiel de l'UB lorsque les autres examens sont négatifs.

4.5. Détection de la mycolactone

La mise en évidence de la toxine (mycolactone) par fluorescence à l'aide d'un test rapide réalisable par les agents de santé est en cours de validation.

5. Traitement. Évolution

L'antibiothérapie est désormais le traitement de première intention pour toutes les formes cliniques de la maladie.

5.1. Antibiotiques

L'association rifampicine-streptomycine pendant 8 semaines a montré des résultats prometteurs : guérison de la moitié des lésions précoces et ulcérées de moins de 5 cm, réduction du volume lésionnel et donc de l'étendue de l'intervention chirurgicale, diminution du risque de rechute post chirurgicale des formes évoluées ou compliquées (ostéomyélites). D'autres schémas thérapeutiques tels que 4 semaines de rifampicine-streptomycine, suivies de 4 semaines de rifampicine-clarithromycine ou 8 semaines de rifampicine - clarithromycine obtiennent des taux de guérison sans rechute élevés.

Ces performances ont conduit l'OMS à élaborer de nouvelles recommandations thérapeutiques guidées par la taille, le nombre de lésions, et la facilité d'accès aux antibiotiques ou à une chirurgie de qualité (tableau 2).

Tableau 2. Catégories et buts du traitement, niveau du système de soin et diagnostic requis (OMS 2012)

Catégorie traitement	Forme de la maladie	Traitement	But premier	But secondaire	Niveau du système de soins	Diagnostic
Catégorie I :	Petite lésion unique (ex : nodule, papule, plaque et ulcère < 5 cm de diamètre)	Terminer les antibiotiques Sur une articulation ou à proximité, maintenir la même mobilité que sur le côté indemne N'envisager une intervention chirurgicale sur un site non critique qu'après 8 semaines de traitement antibiotique	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Communauté, centres de santé, hôpitaux de district	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)
Catégorie II :	Plaque et formes œdémateuses non-ulcérées ou ulcérées Lésion ulcérée étendue unique, 5–15 cm de diamètre	Terminer les antibiotiques avant une intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité même mobilité que sur le côté indemne	Guérison sans chirurgie Réduction de l'étendue du débridement chirurgical éventuellement nécessaire Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Centres de santé, hôpitaux de district ou de niveau tertiaire	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)
Catégorie III :	Lésions sur la tête et sur le cou, notamment au visage Formes diffuses et mixtes, comme l'ostélite, l'ostéomyélite, une atteinte articulaire Lésions multiples et ostéomyélite Lésion étendue > 15 cm de diamètre	Terminer les antibiotiques avant une intervention chirurgicale, si possible Sur une articulation ou à proximité maintenir la même mobilité que sur le côté indemne	Guérison sans chirurgie Guérison sans restriction des mouvements	Rechutes évitées ou réduites	Hôpitaux de district et de niveau tertiaire	Diagnostic clinique solide (avec ou sans confirmation du laboratoire)

5.2. Chirurgie

La chirurgie conservatrice, avec notamment le débridement et la greffe cutanée (photo 5), peut s'avérer nécessaire dans certains cas pour aider la guérison et réduire le plus possible les cicatrices susceptibles de limiter ensuite les mouvements.

5.3. Mesures associées

La diffusion des règles d'asepsie et la qualité des pansements sont essentielles pour favoriser la cicatrisation et limiter les surinfections bactériennes (photo 5). La vaccination antitétanique doit être à jour.

La kinésithérapie et la rééducation fonctionnelle (appareillage) doivent être utilisées au plus tôt afin de limiter les séquelles invalidantes.

L'intérêt des techniques adjuvantes (thermothérapie, oxygénothérapie hyperbare, héparines de bas poids moléculaire utilisées par certains) est discuté.

Photo 5. Buruli, greffe cutanée (collection C. Rapp)



Photo 6. Ulcère de Buruli avec défaut d'asepsie (collection C. Rapp)



6. Prévention

Dans les régions endémiques, la limitation des contacts avec l'environnement est illusoire. La protection des points d'eau peut être utile. La vaccination par le BCG protégerait des complications osseuses, mais son rôle dans les formes cutanées est controversé.

La lutte contre l'ulcère de Buruli repose désormais sur un dépistage précoce des cas et l'administration d'une association d'antibiotiques. Le suivi des plaies, la prévention des séquelles par la physiothérapie et la chirurgie conservatrice complètent l'arsenal thérapeutique.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/buruli/gbui/en/index.html
http://www.who.int/topics/mycobacterium_ulcerans/fr
http://www.raoul-follereau.org/
https://www.infontd.org/fr/organization/stop-buruli
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77772/1/9789242503401_fre.pdf

Tréponématoses endémiques

On connait trois tréponématoses endémiques (TE) à transmission, par définition, non sexuelle :
- le **pian** (*anglais : yaws*), le plus important (du à *Treponema pertenue*, sous espèce de *T. pallidum*) présent dans toutes les zones de forêt tropicale ;
- la **syphilis endémique** ou béjel (*T. endemicum*) dans les régions arides d'Afrique et d'Asie (photo 1) ;
- la **pinta** (*T. carateum*) strictement sud-américaine (photo 2).

Toutes les tréponématoses, y compris la syphilis, partagent certains aspects cliniques (ulcères cutanés), la sensibilité à la pénicilline et des antigènes tréponémiques. La sérologie ne permet pas de les différencier, contrairement à la clinique, l'épidémiologie et la biologie moléculaire. Soulignons qu'il y a eu ces dernières années des avancées majeures en matière de diagnostic et de traitement de masse.

Photo 1. Béjel : plaques muqueuses



Photo 2. Pinta : dyschromie



1. Épidémiologie

Avant la pénicilline, les TE avaient une distribution mondiale incluant l'Europe. Dans les années 1960, des campagnes de masse de pénicilline ont entraîné leur quasi disparition. Aujourd'hui, le pian ne persiste plus que dans des populations isolées de Papouasie, Vanuatu, Iles Salomon, Indonésie et d'Afrique Centrale (pygmées). L'OMS estime que 12 pays sont actuellement endémiques et que 42 millions de personnes sont à risque.

Promiscuité, défaut d'hygiène, pauvreté et modes de vie forestier (pour le pian) ou agro-pastoral (pour la syphilis endémique) sont associés aux TE. La transmission se fait par des brèches cutanéo-muqueuses, entre enfants (75 % des cas entre 6 et 15 ans), jeunes adultes ou horizontalement de la mère à l'enfant (il n'y a pas de transmission verticale établie). Les lésions, très superficielles, fourmillent de tréponèmes et sont donc très contagieuses. Un réservoir simien et un transport passif par les mouches sont discutés.

L'incubation est de 2 à 4 semaines.

La séroprévalence en zone d'endémie a pu atteindre 80 %. De 1950 à 1980, le nombre de cas estimés a chuté de 100 millions à 1 ou 2 millions. La prévalence actuelle n'est pas connue. Marqueurs de pauvreté et d'isolement, les TE ne sont donc pas éradiquées. Selon les experts, elles le seront difficilement, en dépit de la simplification du diagnostic sérologique et du traitement oral par l'azithromycine. Elles pourraient même ré-émerger suite aux guerres civiles en Afrique.

2. Clinique et diagnostic

Les TE affectent la peau, les os et les cartilages. Le pronostic vital n'est pas en jeu mais l'ostéite spécifique de la face et des tibias est source potentielle de séquelles tardives (5 à 20 ans) défigurantes, invalidantes et désocialisantes.

La présentation clinique est décrite en 3 stades par analogie avec la syphilis. Seul le pian sera ici brièvement décrit. Le stade précoce ou primo-secondaire est contagieux et dure 3 à 6 mois ; il est fait d'ulcérations (chancres) et de papillomes humides en « framboise » (« framboesia » désigne le pian au Brésil), localisés préférentiellement aux membres inférieurs (photo 3).

Photo 3. Pian : frambœsia



Le diagnostic différentiel du pian précoce inclut : ulcère tropical, pyodermites, leishmaniose, lèpre, botriomycome. En 2012-2015, plusieurs études en Papouasie Nouvelle-Guinée ont découvert une fréquence élevée et inédite des ulcères cutanés à *Hemophilus ducreyi*, impossible à distinguer cliniquement du pian.

Sur le plan du diagnostic biologique, il faut mentionner l'avènement d'un nouveau test sérologique très simplifié (par apport aux tests de référence précédents RPR ou TPHA). Il s'agit du DPP (dual path plateform, Chemobio Inc. USA), test rapide utilisable sur le terrain, sans structure de laboratoire, sur cassette, à partir d'une goutte de sang ou de plasma. Il met en évidence par chromatographie des anticorps tréponémiques ou non (réagines) quantifiables par densité optique (dispositif automatique, électricité requise, prix inconnu).

Des lésions secondaires sèches et non contagieuses peuvent survenir par poussées durant des années, de même que des ostéo-périostites des doigts (dactylite : photo 4) et des tibias. Même sans traitement, les lésions finissent par régresser spontanément, mais 10 % des sujets vont évoluer en stade tardif ou tertiaire, constitué des lésions destructrices faciales (photo 5) ou tibiales (photo 6).

Au plan pratique, les TE posent au clinicien des problèmes d'interprétation de sérologie de la syphilis.

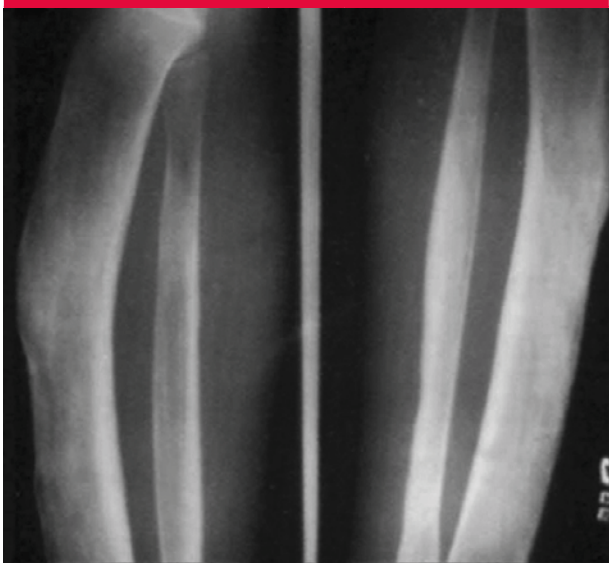
Photo 4. Pian : dactylite



Photo 5. Pian : atteinte du massif facial



Photo 6. Pian : tibias en lame de sabre



3. Traitement et prévention

Le traitement est très simple. La pénicilline injectable et l'azithromycine orale sont curatives en dose unique. La prévention repose sur les campagnes de masse qui ciblent toute la population adulte et infantile (tableau 1). L'hygiène générale et des conditions de vie décentes, sans excessive promiscuité, font disparaître les TE.

Tableau 1. Recommandations de traitement des tréponématoses endémiques (OMS)

		Avant 2012	Traitement actuellement recommandé
		Benzathine pénicilline injection unique IM	Azithromycine orale dose unique
Enfant	**2-6 ans**	0,6 million d'unités	30 mg/kg
	7-15 ans	1,2 million	idem
Adulte		2,4 million	idem, dose max 2 g

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://emedicine.medscape.com/article/230403-overview#showall
www.who.int/yaws/resources/Yaws_Handbook_ENG.pdf
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825779
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408586
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1415346

Streptococcies et rhumatisme articulaire aigu

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une complication différée non suppurée de l'angine à streptocoque bêtahémolytique du groupe A. La thérapeutique et la prévention font appel à la pénicilline. La création d'organismes de prévention et de soins du RAA et la création de campagnes d'information devraient permettre la diminution de cette affection invalidante qui compromet l'avenir de nombreux enfants.

1. Épidémiologie

Cette affection, rançon du paupérisme est endémique dans les pays en développement avec une incidence d'environ 200/100 000 enfants d'âge scolaire, soit près de 500 000 nouveaux cas par an.

Elle constitue un problème quotidien de médecine et une préoccupation majeure de santé publique du fait du nombre élevé d'hospitalisations parmi la population pédiatrique.

Elle représente une cause importante de cardiopathies (22 %), l'atteinte cardiaque avec son risque de séquelles valvulaires dramatiques en faisant toute la gravité. Plus de 15 millions de personnes sont porteuses de cardiopathies rhumatismales dans le monde et 250 000 en décèdent chaque année.

L'agent responsable, *Streptococcus pyogenes,* est un streptocoque du groupe A. Plus de 80 sérotypes spécifiques sont différentiables, mais seules certaines souches sont rhumatogènes. La protéine M est l'élément pivot de la virulence du germe. Elle suscite la production d'anticorps, antistreptolysine O (ASLO), antistreptokinase, anti-Dnase B, protecteurs pour le seul sérotype en cause et témoins de l'infection récente. Le titrage des ASLO dans le sérum (N < 200 unités) permet le diagnostic rétrospectif de la maladie et de ses complications.

L'enfant de 4 à 16 ans est le principal réservoir du germe. Le site du portage s'effectue au niveau des muqueuses nasopharyngées. La transmission se fait par voie aérienne par des micro-gouttelettes issues de sécrétions rhino-pharyngées à la suite d'un contact rapproché avec un malade ou un porteur asymptomatique. Elle est favorisée par la surpopulation, le grand nombre d'enfants et la promiscuité fréquente.

2. Physiopathologie

Le RAA survient habituellement après une infection pharyngée (même si l'antécédent d'angine n'est présent que dans 60 % des cas), jamais après une infection cutanée. Une relative similitude de composition antigènique fait que la réponse immune post-infectieuse peut être responsable de réactions croisées avec certains tissus humains (tuniques cardiaques, synoviales, nerveuses, cutanées). Cette réponse est due à la présence d'un domaine antigénique particulier au niveau d'une terminaison hypervariable de la protéine M appelée protéine de classe IM. Des facteurs génétiques favorisant le RAA ont pu être identifiés tels que les groupes HLA DR2 chez les sujets de race noire et HLA DR4 chez les caucasiens.

3. Clinique

3.1. Maladie streptococcique

Elle est représentée par l'angine, la scarlatine, l'érysipèle et l'impétigo. Le streptocoque est également responsable de suppurations localisées dans la sphère ORL, de formes généralisées avec bactériémies, causes potentielles d'abcès métastatiques (poumons, plèvres, cerveau, os et articulations) ou d'endocardite et, enfin, d'érythème noueux.

Il a surtout la capacité de déterminer à distance des lésions retardées dues à un conflit entre le système immunitaire et les antigènes bactériens réalisant les syndromes post-streptococciques : RAA, glomérulonéphrite aiguë, chorée de Sydenham.

3.2. Rhumatisme articulaire aigu

Véritable maladie de système comportant une atteinte inflammatoire du coeur, des articulations et du système nerveux central.

3.2.1. Facteur déclenchant

Le RAA succède à une pharyngite aiguë à streptocoque bêtahémolytique du groupe A qui prend généralement la forme d'une angine banale érythémateuse ou érythémato-pultacée, mais qui peut rester extrêmement discrète et non reconnue (30 %). Il peut également survenir après une scarlatine d'origine pharyngée, mais jamais après une infection cutanée.

3.2.2. Intervalle libre

La phase de latence qui sépare cette pharyngite non traitée de l'atteinte articulaire varie de quelques jours à un mois (en moyenne une quinzaine de jours). Même en l'absence d'atteinte pharyngée précessive, l'examen sanguin révèle presque toujours la signature immunologique d'une infection streptococcique récente.

3.2.3. Présentation clinique

Le diagnostic s'appuie classiquement sur les critères révisés de Jones (tableau 1).

Tableau 1. Critères de Jones

Critères	Majeurs	Mineurs
Cliniques	Polyarthrite Cardite Érythème marginé Nodules sous-cutanés de Meynet Chorée de Sydenham	Arthralgies Fièvre Antécédent de RAA défini Elévation de la VS ou de la CRP Allongement intervalle PR (ECG)
Biologique		Protéines d'inflammation élevées

Forme classique de l'enfant : la polyarthrite aiguë avec cardite.

La fièvre est constante. Les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes, poignets) sont préférentiellement atteintes, plus rarement les petites. Dans la forme classique, il s'agit d'atteintes fluxionnaires hyperalgiques fugaces et migratoires. Chaque arthrite dure 3 à 10 jours puis disparaît sans séquelle tandis que d'autres articulations sont touchées. L'atteinte bilatérale et symétrique est inconstante. La durée spontanée de l'accès rhumatismal est de l'ordre de un mois.

Dans ce contexte, la cardite est d'apparition précoce, décelée dans 50 % des cas par la clinique et 70 % par l'échocardiographie. Elle peut réaliser soit une pancardite, soit une atteinte dissociée des tuniques cardiaques. L'endocardite, responsable d'un souffle auscultatoire, est l'atteinte la plus sévère car source de séquelles. La myocardite, inconstante, peut aller du simple trouble de conduction auriculo-ventriculaire (allongement de PR) à l'insuffisance cardiaque congestive mettant en jeu le pronostic vital (rare). La péricardite est rare (5 %). Les signes cutanés sont exceptionnels, tardifs et le plus souvent observés en présence de la cardite. La chorée est également exceptionnelle.

Forme de l'adulte : la polyarthrite rhumatismale aiguë isolée sans atteinte cardiaque.

Forme trompeuse : les manifestations articulaires peuvent prendre le tableau de mono ou d'oligoarthrite, voire se réduire à une simple arthralgie sans gonflement. Une manifestation non évocatrice peut dominer la scène : douleur abdominale, diarrhée, pleurésie. Le diagnostic n'est alors possible que secondairement lorsque survient une localisation (articulaire ou cardiaque) plus évocatrice de l'inflammation rhumatismale.

4. Diagnostic

Le diagnostic de RAA repose sur l'analyse des critères de Jones qui doivent être interprétés avec prudence. Il est défini par la preuve d'une infection streptococcique récente (élévation significative des anticorps

antistreptococciques, ou prélèvement de gorge positif montrant le streptocoque A, ou encore scarlatine récente) associée à la présence des critères de Jones : soit au moins deux critères majeurs ou un majeur + deux mineurs.

En l'absence de critère biologique formel, le diagnostic de RAA doit être nuancé. Une arthrite purulente, les atteintes articulaires de la drépanocytose et des arboviroses peuvent en effet simuler la maladie. L'échographie cardiaque systématique joue un rôle déterminant dans le diagnostic différentiel avec d'autres affections cardiovasculaires.

5. Traitement

Une poussée de RAA est une urgence thérapeutique. L'objectif est triple : éradiquer le streptocoque, traiter les manifestations aiguës, éviter les rechutes et les complications. Le traitement comporte deux volets : curatif et préventif.

5.1. Traitement de l'épisode aigu

L'hospitalisation s'impose dans tous les cas. L'alitement complet est recommandé : 3 semaines en l'absence de cardite, 4 à 6 semaines avec cardite. Pénicillinothérapie et anti-inflammatoire (salicylothérapie ou corticothérapie) constituent la base thérapeutique (tableaux 2 et 3). Les critères d'efficacité sont cliniques (disparition de la fièvre et des arthrites) et biologiques (VS, CRP). La pénicilline G est constamment efficace, les autres pénicillines sont moins actives. La pénicilline est instaurée pour éradiquer le foyer streptococcique, même si le prélèvement de gorge est négatif. Elle n'a aucun effet sur les manifestations cliniques du RAA. En cas d'allergie, on utilise les synergistines ou les macrolides après antibiogramme.

La corticothérapie est logiquement indiquée dans les cardites graves notamment avec insuffisance cardiaque.

Tableau 2. Pénicillinothérapie dans le rhumatisme articulaire aigu

Traitement de la crise Voie orale : pénicilline V (100 000 unités/kg/jour en 4 prises/jour x 10 jours) Voie i.m. : benzathine-pénicilline (injection unique : 1,2 millions d'unités , 600 000 unités si poids < 27 kg) Alternative : érythromycine (50 mg/kg/jour en 3 prises/jour x 10 jours)
Prévention secondaire Benzathine-pénicilline i.m. • Pas de cardite : enfant : 1,2 millions d'unités/mois pendant 5 ans et de toute façon jusqu'à l'âge de 15 ans adulte : 1,2 millions d'unités/15 jours pendant un an maximum • Cardite : 1,2 millions d'unités/mois à vie Alternative : pénicilline V (20 à 30 000 U/kg/jour en 2 prises/jour) ou érythromycine (10 à 20 mg/kg/jour en 2 prises/jour)

Tableau 3. Traitement anti-inflammatoire dans le rhumatisme articulaire aigu

Absence de cardite	**Présence de cardite**
Acide salycilique *per os* (en 4 prises/jour) 100 à 120 mg/kg/jour pendant 15 jours (max : 6 g/jour) puis décroissance sur 4-6 semaines jusqu'à 75 mg/kg/jour	Corticoïde *per os* (prednisone, en 1 prise) 1 à 2 mg/kg pendant 2 semaines (max : 80 mg/jour) puis décroissance prudente de 5 mg tous les 3 jours ; durée totale corticothérapie = 8 à 10 semaines
puis : acide salycilique = 75 mg/kg/jour pendant 6 semaines	

5.2. Évolution et pronostic

5.2.1. Cardite maligne

Sans corticothérapie, la mortalité immédiate en cours de crise est de l'ordre de 4 % ; avec la corticothérapie, elle est considérablement réduite.

5.2.2. Rechute rhumatismale

L'immunité antistreptococcique étant spécifique de type, les atteintes sont susceptibles de se multiplier, chaque nouvelle infection étant capable d'aggraver les atteintes antérieures. En général, les récidives ressemblent à la première crise. Quand le coeur a été initialement épargné, il le reste habituellement lors des crises ultérieures ; quand il a été atteint, il l'est souvent lors des récidives.

5.2.3. Cardiopathies rhumatismales

Les séquelles valvulaires définitives des cardites rhumatismales constituent le grand danger. Ces valvulopathies mitrales et/ou aortiques représentent 18 % des maladies cardiovasculaires en Afrique tropicale. Leur taux de prévalence varie de 0,3 à 3,5 ‰ selon la tranche d'âge étudiée.

La greffe oslérienne survient en cas de séquelle valvulaire. À ce titre, les caries dentaires doivent être dépistées et traitées. L'antibioprophylaxie est obligatoire avant tout soin dentaire, intervention chirurgicale ou geste endoscopique.

6. Prévention

6.1. Prévention secondaire

Elle repose sur la pénicilline intramusculaire (tableau 2).

6.2. Prévention primaire

Elle repose sur le traitement systématique et probabiliste de toute angine aiguë par la pénicilline V pendant 10 jours (1 à 2 millions d'unités/jour x 10 jours) ou les macrolides en cas d'allergie.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724245/
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/fr
www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/fr/

Staphylococcies

1. Épidémiologie

1.1. Généralités

Les staphylocoques sont des bactéries, cocci à Gram positif, non capsulées, très résistantes dans le milieu extérieur et peu exigeantes en culture. On distingue les staphylocoques à coagulase positive (staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus*) et les staphylocoques à coagulase négative (SCN), dont les principales espèces en pathologie humaine sont *S. epidermidis, S. saprophyticus* et *S. hominis*.

La résistance à la méticilline (ou à l'oxacilline) est un défi de santé publique. Ces staphylocoques méti- ou oxa-R ont acquis le gène «mec» qui permet la synthèse d'une enzyme (PLP2a ou PLP2') n'ayant qu'une affinité très faible pour les ß-lactamines, qui ne peuvent plus exercer leur action inhibitrice. Impliqués quasi-exclusivement dans les infections liées aux soins (dont les infections nosocomiales) jusqu'au début des années 2000, ils ont émergé comme responsables d'infections communautaires dans certains pays, notamment aux États-Unis, en Grèce et dans le Maghreb.

1.2. Répartition géographique

Les infections à staphylocoques sont ubiquitaires et concernent les êtres humains sous toutes les latitudes. Les zones tropicales et équatoriales au climat chaud et humide exposent particulièrement aux infections cutanées, notamment en cas de plaie ou de lésion cutanée, ainsi qu'aux myosites.

1.3. Réservoir naturel

L'homme en est le principal réservoir, qu'il soit infecté ou simplement colonisé, hébergeant des staphylocoques au niveau des fosses nasales et de la peau essentiellement (plaies chroniques, aisselles, périnée). La prévalence du portage est de 20 à 30 % dans la population générale (transitoire ou permanent).

1.4. Mode de transmission

La transmission est avant tout interhumaine directe et manuportée. Elle doit faire l'objet d'une prévention active en milieu de soins : lavage et désinfection des mains avant et après les soins avec les solutions hydro-alcooliques (SHA).

1.5. Facteurs de risque

Les staphylocoques dorés sont les plus virulents, responsables de la plupart des infections communautaires. Les staphylocoques dorés communautaires sont habituellement sensibles à la méticilline (SASM).

Les staphylocoques dorés et les SCN sont responsables d'infections liées aux soins, les SCN étant surtout pathogènes en présence de matériel étranger (cathéter, prothèse valvulaire ou articulaire…).

Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) sont principalement isolés en milieu hospitalier (chirurgie, réanimation, services de brûlés, oncologie). Les SARM communautaires entraînent principalement des infections cutanées, plus rarement des infections pulmonaires graves (pneumopathies nécrosantes). Les SARM communautaires portent les gènes codant la leucocidine de Panton-Valentine (toxine PVL), leur conférant une pathogénicité et une transmissibilité accrues.

2. Physiopathologie

La porte d'entrée des staphylococcies est cutanée, à la faveur d'une plaie même minime, d'une excoriation, du point de pénétration d'un cathéter.

S. aureus possède de nombreux facteurs de virulence et de pathogénicité : antigènes de surface, exotoxines ou enzymes qui interviennent directement dans le développement et l'expression de la maladie. La

coagulase induit la formation de microthrombi vasculaires septiques au niveau du foyer initial qui peuvent se fragmenter sous l'effet de la fibrinolyse et favoriser la dissémination de l'infection.

L'essaimage par voie sanguine de staphylocoques à partir d'un foyer infectieux primitif peut être à l'origine de métastases septiques (foyers infectieux secondaires), pouvant toucher n'importe quel organe avec une prédilection pour l'endocarde, l'os et les articulations.

D'autres structures s'opposent à l'opsonisation et à la phagocytose (protéine A) et favorisent la diffusion de la bactérie dans les tissus. Différentes toxines agissent comme des « superantigènes », notamment la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1).

Deux autres propriétés favorisent la persistance des staphylocoques : leur aptitude à adhérer à l'endothélium et aux structures inertes (corps étrangers, prothèse) et la capacité des bactéries adhérentes à synthétiser des exopolysaccharides formant un biofilm imperméable aux facteurs de défenses de l'hôte et aux antibiotiques (slime).

3. Clinique

3.1. Staphylococcies cutanéo-muqueuses (voir le chapitre « Infections de la peau et des tissus mous »)

L'impétigo, dermatose bulleuse et croûteuse du visage ou des membres, d'origine staphylococcique ou streptococcique, est fréquent chez le jeune enfant. Il est très contagieux (photo 1).

Photo 1. Pyodermite à staphylocoque
(S. Regnier, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris)



L'**onyxis** et le **périonyxis** sont des infections chroniques du mur unguéal ou du bourrelet péri-unguéal. La **tourniole** est un panaris développé dans l'épiderme péri-unguéal.

La **folliculite aiguë superficielle** est une suppuration localisée à l'orifice du follicule.

La folliculite aiguë profonde constitue un abcès intra-folliculaire de la gaine du poil réalisant l'aspect typique du **furoncle**, ou de l'**anthrax**, conglomérat de furoncles pouvant être à l'origine de complications locales (abcès, lymphangite…) et de bactériémie. L'**orgelet** est un furoncle ciliaire. Le **sycosis** est un placard de folliculite profonde siégeant dans les régions pileuses (barbe).

Ces infections, parfois favorisées par la persistance de « gîtes microbiens » (cavités naturelles, cicatrices de lésions antérieures), peuvent se répéter jusqu'à devenir invalidantes (furonculose récidivante par exemple).

Les staphylococcies sous-cutanées réalisent des tableaux d'abcès, de dermo-hypodermites, de phlegmons. Le **panaris** succède à une inoculation de la pulpe d'un doigt et peut aboutir à la constitution **d'un phlegmon** de la gaine des fléchisseurs.

La staphylococcie maligne de la face (photo 2) est consécutive à un furoncle de la face, traumatisé par des manœuvres intempestives. Elle se révèle par une cellulite diffuse de la face d'évolution rapide, avec un « placard staphylococcique » rouge violacé, froid, peu douloureux, sans bourrelet périphérique. L'extension est fréquente vers le tissu cellulaire rétro-orbitaire avec protrusion du globe oculaire et chémosis, puis extension du processus phlébitique avec cordons veineux thrombosés visibles sur le front, le cuir chevelu, l'angle de l'œil. Le risque de thrombophlébite du sinus caverneux est important avec ophtalmoplégie et méningo-encéphalite. L'altération de l'état général est majeure et les hémocultures positives.

Photo 2. Staphylococcie maligne de la face



3.2. Bactériémies et endocardites

Les **staphylococcémies** surviennent à partir d'un foyer primaire et peuvent entraîner des métastases septiques avec risque de choc septique. Toute bactériémie à *S. aureus* doit faire rechercher une localisation secondaire à l'examen clinique (endocardite, abcès profond, spondylodiscite) et faire réaliser une échographie cardiaque, celle-ci révélant une endocardite dans 10 à 25% des cas.

3.3. Staphylococcies ostéo-articulaires (voir chapitre « Infections ostéo-articulaires »)

On distingue :

- les **atteintes ostéo-articulaires par inoculation directe**, compliquant un geste chirurgical, un traumatisme ou une plaie chronique (chez le diabétique notamment) ;
- les **ostéomyélites aiguës** et les **arthrites primitives hématogènes**, plus rares, concernent surtout l'enfant et l'adolescent ;
- les **arthrites sternoclaviculaires**, **primitives**, liées à un choc ou traumatisme local ;
- les **spondylodiscites**, pouvant se compliquer **d'épidurite et/ou d'abcès**. Le traitement chirurgical est une urgence en cas de compression médullaire (laminectomie, parage).

3.4. Myosites staphylococciques ou pyomyosites
(voir chapitre « Infections de la peau et des tissus mous »)

Fréquentes en milieu tropical, et plus particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune, elles siègent préférentiellement au niveau du tronc (muscle ilio-psoas), des cuisses (quadriceps) et des fesses. *S. aureus* est responsable de plus de 80 % des myosites en milieu tropical, souvent à la faveur d'un traumatisme ou d'un effort musculaire intense. On décrit classiquement 3 stades : après un début insidieux, la phase I est marquée par des signes généraux inconstants et modérés, une sensibilité musculaire localisée et des crampes. Dix à 21 jours plus tard apparaît la phase II, avec signes généraux plus marqués, douleurs musculaires franches et inflammation en regard. Cette phase II correspond à l'apparition d'abcès intra-musculaire(s) et le diagnostic peut alors être porté par la ponction transcutanée qui a également un intérêt thérapeutique, et/ou par l'ima-

gerie. La rhabdomyolyse est inconstante. En l'absence de traitement à ce stade, la pyomyosite évolue vers la phase III avec extension loco-régionale (ostéomyélite), et à distance (foyers secondaires, septicémie) avec un risque vital rapidement engagé. Le traitement repose constamment sur une antibiothérapie systémique, complétée par un traitement chirurgical en cas d'abcès volumineux.

3.5. Staphylococcies pleuropulmonaires

La pneumopathie staphylococcique primitive de l'adulte complique volontiers une pneumopathie virale. Les *S. aureus* producteurs de la leucocidine de Panton-Valentine (toxine PVL) sont à l'origine de pneumonies nécrosantes sévères chez des sujets jeunes, sans comorbidité, avec une létalité proche de 50%.

Les staphylococcies pleuropulmonaires du nourrisson sont toujours graves. Malgré une polypnée intense, les signes d'auscultation sont pauvres. Les lésions radiologiques sont majeures : infiltrats pommelés multiples, bulles, abcès, épanchement pleural aérique et/ou liquidien (pyopneumothorax).

3.6. *Staphylococcies toxiniques*

Des syndromes liés à la sécrétion de toxines par certains *S. aureus* : exfoliatines A et B (atteinte cutanée), toxine du choc toxique staphylococcique TSST-1 (expression cutanée et générale), entérotoxines A à D (expression digestive et générale).

3.7. *Infections à staphylocoques coagulase négative (SCN)*

Les infections à SCN ont une prédilection pour le matériel étranger. Elles surviennent en contexte nosocomial ou postopératoire (chirurgie cardiovasculaire, neurochirurgie, réanimation, orthopédie, hémodialyse). Les manifestations cliniques diffèrent des infections à *S. aureus* par leur caractère moins virulent et d'évolution plus lente.

4. Diagnostic

Le diagnostic est clinique pour les formes cutanées typiques : furoncles, anthrax. Pour les infections systémiques, la mise en évidence de la bactérie est nécessaire, le staphylocoque poussant rapidement sur la plupart des milieux de culture. Si la présence de *S. aureus* dans une hémoculture est toujours pathologique, plusieurs hémocultures sont nécessaires pour affirmer qu'un SCN ne relève pas d'une contamination (souillure cutanée).

5. Traitement

Principaux antibiotiques actifs sur les staphylocoques (tableau 1)

Tableau 1. Principaux antibiotiques actifs sur les staphylocoques			
Produits	**Voies**	**Posologies (fonction rénale normale)**	
		Enfant (mg/kg/j)	**Adulte (g/j)**
ß-lactamines : pénicillines du groupe M et céphalosporines			
Oxacilline	IM, IV	100 à 150	2 à 12 g/j
Cloxacilline	IM, IV, PO	100 à 150	2 à 12 g/j
Céfazoline	IM, IV	100	2 à 6 g/j
Aminosides			
Gentamicine	IM, IV	idem adultes	3 à 8 mg/kg/j
Synergistines et lincosamides			
Pristinamycine	PO	50 à 100	2 à 3 g/j
Clindamycine	IV, PO	15 à 40	0,6 à 2,4 g
Quinolones(1)			
Ofloxacine(1)	IV, PO	Contre-indication relative	0,4 à 0,6 g/j en 2 ou 3 fois
Lévofloxacine(1)	IV, PO	Contre-indication relative	0,5 à 1 g/j en 1 fois
Glyco- et lipopeptides			
Vancomycine	IV	25 à 30 mg/kg/j	20 à 30 mg/kg/j
Oxazolidinones			
Linézolide	PO, IV	Données insuffisantes	600 mg x 2/j
Autres antibiotiques			
Acide fusidique(1)	PO, IV	20 à 40 mg/kg/j	1 à 1,5 g/j
Rifampicine(1)	PO, IV	20 mg/kg/j	1,2 g/j en 2 fois
Fosfomycine IV(1)	IV	200 mg/kg/j	12 à 16 g/j
Cotrimoxazole	PO, IV	Triméthoprime (TMP) 6 mg/kg/j, combiné à Sulfaméthoxazole (SMZ) 30 mg/kg/j	4 à 6 cp/j (comprimés dosés à 400 mg SMZ/80 mg TMP)

(1) Ne doit pas être utilisé en monothérapie dans les infections staphylococciques

Les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) sont le traitement de référence des staphylocoques sensibles à la méticilline (« méti-S ») qui sont le plus souvent, par ailleurs, sensibles aux autres anti-staphylococciques. La cloxacilline en traitement oral est limitée aux traitements des infections superficielles non graves, en raison de sa faible biodisponibilité (absorption digestive).

Pour les staphylocoques résistants à la méticilline (« méti-R »), les ß-lactamines disponibles en 2016 sont inefficaces, à l'exception de la ceftaroline et du ceftobiprole.

Le traitement antibiotique des infections à staphylocoques méti-R fait appel en 1re intention à un glycopeptide (vancomycine).

La rifampicine, l'acide fusidique, les quinolones et la fosfomycine peuvent être proposés selon l'antibiogramme, mais **jamais en monothérapie** en raison du risque de sélection de mutants résistants.

Il est nécessaire de contrôler les taux sériques des glycopeptides en raison des variations inter-individuelles et de l'index thérapeutique étroit (risque d'échec si concentration résiduelle trop basse ; risque de néphrotoxicité en cas de surdosage).

5.1. Indications

5.1.1. Staphylococcies cutanées

Un furoncle non compliqué relève d'un traitement local (crème, pommade).

Un panaris ou un abcès doivent être incisés et un traitement antibiotique peut être prescrit au décours, sans preuve formelle d'efficacité par rapport au traitement chirurgical seul.

Les staphylococcies malignes de la face relèvent d'une antibiothérapie parentérale.

5.1.2. Staphylococcies profondes

Elles relèvent d'une antibiothérapie systémique adaptée à l'antibiogramme et d'un traitement complémentaire au niveau de la porte d'entrée et/ou de localisation(s) secondaire(s) : retrait de cathéter, drainage de collection, ablation de matériel étranger, etc.

La durée du traitement est fonction de la gravité et du siège de l'infection. À titre indicatif, septicémie sans localisation viscérale : 2 semaines au minimum ; pneumopathie abcédée : 3 semaines au minimum ; endocardite : 4 à 6 semaines ; ostéoarthrite : 4 à 6 semaines ; spondylodiscite : 6 semaines.

Infection à staphylocoque du voyageur

L'infection à staphylocoque touchant le voyageur en zone tropicale n'est pas différente de celle du non voyageur. Il est cependant noté l'importance des infections de la peau et des tissus mous (pyodermite, abcès, cellulite) rendues plus fréquentes par les conditions de voyages favorisant l'apparition de celles-ci (humidité, traumatisme cutané, piqûre d'insecte). Les piqûres d'insecte surinfectées représentent près de 2/3 des causes d'infections de la peau du voyageur. Les staphylocoques dorés impliqués peuvent être sensibles ou résistants à la méthicilline. Ils sont fréquemment sécréteurs de toxine de Panton-Valentine, responsable d'infections cutanées récidivantes, nécrotiques et difficiles à traiter, transmissibles à l'entourage proche et pouvant donner lieu à des infections invasives (bactériémies, etc.). Les principes de traitement sont les mêmes : incision et évacuation des abcès, isolement bactérien et antibiogramme si possible, traitement antibiotique par voie générale, désinfection du portage (gîtes) du patient et de l'entourage proche. Le personnel soignant, prenant en charge ces patients, doit porter des gants.

Tétanos

Le tétanos est une maladie grave, potentiellement mortelle, malgré le développement des techniques de réanimation moderne. Maladie non contagieuse, non immunisante, le tétanos est cependant une maladie évitable grâce à une vaccination très efficace.

1. Épidémiologie

Le tétanos reste une maladie fréquente dans les pays en développement du fait d'une couverture vaccinale insuffisante. La maladie touche tous les sujets, et particulièrement les enfants de bas âges ou les nouveaux-nés (tétanos néonatal). Dans le monde en 2014, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de la moitié des cas de tétanos sont des tétanos néo-nataux. Dans les pays industrialisés, c'est une maladie qui tend à disparaître et touche majoritairement les personnes âgées. La majorité des cas surviennent dans les pays en développement et notamment en Asie. Selon l'OMS, près de 50 % des cas de tétanos surviennent en Inde (5 017), le continent africain représentait 2900 cas en 2014 avec depuis 2010 une diminution très importante des cas de tétanos suite à des campagnes vaccinales (la République Démocratique du Congo passant de 1 038 cas en 2010 à 201 cas en 2014). L'incidence du tétanos est élevée en Inde, Bangladesh, Pakistan ou Népal (1 574, 710, 559, 547 en 2010 respectivement). En France, il y a eu sur la période 2005-2014 95 cas de tétanos dont 16 cas en 2013. L'incidence en France est de 0,1 par millions d'habitants ; 78 % des cas sont survenus chez des personnes âgées de plus de 75 ans et pour 73% des cas chez des femmes. Le taux de létalité de cette maladie est important y compris dans les pays industrialisés (27 % en France). Depuis 2013, le nombre mondial de décès est passé sous la barre des 50 000, ce qui représente une réduction de 94 % en 20 ans.

2. Physiopathologie

Le tétanos est causé par *Clostridium tetani*, une bactérie ubiquitaire, tellurique, largement répandue dans les sols, surtout chauds et humides. Il s'agit d'un bacille anaérobie strict, mobile, à Gram positif, sporulé. Les spores persistent plusieurs mois à plusieurs années dans le sol, à l'abri du soleil. Elles sont résistantes à un grand nombre de désinfectants. Elles sont détruites par l'exposition à la chaleur pendant 4 heures à 100 °C ou par autoclave à 121 °C pendant 15 minutes. La germination des spores requiert des conditions d'anaérobiose retrouvées dans les plaies, avec tissus nécrosés et ischémiés, souillées de corps étrangers.

Après pénétration dans l'organisme, la spore tétanique se transforme en forme végétative au niveau de la plaie. La bactérie produit alors la tétanospasmine ou toxine tétanique qui est une des toxines les plus puissantes. Elle pénètre dans le système nerveux au niveau des jonctions neuromusculaires des motoneurones proches de la porte d'entrée. Transportée par voie sanguine, elle atteint également l'ensemble des terminaisons nerveuses motrices, sensitives et sympathiques de l'organisme, entraînant la généralisation de l'affection. Une fois internalisée dans la terminaison du nerf moteur, sensitif ou sympathique, la toxine, devenue inaccessible aux antitoxines, chemine par voie rétrograde pour gagner le corps cellulaire des motoneurones au niveau de la corne antérieure de la moelle et du tronc cérébral. Elle migre alors par voie trans-synaptique et gagne la terminaison pré-synaptique des neurones inhibiteurs de la moelle et du tronc cérébral, utilisant la glycine et l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) comme neurotransmetteurs. Elle bloque la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs des neurones alpha, entraînant contractures et spasmes réflexes. Elle est également responsable d'une hyperactivité sympathique et parasympathique.

3. Clinique

3.1. Porte d'entrée

En Afrique, les injections médicamenteuses par voie intramusculaire (quinine) sont fréquemment en cause de même que les accouchements, les avortements, les suites de chirurgie, les plaies infectées spontané-

ment ou après certaines pratiques rituelles (pansements de terre et de boue). Dans le tétanos néonatal, la porte d'entrée ombilicale est majoritaire. À un âge plus avancé, la circoncision est souvent en cause, de même que certaines infections (otites suppurées).

3.2. Incubation

Sa durée, en moyenne 10 à 15 jours, varie de moins de 24 heures à 3 semaines. Sa brièveté est un élément déterminant du pronostic (plus la période d'incubation est brève, plus le tétanos est grave).

3.3. Premier symptôme

Le premier symptôme est le plus souvent le trismus (photo 1). Débutant par une gêne à la mastication, il évolue vers une contracture permanente, bilatérale des masséters, le plus souvent non douloureux, avec impossibilité d'ouvrir la bouche, de mâcher, de parler. Le premier symptôme peut également être :

- une contracture des muscles de la face avec faciès sardonique ;
- une dysphagie ;
- une contracture des muscles peauciers du cou ;
- une défense abdominale.

Photo 1. Trismus chez un adulte atteint de tétanos (OMS)



3.4. Invasion

C'est la période séparant le premier symptôme de la généralisation des contractures. Elle dure en moyenne 48 heures et sa durée a une valeur pronostique. La maladie n'est pas fébrile en l'absence de complications.

3.5. Phase d'état

La phase d'état est caractérisée par trois types de symptômes.

- **Contractures généralisées :** elles sont permanentes, douloureuses, invincibles, avec raideur rachidienne, membres supérieurs en flexion, inférieurs en hyperextension.
- **Spasmes réflexes :** renforcements paroxystiques du tonus survenant spontanément ou à l'occasion de *stimuli* souvent minimes (lumière, bruit, soin médical) ; ils sont douloureux, prenant un aspect tonique (renforcement généralisé de la contracture avec attitude en opisthotonos (photo 2)) ou tonicoclonique avec des mouvements cloniques des membres. Ils peuvent être à l'origine d'un arrêt respiratoire par spasme glottique ou par blocage musculaire thoraco-abdominal.
- **Troubles neurovégétatifs :** Ils s'observent dans les formes graves. Ils se traduisent par des poussées tensionnelles, des accès de tachycardie, des sueurs profuses et de la fièvre. On peut également observer des épisodes de bradycardie et d'hypotension. Cet état dysautonomique peut être à l'origine d'un arrêt cardiaque.

La vigilance est normale au cours du tétanos.

Photo 2. Opisthotonos d'un jeune enfant (OMS)



3.6. Formes cliniques

Le tétanos localisé est limité au membre où siège la blessure. Il peut rester limité au membre atteint ou se généraliser. Le tétanos céphalique fait suite à une blessure de la tête ou du cou. Après une incubation courte (1 à 2 jours), il touche le plus souvent le nerf facial (tétanos de Rose). Le tétanos néonatal se présente initialement comme une impossibilité de téter.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Le diagnostic du tétanos est clinique et doit être évoqué devant l'un des symptômes initiaux, d'autant qu'il survient :

- dans les suites d'une blessure, mais celle-ci peut être ancienne, passée inaperçue, oubliée ;
- chez une personne au statut vaccinal défectueux (absence complète de vaccination ou vaccination incorrecte).

Les examens bactériologiques ne sont d'aucune aide. L'élévation du taux plasmatique des CPK peut permettre de confirmer le tétanos dans les cas litigieux. Les CPK ont également une valeur pronostique : un taux plasmatique > 1 000 UI/ml associé à un temps d'invasion < 36 heures serait de mauvais pronostic.

4.2 Diagnostic différentiel

- **Devant un trismus**, il faut éliminer :
  - une cause locale : infection de la cavité buccale (dent de sagesse ou phlegmon, alvéolite) ; le trismus est en général unilatéral et douloureux ;
  - une arthrite temporomaxillaire ; le trismus est en général unilatéral et douloureux ;
  - une cause neurologique (accident vasculaire cérébral bulboprotubérantiel) ;
  - une cause toxique lors de la prise de neuroleptiques. Souvent associé à d'autres manifestations dyskinétiques (torticolis, crises oculogyres), il cède rapidement sous anticholinergiques.
- **Devant des contractures avec des spasmes**, il faut évoquer :
  - une intoxication à la strychnine dans laquelle les contractures généralisées sont absentes entre les spasmes ; dans le doute, le diagnostic repose sur un dosage du toxique dans le sang et l'urine ;
  - rarement, un état de mal épileptique, une alcalose hypocalcémique ou un état hystérique.

5. Évolution et traitement

5.1. Évolution

Le tétanos est une maladie grave avec une mortalité élevée. Le pronostic est conditionné par la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent, la survenue de complications.

Plusieurs systèmes de classification ont été établis pour évaluer la gravité du tétanos (tableaux 1 et 2). Le score de Dakar permet d'établir une échelle de gravité à la quarante-huitième heure. Le tétanos céphalique est toujours considéré comme une forme sévère ou très sévère. Le tétanos néonatal est toujours classé dans les formes très sévères. Le tétanos survenant après injection intramusculaire de quinine est presque toujours fatal.

Tableau 1. Classification de Mollaret

Groupe I : formes frustes	Invasion lente (4 à 5 jours) Trismus, faciès sardonique Pas de trouble respiratoire Pas de dysphagie, pas de paroxysme
Groupe II : formes aiguës généralisées	Invasion rapide (2 à 3 jours) Trismus, raideur rachidienne, contracture abdominale Troubles respiratoires Dysphagie Paroxysmes toniques généralisés provoqués ou spontanés
Groupe III : formes graves	Invasion < 24 heures Contractures généralisées Troubles respiratoires avec blocage thoracique Dysphagie intense Paroxysmes tonicocloniques spontanés

Tableau 2. Score de Dakar (1975)

Facteurs pronostiques	**1 point**	**0 point**
Incubation	< 7 jours	≥ 7 jours ou inconnue
Invasion	< 2 jours	≥ 2 jours ou rien
Porte d'entrée	Ombilic, utérus, fracture ouverte, brûlure, chirurgie, injection intramusculaire	Autre ou inconnue
Paroxysme	Présence	Absence
Température rectale	> 38,4 °C	≤ 38,4 °C
Pouls adulte/nouveau-né	> 120/min > 150/min	< 120/min < 150/min

Les complications sont fréquentes au cours de l'évolution du tétanos, et souvent la rançon des méthodes de réanimation justifiées par la maladie. Les principales complications sont :

- infectieuses d'origine nosocomiale, essentiellement pulmonaire et urinaire ;
- cardiovasculaires, dominées par la maladie thrombo-embolique et les troubles du rythme (fibrillation et flutter auriculaires) ; les arrêts cardiaques réflexes sont en relation directe avec le syndrome dysautonomique ;
- respiratoires qui, en dehors des atélectasies précoces et des surinfections, sont de nature mécanique, liées à un blocage des muscles respiratoires isolé ou associé à des spasmes glottiques ; on peut égale-

ment observer des épisodes de désaturation parfois profonde survenant au cours des paroxysmes tonico-cloniques, favorisant certains arrêts cardiaques ;
- digestives, à type d'iléus paralytique, de dilatation gastrique, d'hémorragies ;
- rénales, conséquence de la rhabdomyolyse intense accompagnant les paroxysmes, pouvant être à l'origine d'une atteinte tubulo-interstitielle aiguë ;
- hydro-électrolytiques, liées à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- ostéo-articulaires se traduisant par des rétractions musculotendineuses, des para-ostéo-arthropathies, des fractures-tassements des vertèbres surtout dorsales à l'occasion de paroxysmes ;
- neurologiques, à type de neuropathie périphérique, conséquence de compressions locorégionales. Les causes de décès sont essentiellement cardiovasculaires et infectieuses.

5.2. Traitement

5.2.1. Traitement à visée étiologique

• **Immunoglobulines spécifiques** : Elles visent à neutraliser la toxine encore circulante. Dans les pays industrialisés, on utilise exclusivement les immunoglobulines antitétaniques spécifiques d'origine humaine. Une seule injection intramusculaire de 500 UI est aussi efficace que les doses plus élevées de 3 000 UI, voire 5 000 UI. Dans les pays en développement, on ne dispose pratiquement que de sérum antitétanique hétérologue d'origine équine, qui doit être utilisé malgré le risque d'accident sérique (5 à 6 % des cas) et anaphylactique. C'est pourquoi l'injection de sérum hétérologue doit être associée à de l'hydrocortisone et réalisée selon la méthode de Besredka : cette méthode, dite méthode de désensibilisation, consiste à injecter 0,25 ml de sérum par voie sous-cutanée à deux reprises à 15 minutes d'écart. Si aucun accident ne s'est produit, administrer le reste de la dose. Les posologies sont résumées dans le tableau 3. L'administration par voie intrathécale, lombaire, n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Tableau 3. Doses de sérum antitétanique hétérologue administrées en fonction de l'âge du patient

Âge	Dose
Moins de 1 an	250 UI
1 à 5 ans	500 UI
6 à 12 ans	750 UI
Après 12 ans	1 000 UI
Adulte	2 000 UI

Une sérothérapie antitétanique par voie intramusculaire doit ainsi être pratiquée le plus tôt possible, aux doses recommandées ci-dessus. Les corticoïdes par voie générale n'ont pas d'indication.

• **Antibiothérapie** : elle a pour but de détruire les bacilles tétaniques persistants au niveau de la porte d'entrée, arrêtant ainsi la production de toxine. Elle doit être associée aux immunoglobulines spécifiques car la lyse bactérienne entraîne la libération des toxines. L'OMS préconise en première intention le métronidazole 500 mg toutes les 6 heures IV/PO pendant 7 à 10 jours, la Peni G à la dose de 100 000 à 200 000 IU/kg/j IV en 2 à 4 injections peut être utilisée en l'absence d'allergie.

• **Traitement de la porte d'entrée** : désinfection, nettoyage, parage de la plaie, éventuellement débridement chirurgical sont toujours effectués après injection d'immunoglobulines spécifiques, sous antibiothérapie et traitement sédatif.

• **Vaccination** : le tétanos n'étant pas une maladie immunisante, il faut débuter la vaccination par une injection d'anatoxine en un site différent de l'injection d'immunoglobulines. On répète ultérieurement cette injection à 1 mois puis à 6 mois.

5.2.2. Traitement à visée symptomatique

Sédatifs et myorelaxants

Les benzodiazépines sont actuellement les meilleurs dérivés disponibles. Le diazépam est le plus utilisé. Sa posologie est de 3 à 5 mg/kg/jour en perfusion continue avec des bolus de 5 à 10 mg ou par voie intra-rectale en cas de paroxysme. À posologie élevée, en intraveineuse, le propylèneglycol contenu dans la préparation peut entraîner une acidose métabolique, d'où l'intérêt d'administrer le produit par une sonde gastrique dès que possible. Le midazolam, qui ne contient pas de propylèneglycol, peut être utilisé en perfusion continue à la dose de 5 à 15 mg/heure en raison de sa demi-vie courte. Un syndrome de sevrage peut s'observer à l'arrêt des benzodiazépines.

Le baclofène ($GABA_B$ agoniste) s'utilise dans cette indication par voie intrarachidienne continue ou discontinue à la dose de 500 à 2 000 µg/jour avec de bons résultats. Il peut être à l'origine de dépression respiratoire par atteinte nerveuse centrale réversible sous flumazénil. Ce traitement ne peut être donc uniquement utilisé qu'en présence du matériel de réanimation respiratoire à proximité. Le dantrolène a été utilisé dans de rares cas. Il est prescrit à la dose de 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures par voie intraveineuse.

Les agents curarisants sont indiqués de façon ponctuelle pour la mise en place d'une sonde d'intubation, d'une sonde gastrique, la réalisation d'une trachéotomie, ou de façon prolongée lorsque les paroxysmes ne sont pas contrôlés par les sédatifs. On utilise alors le bromure de pancuronium à la dose de 40 µg à 100 µg/kg/h avec éventuellement des bolus de 100 µg/kg (une aggravation de l'hypertension artérielle et de la tachycardie a été toutefois rapportée avec le pancuronium).

Autres sédatifs

Les autres sédatifs (méprobamate), les analgésiques morphinomimétiques (phénopéridine et fentanyl) et les neuroleptiques (chlorpromazine) ne sont plus utilisés.

Autres traitements

Les agents α- et β-bloquants comme le labétalol sont indiqués à la dose de 0,25 à 1 mg/min en perfusion continue dans le syndrome dysautonomique en cas d'hyperactivité sympathique. La morphine (0,5 à 1 mg/kg/heure) peut également être utilisée. L'hyperactivité parasympathique justifie pour certains l'utilisation de fortes doses d'atropine en perfusion continue. Les diurétiques sont contre-indiqués pour contrôler la tension artérielle car la déplétion volémique qu'ils entraînent peut aggraver la dysautonomie.

En cas d'hypotension, il faut assurer un apport liquidien au mieux sous contrôle de la pression centrale et envisager l'utilisation d'amines vasopressives (dopamine, noradrénaline). La survenue d'une bradycardie prolongée impose le recours à une sonde d'entraînement électrosystolique sous couvert d'atropine ou d'isoprénaline. La réanimation respiratoire est justifiée par la maladie et par les traitements employés (sédatifs à forte dose, curares). À l'intubation trachéale, on préfère rapidement la pratique d'une trachéotomie couplée à une ventilation assistée.

5.2.3. Indications thérapeutiques

La grande sensibilité aux *stimuli* doit faire installer le malade au calme, en chambre individuelle, dans une pièce peu éclairée. Les soins et manipulations doivent être limités, groupés, effectués doucement. L'alimentation et les apports hydriques par voie orale seront interdits. Les apports hydro-électrolytiques et nutritionnels sont assurés initialement par une voie veineuse puis, dès que la sédation est assurée, par une sonde gastrique. L'apport calorique est de 2 000 à 3 000 calories/jour avec 150 à 200 g/jour de protides. L'hydratation doit être suffisante pour éviter les complications rénales. L'élimination urinaire est assurée par un sondage vésical.

Tétanos du groupe I. Score de Dakar 0-1

Le traitement fait appel au diazépam. Dès que sa posologie dépasse 4 mg/kg/jour, il faut envisager une trachéotomie et une ventilation contrôlée. Le baclofène peut également être utilisé ; s'il est à l'origine d'une dépression respiratoire, le flumazénil est indiqué. En cas de résistance au traitement par le baclofène, il faut envisager les thérapeutiques du groupe II.

Tétanos du groupe II. Score de Dakar 2-3

Ils sont traités par le diazépam, systématiquement associé à la trachéotomie avec ventilation contrôlée. La curarisation peut être indiquée.

Tétanos du groupe III. Score de Dakar 4-6

Ils justifient le recours au diazépam associé aux curarisants, avec trachéotomie et ventilation contrôlée. Quel que soit le groupe, la survenue de manifestations liées au syndrome dysautonomique justifie le recours à des traitements adaptés. La durée du traitement sédatif et myorelaxant est de 2 à 3 semaines, période à l'issue de laquelle on peut effectuer un sevrage progressif sur 2 semaines, guidé par l'évolution clinique. Après cette longue période de réanimation, il faut envisager une véritable réadaptation fonctionnelle du malade.

6. Prévention

6.1. Mesures d'hygiène

Notamment d'asepsie/antisepsie lors de soins médicaux et d'accouchements.

6.2. Vaccination

Elle est assurée par l'anatoxine tétanique, seule ou associée à d'autres composantes vaccinales (poliomyélite, diphtérie, coqueluche) (voir le chapitre « Vaccinations, programme élargi de vaccination (PEV). Séroprévention, sérothérapie »). Le protocole vaccinal associe, chez l'enfant, trois injections intramusculaires ou sous-cutanées à 2, 4 et 11 mois, puis rappel à 6 ans et 11-13 ans chez l'enfant. Chez l'adulte non vacciné on peut proposer un schéma simplifié à 2 injections à 1 mois d'intervalle puis rappel à 1 an. Chez l'adulte les rappels doivent avoir lieu à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans. Elle n'a aucune contre-indication et doit être au contraire effectuée au cours des états de déficit immunitaire (infection à virus de l'immunodéficience humaine en particulier). La vaccination des femmes enceintes (PEV) permet d'éviter le tétanos néonatal grâce aux anticorps antitétaniques transmis passivement de la mère à l'enfant.

6.3. Immunisation en cas de plaie ou de blessure

Elle est rappelée dans le tableau 4.

Tableau 4. Rappel de la conduite à tenir vis-à-vis de l'immunisation contre le tétanos en cas de plaie ou blessure

Type de blessure	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection Préciser la date du prochain rappel	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique*** Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel***
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection Préciser la date du prochain rappel	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique*** Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel***

* Âge < 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 20 ans. Âge > 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 10 ans.
** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.
*** Outre la prévention immédiate du tétanos, l'administration d'anatoxine tétanique doit s'inscrire dans une optique de mise à jour du statut vaccinal de la personne concernée. Ainsi l'utilisation d'un vaccin trivalent (dtPolio) voire tétravalent (dTcaPolio) devrait être préférée au vaccin monovalent. La personne vaccinée devra être informée de la nécessité éventuelle de compléter la mise à jour de ses vaccinations et de la date de son prochain rappel, en application des recommandations du calendrier vaccinal.

Actuellement dans les services d'urgences les personnels de santé ont recours à la consultation du carnet vaccinal ou à un interrogatoire pour connaitre les antécédents vaccinaux. Cependant peu de personnes se présentent avec un carnet vaccinal (2 à 12 % en France) et plusieurs études ont montré le manque de spécificité et de sensibilité des interrogatoires (82 % et 97 % respectivement selon une étude réalisée en Ile de France). Récemment de nouveaux tests de diagnostic rapide, les tétanos Quick Sticks, ont été commercialisés. Ils reposent sur le principe d'immunochromatographie et déterminent si le patient est protégé contre le tétanos en mesurant le taux sanguin d'anticorps. Ces tests pourraient constituer une alternative à l'interrogatoire en permettant un diagnostic du statut antitétanique avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité, 82 % et 97 %. Leur prix représente un coût certain pour les services d'urgences. Cependant leurs capacités discriminantes pourraient être à l'origine d'un meilleur diagnostic de l'immunité anti-tétanique et donc d'une diminution des cas de tétanos dus à une mauvaise prise en charge prophylactique aux urgences (notamment dans les pays du Sud où l'incidence de tétanos est plus élevée). L'administration de vaccins et de gammaglobulines en meilleure adéquation avec le statut vaccinal du patient pourrait entraîner une réduction des coûts hospitaliers engendrés par des injections inutiles.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos

http://www.who.int/topics/tetanus/en/

http://apps.who.int/gho/data/view.main.1540_46?lang=en

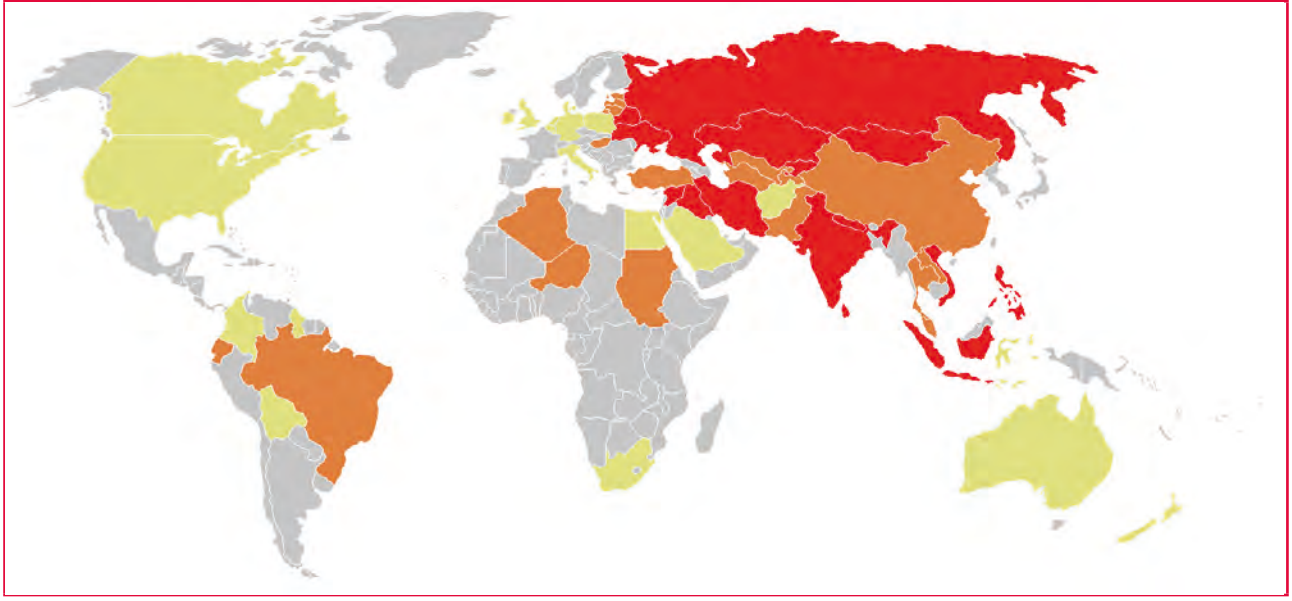
Diphtérie

La diphtérie est une infection bactérienne cosmopolite due à des bacilles Gram positif aérobies du complexe *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*). Les souches exprimant le gène de l'exotoxine diphtérique sont responsables de manifestations toxiniques graves, cardiaques et neurologiques. La vaccination a fait régresser la diphtérie qui n'est cependant ni éliminée ni éradiquée dans les pays tropicaux.

1. Épidémiologie

- Malgré un vaccin efficace recommandé, voire obligatoire, dans tous les pays du monde, la diphtérie persiste avec des poussées épidémiques.
- Dans les pays du Nord, les cas et les épidémies surviennent surtout en saison froide alors qu'en zone tropicale ils sont observés durant toute l'année.
- Depuis la grave épidémie survenue dans l'ex-URSS au cours des années 90, le risque épidémique reste élevé au Tadjikistan, en Ouzbékistan, au Turkménistan, en Arménie, dans les pays baltes, en Moldavie, en Ukraine et en Russie ; l'incidence dans ces pays varie de 0,5 à 32/100 000. Les pays où l'endémie persiste sont ceux où la couverture vaccinale est insuffisante (figure 1 et tableau 4).
- Plus récemment, des épidémies ont été observées à Haïti et dans des camps de réfugiés d'Afghanistan (2003).
- Dans les pays en développement (PED), la diphtérie n'est plus une cause principale de mortalité infantile depuis l'introduction de la vaccination dans les programmes élargis de vaccination (PEV) durant les années 70. Il persiste cependant un risque d'épidémie chez les adultes non vaccinés. Les atteintes cutanées répétées sont fréquentes, immunisantes et elles représentent le principal réservoir de *C. diphteriae* dans les PED.
- Il a été reporté 98 000 cas mondiaux de diphtérie à l'OMS en 1980, 7 088 en 2008, 4600 en 2013, avec un nombre de décès estimé par l'OMS à 2500 en 2011, dont 1400 chez l'enfant de moins de 5 ans. La couverture vaccinale DTC3 des nourrissons était de 84% en 2013.
- On assiste à un changement épidémiologique dans certains pays, notamment en Europe de l'Ouest, au Japon et au Brésil, marqué par l'apparition de cas autochtones liés à *C. ulcerans*.
- Le réservoir est essentiellement humain, constitué par les porteurs asymptomatiques ou les malades. Les malades non traités restent contagieux durant 2 à 3 semaines. Le portage sain peut durer 6 mois ou plus.
- La transmission se fait de personne à personne par les gouttelettes de salive à partir de malades ou, avec une moindre efficacité, à partir des porteurs asymptomatiques. La transmission par les objets, la poussière et le lait est accessoire. La transmission peut également se produire à partir de lésions cutanées renfermant la bactérie.
- La porte d'entrée est respiratoire ou cutanée.

Figure 1. Répartition de la diphtérie en 1997 (OMS)



2. Physiopathologie

- Les bactéries sont responsables de l'atteinte respiratoire, des infections graves localisées ou consécutives aux bactériémies (endocardites, ostéo-arthrites).
- Lorsqu'un bactériophage spécifique apporte le gène de l'exotoxine s'intégrant au génome de *C. diphtheriae* (*C. diphtheriæ* dite *tox+*), plus rarement de *C. pseudotuberculosis* et *C. ulcerans*, la production de celle-ci entraîne localement des lésions des cellules épithéliales et la formation de fausses membranes, amas de leucocytes, de fibrine et de débris cellulaires. En diffusant dans la circulation, la toxine provoque des lésions à distance : myocardite, démyélinisation responsable de névrites, plus rarement thrombopénie ou nécrose tubulaire aiguë se manifestant par une protéinurie.
- Une fois fixée sur les tissus, la toxine n'est plus détruite par les antitoxines : la sérothérapie antidiphtérique doit donc être la plus précoce possible afin de neutraliser la toxine circulante et d'empêcher la progression de la maladie.
- L'angine diphtérique se complique d'atteintes toxiniques quand les souches *tox+* sont en causes mais les isolats dépourvus du gène de la toxine sont de plus en plus nombreux depuis la généralisation de la vaccination antidiphtérique. Celle-ci ne protège que contre les manifestations toxiniques de la bactérie mais pas contre son propre pouvoir pathogène de créer des fausses membranes ou de diffuser dans l'organisme. C'est ainsi que sont décrites des angines, des laryngites et des ulcérations cutanées recouvertes de fausses membranes dues à des isolats dépourvus du gène de la toxine. Des septicémies, des endocardites et des arthrites sont plus rarement observées. Les souches de *C. ulcerans* possèdent par ailleurs une phospholipase responsable du pouvoir pathogène local intrinsèque de la bactérie.

3. Clinique

Les manifestations cliniques associent des signes loco-régionaux dus aux bactéries et des manifestations à distance dues à la toxine. La présentation clinique est fonction de la porte d'entrée de la bactérie.

3.1. Diphtérie respiratoire

3.1.1. Angine diphtérique

- C'est la forme la plus fréquente.
- Après la pénétration des bactéries par voie respiratoire, suit une incubation durant habituellement 2 à 3 jours (inférieure à 10 jours).
- La maladie débute progressivement par une fièvre et une dysphagie. La phase d'état se caractérise par l'existence de fausses membranes blanches ou blanc jaunâtre, épaisses et adhérentes (saignement provoqué par leur grattage) recouvrant le pharynx et les amygdales (photo 1). Elles sont bilatérales et s'étendent à la luette (ce qui différencie la diphtérie de la mononucléose infectieuse), vers le haut dans les fosses nasales, alors responsables du coryza diphtérique, vers le bas sur le larynx, responsables de la diphtérie laryngée ou croup (photo 2). Il existe des adénopathies sous angulo-maxillaires bilatérales, un œdème cervical et une odeur de l'haleine caractéristique.

Photo 1. Fausses membranes diphtériques



Photo 2. Croup (diphtérie laryngée)



- Les fausses membranes deviennent ensuite grisâtres ou verdâtres, voire noirâtres et d'allure nécrotique.
- L'angine diphtérique peut être simplement érythémateuse si elle est vue précocement lors d'une épidémie ou érythémato-pultacée : le diagnostic est alors impossible en l'absence de prélèvements microbiologiques. Une surveillance clinique est indispensable à la recherche de fausses membranes, de leur extension et de manifestations toxiniques.
- A l'inverse, l'angine peut d'emblée être grave : angine diphtérique maligne accompagnée d'un syndrome toxique (pâleur, tachycardie, coma) et d'un volumineux œdème cervical (photo 3). Sans traitement, le décès survient en 6 à 10 jours.

Photo 3. Œdème cervical au cours d'une diphtérie maligne (CDC)



3.1.2. Diphtérie laryngée

Le croup se traduit initialement par une dysphonie avec toux et voix rauques puis la voix s'éteint puis la toux s'éteint. Le risque majeur est la dyspnée imposant une trachéotomie en urgence. Parallèlement, les signes généraux augmentent de même que le volume des adénopathies cervicales.

3.1.3. Diphtérie nasale antérieure

Elle ressemble à un simple rhume avec un écoulement muco-purulent parfois sanguinolent. Des fausses membranes peuvent se développer sur la cloison nasale. La production et la diffusion de la toxine sont faibles, l'évolution est donc rapidement favorable sous traitement par l'antitoxine et les antibiotiques.

3.2. Atteintes périphériques dues à la toxine

3.2.1. Atteinte myocardique

La myocardite est précoce, survenant dans les 15 premiers jours dans au moins 10 à 20 % des cas. Elle se traduit par une insuffisance cardiaque, une dyspnée, une tachycardie sinusale, des malaises, une perte de connaissance liée à un trouble du rythme cardiaque ou par un collapsus. Les troubles du rythme (conduction ou excitabilité) sont dépistés par l'électrocardiogramme répété ou mieux par l'électrocardioscopie permanente.

3.2.2. Atteinte neurologique

- Elle est proportionnelle à la gravité des signes initiaux et inversement proportionnelle au degré d'immunisation du patient.
- Elle peut survenir précocement sous la forme de paralysies vélo-palatines (voix nasonnée, fausses routes) annonçant souvent des manifestations cardiaques.
- Plus tardivement, souvent avant le cinquantième jour, sont observées des paralysies des nerfs crâniens (surtout le IX, le X, le VII et les nerfs oculaires externes) ou des nerfs moteurs périphériques avec une atteinte initiale des groupes musculaires proximaux. Il existe un risque permanent d'atteinte des muscles respiratoires provoquant une détresse respiratoire aiguë et un risque augmenté de pneumonie.
- L'atteinte du système nerveux autonome se traduit par des hypotensions brutales.
- Des encéphalites et des hémiplégies d'origine embolique sont rarement observées.

3.2.3. Atteinte rénale

Due à la toxine, elle se manifeste par une inflammation interstitielle avec des lésions réversibles des tubules rénaux responsables d'une protéinurie et parfois d'une insuffisance rénale.

3.3. Diphtérie cutanée

- Elle peut être primitive ou consécutive à la surinfection d'un d'impétigo. L'association avec d'autres bactéries, telles que les streptocoques du groupe A et/ou des staphylocoques dorés, peut masquer le rôle de *C. diphtheriae*. La diphtérie cutanée est également associée de manière non exceptionnelle à d'autres pathogènes telles les leishmanies.
- Le début est marqué par une vésicule ou une pustule puis un ulcère chronique recouvert de fausses membranes. La lésion est initialement douloureuse puis indolore au stade des fausses membranes (photo 4).
- Les lésions multiples sont moins fréquentes.
- Les complications toxiniques sont identiques à celles observées au cours de l'angine diphtérique mais avec une bien moins grande fréquence.
- Ces lésions sont la source de diffusion de bactéries ; à partir de cette atteinte cutanée une transmission orale est possible avec un risque d'angine diphtérique.
- Dans les PED, la fréquence des localisations cutanées permet de maintenir une immunité naturelle dans la population vaccinée ou non.
- Les fausses membranes peuvent également se localiser au niveau des conjonctives oculaires, du conduit auditif externe ou de la muqueuse génitale.

Photo 4. Diphtérie cutanée



3.4. Infections à *Corynebacterium ulcerans*

- De plus en plus fréquentes, ce sont des zoonoses dont le point de départ est souvent un contact avec des bovins, avec une lésion cutanéo-muqueuse du chien (photo 5) ou du chat ou l'ingestion de lait. Des souches de *C. ulcerans* sont isolées chez des animaux apparemment sains.
- La recherche de la source de contamination est alors indispensable pour éviter d'autres cas.
- Les manifestions toxiniques sont identiques à celles provoquées par *C. diphtheriæ* ; la quasi homologie du gène de la toxine des 2 espèces permet une protection vaccinale croisée par le vaccin.

Photo 5. Lésion du museau due à *C. ulcerans* chez un chien



4. Diagnostic

4.1. Critères diagnostiques de l'OMS (tableau 1)

Tableau 1. Définitions des cas de diphtérie proposées par l'OMS	
Cas suspect	Naso-pharyngite, amygdalite ou laryngite pseudo-membraneuse
Cas probable	Cas suspect associé en plus à au moins l'un des éléments suivants : - contact récent avec un cas confirmé (< 2 semaines), épidémie de diphtérie dans la zone géographique considérée ; - stridor ; - œdème du cou ; - insuffisance rénale ; - pétéchies ; - choc toxinique ; - paralysie motrice ou myocardite dans les 6 semaines suivantes ; - décès.
Cas confirmé	Cas probable avec isolement, en plus, d'une souche de *C. diphtheriae* toxinogène à partir d'un site habituel de la maladie ou augmentation d'au moins 4 dilutions du titre d'anticorps antidiphtériques en l'absence de vaccination.
Les infections en rapport avec des souches non toxinogènes sont donc exclues de ces définitions	

4.2. Diagnostic différentiel

- L'angine, dans ses formes de début ou atypiques, fait discuter la mononucléose infectieuse, l'angine à streptocoque, l'angine de Vincent, l'épiglottite, les abcès amygdaliens, l'agranulocytose.
- L'œdème cervical peut être confondu avec les oreillons.
- Les formes cutanées sont souvent méconnues ou confondues avec des blessures traumatiques, des ulcérations au cours des maladies par inoculation. La présence de fausses membranes est évocatrice de diphtérie cutanée (voir le chapitre « Infections par inoculation, morsures (hors rage et envenimations) »).

4.3. Diagnostic biologique

4.3.1. Examens non spécifiques

- Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à un syndrome inflammatoire et parfois à une thrombopénie.
- En cas d'atteinte rénale, on observe une élévation de l'urée sanguine et de la créatininémie ainsi que des anomalies du sédiment urinaire.

4.3.2. Examens microbiologiques

- Le diagnostic microbiologique permet de préciser l'espèce en cause, la production ou non de toxine et de mettre en place les mesures de santé publique qui s'imposent, différentes selon qu'il s'agit de *C. diphtheriae* ou de *C. ulcerans*.
- Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement de la bactérie à partir d'un prélèvement nasal, pharyngé ou cutanée selon la porte d'entrée.
- Le prélèvement d'une fausse membrane, s'il est possible, doit être effectué.
- En cas d'atteinte cutanée, un prélèvement pharyngé est systématique, en raison des implications de santé publique qu'un résultat positif impose.
- Le laboratoire de microbiologie doit être prévenu de la suspicion diagnostique afin de mettre en œuvre les techniques adaptées comprenant des milieux de culture spéciaux à la tellurite (photo 6).
- L'examen direct met en évidence des bacilles Gram positif polymorphes, de petite taille, disposés en palissade (photo 7). *C. diphtheriae* doit être différencié des corynébactéries saprophytes du naso-pharynx par la culture.

Photo 6. Colonies de *C. diphtheriæ* sur milieu de Tindsdall

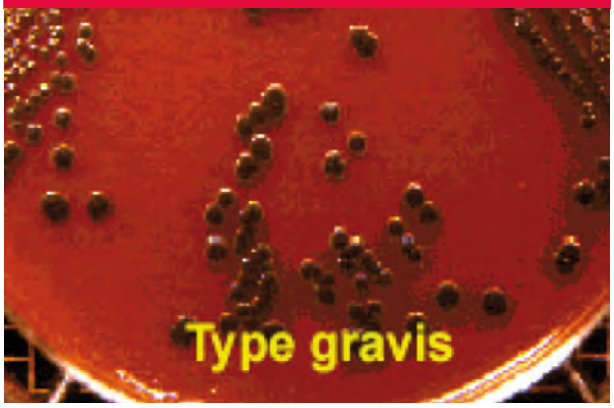
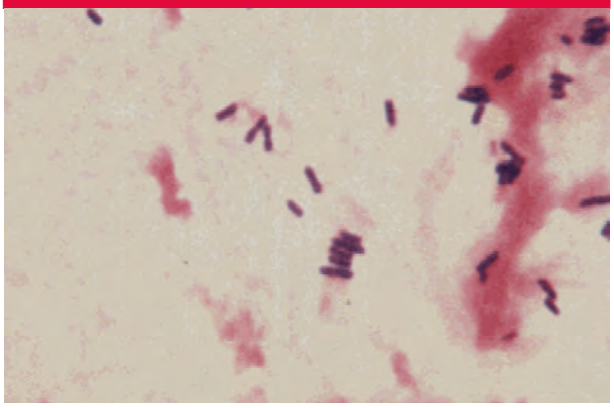


Photo 7. *C. diphtheriae* à l'examen direct



- La recherche en urgence du pouvoir toxinogène est indispensable (il peut exister des fausses membranes en l'absence de toxine). Les techniques actuellement utilisées sont la recherche du gène de la toxine par amplification génique ou PCR (méthode de référence), par ELISA ou par immunodiffusion sur gélose lors du test d'Elek nécessitant de disposer d'antitoxine (photo 8).

Photo 8. Test d'Elek



- L'étude des caractères biochimiques permet de différencier 3 biotypes de *C. diphtheriæ* : mitis, gravis et belfanti. Les infections les plus graves sont dues au biotype gravis mais la relation entre biotype et gravité est inconstante.
- La présence d'autres bactéries pathogènes tel le streptocoque du groupe A ne doit pas faire renoncer à la recherche du bacille diphtérique.
- L'antibiogramme est systématique en raison des baisses de sensibilité aux antibiotiques de certains isolats de *C. diphtheriae*. Le nombre croissant de souches résistantes à la pénicilline mène certains pays à la remplacer par l'amoxicilline en traitement de première intention. Il peut exister des souches résistantes aux macrolides, à la rifampicine.
- Le dosage des anticorps antitoxine diphtérique n'a un intérêt diagnostique que chez les patients non vaccinés (tableau 1), pour évaluer leur degré de protection. La sérologie permet d'évaluer l'état immunitaire des populations.

5. Traitement

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique pour le patient mais également en terme de Santé Publique afin d'éviter la propagation de la bactérie dans la population.
- Les autorités sanitaires locorégionales et nationales doivent être immédiatement averties afin de mettre en place les mesures de prévention de l'extension de la maladie (vaccination de masse).

5.1. Prise en charge du patient

Il doit être hospitalisé et isolé en cas d'atteinte respiratoire Deux prélèvements négatifs à 24 h d'intervalle, à la fin du traitement antibiotique, sont nécessaires pour lever cet isolement de type respiratoire.

5.1.1. Traitement symptomatique

Il dépend de la gravité des signes cliniques : intubation ou trachéotomie en cas d'obstruction des voies aériennes par des fausses membranes ou d'atteinte des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital, traitement digitalo-diurétique en cas d'insuffisance cardiaque, antiarythmiques, sonde d'entraînement électrosystolique en cas de trouble de la conduction. La corticothérapie n'est utile qu'au cours de la dyspnée du croup, elle n'apporte pas de bénéfice en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique.

5.1.2. Traitement étiologique

Il comporte 3 volets : antibiothérapie, immunisation passive et active.

Antibiothérapie

- Elle est systématique. Elle n'a aucun effet sur les lésions toxiniques mais elle interrompt le portage, donc la contagiosité, en moins de 48 heures et limite ainsi la diffusion interhumaine de la maladie.
- Le choix des antibiotiques est fonction de leur disponibilité dans le pays et de la sensibilité des souches isolées par la culture.
- Le traitement classique repose initialement sur des antibiotiques injectables, le patient ne pouvant pas déglutir :
  - pénicilline procaïne IM : 50 000 U/kg/j chez l'enfant et 1,2 MU chez l'adulte adulte en 2 fois/j ;
  - ou érythromycine injectable : 30 à 50 mg/kg/j (maximum : 4 g/j) ;
  - ou spiramycine IV : 9 MUI/j chez l'adulte et 150 000 UI/j chez l'enfant en 3 prises, moins toxique que l'érythromycine.
- Dès que le patient peut déglutir : relais *per os* par l'érythromycine à la dose de 125 à 250 mg x 4 fois/j ou par un autre macrolide ou par la pénicilline.
- La durée du traitement et de 14 jours. L'azithromycine, à la dose de 500 mg/j, permet un traitement relais *per os* de 3 jours.
- En raison du développement important des résistances à la pénicilline, une alternative repose sur l'administration d'amoxicilline à la dose de 3 g/j par jour chez l'adulte et de 100 mg/kg/j chez l'enfant, répartis en 3 prises/j durant 14 jours, la voie intraveineuse initiale étant remplacée par la voie orale dès que l'état du patient le permet.

Sérothérapie

- Elle doit être la plus précoce possible afin de neutraliser la toxine circulante.
- Elle fait appel à du sérum de cheval hyperimmun par voie IM ou mieux IV (action plus rapide).
- Il existe un risque de choc anaphylactique par allergie au sérum de cheval nécessitant un test cutané ou oculaire (tableau 2) ou une injection test de 1/100 de la dose totale selon la technique de Besredka. Des ampoules d'épinéphrine (adrénaline) doivent être disponibles au cas où surviendrait un choc lors de la sérothérapie.

Tableau 2. Tests d'évaluation de l'hypersensibilité au sérum antidiphtérique

Test cutané	- IDR de 0,1 mL (0,05 ml au 1/1 000 si antécédent d'allergie au sérum de cheval) de dilution saline au 1/100 d'antitoxine - Positif si anneau de 1 cm ou plus en 20 minutes. Injection d'épinéphrine en cas de réaction sévère
Oculaire	- Instillation d'1/10 d'antitoxine en dilution saline dans un œil et test comparatif par solution saline dans l'autre œil - Positif si conjonctivite et larmoiement en 20 minutes (instillation d'épinéphrine en cas de réaction oculaire sévère)
- **Test négatif : injection du sérum antidiphtérique à pleine dose** - **Test positif : désensibilisation**	

- Les doses dépendent du site de la diphtérie, de l'importance des fausses membranes et des délais entre le début des symptômes et le traitement (tableau 3). Une dose unique est généralement suffisante.
- L'obtention du sérum antidiphtérique est souvent difficile, peu de laboratoires à travers le monde en assurent la production. Il faut donc se référer aux recommandations nationales.

Tableau 3. Schéma thérapeutique de la diphtérie recommandé par l'OMS		
Type de diphtérie	**Dose de sérum antidiphtérique (UI)**	**Voie d'administration**
Atteinte nasale	10 000 à 20 000	IM
Atteinte amygdalienne	15 000 à 25 000	IM ou IV
Atteint pharyngo-laryngée	20 000 à 40 000	IM ou IV
Atteinte plus complexe	40 000 à 60 000	IV
Diphtérie sévère*	40 000 à 100 000	IV ou IV et IM
Atteinte cutanée	20 000 à 40 000	IM

* Membranes extensives, œdème important
IM : par voie intramusculaire ; IV : par voie intraveineuse

Vaccination antidiphtérique

- Pratiquée à la phase de convalescence, elle est indispensable car la diphtérie est une maladie peu immunisante.
- Le schéma de revaccination est variable selon l'histoire vaccinale du patient (au minimum 1 injection de vaccin trivalent DTP).

5.2. Prise en charge de l'entourage du patient

- Les sujets contacts doivent être identifiés. Il s'agit de personnes vivant au domicile, d'amis ou de visites fréquentes au domicile, des relations intimes, des sujets travaillant dans la même classe ou la même pièce, du personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées, des passagers occupant des places voisines lors d'un voyage de plusieurs heures.
- Ils bénéficient des mesures suivantes :
  - surveillance à la recherche de signes de diphtérie durant une semaine ;
  - culture pharyngée à la recherche d'une corynébactérie du complexe. *C. diphtheriae* : en cas de culture positive le sujet devient un patient et une enquête dans son entourage devient nécessaire ;
  - antibioprophylaxie en attendant les résultats du prélèvement de gorge, quelque soit le statut vaccinal, en utilisant les antibiotiques suscités aux mêmes posologies durant une durée réduite de 7 à 10 jours ;
  - ou 1 injection IM de benzathine pénicilline (600 000 U chez l'enfant et 1,2 M chez l'adulte) ou 7 à 10 jours d'érythromycine (60 mg/kg/j chez l'enfant et 1 g/j adulte) plus efficace pour éliminer le portage. Une 2e cure de 10 jours d'érythromycine est nécessaire si le portage persiste ;
  - vaccination ou revaccination selon le statut vaccinal.
- Le niveau d'immunité post-vaccinale peut être évalué par le test de Schick (comparaison d'une injection intradermique de 0,2 ml d'un filtrat de culture de *C. diphteriae* et d'une dose test identique de filtrat inactivé par la chaleur). L'absence de réaction après 24 à 48 heures puis entre le 5e et le 7e jour témoigne d'une bonne immunité antidiphtérique.
- La recherche d'animaux contacts en cas d'isolement de *C. ulcerans* afin de les prélever et de discuter leur traitement ou leur abattage ne se fait plus.

6. Évolution. Pronostic

- Au cours de la diphtérie respiratoire sans traitement par l'antitoxine, le taux de létalité est de 30 à 50 % ; avec l'utilisation d'antitoxine il est de 5 à 10 %.
- La réduction de la mortalité est nette si le traitement spécifique est institué dés les 2 à 3 premiers jours de la maladie.
- Chez les sujets vaccinés, la diphtérie est atténuée et habituellement bénigne.
- En l'absence de vaccination les enfants et les adultes peuvent contracter plusieurs fois la diphtérie.

- Les atteintes respiratoires et nerveuses guérissent sans séquelles alors que l'insuffisance cardiaque peut persister.

7. Prévention vaccinale

- Elle repose sur la vaccination soit dans le cadre de vaccinations de masse en cas d'épidémie soit dans le cadre des programmes nationaux de vaccination.
- Depuis la création du PEV par l'OMS en 1974, l'anatoxine diphtérique est associée aux valences tétanos et coqueluche (vaccin DTP) pour la vaccination des enfants dans ce cadre.
- Il existe deux types de vaccin antidiphtérique : un vaccin pédiatrique (D) très immunisant mais souvent responsable de réactions fébriles et un vaccin moins concentré (d) mieux toléré chez les sujets déjà immunisés, utilisé chez le grand enfant et l'adulte.
- Les schémas vaccinaux varient selon les calendriers vaccinaux de chaque pays mais le protocole de primovaccination du PEV comporte au minimum l'injection de DTP à l'âge de 6-8 semaines puis à 3 et 4 mois et si possible une 4e dose 6 à 12 mois plus tard. L'immunité induite par cette primovaccination est d'environ 10 ans. Des rappels avec le vaccin antidiphtérique adsorbé (dTP) sont de plus en plus souvent proposés dans les schémas vaccinaux des PED, comme dans les pays du Nord : vaccinations complémentaires à 6 ans, 11 ans, 16 ans puis tous les 10 ans.
- Chez les voyageurs se rendant dans un pays où la diphtérie est endémique (tableau 4) et non régulièrement vaccinés, une injection de vaccin (DTP) est recommandée avant le départ.

Tableau 4. Pays où la diphtérie est endémique (d'après CDC Yellowbook)

Afrique	Algérie, Angola, Egypte, Erythrée, Ethiopie, Guinée, Niger, Soudan, Zambie et autres pays sub-sahariens
Amériques	Bolivie, Brésil, Colombie, Rép. Dominicaine, Equateur, Haiti, Paraguay
Asie Pacifique Sud	Bangladesh, Bhoutan, Myanmar, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Laos, Malaisie, Mongolie, Népal, Pakistan, Papouasie-Nouvelle Guinée, Philippines, Thaïlande, Vietnam
Moyen Orient	Afghanistan, Iran, Irak, Arabie Saoudite, Syrie, Turquie, Yemen
Europe	Albanie, Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Estonie, Géorgie, Kazakhstan, Kirghistan, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Russie, Tadjikistan, Turkménistan, Ukraine

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Conduite à tenir devant l'apparition d'un cas de diphtérie. Rapport d'experts. Mars 2011 :
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215

Diphtérie OMS :
http://www.who.int/topics/diphtheria/en/

Vaccin contre la diphtérie OMS :
www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf

CDC : risque de diphtérie chez les voyageurs :
http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria.htm

Coqueluche

La coqueluche est due à des coccobacilles à Gram négatif, principalement *Bordetella pertusis*, accessoirement *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*, touchant exclusivement l'homme, responsables d'une toux et d'une dyspnée prolongées pouvant être graves chez les nourrissons de moins de 6 mois, n'ayant pas reçu les deux premières doses vaccinales. L'immunité naturelle et surtout l'immunité post-vaccinale sont de courte durée.

1. Épidémiologie

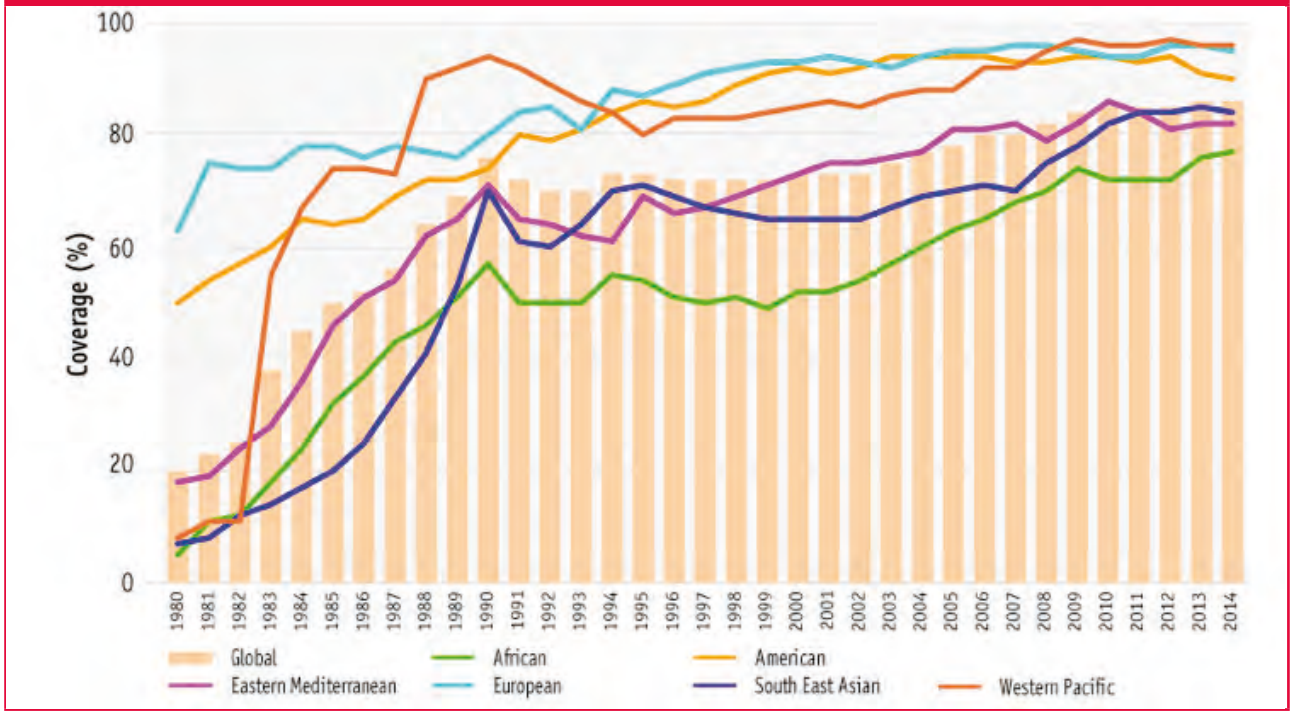
La maladie est endémique dans tous les pays, son incidence est fonction du taux de couverture vaccinale. Des cas secondaires familiaux et des épidémies localisées sont observées dans les pays où cette couverture est faible. Selon l'OMS, il y aurait eu 16 millions de cas de coqueluche dans le monde en 2008 dont 95 % dans les pays en développement, responsables de 195 000 décès, essentiellement de nourrissons de ces pays. Grâce à la vaccination, le nombre de cas de coqueluche a considérablement régressé au niveau mondial, mais cette maladie strictement humaine n'est pas éradiquée (figure 1).

Le réservoir des bactéries est le nez, la gorge et la bouche de malades ou de personnes présentant une infection asymptomatique. Il ne semble pas y avoir de « porteurs sains ». La transmission interhumaine se fait par voie aérienne via les gouttelettes infectées émises au cours de la toux ou d'éternuements. Durant sa phase catarrhale initiale la coqueluche est extrêmement contagieuse, le taux de cas secondaires pouvant atteindre 90 % chez les contacts familiaux non immuns.

Les groupes à risque principaux sont les nourrissons non encore vaccinés dans le cadre du Programme Elargis de Vaccination (PEV). Ils ne sont pas protégés par les anticorps maternels car l'immunité naturelle après une coqueluche ne dure que 7 à 20 ans et l'immunité post-vaccinale seulement 4 à 12 ans. Contrairement à ce qui est observé au cours de la rougeole, le transfert d'anticorps maternels protégeant le nouveau-né de la coqueluche est faible ou nul. L'allaitement maternel n'assure pas non plus de protection contre la coqueluche.

La disparition rapide de la protection vaccinale explique que dans les pays où la couverture vaccinale est élevée (> 80 % des enfants vaccinés), le risque est la survenue de formes atténuées de coqueluche chez les grand enfants et les adultes. Ces formes sont bénignes, atypiques, persistantes et souvent méconnues mais elles assurent une transmission de la maladie aux nourrissons non vaccinés.

Figure 1. Evolution du taux de couverture vaccinale DTP3 de 1980 à 2014 (OMS-UNICEF)



2. Physiopathologie

Les bactéries inhalées adhèrent aux cellules de la muqueuse respiratoire grâce à leur hémagglutinine filamenteuse, à leurs fimbriæ et à leurs pertactines. Elles sécrètent des toxines (toxine pertussique, cytotoxine trachéale, toxine adénylate-cyclase) détruisant les cellules ciliées, augmentant la production de mucus, permettant aux bactéries d'échapper au système immunitaire de l'hôte et entraînant une hyperlymphocytose sanguine. Les modifications des phénotypes des espèces de *B. pertussis* selon les conditions de l'environnement expliquent les variations d'expression de ces facteurs de virulence.

3. Clinique

La première phase est un coryza non spécifique durant 1 à 2 semaines, souvent méconnu. La période infectieuse va du début du coryza à 3 semaines après le début de la maladie (quintes). Fait notable : l'apyrexie est la règle, sauf surinfection.

La deuxième phase est très évocatrice, marquée par des accès paroxystiques de toux signant le début de la maladie proprement dite et durant 2 à 4 semaines. Le temps d'incubation de la maladie est habituellement évalué comme étant celui allant du contage à la survenue des premières quintes, il est en moyenne de 7 jours (5-21 jours). Les quintes (jusqu'à 10 secousses de toux consécutives) sont suivies par une reprise de l'inspiration caractéristique, difficile, profonde et sifflante (« chant du coq ») et d'expectoration de glaires (photo 1). Chez le jeune enfant, les quintes peuvent être suivies de cyanose, de convulsions et de vomissements favorisant la déshydratation. Des complications mécaniques émaillent cette période : hémorragies sous-conjonctivales (photo 2), ulcération du frein de la langue, obstruction des voies respiratoires par les glaires, prolapsus rectal.

Suit une phase de convalescence avec un espacement des quintes durant 1 à 2 semaines. Parfois la toux quinteuse dure plusieurs semaines ou récidive à l'occasion d'infections respiratoires intercurrentes.

Des formes atypiques se voient chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois : convulsions ou apnée isolée, toux atypique avec anorexie.

Chez l'adulte, même anciennement vacciné, la coqueluche doit être évoquée devant une toux chronique atypique durant parfois plus de 2 semaines.

La durée de la coqueluche, les vomissements, l'anorexie aggravent la malnutrition et entraînent un cercle vicieux infection-malnutrition-infection menaçant la vie de l'enfant (voir le chapitre « PCIME »).

Photo 1. Coqueluche (OMS)



Photo 2. Hémorragie sous-conjonctivale



4. Diagnostic

Les diagnostics différentiels de la coqueluche sont chez l'enfant les corps étrangers respiratoires, les infections respiratoires virales dont la bronchiolite à VRS, à tous les âges la tuberculose pulmonaire et chez l'adulte le cancer pulmonaire.

Le diagnostic de la coqueluche est avant tout clinique et peut donc être porté à tous les niveaux de la pyramide sanitaire. Aux niveaux 1 et 2, il s'agit surtout d'évaluer les signes de gravité, de lutter contre la déshydratation et la malnutrition, d'entreprendre le traitement de référence des infections respiratoire sévères et de décider d'un éventuel transfert.

Aux niveaux de référence, en cas de doute diagnostique, le prélèvement naso-pharyngé et la culture sur milieu de Bordet-Gengou permettent un diagnostic microbiologique. Les résultats ne sont disponibles qu'après 3 jours. La culture peut être négative si le prélèvement est fait après 3 semaines d'évolution de la maladie ou si un traitement antibiotique a été institué. Les résistances de *B. pertussis* aux macrolides sont rares.

La PCR, rapide et spécifique, moins influencée par l'antibiothérapie préalable, est le gold standard du diagnostic mais est rarement disponible dans les pays tropicaux.

La radiographie du thorax n'a d'intérêt qu'en cas de problème de diagnostic différentiel et de complications pulmonaires (voir le paragraphe 5).

L'hyperlymphocytose sanguine est évocatrice.

5. Traitement. Évolution

L'antibiothérapie par macrolide (claritromycine 15 mg/kg/j, 7 jours ; azitromycine 20 mg/kg/j, 3 jours) administrée le plus tôt possible dès la période initiale de coryza (inefficace après 3 semaines d'évolution de la maladie), a peu d'effets directs : elle réduit seulement un peu la durée de la maladie et est surtout utile pour limiter la transmission. En cas de contre-indication aux macrodides, le cotrimoxazole est recommandé.

L'hospitalisation doit être systématique pour les nourrissons âgés de moins de 3 mois (apnée primitives). Le traitement symptomatique est essentiel : suppression des facteurs favorisant les quintes, réhydratation, renutrition. Les antitussifs et les sédatifs ont peu d'effets sur les quintes. L'oxygénothérapie est utile dans les formes sévères et réduit la fréquence des apnées.

L'évolution de la coqueluche peut être émaillée de complications sévères :

- atelectasies par obstruction des voies respiratoires par les secrétions, dilatations des bronches séquellaires ;
- pneumonies communautaires ou nosocomiales de surinfection par d'autres bactéries (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») ;
- encéphalopathie due à l'hypoxie des apnées, à des hémorragies cérébrales ou à la toxine de *B. pertussis*.

6. Prévention

La réduction de la transmission repose sur l'antibiothérapie par l'érythromycine durant 10 jours et la vaccination des sujets contacts non vaccinés avant la 3e semaine d'évolution de la maladie du cas index. En cas d'épidémie localisée dans un pays à faible taux d'immunisation contre la coqueluche, il peut être proposé un traitement préventif par antibiotique des enfants non immunisés ou de tous les enfants de moins de 15 ans de la zone atteinte.

Les vaccins contre la coqueluche sont soit entiers, inactivés soit acellulaires, composés de 1 à 5 fractions antigéniques purifiées.

L'efficacité des vaccins entiers et acellulaires est de l'ordre de 85 %, meilleure pour le vaccin à germe entier surtout en primovaccination. L'efficacité des vaccins entiers associés aux valences diphtérie et tétanos est très variable d'un vaccin à l'autre (46 % à 92 %).

L'hypothèse de l'induction d'une encéphalopathie par les vaccins entiers a été réfutée. Les vaccins acellulaires ont moins d'effets secondaires bénins (induration, douleur, cris, réaction fébrile, convulsions, hypotonie-hyporéactivité suivant la vaccination) mais sont beaucoup plus onéreux.

Le vaccin entier a donc été introduit dans le PEV OMS de base des pays en développement depuis 1974, en association avec les valences diphtérie et tétanos (DTC) combinées avec le vaccin polio oral (DTC-P).

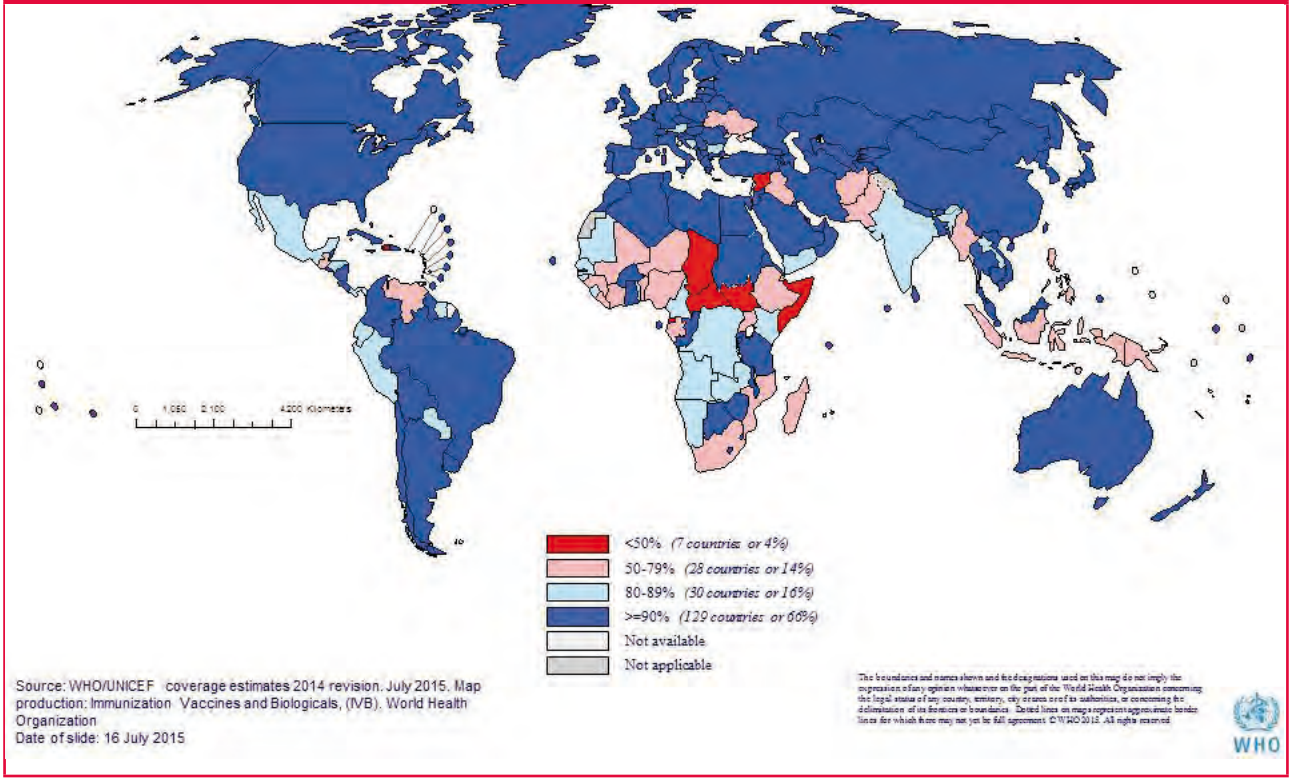
Les vaccins entiers et acellulaires ne doivent pas être congelés mais conservés entre 2 et 8 °C.

Le schéma vaccinal recommandé en primo vaccination par l'OMS est l'injection de 3 doses de 0,5 ml, la première à l'âge de 6 semaines, les autres espacées de 4 à 8 semaines entre 10 et 14 semaines et entre 14 et 18 semaines. Une dose de rappel chez les enfants est recommandée.

La vaccination néonatale et celle des femmes enceintes n'est actuellement pas recommandée (voir le chapitre « Vaccinations »).

Selon l'OMS, en 2013, 84% des nourrissons du monde avaient reçu au moins 3 doses de vaccin contre la coqueluche, 112 millions d'enfant ont été vaccinés par 3 DTC en 2013 mais la couverture vaccinale est encore insuffisante dans de nombreux pays tropicaux (figures 1 et 2).

Figure 2. Taux d'immunisation des enfants par 3 DTP en 2014 (OMS)



Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Coqueluche (OMS) :
http://www.who.int/topics/pertussis/fr/

Vaccination coqueluche (OMS) :
http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html

Position de l'OMS sur la vaccin de la coqueluche (2010) :
http://www.who.int/wer/2010/wer8540.pdf

Vaccination (OMS) :
http://www.who.int/gho/immunization/en/

Fièvre typhoïde

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

Répartition ubiquitaire ; la maladie est présente dans tous les pays en développement (PED) à faible niveau d'hygiène avec, en 2010, dans le monde, un nombre de cas estimé à 26,9 millions de cas avec une incidence > 100 cas /100,000 dans les PED versus < 1 cas /100,000 dans les pays développés.

1.2. Transmission

Le réservoir est humain : rôle des porteurs sains +++.j

Maladie du péril fécal. La transmission peut être directe interhumaine, mais le plus souvent indirecte à partir d'aliments (ou d'eau) contaminés : coquillages, fruits de mer, légumes crus contaminés ; aliments manipulés par un porteur de bactéries.

1.3. Agents infectieux

La seule espèce (99.5 % des cas) de salmonelle pathogène pour l'homme est *Salmonella enterica* : la fièvre typhoïde est due aux sérotypes Typhi (*S.* Typhi), et Paratyphi A, B, C.

1.4. Facteurs de risque

Hypochlorhydrie gastrique.

Drépanocytose homozygote.

1.5. Mortalité

De l'ordre de 1 % si bien traitée ; 10 à 25 % en l'absence de traitement antibiotique approprié.

2. Physiopathologie

Après ingestion d'un inoculum de l'ordre de 10^6 bactéries, les salmonelles franchissent la muqueuse digestive et vont se multiplier dans les macrophages des ganglions lymphatiques mésentériques avant d'essaimer dans le sang via le canal thoracique : phases d'incubation (7 à 21 jours) puis septicémique d'invasion.

L'acquisition d'une immunité T-dépendante va permettre l'activation des macrophages avec comme conséquences la négativation des hémocultures et la libération de l'endotoxine (LPS), correspondant à la phase d'état. Au cours de la phase septicémique, des germes peuvent ensemencer des foyers profonds à l'origine des « viscérotyphus » et des complications suppuratives tardives (ostéite, cholécystite…).

L'évolution naturelle de la maladie est décrite classiquement en trois « septénaires » (= semaines) : invasion, état, complications endotoxiniques.

3. Clinique

3.1. Fièvre d'allure isolée (phase d'invasion, premier septénaire)

Tableau typique : ascension progressive de la fièvre sur sept jours, céphalée frontale, fixe, insomniante, épistaxis. Le pouls est dissocié, le reste de l'examen est peu contributif : fosse iliaque droite gargouillante, discrète splénomégalie.

Biologie :
- leucopénie, parfois thrombopénie ;
- VS peu élevée ;
- CRP augmentée de façon variable ;
- transaminases modérément élevées.

Le tableau peut être atypique :
- chez l'enfant : vomissements, évolution plus rapide sur deux jours, hyperleucocytose ;
- tableau « dégradé » par un traitement antibiotique (amoxicilline) ;
- fièvre hémorragique : rare.

3.2. Fièvre en plateau à 40 °C associée à des signes de souffrance viscérale (phase d'état, deuxième septénaire)

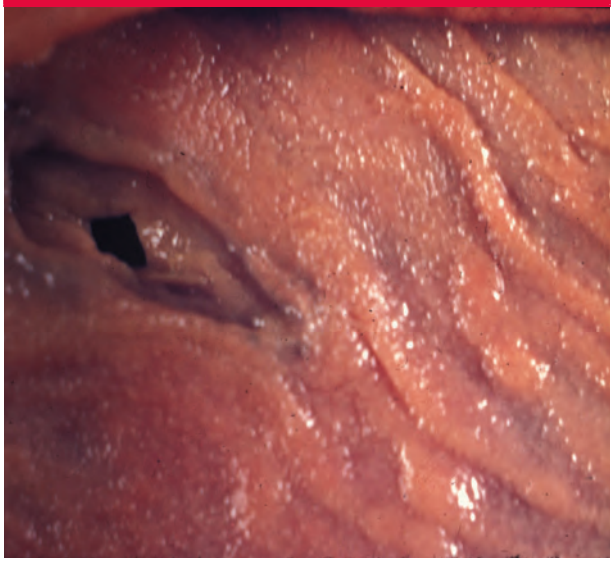
- Signes digestifs : diarrhée, typiquement ocre, fétide, « jus de melon » (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses ») ;
- signes neurologiques : tuphos (prostation) ;
- signes cutanéo-muqueux : tâches lenticulaires ; rare : « angine » de Duguet, ulcération indolore sur le pilier antérieur du voile du palais ;
- le pouls reste dissocié, la splénomégalie est franche.

3.3. Complications endotoxiniques (troisième septénaire)

Les complications endotoxiniques sont annoncées par une tachycardie :

Un pouls qui s'accélère au cours d'une fièvre typhoïde doit évoquer une complication :
- digestive ++ : hémorragies, perforation : péritonite sthénique ou asthénique (photo 1) ;
- myocardite ;
- encéphalite : rare mais très grave.

Photo 1. Perforation intestinale d'origine typhique (CFRMST)



4. Diagnostic

4.1. Phase d'invasion

Le diagnostic repose sur :
- la notion éventuelle d'un contage 7 à 21 jours avant le début de la fièvre ; parfois le patient signale un court épisode de diarrhée dans les 24 à 48 heures suivant le contage ;
- les hémocultures.

4.2. Phase d'état et des complications

Le diagnostic est **clinique** :
- les hémocultures sont inconstamment positives ;
- la sérologie de Widal-Félix est positive dans 70 à 90 % des cas : seuls les anticorps anti-O ont une valeur diagnostique (> 100) et non les anti-H. Cette sérologie doit être abandonnée car pourvoyeuse de faux positifs… de résultats négatifs lors de la phase septicémique. D'autres tests sérologiques et des nouvelles techniques de biologie moléculaire (génomique, protéomique) doivent être évaluées dans des conditions rigoureuses dans les PED ;
- la coproculture est positive dans 40 % des cas après le dixième jour.

4.3. Problèmes diagnostiques

Les principales affections pouvant simuler une fièvre typhoïde à la phase d'invasion (tableau de fièvre isolée) sont les suivantes :
- paludisme ++ , éventuellement associé ;
- typhus ;
- « hépatites virales », primo-infection à VIH, plus rarement tuberculose (classique typho-bacillose).

Voir les chapitres « Fièvre aiguë. Examen clinique en infectiologie tropicale », « Fièvres hémorragiques », « Infection par le VIH et SIDA ».

La typhoïde est une cause de fièvre prolongée : voir le chapitre « Fièvres prolongées ».

5. Traitement

5.1. Traitement spécifique (tableau 1)

L'antibiothérapie fait appel à des molécules actives *in vitro* sur les salmonelles ayant une bonne diffusion lymphatique et intracellulaire. La voie orale est utilisée chaque fois que possible.

5.1.1. Les traitements classiques

Phénicolés, cotrimoxazole restent utiles dans les pays en développement, car moins onéreux, quand la bactérie reste sensible. La durée de ces traitements est de 2 semaines.

5.1.2. Les fluoroquinolones

Quand la souche est de sensibilité normale aux quinolones, les fluoroquinolones représentent l'antibiothérapie de choix chez l'adulte : ofloxacine ou ciprofloxacine.

Chez l'enfant, de nombreuses études réalisées en zone d'endémie montrent que les fluoroquinolones en traitement de courte durée peuvent être utilisées sans risque majeur.

La durée moyenne de traitement est de 5 à 7 jours dans les formes non compliquées, 10 à 14 jours dans les formes compliquées.

Une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (CMI ciprofloxacine ≥ 0,125 mg/l), le plus souvent révélée par une résistance à l'acide nalidixique, est associée à un retard d'apyrexie et surtout à un risque important d'échec de traitement par fluoroquinolone.

5.1.3. La ceftriaxone

La ceftriaxone représente un traitement de première intention de la fièvre typhoïde, dans l'attente de connaître la sensibilité aux quinolones. Sur des souches sensibles aux quinolones, la ceftriaxone a une efficacité inférieure à celle des fluoroquinolones. Sur des souches de sensibilité diminuée aux quinolones, la ceftriaxone peut être poursuivie pour une durée de 5 à 7 jours.

5.1.4. L'azithromycine

L'azithromycine s'est révélée aussi efficace que les fluoroquinolones dans le traitement de la fièvre typhoïde non compliquée. L'azithromycine est utile dans le traitement de la fièvre typhoïde non compliquée dues à des souches de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

Tableau 1. Traitement des fièvres typhoïdes selon la sévérité et la sensibilité à la ciprofloxacine

CMI ciprofloxacine	Antibiotique	mg/kg/jour	Durée (jours)
Fièvre typhoïde **non compliquée**			
< 0,125 mg/l	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	5 à 7
≥ 0,125 mg/l	Azithromycine	10	7
Fièvre typhoïde **compliquée**			
< 0,125 mg/l	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	10 à 14
≥ 0,125 mg/l	Ceftriaxone	60 à 75 (≤ 4 g)	5 (à 7) jours

5.2. Traitements associés

En cas de signes toxiniques majeurs (neurologiques, cardiaques) : une corticothérapie (prednisone : 1 mg/kg/j) est indiquée.

Les hémorragies relèvent de transfusions.

Les perforations relèvent de la chirurgie : dans ce cas, le traitement antibiotique doit être élargi pour être actif sur des bactéries d'origine fécale, streptocoques (ß-lactamines à large spectre) et anaérobies (métronidazole).

5.3. Surveillance

5.3.1. Clinique

Suivi de la température, du pouls – **toute accélération du pouls doit faire craindre une complication** – et de la pression artérielle.

Auscultation cardiaque, observation des selles, examen de l'abdomen.

5.3.2. Biologique

- Suivi de l'hémogramme ;
- à la fin du traitement : **coproculture** pour s'assurer de l'absence de portage.

5.4. Évolution

Sous traitement antibiotique efficace, la défervescence thermique se produit en 2 à 7 jours, et l'évolution est favorable dans près de 95 % des cas. La létalité est exceptionnelle sauf chez des sujets fragiles (très âgés, dénutris…).

Après guérison, un portage intestinal de salmonelles peut persister pendant plusieurs mois, favorisé par la présence d'une vésicule biliaire lithiasique (ou d'une schistosomose en zone d'endémie). Dans plus de 95 % des cas, le portage disparaît en moins de 6 mois.

6. Prévention

6.1. Mesures collectives

Isolement « entérique » du patient : si possible chambre seule, désinfection avec de l'eau de Javel des excreta, du linge et de la chambre.

Problème du « portage chronique » de *S.* Typhi : le plus souvent, dû à une lithiase biliaire : la cholécystectomie représente le meilleur moyen pour éradiquer un portage biliaire et, par voie de conséquence, digestif des salmonelles.

6.2. Vaccination

Le principe actif du vaccin injectable est le polysaccharide de *S.* Typhi ; il existe un autre vaccin oral, vivant, atténué, fabriqué en Suisse. Le vaccin polysaccharidique s'administre en une injection avec revaccination tous les 3 ans. Il est indiqué à partir de l'âge de 2 ans. Il confère un taux de séroprotection de 95 % dès J14 qui diminue avec le temps : 75 % et 60 % respectivement à M12 et M24. L'efficacité clinique est de l'ordre de 60 à 70 %.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Fièvre typhoïde OMS :

http://www.who.int/topics/typhoid_fever/en/

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wain+J+et+al.+Typhoid+fever.+Lancet+2015%3B385(9973)%3A1136-45

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Crump+JA+et+al.+Epidemiology%2C+Clinical+Presentation%2C+Laboratory+Diagnosis%2C+Antimicrobial+Resistance%2C+and

Salmonelloses non typhiques

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

Elle est mondiale. Les salmonelloses sont cosmopolites car de nombreuses espèces d'animaux domestiques, d'élevage ou de compagnie, sont porteurs de salmonelles transmissibles à l'homme. Dans les pays développés, l'extension des salmonelloses est liée à l'élevage industriel et les résistances des salmonelles à l'abus d'utilisation des antibiotiques dans ces élevages. Les pays émergents se trouvent confrontés aux mêmes problèmes en développant l'élevage intensif. Dans les pays en développement, les salmonelles touchent plus souvent les enfants que les adultes, contaminés par infection croisée dans les hôpitaux et dans les pouponnières qui servent de réservoir de salmonelles souvent multi résistantes du fait d'antibiothérapies non adaptées.

1.2. Transmission

Le réservoir est animal : les salmonelles sont des hôtes du tube digestif de divers animaux, notamment oiseaux et reptiles.

La transmission peut être directe interhumaine (rôle des porteurs sains), plus souvent indirecte à partir d'aliments contaminés (rupture de la chaîne du froid) : œufs++ (*S.* Enteritidis), viandes... (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).

1.3. Agents infectieux

Dans 99,5 % des cas, les salmonelles non typhiques appartiennent à l'espèce *Salmonella enterica* : parmi les 2 000 sérotypes existants, deux totalisent la moitié des cas : *S.* Enteritidis et *S.* Typhimurium.

1.4. Facteurs de risque

- Déficit de l'immunité cellulaire (sujets dénutris, SIDA, sujets âgés).
- Hémoglobinopathie (drépanocytose homozygote, thalassémie majeure, drépano-thalassémies).
- Maladie du tube digestif (néoplasie, entérite inflammatoire, bilharziose) ; hypochlorhydrie.

2. Physiopathologie

Après franchissement de la muqueuse digestive, les salmonelles vont se multiplier dans les ganglions mésentériques. Leur potentiel invasif et la production d'entérotoxine entraînent une entérocolite. La diffusion hématogène est rare, sauf facteur de risque : elle est alors responsable d'atteintes viscérales profondes.

3. Formes cliniques

3.1. Diarrhée aiguë fébrile : entérocolite

Après une incubation de 6 à 72 heures, le tableau associe :

- une fièvre élevée avec céphalées, polyalgies, vomissements pouvant en imposer pour une méningite avant que n'apparaisse :
  - une diarrhée profuse (> 5 selles/24 heures), parfois mêlée à du sang avec douleurs abdominales diffuses (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses ») ;
  - une déshydratation peut se voir surtout aux âges extrêmes de la vie.

L'examen clinique est sans spécificité.

3.2. Bactériémies

C'est la pratique d'hémocultures devant une fièvre d'allure isolée qui assure le diagnostic (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Rares, parfois récidivantes, elles doivent faire rechercher une immunodéficience (VIH).

3.3. Atteintes extradigestives

- Ostéo-articulaires : surtout chez les sujets porteurs d'hémoglobinopathie. À différencier des arthrites réactives associées à l'antigène HLA B27.
- Abcès de la rate.
- Atteintes pleuropulmonaire, méningée, artérielles (anévrismes),…
- Insuffisance rénale aiguë.

Dans ces formes extradigestives, la bactérie peut être isolée soit dans le sang, soit à partir du foyer infecté.

4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'isolement du pathogène : coproculture pour les entérocolites ; hémoculture, culture d'un prélèvement (LCR, liquide articulaire, biopsie…) dans les autres formes.

Il n'y a pas d'examen sérologique.

5. Traitement

5.1. Entérocolite

Réhydratation comme dans toute diarrhée.

L'antibiothérapie n'est pas indispensable dans les formes bénignes, la guérison est spontanée : disparition de la fièvre en 2 à 3 jours et de la diarrhée en une semaine. Cela dit, la majorité des études ont montré que la prise unique d'un antibiotique comme fluoroquinolone ou azithromycine raccourcit la durée de la diarrhée :

- ciprofloxacine : 1 g/jour (adulte), 10 à 20 mg/kg x 2 /jour (enfant) durant 1 à 3 jours ;
- azithromycine : 1 g (enfant : 20 mg/kg) en une prise.

Fréquence des souches résistantes aux antibiotiques, notamment *S.* Typhimurium (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »). L'antibiotherapie ne réduit pas la durée du portage digestif.

5.2. Formes bactériémiques et viscérales

Un traitement antibiotique bactéricide est indispensable, ce qui suppose que la sensibilité de la bactérie ait été testée *in vitro*. La durée du traitement antibiotique va de 2 semaines (bactériémie isolée) à au moins 6 semaines pour une spondylodiscite. Un geste chirurgical peut être nécessaire : drainage d'abcès, résection d'un anévrisme infecté, d'un corps étranger.

5.3. Portage chronique

Pas d'antibiothérapie. Les salmonelles sont éliminées spontanément dans > 99 % des cas dans un délai < 6 mois.

6. Prévention

Hygiène alimentaire.

La prévention rejoint celle des autres infections à transmission féco-orale (lavage des mains, cuisson des aliments…).
Il n'existe aucune vaccination contre les salmonelles non typhoïdiques.

Au retour, il est important de dépister par culture et antibiogramme les souches de salmonelles multi résistantes chez les patients souffrant de diarrhée et de respecter les mesures d'isolement fécal en milieu de soin.

Sites web correspondant à ce chapitre :

Salmonelloses. OMS :
www.who.int/topics/salmonella/fr/index.html

Global Foodborne Infections Network (GFN) :
http://www.who.int/gfn/en/

Salmonelles multirésistantes. OMS :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/fr/

Listériose

1. Épidémiologie

La listériose est une maladie ubiquitaire, les mêmes clones sont retrouvés sur les 5 continents. *Listeria* réside dans l'environnement, et peut séjourner dans le tube digestif des animaux des animaux, des hommes (1 à 10 % portage fécal). *Listeria* est un petit bacille à Gram positif, à développement intracellulaire facultatif, remarquable par ses possibilités de multiplication à basse température (4 °C), notamment dans les aliments entreposés au réfrigérateur lorsque la température est insuffisante et sa résistance à de nombreux agents physiques et chimiques.

Listeria survit bien dans le sol, dans l'eau. L'ensilage du maïs utilisé pour l'alimentation du bétail favorise, dans certaines conditions, son développement. *Listeria* peut coloniser les surfaces, les aliments, à partir desquels l'homme et l'animal se contaminent et développent parfois la maladie. Seule *Listeria monocytogenes* est susceptible d'entrainer une maladie chez l'homme et le sérotype 4b est le plus souvent associé aux formes les plus sévères.

Malgré sa dispersion dans le monde animal, la listériose est une infection peu fréquente chez l'homme : l'incidence était de 191 cas par an en Angleterre et au pays de Galles en 2007, de 4,7 cas par million d'habitants en France. Les données en milieu tropical sont très parcellaires et la listériose est probablement peu fréquente

La transmission de la listériose est essentiellement alimentaire et chez la femme enceinte soit par voie transplacentaire durant la grossesse, soit lors du passage dans la filière génitale lors de l'accouchement.

Dans les pays développés, la listériose est dans la moitié des cas sporadique et l'autre moitié survient en petites épidémies d'origine alimentaire (crudités, lait non pasteurisé, viandes en gelée, fromages à pâte molle). Elle touche préférentiellement les nouveau-nés et les nourrissons, les personnes âgées de plus de 65 ans, les sujets dont le système immunitaire est altéré, les personnes atteintes de cancer, de maladies hépatiques, les transplantés et les sujets hémodialysés, les patients recevant des anticorps monoclonaux et les femmes enceintes.

Dans les pays tropicaux, les usages en matière d'alimentation ont probablement été un frein à la listériose. Avant les années 1990, la listériose materno-fœtale était exceptionnelle au Maghreb. Cependant une étude en Ethiopie en 2008 montre que *L. monocytogenes* est présente dans l'environnement et dans les produits alimentaires prêts à être consommés : glaces 11,7 %, gâteau 6,5 %, fromages à pâte molle 3,4 %. En Asie du Sud-Est où l'alimentation n'est pas à base de crudités et où l'aliment est cuit peu avant sa consommation, l'incidence de la listériose est probablement basse. À Ho Chi Minh ville, il a été rapporté 3 cas de listériose méningée sur un an de surveillance loin derrière les méningites à *Streptococcus suis*, la tuberculose et la cryptococcose.

Les deux expressions principales de la maladie sont la bactériémie et l'atteinte du système nerveux central. Malgré un traitement adapté, la mortalité reste importante surtout en fonction du terrain sous-jacent et peut atteindre 30 %.

2. Physiopathologie

2.1. Listérioses de l'adulte

L'infection digestive par *L. monocytogenes* est souvent asymptomatique ou la survenue de petits troubles digestifs sans lendemain peut faire penser à une toxi-infection alimentaire bénigne. Dans les formes invasives, *L. monocytogenes* franchit la barrière digestive (*via* les plaques de Payer), et se multiplie dans le cytosol des cellules, macrophages et monocytes intestinaux. Elle dissémine par voie lymphatique puis sanguine par l'intermédiaire des monocytes-macrophages. L'incubation varie de 1 à 70 jours entre l'ingestion de *Listeria* et les premiers signes témoignant de la dissémination bactérienne : bactériémie isolée ou avec localisations viscérales (abcès), atteinte du système nerveux (méningite, méningo-encéphalite, rhombencéphalite) ou infection materno-fœtale (placenta et fœtus) source d'avortement spontané. Le contrôle de l'infection listérienne est lié au système immunitaire T ce qui explique sa fréquence en cas de facteurs d'immunodépression et chez la personne âgée. Parmi les facteurs favorisants sont aussi retrouvées des anomalies digestives : cirrhose, gastrectomie, hypochlorhydrie gastrique par prise d'inhibiteur de la pompe à proton.

2.2. Listériose intra partum et du nouveau-né

La contamination fœtale est soit anténatale, soit plus rarement lors de l'accouchement. Du fait de récepteurs cellulaires spécifiques, *L. monocytogenes* va se fixer préférentiellement au placenta et infecter celui-ci (nombreux abcès ou granulomes au niveau des villosités) puis le fœtus. Précoce lors de la grossesse, cette infection conduit à l'avortement spontané. Plus tardive, l'infection va conduire à la naissance prématurée d'un enfant qui présente une infection généralisée grave. La contamination lors de la naissance conduit à une méningite purulente, plus rarement à une septicémie. Des infections tardives (au-delà du 4e jour de vie) ont rarement été observées par contamination hospitalière à partir de matériel souillé.

3. Clinique

Chez le patient immunocompétent, la listériose se manifeste par une gastro-entérite fébrile rapidement résolutive spontanément.

Dans certaines circonstances, chez le patient immunodéprimé, la personne âgée, l'alcoolique chronique, la listériose se manifeste sous deux formes cliniques principales : septicémique ou méningo-encéphalitique.

3.1. Formes septicémiques

Elles s'observent le plus souvent chez les sujets âgés ou immunodéprimés par une affection préexistante (cirrhose, cancer, hémopathie…). Il s'agit d'un syndrome infectieux non spécifique associant fièvre élevée, frissons, algies multiples, d'apparition brutale.

Seule l'hémoculture permet d'en faire le diagnostic, ce qui pose un problème important dans les pays qui n'ont pas accès à cet examen.

Le traitement par amoxicilline associé à la gentamicine permet une défervescence et une amélioration clinique alors que les céphalosporines sont inactives sur *Listeria monocytogenes*.

Ces formes septicémiques peuvent se compliquer de rares endocardites, atteintes ostéo-articulaires (spondylodiscite), pleuro-pneumopathies, infections du liquide d'ascite, abcès du foie qui peuvent être au premier plan du tableau clinique.

3.2. Formes neuroméningées

3.2.1. Les formes méningées pures associent un syndrome méningé d'apparition aiguë ou subaiguë chez l'immunodéprimé. La ponction lombaire ramène souvent un liquide opalescent ou trouble (500-2 000 GB/mm^3) de formule panachée ou comprenant une majorité de polynucléaires neutrophiles, avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie. La présence de bacilles à Gram positif au direct permet parfois d'en faire le diagnostic. La culture est positive en 2 à 4 jours. Cependant, dans les formes subaiguës de l'immunodéprimé, le LCS peut être clair, pauci cellulaire à prédominance lymphocytaire, simulant ainsi une méningite aiguë de type viral.

3.2.2. Les méningo-encéphalites sont plus fréquentes : elles associent aux syndromes infectieux et méningé des signes neurologiques variés. Ce tableau impose la réalisation d'un scanner cérébral avant la ponction lombaire pour éliminer un processus expansif. Le LCS peut être trouble ou clair avec une cellularité variable, (50 à 1 700 globules blancs/mm^3), panaché à majorité polynucléaire neutrophile ou lymphocytaire avec hypoglycorrachie, hyperprotéinorachie (1 à 6 g/l) pouvant évoquer une méningite tuberculeuse beaucoup plus fréquente en pays tropical. La coloration de Gram peut révéler la présence de bacilles à Gram positif et la culture est positive en 4 jours.

3.2.3. La rhombencéphalite (20% des cas de neurolistériose dans une étude française, MONALISA) se traduit par des troubles de la vigilance, convulsions et déficits par atteinte des fibres longues, surtout des derniers nerfs crâniens. Son diagnostic est souvent difficile : elle peut survenir chez l'adulte immunocompétent ; les syndromes infectieux et méningé sont souvent discrets, le LCS peu ou pas modifié. L'isolement de *Listeria* en culture est difficile (intérêt de la biologie moléculaire). Le pronostic de ces atteintes neuroméningées est sévère avec une mortalité de 25 à 35 % des cas chez les personnes de plus de 65 ans et les immunodéprimés et des séquelles importantes (30 %).

3.3. Listériose de la femme enceinte

Elle représente 10 à 20 % des listérioses avec de grandes variations d'incidence au cours des épidémies d'origine alimentaire rapportée en Amérique latine. Elle se présente le plus souvent sous le masque de

troubles digestifs non spécifiques ou d'une fièvre isolée et passagère d'allure « virale », plus rarement sous la forme d'un syndrome infectieux plus marqué (fièvre, frissons persistant plusieurs jours). Elle peut aussi être latente, ne se révélant que par ses conséquences obstétricales. Serait plus évocateur l'épisode fébrile contemporain de l'avortement ou de l'accouchement, l'apyrexie apparaissant dès la délivrance.

Son diagnostic repose sur la positivité d'hémocultures ou parfois sur la défervescence rapide sous amoxicilline après avoir éliminé un paludisme en zone d'endémie et une pyélonéphrite.

4. Diagnostic

Il est avant tout bactériologique, reposant sur l'isolement et l'identification de *Listeria monocytogenes*, bacille à Gram positif, à partir de différents prélèvements :

- les hémocultures, en particulier au cours de tout épisode fébrile inexpliqué de la femme enceinte ;
- le liquide cérébrospinal : la présence de *Listeria* à l'examen direct du LCS après coloration est rare (< 40 %) ;
- d'autres prélèvements locaux en cas de localisation secondaire (liquide d'abcès, ponction articulaire ou de disque intervertébral).

La biologie moléculaire peut avoir un intérêt important lorsque que l'on dispose de la technique de PCR permettant la recherche de *Listeria*, surtout dans le LCS et en cas d'antibiothérapie préalable (pénicillines).

En cas d'accouchement fébrile :

- examen macroscopique (nodules ou abcès évocateurs) et bactériologique (frottis + culture) systématique du placenta ;
- prélèvements multiples chez le nouveau-né (méconium, liquide gastrique, conduit auditif…).

L'IRM du tronc cérébral objective des petits abcès multiples du tronc cérébral en cas d'atteinte du rhombencéphale

5. Traitement. Évolution

Les données concernant le traitement de la listériose ne sont basées que sur la sensibilité *in vitro* de *Listeria monocytogenes* aux antibiotiques, les données recueillies à partir du modèle expérimental (méningite du lapin notamment), et quelques études cliniques sur un nombre limité de cas. Il n'existe pas d'étude contrôlée permettant d'évaluer l'intérêt d'association d'antibiotiques ni la durée du traitement. Les pénicillines A ne sont que bactériostatiques *in vitro* aux concentrations usuelles vis-à-vis de *L. monocytogenes*, ce qui impose d'utiliser de forte doses d'amoxicilline ou d'ampicilline et leur association avec un aminoside (gentamicine) pour obtenir un effet bactéricide surtout dans les formes sévères, septicémiques chez l'immunodéprimé. De fortes concentrations de pénicilline A sont également nécessaires pour être actives au niveau méningé. Listeria présente une résistance naturelle à toutes les céphalosporines et l'évoquer devant une méningite bactérienne nécessite d'associer céfotaxime et amoxicillline en attendant le retour des examens bactériologiques.

Les schémas thérapeutiques actuellement conseillés sont :

5.1. Pour les atteintes neuroméningées

Amoxicilline ou ampicilline (200 mg/kg/j) en 4 à 6 injections pendant 21 jours, associé à la gentamicine 3 à 5 mg/kg au cours des 7 premiers jours surtout chez l'immunodéprimé. En dehors de l'immunodépression, l'ampicilline ou l'amoxicilline seules semblent donner les mêmes résultats qu'avec l'association à la gentamicine.

En cas d'allergie à la pénicilline, le cotrimoxazole IV (TMP : 6 à 8 mg/kg ; SMZ : 30 à 40 mg/kg) pendant 21 jours est habituellement prescrit. L'association à la rifampicine est parfois proposée sans que son intérêt ait été démontré.

5.2. Pour les bactériémies et listérioses néonatales

Amoxicilline ou ampicilline + aminoside pendant 15 jours

5.3. Pour la listériose de la femme enceinte (méningite exclue)

Amoxicilline (100 mg/kg/j) ou ampicilline pendant 2 à 3 semaines. Un aminoside est généralement déconseillé, mais dans les formes sévères la gentamicine peut être donnée pendant 3 à 5 jours.

En cas de fièvre non documentée chez la femme enceinte après exclusion d'un paludisme en zone d'endémie et d'une infection urinaire : amoxicilline (4 g PO/j) pendant 14 jours.

En cas d'allergie, le sulfaméthoxazole-triméthoprime seul ou en association avec la rifampicine est proposé.

5.4. Évolution

L'évolution de l'infection listérienne est conditionnée par l'importance de l'immunodépression et la localisation de l'infection. A l'occasion d'une épidémie d'origine alimentaire ayant atteint 225 personnes, la mortalité était nulle chez l'immunocompétent de moins de 65 ans et de 37 % chez les personnes sévèrement immunodéprimées. Au cours des atteintes neuroméningées, la mortalité varie de 10 à 50 % selon les études, d'autant plus importante que l'atteinte est rhomboencéphalique.

Au cours de l'infection materno-fœtale, la listériose est généralement peu grave chez la mère et le pronostic vital concerne l'enfant : en l'absence de traitement, les conséquences sont redoutables pour l'enfant : avortements précoces du 1er trimestre (4 %) et surtout du 2e trimestre (23 %), accouchements prématurés (54 %) et seulement 19 % de naissances à terme.

6. Prévention

Règles d'hygiène à respecter :
- cuire soigneusement les aliments crus d'origine animale (viandes, poissons) ; en particulier le steak haché doit être cuit à cœur ;
- laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques ;
- conserver les aliments crus (viande, légumes, etc.) séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés ;
- après la manipulation d'aliments non cuits, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine qui ont été en contact avec ces aliments ;
- nettoyer fréquemment et désinfecter ensuite avec de l'eau javellisée le réfrigérateur ;
- les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être réchauffés soigneusement avant consommation immédiate.

Prévention de la listériose chez les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les personnes âgées.

Aliments à éviter :
- éviter la consommation de fromages à pâte molle au lait cru ;
- enlever la croûte des fromages avant consommation ;
- éviter la consommation de fromages vendus râpés ;
- éviter la consommation de poissons fumés ;
- éviter la consommation de graines germées crues (soja, luzerne, (alfafa)…) ;
- éviter la consommation de produits de charcuterie cuite consommés en l'état ; pâté, rillettes, produits en gelée, jambon cuit ; si achetés, préférer les produits préemballés et les consommer rapidement après leur achat ;
- éviter la consommation de produits de charcuterie crue consommés en l'état ; les faire cuire avant consommation (ex : lardons, bacon, jambon cru) ;
- éviter la consommation de produits achetés au rayon traiteur ;
- éviter la consommation de coquillages crus, surimi, tarama.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/listeriose

Infection à *Helicobacter pylori*

La découverte de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall a révolutionné l'histoire de la pathologie gastrique, ce qui a valu à ses auteurs le prix Nobel de médecine en 2005. En effet, l'implication de cette bactérie est démontrée dans les gastrites chroniques, les ulcères gastriques et duodénaux et elle joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques, adénocarcinome et lymphome de type MALT. Elle a été reconnue comme carcinogène par l'OMS. Sa recherche et son éradication permettent de réduire l'incidence de ces pathologies.

1. Épidémiologie

1.1. Répartition géographique

L'infection à *H. pylori* est très répandue à travers le monde. Plus de la moitié de la population mondiale est atteinte, mais une diminution de la prévalence est notée ces dernières années dans beaucoup de pays. Cette prévalence est ainsi fonction de la zone géographique, de l'âge, de la race et des conditions socio-économiques. Elle peut atteindre 80 à 85 % dans les pays en développement, alors qu'elle se situe autour de 30 à 40 % dans les pays développés. En Afrique, l'évaluation récente de la prévalence montre qu'elle varie entre 60 et 80 %. En Europe, la prévalence de *H. pylori* est de 30 à 80 % avec des disparités importantes entre le nord et le sud. Dans la région Asie - Pacifique, elle est de 50 à 73 % et en Amérique du Sud de 29 à 69 %. En Amérique du Nord et en Australie, elle est de 20 à 50 % avec d'importantes variations au sein de la population selon le niveau socio-économique. *H. pylori* est moins fréquent chez les sujets jeunes et la femme. L'incidence annuelle a récemment été évaluée à 2,5 %.

1.2. Agent pathogène

H. pylori est une bactérie de la famille des *Helicobacteriaceae* et de l'ordre des *Campylobacterales*. C'est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale avec 4 à 6 flagelles, d'environ 3 micromètres de long et 0,5 micromètres de diamètre (figures 1 et 2). Elle est microaérophile, c'est-à-dire qu'elle nécessite un apport d'oxygène, mais dans des proportions inférieures à celles trouvées dans l'atmosphère. Elle existe aussi sous une forme coccoïde qui constitue la forme de résistance.

Figure 1. Représentation de *H. pylori*
(site Web : http://i.rosaceans.com)

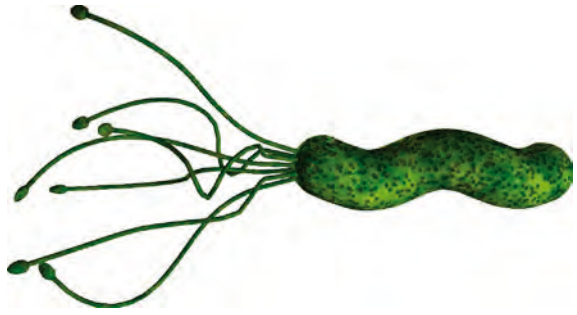


Figure 2. *H. pylori* en microscopie électronique
(site Web : http://fr.wikipedia.org)



1.3. Réservoir de l'agent pathogène

Le réservoir de la bactérie est l'homme. *H. pylori*, en plus d'être présent dans l'estomac, est retrouvé dans la salive, les plaques dentaires, la cavité buccale, le tissu amygdalien, l'œsophage et les selles en cas de transit accéléré. Elle est présente dans l'eau de boisson (2-40 %), mais sa viabilité n'y est pas prouvée. Il existe deux vecteurs présumés, les mouches et les cafards, dont le rôle n'est pas démontré.

1.4. Transmission

La transmission est interhumaine par voie oro-orale ou féco-orale, le plus souvent durant la petite enfance par voie intrafamiliale (mère/enfant, fratrie). La bactérie se transmet par le partage des tasses ou des cuillères, les baisers, les mains sales, l'ingestion de boissons ou d'aliments souillés. La transmission peut être aussi iatrogénique, par l'utilisation d'endoscopes sans désinfection adéquate. Les facteurs favorisants sont les mauvaises conditions socio-économiques, la promiscuité, le manque d'hygiène, le bas niveau d'instruction et l'existence de l'infection dans la famille.

2. Physiopathologie

Grâce à sa forme hélicoïdale et à ses flagelles, la bactérie se glisse à travers le mucus et parfois les muqueuses de l'estomac en s'ancrant aux cellules épithéliales grâce à des adhésines qui sont des protéines fixatrices. Elle sécrète une enzyme appelée « uréase », cruciale pour sa survie à pH acide et pour sa capacité à coloniser l'environnement gastrique. Cette enzyme transforme l'urée en ammoniac, qui va neutraliser l'acidité gastrique, et en dioxyde de carbone. Ainsi, les facteurs de colonisation sont :
- l'uréase qui permet l'alcalinisation du milieu et protège la bactérie de l'acidité gastrique ;
- les flagelles qui permettent son déplacement dans le mucus ;
- les adhésines qui lui permettent de se fixer aux cellules.

Les facteurs de pathogénicité sont :
- l'ammoniac qui est toxique ;
- les phospholipases qui altèrent les membranes cellulaires ;
- des cytotoxines ;
- une action sur le mucus qui devient moins épais ;
- une intense réaction inflammatoire de la muqueuse induite par les nombreux antigènes libérés.

Les facteurs de virulence sont représentés essentiellement par l'îlot de pathogénicité cagA qui par l'intermédiaire :
- de la protéine cagA entraîne une réaction inflammatoire plus intense, un degré d'atrophie et de métaplasie intestinale plus important et une incidence plus élevée d'ulcère gastroduodénal et de cancer gastrique ; les souches CagA négatives sont le plus souvent associées à une forme asymptomatique de l'infection ;
- de la cytotoxine vacuolisante vacA agit au niveau des mitochondries et stimule les voies de l'apoptose.

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite le plus souvent asymptomatique toute la vie, mais pouvant se manifester dans les formes aiguës. L'évolution de la gastrite chronique est variable selon la localisation :
- à prédominance antrale : la sécrétion acide augmente avec un risque d'ulcère duodénal ;
- à la fois de l'antre et du corps : la sécrétion acide est normale ou diminuée avec un risque d'ulcère et de cancer gastriques ;
- quelle que soit la localisation : il y a un risque de lymphome gastrique.

3. Symptomatologie clinique et pouvoir pathogène

L'infection à *H. pylori* est responsable d'une gastrite le plus souvent asymptomatique. Cependant, elle peut se manifester dans les formes aiguës par des troubles digestifs vagues et non spécifiques : douleurs abdominales, nausées, flatulences, éructations. La particularité de *H. pylori* est qu'elle est responsable de plusieurs pathologies tumorales ou non qui peuvent être graves selon les individus.

- **La maladie ulcéreuse gastroduodénale** : le lien entre infection à *H. pylori* et ulcères gastroduodénaux est bien connu. *H. pylori* est trouvé dans 90 % des cas d'ulcère duodénal, 70 % des cas d'ulcère gastrique. L'éradication de la bactérie diminue les risques de récidives et évite la survenue de complications.
- **L'adénocarcinome gastrique** : depuis 1994, *H. pylori* est classé comme un carcinogène de classe I. En effet, le cancer gastrique peut être l'aboutissement de l'évolution lente de la gastrite chronique à *H. pylori*. La cascade des anomalies histologiques gastriques décrite par Correa conduit d'une gastrite inflammatoire à une gastrite atrophique, puis à une métaplasie intestinale de la muqueuse gastrique, enfin à une dysplasie

de sévérité croissante et à un adénocarcinome. Le délai nécessaire entre l'infection et le développement du cancer est parfois long, pouvant aller jusqu'à plus de 30 ans, l'infection peut avoir disparu au moment du diagnostic de cancer. Les facteurs qui augmentent le risque de cancer sont : la virulence de la bactérie avec la présence ou non des gènes CagA et VacA, la susceptibilité génétique de l'hôte, la carence d'apports alimentaires en antioxydants, la consommation élevée de sels, de tabac et la prise de médicaments inhibiteurs de l'acidité gastrique. L'éradication de *H. pylori* permet de prévenir la survenue de ce cancer.

- **La dyspepsie non ulcéreuse** : la prévalence de l'infection à *H. pylori* en cas de dyspepsie non ulcéreuse est supérieure à celle trouvée dans la population générale. Cependant, son rôle et le bénéfice du traitement éradicateur sont discutés ; seulement 7 à 10 % des sujets ayant bénéficié d'une éradication de la bactérie sont améliorés et il faut traiter 10 à 15 patients pour en soulager 1 seul.
- **Le lymphome gastrique du MALT** : une des rares tumeurs malignes qui peut guérir après traitement anti-infectieux. En effet, l'infection à *H. pylori* joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de ce lymphome, probablement en favorisant le développement de clones de lymphocytes B en cas de gastrite folliculaire chronique.
- **La dyspepsie non explorée** : la stratégie « tester et traiter » a montré un bon rapport coût/efficacité dans les zones de forte prévalence (> 20 %), chez les patients ne présentant pas de reflux gastro-œsophagien ni de signe d'alarme justifiant la réalisation d'une endoscopie.
- **Les pathologies extradigestives** : *H. pylori* est impliqué dans la survenue d'affections extradigestives. C'est le cas de l'anémie ferriprive inexpliquée vraisemblablement par saignement d'une gastrite chronique érosive, diminution de l'absorption du fer ou consommation du fer par la bactérie. L'autre affection est le purpura thrombopénique idiopathique au cours duquel il existe une forte prévalence de *H. pylori* évaluée à 58 % ; il est amélioré par l'éradication de *H. pylori* avec une réponse complète ou partielle chez 50 % des malades. L'atrophie du corps gastrique due à *H. pylori*, en entrainant une diminution de la production d'acide et de pepsinogène, peut être responsable d'une carence en vitamine B12 en diminuant sa libération des protéines.

4. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* peut se faire soit par des méthodes invasives, nécessitant la réalisation d'une endoscopie digestive haute, soit par des méthodes non invasives. La réalisation d'une endoscopie, en plus de permettre la recherche de *H. pylori*, permet de trouver d'autres lésions notamment ulcéreuses. Pour la recherche de *H. pylori*, l'endoscopie associée à des biopsies gastriques doit se faire à distance d'une antibiothérapie (4 semaines) ou d'un traitement par des antisécrétoires (2 semaines). Les biopsies doivent être réalisées au niveau de l'antre, du fundus et de l'angulus. Les différentes méthodes, ainsi que leur sensibilité, spécificité, avantages et inconvénients sont décrits dans les tableaux 1 et 2.

Le choix de la méthode dépend en grande partie de sa disponibilité et de son coût, et également de la distinction entre tests diagnostiques et tests de confirmation de l'éradication. L'endoscopie avec un test rapide à l'uréase et l'histologie restent des examens très accessibles dans les pays à faibles revenus.

Tableau 1. Méthodes invasives de diagnostic				
Type	**Sensibilité**	**Spécificité**	**Avantages**	**Inconvénients**
Test rapide à l'uréase	> 90 %	95 %	- Diagnostic rapide (lecture < 4 h) - Faible coût	- Si négatif, compléter par un examen histopathologique - Sensibilité en cas de faible densité de *Hp* (non indiqué pour le contrôle de l'éradication)
Histologie	> 95 %	> 95 %	- Diagnostic histologique des lésions associées - Excellente performance	- Nécessite un personnel entraîné - Fiabilité dépendant du site du nombre et de la taille des biopsies et de l'examinateur
Culture	80-95 %	100 %	- Réalisation d'un antibiogramme - Marqueurs de virulence de la bactérie	Conditions difficiles de transport et de culture
PCR	> 90 %	100 %	- Conditions de transport et de conservation faciles - Résultats rapides - Teste la sensibilité aux antibiotiques	- Coût élevé - Disponibilité limitée

Tableau 2. Méthodes non invasives de diagnostic				
Type	**Sensibilité**	**Spécificité**	**Avantages**	**Inconvénients**
Recherche d'Ag dans les selles	92 %	94 %	- Simplicité notamment chez l'enfant - Contrôle plus précoce de l'efficacité du traitement	- Variabilité des résultats chez l'enfant - Moins spécifique que les autres tests - Recueil désagréable pour le patient
Sérologie	76-84 %	79-90 %	- Enquête de prévalence - Diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut : hémorragie, atrophie, lymphome du MALT, prise récente d'antibiotiques ou d'IPP - Simplicité	- Faux positifs (Ac diminuent 4 à 6 mois après éradication de manière inconstante) - Non recommandé après un traitement éradicateur
Test respiratoire à l'urée marquée	95 %	98 %	- Détection de la bactérie quelque soit sa localisation - Performances (avant ou après éradication) - Facilité - Simplicité	- Nécessité d'arrêter des IPP depuis 2 semaines et des antibiotiques depuis 4 semaines - Non utilisable chez le jeune enfant

5. Traitement

5.1. Indications de recherche et d'éradication d'*H. pylori*

Les indications de la recherche et de l'éradication de *H. pylori* reposent sur les différentes recommandations des consensus américain (2007), asiatique (2009), européens et français (2012) :

- Ulcère gastroduodénal compliquée ou non.
- Lymphomes gastriques du MALT.
- Prévention du cancer gastrique :
  - antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré ;
  - résection localisée d'un cancer gastrique (mucosectomie ou gastrectomie partielle) ;
  - lésions pré-néoplasiques : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale ;
  - traitement au long cours d'au moins 6 mois par antisécrétoires gastriques ;
  - avant chirurgie bariatrique par by-pass gastrique (la surveillance de la muqueuse gastrique n'étant plus possible) ;
  - prédisposition héréditaire au cancer gastrique (PAF, Peutz-Jeghers, HNPCC).
- Dyspepsie :
  - dyspepsie non explorée : si la prévalence de *H. pylori* est supérieure à 20 % dans la population ;
  - dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle : efficacité inconstante.
- Reflux gastro-oesophagien : traitement par inhibiteurs de la pompe à protons au long cours
- Traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aspirine à faible dose.
- Carence en fer ou en vitamine B12 inexpliquée.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Souhait du patient.

5.2. Principes

Le traitement éradicateur de *H. pylori* repose sur l'association d'un anti-sécrétoire et de deux ou trois antibiotiques. La durée du traitement est de 7 à 14 jours. Le traitement de première ligne doit tenir compte du niveau de sensibilité des antibiotiques dans le pays.

5.3. Différents médicaments

5.3.1. Antisécrétoires

Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose : oméprazole (20 mg x 2), lansoprazole (30 mg x 2), pantoprazole (40 mg x 2), ésoméprazole (20 mg x 2), rabéprazole (20 mg x 2).

5.3.2. Antibiotiques

- Amoxicilline : 1 000 mg deux fois par jour.
- Clarithromycine : 500 mg deux fois par jour.
- Métronidazole : 500 mg deux fois par jour.
- Lévofloxacine : 500 mg/j.
- Rifabutine : 150-300 mg/j.
- Tétracycline : 500 mg quatre fois par jour.
- Bismuth : 240-525 mg quatre fois par jour.

5.4. Schémas thérapeutiques

- **Trithérapie :** IPP double dose + deux antibiotiques : amoxicilline et clarithromycine, ou métronidazole et clarithromycine, pendant 10 à 14 jours.

- **Traitement séquentiel :** IPP double dose + amoxicilline pendant 5 j puis IPP double dose + clarithromycine + métronidazole pendant 5 jours.
- **Quadrithérapie bismuthée :** IPP + bismuth + deux antibiotiques : amoxicilline + clarithromycine, ou métronidazole + tétracycline, pendant 10 jours.

La trithérapie (IPP, amoxicilline et clarithromycine) est encore efficace en Afrique subsaharienne où la résistance à la clarithromycine est très faible. Le taux d'éradication avec ce protocole peut être supérieur à 90%. Par ailleurs, vu le taux de résistance élevé du métronidazole du fait de sa large utilisation, il n'est pas recommandé d'utiliser cette molécule dans un schéma de trithérapie. Le traitement séquentiel ou la quadrithérapie bismuthée sont recommandés en première intention en occident.

Le taux d'éradication est de 85 à 95 % avec ces différents protocoles. Le contrôle de l'éradication doit être effectué après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP.

5.5. Facteurs d'échec

Le principal facteur de l'échec du traitement éradicateur de *H. pylori* et de la récidive de l'infection est la résistance aux antibiotiques. Elle prend actuellement des proportions importantes justifiant de nouveaux schémas thérapeutiques (tableau 3).

- **Amoxicilline :** elle garde une bonne sensibilité en Afrique où les taux de résistance sont presque nuls, contrairement à l'Asie où elle commence à prendre des proportions importantes.
- **Clarithromycine :** la résistance à la clarithromycine a le plus d'impact sur l'échec du traitement éradicateur. Elle est importante actuellement en France où elle est utilisée en monothérapie dans le traitement des infections respiratoires. Les taux de résistance varient entre 11 % en Europe, 19 % en Asie et 29 % en Amérique, alors qu'en Afrique elle est encore faible (1- 2 %).
- **Métronidazole :** la résistance au métronidazole est très élevée dans les pays en développement, entre 50 et 100 %, du fait de son utilisation massive, contrairement à l'Europe et aux État-Unis où elle se situe entre 15 et 40 %.
- **Tétracyclines :** les taux de résistance à la tétracycline est encore faible inférieure à 2 %.
- **Quinolones :** la résistance à travers le monde à la lévofloxacine est de 16,2 %. Par contre, la résistance aux quinolones est faible en Afrique.
- **Rifabutine :** il existe un très faible taux de résistance de *H. pylori*. Cependant, à cause du risque de résistance des mycobactéries, son utilisation dans les pays d'endémie tuberculeuse doit être très prudente.

Les autres facteurs d'échec thérapeutique sont : l'existence du cytochrome (CYP) 2C19, avec une suppression insuffisante du pH gastrique, la compliance au traitement, la durée du traitement, le tabagisme, la pathologie sous-jacente et la réinfestation précoce. Après échec de deux traitements d'éradication, il est recommandé de réaliser une endoscopie et des biopsies gastriques en vue d'une culture ou de la réalisation d'une PCR pour obtenir un antibiogramme.

Tableau 3. Protocoles de traitement de deuxième ligne

Protocoles	Durée	Taux d'éradication
Trithérapie à base de lévofloxacine : IPP + amoxicilline + lévofloxacine	10 jours	87 %
Quadrithérapie bismuthée ou traitement séquentiel en fonction du protocole utilisé en première ligne		
Trithérapie à base de rifabutine : IPP + rifabutine + amoxicilline	7-10 jours	86 %

6. Prévention

L'infection par *H. pylori* constitue un véritable problème de santé publique dans les pays en développement. Sa prévention passe par l'amélioration des conditions socio-économiques et une meilleure hygiène individuelle et collective. Il existe une immunité protectrice vis-à-vis de l'infection qui est médiée par les lymphocytes T. Des vaccins pourraient éventuellement être développés sur cette base.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

www.snfge.org/download/file/fid/1721

Shigelloses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

Maladie du péril fécal, présente dans tous les pays à bas niveau d'hygiène.

1.2. Transmission

Maladie très contagieuse : un très faible inoculum (10 à 200 micro-organismes) suffit pour entraîner une infection.

Réservoir humain : transmission interhumaine le plus souvent directe parfois indirecte par une alimentation souillée (voir le chapitre « Infections et toxi-infections d'origine alimentaire »).

1.3. Agents infectieux

Quatre espèces : *Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei, S. boydii*. Dans les pays en développement, prédomine *S. flexneri ; S. dysenteriae* de type 1 est responsable d'épidémies avec un taux de létalité de 5 à 15 %.

2. Physiopathologie

Les shigelles, en particulier *S. dysenteriae* de type I, produisent une toxine responsable de l'invasion de la muqueuse colique, à l'origine du syndrome dysentérique. L'invasion reste localisée à la muqueuse digestive ; les bactériémies sont possibles mais rares.

3. Clinique

Incubation de 1 à 5 jours, parfois plus.

Fièvre élevée à 39-40 °C, associée typiquement à une diarrhée dysentérique : selles glairo-sanglantes et purulentes, douleurs abdominales intenses, épreintes et ténesme anal.

Les formes frustes se limitent à une diarrhée banale ; à l'opposé, il existe des formes sévères avec troubles psychiques et convulsions.

Un syndrome de Reiter (arthrite réactive) peut compliquer l'évolution chez des sujets de phénotype HLA B27.

4. Diagnostic

Isolement de bactérie par coproculture ; l'antibiogramme est souhaitable en raison de l'existence de souches résistantes (voir les chapitres « Résistances aux antibactériens » et « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

5. Prise en charge (figure 1, tableau 1)

L'antibiothérapie est indiquée dans tous les cas.

Le traitement est compliqué par l'émergence de souches multirésistantes, particulièrement de *S. flexneri* et *S. dysenteriae 1*. Ces espèces sont fréquemment résistantes à tous les antibiotiques dits de 1re ligne (ampicilline, tétracycline, sulfaméthoxazole-triméthoprime), obligeant à l'usage d'antibiotiques comme fluoroquinolones, céphalosporines de 3e génération ou azithromycine. La ciprofloxacine est en règle active vis-à-vis de *Shigella*, mais des flambées dues à des souches de *S. dysenteriae 1* résistantes ont été observées en Asie.

La durée de traitement va de un jour (formes modérées) à 5 jours (formes sévères).

Les antidiarrhéiques sont contre-indiqués en cas de dysenterie ; la réhydratation s'impose comme dans toute diarrhée.

Figure 1. Prise en charge d'un patient présentant une suspicion de shigellose

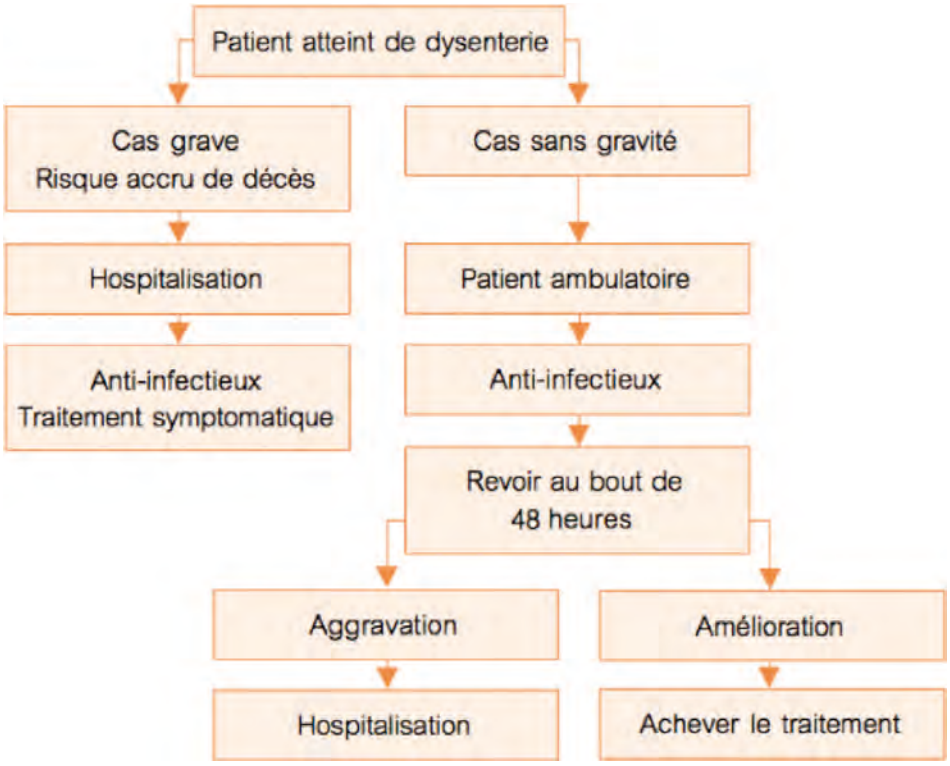


Tableau 1. Antibiothérapie des shigelloses			
Anti-infectieux	**Posologie**		**Limitations**
	chez l'enfant	**chez l'adulte**	
Première intention			
Ciprofloxacine	15 mg/kg	500 mg	
	2 fois par jour pendant 3 à 5 jours, par voie orale		
Deuxième intention			
Pivmécillinam	20 mg/kg	100 mg	- Coût - Pas de forme pédiatrique - 4 prises par jour - Émergence d'une résistance
	4 fois par jour pendant 5 jours, par voie orale		
Ceftriaxone	50-100 mg/kg	–	- Doit être administrée par injection
	Une fois par jour IM ou IV pendant 2 à 5 jours		
Azithromycine	10 mg/kg	1 g à J1, 500 mg jours suivants	- Coût - Émergence rapide d'une résistance se propageant à d'autres bactéries
	Une fois par jour pendant 1 à 5 jours, par voie orale		

6. Prévention

Un isolement entérique strict s'impose : si possible, chambre seule, désinfection des selles et lavage des mains ; en situation épidémique, on recommande d'entourer les poignées de porte avec un linge imprégné d'eau de Javel. Vaccin : non encore disponible.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241592330/en/
http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/shigellose

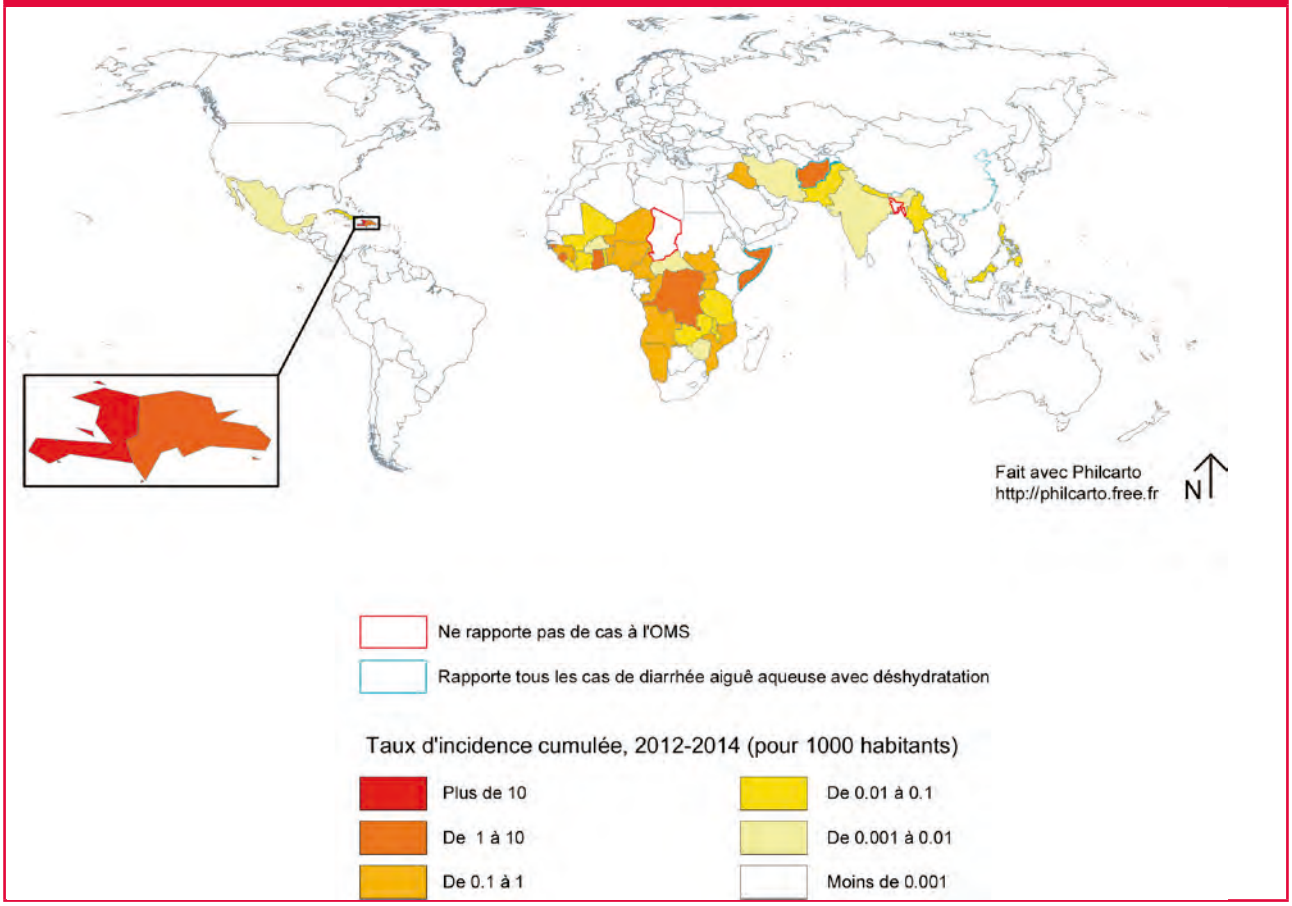
Choléra

Le choléra est dû à *Vibrio cholerae*. Sa pathogénie est liée à l'action d'une entérotoxine thermolabile qui s'exerce au niveau de la partie initiale du jéjunum. Non traitée, cette infection peut s'accompagner d'une mortalité pouvant dépasser 50% par collapsus, déshydratation et insuffisance rénale.

1. Épidémiologie

V. cholerae est présent dans les eaux chaudes saumâtres, parfois dans les eaux douces. Il faut cependant distinguer *V. cholerae* O1 El Tor et *V. cholerae* O139, responsables du choléra, des *V. cholerae* environnementaux qui ne synthétisent pas d'entérotoxines et ne provoquent pas d'épidémies. Le choléra évolue sur un mode endémique ou épidémique dans divers pays d'Afrique, d'Asie et en Haïti (figure 1).

Figure 1. Répartition mondiale des cas déclarés de choléra entre 2012 et 2014



La souche la plus souvent en cause actuellement est *V. cholerae* O1 biotype El Tor, agent de la septième pandémie qui a débutée en 1961. *Vibrio cholerae* O139, isolé en 1992, est resté cantonné à l'Asie. Des variants de *V. cholerae* O1 El Tor circulent actuellement. Ils sont identifiables par la présence, dans leur génome, de gènes de toxine communs avec *V. cholerae* O1 biotype classique, l'agent des pandémies qui avaient frappé l'humanité au dix-neuvième siècle.

L'homme est le principal réservoir de l'agent pathogène, présent en quantité très importante dans les selles des malades. Un portage, généralement très transitoire et en faible quantité, peut être objectivé chez des sujets asymptomatiques. Le portage chronique est exceptionnel. Le choléra est transmissible par contamination interhumaine à l'intérieur d'un même foyer ou par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau de boisson souillés par des excrétas. Des contaminations par ingestion de fruits de mer ont été décrites. La survenue d'une

infection nécessite l'ingestion d'une quantité importante de bactéries chez le sujet antérieurement sain alors que l'inoculum infestant est beaucoup plus faible chez le sujet atteint d'a- ou d'hypochlorhydrie gastrique.

2. Manifestations cliniques

Le tableau caractéristique correspond au syndrome cholérique qui n'est présent sous sa forme typique sévère que dans 10 % des cas (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »). Quelques heures à 5 à 6 jours après la contamination, le patient présente brutalement des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée très rapidement aqueuse, afécale, incolore, d'odeur fade, contenant quelques grumeaux blanchâtres, d'aspect classiquement « eau de riz » (photo 1). Les selles sont très fréquentes, souvent incessantes, entraînant une perte hydrique qui peut atteindre dix à quinze litres par jour. Il n'y a pas de fièvre. Rapidement, s'installe un état de déshydratation globale avec collapsus et anurie, en cas de retard au diagnostic. À l'examen clinique, la déshydratation est évidente ; parfois, il existe une sensibilité abdominale diffuse.

Photo 1. Selles de cholérique « eau de riz » (à gauche) (ADIMI)



2.1. Formes cliniques

À côté du tableau typique, il peut s'agir plus fréquemment (près de 90 % des cas) d'un tableau de diarrhée aqueuse non fébrile sans déshydratation marquée. Le diagnostic en est difficile. À l'inverse, une déshydratation majeure, parfois fébrile, souvent mortelle, peut survenir avant que le patient n'émette la diarrhée évocatrice, c'est le « choléra sec ». Lors d'une épidémie, les formes asymptomatiques sont généralement les plus nombreuses.

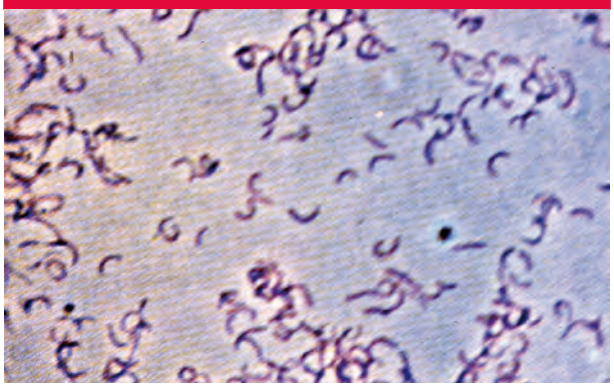
3. Examens complémentaires

Non indispensable à la prise en charge en contexte épidémique, le bilan sanguin montre une hémoconcentration, des signes de déshydratation globale ou extracellulaire et des perturbations électrolytiques, parfois une insuffisance rénale (augmentation de la créatinine).

L'analyse des selles (ou d'un écouvillonnage rectal) est surtout intéressante pour affirmer le début d'une épidémie ou pour en démontrer la fin (la clinique seule ne permet pas de trancher dans ces cas). Les tests de diagnostic rapide peuvent orienter lors d'une investigation d'épidémie, mais manquent de fiabilité pour poser des diagnostics individuels. Les prélèvements sont facilement transportables à température ambiante sur milieu de Carry-Blair. L'examen microscopique direct des selles confirme la présence de bacilles légèrement incurvés, en virgule, présentant une mobilité importante de type polaire (photo 2). La coloration de Gram

met en évidence des bacilles à Gram négatif. La PCR ou la mise en culture sur milieu spécifique, les tests biochimiques et l'agglutination avec des sérums anti-O1 et anti-O139 permettent de confirmer le diagnostic. L'investigation d'une épidémie peut nécessiter la réalisation de tests biologiques plus sophistiqués, comme le génotypage des souches.

Photo 2. Vibrions du choléra à l'examen direct



4. Traitement

Il repose sur la réhydratation qui doit être instituée le plus rapidement possible pour compenser les pertes hydriques. Elle se fait par voie orale lorsque le malade est en mesure de boire, et par voie parentérale dans les autres cas (photo 3). Le recours à la voie intra-osseuse chez l'enfant est possible pour les formes collapsiques majeures. Le volume de liquide à perfuser doit corriger le volume des pertes liquidiennes estimées sur l'état de déshydratation du malade. Cela peut représenter plus de 10 litres sur les premières 24 heures. Le soluté de perfusion le plus adapté est le Ringer-Lactate. En pratique, l'ajout de bicarbonates pour corriger l'acidose ne se fait pas sur le terrain. La réhydratation par voie orale est envisageable en relais de la voie parentérale ou d'emblée dans les formes modérées en utilisant des solutions adaptées (préparation pour réhydratation par voie orale de l'OMS par exemple). La réhydratation est suivie sur des critères cliniques tels que l'état de conscience du malade et son degré d'hydratation. Le traitement antibiotique réduit l'importance et la durée de la diarrhée. Il peut aussi être proposé aux sujets contacts. Il repose, selon les données de l'antibiogramme, sur des tétracyclines, du cotrimoxazole, des macrolides ou des fluoroquinolones pendant 3 à 4 jours. La prescription de zinc est préconisée, facilitant la prise en charge de la diarrhée.

Photo 3. Réhydratation veineuse des cholériques et mesure du volume de la diarrhée sur des lits de camp aménagés (ADIMI)



5. Prévention

Le choléra relève d'une contamination féco-orale. Il convient d'isoler les malades et de rechercher des cas dans leur entourage. Les selles et les vomissements sont décontaminés par de l'eau de Javel. La prévention générale repose sur l'accès à l'eau potable et aux installations sanitaires et l'information sur les règles élémentaires d'hygiène (lavage des mains, hygiène alimentaire, utilisation des installations sanitaires). Les vaccins anti-cholériques commencent à être utilisés en cas d'épidémie en association avec des interventions portant sur la sécurisation de l'eau de boisson et la promotion de l'hygiène des mains. Dans le cadre du Règlement Sanitaire International (2005) (voir chapitre « Priorités en infectiologie tropicale… »), la notification officielle de tous les cas de choléra n'est plus obligatoire.

Prévention du choléra chez les voyageurs

Le risque est faible : environ 1/50 000 voyageur et variable selon l'existence d'épidémie dans les pays visités et les activités du voyageur.

Prévention : conseils alimentaires et d'hygiène des mains afin d'éviter les maladies à transmission féco-orale.

Le vaccin oral (ex : Dukoral®) protège contre *V. cholerae* O1 mais pas contre le sérovar O139 ni contre les autres vibrions. Son indication concerne surtout le personnel de l'aide humanitaire travaillant dans des camps de réfugiés en période épidémique et les pèlerins se rendant en zone endémo-épidémique.

Nom marque	Dosage Age	Production	Voie	Schéma	Délais efficacité	Contre indication	Effets second.
Dukoral®	$1{,}10^{11}$ bactéries + 1 mg tox B > 2 ans	Inaba classique et El Tor Ogawa Inactivé + tox B recombinant	PO + bicarbonate	> 6 ans : J0-J7 (< 6 sem) 2-6 ans : J0-J7-J14 Rappel > 6 ans : 1 dose dans les 2 ans Rappel 2-6 ans : 1 dose dans les 6 mois	7 j après 2 ou 3 doses	Hypersensibilité à un composant du vaccin	Mineurs

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Choléra OMS
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/fr/index.html

Peste

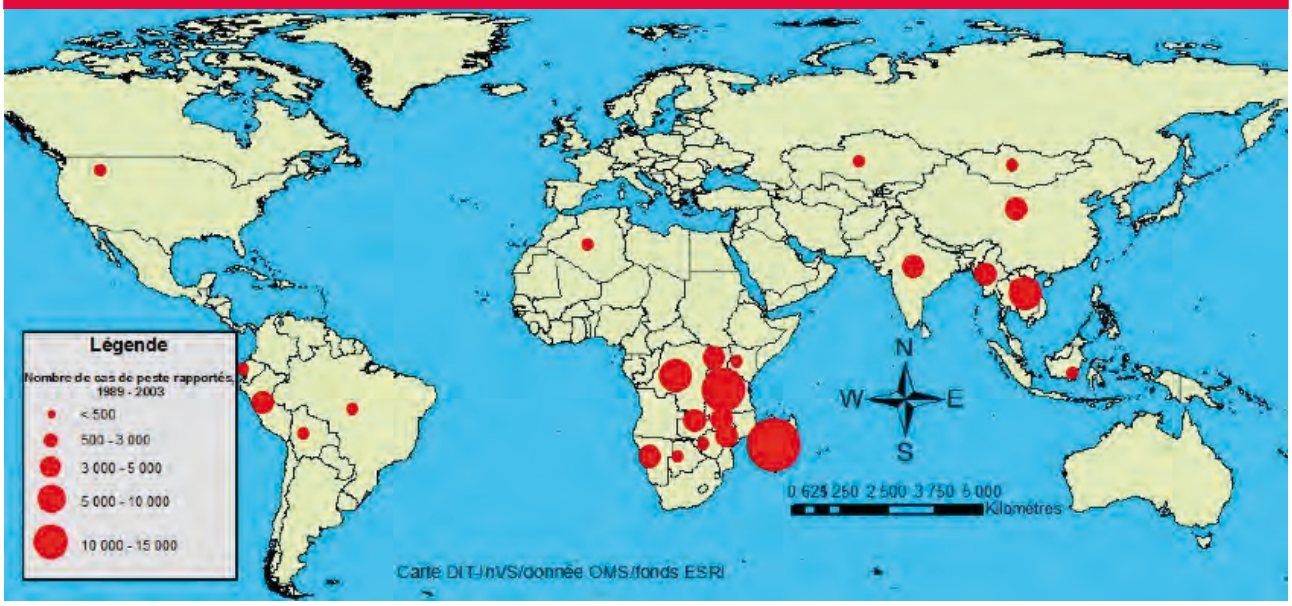
1. Épidémiologie

La peste, due à *Yersinia pestis*, bactérie coccobacille Gram négatif, découvert par Yersin en 1894, est une zoonose des rongeurs, transmise à l'homme le plus souvent par les puces.

Plusieurs pandémies ont marqué l'Histoire mais des cas humains sous forme sporadique ou de petites épidémies surviennent encore en Afrique, en Asie et dans les Amériques. De 2004 à 2009, un total de 12 503 cas de peste humaine, dont 843 décès, ont été notifiés à l'OMS par 16 pays. Madagascar et la République Démocratique du Congo représentaient 92,3 % des cas notifiés pour l'Afrique. qui reste aujourd'hui le continent le plus atteint (90% de cas mondiaux). De septembre 2014 à février 2015, 263 cas de peste dont 71 décès sont survenus à Madagascar où des flambées épidémiques éclatent chaque année. Des cas de peste sont aussi signalés chaque année en Inde, en Chine, au Pérou et aux Etats-Unis (figure 1).

La peste est entretenue en zones rurales par les rongeurs sauvages dont l'infection est généralement peu sévère. Leur contamination est consécutive à la piqûre de puces infectées, à l'inhalation de poussières des terriers où les bacilles se conservent pendant plusieurs mois, ou à l'ingestion de cadavres d'animaux pesteux. Des chasseurs pourront contracter la maladie dans ces foyers naturels et pérennes de peste selvatique. Si des rats, tel *Rattus rattus* ou *Rattus norvegicus*, entrent en contact avec ces rongeurs sauvages, ils acquièrent l'infection et, très sensibles, en meurent rapidement. Leurs puces, du genre *Xenopsylla cheopis* piqueront alors d'autres rats et accidentellement l'homme. Si de nouveaux cas humains apparaissent, la transmission peut devenir alors le fait de la puce de l'homme, *Pulex irritans*.

Figure 1. Carte Peste 1989 - 2003, OMS



Infectée à partir d'un rongeur sauvage ou d'un malade, la puce, 4 jours plus tard, est susceptible de transmettre les bacilles par régurgitation lors de la piqûre d'un nouvel hôte.

Les autres modes de contamination humaine sont plus rares : pénétration au travers d'une excoriation cutanée des bacilles contenus dans les déjections de puces ou dans des poussières, manipulation du cadavre d'un rongeur infecté ou inhalation d'aérosols de gouttelettes émis par un malade atteint de peste pulmonaire.

2. Physiopathologie

Suite à leur inoculation cutanée par piqûre de puce, les bactéries sont acheminées par voie lymphatique aux ganglions satellites. Elles se multiplient et provoquent en ce site une réaction inflammatoire avec des foyers nécrotiques. En l'absence de traitement antibiotique, la dissémination des bactéries par voie lymphatique et sanguine est possible.

Cette diffusion peut être à l'origine d'une atteinte pulmonaire dite secondaire. L'apparition d'un choc septique, avec atteinte multiviscérale et syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, est fréquente.

La peste septicémique peut aussi résulter d'une piqûre intracapillaire d'une puce ou du contact direct d'une peau lésée avec des matières infectées par les bactéries.

La contamination par voie respiratoire est à l'origine de la peste pulmonaire dite primitive.

3. Clinique

A l'exception d'infections asymptomatiques dont l'existence est attestée par la sérologie, la peste humaine se présente essentiellement selon trois formes cliniques.

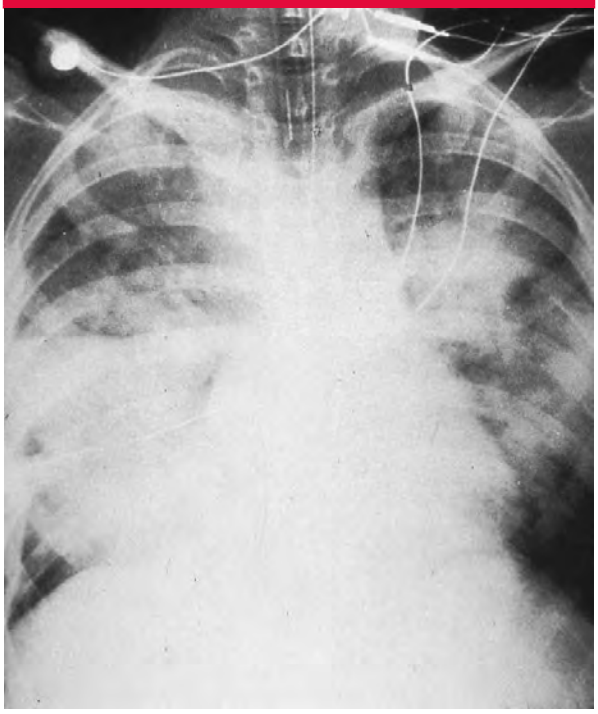
3.1. Peste bubonique

Elle est la plus fréquente. Après une incubation de 2 à 6 jours, le début est brutal, marqué par un malaise, une faiblesse musculaire, des frissons, une fièvre à 39° - 40 °C, des nausées, des vomissements et des douleurs diffuses. Il est exceptionnel qu'une phlyctène soit visible au point de piqûre de la puce. Après quelques heures, apparaît au voisinage du point d'inoculation le bubon, le plus souvent de siège inguinocrural, plus rarement axillaire, cervical, épitrochléen ou poplité. Il correspond à une hypertrophie d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques qui sont très douloureux et fixés par une périadénite sur les plans profonds et superficiels. La taille du bubon varie de un à dix centimètres. En l'absence de traitement, le taux de létalité varie de 30 à 60 %. Dans les autres cas, vers le 7e jour, le bubon se fistulise, laissant s'écouler une sérosité purulente ou sanguinolente alors que s'amendent lentement les signes généraux et neurologiques. Cette forme clinique n'est pas contagieuse.

3.2. Peste pulmonaire

Dans le cas d'une peste primitive, l'incubation varie de quelques heures à 3 jours. Le début est brutal avec fièvre élevée et altération profonde de l'état général. Le malade est dyspnéique, cyanosé, tousse et expectore des crachats abondants, spumeux, striés de sang. La radiographie thoracique montre des images alvéolo-interstitielles bilatérales avec zones de condensation traduisant une broncho-pneumonie (photo 1). L'évolution, avant l'antibiothérapie, était toujours mortelle par détresse respiratoire aiguë en 1 à 3 jours. Cette forme d'atteinte est contagieuse de personne à personne.

Photo 1. Peste pulmonaire



3.3. Peste septicémique

Jadis constamment fatale, cette forme, où manque tout signe de localisation, associe un syndrome infectieux sévère, un syndrome hémorragique et des signes de souffrance multiviscérale.

3.4. Autres formes cliniques

Elles sont exceptionnelles, telles une atteinte méningée, conséquence d'une bactériémie, ou une pharyngite en cas de localisation latéro-cervicale du bubon.

4. Diagnostic

Le diagnostic doit être précoce. Le contexte géographique ou épidémiologique, telle une recrudescence de la mortalité des rats, doit éveiller l'attention.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile ; la vitesse de sédimentation est très accélérée. Le pus aspiré par ponction du bubon, le sang prélevé ou les crachats émis sont placés dans un milieu de transport spécial. La coloration des frottis obtenus montre des coccobacilles de 1 à 3 microns, capsulés, à Gram négatif ou de coloration bipolaire par la méthode de Wayson. Les prélèvements seront cultivés sur gélose au sang en 48 heures à 28 °C.

Des tests sérologiques existent mais leur intérêt réside surtout dans la surveillance épidémiologique.

Des techniques de PCR sont disponibles dans de rares laboratoires.

Un test de diagnostic rapide sur bandelette immuno-hématique reposant sur la mise en évidence de l'antigène capsulaire F1 a été mis au point récemment à l'Institut Pasteur de Madagascar. Utilisable sur de nombreux prélèvements (pus, crachats, sérum, urine, biopsies tissulaires), il donne des résultats en 15 minutes avec une sensibilité et une spécificité proches de 100 % sur les souches locales.

L'examen du cadavre des malades suspects ou des rongeurs met en évidence dans les ganglions, le foie, les poumons et surtout la rate, des lésions hémorragiques diffuses où les bacilles de Yersin sont très nombreux.

5. Traitement

Le traitement antibiotique a transformé le pronostic. Une fois les prélèvements pratiqués, doit être utilisé l'un des antibiotiques suivants : streptomycine (50 mg/kg/j), doxycycline (200 mg/j chez l'adulte). Les bactéries sont aussi sensibles aux fluoroquinolones et à la ceftriaxone. Pénicillines et macrolides sont inefficaces. La durée d'administration est de 10 jours. L'association d'une réhydratation intraveineuse est souvent nécessaire pendant les premières heures. L'application locale de glycérine sur le bubon procure un effet antalgique apprécié.

6. Prévention

La peste doit être déclarée aux autorités nationales et internationales (OMS). Les vêtements du malade, sa maison, sa literie et tout objet avec lesquels il est entré en contact seront désinsectisés par la perméthrine et désinfectés. Il y a aussi indication formelle de traiter par insecticide toutes les habitations de la région menacée. Le malade atteint de peste pulmonaire doit être placé en isolement respiratoire strict. Selon le règlement sanitaire international, la période de quarantaine pour les sujets contacts est de 6 jours, durée maximale d'incubation de la maladie.

Le personnel sanitaire sera protégé par un masque, au mieux type FFP2, un tablier, des gants et des lunettes. Les prélèvements seront manipulés à l'aide de gants avec précaution afin d'éviter la formation d'aérosols à partir de fluides infectés. Ce personnel sera soumis en cas d'exposition accidentelle ainsi que l'entourage du malade et les sujets contacts à une chimioprophylaxie par doxycycline (200 mg/j) ou quinolone chez l'adulte pendant une semaine (cotrimoxazole chez l'enfant et la femme enceinte).

La prophylaxie générale consiste à lutter parallèlement contre les puces par la pulvérisation d'insecticides et contre les rats en empêchant leur accès aux habitations et aux greniers. Les zones portuaires seront particulièrement surveillées. L'éradication de la peste par la destruction des rongeurs sauvages est difficile ; mieux vaut informer la population des régions endémiques sur la reconnaissance des premiers signes de cette maladie.

Recommandations aux voyageurs

Le risque pour un voyageur de contracter la peste est très faible car les foyers ruraux d'endémie sont connus et relativement limités à travers le monde. Il faut éviter tout contact avec des rongeurs, vivants ou morts et se protéger des piqûres de puces par des répulsifs cutanés à base de diéthyl-toluamide (DEET).

Sites web recommandés concernant le chapitre :

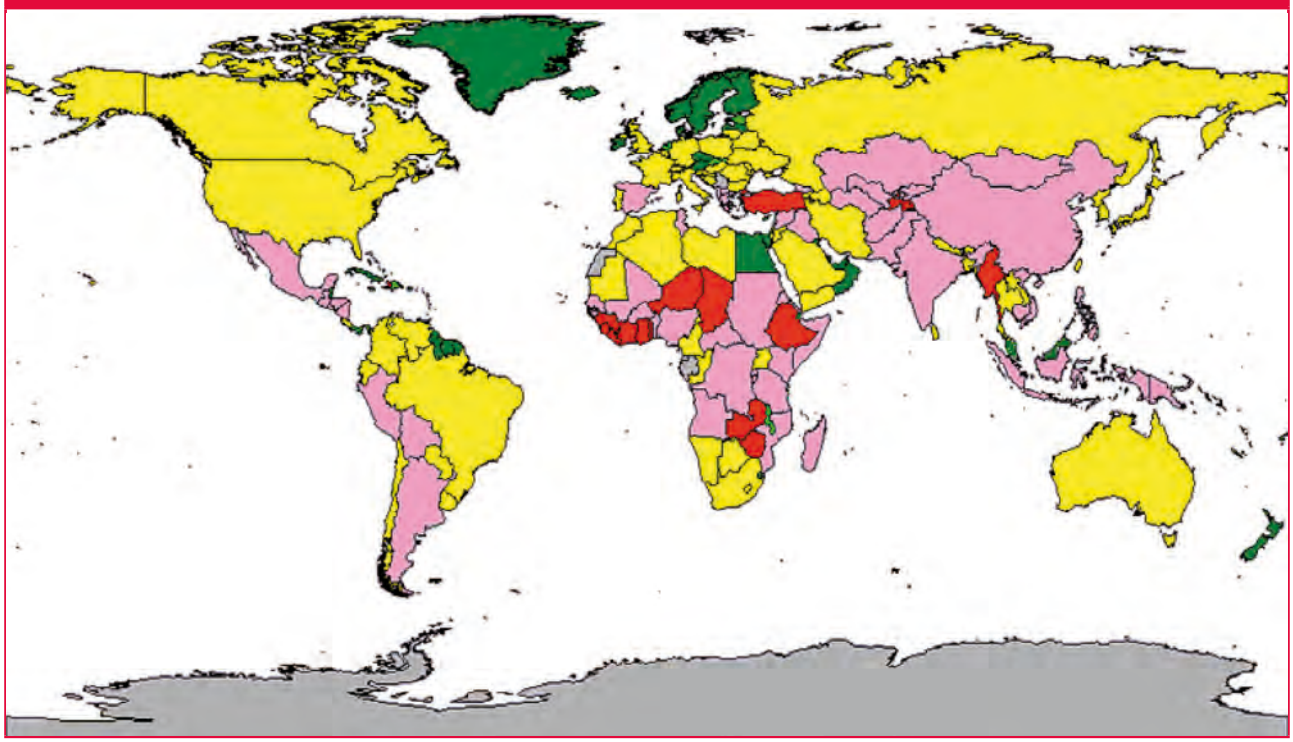
http://www.who.int/wer/2010/wer8506.pdf
http://www.invs.sante.fr/international/notes/peste_final_2007.pdf
http://www.who.int/topics/plague/fr/
http://emergency.cdc.gov/agent/plague/

Charbon

1. Épidémiologie

Le charbon (anthrax pour les Anglo-Saxons) est une zoonose due à une bactérie sporulée, *Bacillus anthracis*, atteignant essentiellement les animaux herbivores et, de façon accidentelle, l'homme. Le charbon animal sévit de façon endémique dans de nombreux pays : Amérique Centrale et du Sud, Afrique, Europe (Turquie, Grèce, Albanie, sud de l'Italie, Roumanie, Russie), Asie du Sud-Est (figure 1). Il existe une ceinture traditionnelle du charbon de la Turquie au Pakistan.

Figure 1. Répartition géographique du charbon animal dans le monde
(d'après OMS)



Information sur le charbon par pays : http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm

Chez les humains, près de 100 000 cas de charbon d'origine « naturelle » surviennent annuellement dans le monde. Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques, mais des épidémies ont été rapportées au Zimbabwe, en Ethiopie, et plus récemment en Inde ou en Indonésie. Au sein d'une population, l'incidence des cas dépend du niveau d'exposition aux animaux contaminés. Elle est influencée par les conditions socio-économiques, la qualité de la surveillance vétérinaire, les traditions et les comportements alimentaires.

Le véritable réservoir de bactéries est le sol où la spore peut survivre de nombreuses années (champs maudits). La saison des pluies est particulièrement favorable à la résurgence des spores (ravinement des sols) et à leur concentration (ruissellement puis évaporation) à l'origine de la réactivation périodique des foyers frappant les animaux sauvages et domestiques. Les animaux herbivores (bovins, ovins, caprins, chevaux) se contaminent par l'ingestion de spores lors du pâturage. La maladie peut également toucher certains carnivores sauvages qui s'infectent directement en dévorant la viande ou les cadavres d'animaux malades. Une transmission par des tabanidés est également possible.

Dans le contexte de transmission naturelle, l'homme est contaminé lors d'exposition aux animaux malades ou aux produits d'animaux contaminés. La maladie humaine existe sous trois formes : cutanée, digestive et pulmonaire.

Le charbon est transmis à l'homme le plus souvent par voie cutanée, au niveau d'une excoriation, par contact avec l'animal malade ou sa dépouille (charbon industriel des équarisseurs, vétérinaires, éleveurs). La transmission est plus rarement digestive, par absorption de lait cru ou de viande peu cuite infestée, ou pulmonaire par inhalation de spores (laines, poils, cuirs, peaux, poudres d'os).

L'affection humaine se traduit, dans 95 % des cas, par une atteinte cutanée, la pustule maligne, répondant à l'antibiothérapie. Dans 5 % des cas, on observe une atteinte viscérale grave, le plus souvent fatale, dont la localisation est fonction du mode de contamination.

2. Physiopathologie

Le charbon est une toxi-infection. *Bacillus anthracis* est un gros bacille, droit, immobile, à Gram positif, appartenant au groupe *Bacillus cereus*. La bactérie existe sous deux formes.

La forme sporulée : de formation rapide en conditions favorables (O_2 libre, température), elle constitue la forme de résistance de la bactérie avec persistance jusqu'à plus de 100 ans si la composition du sol est adéquate. Après l'ouverture d'un cadavre animal infecté, les spores se forment en très grandes quantités.

La forme végétative (bactéridie) : suite à la pénétration de la spore dans l'organisme, son développement et sa multiplication est rapide. Le bacille sécrète, alors, deux toxines composées de trois protéines distinctes : LF (facteur létal), PA (antigène protecteur) et EF (facteur œdématogène), atoxiques séparément, mais qui, groupés deux par deux, donnent les toxines œdématogénes et létales.

L'action pathogène de *Bacillus anthracis* résulte de toxines contenues dans deux plasmides :
- pX01, 182 kb, où sont localisés les gènes encodant pour le facteur œdematogène (EF), le facteur létal (LF), et l'antigène protecteur (PA) ;
- pX02, 96 kb, où sont localisés les gènes encodant la capsule.

L'expression de ces facteurs de virulence, en réponse à des signaux spécifiques de l'hôte mammifère (température de 37 °C et teneur en CO_2 de 5 %) provoque toxémie et septicémie.

3. Clinique

3.1. Charbon cutané

C'est la manifestation la plus fréquente (95 % des cas). Le point d'inoculation siège la plupart du temps aux mains et avant-bras, à la face ou au cou.

L'incubation dure en moyenne de 3 à 5 jours (extrêmes : 1 à 10 jours) La lésion cutanée primaire est une petite papule érythémateuse, indolore, souvent prurigineuse. En 24 à 36 heures, la papule s'agrandit, se transforme en vésicule qui se nécrose en son centre et s'assèche pour former une escarre. L'aspect est alors caractéristique : escarre indolore, sèche, noirâtre en son centre, reposant sur un bourrelet œdémateux inflammatoire et ferme sur lequel apparaissent des vésicules au contenu citrin. L'œdème est volontiers plus étendu au niveau de la face et du cou que sur les membres. Une adénopathie satellite est fréquente, la fièvre discrète (≤ 38 °C) et l'état général conservé.

Sous traitement antibiotique, les lésions disparaissent sans complication ni cicatrice dans la majorité des cas. L'œdème malin est une complication rare caractérisée par un œdème extensif, des lésions cutanées bulleuses multiples autour de la lésion initiale et des signes de choc.

3.2. Charbon d'inhalation

Il fait suite à l'inhalation de spores. Improprement appelé forme pulmonaire, il ne s'agit pas d'une pneumonie mais d'une atteinte primitive des ganglions médiastinaux.

La maladie évolue typiquement en deux temps. L'incubation varie de un à 5 jours. La période initiale est marquée par le début insidieux d'une fièvre modérée, avec malaise, fatigue, myalgies, toux non productive et, souvent, une sensation d'oppression précordiale. À l'auscultation, des ronchis peuvent être audibles. Une petite amélioration de l'état clinique s'observe au bout de 2 à 4 jours.

La deuxième phase survient alors brutalement avec un tableau de détresse respiratoire associant dyspnée, cyanose, stridor (lié à la compression de la trachée par les adénopathies médiastinales), sudation profuse, parfois œdème sous-cutané thoracique et cervical dans un contexte toxique grave avec fièvre et tachycardie.

À l'examen pulmonaire, on retrouve des râles humides, crépitants et, parfois, des signes d'épanchement pleural. Une splénomégalie est possible. L'état de conscience est conservé jusqu'au décès, sauf en cas d'atteinte méningée.

Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose est modérée. La radiographie thoracique montre fréquemment un élargissement médiastinal évocateur, une pleurésie et, typiquement, l'absence d'infiltrat.

En l'absence de traitement, la létalité varie entre 80 et 100 %. Le délai moyen entre le début des symptômes et le décès est de 3 jours. Le charbon pulmonaire n'est pas contagieux, il n'y a pas de transmission interhumaine par voie aérienne.

3.3. Charbon gastro-intestinal

Il est lié à la consommation de viande contaminée consommée crue ou peu cuite, ou de lait d'animaux malades.

L'incubation dure 2 à 5 jours. Les symptômes associent de la fièvre, des douleurs abdominales diffuses, des nausées, des vomissements avec hématémèse, mélaena. Une constipation peut s'observer ou, au contraire, une diarrhée parfois sanglante. Deux à 4 jours après le début des symptômes, alors que les douleurs régressent, une ascite se développe. Le pronostic est lié aux pertes hydro-électrolytiques et hémorragiques responsables d'un collapsus dans un contexte septique grave.

3.4. Charbon oro-pharyngé

Il est secondaire à l'ingestion d'aliments contaminés avec diffusion des germes au travers de l'oropharynx vers les tissus sous-cutanés cervicaux. Il est caractérisé par un œdème sous-maxillaire et cervical et des adénopathies locales dans un contexte fébrile avec dysphagie et dyspnée.

3.5. Forme de l'héroïnomane

Des cas groupés d'infections liées à des injections d'héroïne contaminée par des spores de charbon sont régulièrement décrits. Ces formes réalisent une infection de la peau et des tissus sous cutané à partir du point d'injection. Elles miment un tableau de cellulite cutanée avec de la fièvre et parfois une diffusion systémique sévère. L'escarre typique est rarement présent. Le pronostic de ces formes rares est sévère.

3.6. Méningite charbonneuse

Elle peut compliquer toutes les localisations du charbon, cutanées, mais surtout viscérales par dissémination hématogène (septicémie charbonneuse) ou lymphatique. Elle se traduit souvent par un tableau encéphalitique où l'on remarque un trismus très évocateur. Le liquide céphalorachidien est hémorragique.

4. Diagnostic

Le diagnostic clinique du charbon cutané est en général facile alors que les symptômes du charbon pulmonaire ou gastro-intestinal n'ont aucune spécificité.

Le diagnostic microbiologique repose sur la mise en évidence de *B. anthracis* à l'examen direct après coloration de Gram et après culture :
- sur les hémocultures, systématiques quelle que soit la localisation ;
- sur les prélèvements d'une lésion cutanée ;
- sur le liquide pleural, l'ascite, le liquide céphalo-rachidien.

Lors du charbon pulmonaire, l'examen des crachats est négatif.

L'antibiogramme doit être systématique (pénicilline, doxycycline, ciprofloxacine)

En cas de suspicion clinique de charbon, les prélèvements doivent être pris en charge par un laboratoire de biologie référent de niveau de sécurité P3, susceptible de confirmer le diagnostic par PCR.

5. Traitement

5.1. Traitement curatif

Bacillus anthracis est habituellement sensible à la pénicilline, à l'amoxicilline, aux macrolides (dont l'érythromycine, la roxithromycine), aux tétracyclines (dont la doxycycline), au chloramphénicol aux fluoroquinolones, aux pénèmes, à la rifampicine et la vancomycine

Le charbon d'origine « naturelle » est considéré comme curable par une antibiothérapie précoce qui doit être administrée à forte posologie.

La pénicilline G, la ciprofloxacine et la doxycycline constituent les antibiotiques de première ligne (tableau 1).

Dans les formes cutanées simples, une monothérapie par pénicilline G à forte dose, utilisable chez l'enfant et la femme enceinte, est un schéma initial adapté dans les pays du Sud.

Dans les formes systémiques ou en cas d'atteinte cutanée avec œdème responsable d'une gêne à la déglutition, un traitement parentéral associant la pénicillline G ou la ciprofloxacine à un autre antibiotique efficace à bonne pénétration méningée (rifampicine, vancomycine) est recommandé.

Selon les recommandations de l'OMS, la durée du traitement est classiquement de 3 à 7 jours pour les atteintes cutanées. Dans les formes systémiques, la durée du traitement doit être prolongée jusqu'à 14 jours.

Tableau 1. Antibiotiques utilisables pour le traitement du charbon

Antibiotiques DCI	Adulte	Enfant
Pénicilline G	8 à 12 millions UI/jour en 4 à 6 injections IV	100 000-150 000 UI/kg/jour IV
Charbon d'inhalation, méningé	24 millions UI/jour IV	200 000 UI/kg/jour IV
Amoxicilline	500 mg à 1 g toutes les 8 heures *per os*	50 mg/kg/jour *per os*
Charbon d'inhalation, méningé	200 mg/kg/jour en 6 injections	200 mg/kg/jour en 6 injections
Doxycycline	200 mg puis 100 mg *per os* toutes les 12 ou 24 heures selon le poids	4 mg/kg/jour *per os* (enfant de plus de 8 ans)
Érythromycine	250 mg toutes les 6 heures *per os*	40 mg/kg/jour *per os* en 4 prises
Chloramphénicol	50 mg/kg/jour *per os* ou IV en 4 prises ou injections	50 mg/kg/jour *per os* ou IV en 4 prises ou injections
Ciprofloxacine	500 mg 2 fois par jour *per os*	20 à 30 mg/kg/jour en 2 prises ou injection sans dépasser 1 g/jour
Charbon d'inhalation, méningé	400 mg IV toutes les 12 heures	

5.2. Traitement symptomatique

Dans les atteintes systémiques, le traitement symptomatique du choc, de l'atteinte respiratoire et des troubles hydro-électrolytiques est nécessaire. La corticothérapie dont le bénéfice est discuté, peut être proposée en cas d'œdème de la face et du cou, d'œdème extensif et de méningite.

6. Prévention

6.1. Surveillance et contrôle

En l'absence de vaccin anti-charbonneux humain disponible, la prévention repose sur la surveillance et le contrôle de la maladie animale par la vaccination. Les mesures d'hygiène visent à éviter la transmission de la maladie de l'animal à l'homme (destruction des cadavres par incinération, respect des précautions dans leurs manipulations, hygiène dans les secteurs industriels exposés).

6.2. Prophylaxie post-exposition

Dans certaines situations présentant un risque de contamination humaine, la prévention de la maladie peut être obtenue par un traitement antibiotique débuter le plus tôt possible après l'exposition. Le risque de charbon humain après contact avec un animal charbonneux étant faible, les indications du traitement préemptif doivent être restreintes. Les antibiotiques utilisables sont la doxycycline, la ciprofloxacine et l'amoxicilline pour les souches sensibles. La durée du traitement recommandée est de 10 jours pour les expositions cutanées ou digestives. Pour les expositions par voie respiratoire, la durée est de 60 jours.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/topics/anthrax/en/#

http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547536_eng.pdf

http://www.cdc.gov/anthrax/

Brucellose

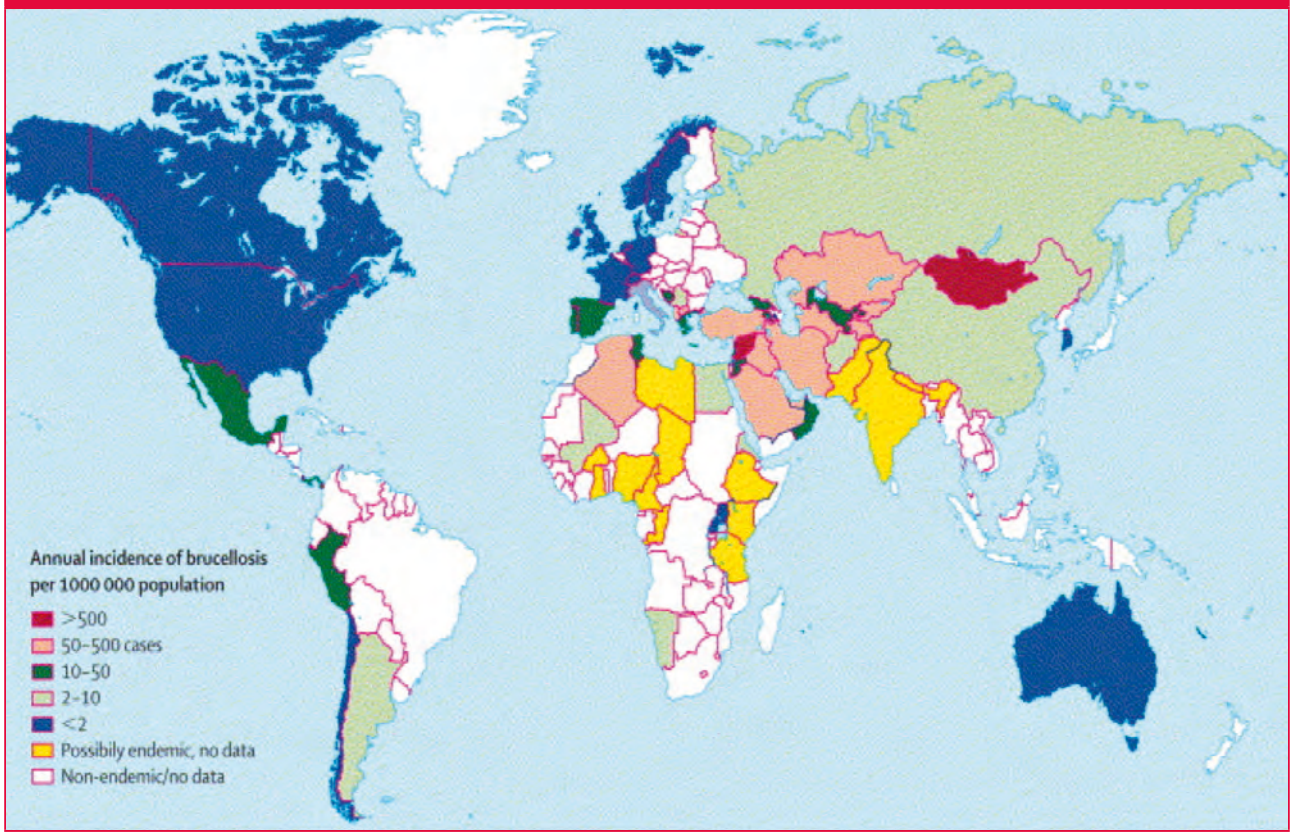
La brucellose est une zoonose pouvant toucher l'homme. Elle est due à un petit coccobacille à Gram négatif aérobie strict, intracellulaire facultatif, du genre *Brucella* dont il existe différentes espèces parmi lesquelles *B. melitensis, B. abortus bovis, B. abortus suis, B. canis* sont les plus fréquentes. Elle sévit surtout en zone rurale.

1. Épidémiologie

1.1. Répartition de la brucellose

Elle est quasi mondiale. Son éradication est presque acquise dans la plupart des pays occidentaux (figure 1). Actuellement les régions les plus touchées sont le pourtour sud de la méditerranée, le Moyen Orient (incidence de 1 à 78/100 000) et la péninsule arabique (voir le nombre de cas déclarés par pays dans le lien OIE en fin de chapitre).

Figure 1. Brucellose humaine. Incidence mondiale
(Pappas G, *et al. Lancet Inf Dis* 2009,6(2), 91-99)



1.2. Réservoir de la bactérie

Il est exclusivement animal. La première place est occupée par les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins) et les porcins. D'autres espèces peuvent être impliquées : camélidés, cervidés et même des mammifères marins (dauphins). Chez les animaux, la brucellose est responsable d'infection génitale à l'origine d'avortements. La notion de liaison entre une espèce animale et une espèce de *Brucella* est classique mais non absolue : *B. melitensis* infecte les ovins et les caprins, *B. abortus* domine chez les bovins, *B. abortus suis* est spécifique des porcs.

Les bactéries peuvent survivre plusieurs mois dans le milieu extérieur, en particulier dans les fumiers humides ou desséchés.

1.3. Contamination humaine

Elle est directe ou indirecte : les produits d'avortement, les placentas, les sécrétions génitales, les litières et les cultures bactériennes sont avec le bétail, les sources de contamination chez les sujets professionnellement exposés (éleveurs, vétérinaires, employés d'abattoirs, bouchers, bactériologistes, techniciens de laboratoire).

La pénétration de la bactérie est cutanée (à la faveur d'une excoriation) ou muqueuse, surtout digestive.

Les contaminations non professionnelles sont généralement indirectes, essentiellement alimentaires (laits et produits laitiers non pasteurisés, crudités contaminés par les engrais naturels d'origine animale).

La contamination interhumaine (directe, sexuelle, lait maternel) est exceptionnelle.

La brucellose est classée dans les agents biologiques de bioterrorisme de catégorie B.

2. Physiopathologie

Après la contamination, les germes gagnent les relais lymphatiques ganglionnaires où ils se multiplient. Cette phase d'incubation silencieuse dure 1 à 4 semaines. Elle est suivie d'une phase d'invasion qui correspond à un état septicémique (septicémie d'origine lymphatique) au cours duquel les germes atteignent les tissus riches en cellules réticulo-histiocytaires. A ce stade les bactéries en situation intracellulaire se multiplient en déterminant des lésions granulomateuses lympho-histiomonocytaires, responsables de lésions tissulaires focalisées notamment ostéo-articulaires, neuroméningées, hépatiques ou glandulaires qui caractérisent la phase secondaire de l'infection.

Dans certains cas peut se développer une forme chronique ou troisième phase de l'infection qui correspond à un état d'hypersensibilité aux antigènes brucelliens à l'origine de manifestations fonctionnelles parfois intenses qui peuvent être associées à une symptomatologie focale.

3. Clinique

3.1. Brucellose aiguë septicémique

Première phase de l'infection, elle est fruste ou latente, de diagnostic difficile. Après une incubation de 1 à 3 semaines, elle réalise typiquement le tableau de fièvre ondulante sudoro-algique. Le début est insidieux avec une fièvre qui s'installe progressivement sur plusieurs jours, sans frissons, associée à des douleurs musculaires et articulaires, des courbatures, des sueurs abondantes, nocturnes, une asthénie.

L'examen clinique permet de noter une hépatomégalie et une splénomégalie (dans 25 à 40 % des cas), quelques adénopathies périphériques ainsi que des râles bronchiques.

La fièvre va disparaître après 10 à 15 jours pour réapparaître après quelques jours. Trois à quatre ondulations peuvent ainsi se succéder (voir le chapitre « Fièvres prolongées »).

A ce stade peuvent exister différentes formes cliniques :
- soit paucisymptomatiques qui peuvent passer inaperçues ;
- soit des formes pseudo-typhoïdiques avec fièvre en plateau ;
- soit des formes graves comme les endocardites, les formes rénales, hépatiques, pulmonaires, voire de rares formes polyviscérales malignes.

3.2. Brucelloses secondaires focalisées

Elles peuvent succéder à une forme aiguë symptomatique ou être révélatrices de l'infection. À ce stade on peut observer :

- des formes ostéo-articulaires, les plus fréquentes (20 à 40 % des cas). Les tableaux réalisés sont des spondylodiscites avec risque d'épidurite (photo 1), des sacro-iliites, des arthrites de hanche. D'autres localisations sont possibles (acromioclaviculaire, ostéites, plastron sternocostal). Elles se traduisent par une douleur localisée de l'article atteint ;
- des formes neuro-méningées, méningite à liquide clair, méningo-encéphalite, méningomyéloradiculite ;
- d'autres localisations sont possibles mais plus rares : hépatiques, génitales (orchite), cardiaques.

Photo 1. Spondylodiscite brucellienne. IRM
(P. Beurrier, CHU d'Angers)



3.3. Brucellose chronique

Elle se révèle longtemps après la contamination et peut faire suite aux formes précédentes ou être en apparence inaugurale. Deux types de manifestations sont possibles :

- soit des manifestations générales qualifiées d'état de « patraquerie » associant des troubles subjectifs dans lesquels domine l'asthénie physique, psychique et sexuelle associés à des algies diffuses et des sueurs au moindre effort. L'examen somatique est normal ;
- soit des manifestations focales traduisant des foyers focalisés quiescents ou peu évolutifs neuroméningés, articulaires ou viscéraux.

4. Diagnostic

Il repose sur des éléments d'orientation et des examens spécifiques.

Les éléments d'orientation :

- le contexte épidémiologique ;
- la leuconeutropénie habituelle associée à un syndrome inflammatoire modéré.

Les examens spécifiques :
- les hémocultures et la recherche du germe dans des liquides biologiques ou des prélèvements tissulaires sont possibles au cours des phases primaire et secondaire de l'infection, la pousse des bactéries est lente (2-4 semaines) et se fait dans des conditions de culture particulière (prévenir le microbiologiste) ;
- la sérologie fait appel à différents tests : séroagglutination de Wright (test de référence, positif après 10 à 15 jours), fixation du complément, réaction à l'antigène tamponné (card-test ou test au Rose Bengale : hémagglutination de dépistage), IFI, ELISA.

Au cours des formes hépatiques, marquées par une cholestase biologique, l'aspect histologique est celui d'une hépatite granulomateuse posant un problème diagnostic avec les autres granulomatoses hépatiques tropicales.

En milieu tropical, la fièvre au long cours et les localisations osseuses mais aussi pulmonaires, génitales ou hépatiques de la brucellose peuvent prêter à confusion avec la tuberculose. Les spondylodiscites brucelliennes sont à distinguer de celles de l'histoplasmose et de celles dues à des pyogènes.

5. Traitement et évolution

Le traitement antibiotique repose sur des antibiotiques actifs *in vitro* et à bonne diffusion tissulaire et intracellulaire *in vivo*.

Le choix se portera sur les cyclines (doxycycline, minocycline), antibiotiques de référence à la posologie de 200 à 300 mg/j (adulte) associées à :
- la rifampicine à la posologie de 15 mg/kg/j ;
- ou un aminoside (streptomycine en particulier) pendant les 3 premières semaines du traitement ;
- possibilité de fluoroquinolones + rifampicine.

Les autres antibiotiques (phénicolés, pénicilline A, cotrimoxazole) ont une activité discutée *in vivo*.

La durée du traitement dépend du stade évolutif.

Dans les formes aiguës, la durée est de 6 semaines. Le taux de rechute est inférieur à 5 %.

Dans les formes secondaires notamment osseuses, la durée ne doit pas être inférieure à 3 mois.

6. Prévention

Elle repose sur le contrôle de la brucellose animale et sur des mesures préventives collectives et individuelles.

Réduction de la prévalence de la zoonose :
- surveillance sérologique des cheptels ;
- abattage des animaux infectés ;
- surveillance des produits laitiers ;
- vaccination des animaux par le vaccin vivant atténué B19 pour les bovins ; Rev 1 pour ovins et caprins.

Précautions individuelles :
- mesures classiques de protection « contact » chez les professions exposées, cuisson des aliments, ébullition du lait, pasteurisation des produits laitiers ;
- la vaccination des professionnels exposés est abandonnée du fait de la virulence du vaccin atténué, seul vaccin disponible et réservé aux animaux.

Recommandations aux voyageurs du Nord séjournant en zone d'endémie
Prévention : - éviter la consommation de lait cru, de laitages non pasteurisés et de crudités - hygiène des mains - éviter le contact avec le bétail - aucun vaccin n'est disponible
Au retour : - les cas humains autochtones ayant quasiment disparu en France, la brucellose y est devenue une maladie d'importation - la brucellose est, en France, une maladie à déclaration obligatoire (novembre 2010)

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Brucellose OMS :
http://www.who.int/zoonoses/diseases/brucellosis/en/

Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Cas humains de brucellose par pays :
http://web.oie.int/wahis/public.php?page=country_zoonoses

Leptospiroses

1. Épidémiologie

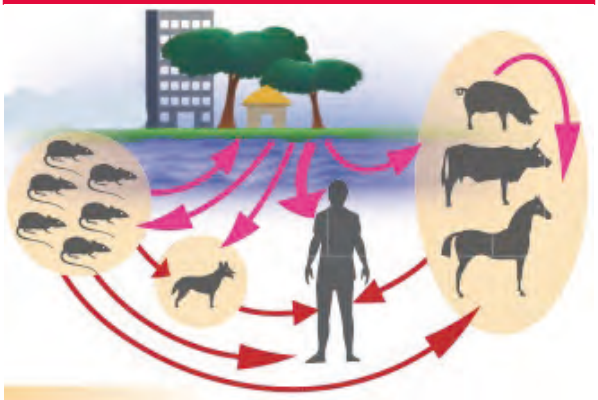
Les leptospires sont des bactéries spiralées mobiles aérobies, appartenant à l'ordre des Spirochaetales, d'une longueur de 6 à 20 µm et un diamètre d'environ 0,1 µm. Le genre Leptospira comprend des espèces saprophytes (ex : *L. biflexa*) et des espèces pathogènes (ex : *L. interrogans*) ; les leptospires sont aussi classés en plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupes (sérovars antigéniquement proches).

La leptospirose est la zoonose la plus largement répandue dans le monde (> 500 000 cas/an selon l'OMS) et son incidence est plus élevée en région tropicale où la chaleur et l'humidité sont favorables à la survie prolongée des bactéries dans l'environnement. La leptospirose est un problème de santé publique émergent, en particulier du fait de l'expansion non contrôlée de la population des bidonvilles dans de nombreux pays tropicaux. Les conditions de vie dans ces bidonvilles et la présence de rats rendent leurs habitants particulièrement vulnérables.

L'homme est un hôte accidentel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques (rongeurs surtout mais aussi animaux d'élevages, chiens, chevaux…(figure 1)). Le cycle est entretenu dans la nature par l'infection chronique d'animaux, le plus souvent asymptomatiques, qui contaminent leur environnement via leurs urines. Certains sérovars sont plus souvent associés à un réservoir animal spécifique, ainsi les rats sont généralement les hôtes du sérovar Icterohaemorrhagiae. La transmission à l'homme est le plus souvent indirecte après contact cutanéomuqueux avec de l'eau ou de la boue contaminée par ces urines. Les leptospires pénètrent dans l'organisme à l'occasion de plaies cutanées, au niveau des conjonctives, ou lors d'ingestion d'eau contaminée. Plus rarement, la transmission peut être directe au contact d'un animal infecté.

Dans les régions tropicales, où l'incidence de la maladie est de 10 à 100/100 000, les personnes ayant des activités agricoles sont les plus exposées : travail dans les rizières, bananeraies, champs de canne à sucre, élevage du bétail. Dans les zones tempérées, l'incidence de la maladie est < 1/100 000, la leptospirose touche habituellement certaines catégories professionnelles exposées (agriculteurs, éleveurs, égoutiers, vétérinaires), les adeptes de loisirs aquatiques (pêche en eau douce, sports d'eaux vives) et les voyageurs en zone tropicale. On constate des pics d'incidence pendant l'été et l'automne dans les pays tempérés et pendant la saison des pluies en région tropicale. Des épidémies peuvent survenir au décours d'événements climatiques exceptionnels (pluies abondantes, cyclones, inondations) et après des activités sportives en eau douce.

Figure 1. Transmission des leptospiroses
(LERG/OMS)



2. Physiopathologie

Bien que la physiopathologie de la leptospirose soit encore incomplètement comprise, on considère habituellement qu'elle résulte des effets directs de la bactérie et des effets de la réponse immune de l'hôte. L'importance de l'inoculum au moment de l'exposition, la virulence de la souche infectante et les facteurs génétiques de l'hôte semblent des éléments déterminants pour expliquer la pénétration des leptospires, leur diffusion dans l'organisme, les lésions tissulaires observées et la colonisation persistante des tubules rénaux. Certaines protéines sont produites uniquement par les souches pathogènes et pourraient jouer un rôle dans l'adhésion, la dissémination de l'infection et l'apparition des lésions tissulaires (mobilité de la bactérie, hémolysines, protéases).

Après pénétration cutanée ou muqueuse, les leptospires diffusent par voie sanguine au cours de la première semaine puis dans les différents organes comme le rein, le foie et le poumon. L'étude des modèles animaux et les séries autopsiques mettent en évidence la présence de lésions de vascularite, d'une atteinte endothéliale et d'infiltrats inflammatoires au niveau du foie, des reins, du coeur et des poumons. Au niveau rénal, l'atteinte caractéristique est une néphrite interstitielle aiguë avec atteinte initiale de la fonction tubulaire, défaut de réabsorption du sodium et augmentation de l'excrétion du potassium qui conduit à une hypokaliémie caractéristique. Dans les cas fatals, l'anatomopathologie met en évidence une inflammation diffuse tubulo-interstitielle associée à des zones de nécrose tubulaire. Au cours de l'atteinte hépatique, l'ictère n'est pas associé à une nécrose hépatocellulaire massive (au contraire de ce qui est observé dans une hépatite virale) et les fonctions hépatiques reviennent à la normale après la convalescence. La physiopathologie de l'atteinte pulmonaire semble liée à un phénomène auto-immun plutôt qu'à une atteinte directe liée à la bactérie et se manifeste par des hémorragies intra-alvéolaires et interstitielles. Dans les muscles cardiaques et squelettiques, des lésions de myocardites et des foyers de myosites peuvent être observés. Un mécanisme d'autoimmunité semble aussi responsable de l'atteinte ophtalmologique qui peut survenir plusieurs semaines après le début des symptômes.

3. Clinique

- L'incubation est de 10 jours en moyenne (2 à 30j). La présentation clinique de la leptospirose est très polymorphe, du syndrome pseudo-grippal anictérique observé dans 90% des cas à la défaillance multiviscérale. La survenue de complications viscérales est observée dans 5 à 15 % des cas et en l'absence de prise en charge réanimatoire spécifique la mortalité peut dépasser 10 %, en particuliers en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multiviscérale. Les hommes sont majoritaires (80%), en particuliers dans la tranche d'âge active de 20 à 50 ans.
- La présentation clinique d'une leptospirose non compliquée est non spécifique avec une symptomatologie pseudo-grippale (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées) et parfois des symptômes plus évocateurs comme l'hyperhémie conjonctivale ou les myalgies au niveau des mollets ou des lombes. Une méningite lymphocytaire d'évolution simple, une hépatomégalie, une éruption cutanée peuvent aussi être observées. Dans les formes non compliquées, les symptômes disparaissent en 7 à 10 jours et une évolution biphasique est parfois rapportée.
- Lors de l'examen clinique initial, la présence d'une hypotension, d'une oligo-anurie, de manifestations respiratoires (anomalies auscultatoires, hémoptysies) ou d'un ictère doivent faire suspecter l'évolution vers une forme sévère avec atteinte viscérale nécessitant une prise en charge en réanimation (photo 1).
- Au cours de la leptospirose sévère, les défaillances viscérales peuvent être isolées ou associées avec classiquement l'association d'une insuffisance rénale oligo-anurique, d'un ictère à bilirubine conjuguée et d'un syndrome hémorragique (syndrome de Weil). La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et constitue la forme la plus sévère de la maladie. Une défaillance cardiaque par myocardite peut aussi être associée. En cas d'évolution favorable, les différentes défaillances évoluent habituellement sans séquelles avec persistance d'une asthénie pendant plusieurs semaines. Il faut noter qu'une uvéite peut survenir jusqu'à plusieurs mois après la symptomatologie fébrile initiale.
- Les principaux diagnostics différentiels à évoquer selon la zone géographique sont le paludisme, une arbivirose, une riskettsiose, une primo infection par le VIH, une hépatite virale, une grippe, une infection à Hantavirus, une fièvre hémorragique virale ou une infection bactérienne communautaire (pyélonephrite, angiocholite).

Photo 1. Leptospirose : ictère et suffusion conjonctivale



4. Diagnostic

Les tests biologiques usuels ont une valeur d'orientation diagnostique et donnent une première évaluation de la gravité de la maladie. Les anomalies peuvent être isolées ou associées (tableau 1). L'association d'une insuffisance rénale et d'un ictère à bilirubine conjuguée est très évocatrice d'une leptospirose compliquée (syndrome de Weil). Si une PL est réalisée, elle met en évidence une méningite lymphocytaire (hyperprotéinorachie modérée, normoglycorrachie, lymphocytose). Devant des tableaux cliniques et biologiques évocateurs, une antibiothérapie adaptée doit être débutée sans attendre la confirmation du diagnostic.

Un cas confirmé est défini par la mise en évidence de la bactérie (en culture) ou de son génome (par PCR dans le sang, les urines ou le LCR) ou d'une sérologie positive avec la technique de référence ou Micro Agglutination Test (MAT). L'ELISA se positive vers J5-J6 et le MAT vers J8-J10. Pour le MAT, le seuil de 1/100 avec au moins un sérogroupe pathogène est retenu en métropole alors que celui de 1/400 est appliqué dans les régions de fortes endémies comme les régions d'outre-mer (CNR de la leptospirose, Institut Pasteur de Paris). La confirmation par le MAT nécessite 2 prélèvements à 2 semaines d'intervalle avec une séroconversion ou une élévation significative (x4) du titre d'anticorps. Seul un sérum tardif (>J20) permet de préciser le sérogroupe. La culture est fastidieuse et n'est pas réalisée en pratique courante. La détection directe des leptospires par microscopie à fond noir n'est pas réalisée en pratique clinique (photo 2 : leptospires après coloration argentique).

Tableau 1. Tests biologiques usuels

Bilan sanguin	NFS : hyperleucocytose à polynucléraires neutrophiles, lymphopénie, thrombopénie Anomalies biochimiques : hyperbilirubinémie conjuguée, cytolyse hépatique (ASAT > ALAT), élévation de la CRP, hypokaliémie, élévation des CPK
Urines	Hématurie, protéinurie
Stratégie diagnostic selon la date du prélèvement sanguin **	
Première semaine d'évolution	- RT-PCR
Entre J6 et J10	- RT-PCR - ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif) - MAT
Après J10	- ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif) - MAT

* RT-PCR=PCR en temps réel ; MAT=Test de Microagglutination

** Référence : Diagnostic biologique de la leptospirose-HAS 2011 (www.has-sante.fr)

Photo 2. Leptospires. Coloration argentique



5. Traitement

Un traitement antibiotique doit être débuté dès que le diagnostic de leptospirose est suspecté, de préférence dans les 5 premiers jours d'évolution. La pénicilline, les céphalosporines de troisième génération et la doxycyline ont une efficacité comparable dans le traitement antibiotique de la leptospirose sévère. Une réaction de Jarisch-Herxheimer peur survenir au cours du traitement par pénicilline.

Pour le traitement initial, la ceftriaxone à l'avantage d'être prescrite en une injection par jour. Par ailleurs son spectre d'activité permet de traiter un éventuel sepsis à bacille Gram négatif pouvant mimer la symptomatologie initiale de la leptospirose. En cas de confirmation du diagnostic, un relais *per os* (ex : amoxicilline, doxycycline) est envisageable pour une durée totale de 7 jours. Des traitements plus courts (3 à 5 jours) avec la ceftriaxone ou un macrolide (azithromycine) ont été rapportés.

Dans les cas sévères, une hospitalisation en réanimation est nécessaire afin de prendre en charge les défaillances souvent associées : ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale, perfusion d'amines vasoactives en cas de défaillance cardiovasculaire, transfusion en cas d'hémorragie abondante.

6. Prévention et recommandations aux voyageurs

Au niveau collectif, la lutte contre les rongeurs doit constituer un volet important de la prévention, en particulier en zone urbaine. En effet, les rongeurs constituent le réservoir animal principal du sérovar Icterohaemorrhagiae, le plus souvent identifié lors des infections humaines et fréquemment associé aux formes sévères de la maladie. La vaccination de certains animaux domestiques réservoirs potentiels de la maladie (chiens, bovins) pourraient avoir des bénéfices pour l'animal tout en diminuant le risque de transmission à l'homme. Après des périodes de fortes pluies et d'inondations, le risque d'exposition est encore plus important et les activités en eau douce (rivière, étangs, lacs) sont déconseillées.

Au niveau individuel, il est important de limiter le risque d'exposition cutanéo-muqueuse en portant une tenue vestimentaire adaptée. Lors d'activités professionnelles à risque (ex : agriculture, élevage), on peut préconiser le port de vêtements couvrants, de bottes et de gants. Lors d'activités de loisirs en eau douce (ex : kayak, canyoning), il faut éviter d'ingérer l'eau et porter autant que possible une combinaison afin d'éviter les plaies cutanées. Toute plaie doit être protégée par un pansement occlusif avant l'exposition et il faut insister sur la nécessité de laver et désinfecter les lésions cutanées survenues au cours de l'activité en eau douce ou au contact de la boue.

Dans certaines situations où l'exposition semble inévitable, en particulier chez des voyageurs séjournant pendant une courte durée en zone tropicale et pratiquant une activité à risque, une prophylaxie antibiotique par doxycyline peut être envisagée pendant la durée de l'exposition. La posologie est de 200 mg/sem ou 100 mg/j dans le cadre d'une prévention associée du paludisme.

Le vaccin disponible en France (Spirolept®) protège contre *Leptospira interrogans* du sérogroupe Icterohaemorrhagiae (schéma vaccinal : 2 injections à 15 j, un rappel 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans) avec des indications restreintes. Ce vaccin pourrait protéger contre les sérovars proches, mais sans constituer une prévention universelle contre l'ensemble des sérogroupes circulants. Il est recommandé dans certaines activités professionnelles exposant au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (ex : travail dans les canaux, les égouts, pisciculture en eau douce, vétérinaires), et pourrait être proposé à certains voyageurs à haut risque d'exposition. En zone tropicale ou les sérogroupes circulants sont nombreux, le vaccin ne peut constituer à lui seul une prévention suffisante.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Centre National de Référence de la leptospirose. Institut Pasteur :
http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/leptospirose

Diagnostic biologique de la leptospirose. Site de la HAS :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1084168/fr/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose

Diagnostic, surveillance et contrôle de la leptospirose humaine. OMS 2013 :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf

Site du CDC sur la leptospirose :
http://www.cdc.gov/leptospirosis/

Fièvres récurrentes

Les fièvres récurrentes constituent un groupe d'infections bactériennes dues à différentes espèces de spirochètes du genre *Borrelia*, transmises par des arthropodes. Elles sont caractérisées par des épisodes fébriles récurrents et peuvent être parfois mortelles. Le pou du corps de l'homme, *Pediculus humanus humanus*, transmet *Borrelia recurrentis*, l'agent de la fièvre récurrente épidémique tandis que des tiques molles du genre *Ornithodoros* sont les vecteurs de nombreuses borrélioses responsables de fièvres récurrentes humaines, dites régionales ou endémiques, à travers le monde.

1. Épidémiologie

1.1. Fièvre récurrente à poux

La fièvre récurrente à poux est due à *Borrelia recurrentis*. Des centaines de milliers de cas ont été rapportés en Afrique de l'Ouest entre les deux guerres mondiales. Pendant la deuxième guerre mondiale, un million de cas ont été observés en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc et Libye) avec 10 % de mortalité. Entre 1945 et 1947, une grande épidémie a été rapportée en Egypte avec plus d'un million de cas. Elle est actuellement rare hormis certains foyers en Ethiopie, au Soudan, en Erythrée et ou en Somalie. Sur des études sérologiques des anticorps dirigés contre *B. recurrentis* ont été détectés dans des communautés rurales au Pérou et chez les personnes sans domicile fixe en France raison pour laquelle certains redoutent une possible réémergence de la fièvre récurrente à poux.

1.2. Fièvre récurrente à tiques

Les *Borrelia* responsables de fièvres récurrentes à tiques sont transmises par des tiques molles du genre *Ornithodoros* (photo 1). À l'exception de l'infection par *Borrelia duttonii* qui ne touche que l'homme, toutes les borrélioses sont des zoonoses, l'homme n'étant qu'un hôte accidentel. Les fièvres récurrentes à tiques sont des maladies régionales (figure 1). Elles touchent essentiellement les populations rurales exposées aux piqûres de certaines tiques. En 2007, dans une étude réalisée au Togo chez près de 250 patients fébriles *Borrelia crocidurae* ou *Borrelia duttonii*, ont été détectés chez 10 % des patients présentant une « fièvre d'origine indéterminée », et 13 % avaient une sérologie positive.

L'infection à *B. duttonii* est la plus commune des borrélioses récurrentes à tiques. Son incidence annuelle en Tanzanie est de 384/1 000 chez les enfants de moins de 1 an et de 163/1 000 chez les enfants de moins de 5 ans.

B. crocidurae est l'agent de la fièvre récurrente à tique d'Afrique de l'Ouest qui sévit à l'état endémique en particulier dans les zones sahéliennes de la Mauritanie, au Sénégal et jusqu'au Tchad, zones où son vecteur est présent. Cependant peu de données épidémiologiques sont disponibles. Une étude réalisée au début des années 1990 à Dielmo, village d'une zone rurale du Sénégal avait diagnostiqué 24 cas d'infection à *B. crocidurae* sur 235 sujets inclus, soit une incidence annuelle évaluée à 5,1 %. Dans une étude rapportée en 2011, 13 % des fièvres d'origine indéterminée à Dielmo étaient dues à une fièvre récurrente. Enfin, les fièvres récurrentes sont responsables de fausse-couches ou de mort en Afrique sub-saharienne.

Parmi les autres borrélioses, on peut citer, *Borrelia hispanica* qui est l'agent de la fièvre hispano-nord-africaine. Enfin, la pathogénie de *Borrelia graingerii* et de *Borrelia tillae* reste discutée.

Figure 1. Répartition géographique des borrélioses récurrentes transmises par les tiques du genre *Ornithodoros*

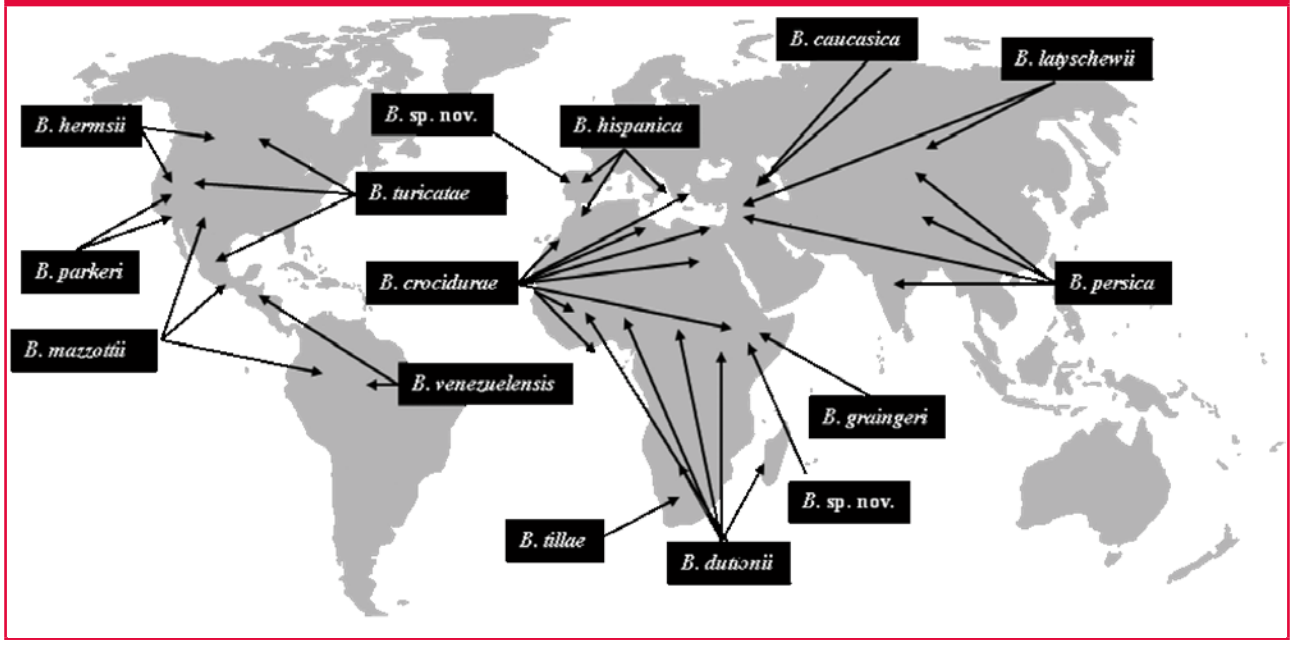
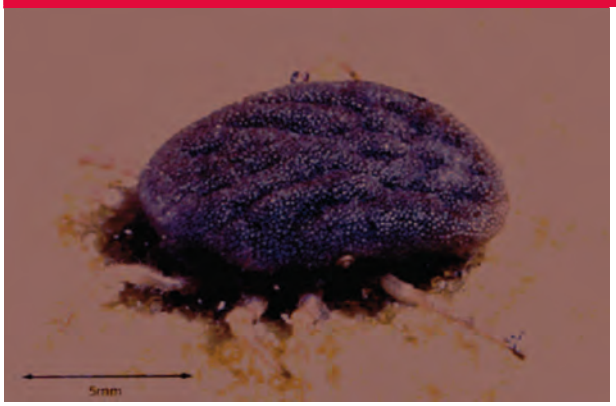


Photo 1. *Ornithodoros moubata*, tique retrouvée fréquemment dans les habitations traditionnelles en Tanzanie
(Sally J. Cutler, Agence des Laboratoires Vétérinaires, Surrey, UK)





2. Physiopathologie

2.1. Physiopathologie

Les borrélioses sont en premier lieu des infections du sang et l'atteinte d'autres organes comme le système nerveux central, les yeux ou le foie est la conséquence d'un grand nombre de bactéries circulantes. Un seul spirochète est suffisant pour donner une fièvre récurrente. Les organismes se multiplient toutes les 6 à 12 heures atteignant 10^5 à 10^7 bactéries/ml pendant les accès fébriles. Les récurrences fébriles caractéristiques des infections par les *Borrelia* sont provoquées par l'apparition dans le sang du patient de variants antigéniques échappant à l'action des anticorps dirigés contre les bactéries à l'origine du premier accès fébrile.

La réponse immune semble peu efficace pour éliminer les *Borrelia* du cerveau ou des yeux, où elles peuvent persister des années.

Dans la fièvre récurrente à poux il a été admis jusqu'à présent que l'homme s'infectait suite à l'écrasement de poux infectés. *B. recurrentis* est fortement contagieuse et extrêmement mobile. Elle est capable de pénétrer la peau ou les muqueuses intactes et/ou lésées et d'infecter un nouveau sujet. De plus, il a été récemment montré que le pou infecté peut excréter *B. recurrentis* vivant dans ses fèces. Ceci peut certainement expliquer la rapidité avec laquelle peut se développer une épidémie.

Dans les fièvres récurrentes à tiques, les manifestations cliniques sont moins sévères chez des patients en contact régulier avec une souche que chez des nouveaux arrivants dans la zone.

2.2. Anatomopathologie

Les *Borrelia* des fièvres récurrentes sont détectables dans les tissus par la coloration de Warthin-Starry, coloration à l'argent. La bactérie responsable ne semble cependant pas proliférer dans les tissus ou les cellules phagocytaires. On les localise majoritairement en zone périvasculaire. A l'autopsie ou dans des modèles animaux on les retrouve principalement dans la rate, le foie, le cerveau, les yeux ou les reins, mais pas au niveau cutané. On note le plus souvent un gonflement des cellules endothéliales, des fuites micro-vasculaires, des infiltrats mononucléés périvasculaires, des microabcès ainsi que des hémorragies. Les cas fatals de fièvre récurrente à poux présentent fréquemment des myocardites, la rate et le foie présentant dans ces cas là souvent des zones de nécrose.

3. Clinique

Les manifestations cliniques des fièvres récurrentes à poux et à tiques sont comparables. Cependant, la fièvre récurrente à poux présente un potentiel évolutif plus grave, la sévérité variant cependant d'une épidémie à l'autre. Parmi les fièvres récurrentes à tiques, la gravité est également variable selon la *Borrelia* (allant d'une infection bénigne voire asymptomatique par *B. latyshewii* à des maladies graves ou compliquées dues à *B. dutonii* ou *B. persica*). La quantité de bactéries inoculées, l'immunité des patients et le terrain sous-jacent conditionnent également la gravité des manifestations cliniques et le pronostic de ces pathologies.

3.1. Fièvre récurrente à poux

La durée de la période d'incubation est souvent difficile à établir mais est en moyenne de 7 jours. Elle peut varier de 2 à 18 jours. Le début de la maladie est brutal et marqué par une sensation de froid, un frisson suivi d'une fièvre élevée dépassant souvent 40 °C. Les signes cliniques associés incluent des céphalées, des myalgies, des arthralgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une toux sèche, des nausées, des vomissements et des vertiges. Une hypotension artérielle est fréquemment associée. Des manifestations hémorragiques peuvent survenir à type d'hémoptysie, d'hématémèse, d'hématurie, d'hémorragie cérébrale, de diarrhée sanglante, d'hémorragie rétinienne ou de rupture splénique. Des manifestations neurologiques à type de troubles de la vigilance sont habituelles. D'autres symptômes, comme une conjonctivite, une éruption pétéchiale sur le tronc, une splénomégalie et une hépatomégalie, peuvent être observés. L'ictère est possible et il représente un élément clef du diagnostic au cours des maladies transmises par les poux.

Typiquement, l'épisode fébrile initial se termine brutalement par une « crise » marquée par une rapide défervescence thermique accompagnée de sueurs et d'une sensation de soif. La bradycardie est commune, tandis que l'hypotension et le choc sont rares. Il s'en suit un intervalle où le patient est apyrétique avant une rechute fébrile associée à d'autres manifestations cliniques. Les rechutes sont moins graves et plus courtes que la première attaque. Parfois, aucune rechute n'est observée. La durée du premier épisode fébrile est en moyenne de 5,5 jours. La durée des intervalles inter critiques est en moyenne de 9,25 jours (entre 3 à 27 jours). La durée moyenne des rechutes est de 1,9 jours. Un herpès labial est relativement commun durant les crises. Les femmes enceintes développant la fièvre récurrente à poux pendant la grossesse présentent une incidence élevée d'avortement. Sans traitement, le taux de mortalité varie de 10 à 40 % ; l'antibiothérapie le diminue entre 2 et 4 % des cas. Les principales causes de décès sont les myocardites, les hémorragies cérébrales, l'insuffisance hépatique et le collapsus cardiovasculaire associé à la défervescence thermique ou survenant à la suite d'un traitement antibiotique lors d'une réaction de Jarisch-Herxheimer.

3.2. Fièvre récurrente à tiques

De la même façon que chez les animaux, la contamination de l'homme se fait par piqûre (photo 2). Celle-ci est principalement nocturne. En conséquence, le patient ne se souvient généralement pas avoir été piqué par une tique. Après une incubation silencieuse de quatre à sept jours (extrêmes de deux à dix-huit jours), la fièvre récurrente à tiques se caractérise par un accès fébrile brutal pouvant atteindre 40 à 41 °C. D'une durée moyenne de trois à quatre jours, les accès fébriles alternent avec des phases d'apyrexie de deux à dix jours. Le plus souvent, on dénombre une à deux récurrences (extrêmes de zéro à neuf) ; ce nombre dépend de la précocité du diagnostic, de l'efficacité du traitement et de l'immunité du patient. Sur le plan clinique, l'infection ne présente pas de signe spécifique. L'accès fébrile s'accompagne généralement de frissons, de céphalées, d'asthénie et d'algies diffuses (myalgies, lombalgies, arthralgies). Les troubles digestifs sont fréquents : anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. La palpation abdominale peut mettre en évidence une splénomégalie et/ou une hépatomégalie souvent associée à un ictère. Une rougeur de la face et une injection conjonctivale sont parfois observées. Plus rarement, une toux sèche s'ajoute au tableau clinique. La phase apyrétique survient avec une chute brutale de la température pouvant conduire à une hypothermie ; l'ensemble des symptômes s'estompe mais l'asthénie peut persister. En général, les signes cliniques s'atténuent au cours des récurrences. Dans de rares cas, des complications neuroméningées se manifestent lors du premier accès fébrile ou lors des récurrences. Elles se traduisent par un syndrome méningé, des troubles psychiques (agitation, agressivité, idées de persécution) et des manifestations neurologiques (névralgies, paresthésies, parésies, paralysie faciale, atteinte des VII^{e} et VIII^{e} paires de nerfs crâniens, crises convulsives). Exceptionnellement, des atteintes oculaires (associées ou non aux complications neuroméningées) peuvent être rencontrées : affection du vitré, iritis, iridocyclites, choroïdites et névrites optiques. Aucune des complications obstétricales rencontrées avec d'autres fièvres récurrentes à tiques (avortement, accouchement prématuré, mortalité maternelle) n'a été décrite au cours d'une infection par *B. crocidurae*.

Photo 2. Piqûre due à *Ornithodoros moubata* survenant chez des enfants
(Sally J. Cutler, Agence des Laboratoires Vétérinaires, Surrey, UK)



4. Diagnostic

4.1. Anomalies biologiques non spécifiques

La numération formule sanguine montre parfois une hyperleucocytose modérée et une thrombopénie plus fréquente. Les troubles de la coagulation (avec une diminution du TP, une élévation des produits de dégradation de la fibrine), une augmentation de la vitesse de sédimentation, une insuffisance rénale biologique, une cytolyse modérée sans cholestase majeure, une hématurie et une protéinurie sont classiques.

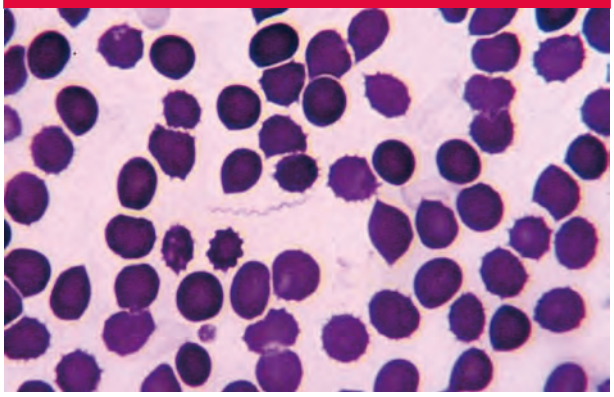
En cas d'atteinte neurologique, on peut mettre en évidence une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie et normoglycorachie.

4.2. Diagnostic spécifique

En pratique clinique, deux examens sont utilisés pour affirmer le diagnostic positif : la visualisation des *Borrelia* à l'examen direct au microscope qui est réalisable partout, en particulier dans les dispensaires et les techniques de biologie moléculaire qui sont nettement plus sensibles mais nécessitent un plateau technique plus conséquent.

- L'examen direct établit le diagnostic en visualisant la présence de *Borrelia* dans le sang périphérique de patients fébriles. Les spirochètes sont mis en évidence dans 70 % des cas environ lorsque des frottis sanguins ou des gouttes épaisses sont examinés au microscope à fond noir ou après coloration de Giemsa (photo 3), de Wright ou le Diff-Quick très pratique sur le terrain, notamment dans des dispensaires en brousse. Le seuil de détection est en moyenne de 10^4 à 10^5 spirochètes par ml de sang. Les bactéries sont rarement mises en évidence pendant les phases d'apyréxie des patients. La sensibilité de l'examen direct peut-être augmentée (jusqu'à un seuil de détection d'environ 10^3 spirochète/ml de sang) en utilisant des techniques de fluorescence utilisant l'acridine orange et concentrant les globules rouges comme le QBC (Quantitative Buffy Coat). Cette technique de détection du paludisme a été déjà utilisée pour le diagnostic des filarioses sanguines, de la trypanosomose, de la babésiose et de la leptospirose.

Photo 3. *Borrelia recurrentis* : frottis sanguin coloré au Giemsa



- Ces dernières années des techniques de biologie moléculaire se sont multipliées. Ces techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés mais il a été récemment confirmé leur supériorité par rapport à l'examen direct. En effet, une étude récente réalisée au Sénégal a montré 13 % de prélèvements positifs tandis que seulement 2 % des prélèvements avaient été détectés positifs suite au seul examen de frottis sanguin. Les avantages de ces techniques sont la sensibilité, la rapidité et la reproductibilité. Elles permettent d'autre part une identification des espèces par l'étude comparative des séquences de gènes codant pour l'ARN 16S ou la flagelline. Les techniques de PCR peuvent en outre être appliquées aux vecteurs, tiques et poux.
- L'utilisation de la sérologie dans le diagnostic des fièvres récurrentes est limitée par 2 éléments majeurs : les difficultés de culture des bactéries limitant la production d'antigène, et la variabilité antigénique des *Borrelia* des fièvres récurrentes. Deux sérums, précoces et tardifs doivent être examinés à la recherche de l'élévation du titre d'anticorps mais les réactions croisées sont nombreuses. Récemment, la sérologie de

la fièvre récurrente à poux, par détection par immunofluorescence des anticorps dirigés contre la protéine GlpQ (glycérophosphodiester phosphodiesterase) de *B. recurrentis* et le Western blot contre les protéines GlpQ et 22 kDa ont été développés.

4.3. Diagnostic différentiel

En l'absence de signe clinique spécifique, le diagnostic est celui d'une fièvre aiguë : il englobe avant tout le paludisme en raison des zones géographiques d'endémie souvent identiques, mais également les septicémies, les arboviroses (en particulier la fièvre jaune et la dengue) et d'autres infections virales, les rickettsioses, la leptospirose et la fièvre typhoïde. Par ailleurs, une co-infection par le paludisme peut masquer l'infection à *B. crocidurae*. La notion de contexte épidémiologique et en particulier de séjour en zone endémique est donc un élément déterminant dans le diagnostic d'une fièvre récurrente à tique.

Le contexte épidémiologique est également essentiel dans la fièvre récurrente à poux et l'infestation par les poux posera particulièrement le problème du diagnostic différentiel avec le typhus épidémique ou la fièvre des tranchées (la présence d'un ictère orientera plutôt vers une fièvre récurrente).

5. Traitement. Évolution

5.1. Traitement

Historiquement, les fièvres récurrentes ont été traitées avec succès par le chloramphénicol, les tétracyclines, l'érythromycine et la pénicilline. En revanche, les *Borrelia* sont résistantes à la rifampicine, au métronidazole et aux sulfamides. Comparées à la plupart des bactéries à Gram négatif et à Gram positif, elles sont relativement résistantes aux quinolones et aux aminosides. Actuellement, aucune résistance acquise aux antibiotiques n'a été mise en évidence.

Dans la fièvre récurrente à poux, quand les différents régimes antibiotiques sont comparés, le plus efficace semble être une dose unique de 500 mg de tétracycline par voie orale ou de 250 mg en intraveineux. Le traitement proposé pour le typhus épidémique, également transmis par les poux (200 mg de doxycycline en prise unique) sera efficace également. Chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans, on utilisera une dose orale unique de 0,5 g d'érythromycine. L'antibiothérapie peut induire une réaction de Jarisch-Herxheimer. La pénicilline est moins fréquemment associée à la réaction de Jarisch-Herxheimer (de 1 à 40 %) mais elle est moins efficace, avec 2 à 45 % de rechutes. Aucune vaccination n'est disponible.

Le traitement par une dose orale unique, envisageable pour la fièvre récurrente à poux, n'est pas applicable aux fièvres récurrentes à tiques du fait de leur tropisme pour le système nerveux central. Dans les atteintes neurologiques, il faut envisager une antibiothérapie parentérale par pénicilline G (12 à 30 millions d'UI par jour) ou par ceftriaxone (2 g/j) pendant 10 à 14 jours. Dans les autres formes, la tétracycline et la doxycycline sont les antibiotiques de choix. La posologie est de 500 mg *per os* toutes les six heures chez l'adulte (12,5 mg/kg chez l'enfant de plus de huit ans) pour la tétracycline et de 100 mg deux fois par jour (4 mg/kg en une seule prise chez l'enfant) pour la doxycycline. La durée du traitement est de 5 à 10 jours. En cas de contre-indications (grossesse et enfant de moins de huit ans), l'érythromycine (500 mg ou 12,5 mg/kg *per os* toutes les six heures) est une alternative aux tétracyclines. Des échecs thérapeutiques ont toutefois été observés avec cette molécule. De plus, comme les tétracyclines, l'érythromycine a une mauvaise diffusion dans le tissu cérébral.

5.2. Réaction de Jarish-Herxheimer

Cette réaction, survenant dans les suites immédiates de l'initiation de l'antibiothérapie est quasi constante dans les fièvres récurrentes à poux, plus variable dans les fièvres récurrentes à tiques où elle est corrélée à la gravité de l'infection (60 % dans les infections à *B. duttonii*). Ce syndrome est caractérisé par une exacerbation brutale des signes, comparable à celle de la crise précédant la défervescence. La réaction débute en effet dans les 2 heures suivant la prise médicamenteuse ce qui impose une surveillance adéquate des patients lors de l'instauration du traitement. La phase initiale associe un frisson durant de 10 à 30 minutes, associé à une tachycardie, une tachypnée et de l'hypertension artérielle. A la fin du frisson, la température s'élève à plus de 40 °C (à ce moment, les Borrelia s'agglutinent et disparaissent de la circulation) puis le patient présente des sueurs abondantes, la tension artérielle chutant brusquement en raison d'une vasodi-

latation périphérique brutale, ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque voire la mort du patient. La phase de frisson est associée à une leucopénie. Si on a pu mettre en évidence une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques de TNF, d'IL6 et d'IL8, le substrat physiopathologique de cette réaction n'a pas été clairement élucidé.

6. Prévention

La prévention de la fièvre récurrente à poux repose sur le contrôle et l'élimination de l'infestation par les poux de l'homme. Compte tenu des éléments de biologie décrits précédemment, les moyens de lutte contre les poux du corps sont d'une part d'enlever tous les vêtements infestés et en remettre des propres, et d'autre part de laver à plus de 50 °C les vêtements infestés ou les traiter avec une poudre insecticide (10 % DDT, 1 % malathion, 1 % permethrine) ou en cas d'impossibilité, ne pas les porter pendant au moins une semaine (le temps que les poux et leurs œufs meurent).

La prévention contre les fièvres récurrentes à tiques repose sur la prévention contre les piqûres de tiques. Concernant les tiques « domestiques », l'amélioration de l'habitat est essentielle. Le recours à des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides peut-être utile. La protection contre les tiques en contact accidentel avec l'homme (safaris, randonnées, camping...) comprend le port de pantalons rentrés dans les chaussettes, l'utilisation de répellents sur la peau et les vêtements (à base de DEET ou de pyréthrine), l'utilisation de poudre acaricide pour les literies, de récipients contenant une solution acaricide où on place les pieds du lit, à distance des parois, et de moustiquaires.

Borréliose du voyageur

Bien que rares les fièvres récurrentes à tiques ont été décrites chez des voyageurs au retour de zone d'endémie. Le clinicien doit donc être sensibilisé à ces pathologies en cas de symptomatologie compatible survenant de retour d'une zone où le voyageur a pu être piqué par une tique du genre *Ornithodoros*. La notion de piqûre de tique est rarement retrouvée à l'interrogatoire, celle-ci étant le plus souvent indolore. La présentation clinique et l'évolution chez le voyageur ne diffèrent pas de la présentation habituelle en zones d'endémies. Le diagnostic est le plus souvent porté lors de la recherche de paludisme (diagnostic différentiel majeur) par la réalisation du frottis goutte épaisse qui mettra en évidence les bactéries hélicoïdales ou par les test de type QBC. Les techniques de biologie moléculaire aident à déterminer l'espèce responsable. Le traitement ne diffère pas chez le voyageur et repose sur les cyclines pour les formes non graves et sur la pénicilline par voie intraveineuse pour les formes neurologiques.

Recommandations aux voyageurs

Les fièvres récurrentes à tiques sont des causes émergentes de fièvre au retour de voyage.

La prévention repose sur la protection antivectorielle contre les piqûres de tiques.

Site web recommandé pour ce chapitre :

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – Centre National de Référence pour les Rickettsioses
http://www.mediterranee-infection.com/arkotheque/client/ihumed/_depot_arko/articles/369/l2-spirochetes-drancourt_doc.pdf

Rickettsioses

1. Épidémiologie

Les rickettsioses sont des maladies infectieuses causées par des bactéries à coloration de Gram négative, intracellulaires obligatoires, parasitant les cellules eucaryotes et appartenant à l'ordre des *Rickettsiales*. On a longtemps classé dans cet ordre toutes les bactéries intracellulaires qui étaient colorées en rouge par la coloration de Gimenez. Cependant, la classification des rickettsies a été remaniée ces dernières années notamment grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire. Ainsi, *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q) et les bactéries du genre *Bartonella* ont été exclues de l'ordre des *Rickettsiales*. Actuellement, le terme de rickettsioses désigne les maladies dues aux bactéries du genre *Rickettsia* qui comprend le groupe boutonneux et le groupe typhus, ainsi que le typhus des broussailles du à *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *Rickettsia tsutsugamushi*).

Les rickettsioses ont été historiquement divisées en « fièvres boutonneuses » et « typhus ». Cette distinction est d'abord clinique, les premières étant plutôt des fièvres avec signes cutanés et les secondes des fièvres avec signes encéphalitiques, le terme de « typhus » venant du grec ancien et signifiant « stupeur ». En fait, ces deux termes ont été largement intervertis dans la littérature avec des désignations multiples pour parfois la même maladie.

Les agents des rickettsioses sont transmis à l'homme par des arthropodes (poux, puces, tiques et autres acariens), qui jouent le rôle de vecteurs et/ou réservoirs. Ainsi, l'exposition aux rickettsioses est liée à l'exposition aux vecteurs, qui ont chacun leurs spécificités en ce qui concerne le biotope, les conditions environnementales et les hôtes. Ces facteurs déterminent la répartition géographique des vecteurs, leur variation saisonnière, et les zones et périodes à risques pour les maladies correspondantes. Ceci est particulièrement vrai quand les vecteurs sont aussi réservoirs de bactéries, comme dans le cas de certaines rickettsioses boutonneuses à tiques. Ainsi, si quelques rickettsioses sont ubiquitaires (comme le typhus murin), la plupart sont des maladies géographiques touchant notamment les zones tropicales.

1.1. Les rickettsioses du groupe boutonneux

Les Ixodidae ou « tiques dures » sont les vecteurs les plus anciennement connus des rickettsies du groupe boutonneux. Ces acariens hématophages parasitent la quasi-totalité des vertébrés à travers le monde et peuvent piquer l'homme. Pour celles vivant dans des biotopes ouverts, deux stratégies de recherche d'hôtes existent : (i) l'attente passive (« ambush strategy »), où les tiques grimpent sur la végétation, attendent le passage d'un hôte, pattes antérieures relevées, et s'y accrochent ; et (ii) l'attaque (« hunter strategy »), où les tiques repèrent leurs hôtes par différents stimuli émis et les attaquent (comme les *Amblyomma* spp. vecteurs de la fièvre à tique africaine). Enfin, certaines tiques sont dites endophiles, vivent dans des terriers, des nids, des niches de chiens, voire des habitations humaines, et attendent le retour de l'animal, ou de l'homme, pour piquer. C'est par exemple le cas de *Rhipicephalus sanguineus*, la tique brune du chien, qui pratique aussi les deux autres techniques. Cette tique, endémique dans les zones méditerranéenne et tropicale, est particulièrement apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel en milieu rural ou urbain.

Certaines tiques ont une spécificité d'hôte importante. C'est le cas de *Rh. sanguineus*, très spécifique du chien, et qui a très peu d'affinité pour l'homme. Les facteurs favorisant le parasitisme humain sont mal connus. Il semble que les facteurs climatiques et d'environnement soient essentiels. En particulier, les températures élevées augmentent l'agressivité de *Rh. sanguineus* pour piquer l'homme.

Dans une série algérienne de près de 167 cas adultes rapportés en 2009, 95 % des patients rapportaient un contact avec des chiens, 50 % une (des) piqûre(s) de tique(s), et une tique était toujours attachée chez 10 % d'entre eux au moment de la consultation.

D'autres tiques ont une spécificité moins stricte, comme par exemple les *Amblyomma* d'Afrique subsaharienne qui se nourrissent habituellement sur une grande variété d'hôtes, particulièrement les grands mammifères, mais aussi les rongeurs ou les oiseaux. Elles attaquent, piquent l'homme très volontiers et peuvent lui transmettre la fièvre à tique africaine.

De nombreuses rickettsioses à tiques ont été décrites à travers le monde ces dernières années, notamment en zone tropicale. Par exemple, on a longtemps cru que la fièvre boutonneuse méditerranéenne, décrite au début du 20e siècle en Tunisie, due à *R. conorii* et transmise par *Rh. sanguineus*, était la seule rickettsiose à tique présente en Afrique. En fait, dès les années 30 une autre rickettsiose et une autre maladie avait été décrite mais les travaux avaient été contestés puis oubliés. Il s'agissait de la fièvre à tique africaine, transmise par des tiques *Amblyomma* en zone rurale, et dont l'agent *R. africae*, n'a été redécouvert puis caractérisé qu'en 1992. De 2001 à 2011, 7 nouvelles rickettsies pathogènes du groupe boutonneux ont été détectées sur le continent (figure 1).

A coté des tiques, vecteurs principaux connus des rickettsioses du groupe boutonneux, d'autres vecteurs ont été décrits. *Rickettsia felis* est une rickettsie du groupe boutonneux décrite il y a 20 ans. Une centaines de cas d'infection humaine ont été publiés dans la littérature. Cependant, dans plusieurs études menées entre 2012 et 2015, *R. felis* a été détectée chez de nombreux patients atteints de fièvres d'origine inconnue en Afrique et trouvée chez près de 15 % des patients souffrant de ces affections dans certains villages. Les puces, notamment les puces de chats et de chiens, étaient présumées être les seuls insectes capables de transmettre cette bactérie. En 2012 cependant, *R. felis* avait été détectée par biologie moléculaire chez des moustiques collectés en Afrique, notamment des moustiques piquant l'homme. En 2015, les moustiques *Anopheles gambiae*, qui transmettent le parasite du paludisme en Afrique, ont été montrés capables de transmettre également *R. felis*, ce qui pourrait expliquer la fréquence de *R. felis* chez des patients atteints de fièvre d'origine indeterminée en zone impaludée. Le rôle d'autre arthropodes vecteurs serait possible. Le rôle d'autres insectes serait également possible. Enfin, la rickettsiose vésiculeuse (« rickettsialpox »), due à *Rickettsia akari*, est transmise par *Liponyssoides sanguineus*, acarien ectoparasite des souris *Mus musculus*. Des cas de rickettsiose vésiculeuse ont été rapportés, principalement aux Etats-Unis, en Europe, en en Afrique du Sud et récemment en Turquie.

La sévérité potentielle et la mortalité des rickettsioses boutonneuses est variable. Ainsi, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est, avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses due à *R. rickettsii* (Amérique du Nord et Amérique du Sud) une des plus sévères rickettsioses à tiques. Dans la série algérienne, 50 % des patients ont été hospitalisés. Les formes sévères avec défaillance multiviscérale associaient souvent des facteurs de risques, parmi ceux classiquement décrits : alcoolisme chronique, diabète, déficit en G6PD, âge avancé, ou le retard au traitement et l'utilisation d'antibiotiques inefficaces comme les bêtalactamines. La mortalité globale approchait 4 %, mais dépassait 50 % dans les formes sévères avec défaillance multiviscérale. D'autres rickettsioses sont moins sévères. C'est par exemple le cas de la fièvre à tique africaine due à *R. africae* en Afrique sub-saharienne, avec une évolution en générale bénigne et aucun cas fatal rapporté.

1.2. Le typhus murin

Le typhus murin (syn. : typhus endémique, typhus nautique, typhus des boutiques, typhus des savanes), est une zoonose ubiquitaire dûe à une rickettsie du groupe typhus, *Rickettsia typhi*. La puce du rat, *Xenopsylla cheopis*, vecteur principal, contamine l'homme par ses déjections qui pénètrent l'organisme par des lésions de grattage, par voie muqueuse ou par inhalation, et peut-être par piqûre. Les réservoirs de la maladie sont les rongeurs *Rattus rattus* et *R. norvegicus*. D'autres vertébrés, tels que les souris, les opossums, les musaraignes ou les chats, peuvent être porteurs de *R. typhi*. Les rickettsies peuvent d'autre part rester infectantes des années dans les poussières de déjections des puces dans l'habitat des rats. Enfin, d'autres arthropodes (autres espèces de puces comme *Ctenocephalides felis*, puce du chat, et *Leptopsylla segnis*, puce de souris, poux, acariens) peuvent être vecteurs de la maladie en conditions de laboratoire.

Le typhus murin a une répartition mondiale et est endémique dans les pays où les contacts avec les muridés sont fréquents notamment en zone tropicale, lorsque les contacts hommes/rats sont intimes (navires ou entrepôts alimentaires envahis par les rats ; dans les pays de savane à la saison des feux de brousse qui obligent les rats à se réfugier dans les villages).

Le typhus murin est sous-diagnostiqué en zone tropicale mais est apparu comme une cause importante de « fièvre d'origine indéterminée » dans des études cliniques, au Laos (10 %) ou en Thaïlande par exemple. L'évolution sous antibiotique est favorable en 7 à 14 jours. Si la guérison spontanée est la règle, même en l'absence de traitement, on déplore 2 à 3 % de décès. Un contact avec des puces ou des rats est rapporté dans moins de 50 % des cas.

1.3. Le typhus épidémique

Le typhus épidémique est encore appelé typhus à poux ou typhus historique. Il est dû à une rickettsie du groupe typhus, *Rickettsia prowazekii*. Le typhus épidémique est transmis à l'homme par le pou du corps *Pediculus humanus humanus* (syn. *P. humanus corporis*), spécifique de l'homme, et dont les œufs sont pondus dans les plis des vêtements (sous-vêtements, ceintures, chaussettes, cols). Les poux de corps, strictement hématophages à tous les stades, ont des repas sanguins fréquents et répétés. Ils survivent dans les vêtements et profitent du froid et du manque d'hygiène pour se multiplier. Les poux de corps prolifèrent ainsi pendant les périodes de guerre, de conflit, de famine, lors de catastrophes naturelles, dans les prisons ou les camps de réfugiés.

L'incidence annuelle du typhus épidémique reste faible, mais l'infection reste un problème en Afrique (Ethiopie, Nigeria, Burundi), en Amérique centrale, en Amérique du Sud et en Asie. Oublié depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, le typhus est réapparu dans les années 90. Une grande épidémie a été rapportée au Burundi pendant la guerre civile, avec 100 000 personnes infectées. Des cas sporadiques ont été rapportés en Afrique du Nord et des épidémies ont été observées en Russie et au Pérou. Un cas importé d'Algérie en France a été rapporté en 1999.

R. prowazekii est transmis à l'homme soit par contact avec les déjections de poux infectés, en cas de lésions de grattage du au prurit déclenché par leurs piqûres, soit par inhalation ou contact des muqueuses ou conjonctives avec les fèces du pou ou avec des poux écrasés. Le réservoir principal, excepté aux Etats-Unis (où les écureuils volants et leurs ectoparasites sont impliqués), est l'homme. En effet, les poux infectés meurent (« la maladie des poux rouges ») et ne transmettent pas la bactérie à leur descendance. De plus, si l'hôte devient très chaud à cause de la fièvre notamment, les poux le quittent.

Les patients non traités qui survivent au typhus restent infectés toute leur vie. Ils peuvent souffrir d'une forme de recrudescence parfois tardive de l'affection, la maladie de Brill-Zinsser. Enfin, le rôle des tiques dans l'épidémiologie du typhus épidémique reste inconnu mais il faut noter que *R. prowazekii* a été identifié dans des tiques de bétail en Ethiopie.

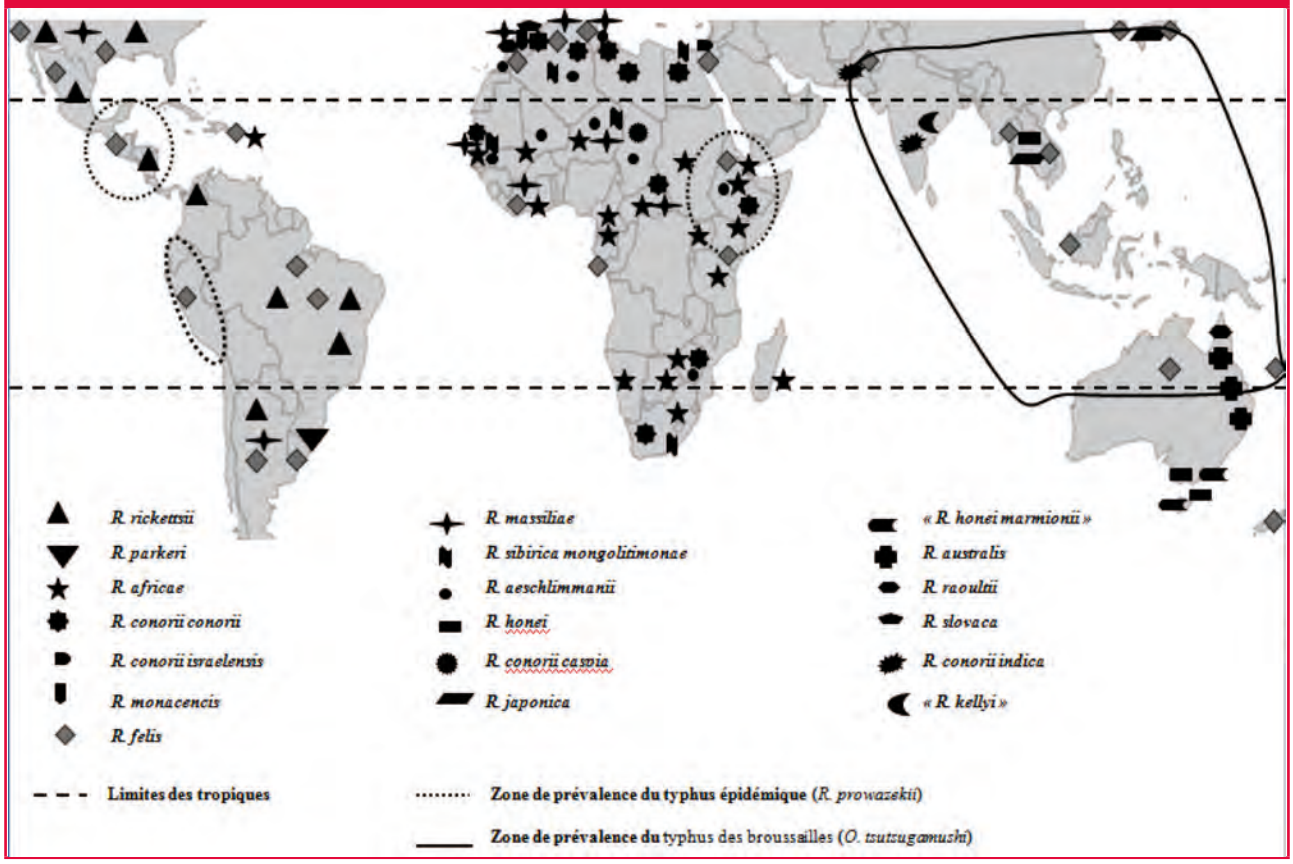
L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par une létalité de 60 %, réduite à 4 % par l'antibiothérapie. La maladie de Brill-Zinsser peut apparaître de nombreuses années après la phase aiguë. Les symptômes sont moins bruyants et la létalité plus faible (1,5 %).

1.4. Le typhus des broussailles

Le typhus des broussailles (syn., « scrub typhus », fièvre fluviale japonaise ou typhus tropical), est du à *Orientia tsutsugamushi* (anciennement *Rickettsia tsutsugamushi*). Connue depuis des siècles en Chine, l'intérêt pour cette maladie s'est accru après la deuxième guerre mondiale quand plus de 15 000 cas ont été diagnostiqués parmi les forces alliées, avec un taux de mortalité de 1 à 35 %. Cette incidence élevée de la maladie pendant la deuxième guerre mondiale, et à un degré moindre pendant la guerre du Vietnam, n'était pas due au manque d'hygiène ou de soins ni à des conditions de guerre, mais à la présence massive d'individus non-immuns dans la niche écologique des acariens vecteurs.

La maladie est connue en Asie du Sud-Est, au Japon, dans les îles du Pacifique ouest, au Pakistan, en Astrakhan, en Inde et au nord de l'Australie (figure 1). On estime qu'un milliard de personnes vivent en zone à risque et qu'il y aurait plus d'un million de cas chaque année. De nombreux cas de « fièvre d'origine indéterminée » sont des typhus des broussailles en zone endémique (15 % au Laos dans une étude rapportée en 2006). Le typhus des broussailles a réémergé dans certaines régions tropicales comme les Maldives par exemple.

Figure 1. Répartition géographique des agents de rickettsioses dans les zones tropicale et adjacente



R. typhi, agent ubiquitaire du *typhus murin*, n'est pas représentée.

Selon les régions, la maladie est saisonnière ou endémique toute l'année en fonction des exigences écologiques des vecteurs. Les vecteurs de la maladie sont des acariens de la famille des Trombididés et du genre *Leptotrombidium* (communément appelés « chiggers » en anglais) qui ne prennent qu'un seul repas de sang, et ce au cours de leur stade larvaire. Ainsi, ils ne parasitent qu'un seul type d'hôte, en général des rongeurs, au cours de leur vie et le parasitisme dure en général 3 à 4 jours. Les *Leptotrombidium* ne recherchent pas l'hôte activement mais attendent que ce dernier vienne à leur rencontre. L'homme est un hôte accidentel.

La répartition des « chiggers » (et donc les zones à risque) comprend les zones de végétation broussailleuse et à proximité des rivières, mais aussi des zones écologiques diverses : semi-déserts, déserts, forêts ou massifs montagneux. Les activités à risques restent les activités agricoles, tandis que les soldats en campagne sont particulièrement exposés.

2. Physiopathologie

Les bactéries du genre *Rickettsia* et *Orientia tsutsugamushi* sont des bactéries intracellulaires strictes. Quand elles sont transmises à l'homme, elles se multiplient dans les cellules endothéliales des vaisseaux de petit et moyen calibre, causant une vascularite responsable des anomalies cliniques et biologiques.

3. Clinique

3.1 Les rickettsioses du groupe boutonneux

Les rickettsioses du groupe boutonneux, ont des caractéristiques cliniques plus ou moins communes. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), est sans doute la plus représentative dans l'association fièvre-escarre-éruption. Après une incubation de 6 à 7 jours, le début est brutal. Dans la série de 167 cas de FBM

décrits en Algérie et rapportée en 2009, tous les patients étaient fébriles avec une fièvre souvent élevée en plateau. Un exanthème maculo-papuleux atteignant fréquemment les paumes et les plantes était constaté dans 98 % des cas et cet exanthème était purpurique chez 15 % d'entre eux (photo 1A). Une escarre d'inoculation (là où la tique avait piqué) était observée dans 74 % des cas (photo 1B).

Photo 1A. Éruption maculopapuleuse de la fièvre boutonneuse méditerranéenne
(Dr Nadjet MOUFFOK)



Photo 1B. Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne
(Dr Nadjet MOUFFOK)



Certains patients avaient plusieurs escarres, alors qu'on a longtemps cru que la FBM était caractérisée pas une escarre unique (du fait du peu d'affinité pour les *Rh. sanguineus* pour piquer l'homme et de la faible prévalence des tiques infectées dans la nature). Les signes généraux (frissons, myalgies, céphalées) et extradermatologiques étaient fréquents (manifestations neurologiques, digestives, cardiovasculaires, pulmonaires, notamment dans les formes graves). Les atteintes ophtalmiques, notamment des conjonctivites (porte d'entrée après manipulation de tique) et des rétinites, responsables de baisse de l'acuité visuelle étaient également fréquentes.

La fièvre à tique africaine est un exemple de rickettsiose à tique, récemment redécouverte. Elle est endémique en Afrique sub-saharienne, mais aussi dans les Antilles. En effet, les tiques *Amblyomma variegatum*, vecteurs de la maladie en zone rurale, y avaient été transportées par l'homme avec des bovins au 18e siècle. Elles s'y sont installées car les conditions y étaient favorables. Dans les plus grandes séries décrites de fièvre à tique africaine, un contact ou une piqûre de tique est rapportée dans 44 % des cas. La maladie est souvent modérée ; 50 % des cas sont asymptomatiques. Dans les cas symptomatiques, la fièvre est présente dans 59-100 % des cas, les céphalées dans 62-83 %, des myalgies dans 63-87 %. Une escarre d'inoculation est présente dans 53-100 % des cas et plus d'une fois sur deux, les escarres sont multiples. Elles sont fréquemment situées sur les jambes. Des adénopathies régionales sont fréquentes (43-100 %). L'exanthème est présent dans la moitié des cas et il peut être vésiculaire (25 %). Des aphtes, des stomatites et des arthralgies sont des manifestations moins fréquentes. L'évolution est en général favorable en une dizaine de jours sans traitement, ou rapidement sous doxycycline. Aucun cas fatal n'a été rapporté. Parmi les quelques complications, des arthrites, des myocardites, des manifestations neuropsychiatriques ont été observées. Le caractère bénin de la maladie explique qu'elle est essentiellement connue chez des voyageurs au retour de safari, et des militaires, plutôt que dans les populations autochtones. Une étude conduite au Cameroun a cependant rapporté *R. africae* comme cause de « fièvre d'origine indéterminée » dans environ 5 % des cas.

Si le diagnostic de rickettsiose doit être évoqué systématiquement devant la triade fièvre, exanthème, escarre d'inoculation, certains signes sont parfois absents. L'escarre est par exemple absente dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses.

Dans la rickettsiose vésiculeuse (« rickettsialpox ») due à *Rickettsia akari*, la lésion élémentaire est d'abord maculo-papuleuse, de 2 à 10 mm, puis vésiculeuse et enfin croûteuse. Enfin, la part de certaines rickettsioses du groupe boutonneux est significative dans les « fièvres d'origine indéterminée ». Ainsi, *R. felis*, dont les caractéristiques cliniques sont incomplètement connues, a été diagnostiquée dans 4 % de ces fièvres dans deux séries (Sénégal et Kenya) en 2010.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des rickettsioses du groupe boutonneux à tiques de la zone tropicale et méditerranéenne.

Tableau 1. Caractéristiques des rickettsioses du groupe boutonneux transmises par les tiques

***Rickettsia* spp.**	**Tiques vectrices reconnues ou potentielles**	**Nom de la maladie**	**Caractéristiques cliniques**
R. aeschlimannii	*Hyalomma marginatum marginatum* *Hy. m. rufipes* *Rh. appendiculatus*	Pas de nom spécifique	Fièvre, éruptions maculopapuleuses, escarre
R. africae	*Amblyomma hebraeum* *Am. variegatum* *Am. lepidum*	Fièvre à tique africaine	Fièvre (88 %). Escarres multiples. Adénopathies. Eruption inconstante et souvent vésiculeuse. Plutôt bénigne. 5 % de fièvre d'origine indéterminée dans une étude au Cameroun
R. australis	*Ixodes holocyclus* *I. tasmani*	Typhus du Queensland	Maladie rurale, de juin à novembre. Exanthème vésiculeux (100 %), escarre (65 %), ADP (71 %)
R. conorii caspia	*Rh. Sanguineus* *Rh. pumilio*	Fièvre boutonneuse d'Astrakan	Maladie rurale. Escarre (23 %), exanthème maculo-papuleux (94 %), conjonctivite (34 %)
R. conorii conorii	*Rhipicephalus sanguineus* *Rh. Simus* *Haemaphysalis leachi* *Ha. punctaleachi*	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Maladie urbaine et rurale. Eruption maculo-papuleuse (97 %), escarre le plus souvent unique, atteintes oculaires, formes sévères 5-6 %, potentiellement fatales
R. conorii indica	*Rh. sanguineus*	Indian tick typhus	Escarre rare. Rash souvent purpurique. Formes modérées à sévères
R. conorii israelensis	*Rh. sanguineus*	Fièvre boutonneuse d'Israël	Escarre plus rare que dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne (7 %). Maladie pouvant être sévère
R. honei	*Aponomma hydrosauri* *Am. Cajennense* *I. granulatus*	Fièvre boutonneuse des îles Flinders	Maladie rurale, décembre et janvier. Exanthème (85 %), escarre (25 %), ADP (55 %)
R. honei marmionii	*Ha. novaguineae,* *I. holocyclus*	Fièvre boutonneuse d'Australie	Février à juin. Escarre et/ou exanthème maculopapuleux
R. japonica	*I. ovatus* *Dermacentor taiwanensis* *Ha. Longicornis* *Ha. flava*	Fièvre boutonneuse japonaise	Maladie rurale (cultures de bambous, activités agricoles), avril à octobre. Peut être sévère
R. kellyi	inconnu	Pas de nom spécifique	Un seul cas décrit. Fièvre et éruption maculopapuleuse
R. massiliae	*Rh. Sanguineus* *Rh. Turanicus* *Rh. muhsamae*	Pas de nom spécifique	Exanthème maculopapuleux, escarre, atteintes oculaires possibles
R. monacensis	*I. ricinus* *I. scapularis*	Pas de nom spécifique	Fièvre et exanthème maculopapuleux

•••

Tableau 1. Caractéristiques des rickettsioses du groupe boutonneux transmises par les tiques			
***Rickettsia* spp.**	**Tiques vectrices reconnues ou potentielles**	**Nom de la maladie**	**Caractéristiques cliniques**
R. sibirica mongolitimonae	*Hyalomma* spp. *Rh. pusillus*	Lymphangitis Associated rickettsiosis (LAR)	Peu de cas décrits. Escarre (75 %), exanthème (63 %), ADP (25 %), lymphangite
R. parkeri	*Am.maculatum* *Am. Americanum* *Am. triste*	Pas de nom spécifique	Escarres possiblement multiples, fièvre, éruption maculopapuleuse
R. raoultii	*Dermacentor marginatus* *D. reticulatus*	TIBOLA (Tick-borne lymphadenopathy)	Escarre sur le cuir chevelu, ADP cervicales
R. rickettsii	*D. andersoni* *D. variabilis* *Rhipicephalus sanguineus* *Am. Cajennense* *Am. aureolatum*	Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	Pas d'escarre, fièvre élevée, céphalées, pétéchies, douleurs abdominales, défaillance multiviscérale. Possibles formes graves et fatales sans traitement.
R. slovaca	*D. marginatus* *D. reticulatus*	TIBOLA (Tick-borne lymphadenopathy)	Fièvre et exanthème rares ; escarre sur le cuir chevelu, ADP cervicales

3.2. Le typhus murin

L'incubation du typhus murin est de 7 à 14 jours et l'invasion peut être brutale ou progressive. Le tableau de début associe une fièvre élevée, des céphalées, une asthénie extrême et des myalgies. À la phase d'état, la fièvre est en plateau. Il n'y a pas d'escarre. Un exanthème maculeux ou maculo-papuleux peut apparaître en trois à six jours (jusqu'à 18 jours) ; il est présent dans 50 à 79 % des cas. Certaines autres manifestations cliniques sont possibles : gastro-intestinales, respiratoires, et neurologiques.

3.3. Le typhus épidémique

Après une période d'incubation de 10 à 14 jours, les patients présentent une sensation de malaise avant une apparition brutale de fièvre, céphalées (100 %) et myalgies (70 -100 %). Pendant l'épidémie des années 90 au Burundi, une attitude d'accroupissement due aux myalgies était appelée « sutama » dans la population. D'autres symptômes sont fréquents : nausées, vomissements, anorexie, arthralgies, douleurs abdominales. Une atteinte pulmonaire (bronchite, pneumopathie interstitielle, bronchiolite), une splénomégalie ou une conjonctivite peuvent survenir. Les complications neurologiques (signes d'irritation méningée, confusion, prostration, somnolence, coma, hémiplégie, monoplégie, myélite, névrite) et cardiaques sont fréquentes (80 % des cas) et font la gravité de la maladie. Il n'y a pas d'escarre d'inoculation aux sites de piqûre par les poux. La plupart des patients développent un exanthème maculeux, maculo-papuleux ou pétéchial débutant au tronc et s'étendant aux membres. Sur peau noire, un examen clinique minutieux est indispensable pour le discerner. La face, la paume des mains et la plante des pieds sont en règle épargnées. Une gangrène des extrémités peut se produire dans les cas graves.

3.4. Le typhus des broussailles

L'incubation du typhus des broussailles varie de 5 à 20 jours. La maladie débute brutalement et associe fièvre, céphalées et myalgies. L'examen peut alors noter une petite plaie ou vésicule au lieu d'inoculation, qui deviendra une escarre (présente dans 50 % des cas environ), et qui est drainée par une adénopathie sensible. Le tableau clinique habituel comporte des céphalées, des myalgies, une fièvre élevée supérieure à 39 °C en plateau pendant 10 jours environ et surtout une polyadénopathie généralisée (85 %). On peut noter une escarre (50 %), une injection conjonctivale. En revanche, l'exanthème maculeux ou maculo-papuleux est inconstant (34 %). Il apparaît vers le 3e jour de la maladie, atteint le tronc, les membres et la face, et disparaît vers le 7e jour. Une hépato-splénomégalie peut exister (30 %). Les signes neurologiques peuvent être au premier plan avec une asthénie extrême et parfois une confusion. Un syndrome méningé peut être noté et la ponction lombaire retire un LCR comportant quelques éléments mononucléés. Dans les formes sévères,

il existe des atteintes myocardiques, pulmonaires ou rénales. Une tendance hémorragique et des anomalies de la coagulation jusqu'à la CIVD, peuvent être notées. En dehors des cas sévères, l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. La létalité varie de 0 à 30 % selon le terrain, la localisation géographique et la souche. En zone endémique, on peut être infecté plusieurs fois par des souches différentes ; les formes successives sont en général atténuées. En dehors des cas sévères avec tendance hémorragique, l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. La létalité peut varier de 0 à 30 %.

4. Diagnostic

Le diagnostic des rickettsioses du groupe boutonneux ou du typhus des broussailles est avant tout clinique. Il doit faire débuter le traitement en attendant la confirmation de laboratoire. Le diagnostic de typhus murin, du fait de cette présentation très variable, est très peu souvent évoqué d'emblée, et la maladie est sous diagnostiquée en zone tropicale. Le cadre sera souvent celui d'une « fièvre d'origine indéterminée ». C'est le contexte de misère sociale, de pauvreté et donc de parasitisme par les poux qui doit faire systématiquement évoquer une épidémie de typhus devant toute fièvre épidémique. Un traitement doit être rapidement entrepris afin d'éviter une importante mortalité.

4.1. Signes biologiques non spécifiques

Des anomalies biologiques non spécifiques telles qu'une thrombopénie, une leucopénie, parfois suivies d'une hyperleucocytose, une anémie ou une cytolyse hépatique sont fréquentes. Les rickettsioses du groupe typhus peuvent de plus donner hyponatrémie, cytolyse hépatique, syndrome inflammatoire biologique, voire insuffisance rénale et hypoalbuminémie.

4.2. Signes biologiques spécifiques

La sérologie est la technique le plus utilisée et la plus disponible pour le diagnostic des rickettsioses. Une technique ancienne, le test de Weil et Félix, peu spécifique et peu sensible reste utilisée dans de nombreux cas de fièvre éruptive et continue de l'être, notamment en zone tropicale. Ce test utilise la communauté antigénique des rickettsies avec trois souches de *Proteus* : OX2 (pour les rickettsies du groupe boutonneux), OX19 (pour le groupe typhus) et OXK (pour *O. tsutsugamushi*).

Cependant, l'immunofluorescence (IF) est la technique de référence. Dans tous les cas, la séroconversion peut être tardive. De plus, il existe des réactions croisées entre les rickettsies du même groupe, du même genre, voire entre les rickettsies et des bactéries très différentes. Pour les rickettsioses du groupe boutonneux et du groupe typhus, les kits commerciaux ne testent en général que deux ou trois antigènes (*R. conorii, R. rickettsii, R. typhi*), qui ont des réactions croisées avec les autres bactéries du groupe. Pour le typhus de broussailles, il est nécessaire d'utiliser des antigènes d'au moins 4 souches (en général Karp, Kato, Kawasaki et Gilliam) pour les tests sérologiques.

Des techniques spécialisées sont utilisées, comme le Western blot et l'absorption croisée, dans les centres de références.

La détection moléculaire et l'identification des rickettsies par PCR et séquençage sont sensibles et spécifiques si le plateau technique est disponible. Ces techniques peuvent être utilisées à partir du sang, de biopsies cutanées (l'escarre étant la pièce de choix), et même d'écouvillonnage d'escarre avec un écouvillon de coton frotté sur l'escarre. Cette dernière procédure a permis en 2010 et 2011, de diagnostiquer des cas de FBM et de fièvre à tique africaine, à partir d'écouvillonnage fait en zone endémique et envoyés au Centre National de Référence à Marseille.

Enfin, bien que l'isolement en culture cellulaire des rickettsies reste le *gold standard* du diagnostic des rickettsioses, cette technique n'est disponible que dans les laboratoires de références de niveau de sécurité biologique 3.

Des signes évocateurs et le contexte épidémiologique sont suffisants pour débuter un traitement avant la confirmation diagnostique. Celle-ci sera obtenue en général par deux prélèvements sérologiques à 10-15 jours d'intervalle, parfois plus. Le diagnostic moléculaire ou l'isolement en culture seront justifiés dans les formes graves, atypiques ou dans des zones où il n'avait pas jusque là été décrit de rickettsiose. Des scores diagnostiques ont été récemment proposés pour le diagnostic des rickettsioses du groupe boutonneux.

Enfin, les arthropodes peuvent être utilisés comme outils diagnostiques ou épidémiologiques. Idéalement, ils sont envoyés vivants au laboratoire. Par exemple, pour les tiques, un tube aéré fermé par du coton légèrement humide est suffisant. Ils peuvent également être envoyés dans un centre spécialisé, congelés, réfrigérés ou à défaut dans de l'alcool. Il faut éviter de les mettre dans du formol ou du liquide de Bouin. Les techniques de coloration, de culture, d'immunodétection ou les techniques moléculaires peuvent être utilisées selon le mode de conservation. Par exemple, des poux morts envoyés par la poste au Centre National de Référence à Marseille ont permis, par biologie moléculaire, de confirmer et suivre les épidémies de typhus épidémique dans des camps de réfugiés au Burundi à la fin des années 90.

5. Traitement. Évolution

Une antibiothérapie empirique doit être prescrite devant toute suspicion de rickettsiose, avant la confirmation diagnostique. Les tétracyclines sont le traitement de référence pour toutes les rickettsioses (doxycycline 200 mg/j chez l'adulte). En cas de forme sévère, elles peuvent même être utilisées, en l'absence de tout autre traitement, chez l'enfant (doxycycline : 2,2 mg/kg/12 h jusqu'à 45 kg ; maximum de 100 mg/12 h). Dans beaucoup de régions du monde, le chloramphénicol (500 mg/6 h chez l'adulte ; 50-75/mg/kg/j chez l'enfant) ou le thiamphénicol sont largement utilisés comme traitement empirique car leur large spectre inclut d'autres maladies sévères, telles qu'une infection invasive à méningocoque ou, dans une moindre mesure, la fièvre typhoïde, qui peuvent ressembler à une forme sévère de rickettsiose.

Une dose orale unique de 200 mg de doxycycline est très efficace dans le typhus épidémique, le typhus murin et la fièvre boutonneuse méditerranéenne en dehors des formes graves. Dans les autres rickettsioses, la durée du traitement n'est pas codifiée (1 à 7 jours selon l'évolution, ou 3 à 5 jours après l'apyrexie). Cependant pour le typhus de broussailles, le traitement doit être de 7 jours. Des souches résistantes ont été isolées en Thaïlande.

Pour les rickettsioses du groupe boutonneux, l'alternative à la doxycycline, notamment chez la femme enceinte ou le jeune enfant, est la josamycine (3 g/j chez l'adulte ou 50 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 7 jours. Les nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) ont été proposés dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le typhus de broussailles. L'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée.

6. Prévention

Actuellement, il n'y a aucun vaccin disponible pour prévenir les rickettsioses, y compris le typhus épidémique. Celui-ci avait été développé dans le passé mais le traitement antibiotique étant très efficace, le vaccin n'a pas été considéré comme une priorité.

La meilleure prévention consiste à éviter les piqûres d'arthropodes et passe par l'utilisation de répulsifs à base de DEET (N,N-Diéthyl-m-toluamide, 15 à 30 %) sur la peau exposée, et par le traitement des vêtements par des acaricides de contact (efficaces jusqu'à plusieurs semaines) à base de perméthrine. Ce système est notamment utilisé par de nombreuses armées à travers le monde pour protéger les soldats. Toute tique trouvée attachée peut être retirée avec une pince spécialisée ou de type pince à épiler, suivi d'une désinfection superficielle à l'alcool. Tout « traitement » préalable d'une tique attachée (éther, pétrole, colle, etc.) est à proscrire. En l'absence de signe clinique, il n'y a pas d'indication à débuter une antibiothérapie préventive.

Concernant les poux de corps, l'éradication est la seule stratégie de lutte. La méthode la plus simple pour se débarrasser des poux de corps est de changer complètement de vêtements. D'autres mesures, comme leur lavage avec de l'eau chaude (> 50 °C), peuvent être efficaces. Dès qu'ils sont secs, ils peuvent être à nouveau portés. Une autre méthode encore plus rapide, qui a l'avantage de réduire le risque de réinfestation par les poux, est le saupoudrage des vêtements avec de la poudre de DDT à 10 %, de malathion à 1 % ou de perméthrine à 1 %. Cependant, les poux sont susceptibles de développer une résistance au DDT, au malathion et au lindane.

L'efficacité thérapeutique de l'ivermectine administrée par voie orale pour éradiquer les poux a été rapportée.

La chimioprophylaxie du typhus des broussailles par prise unique de doxycycline (200 mg) avait été proposée et semblait efficace pour des militaires en Asie du Sud-Est. On ne sait pas si la chimioprophylaxie quotidienne du paludisme par la doxycycline, quand elle est indiquée, protège contre les rickettsioses.

Recommandations aux voyageurs

Les rickettsioses sont rapportés comme la 3e cause de fièvre au retour de voyage tropical.

La fièvre à tique africaine est la plus fréquente notamment au retour de safari dans le sud de l'Afrique.

Les fièvre d origine indéterminée au retour de voyage doivent faire recherche une rickettsiose du groupe boutonneux ou un typhus murin.

La prévention repose sur la protection antivectorielle.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – Centre National de Référence pour les Rickettsioses :
http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=100&titre=diagnostic-d-une-rickettsiose

Fièvre Q

1. Épidémiologie

La fièvre Q est une zoonose systémique causée par *Coxiella burnetii*. Cette bactérie peut infecter l'homme. La primo-infection est dénommée fièvre Q aiguë quand elle est symptomatique. Dans de rare cas, la bactérie peut échapper au contrôle immunitaire et donner des infections focalisées persistantes potentiellement mortelles. La désignation fièvre Q (Query pour « bizarre ») a été faite en 1935 suite à une épidémie de maladie fébrile dans un abattoir du Queensland, en Australie. *C. burnetii*, agent potentiel de bioterrorisme (classe B du CDC), a une distribution mondiale, y compris dans les zones tropicales.

La fièvre Q est une zoonose mondiale et les humains sont des hôtes accidentels. Le réservoir comprend les mammifères, les oiseaux et les arthropodes (principalement tiques). Les sources les plus couramment identifiés d'infection humaine sont les animaux de ferme, comme les bovins, les moutons et tout particulièrement les chèvres. Les mammifères infectés excrètent *C. burnetii* dans les urines, les fèces, le lait mais la transmission se fait principalement à partir des produits de parturition. L'exposition de l'homme est le résultat de l'inhalation d'aérosols contaminés à partir de ces produits de parturition (placenta, liquide amniotique) de bétail infecté. L'exposition professionnelle est une forme courante d'acquisition. La transmission peut également survenir par la consommation de lait cru, par voie transplacentaire, *via* une exposition au sang ou par voie sexuelle. L'exposition au sol et à l'eau stagnante a également été postulée comme une source possible d'infection dans les zones tropicales.

La répartition géographique de la fièvre Q est mondiale. Comme la présentation clinique est non spécifique, l'identification des cas dépend de la connaissance de la maladie et de la disponibilité d'un laboratoire de référence. C'est pourquoi les chiffres d'incidence de la maladie varient considérablement. Dans le sud de la France, l'incidence de la fièvre Q aiguë est d'environ 50 cas pour 100 000 personnes par an, soit environ 1 cas d'endocardite liée à la fièvre Q pour 1 000 000 de personnes par an. En Europe, les cas de fièvre Q aiguë se produisent plus fréquemment au printemps et en début d'été. Des épidémies de grande ampleur de fièvre Q ont été rapportées dans plusieurs pays en Europe et Amérique du Nord. Les cas et les épidémies sont probablement sous-estimés dans les pays tropicaux aux ressources de laboratoire limitées.

Il a été rapporté en 1955 que la fièvre Q existait au moins dans 51 pays dans le monde et est donc responsable d'un nombre non négligeable de cas de fièvres importées dans les pays occidentaux par des voyageurs au retour de pays tropicaux, surtout en cas d'exposition à des animaux de ferme infectés. En zone tropicale et subtropicale, la fièvre Q semble ubiquitaire bien que sa prévalence soit très variable d'une région à l'autre au sein d'un même pays dépendant essentiellement de la présence de troupeaux de bovins et caprins infectés (tableau 1). Enfin, chez les militaires, la transmission semble être essentiellement le fait du contact avec de la paille ou du foin contaminé et a concerné récemment des militaires au retour d'Irak et d'Afghanistan.

Tableau 1. Répartition des cas rapportés en zone tropicale et subtropicale*	
Pays	
Afrique	
Algérie	Epidémie chez des militaires
Burkina-Faso	Fièvre au retour
Canaries (îles)	Fièvre au retour
Côte d'ivoire	Fièvre au retour
Libye	Epidémie chez des militaires
Mali	Séroprévalence humaine de 40 %
Maroc	Fièvre au retour
Mozambique	Fièvre au retour
Niger	Série de cas aigus et 1 endocardite
Kenya	Fièvre au retour
Tchad	Séroprévalence humaine < 1 % mais séroprévalence > 70 % chez les chameaux
Tunisie	Séroprévalence humaine de 26 %
Sénégal	Fièvre au retour
Zambie	Séroprévalence humaine entre 3 et 12 %
Amérique	
Brésil	Série de 16 cas, séroprévalence inférieure à 5 %
Guyane française	Fièvre au retour, parmi les 3 premières causes de pneumopathies diagnostiquées
Panama	Fièvre au retour
Venezuela / République dominicaine	Fièvre au retour
Asie	
Afghanistan	Deuxième cause de maladie fébrile non diagnostiquée chez les militaires britanniques
Bhoutan	Fièvre au retour
Chine	Série de cas
Inde	Sérologie et PCR positive chez 25 % des femmes présentant des avortements à répétition
Irak	Fièvre au retour chez un militaire
Iran	Séroprévalence de 45 % dans les troupeaux bovins
Taiwan	Cas autochtones
Océanie	
Australie	Pays de la découverte de la maladie, circulation active de la bactérie
Philippines	Fièvre au retour

* Kaplan a rapporté en 1955 que *Coxiella burnetii* était présent dans 51 pays excepté la Nouvelle Zélande. Les cas de ce tableau sont ceux rapportés après l'étude de Kaplan

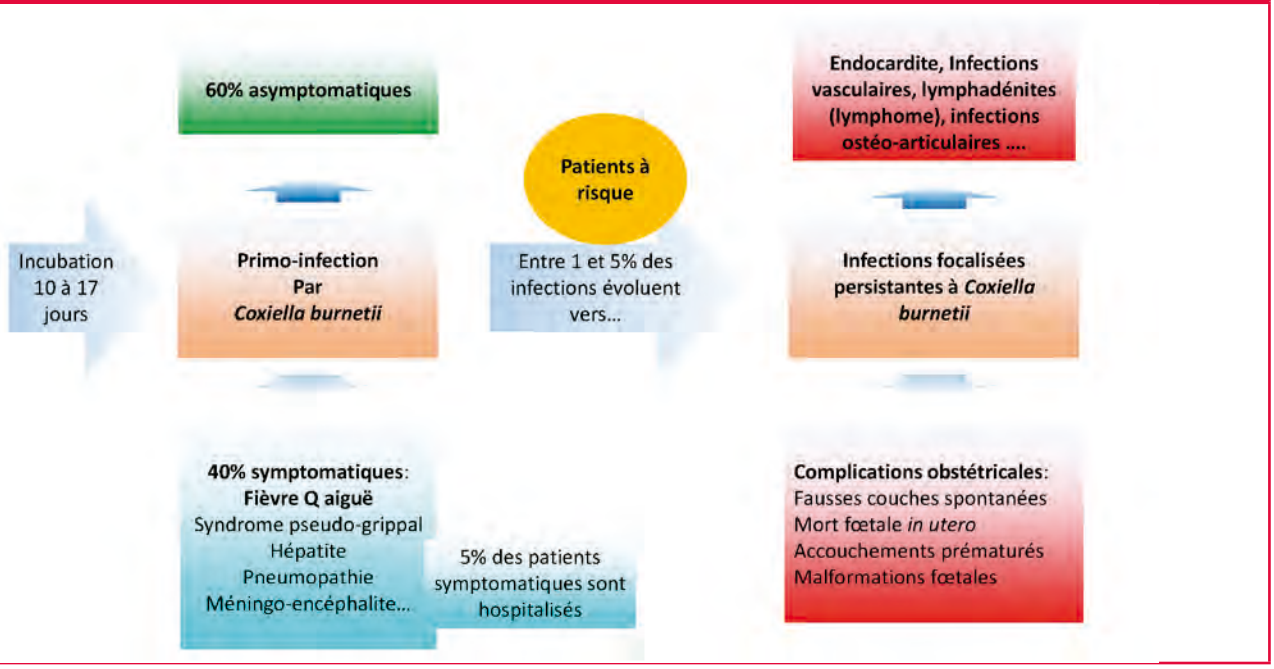
2. Physiopathologie

Coxiella burnetii est une petite bactérie (de 0,3 à 1 micron), polymorphe, possédant une membrane semblable aux bactéries à Gram négatif, colorable par la méthode de Gimenez. Alors que précédemment classée comme une *Rickettsia*, *C. burnetii* a été placé dans la subdivision gamma des protéobactéries, la rapprochant plus des *Legionella* et *Francisella* que des *Rickettsia*. *Coxiella burnetii* a un certain nombre de caractéristiques distinctives, y compris un processus de pseudo-sporulation qui protège la bactérie dans l'environnement extérieur où elle peut survivre pendant de longues périodes. Chez les mammifères, la cellule hôte habituelle de *C. burnetii* est le macrophage qui est incapable de tuer la bactérie. Une autre caractéristique importante de *C. burnetii* est sa variation antigénique, appelée variation de phase.

3. Clinique

Environ la moitié des personnes infectées par *C. burnetii* sont asymptomatiques et seulement 2 % seront hospitalisés (figure 1). L'infection est plus souvent symptomatique chez les adultes par rapport aux enfants, et chez les hommes par rapport aux femmes. Les infections focalisées persistantes à *C. burnetii* sont définies comme des infections qui durent plus de 6 mois et surviennent chez 5% des patients après la primo-infection.

Figure 1. Histoire naturelle de l'infection par *Coxiella burnetii*



3.1. Infection aiguë

La période d'incubation est d'environ 20 jours. Trois présentations cliniques sont habituellement rencontrées :

1. La plus fréquente est une maladie limitée à un syndrome pseudo-grippal. Le début est généralement brutal avec une forte fièvre (40 °C), une asthénie, des céphalées et des myalgies ;
2. La pneumonie est très fréquente et les patients présentent habituellement une toux non productive, de la fièvre et des anomalies auscultatoires minimes.
   Des cas de détresse respiratoire aiguë ont été rapportés et un épanchement pleural peut être présent. L'aspect en radiographie pulmonaire n'est pas spécifique et peut ressembler à une pneumonie virale ou atypique, comme celle provoquée par *Mycoplasma* ;
3. L'hépatite est aussi une manifestation commune et peut être minime, modérée ou sévère. L'ictère est rarement présent. L'infection aiguë peut se manifester comme une hépatite granulomateuse (photo 1).

D'autres manifestations de la fièvre Q aiguë comprennent un rash maculopapuleux ou une éruption purpurique, une péricardite, une myocardite, une gastroentérite, une méningite aseptique associée ou pas

à une encéphalite. La cholécystite aiguë alithiasique a été rapportée, comme des cas d'uvéites ou de névrite optique ainsi que d'autres atteintes rares spécifiques d'organes associées à des manifestations immunologiques (thyroïdite, …). Des atteintes spécifiquement associées aux anticorps anti-phospholipides ont été rapportées (endocardite aiguë, thrombose...).

3.2. Infections focalisées persistantes

Les infections focalisées persistantes peuvent se développer insidieusement des mois ou des années après la maladie aiguë, en particulier chez les patients immunodéprimés et chez ceux avec des comorbidités importantes. Il s'agit principalement des endocardites et moins fréquemment des anévrismes mycotiques vasculaires ou des infections de prothèse vasculaire, toutes ces formes étant associées à un pronostic sévère. Les autres infections focalisées persistantes comprennent l'atteinte ostéo-articulaire et une hépatite isolée, éventuellement compliquée par la fibrose hépatique et la cirrhose. En dehors des endocardites et des infections vasculaires, la tomographie par émission de positron a permis d'identifier de plus en plus de lymphadénites chroniques (dont quelques rares cas évoluent vers un lymphome) et d'infections ostéo-articulaires.

Le diagnostic des endocardites et des infections vasculaires à *C. burnetii* repose sur des critères récemment actualisés (Raoult Didier, Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus, J Infect. 2012 Aug;65(2):102-8).

Chez les patients ayant une maladie valvulaire cardiaque, en particulier une prothèse valvulaire, une valve aortique bicuspide ou un prolapsus valvulaire mitral, la fièvre Q aiguë entraine une endocardite chez environ 40 % des patients, sauf si un traitement approprié est institué. Certains patients qui développeront une endocardite à *C. burnetii* ont une valvulopathie pré-existante cliniquement silencieuse et non diagnostiquée. En conséquence, un dépistage échocardiographique est justifié chez les patients atteints de fièvre Q aiguë. La fièvre est souvent la manifestation prédominante de l'endocardite mais l'infection peut entraîner une insuffisance cardiaque ou une embolie artérielle.

Pendant la grossesse, la fièvre Q est le plus souvent asymptomatique, mais elle peut entraîner des complications obstétricales comme l'avortement spontané, le retard de croissance, la mort fœtale *in utero*, l'oligoamnios, l'accouchement prématuré et des malformations foetales.

Chez les enfants, la fièvre Q aiguë est souvent asymptomatique. L'endocardite peut survenir chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale ou chez ceux qui ont une valvulopathie rhumatismale.

4. Diagnostic

4.1. Signes biologiques non spécifiques

Les résultats de laboratoire au cours de la fièvre Q aiguë ne sont pas spécifiques et comprennent une hyperleucocytose (25 %), une thrombopénie (25 %) ou des enzymes hépatiques élevées (85 %). Des auto-anticorps sont fréquemment trouvés dans la fièvre Q bien que leur signification soit encore inconnue.

4.2. Signes biologiques spécifiques

La Polymerase Chain Reaction (PCR) a été employée avec succès pour détecter l'ADN dans des cultures cellulaires et dans des échantillons cliniques. En outre, la PCR est utile à la confirmation du diagnostic sérologique des infections focalisées persistantes de la fièvre Q chez les patients qui ont une élévation persistante des Ig G de phase I.

L'isolement de *C. burnetii* en culture doit être effectué en laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 en raison du risque d'infections liées au laboratoire. La technique de culture en tube-bijoux ou shell-vial est la meilleure technique et la plus simple, permettant l'isolement de *C. burnetii* à partir de sang ou de tissus, y compris des valves cardiaques.

Le test d'immunofluorescence (IFI) évaluant les IgG, IgM et IgA contre les antigènes de phase I et phase II est actuellement la méthode de référence utilisée pour le diagnostic sérologique des patients atteints de fièvre Q. En phase II, des taux d'IgG ≥ 200 et IgM ≥ 50 sont révélateurs d'une infection récente alors que des taux IgG de phase I > 800 suggèrent une infection chronique. Plus le taux d'IgG de phase I est élevé, plus la probabilité d'être en présence d'une infection chronique est élevée. La persistance de niveaux élevés d'anticorps de phase I six mois après la fin du traitement ou la réascension des titres d'anticorps préalablement

décroissants peuvent signaler le développement d'une infection chronique. La surveillance sérologique doit être effectuée au moins six mois après la fièvre Q aiguë, surtout chez les immunodéprimés, les femmes enceintes et les personnes ayant une valvulopathie ou une anomalie vasculaire qui sont plus à risque d'évolution vers une infection focalisée persistante.

Coxiella burnetii peut être identifiée par analyse immunohistochimique des valves réséquées ou des biopsies de foie en utilisant un anticorps monoclonal et une contre-coloration à l'hématoxyline (photos 1 et 2).

Photo 1. Atteinte hépatique granulomateuse au cours de la fièvre Q aiguë
(Dr Hubert LEPIDI)

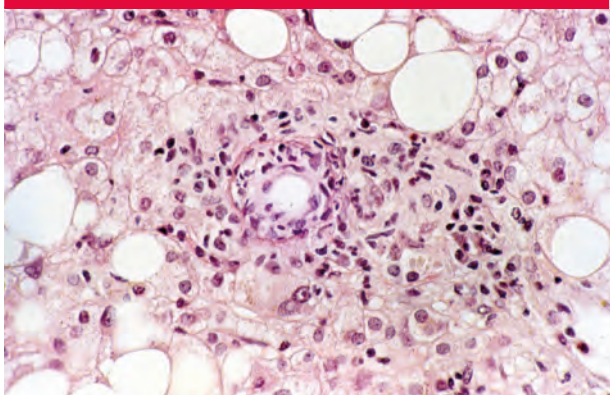
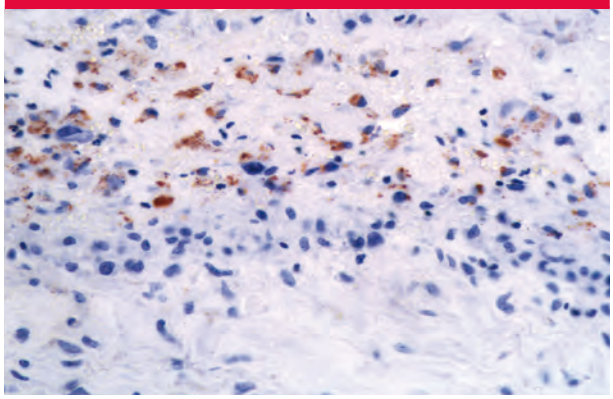


Photo 2. Endocardite chronique à *Coxiella burnetii* révélée par l'immunohistochimie d'une valve cardiaque réséquée
(Dr Hubert LEPIDI)



4.3. Diagnostic différentiel

De nombreuses infections peuvent se manifester de façon similaire à la fièvre Q, y compris *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. et *Leptospira* spp., ou des infections virales telles que celles causées par les virus Epstein-Barr, le cytomégalovirus, les virus des hépatites et le VIH. En plus de *C. burnetii*, les agents responsables d'endocardite à « culture négative » comprennent *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei, Abiotrophia elegans, Mycoplasma hominis* et *Legionella pneumophila*.

5. Traitement et évolution

Le traitement de la fièvre Q aiguë doit cibler uniquement les patients symptomatiques au moment du diagnostic. La doxycycline (100 mg PO deux fois par jour pendant 14 à 21 jours) est recommandée pour une fièvre Q aiguë symptomatique. Les fluoroquinolones et les macrolides récents peuvent être utiles en clinique et peuvent être considérés comme des agents de deuxième ligne.

Chez les patients porteurs d'une valvulopathie sous-jacente et présentant une fièvre Q aiguë, les experts suggèrent que l'hydroxychloroquine devrait être utilisée en combinaison avec la doxycycline pendant 12 mois. Ce régime prescrit précocément empêche le développement d'une endocardite dans 100% des cas chez ces patients à risque.

Le traitement des femmes enceintes infectées par la fièvre Q est difficile. De nombreux médicaments utilisés pour traiter la fièvre Q sont contre-indiqués pendant la grossesse (par exemple la doxycycline ou les fluoroquinolones). L'utilisation du cotrimoxazole pendant au moins 5 semaines diminue le risque d'infection du placenta, de complications obstétricales et le risque d'infection chronique chez la mère.

Les patients souffrant d'une endocardite de la fièvre Q doivent être traités pendant une période prolongée (minimum de 18 mois pour les valves natives et 24 mois pour les valves prothétiques) avec une association d'hydroxychloroquine et de doxycycline. La durée du traitement doit être guidée par l'existence d'une diminution du titre sérologique, mais ne devrait pas être prolongée plus de trois ans.

Aucun protocole fiable antibiotique ne peut être recommandé pour les enfants. La doxycycline doit être prescrite lorsque la vie de l'enfant est en danger.

6. Prévention

Un vaccin humain (Q-VAX™) est commercialisé en Australie mais n'est pas disponible ailleurs. La prévention repose essentiellement sur la limitation de l'exposition à des animaux infectés et à leurs produits, en particulier placentaires. Ces mesures s'appliquent particulièrement aux personnes à risque d'infection chronique que sont les patients porteurs de valvulopathie cardiaque, les immunodéprimés et les femmes enceintes. Le dépistage des troupeaux positifs est un enjeu important de santé publique dans le contrôle et la prévention des épidémies.

Recommandations aux voyageurs

La fièvre Q est une cause émergente de fièvre au retour de voyage.

Elle est difficile à évoquer d'emblée du fait de sa symptomatologie peu spécifique.

Elle doit être recherchée devant une fièvre d'origine indéterminée, une hépatite ou une pneumopathie au retour de voyage.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Centre Collaborateur OMS pour les rickettsioses et autres maladies bactériennes transmises par les vecteurs :
http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=99&titre=diagnostic-de-la-fievre-q
http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=107&titre=le-traitement-de-la-fievre-q

Bartonelloses

Les bartonelloses sont dues à des bactéries du genre *Bartonella*, qui appartiennent au groupe alpha 2 des *Proteobacteria*. Les *Bartonella* sont des petits bacilles Gram négatifs, légèrement incurvés, aérobies, mesurant 1 à 2 microns, catalase et oxydase négatives. Elles ressemblent aux rickettsies par leur morphologie et leurs propriétés de coloration, et certaines espèces étaient classées auparavant parmi les rickettsies. Cependant, elles sont intracellulaires facultatives et ont un tropisme intra-érythrocytaire. Elles sont cultivées sur géloses additionnées de 5 % de sang de mouton ou de lapin, incubées à 37 °C dans une atmosphère enrichie en CO_2. Les colonies apparaissent après 9 à 15 jours d'incubation ; le délai de croissance peut atteindre 45 jours.

Jusqu'en 1993, le genre *Bartonella* comprenait une seule espèce : *Bartonella bacilliformis*, agent de la maladie de Carrion. Depuis, d'autres *Bartonella* pathogènes pour l'homme ont été décrites : *B. henselae* (ex *Rochalimaea henselae*), agent notamment de la maladie des griffes du chat, et *B. quintana* (ex *Rochalimaea quintana* ; ex. *Rickettsia quintana*), agent de la fièvre des tranchées. En 2012, le genre *Bartonella* est composé de plus de 20 espèces validées dont 10 sont susceptibles d'être pathogènes pour l'homme.

1. Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*)

1.1. Épidémiologie

Bartonella henselae est une des principales bactéries responsables de la maladie des griffes du chat ou lymphogranulomatose bénigne d'inoculation, une des zoonoses les plus répandues à travers le monde. De distribution ubiquitaire, des cas d'infections humaines à *B. henselae* ont été rapportés sur la plupart des différents continents : Amérique du Nord, Australie, Asie, Europe.

Les puces de chats, *Ctenaephalides felis*, sont responsables de la transmission de *B. henselae* au sein de la population féline, principal réservoir de la bactérie (plus particulièrement les chatons âgés de moins d'un an).

La maladie se répartit géographiquement selon un gradient de distribution nord-sud, la prévalence de *B. henselae* étant plus importante dans les pays chauds et tempérés. L'infection chez le chat se traduit par une bactériémie, généralement asymptomatique mais persistante. La proportion de chats bactériémiques dans les pays au climat chaud et humide, comme aux Philippines peut atteindre environ 60 %. *B. henselae* a également été isolée de félin sauvage en Afrique. La bactérie présente un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales, d'où la persistance d'une bactériémie intra-érythrocytaire chez le chat. Selon le terrain de son hôte humain, *B. henselae* est responsable de différents tableaux cliniques.

Le mode de transmission du chat à l'homme est direct par griffures ou morsures de chats et plus rarement par l'intermédiaire des puces, *Ctenaephalides felis*. Ce dernier mode de transmission n'a pas encore été clairement établi. Ce ne sont pas directement les piqûres de puces qui sont infestantes mais leurs fèces. La bactérie présente dans leurs déjections est déposée sur les poils de l'animal lors du repas sanguin et pénètre ensuite dans l'organisme de celui-ci, si présence de traumatisme cutané ou de lésion de grattage. Les puces jouent ainsi un rôle indirect en accroissant le réservoir félin et donc le risque de transmission à l'homme. De rares cas de transmission par des tiques sont aussi décrits. La bactérie présente un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales, d'où la persistance d'une bactériémie intra-érythrocytaire chez le chat.

1.2. Physiopathologie

Pour la maladie des griffes du chat, c'est la réponse immunitaire de l'hôte qui est à l'origine d'adénopathies et de granulomes. En effet, *B. henselae* est retrouvé majoritairement dans les macrophages au sein des ganglions lymphatiques, au niveau du centre germinatif des follicules, dans les suppurations et dans les zones nécrotiques. Toutefois la bactérie ne semble plus viable au niveau des aires ganglionnaires, ce qui explique pourquoi l'ADN de la bactérie est fréquemment retrouvé par PCR mais que les cultures de ganglions restent stériles.

L'endocardite (voir *Autres Manifestations des Bartonelloses*) fait suite le plus souvent à une bactériémie. Elle est beaucoup plus fréquente chez les patients présentant une valvulopathie préexistante, car les bactéries se fixent alors sur les végétations extra-cellulaires. Chez l'immunodéprimé, la bactérie est responsable de

lésions vasculaires prolifératives reposant sur deux mécanismes principaux : l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et la stimulation de l'angiogénèse par un processus multifactoriel qui tend à accroitre la sécrétion du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, sécrété par les cellules endothéliales ainsi que par les lymphocytes et macrophages recrutés sur le site de l'infection. Cependant, la présence et la persistance de ces néo-vaisseaux nécessitent la viabilité de la bactérie au sein des lésions ; ils ne peuvent maturer convenablement si celle-ci est éradiquée. Les bactéries sont également capables de limiter la phagocytose par interaction avec les macrophages

1.3. Clinique

La maladie des griffes du chat est le plus souvent bénigne et d'évolution spontanément favorable. Elle touche particulièrement les enfants et les jeunes adultes. On retrouve parfois des lésions cutanées au site d'inoculation, 3 à 10 jours après la contamination. Ces lésions évoluent successivement par une phase vésiculeuse, érythémateuse et papuleuse (pustuleuse ou nodulaire dans de rares cas). Puis une lymphadénopathie régionale apparaît dans le territoire de drainage lymphatique à proximité du site d'inoculation. La taille des ganglions varie de 1 à 5 cm, pouvant atteindre parfois 8 à 10 cm. Une suppuration locale est présente dans 10 % des cas. Leur localisation est le plus souvent axillaire, épitrochléenne, cervicale, supraclaviculaire ou submandibullaire. Un seul ganglion est touché dans 85 % des cas. Les adénopathies régressent spontanément en 1 à 4 mois, mais peuvent dans de rares cas persister plusieurs années. Dans 5 à 9 % des cas, des formes atypiques sont observées : fièvre récurrente, endocardite, forme systémique avec fièvre et atteinte viscérale (granulomes hépato-spléniques), de même que des atteintes neurologiques (myélites, encéphalites), ostéo-articulaires (ostéomyélites), ophtalmiques (uvéites, neurorétinites, nodules choroïdiens, kératites disciformes) et pulmonaires.

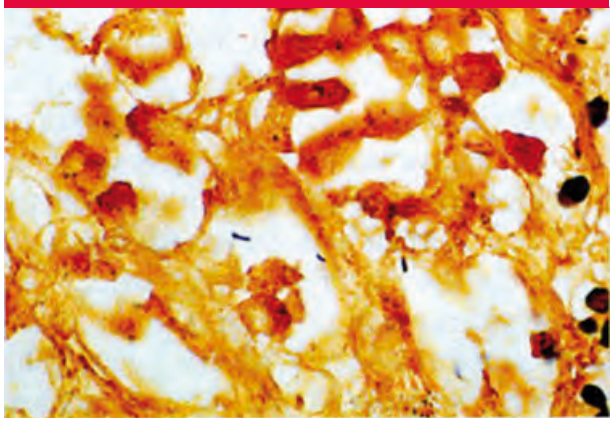
1.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la clinique et le contexte épidémiologique. Il est confirmé par la sérologie, l'isolement à partir du sang, du pus ganglionnaire, du tissu de la biopsie cutanée ou hépatique, et enfin par la détection par biologie moléculaire de fragment de gène de la bactérie.

Il existe différentes techniques de sérologie pour le diagnostic des bartonelloses, dont les plus utilisées sont l'immunofluorescence indirecte et les techniques immuno-enzymatiques. La sensibilité des techniques varie d'environ 100 % à moins de 30 % selon la technique utilisée pour la préparation des antigènes.

Les *Bartonella* sont des bactéries fastidieuses à cultiver. De ce fait, la culture sur gélose et la culture cellulaire sont réalisées en parallèle pour obtenir un résultat optimal. Les méthodes de biologie moléculaire (PCR), spécifiques et rapides, contribuent beaucoup au diagnostic, notamment à partir de ponctions ganglionnaires ou de prélèvements biopsiques tels que des biopsies ganglionnaires, hépatiques, spléniques, cutanées, sur valves cardiaques ou encore sur sang total. La coloration de Warthin-Starry ou mieux l'immunohistochimie peut mettre en évidence les bactéries au sein de tissus infectés (photo 1). Les vecteurs peuvent être un outil diagnostique par identification des bactéries par biologie moléculaire.

Photo 1. Biopsie du foie : bacilles extra cellulaires à la coloration de Warthin-Starry évoquant une bartonellose



1.5. Traitement. Évolution

Dans la maladie des griffes du chat, le traitement antibiotique a peu d'influence et la sensibilité *in vitro* est mal corrélée avec une efficacité clinique mal démontrée. Une antibiothérapie n'est donc pas justifiée systématiquement. Si l'adénopathie est suppurative, une aspiration de la collection purulente à l'aiguille est une bonne alternative. Néanmoins, l'antibiothérapie s'avère nécessaire dans 5 à 14 % des cas, chez les patients présentant des formes compliquées, disséminées de la maladie ou chez ceux présentant un terrain d'immunodépression. Dans les atteintes hépatiques et les fièvres prolongées de l'enfant, des données, certes limitées, suggèrent l'utilisation de rifampicine pendant 10 à 14 jours. L'ajout de gentamicine, azithromycine ou triméthoprime-sulfaméthoxazole a été conseillé.

1.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. Il est proposé de traiter les chats infectés et de contrôler l'infestation des chats par les puces.

2. Fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*)

2.1. Épidémiologie

La fièvre des tranchées est due à *Bartonella quintana*. Son nom a été donné par les médecins de l'armée anglaise pendant la première guerre mondiale. La maladie était caractérisée par une fièvre avec rechute 5 jours plus tard et des douleurs sévères et persistantes des jambes. McNee *et Coll* ont été les premiers à suggérer le rôle des poux dans la transmission. En 1939, Sparrow a montré la présence de *B. quintana* dans des poux de corps nourris sur des patients présentant une fièvre ressemblant à la fièvre des tranchées. Le réservoir naturel de *B. quintana* est vraisemblablement l'homme. En effet, l'infection peut persister longtemps après la disparition de tous les signes cliniques de la maladie. De plus, des patients complètement asymptomatiques, mais ayant une bactériémie chronique, ont été observés. On pense que la fièvre des tranchées a affecté 1 million de personnes pendant la première guerre mondiale. Pendant les deux guerres mondiales, des épidémies ont été rapportées essentiellement en Russie et en Europe centrale. Un cas a été diagnostiqué en Algérie en 1945 et la maladie a été également rapportée en Egypte, en Ethiopie, au Japon, en Chine et au Mexique. Plus récemment, les infections à *B. quintana* ont été observées parmi la population des personnes sans domicile fixe des villes industrialisées du monde développé. La fièvre des tranchées est transmise à l'homme par le pou du corps *Pediculus humanus humanus* (syn. *Pediculus humanus corporis*) qui ne survit que sur les vêtements au contact de l'homme et profite du froid et du manque d'hygiène pour se multiplier (guerres, catastrophes, camps de réfugiés). Le pou de corps est probablement un vecteur non spécifique car *B. quintana* a été retrouvée dans des puces de chats. Des modèles expérimentaux ont montré que les puces de chat *Ctenocephalides felis*, mais aussi les punaises de lit, pouvaient être des vecteurs compétents pour *B. quintana*. Le réservoir unique est l'homme. Le diagnostic différentiel est le typhus épidémique qui partage le même vecteur.

2.2. Physiopathologie

L'infection des êtres humains se fait probablement par les déjections des poux infectés où *B. quintana* survit très bien et peut rester infectieuse. *B. quintana* est phagocytée par les cellules endothéliales *in vitro*. Elle est présente à l'intérieur des cellules dans des vacuoles. L'association des *Bartonella* avec une néovascularisation et la régression des lésions quand des agents antimicrobiens sont administrés suggèrent que les microorganismes eux-mêmes stimulent l'angiogénèse.

2.3. Clinique

La fièvre des tranchées est la primo infection à *B. quintana*. La période d'incubation s'étend entre 15 et 25 jours. L'incubation varie de 15 à 25 jours. Chez l'immunocompétent l'infection se traduit le plus souvent par des bactériémies chroniques asymptomatiques. Dans les cas symptomatiques, le début est en général aigu et caractérisé par une fièvre associée à des céphalées et des douleurs pré-tibiales. La fièvre évolue par récurrences de 5 (fièvre quintane) à 8 jours, la durée des accès étant variable. Il existe des formes graves éventuellement mortelles, notamment en cas d'endocardite. *B. quintana* a été rendue responsable de la fièvre des tranchées, de bactériémies chroniques, d'endocardites, de l'angiomatose bacillaire et de fièvres indifférenciées chez les sujets infectés par le VIH (voir « Autres manifestations des bartonelloses »).

2.4. Diagnostic

Voir « Maladie des griffes du chat ». Les vecteurs peuvent être un outil diagnostique. Par exemple, des poux morts envoyés par la poste au Centre National de Référence à Marseille, ont permis par biologie moléculaire, de confirmer la circulation de *B. quintana* dans des camps de réfugiés au Burundi à la fin des années 90.

2.5. Traitement. Évolution

Dans la fièvre des tranchées et les autres infections à *B. quintana*, les rechutes sont le principal problème thérapeutique. Les patients ayant une bactériémie aiguë ou chronique à *B. quintana* peuvent être traités avec de la gentamicine (3 mg/kg du poids corporel en IV, une fois par jour) pendant les 14 premiers jours, associée à de la doxycycline (200 mg par jour) pendant 28 jours. Les bactériémies pauci symptomatiques et persistantes à *B. quintana* devront être traitées avec de la doxycycline pendant 4 semaines, associée à de la gentamicine pendant 14 jours pour prévenir une endocardite. L'endocardite sera traitée pendant au moins 6 semaines avec une combinaison d'antibiotiques utilisant un aminoside, la gentamicine, associée à une béta-lactamine, de préférence la ceftriaxone ou l'amoxicilline, avec ou sans doxycycline. Le traitement de choix de l'angiomatose bacillaire est l'érythromycine *per os* (500 mg, 4 fois par jour) pendant 3 mois. La doxycycline pourrait être utilisée.

2.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. La prévention passe par la lutte contre les poux et la pauvreté (voir « Typhus épidémique »).

3. Maladie de Carrion : fièvre de Oroya et verruga peruana (*Bartonella bacilliformis*)

3.1. Épidémiologie

La maladie de Carrion est due à *B. bacilliformis*. La répartition est limitée à certaines vallées du versant occidental de la Cordillère des Andes, entre 500 et 3200 m d'altitude, principalement au Pérou, mais aussi en Equateur et en Colombie. Elle y est strictement localisée dans des zones aux caractéristiques d'environnement particulières, les « quebradas », défilés profonds peu ventés, chauds et irrigués par des cours d'eau calmes. La maladie de Carrion y existe à l'état endémique, avec des poussées épidémiques. Une prévalence de 0,5 % de bactériémie asymptomatique a été trouvée en zone endémique au Pérou, et un taux d'attaque de 12,7/100 habitants a été rapporté lors d'une étude menée pendant 2 ans. Les enfants de moins de 5 ans étaient particulièrement atteints. On observait ensuite une diminution avec l'âge, suggérant l'acquisition d'une immunité. Les vecteurs connus sont des insectes, des phlébotomes de l'espèce *Lutzomia verrucanum* au Pérou. La maladie existe toutefois en zones dépourvues de Lutzomyia, ce qui suggère la possibilité de vecteurs différents. L'infection n'a été démontrée que chez l'homme. L'homme malade ou convalescent est le seul réservoir connu, mais l'existence d'un réservoir animal est possible.

3.2. Physiopathologie

La maladie de Carrion comporte 3 phases : la fièvre de Oroya, la phase intermédiaire asymptomatique, la forme chronique ou verruga peruana. L'unicité des deux formes septicémiques et cutanées fut démontrée par l'étudiant en médecine Carrion qui, s'inoculant le broyat d'un nodule de verruga, mourut d'une fièvre de Oroya.

3.3. Clinique

3.3.1. La fièvre de Oroya

Elle est connue depuis 1870, date à laquelle les ouvriers qui construisaient la voie ferrée Lima-Oroya furent décimés par une maladie septicémique, épidémique, qu'on nomma fièvre de Oroya. Après une incubation, variable de 1 à 14 semaines (moyenne de 3 semaines), survient une fièvre avec anémie. La fièvre est irrégulière ; les accès correspondent souvent à une poussée de déglobulisation, comme en témoigne la présence d'un ictère et d'une hépato-splénomégalie. L'anémie est hémolytique, progressive et grave, jusqu'à 10^{12}/l globules

rouges. Elle s'accompagne d'une hyperleucocytose. L'évolution est sévère : la mortalité peut atteindre 40 %, la mort survenant en 3 ou 4 semaines, soit du fait de la gravité de la maladie, soit secondairement à la survenue de complications (salmonelloses). Lorsque l'évolution est favorable, on observe une baisse progressive de la fièvre avec crise réticulocytaire. Après une période asymptomatique (ou période intermédiaire) de quelques semaines à plusieurs mois, la forme chronique ou verruga peruana peut apparaître.

3.3.2. La verruga peruana

Représentée sur les statuettes antiques du Pérou, elle est caractérisée par l'apparition sur tout le corps, mais surtout à la face et aux membres, d'une éruption non prurigineuse, faite d'éléments verruqueux, rouge vif, dont la taille varie du pois à l'œuf, et riche en *Bartonella*. Des éléments éruptifs peuvent siéger sur les muqueuses. Cliniquement, on distingue 3 types de lésions cutanées : la forme miliaire (nombreuses petites papules pseudo-lépromateuses) (photo 2), la forme mulaire (tumeurs nodulaires, peu nombreuses, souvent globuleuses, de 5 mm de diamètre au moins) et la forme nodulaire (nodules profonds sous-cutanés). Histologiquement, il s'agit d'une prolifération angio-endothéliomateuse. L'éruption est souvent accompagnée de signes généraux : fièvre (57 %), malaise (53 %), douleurs ostéo-articulaires (47 %), céphalées (27 %). Les nodules peuvent saigner. L'évolution est en général bénigne ; elle dure 4 à 6 mois. La guérison survient, précédée ou non d'une deuxième poussée ; les lésions disparaissent sans cicatrice. L'antécédent de fièvre de Oroya n'est pas toujours présent. Dans une épidémie récente en zone non endémique, les symptômes de la fièvre de Oroya ont été notés dans 13,8 % de la population, et ceux de verruga peruana dans 17,6 %. La succession biphasique classique a été observée dans seulement prés de 5 % des cas, alors que 77,5 % de la population a développé des anticorps suggérant des formes infracliniques.

Photo 2. Éruption de la verruga peruana
(P. Parola, Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Nord, Marseille)



3.4. Diagnostic

Le frottis sanguin est utile pour le diagnostic de maladie de Carrion mais sa sensibilité reste faible (35 %) notamment en cas de personnel de laboratoire non habitué à l'identification des *Bartonella*.

Pour les autres techniques, voir « Maladie des griffes du chat ».

3.5. Traitement. Évolution

Le traitement de référence de la fièvre de Oroya a été le chloramphénicol par voie orale (500 mg x 4/jour ; jusqu'à 10 jours après apyrexie). Les bêtalactamines sont efficaces *in vitro*, ainsi que les tétracyclines, la rifampicine, les macrolides et les fluoroquinolones. La ciprofloxacine par voie orale (500 mg x 2/jour) pendant 14 jours ou

l'amoxicilline-clavulanate, ont été utilisées avec succès dans les formes modérées. Dans les formes sévères, l'association ceftriaxone - ciprofloxacine peut être proposée. Dans la verruga peruana, la streptomycine (15-20 mg/kg par jour pendant 10 jours) a longtemps été utilisée. Actuellement, la rifampicine est le traitement de choix (600 mg/j chez l'adulte ; 10 mg/kg/j chez l'enfant pendant 15-21 jours). Des échecs cliniques ont été rapportés, et l'azithromycine orale (500 mg pendant 7 jours chez l'adulte ; ou 10 mg/kg/j chez l'enfant) ou la ciprofloxacine et l'érythromycine sont des alternatives.

3.6. Prévention

Il n'existe actuellement aucun vaccin. La protection personnelle antivectorielle par répulsifs et insecticides peut être recommandée à titre individuel, pour éviter les piqures de phlébotomes en zone endémique de maladie de Carrion.

4. Autres manifestations des bartonelloses

4.1. Présentations

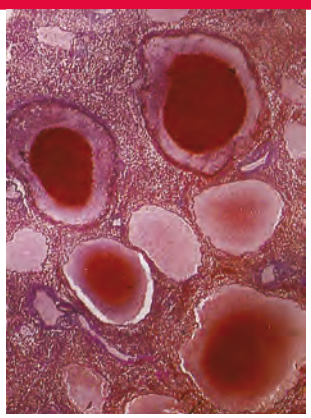
L'**angiomatose bacillaire** (due à *B. quintana* ou *B. henselae*) est une prolifération vasculaire le plus souvent cutanée et parfois viscérale. La lésion cutanée est en général une petite papule rouge/pourpre qui s'agrandit pour former un nodule voire une tumeur parfois confondue avec une maladie de Kaposi (photo 3). La maladie a été tout d'abord décrite chez les patients atteints du SIDA, mais peut se voir chez des immunocompétents. Les atteintes viscérales peuvent s'accompagner de multiples signes cliniques. La maladie a été récemment décrite en Afrique du Sud.

Photo 3. Angiomatose bacillaire au cours du SIDA



La **péliose hépatique ou splénique** est un diagnostic histologique. Elle est caractérisée par une prolifération des capillaires sinusoïdes hépatiques (photo 4). Elle survient chez l'immunodéprimé. *B. quintana* ou *B. henselae* sont également responsables d'endocardite à hémocultures négatives.

Photo 4. Histologie de péliose hépatique



D'**autres manifestations cliniques** (bactériémie, endocardite à hémocultures négatives, myocardite, rétinite) ont été exceptionnellement décrites (cas uniques) avec de nombreuses espèces de *Bartonella* (*B. elizabethae, B. washoensis, B. koehlerae, B. vinsonii subsp. berkhoffi, B. vinsonii subsp. arupensis*). Enfin, un cas d'anémie hémolytique fébrile chez un voyageur au retour du Pérou a récemment été documenté à *Bartonella rochalimea*, une nouvelle espèce, auparavant détectée chez les puces.

4.2. Traitements

L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique, chez les immunodéprimés, requièrent un traitement de plusieurs mois par macrolides. L'érythromycine *per os*, à la posologie de 500 mg, 4 fois par jour, est recommandée, pour une durée totale de 3 mois dans l'angiomatose bacillaire et de 4 mois pour la péliose hépatique. La doxycycline (200 mg par jour) est une alternative possible. La durée du traitement conditionne en partie la guérison.

Dans le traitement des endocardites, l'administration de doxycycline 200 mg par jour par voie intraveineuse ou orale est préconisée pour une durée minimale de 6 semaines, en association à la gentamicine (1 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 14 jours. Une étude rétrospective sur 101 patients présentant une endocardite, a montré un bénéfice certain de l'utilisation des aminosides. Dans les infections du système nerveux central, l'association de doxycycline (100 mg par jour *per os*) et de rifampicine (300 mg par jour *per os*) pendant 10 à 14 jours est à privilégier.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – Centre National de Référence pour les Rickettsia, Coxiella et Bartonella :

http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=349&titre=centre-national-de-reference-des-rickettsia-coxiella-et-bartonella

Morve

1. Épidémiologie

La morve est une zoonose toujours endémique dans certains pays d'Afrique (Ethiopie, Erythrée), d'Asie (Russie, Inde, Pakistan), du Moyen-Orient (Iran, Irak) et d'Amérique du Sud (Brésil). Son éradication a pu être obtenue dans de nombreux pays à la faveur de campagnes de dépistage et d'abattage systématique des animaux malades.

Les chevaux, et plus globalement les équidés (mules, ânes…) sont les principales cibles de cette infection, très contagieuse dans ces espèces. La transmission accidentelle vers d'autres animaux, ou vers l'homme, est possible, principalement par contact direct avec des lésions cutanées ou muqueuses, plus rarement par voie respiratoire (inhalation de poussières contaminées).

Aucune épidémie humaine n'a à ce jour été décrite, la transmission inter-humaine étant possible, mais rare.

L'agent responsable est *Burkholderia mallei*, petite bacille à Gram négatif aérobie strict, à coloration bipolaire, immobile, catalase et oxydase positif.

La morve touche en premier lieu les professions en contact direct et prolongé avec des animaux infectés : vétérinaires, palefreniers, personnels travaillant dans les abattoirs, mais aussi agents de laboratoire en contact avec la bactérie.

Les formes pulmonaires et septicémiques sont les plus graves, avec une mortalité proche de 50 % pour ces dernières, touchant principalement les sujets immunodéprimés.

2. Physiopathologie

L'infection résulte de la contamination par *B. mallei* d'une plaie, d'une dermabrasion, ou d'une muqueuse. Après pénétration dans l'organisme (plaie, muqueuse nasale), l'infection est responsable d'abcès et d'ulcérations cutanées ou muqueuses, suppuratives. La diffusion se fait ensuite par voie lymphatique (adénite locale puis régionale avec abcédation), puis, en l'absence de traitement, par voie hématogène vers différents organes (rate, foie, poumons notamment).

Dans la phase aiguë de l'infection, la réponse cellulaire innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages) joue un rôle prépondérant, la réponse cellulaire T et la sécrétion de dérivés oxygénés intervenant dans des phases plus tardives de la maladie.

3. Clinique

Chez l'homme comme chez les équidés, l'infection à *B. mallei* peut toucher la sphère nasale et pulmonaire (morve) ou cutanée (farcin), et évoluer sur un mode aigu ou chronique. La forme septicémique fait suite à une infection non traitée, et survient le plus souvent chez l'immunodéprimé.

3.1. Forme cutanée

Elle fait suite à la contamination d'une plaie cutanée ou d'une muqueuse.

Après une incubation de 1 à 5 jours, apparition de lésions nodulaires rapidement ulcérées parfois accompagnées d'une adénopathie satellite. Si le site de contamination est la muqueuse nasale, une perforation de la cloison nasale est possible, et un écoulement nasal très abondant est observé : « morve ».

3.2. Forme pulmonaire

La pneumopathie fait suite à une inhalation de *B. mallei*, ou complique les formes septicémiques.

Après une incubation de 10 à 14 jours, apparition brutale d'une toux, de douleurs thoraciques, d'une fièvre, et d'un syndrome pseudo-grippal. L'examen clinique est peu spécifique, en dehors d'une atteinte septicémique associée (cf paragraphe suivant). La radiographie thoracique peut mettre en évidence des infiltrats alvéolaires ou nodulaires, un épanchement pleural, des lésions abcédées voire cavitaires prédominant dans les lobes supérieurs.

En l'absence de traitement, elle évolue vers la forme septicémique.

3.3. Forme septicémique

Elle fait suite à une contamination cutanée ou aérienne non traitée.

Après une incubation variable, apparition de signes généraux : fièvre, altération de l'état général, diarrhée, céphalées. L'examen clinique peut mettre en évidence des signes cutanés (lymphangite, érythème diffus, pustules disséminées), une polyadénopathie, une organomégalie.

L'évolution, en l'absence de traitement, se fait vers un syndrome de défaillance multiviscérale le plus souvent fatal.

3.4. Forme chronique

Elle est responsable de multiples abcès cutanés, hépatiques, spléniques, musculaires et osseux.

4. Diagnostic

La notion de contact avec des animaux malades est essentielle pour évoquer la morve.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du pathogène sur les sécrétions (crachats) ou le pus (lésion cutanée, suppuration nasale…) de lésions si possible récentes. Les hémocultures sont en règle négatives. À l'examen direct, de rares bacilles Gram négatif à coloration bipolaire sont parfois visibles. Les cultures du prélèvement, effectuées sur milieux standards, permettent d'affirmer le diagnostic mais il demeure délicat. Ce diagnostic peut être confirmé par des techniques moléculaires ciblées (PCR) et par la spectrométrie de masse en utilisant des bases de données *ad hoc*.

La sérologie tend à disparaître.

À part, la malléination, recherche de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *B. mallei*, permet de faire le diagnostic chez l'animal, et constitue la base de la stratégie d'éradication de la morve.

5. Traitement. Évolution

Burkholderia mallei sécrète naturellement une pénicillinase rendant les pénicillines G et A inefficaces. La résistance aux céphalosporines de 1re, 2e, et 3e générations, ceftazidime exclue, n'est pas rare. La résistance à la norfloxacine est la règle, et des résistances aux autres fluoroquinolones, ciprofloxacine notamment, ont été décrites.

Ainsi, les antibiotiques en règle actifs sur *B. mallei* sont : amoxicilline-clavulanate, ceftazidime, imipénème, tétracyclines, streptomycine, gentamicine et sulfonamides.

Du fait du peu de cas de morve décrits chez l'homme, le traitement n'est pas codifié.

Dans les formes les plus graves, septicémique et pulmonaire, le traitement d'attaque repose sur l'imipénème intraveineux, ou la ceftazidime, associée à la doxycycline dans les cas les plus graves, la durée totale de traitement étant de 6 à 12 mois. En raison de son faible coût, de sa disponibilité dans les pays en développement, et son efficacité sur *B. mallei*, *in vivo* et *in vitro*, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est une alternative intéressante. La mortalité des formes septicémiques, spontanément supérieure à 90 %, reste proche de 50 % sous traitement.

Dans les formes localisées, un traitement par amoxicilline-acide clavulanique, tétracyclines ou triméthoprime-sulfaméthoxazole voire tétracyclines doit être entrepris, pour une durée d'au moins deux mois.

Une prise en charge chirurgicale (mise à plat, drainage d'abcès) peut être également nécessaire.

6. Prévention

Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre la morve. Le traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole après exposition accidentelle à *B. mallei* est discuté. La prévention repose sur le contrôle de la zoonose par une politique de dépistage/abattage systématique des animaux malades, et sur l'information aux personnels exposés.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.cdc.gov/glanders/index.html

http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/mallei.html

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a884a2e856fbf988d901521bdbbd8611.pdf

http://www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/rubriques-complementaires/irba-cnr/burkholderia-pathogenes

Mélioïdose

1. Épidémiologie

La mélioïdose est une infection bactérienne systémique due à *Burkholderia pseudomallei*.

1.1. Géographie et environnement (figure 1)

Le foyer d'endémie est situé en Asie du Sud-Est, de la Birmanie au Vietnam et de la Chine à l'Indonésie, étendu jusqu'au Nord-Est tropical de l'Australie. La mélioïdose n'épargne pas les pays favorisés (Australie, Taiwan, Hong Kong, Singapour). Dans le reste du monde, elle est peu connue, sauf des vétérinaires, et les cas y sont plutôt sporadiques touchant des voyageurs ou des immigrants en Europe ou aux USA. Le germe est présent dans certains sols tropicaux de 25 à 120 cm de profondeur et y survit en conditions favorables : acidité, chaleur (24 à 32 °C), humidité (mousson), matières organiques (fumure animale), comme dans les rizières, mais aussi dans les plantations de palmiers à huile et d'hévéas.

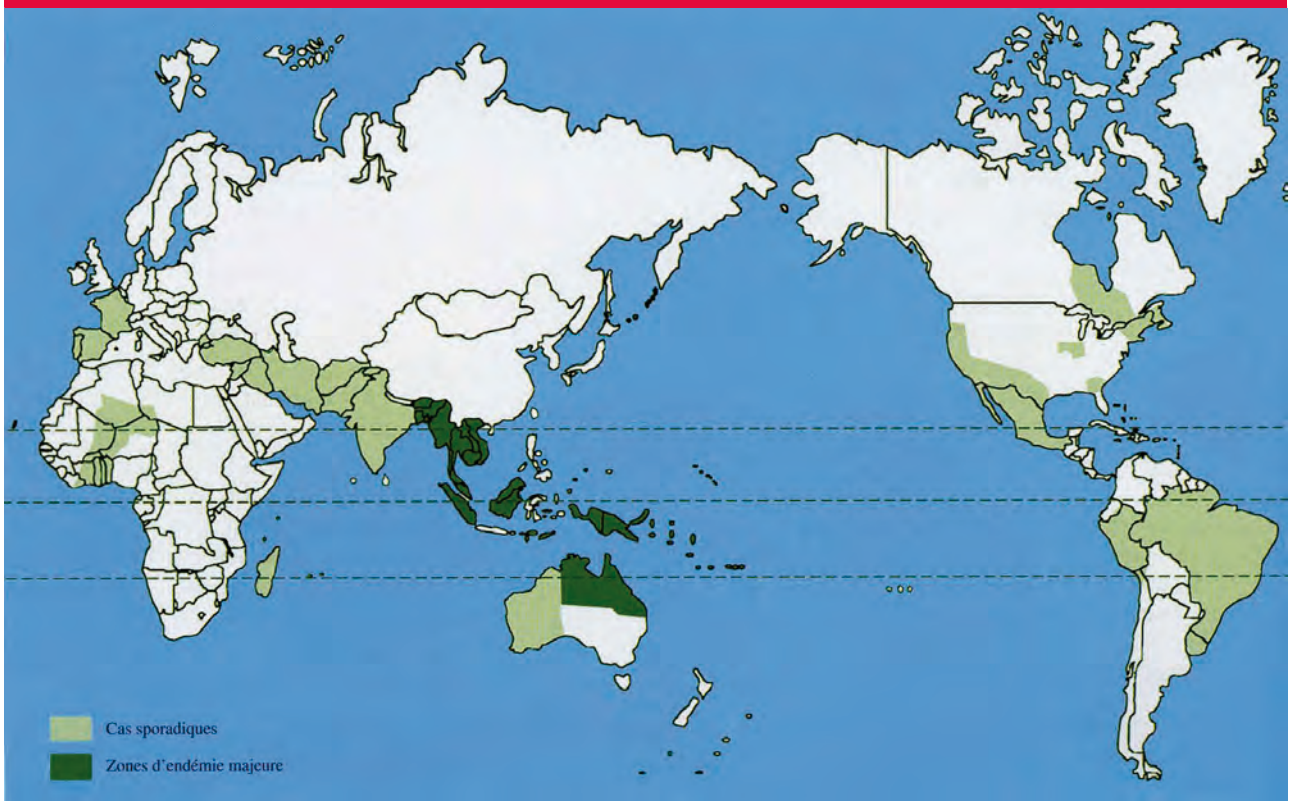
Il y a un lien direct entre l'incidence de la maladie et les pluies (50-75 % des cas en cette saison) et, le cas échéant, les inondations ou les tsunami.

1.2. Transmission

Elle se fait par 3 voies :

- transcutanée (plaies ou abrasions en contact de l'eau ou du sol) ;
- aérienne, par aérosols contaminés (équipages d'hélicoptères pendant la guerre du Vietnam, victimes du tsunami de 2004) ;
- digestive (ingestion d'eau contaminée comme lors d'épizooties porcines en Australie).

Figure 1. Répartition mondiale de la mélioïdose



1.3. Infection animale

Comme la morve dont elle est proche, la mélioïdose provoque des épizooties, sans spécificité d'espèce animale (porcs, ovins, caprins et équidés sont les plus touchés) avec une distribution géographique beaucoup plus large que pour les cas humains.

1.4. Infection humaine : incidence et facteurs de risque

L'incidence globale de la mélioïdose humaine est faible, mais sous-évaluée, même dans les pays endémiques faute de capacités diagnostiques : 4/100 000 au Nord-Est de la Thaïlande et 20/100 000 dans le Nord de l'Australie (80/100 000 chez les aborigènes). La maladie est peu fréquente chez l'enfant. En pratique, il est difficile d'estimer l'incidence de la mélioïdose en l'absence de moyens diagnostiques fiables. Ceci explique son « oubli » pendant plus de 60 ans en Birmanie où elle avait pourtant été initialement décrite.

La mélioïdose touche tous les âges, genres et classes sociales. Le risque relatif varie en fonction de l'exposition, de la réceptivité elle-même influencée par le terrain et les co-morbidités. Ainsi, le risque est plus élevé après 45 ans, chez les hommes, les aborigènes, les riziculteurs, les terrassiers, les éleveurs, et aussi chez les diabétiques, les insuffisants rénaux, les thalassémiques, les sujets sous corticothérapie (mais pas les sujets infectés par le VIH), les patients atteints d'hémopathie. Les voyageurs sont peu exposés sauf exceptions : tsunami, ou s'ils sont atteints de diabète et fréquentent les zones rurales.

1.5. *B. pseudomallei* (bacille de Whitmore, ex *Pseudomonas pseudomallei*)

Isolé en 1912 à Rangoon par Alfred Whitmore comme une nouvelle bactérie à partir d'abcès chez des opiomanes, ce bacille à Gram négatif non sporulé et mobile grâce à une ciliature polaire, pousse rapidement en culture sur milieux ordinaires aérobies à 37 °C (colonies de 1 à 2 mm de diamètre, rondes, bombées, lisses et blanchâtres apparaissant en 18 heures). Le germe est catalase (+), oxydase (+) et arabinose (-). D'autres souches de *Burkholderia* non pathogènes sont isolées du sol en Asie du SE et métabolisent l'arabinose : elles forment une espèce distincte, *B. thailandensis*. Comme toutes les bactéries du genre *Burkholderia*, *pseudomallei* exprime une résistance naturelle aux pénicillines G et A, céphalosporines de 1re et 2e générations (C1G, C2G), aminoglycosides, macrolides, rifampicine et polymyxines ; en revanche, la bactérie est présumée sensible aux cotrimozaxole, chloramphénicol, tétracyclines, acide clavulanique, C3G, ceftazidime, pipéracilline, et carbapénèmes.

2. Physiopathologie

La grande diversité clinique de l'infection par *B. pseudomallei*, va du portage « sain » (attesté par séroconversion) au sepsis mortel en quelques heures et traduit la complexité des interactions hôte-pathogène impliquant tour à tour l'immunité innée et l'immunité adaptative. Suivant la porte d'entrée, l'inoculum infectieux et le terrain, l'incubation, extrêmement variable, peut être de moins de 24 heures ou de plus de 20 ans.

Tout défaut fonctionnel des phagocytes est mis à profit par le germe pour développer son pouvoir invasif. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées au stade initial (TNF-α, IFN-γ, IL-6, 10, 12 et 18) dont les niveaux élevés sont des facteurs indépendants de pronostic défavorable. Des IgG, IgA et IgM sont produites au cours de l'infection, avec titres plus élevés dans les formes graves et invasives, les IgG pouvant persister plus de 3 ans. L'expression suraiguë s'accompagne d'une réaction inflammatoire excessive, probablement consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation.

3. Clinique

Infection systémique invasive, la mélioïdose présente quatre particularités remarquables :

3.1. Sévérité et forte létalité

Les taux de létalité sont de 19% (en Australie) à 70% (Asie du SE) pour les formes bactériémiques (50 à 88 % des mélioïdoses le sont) même traitées par antibiotiques adéquats. Le taux de létalité peut atteindre 80 % en cas de choc septique. Les variations sont fonction de l'âge, des co-morbidités (diabète, néphropathie, hémopathie), du choc septique, de l'atteinte pulmonaire, du délai de mise en route et de la qualité du traitement antibiotique.

3.2. Le polymorphisme clinique

Il est lié à deux éléments : i) un tropisme très étendu par le fait que le germe peut envahir pratiquement touts les tissus et organes ; ii) un spectre clinique également très étendu allant du choc septique fulminant au portage prolongé asymptomatique. Entre ces extrêmes, existent des formes de sepsis plus communes, des atteintes d'organes isolées ou multiples. Dans environ 20 % des cas, l'infection est subaiguë ou chronique, non bactériémique, avec une évolution lentement progressive et localisée à un seul organe, préférentiellement les poumons, les ganglions ou la peau et mimant de ce fait la tuberculose. Chez l'enfant – 5 % des cas en Australie et 10-15 % en Thaïlande – on note le même polymorphisme clinique et la même gravité que chez l'adulte. Enfin, l'infection peut rester totalement silencieuse, jusqu'au réveil inopiné et imprévisible après 20 ans ou plus.

3.3. La focalisation et la tendance aux abcès

Le poumon est le premier organe cible (50 % de toutes les atteintes) : broncho-pneumonies aiguës, détresse respiratoire, abcès unique ou multiples, empyèmes (photo 1). Des abcès du foie, de la rate, de la prostate sont fréquents et à rechercher par échographie. La peau et les tissus mous sont atteints dans 13 à 25 % des cas ; d'autres localisations ont été décrites : pyomyosites, fasciites nécrosantes, cellulites du scrotum, de l'orbite, abcès du rein, ostéites et arthrites septiques (voir chapitre « Infections ostéo-articulaires »), aortites, myo-péricardites, tamponnade (mais pas d'endocardite primaire). Le système nerveux central est rarement touché (cas rapportés de méningo-encéphalites, abcès cérébraux ou épiduraux). Les infections subaiguës localisées sont surtout représentées par la parotidite suppurée assez propre à l'enfant (photo 2).

Photo 1. Radiographie thoracique de mélioïdose pulmonaire
(IFMT, Vientiane, Laos)



Photo 2. Mélioïdose : parotidite suppurée
(IFMT, Vientiane, Laos)



3.4. La tendance aux rechutes

Le taux de rechute est de 6 % à 1 an et 13 % à 10 ans chez les patients bien traités et suivis. Ce taux est plus élevé en cas de durée suboptimale du traitement antibiotique ou de monothérapie. On a rapporté des récurrences tardives chez des vétérans du Vietnam, 62 ans après l'exposition, ce qui a fait qualifier *B. pseudomallei* de « bombe à retardement ». La maladie étant peu immunisante, des réinfections sont possibles, qu'il faut distinguer des rechutes.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

Aucun des nombreux tableaux cliniques possibles n'est spécifique. En zone d'endémie, la mélioïdose est cependant suspectée de principe devant tout sepsis communautaire sans porte d'entrée évidente, ou tout

choc septique, ou pneumonie sévère ou excavée, ou abcès viscéraux, ou parotidite suppurée. La suspicion est renforcée lorsque des facteurs de risque sont présents tels que diabète, alcoolisme, insuffisance rénale, corticothérapie. Toute suspicion fait réaliser des prélèvements ciblés et instaurer sans délai une antibiothérapie présomptive. De la rapidité à mettre celle-ci en œuvre dépend en effet le pronostic vital. Les examens biologiques courants n'ont aucune valeur indicative.

4.2. Bactériologie, sérologie et PCR

Sans laboratoire de microbiologie équipé aucun diagnostic n'est possible. Celui ci repose donc sur la mise en culture et l'isolement de *B. pseudomallei* qui requièrent une sécurité de classe 3 (LSB3). *B. pseudomallei* doit être recherché par principe dans le sang et le pharynx, et selon les cas, sur tout produit biologique : pus, crachats, liquide broncho-alvéolaire, pleural, articulaire, urines. Au plan quantitatif, c'est dans le pus qu'on trouve le plus grand nombre de bactéries, puis dans les crachats, les urines, le sang et le pharynx.

Pour l'isolement, on utilise un milieu sélectif contenant du cristal violet et des aminosides (gentamicine, streptomycine) : milieu gélosé d'Ashdown ou milieu *B. pseudomallei* selective agar (BPSA). L'antibiogramme confirme la résistance aux aminosides, C1G, C2G.

La sérologie est peu discriminante en région d'endémie et n'a pas de standard international. Les méthodes moléculaires (PCR) ne sont pas opérationnelles.

5. Traitement

5.1. Des particularités

L'objectif est de réduire la mortalité immédiate et d'éradiquer le germe pour éviter les rechutes. Trois particularités sont à noter :

1. l'obtention de l'apyrexie est lente, en moyenne 9 jours ;
2. les antibiotiques doivent être prolongés sur 16 à 20 semaines en deux phases ;
3. des antibiotiques bactéricides de type « anti-*Pseudomonas* » sont requis ; ils sont très chers (trop chers) pour certains pays pauvres endémiques.

5.2. Antibiotiques et schémas utilisés (tableau 1)

Ceftazidime ou carbapénèmes sont les molécules de choix en traitement d'attaque. La ceftazidime a changé le pronostic de la mélioïdose en réduisant sa mortalité de moitié. Elle est en Thaïlande, premier pays d'endémie, l'antibiotique de choix pour des raisons d'accès et de coût. Les autres céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, cefotaxime), bien qu'efficaces *in vitro*, s'accompagnent d'une plus grande mortalité et sont à éviter. Imipénème et méropénème, plus utilisés en Australie, sont d'efficacité équivalente à la ceftazidime.

Tableau 1. Traitement des formes bactériémiques ou avec choc septique ou disséminées

Antibiotiques	Adulte	Enfant
Traitement d'attaque : 10-14 jours (acute phase)	**voie veineuse pendant au moins 10 jours**	
Ceftazidime ou Meropenem*	120 mg/kg/j en 3 doses (dose usuelle : 2 g toutes les 8 h) 75 mg/kg/jour en 3 doses	> 2 mois : idem à adulte < 2 mois : 60 mg/kg/jour en 2 doses
Amoxi - ac clavulanique (capsules 500/125 mg)	150-160 mg/kg/j en 6 doses (dose usuelle : 1,2 g toutes les 4 h)	> 3 mois : 150-200 mg/kg/j (4 doses) < 3 mois : 100-150 mg/kg/j (3 doses)

•••

Tableau 1. Traitement des formes bactériémiques ou avec choc septique ou disséminées		
Antibiotiques	**Adulte**	**Enfant**
Traitement d'entretien (éradication phase)	**voie orale pendant 12 à 20 semaines**	
Cotrimoxazole (comprimés 160/800 mg) + Doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (2 comprimés en 1 prise/j)	> 8 ans : 16-80 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
ou amoxi - ac. clavulanique (capsules 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (2 à 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

6. Prévention

Il n'y a pas de vaccin disponible. La protection vis-à-vis de l'exposition (bottes, gants, masque) est d'application difficile voire illusoire sur le terrain en zone d'endémie (riziculteurs, éleveurs), mais elle est de règle au laboratoire. L'infection expérimentale a démontré l'efficacité d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole en pré- et post-exposition, à condition d'être administrée dans les 24 premières heures. Bien que jamais encore appliquée, cette approche pourrait être utile en cas de catastrophe naturelle, tsunami ou typhons en zone d'endémie ou d'attaque bioterroriste.

Recommandations aux voyageurs, migrants, réfugiés

Le risque de contracter une mélioïdose dans les zones rurales en Asie du Sud-Est est très faible pour ces groupes de population, sauf à être impliqué dans des travaux agricoles ou des interventions humanitaires lors d'inondation. Il faut éviter le contact cutané avec la boue ou l'eau souillée, particulièrement en cas de blessure ou de plaie.

Les premiers signes cliniques, en particulier une pneumopathie infectieuse, peuvent n'apparaître que plusieurs dizaines d'années après le séjour, ce qui peut rendre difficile l'évocation du diagnostic.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.e-mjm.org/2009/v64n4/Melioidosis.pdf
http://cmr.asm.org/content/18/2/383#ref-list-1
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613038
www.idthai.org/Publication/pdf/Vol25-1/1-11-Full%20Text.pdf

Actinomycoses - Nocardioses

1. Actinomycoses

1.1. Épidémiologie

Les actinomycètes sont des bactéries à Gram positif anaérobies, filamenteuses, ramifiées, qui font partie de la flore bucco-dentaire. Plus de 30 espèces sont connues ; *Actinomyces israelii* est l'espèce de loin la plus fréquente. Les actinomycoses sont des infections rares qui surviennent à tout âge et quel que soit le statut immunitaire. Le diabète, la malnutrition et l'immunosupression sont néanmoins des facteurs favorisants.

1.2. Physiopathologie

Les actinomycètes sont des saprophytes des muqueuses de l'oro-phaynx, de l'arbre trachéo-bronchique, de l'intestin et du cæcum. Les bactéries se développent dans les tissus profonds à la faveur d'une lésion muqueuse (endo-buccale, œsophagienne, colique, génitale). Ceci conduit à une suppuration subaiguë ou chronique, dont l'évolution se fait vers la fistulisation. Dans les infections évoluées, on peut voir de petites particules jaunes, les « grains sulfures ». Les actinomycètes sont des pathogènes facultatifs, la preuve d'un envahissement histologique est donc essentielle pour leur diagnostic.

1.3. Clinique

L'infection est habituellement localisée à un seul organe et la présentation clinique dépend du site de l'infection. Outre les localisations cervico-faciales, les plus fréquentes, il existe des formes cutanées (photo 1), thoraciques, abdominales et pelviennes.

Photo 1. Actinomycose cutanée cervicale



Actinomycose cervico-faciale : c'est la localisation la plus fréquente (environ 50 %) et la plus accessible à l'examen clinique. Elle succède généralement à un traumatisme oral (soins dentaires, fracture) et elle est favorisée par une mauvaise hygiène dentaire. Elle se manifeste par un processus inflammatoire d'évolution progressive, d'aspect ligneux, infiltrant et de siège sous-mandibulaire, cervical ou facial. L'évolution se fait vers la fistulisation à la peau ou dans la cavité buccale, donnant un pus contenant des grains sulfures et vers une induration qui évoque une tumeur.

Les antibiothérapies de courte durée, prescrites en première intention dans l'hypothèse d'une infection à germe banal d'origine dentaire, peuvent agir partiellement et contribuer d'une part à chroniciser l'infection, d'autre part à majorer le caractère fibrosant de l'inflammation avec pour conséquence une induration des lésions. Les diagnostics différentiels sont principalement les infections à germes banals, la tuberculose ganglionnaire et les tumeurs.

Actinomycose abdominale : elle apparaît dans les suites d'une chirurgie ou d'une perforation du tube digestif. La localisation préférentielle est iléo-cæcale et les signes cliniques sont aspécifiques : douleurs abdominales, fièvre, trouble du transit ou masse perceptible. La fistulisation se fait à la peau ou dans un viscère creux.

Actinomycose thoracique : elle est consécutive à une fausse route alimentaire ou une fistule œsophagienne. Les signes cliniques et radiologiques évoquent une néoplasie ou une tuberculose pulmonaire.

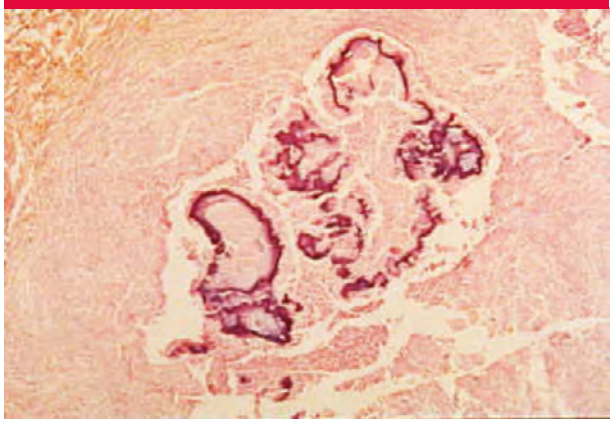
Actinomycose pelvienne : elle survient soit par extension d'une localisation péritonéale soit après retrait ou remise en place d'un dispositif intra-utérin (au moins 2 ans après sa mise en place). Le tableau clinique est celui d'une maladie inflammatoire pelvienne, d'un abcès pelvien ou encore d'une fibrose rétro-péritonéale.

Mycétomes actinomycosiques : voir le chapitre 112 « Mycétomes ».

1.4. Diagnostic

Les actinomycètes, contrairement aux *Nocardia* et aux mycobactéries, ne sont pas des bactéries acido-alcoolo-résistantes. L'étude histologique montre typiquement des filaments palissadiques et des grains sulfure au sein d'un follicule actinomycosique peu vascularisé, siège d'une intense fibrose. Les grains sulfure (photo 2) sont parfois visibles à l'œil nu, parfois au microscope (grossissement x10).

Photo 2. Grain sulfure



La culture est difficile et doit être réalisée après ensemencement rapide sur des milieux anaérobies enrichis. Le délai de pousse est de 2 à 3 semaines. Les techniques de biologie moléculaire (ARN16S) constituent un apport pour le diagnostic à partir des prélèvements pathologiques et/ou pour l'identification de la souche.

1.5. Traitement et évolution

Le traitement est toujours médical et parfois chirurgical. Les actinomycètes sont sensibles à des antibiotiques usuels et on ne dispose pas d'essais randomisés comparatifs. L'amoxicilline (6-12 g/j IV) pendant 4-6 semaines, puis 2-4 g/j *per os* pendant au moins 3 mois, est le traitement de choix mais certains lui préfèrent l'amoxicilline-acide clavulanique (3-6 g/j) pour élargir le spectre à la flore bactérienne d'accompagnement, volontiers productrice de β-lactamases. Les macrolides, la clindamycine, les synergistines et les cyclines et l'imipénème peuvent être utilisés en cas d'intolérance aux pénicillines. Le métronidazole, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole et l'oxacilline ne sont pas recommandés.

La mise à plat des foyers inflammatoires et la résection des trajets fistuleux est parfois nécessaire pour éviter les récidives.

2. Nocardioses

2.1. Epidémiologie

Les *Nocardia* sont des actinomycètes aérobies. Les espèces les plus fréquentes sont celles du complexe *Nocardia asteroides*, (*Nocardia asteroides stricto sensu, Nocardia farcinica* et *Nocardia nova*), mais il existe une variation géographique de la prévalence des espèces et on dispose de peu d'informations sur ce point dans de nombreuses régions du monde. Il s'agit de bactéries telluriques, responsables d'infections opportunistes chez les immunodéprimés. Il est rare que l'infection se développe sans terrain favorisant. Il existe une prédominance masculine de la nocardiose. Chez les patients vivant avec le VIH qui souffrent de nocardiose, le nombre de lymphocytes CD4 est en général < 100/µL.

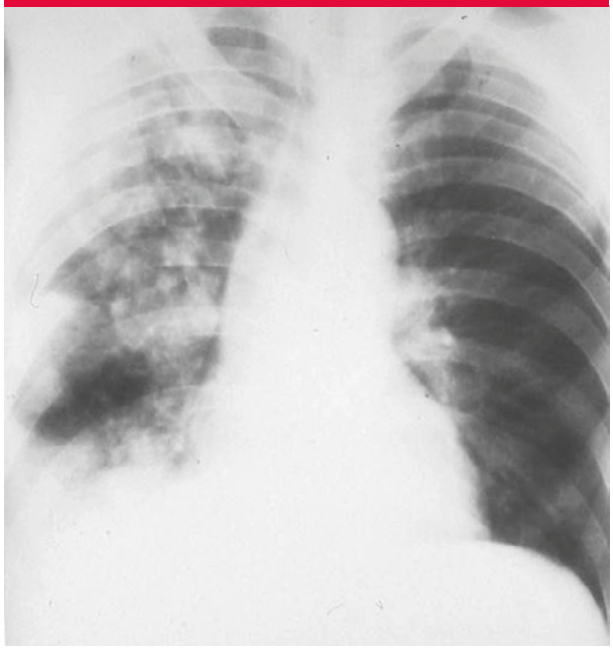
2.2. Physiopathologie

La porte d'entrée est le plus souvent aérienne, pulmonaire, mais aussi cutanée par inoculation directe. Le mécanisme de défense repose principalement sur les lymphocytes T. Dans près d'un cas sur deux, se produit une dissémination hématogène avec une forte affinité pour l'encéphale.

2.3. Clinique

Forme pulmonaire : la maladie peut avoir une évolution aiguë, mais le plus souvent l'évolution est subaiguë ou chronique. Les signes cliniques sont aspécifiques (fièvre, sueur, asthénie, toux chronique, expectoration muco-purulente et douleur thoracique) et il en est de même pour les aspects radiologiques (infiltrats localisés, condensations (photo 3), images cavitaires et épanchement pleural). Les diagnostics différentiels sont principalement les pneumonies aiguës communautaires d'une part et la tuberculose pulmonaire d'autre part, ce d'autant que les lésions prédominent souvent aux lobes supérieurs et que les *Nocardia* sont acido-alcoolo-résistantes.

Photo 3. Nocardiose pulmonaire

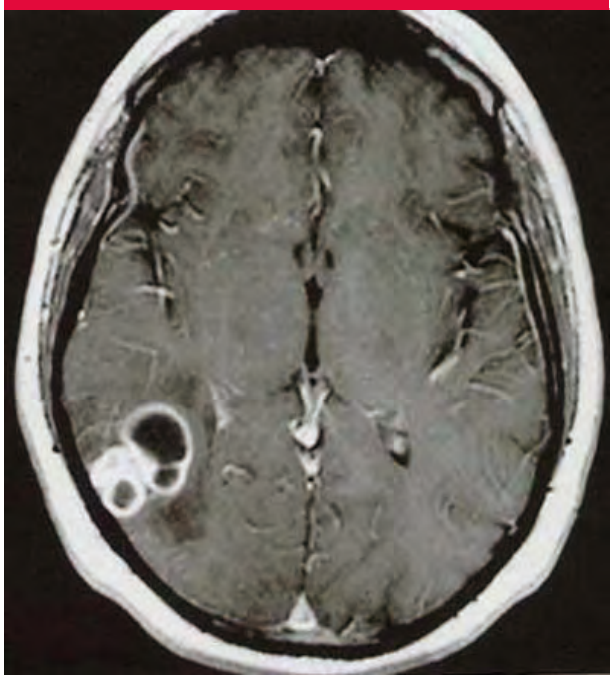


L'évolution reste grave et seul le traitement précoce peut permettre la régression des lésions.

Forme cérébro-méningée : elle est présente dans presque la moitié des formes disséminées avec pour point de départ une atteinte pulmonaire ou plus rarement cutanée. Il s'agit d'une méningo-encéphalite d'évolution lente, évoquant la tuberculose par sa chronicité : fièvre, céphalées, crises comitiales et déficits neurologiques. Parfois, le tableau est évocateur d'une tumeur cérébrale. Le plus souvent le LCR est normal, mais des méningites à Nocardia ont été décrites : pléiocytose à prédominance neutrophile avec hyperpro-

téinorachie et hypoglycorachie. La bactérie est rarement mise en évidence. L'imagerie cérébrale montre des abcès multiples, confluents (photo 4).

Photo 4. Nocardiose abcédée du cerveau (IRM)



Forme cutanée : il existe des formes primitivement cutanées par inoculation ou morsure chez les sujets non immunodéprimés. Il s'agit d'une pyodermite, d'un abcès sous-cutané, voire d'une cellulite.

La nocardiose cutanée peut aussi se présenter sous la forme d'une lymphangite nodulaire avec pour diagnostics différentiels la sporotrichose, les infections à mycobactéries et la leishmaniose cutanée.

Les localisations cutanées des formes disséminées de nocardiose chez l'immunodéprimé sont plutôt rares.

Formes disséminées : elles sont définies par l'atteinte de deux organes non contigus. L'association la plus fréquente est celle de la forme pulmonaire et encéphalique. De nombreux autres organes peuvent être atteints.

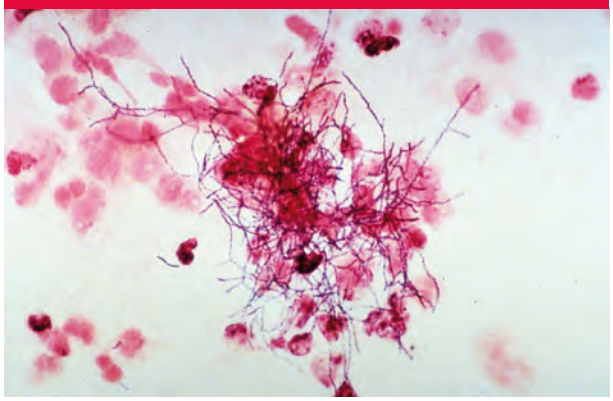
Mycétomes à *Nocardia brasiliensis* : voir le chapitre 112 « Mycétomes ».

2.4. Diagnostic

La nocardiose doit être évoquée soit devant une pneumopathie chronique de l'immunodéprimé qui ne fait pas sa preuve, soit devant une infection plurifocale, pulmonaire, neuro-méningée et/ou cutanée. Les *Nocardia* sont des pathogènes obligatoires.

L'examen direct des expectorations et des pus peut mettre en évidence des bactéries filamenteuses à Gram positif, partiellement, acido-alcoolo-résistantes (photo 5). L'examen direct des prélèvements pathologiques est un élément d'orientation d'autant plus important qu'un diagnostic précoce est associé à un meilleur pronostic.

Photo 5. Bactéries filamenteuses dans une expectoration évoquant des Nocardia



L'histologie montre une réaction inflammatoire aiguë, associée à de l'abcédation, mais sans granulome. La confirmation bactériologique se fait par culture (expectorations, lavages bronchiques, ponction pleurale et biopsie pulmonaire, pus d'abcès) ; ces bactéries aérobies strictes poussent sur des milieux de culture de routine mais l'utilisation de milieux enrichis améliore les résultats. Les cultures doivent être gardées longtemps (3 à 4 semaines parfois). Les techniques de biologie moléculaire (ARN16S) constituent un apport pour le diagnostic à partir des prélèvements pathologiques et/ou pour l'identification de la souche.

Les hémocultures sont généralement négatives. Idéalement, les souches sont adressées à un laboratoire de référence pour identification et antibiogramme.

2.5. Traitement et évolution

Le cotrimoxazole est le traitement de choix, administré initialement par voie parentérale (75 mg/kg/j de sulfaméthoxazole + 15 mg/kg/j de triméthoprime) pendant 4 à 6 semaines, puis par voie orale pendant 4 à 6 mois. L'association aux aminosides (tobramycine, amikacine) est recommandée le premier mois. La ceftriaxone ou l'imipénème-cilastatine associée à un aminoside peuvent être utilisés en traitement d'attaque ; l'amoxicilline, les fluoroquinolones et les cyclines sont souvent efficaces. Le drainage chirurgical et l'excision des lésions tissulaires sont indispensables.

Les chances de guérison dépendent de la rapidité de mise en œuvre du traitement.

La létalité globale reste élevée.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
http://www.cdc.gov/nocardiosis/

Infection par le VIH et SIDA

1. Épidémiologie

- Aucune région du monde n'est épargnée pas l'épidémie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)/ SIDA (Syndrome de l'immunodéficience Acquise) mais la prévalence des infections par le VIH ainsi que l'incidence des nouvelles infections sont particulièrement élevées dans les pays en développement (PED) des zones tropicales. Ainsi, 70 % des 36,9 millions de personnes infectées par le VIH (estimation OMS 2015) vivent en Afrique Sub-saharienne.
- La sévérité de cette infection rétrovirale chronique qui évolue inexorablement (plus de 95 % des cas) vers un déficit immunitaire sévère, l'accès encore très insuffisant au dépistage à un stade asymptomatique, la précarité économique et sociale des personnes atteintes et les insuffisances structurelles des systèmes de santé, expliquent que l'infection par le VIH compte parmi les trois premières causes de mortalité des adultes et des enfants en Afrique Sub-saharienne.
- Le sida en chiffres (tableau 1)
  - En 2014, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH. Le nombre des personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter, en grande partie du fait que davantage de personnes dans le monde ont accès à la thérapie antirétrovirale et vivent ainsi plus longtemps et en meilleure santé. En juin 2015, 15,8 millions de personnes avaient accès au traitement. Parallèlement, bien que les nouvelles infections à VIH aient diminué, un nombre inacceptablement élevé de nouvelles infections à VIH et de décès liés au sida surviennent encore chaque année. En 2014, environ 2 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH et 1,2 million de personnes sont décédées de maladies liées au sida.
  - Les nouvelles infections à VIH ont chuté de 35 % depuis 2000 (de 58 % chez les enfants) et les décès liés au sida ont baissé de 42 % depuis le pic de 2004. La riposte mondiale au VIH a évité 30 millions de nouvelles infections à VIH et près de 8 millions (7,8 millions) de décès liés au sida depuis 2000. Assurer l'accès à la thérapie antirétrovirale pour 15,8 millions de personnes était jugé impossible il y a 15 ans. En 2000, moins de 1 % des personnes vivant avec le VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire avaient accès au traitement. En 2014, la couverture mondiale des personnes bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale était de 40 %.
  - Mais le VIH continue de jeter un éclairage violent sur les inégalités dans le monde. Le besoin de changement est incontestable et impératif. Les lacunes et les défaillances significatives de la riposte doivent être rectifiées. Accélérer la riposte au sida dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pourrait éviter 28 millions de nouvelles infections à VIH et 21 millions de décès liés au sida entre 2015 et 2030, économisant 24 milliards de US$ par an de coûts de traitement supplémentaires pour le VIH.
- Nouvelles infections à VIH (tableau 1)
  - En Afrique Subsaharienne, on estimait à 1,4 million le nombre des nouvelles infections à VIH en 2014, soit une chute de 41 % depuis 2000, avec moins 34 % de décès liés au VIH en 2014 comparé à 2000 : 790 000 vs 1,2 million. Des problèmes importants subsistent dans la région africaine qui représente 70% des patients vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde. Le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH reste élevé. Les jeunes femmes et les adolescentes continuent d'être exposées de manière disproportionnée au risque d'infection par le VIH. La couverture des enfants par les antirétroviraux (ARV) est faible. Les pays d'Afrique Australe ont les taux de prévalence les plus élevés dans le monde : 27,4 % au Swaziland, 22,9 % au Lesotho, 21,9 % au Botswana, 19,1 % en Afrique du Sud.
  - Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, on estime que le nombre des personnes ayant contracté le VIH s'est accru de 26 % entre 2000 et 2014 : 18 000 en 2000 et 22 000 en 2014. Le nombre de décès liés au VIH a triplé (12 000 vs 3 600).
  - Dans les Caraïbes, le nombre des nouvelles infections à VIH a baissé de moitié entre 2000 et 2014, de 27 000 à 13 000 avec moitié moins de décès : 8 800 vs 18 000.
  - En Amérique Latine, le nombre des nouvelles infections à VIH en 2014 était de 17 % inférieur à celui de 2000 (87 000 vs 100 000) avec 31 % de décès en moins (41 000 vs 60 000).
  - En Europe orientale et en Asie Centrale, les nouvelles infections à VIH ont augmenté de 30 % entre 2000 et 2014 (140 000 vs 100 000) avec un triplement des décès ! (62 000 vs 20 000).

- En Asie et Pacifique, les infections à VIH ont diminué de 31 % en 2014 par rapport à 2000 (340.000 vs 500.000) mais on note 11 % de décès supplementaire (240.000 vs 220.000).

Tableau 1. Statistiques et caractéristiques régionales - VIH et sida 2014

	Adultes et enfants vivant avec le VIH	Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH	Prévalence chez les adultes (15–49) [%]	Décès d'adultes et d'enfants liés au sida
Afrique subsaharienne	25,8 millions [24,0 millions – 28,7 millions]	1,4 million [1,2 million – 1,5 million]	4,8% [4,5% – 5,1%]	790 000 [670 000 – 990 000]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	240 000 [150 000 – 320 000]	22 000 [13 000 – 33 000]	0,1% [<0,1% – 0,1%]	12 000 [5300 – 24 000]
Asie et Pacifique	5,0 millions [4,5 millions – 5,6 millions]	340 000 [240 000 – 480 000]	0,2% [0,2% – 0,2%]	240 000 [140 000 – 570 000]
Amérique latine	1,7 million [1,4 million – 2,0 millions]	87 000 [70 000 – 100 000]	0,4% [0,4% – 0,5%]	41 000 [30 000 – 82 000]
Caraïbes	280 000 [210 000 – 340 000]	13 000 [9600 – 17 000]	1,1% [0,9% – 1,3%]	8800 [5700 – 13 000]
Europe orientale et Asie centrale	1,5 million [1,3 million – 1,8 million]	140 000 [110 000 – 160 000]	0,9% [0,7% – 1,0%]	62 000 [34 000 – 140 000]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2,4 millions [1,6 million 3,6 millions]	85 000 [48 000 130 000]	0,3% [0,2% 0,6%]	26 000 [11 000 86 000]
TOTAL	36,9 millions [34,3 millions – 41,4 millions]	2,0 millions [1,9 million – 2,2 millions]	0,8% [0,7% - 0,9%]	1,2 million [980,000– 1,6 million]

Les fourchettes entourant l'estimation définissant les limites dans lesquelles les chiffres réels se situent, sur la base des meilleures informations disponibles.

- Le VIH, ou plutôt les VIH, appartiennent à la famille des rétrovirus et sont caractérisés par un génome ARN, la nécessité d'une enzyme permettant la transcription de l'ARN en ADN (transcriptase inverse), étape préalable à l'intégration du virus dans l'ADN des cellules humaines réceptrices, une grande variabilité génétique et la nécessité d'emprunter des récepteurs (CD4) et corécepteurs (X4, CCR5) pour infecter les cellules. Virus enveloppés, les VIH sont fragiles. Le type VIH1 représente à l'échelon mondial 90 % des souches circulantes. Ce type VIH1 est sous divisé en trois groupes. Le groupe M (« major »), subdivisé en 10 sous-types dénommés de A à J, est largement prédominant. Les virus issus de recombinaisons génétiques entre différents sous-types sont particulièrement fréquents en Afrique. Les types O et N sont rares, essentiellement localisés en Afrique Centrale. Cette variabilité génétique peut mettre en défaut les tests diagnostiques notamment pour le groupe O. Au sein du groupe M, les différences de pathogénicité, de transmissibilité et de sensibilité aux antirétroviraux sont marginales. Le type VIH2 est minoritaire à l'échelon mondial (moins de 5 %) mais plus présent en Afrique de l'Ouest. Sa transmissibilité et sa pathogénicité, définie comme la rapidité d'induction d'un déficit immunitaire sévère, sont nettement moindres que celles des VIH1. Les tests diagnostiques doivent nécessairement détecter conjointement les anticorps anti VIH1 et anti VIH2. Sur le plan thérapeutique, le VIH2 est caractérisé par sa résistance intrinsèque aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
- Ces principales caractéristiques de l'épidémiologie moléculaire du VIH en zone tropicale soulignent donc la grande diversité des groupes et sous-types des VIH, la dynamique de cette diversité dont on dispose d'une cartographie évolutive, la nécessaire validation régionale des tests de dépistage afin d'optimiser leur sensibilité, la résistance intrinsèque du VIH2 à la classe des INNTI, les conséquences en terme de propension de sous-types VIH à sélectionner des résistances aux ARV (résistance au ténofovir des VIH1 du groupe C).

2. Physiopathologie et histoire naturelle

- Dans les jours qui suivent la contamination, le VIH se réplique activement et diffuse dans l'organisme, y compris dans le système nerveux central.
- Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes T CD4, les monocytes/macrophages et les cellules de la microglie cérébrale. La pénétration cellulaire nécessite la présence du récepteur CD4 et de corécepteurs de type CCR5 dans les phases précoces de l'infection et ultérieurement de type X4. Une protection innée vis-à-vis de l'infection VIH est très rare (< 1 %) dans les populations caucasiennes (délétion homozygote du gène du corécepteur CCR5) et rarissime dans les populations africaines ou asiatiques. Une protection

relative de femmes africaines multi-exposées au VIH par voie sexuelle a été décrite mais semble également anecdotique.

- La réplication du VIH entraîne, dès les phases précoces, une activation intense du système immunitaire qui perdure et s'intensifie dans la phase chronique. Parallèlement, le VIH détruit progressivement le système immunitaire par déplétion des cellules exprimant le récepteur CD4. Le mécanisme précis de cette déplétion CD4 est encore mal connu. L'installation d'un déficit immunitaire cellulaire est inexorable chez plus de 90 % des patients. La vitesse de progression vers un déficit immunitaire sévère est variable est déterminée principalement par les caractéristiques génétiques de l'hôte et, possiblement, par des facteurs environnementaux dont l'exposition à des antigènes bactériens et parasitaires. Pour cette dernière raison, il est possible, bien que les données des cohortes soient discordantes, que la progression vers un déficit immunitaire sévère soit plus rapide en régions tropicales comparées aux régions tempérées industrialisées.
- Les premières conséquences cliniques (infections bactériennes pulmonaires et digestives, tuberculose) surviennent dans un délai de quelques années (3 à 5) après la primo infection et les manifestations opportunistes *stricto sensu* après une médiane de l'ordre de 6 à 7 ans.

Tableau 2. Classification OMS des stades de l'infection VIH en zone tropicale

Stade clinique 1

Patient asymptomatique
Adénopathies persistantes généralisées
Degré d'activité 1 : activité normale

Stade clinique 2

Perte de poids < 10 % du poids corporel
Zona (au cours des 5 dernières années)
Manifestations cutanéo-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)
Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

Stade clinique 3

Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel
Diarrhée inexpliquée > 1 mois
Fièvre prolongée > 1 mois
Candidose buccale
Leucoplasie orale chevelue
Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente
Infection bactérienne sévère
Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps

Stade clinique 4

Syndrome cachectisant dû au VIH
Pneumocystose
Toxoplasmose cérébrale
Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
Cryptococcose extra-pulmonaire
Cytomégalovirose
Herpèsvirose cutanéo-muqueuse > 1 mois ou viscérale
Leucoencéphalite multifocale progressive
Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidoïdomycose)
Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
Mycobactériose atypique disséminée
Septicémie à salmonelle mineure
Tuberculose extra pulmonaire
Lymphome malin
Sarcome de Kaposi
Encéphalopathie à VIH
Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps

- Les manifestations cliniques du déficit immunitaire sont manifestes dès lors que le nombre de lymphocyte T CD4 est inférieur à 350/mm^3. En dessous de ce seuil, on peut considérer que le risque et la sévérité de ces

manifestations deviennent proportionnels au niveau des CD4. La nature et l'étiologie de ces manifestations diffèrent singulièrement de celles observées en zones tempérées. Le SIDA en régions tropicales s'exprime par un risque accru d'infections bactériennes récidivantes et sévères, de tuberculoses (tuberculose pulmonaire commune mais aussi fréquence très accrue des formes extra-pulmonaires dans toute leur diversité et sévérité potentielles) et encore le plus souvent, par une altération de l'état général avec amaigrissement progressif confinant à la cachexie, fièvres irrégulières, asthénie et manifestation cutanéo-muqueuses où dominent le prurigo, les herpès récidivants et extensifs, le zona et les atteintes des phanères souvent liés à des mycose superficielles extensives.

- La classification OMS des stades de l'infection par le VIH indique les manifestations les plus souvent observées et les regroupe selon 4 stades de sévérité croissante (tableau 2). La survenue de ces manifestations permet, conjointement à la numération des lymphocytes CD4 (quand elle est disponible), de définir le stade évolutif du déficit immunitaire et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

3. Présentation clinique de l'infection VIH et des complications associées

- Bien que des symptômes (fièvre, polyadénopathies, angine, éruption fruste de quelques jours) puissent être observés lors de la primo infection, il est exceptionnel que le diagnostic soit évoqué à ce stade précoce en régions tropicales. La banalité de ces symptômes spontanément régressifs en 1 à 2 semaines, rarement au complet et les causes multiples pouvant leur être attribués font qu'ils sont le plus souvent ignorés par le patient et les soignants ou mis sur le compte d'une infection endémique telle qu'une arbovirose ou un accès palustre.
- Une polyadénopathie généralisée (ganglions de petites tailles et mobiles) persiste le plus souvent pendant plusieurs années (cf. plus haut) avant que ne surviennent des infections dites mineures (stade 2 du tableau 2) dont seules la récurrence et parfois la persistance pourraient suggérer une infection sous jacente par le VIH. L'enjeu à ce stade est, dans un contexte d'endémie du VIH et d'antécédents d'expositions sexuelles potentielles au VIH, de savoir proposer un test de dépistage du VIH.
- Ultérieurement, ces manifestations cliniques vont se répéter et le risque d'infections et de manifestations tumorales (maladie de Kaposi et lymphomes) (tableaux 3 et 4) va augmenter au gré de la progression inexorable du déficit immunitaire.

Tableau 3. Complications infectieuses les plus fréquentes de l'infection par le VIH et du SIDA en zone tropicale

Infections	Appareil pulmonaire	Appareil digestif	Système Nerveux central	Peau	Infections disséminées
Parasitaires	Pneumocystose	Isosporose Cryptosporidiose Microsporidiose Anguillulose	Toxoplasmose	Gale	Toxoplasmose Anguillulose
Fongiques	Cryptococcose	Candidose orale Candidose œsophagienne	Cryptococcose	Cryptococcose Histoplasmose Onychomycose	Cryptococcose Histoplasmose
Bactériennes	Tuberculose Pneumopathie à pneumocoque ou à *Haemophilus* et autres bactéries à tropisme respiratoire Nocardiose	Salmonellose Shigellose et autres infections bactériennes à tropisme digestif	Tuberculose méningée	Prurigo	Tuberculose Mycobactérioses atypiques Salmonelloses Pneumococcies

•••

Tableau 3. Complications infectieuses les plus fréquentes de l'infection par le VIH et du SIDA en zone tropicale					
Infections	**Appareil pulmonaire**	**Appareil digestif**	**Système Nerveux central**	**Peau**	**Infections disséminées**
Virales		Colite à CMV Gastrite ou œsophagite ulcérante à CMV ou *Herpes simplex*	Encéphalite à CMV Rétinite à CMV	Herpès cutanéo-muqueux extensif Zona *Molluscum contagiosum*	

Tableau 4. Principales manifestations et étiologies infectieuses, tumorales ou liées directement au VIH selon les organes		
Localisation	**Manifestation**	**Étiologie**
Thorax	Pneumopathie interstitielle	Pneumocystis, Histoplasma, *Mycobacterium tuberculosis*
	Pneumonie	Pneumocoque, mycobactéries, *Nocardia*
	Infiltrats	Mycobactéries, Kaposi,
	Nodules	Kaposi, *Cryptococcus*, *Aspergillus*
	Cavernes	Pyogènes, *Pneumocystis*, *Mycobacterium tuberculosis*
	Adénopathies médiastinales	*Mycobacterium tuberculosis*, Kaposi
	Pleurésie	Kaposi, mycobactéries, *Cryptococcus*
	Péricardite	VIH, mycobactéries, Kaposi
	Cardiomyopathie	VIH
Phanères	Alopécie, défrisage	
	Séborrhée	
	Onychose	Dermatophytes, *Candida*
Peau	Prurigo	
	Molluscum contagiosum	Poxvirus
	Dermite séborrhéique	
	Psoriasis	
	Vésicules, zona	*Herpes simplex, Herpes zoster*
	Teigne	Dermatophytes, *Candida*
	Dermatose suintante	*C. albicans*
	Ichtyose	
	Furonculose, cellulites	*Staphylococcus*, *Streptococcus*, autres pyogènes
	Kaposi	HHV-8
	Lymphome, sarcome	
	Éruption, Stevens-Johnson	Réaction médicamenteuse
	Angiomatose bacillaire	*Bartonella quintana, B. henselae*
Organes génitaux	Ulcères, chancres, écoulements	*T. pallidum, H. ducrei,* Herpès, *C. trachomatis, C. granulomatis*
	Condylomes vénériens	HPV
	Cancer du col agressif	HPV

•••

Tableau 4. Principales manifestations et étiologies infectieuses, tumorales ou liées directement au VIH selon les organes		
Localisation	**Manifestation**	**Étiologie**
Bouche	Muguet	*Candida*
	Leucoplasie chevelue	EBV
	Érythème du palais	
	Hypertrophie amygdalienne	
Tube digestif	Kaposi Œsophagite Diarrhée infectieuse Lymphome	HHV-8 *Candida*, CMV *Shigella*, *Salmonella*, *Isospora*, *Candida*, CMV, *Cryptosporidium*, *Lamblia*, mycobactéries, microsporidies
Foie, voies biliaires	Nodules de Kaposi	HHV-8
	Infection hépatique	Mycobactéries, *Cryptococcus*, *Histoplasma*
	Cholangite	CMV, *Cryptosporidium*
	Péliose	*Bartonella quintana, B. henselae*
	Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*
	Kaposi	HHV-8
	Lymphome	EBV
Œil	Tumeurs	Kaposi, lymphomes
	Kératite	*Herpes simplex*, *Herpes zoster*
	Rétinite, nodules cotonneux	CMV, Toxoplasma, VIH, Herpes, mycobactéries
	Paralysies oculo-motrices	Encéphalite, tumeurs cérébrales
	Diminution du champs visuel	Encéphalite, tumeurs cérébrales
Système nerveux	Paralysie faciale	VIH
	Encéphalite, démence	VIH, *Herpes*, *Cryptococcus*, Papovavirus, lymphome
	Neuropathie périphérique	VIH
	Myélite	VIH, *Mycobacterium*
	Méningite	*Cryptococcus, Mycobacterium, T. pallidum*
	Tumeurs, abcès	Lymphome, Kaposi
	Abcès	*Toxoplasma, Listeria, Nocardia, Mycobacterium*

3.1. Particularités cliniques des manifestations liées au VIH/SIDA en régions tropicales et approche thérapeutique

- Seuls seront mentionnés ici les symptômes ou pathologies dont la fréquence et/ou l'expression clinique sont particulières chez les patients vivant en zone tropicale ainsi que les données disponibles sur les interactions entre l'infection à VIH et les principales infections tropicales.

Tableau 5. Synthèse des données cliniques à rechercher lors du bilan clinique initial	
Signes généraux	Perte de poids < ou > 10 % Asthénie, fatigabilité
Signes digestifs	Diarrhée aiguë (< 2 semaines) ou chronique (2 semaines) Douleurs oro-pharyngées Dysphagie ou odynophagie Douleurs abdominales
Fièvre	Durée < 1 semaine : rechercher accès palustre, pneumopathie, bactériémie Durée > 1 semaine : rechercher tuberculose, pneumocystose, cryptococcose
Signes oculaires	Ictère Pâleur conjonctivale Baisse de l'acuité visuelle Douleur et inflammation
Cavité buccale	Candidose buccale Ulcérations Leucoplasie chevelue
Présence d'adénopathies	Lymphadénopathie persistante généralisée (1 mois, > 2 aires, > 1 cm, indolore) Adénites infectieuses : tuberculeuse, bactérienne, syphilis, etc. Lymphome, maladie de Kaposi
Signes cutanés et phanériens	Prurit : durée éventuelle, relation avec une prise médicamenteuse Œdème Erythème Vésicules Bulles Nodules ou placards infiltrés Atteinte unguéale
Signes respiratoires	Toux (durée, caractère productif), dyspnée, hémoptysie : - survenant chez un patient recevant déjà un traitement antituberculeux ; - survenant chez un patient recevant déjà une prophylaxie par cotrimoxazole.
Signes neurologiques	Centraux : troubles de la vigilance, céphalées, convulsions, déficit moteur Périphériques : paresthésies, engourdissements, douleur neuropathique
Signes génitaux	Pertes vaginales Prurit Ulcérations Écoulement urétral
Etat psychologique	Troubles de l'humeur, du sommeil, du comportement

- Les symptômes et les anomalies les plus fréquents qui doivent être recherchés lors de l'examen initial d'un patient sont présentés dans le tableau 5.
- Les approches thérapeutiques sont résumées dans le tableau 6.

3.1.1. Amaigrissement

L'amaigrissement est présent dans plus de 80 % des cas. Dénommé « slim disease » (ou « syndrome cachectisant lié au VIH ») il est lié aux diarrhées chroniques, à la candidose orale et surtout œsophagienne, aux infections intercurrentes et à l'hypercatabolisme induit par l'infection à VIH (photo 1). Un amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel est par lui-même une indication à un traitement antirétroviral.

Photo 1. Cachexie liée au VIH (« slim disease »)



3.1.2. Fièvre

Signe d'appel de nombreuses infections opportunistes ou plus souvent d'infections bactériennes communautaires, elle peut être également liée au virus VIH lui-même mais également à d'autres causes que l'infection à VIH (paludisme, etc.). Une fièvre prolongée de plus d'un mois sans autre explication est une indication à un traitement antirétroviral.

3.1.3. Manifestations digestives

Elles sont très fréquentes.

Diarrhées

Il peut s'agir de diarrhées chroniques (incluant des phases transitoires d'apparente normalisation du transit), observées chez 50 à 80 % des patients. Les agents étiologiques sont multiples mais la cause précise demeure souvent méconnue faute d'accès à des investigations performantes. Dans le cas contraire, les parasites sont le plus souvent en cause (voir le chapitre « Diarrhées infectieuses »).

- En raison de la relative fréquence d'*Isospora belli*, une des rares causes curables, un traitement systématique par cotrimoxazole (1 600/320 mg 2 fois par jour pendant 2 à 3 semaines puis dose d'entretien de 800/160 mg afin de prévenir les rechutes) peut être proposé devant une diarrhée chronique (approche syndromique).
- La cryptosporidiose est également une cause habituelle de diarrhée (7 à 28 % des cas), volontiers chronique ou subintrante, profuse et liquidienne (photo 2). Aucun traitement spécifique, en dehors du nitazoxanide (tableau 6) rarement disponible dans les PED, n'a fait la preuve de son efficacité, seule la restauration immunitaire via un traitement antirétroviral est efficace.
- Il en est pratiquement de même pour la microsporidiose, dont la prévalence est mal connue en raison des difficultés diagnostiques (photo 3). Seule l'espèce *Encephalitozoon intestinalis* est sensible à l'albendazole (400 mg deux fois par jour pendant deux semaines) ou à défaut au métronidazole (1 500 mg par jour) (tableau 6).
- Le cytomégalovirus dont le traitement n'est en règle pas accessible en zone tropicale, en cause dans près de 15 % des diarrhées dans les pays industrialisés, semble rare dans le contexte tropical, bien qu'il y ait été décrit et qu'il soit retrouvé assez fréquemment dans des études autopsiques.

Photo 2. Cryptosporidies sur les entérocytes
(J-F. Pays, Parasitologie-Mycologie, CHU Necker, Paris)

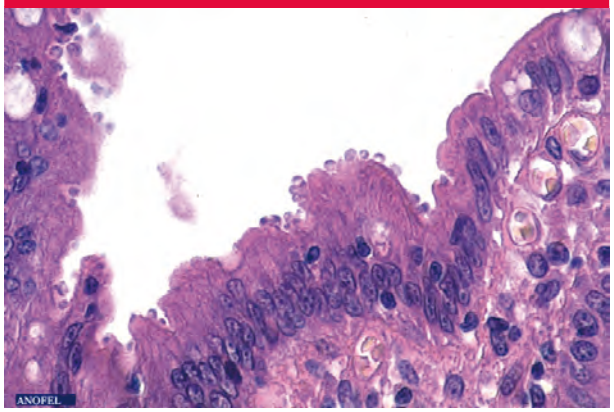
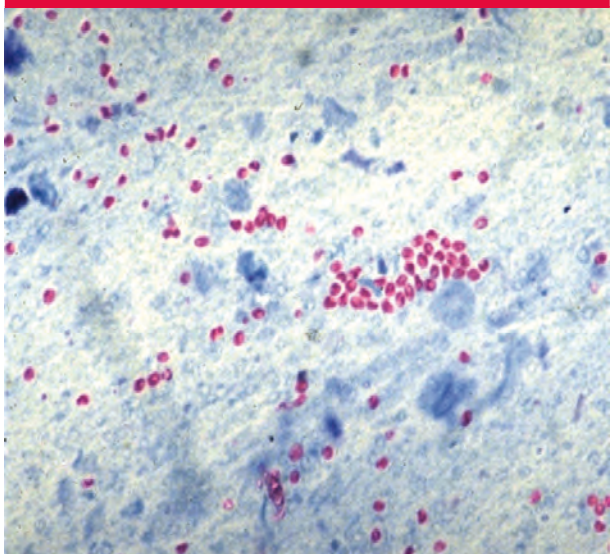


Photo 3. Spores de microsporidies
(*Enterocytozoon bieneusi*) dans les selles. Coloration de Weber (Parasitologie-Mycologie, CHU de Dijon)



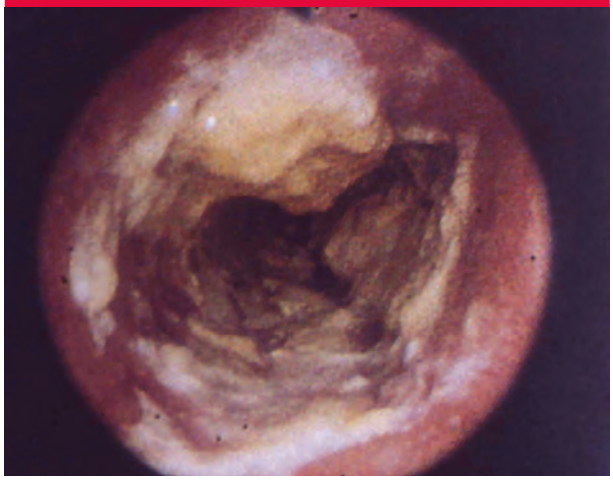
Autres manifestations digestives

- Parmi les autres manifestations digestives, la plus fréquente est la candidose oro-pharyngée chez 80 % des patients et surtout œsophagienne, observée dans près de 50 % des cas (photos 4 et 5). Le traitement repose sur les antimycosiques à usage local pour la candidose orale, dont le contrôle permet de limiter la survenue d'une extension œsophagienne qui nécessitera, elle, un traitement par voie systémique (fluconazole, 200 mg/j pour 10 jours) (voir le chapitre « Infections buccales »).
- La leucoplasie chevelue de la langue, due au virus EBV, est fréquente mais bénigne.
- Très peu de données sont disponibles sur l'incidence des cholangites et des cholécystites, qui ont cependant été décrites dans des séries autopsiques.

Photo 4. Candidose orale (muguet)



Photo 5. Candidose œsophagienne (endoscopie)



3.1.4. Tuberculose

- La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente en Afrique et en Asie. En Afrique Sub-saharienne, c'est probablement la première cause de mortalité (environ 1/3 des décès). Le haut niveau d'endémicité de l'infection tuberculeuse dans les PED (environ 50 % de la population) associé au déficit de l'immunité cellulaire explique que 30 à 50 % des patients infectés par le VIH développent une tuberculose maladie.

- Bien que la tuberculose puisse survenir à n'importe quel stade de l'infection, elle est rencontrée dans sa forme pulmonaire le plus souvent lorsque l'immunodépression est modérée (entre 200 et 400 lymphocytes CD4/mm^3) et dans sa forme extra pulmonaire à un stade plus avancé.
- Par rapport aux patients non infectés par le VIH, le diagnostic est plus difficile du fait de la négativité fréquente de l'intradermoréaction, de la moindre fréquence des images cavitaires et des infiltrats apicaux évocateurs ainsi que des bacilloscopies positives et de la plus grande fréquence de localisations extra pulmonaires souvent atypiques.
- Les tuberculoses peuvent se manifester sous forme aiguë septicémique ou sous forme de pneumopathies aiguës, parfois sans anomalie radiologique.
- Bien que l'efficacité des traitements antituberculeux (tableau 6) correctement menés (si possible de façon supervisée) soit identique quel que soit le statut sérologique, la mortalité chez les patients infectés par le VIH est très supérieure. Cette mortalité peut atteindre 30 % des patients dans l'année suivant le début du traitement : elle est souvent associée à la survenue d'autres complications du déficit immunitaire.
- Les effets secondaires des antituberculeux sont accrus.
- L'extension de l'épidémie de tuberculose résistante aux antituberculeux de première ligne (MDR) voire de deuxième ligne (XDR) concerne particulièrement les patients infectés par le VIH.
- La survenue d'une tuberculose, quelque soit sa localisation, est une indication aux ARV qui doivent idéalement être débutés précocement soit 15 jours après le début des antituberculeux lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 50/mm^3 et au plus tard à la fin de la période de quadrithérapie antituberculeuse dans les autres cas.
- La restauration immunitaire induite par les antirétroviraux peut entraîner un syndrome de restauration immunitaire paradoxale (IRIS) dont l'évolution est généralement favorable. Les IRIS sont caractérisés par une réaction inflammatoire clinique (fièvre, apparition ou évolution inflammatoire bruyante d'adénopathies souvent diffuses, majoration des symptômes et signes cliniques ayant conduit au diagnostic de tuberculose) et biologique (élévation de la vitesse de sédimentation, de la CRP, altération de la NFS) contemporaine (de quelques jours à quelques mois) de la mise en route du traitement ARV (photo 6). Le diagnostic est en règle présomptif après avoir raisonnablement écarté une infection intercurrente, une inefficacité du traitement anti-tuberculeux due à une souche résistante ou des interactions médicamenteuses. Son incidence (10 à 60 % des cas) est lié à la sévérité du déficit immunitaire au moment de l'initiation des ARV. Son évolution est le plus souvent favorable justifiant, en cas de manifestations sévères, une courte corticothérapie en maintenant les traitements anti-tuberculeux et antirétroviraux. Les formes neurologiques centrales peuvent engager le pronostic vital. C'est par un phénomène similaire que l'on explique la survenue d'infections opportunistes (particulièrement tuberculose et cryptococcose ou infections mineures dont les zonas) lors des premières semaines ou mois suivant l'initiation des ARV chez des patients asymptomatiques.

Photo 6. IRIS au cours d'une histoplasmose : augmentation rapide des adénopathies cervicales à l'induction du traitement ARV
(V. Rabier, Maladies Infectieuses, CHU d'Angers)



3.1.5. Manifestations pulmonaires

- Les pneumopathies communautaires, particulièrement à pneumocoque, sont très fréquentes (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »). Volontiers plus sévères que dans la population générale, elles sont une cause fréquente de décès. En revanche, la pneumocystose est plus rare sauf chez l'enfant (photo 7).

Photo 7. Pneumocystose pulmonaire (CMIT)



- Le diagnostic étant difficile faute d'accès à des prélèvements pulmonaires (lavage bronchio-alvéolaire obtenu par fibroscopie bronchique), un traitement présomptif (cotrimoxazole à forte dose) doit être débuté devant une pneumopathie interstitielle et alvéolaire *a fortiori* si elle résiste à un traitement antibactérien usuel.
- Les pneumopathies interstitielles lymphoïdes, liées à une infiltration lymphocytaire T CD8+, sont d'évolution lente et relèvent d'un traitement antirétroviral.

3.1.6. Manifestations cutanées (hors maladie de Kaposi)

- Les manifestations cutanées sont très fréquentes, quasi constantes.
- L'herpès cutané ou cutanéo-muqueux, volontiers chronique ou récidivant, prend parfois un aspect extensif, ulcérant et douloureux, principalement dans la région ano-génitale.
- Le zona, jusqu'alors rare, est devenu courant depuis le début de l'épidémie de VIH. Survenant chez des patients peu ou non symptomatiques, il a une bonne valeur prédictive de l'infection par le VIH et est souvent extensif (photo 8).
- Le prurigo est également très courant. Il se manifeste par une éruption papuleuse disséminée prurigineuse (photo 9).
- Des prurits idiopathiques très invalidants sont également rencontrés.
- Citons également la dermite séborrhéique (photo 10), la gale, les *molluscum contagiosum* (photo 11) extensifs à distinguer des nodules cutanés de la cryptococcose (photo 12), de l'histoplasmose (photo 13) et de la pénicilliose (photo 21), et des troubles des phanères (défrisement des cheveux qui deviennent fins et secs).
- Il ne semble pas y avoir de relation entre la lèpre et le VIH, bien que des données fassent état d'une tendance à l'évolution plus fréquente vers le pôle multibacillaire lorsque l'immunodépression est évoluée.

Photo 8. Zona ophtalmique au cours du SIDA



Photo 9. Prurigo des membres inférieurs
(A. Mahé, Dermatologie, HCC Colmar)



Photo 10. Dermite séborrhéique du visage
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)

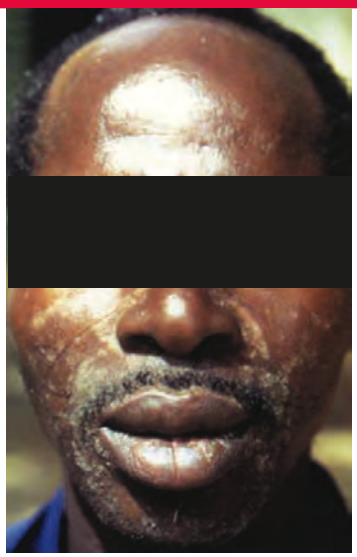


Photo 11. *Molluscum contagiosum* et lésions ombiliquées de cryptococcose cutanée



Photo 12. Lésions ombiliquées de cryptococcose cutanée



Photo 13. Histoplasmose cutanée au cours du SIDA



3.1.7. Manifestations neurologiques

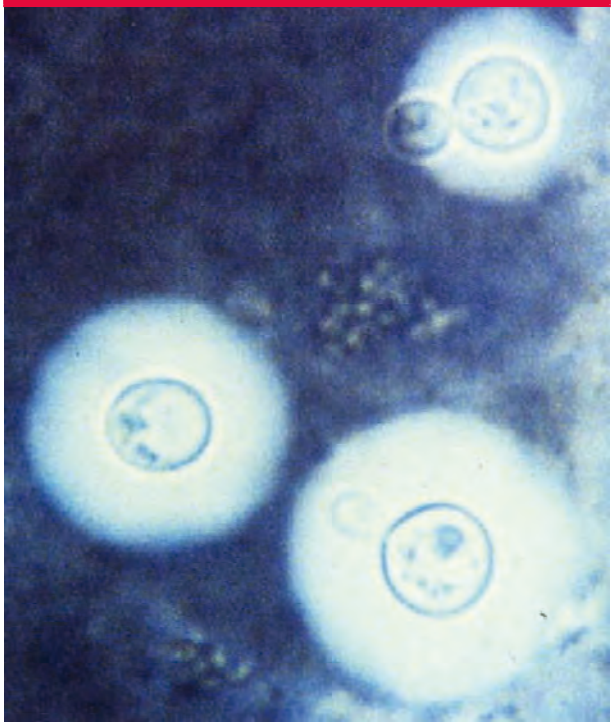
- Les neuropathies périphériques sont fréquentes, liées au VIH lui-même et à l'exposition prolongée à des ARV tels que la stavudine et la didanosine et favorisées par les fréquentes carences nutritionnelles et vitaminiques. Elles sont volontiers douloureuses et invalidantes.
- Les atteintes du système nerveux central commencent à être mieux décrites. La prévalence de la toxoplasmose cérébrale varie de 5 à 20 %, rendant compte des variations géographiques de séroprévalence de l'infection à *Toxoplasma gondii* et des difficultés diagnostiques (photo 14). En pratique, du fait d'un accès difficile à une imagerie, un traitement présomptif par cotrimoxazole (4 cp à 800/160 mg x 3/j) doit être tenté dès lors qu'un patient présente de la fièvre associée à un syndrome neurologique focal et qu'une méningite à cryptocoques a pu être éliminée.

Photo 14. Toxoplasmose cérébrale
(tomodensitométrie)



- Les méningites à cryptocoques ont une prévalence très variable, qui va de 3 % en Côte d'Ivoire à 15 % en Afrique Centrale et de l'Est. Cette infection est également fréquente en Asie du Sud-Est. La cryptococcose est une infection associée à une mortalité élevée dont le diagnostic clinique est difficile du fait de la fréquence des tableaux non spécifiques (fièvre et/ou céphalées persistantes sans syndrome méningé). À l'inverse, le diagnostic biologique est aisé grâce à la mise en évidence de spores de *Cryptococcus* par un test à l'encre de Chine sur le liquide céphalorachidien qui peut en revanche ne présenter ni hypercytose ni hyperprotéinorachie (photo 15). Ainsi, la ponction lombaire doit être faite devant la moindre suspicion. Les tests rapides de détection antigénique dans le sang et le LCR devraient être beaucoup plus largement utilisés. Le traitement doit être immédiatement débuté en milieu hospitalier et fait appel idéalement à l'amphotéricine B IV lorsque celle ci est disponible et que l'environnement médical en permet une surveillance biologique (troubles ioniques, insuffisance rénale). Les schémas proposés par l'OMS sont résumés dans le tableau 6 et comportent une phase d'induction de 15 jours suivie d'un traitement de maintenance puis une prévention secondaire par le fluconazole afin d'éviter les récidives tant que l'immunité reste insuffisante. (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 15. Cryptocoques dans le LCR
(encre de Chine)

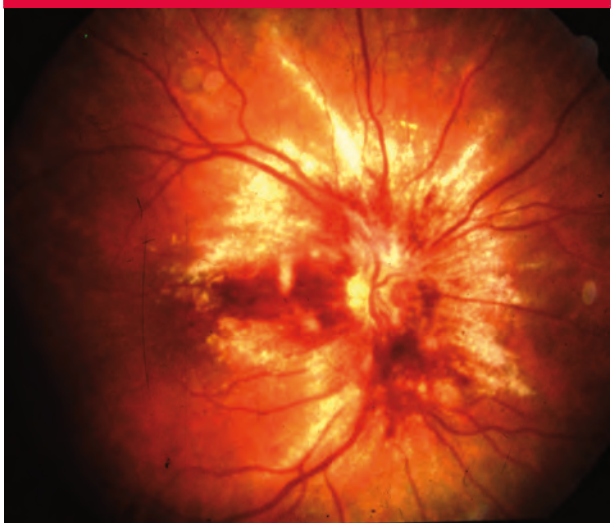


- Les méningites purulentes semblent également fréquentes et sont entachées d'une mortalité très supérieure (près de 50 % contre 15 % chez les patients non infectés par le VIH). Les méningites tuberculeuses sont certainement sous-estimées.
- Les encéphalites liés directement au VIH sont observées à un stade avancé du déficit immunitaire. Les troubles cognitifs sont au premier plan d'une symptomatologie protéiforme. Le traitement antirétroviral est la seule prévention efficace de l'installation progressive d'une encéphalite liée au VIH (voir les chapitres « Méningites », « Méningo-encéphalites »).

3.1.8. Infections disséminées et autres infections

- Les bactériémies à pneumocoque ou d'origine entérique (salmonelloses mineures) ou urinaires sont fréquentes et peuvent survenir, pour ces dernières, en l'absence de signes digestifs. Elles ont un taux de mortalité élevé.
- Les infections à cytomégalovirus (photo 16) et à mycobactéries atypiques semblent plus rares que dans les pays industrialisés mais elles sont exceptionnellement recherchées.
- Il faut signaler la plus grande fréquence des infections ORL (otites et sinusites) et surtout des pyomyosites, principalement liées aux streptocoques et aux staphylocoques.

Photo 16. Rétinite à cytomégalovirus



3.1.9. Tumeurs

- À côté des néoplasies mentionnées au stade 4 OMS de l'infection par le VIH telles les lymphomes, la maladie de Kaposi et le cancer du col utérin, les autres cancers sont globalement d'incidence augmentée (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »).
- Les lymphomes non Hodgkiniens sont peu rapportés en zone tropicale mais sont probablement sous-diagnostiqués (photo 17). Les lymphomes Hodgkiniens semblent augmenter de fréquence.

Photo 17. Lymphome cérébral (IRM)



- La maladie de Kaposi propre au SIDA apparaît cliniquement différente de la forme endémique et son aspect clinique est souvent très caractéristique fait de lésions nodulaires, violacées ou hyperpigmentées, indolores (photos 18, 19 et 20). Elles sont volontiers multifocales et disséminées, entraînant une atteinte des muqueuses (digestive, génitale, conjonctivale), et dont l'évolution est très agressive avec risque d'atteinte viscérale notamment pulmonaire de très sombre pronostic. La forme œdémateuse, particulièrement au niveau des membres inférieurs, souvent sévère, semble plus spécifiquement africaine. Le lien étroit

avec HHV-8 rend compte des variations géographiques de la prévalence de la maladie de Kaposi. Le traitement repose avant tout sur le traitement antirétroviral qui permet dans les formes les moins avancées une régression parfois spectaculaire des lésions. Les formes sévères devraient bénéficier de chimiothérapie en règle non disponibles.

- La coinfection papillomavirus et VIH augmente le risque de cancer du col chez la femme (voir le chapitre « Infections par les papillomavirus »).
- Parmi les cancers ne définissant pas le SIDA, les tumeurs squameuses de la conjonctive ou les cancers du foie et du poumon semblent clairement associés au VIH.
- Les chimiothérapies étant actuellement très peu disponibles en zone tropicale, le pronostic est mauvais. Cependant la seule mise sous antirétroviraux peut faire régresser certaines maladies de Kaposi non menaçantes.

Photo 18. Maladie de Kaposi cutanée plane



Photo 19. Maladie de Kaposi cutanée nodulaire



Photo 20. Maladie de Kaposi de la muqueuse buccale



3.1.10. Autres manifestations

- Les infections sexuellement transmissibles, outre le fait qu'elles mènent obligatoirement lors de leur découverte à rechercher une infection par le VIH, sont volontiers extensives au cours du SIDA, en particulier les condylomes vénériens (voir le chapitre 45 « Ulcérations génitales »).

- Les anomalies rénales sont fréquentes chez les patients VIH en Afrique avec une prévalence des atteintes chroniques allant de 6 à 48 % selon les études ; elles semblent associées à une surmortalité. Les femmes semblent plus touchées. Les étiologies sont variées et parfois associées : à côté de l'HIVAN (néphropathie directement liée au VIH) qui semble la plus fréquente, on trouve des glomérulopathies par infiltration de lymphocytes CD8, des atteintes médicamenteuses (AINS, cotrimoxazole, indinavir…), liées à la tuberculose ou aux infections urinaires répétées ainsi qu'à l'HTA ou au diabète. En pratique, la surveillance de la fonction rénale reste difficile faute d'indicateurs simples et fiables. Le ténofovir, même utilisé en première ligne, ne semble pas entraîner de complications notables à part les rares syndromes de Fanconi (tubulopathie proximale).
- En Asie et tout particulièrement dans les régions du nord de la Thaïlande, des infections à *Penicillium marneffei* revêtent une particulière gravité en raison de leur diffusion systémique ; la prévalence de la pénicilliose peut atteindre 20 % (photo 21). En Amérique Latine l'histoplasmose à *H. capsulatum* et en Afrique l'histoplasmose à *H. capsulatum* et à *H. duboisii* atteignent souvent plusieurs viscères au cours de l'infection par le VIH et peuvent prêter confusion avec la tuberculose (voir le chapitre « Mycoses profondes tropicales »).

Photo 21. Pénicilliose : nodules du visage



3.1.11. Impact de l'infection par le VIH sur les parasitoses tropicales

Paludisme

Le paludisme est une des premières causes de morbi-mortalité chez les patients VIH et ce d'autant que le déficit immunitaire est important. En zone de transmission stable du paludisme, les accès sont plus fréquents avec des parasitémies plus élevées et en zone de transmission instable les accès sont plus sévères et les parasitémies plus fréquemment positives. Par ailleurs, la charge virale plasmatique VIH augmente au cours de l'épisode palustre. Cet impact a par ailleurs été spécifiquement démontré chez les femmes enceintes, où la coinfection VIH-Plasmodium est associée à une surmortalité postnatale justifiant ainsi de prescrire du cotrimoxazole ou un traitement préventif intermittent à 3 reprises au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse (voir le chapitre 97 « Paludisme »).

Leishmaniose viscérale

L'incidence de la leishmaniose viscérale est augmentée au cours de l'infection VIH. Les présentations cliniques atypiques (hépato-splénomégalie dans 50 % des cas seulement) ou ses localisations inhabituelles, et la fréquente négativité de la sérologie rendent son diagnostic plus difficile. La réponse au traitement est moins bonne et les rechutes sont très fréquentes si un traitement ARV n'est pas initié (voir le chapitre 107 « Leishmanioses »).

Trypanosomoses

Des formes plus sévères de maladie de Chagas (trypanosomose américaine), interprétées comme des réactivations d'infection latente (avec parasitémie élevée) et non pas comme des manifestations chroniques

(où la parasitémie est très faible), ont été observées chez des patients immunodéprimés avec notamment des méningo-encéphalites mortelles ou des myocardites, suggérant que *Trypanosoma cruzi* puisse se comporter comme un agent opportuniste (voir le chapitre 106 « Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas »).

Tableau 6. Traitements curatifs et d'entretien des infections opportunistes

Agents	Traitement (dose quotidienne)	Alternative (dose quotidienne)	Prophylaxie secondaire
Parasites			
Pneumocystis jiroveci	Triméthoprime-sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg maxi 6 cp/j *per os* ou 4 amp x 3 IV pendant 21 jours	Pentamidine (2 à 3 mg/kg) IV Pentamidine aérosol (300 mg) Atovaquone (750 mg x 2) (forme non sévère)	Cotrimoxazole ou pentamidine aérosol (300 mg/mois) ou atovaquone (750 mg x 2)
Toxoplasma gondii	Pyriméthamine (100 mg J1 puis 50 mg) + sulfadiazine (4 g) + acide folinique (25 mg) pendant 4 à 6 semaines	Pyriméthamine (50 mg) + clindamycine (2,4 à 3,6 g) + acide folinique (25 mg) Pyriméthamine (50 mg) + atovaquone (1 500 mg x 2) + acide folinique (25 mg) Cotrimoxazole IV ou *per os*	Pyriméthamine (25 mg/j) + sulfadiazine (2 g/j) + acide folinique (50 mg/sem) Pyriméthamine (25 mg/j) + clindamycine (1,2 g/j) + acide folinique (50 mg/sem) Cotrimoxazole 800/160/j
Isospora belli	Triméthoprime (7 mg/kg) + sulfaméthoxazole (2 à 4 cp/j) pendant 14 jours	Ciprofloxacine (500 mg x 2)	Cotrimoxazole (800/160 mg/j)
Crypto-sporidies	Nitazoxanide (500 mg - 1 g x 2), efficacité douteuse et disponibilité très restreinte		
Microsporidies *E. intestinalis* *E. bieneusii*	Albendazole (400 mg x 2) Fumagilline (20 mg x 3), disponibilité très restreinte	Métronidazole (1 200 mg/j)	
Champignons			
Cryptococcus neoformans	Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg), IV + [flucytosine (100 mg/kg) ou fluconazole 800 mg/j] pendant 15 j Ponctions lombaires de décharge itératives si besoin puis fluconazole 400-800 mg/j pendant 8 semaines	Fluconazole (1200 mg/j) IV puis/ou *per os* pendant 2 semaines puis 800 mg/j pendant 8 semaines	Fluconazole (200-400 mg/j)
Candida (oropharynx)	Amphotéricine B (locale), nystatine (locale) 7 jours	Fluconazole (50-100 mg) *per os*	
Candida (œsophage)	Fluconazole (100 à 200 mg) *per os* 14 jours	Itraconazole (400 mg)	
Bactéries			
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazide (3-5 mg/kg) + rifampicine (10 mg/kg) + pyrazinamide (20 mg/kg) + éthambutol (15 mg/kg) pendant 2 mois puis INH Rifampicine pendant 4 mois (tuberculose pulmonaire), durée prolongée si extra pulmonaire	Rifabutine (300 mg) Moxifloxacine (400 mg) ou Ciprofloxacine (500 mg x 2/j)	
Mycobacterium avium	Clarithromycine (1 à 1,5 g) + éthambutol (15 mg/kg) + rifabutine (300 à 450 mg)	Amikacine 10 mg/kg Ciprofloxacine (1,5 g) Azithromycine	
Salmonelles	Quinolones *per os* ou C3G IV	Selon antibiogramme	

Tableau 6. Traitements curatifs et d'entretien des infections opportunistes			
Agents	**Traitement (dose quotidienne)**	**Alternative (dose quotidienne)**	**Prophylaxie secondaire**
Virus			
CMV	Ganciclovir IV (10 mg/kg ; 3 semaines) Disponibilité très restreinte	Cidofovir (5 mg/kg/sem x 2 semaines, puis 5 mg/kg/2 semaines) Foscarnet IV (180 mg/kg durant 3 semines) Valganciclovir (1 800 mg) *per os* durant 3 semaines si IV impossible. Disponibilité très restreinte	Valganciclovir (900 mg x 1/j *per os*) Foscarnet (120 mg/kg/j) Disponibilité très restreinte
HSV	Aciclovir (10 mg/kg x 3 h IV) Valaciclovir (1 g x 2)	Foscarnet ou cidofovir (souches aciclovir-R) Disponibilité très restreinte	Valaciclovir (1 g/j)
VZV	Aciclovir IV (10 mg/kg x 3) Valaciclovir (1 g x 3)		

Schistosomoses et autres helminthoses

L'incidence et les manifestations cliniques des schistosomoses et des autres helminthoses sont peu influencées par le VIH même si des interactions à type d'augmentation de la réplication du VIH ont été décrites.

3.2. Prévention des complications infectieuses liées au VIH

3.2.1. Cotrimoxazole

- L'OMS recommande la prescription de cotrimoxazole (800/400 mg, une fois par jour) chez les patients dont les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 350/mm^3 ou aux stades cliniques OMS 3 et 4 (en l'absence de mesure possible des CD4, extension au stade clinique 2) Une réduction significative de l'incidence des complications infectieuses liées au VIH a été démontrée par plusieurs études randomisées. En outre, une réduction de la mortalité a également été montrée chez ces patients qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral. L'impact favorable du cotrimoxazole a été prouvé sur les infections bactériennes pulmonaires et digestives, sur le paludisme, la pneumocystose et la toxoplasmose et sur certaines parasitoses digestives. Le bénéfice obtenu n'a pas été obéré par le risque de sélection de pathogènes résistants.
- Les recommandations nationales, tenant compte de l'épidémiologie particulière des complications infectieuses accessibles à cette prévention simple, peu coûteuse et bien tolérée, reprennent à leur compte cette indication définie par l'OMS même si le seuil de lymphocytes CD4 varie entre 200 et 350/mm^3 selon les pays.
- Le cotrimoxazole doit également être prescrit au cours de la grossesse a fortiori si le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm^3 afin de prévenir les accès palustres en zone d'endémie (de préférence au traitement préventif intermittent) ainsi que les autres infections mentionnées ci dessus.

3.2.2. Prévention de la tuberculose

Malgré de nombreux essais favorables sur le court terme de divers schémas prophylactiques de la tuberculose, les chimioprophylaxies ne sont en général ni préconisées dans les recommandations nationales ni prescrites. En revanche, il est très important de dépister précocement la tuberculose dont l'expression clinique peut être trompeuse et sur l'intérêt majeur du traitement ARV pour diminuer l'incidence des tuberculoses.

3.2.3. Prévention des mycoses profondes

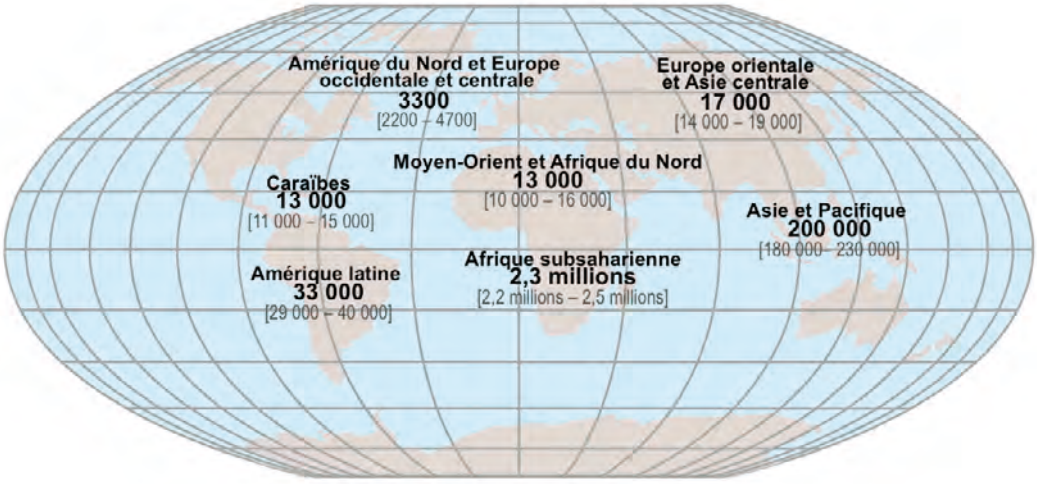
A l'instar de la tuberculose et même si de rares essais randomisés ont suggéré l'intérêt des dérivés azolés pour réduire l'incidence des cryptococcoses et des pénicillioses dans les zones de fortes endémies, le fluconazole n'est pas prescrit en prévention primaire.

4. Infection par le VIH et SIDA chez l'enfant

4.1. Épidémiologie

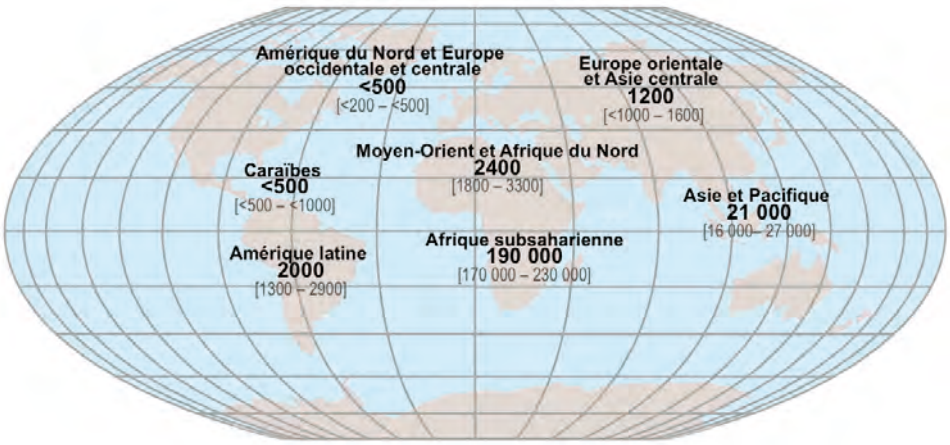
- L'intensification de la lutte contre le VIH/Sida a engendré des résultats significatifs. Globalement, les nouvelles infections chez l'enfant ont diminué de 58% depuis l'an 2000 (ONUSIDA 2015).
- En 2014, selon l'ONUSIDA, 2,6 millions d'enfants de moins de 15 ans vivaient avec le VIH dans le monde. L'Afrique Subsaharienne reste la région la plus touchée, avec 89% des enfants vivant avec le VIH, 88% des nouvelles infections et 88% des décès (figures 1,2 et 3).

Figure 1. Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) vivant avec le VIH - 2014 (ONUSIDA)



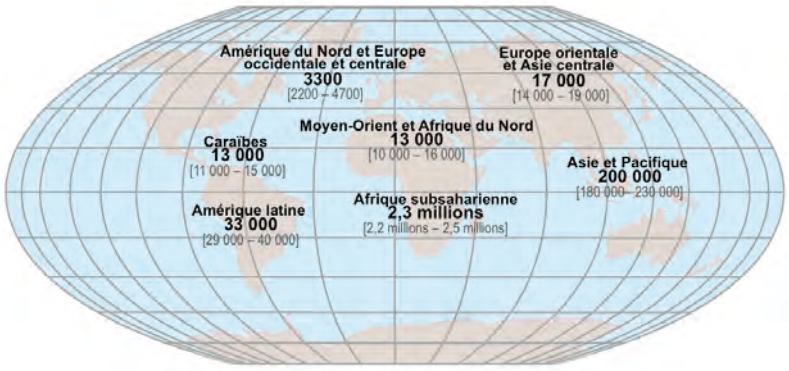
Total: 2,6 millions [2,4 millions – 2,8 millions]

Figure 2. Estimation du nombre d'enfants (< 15 ans) nouvellement infectés par le VIH - 2014 (ONUSIDA)



Total: 220 000 [190 000 – 260 000]

Figure 3. Estimation du nombre de décès d'enfants (< 15 ans) liés au sida - 2014 (ONUSIDA)



4.1.1. En Afrique Subsaharienne

Des progrès importants ont été notés dans la diminution de l'incidence du VIH chez l'enfant avec 390 000 nouvelles infections en 2010. Le taux de couverture par les ARV reste faible à 25 % avec une disparité régionale (26 % en Afrique de l'Est contre 9 % en Afrique de l'Ouest et Centrale).

4.1.2. En Asie et en Europe de l'Est

Malgré les progrès de l'offre de soins, le nombre d'infections chez l'enfant est en hausse de même que la mortalité liée à l'infection : 1,5 millions de personnes étaient infectées en 2010 dont 17 000 enfants.

4.1.3. En Afrique du Nord et au Moyen-Orient

Les interventions sont encore limitées. L'épidémie est en progression avec 40 000 enfants infectés sur un total de 470 000 personnes vivant avec le VIH en 2010.

4.1.4. Transmission

L'infection de l'enfant se fait essentiellement par la transmission mère-enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou en post natal. La gravité de la maladie et la charge virale élevée chez la mère augmentent le risque de transmission qui est de 30 à 40 % en l'absence de mesures prophylactiques. L'administration bien conduite d'ARV à la mère pendant la grossesse réduit considérablement ce taux de transmission (voir le paragraphe 8.4. « PTME »). La quasi-totalité des cas d'infection pourrait être évitée si l'on pratiquait à temps des interventions pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant. Les autres modes de transmission (sexuelle, post-transfusion ou par usage de matériels souillés) sont rares chez l'enfant.

4.2. Physiopathologie. Histoire naturelle

- Chez l'enfant, le système immunitaire est immature et affaibli par le VIH, l'évolution de la maladie est plus rapide. La majorité des enfants infectés en période périnatale vont, sans interventions, développer à leur 6e mois des symptômes liés au virus.
- L'évolution se fait principalement sous 3 formes :
  - forme précoce et sévère, encore appelée celle des progresseurs rapide, caractérisée par l'apparition en 3 à 15 mois d'un déficit immunitaire sévère et d'une encéphalopathie. Elle concerne environ 15 % des enfants. La contamination se fait *in utero*. Le décès survient dans 20 à 30 % des cas avant l'âge d'un an ;
  - forme lentement évolutive, correspondant aux progresseurs intermédiaires, par contamination *per* ou *post partum* concernant 50 à 60 % des enfants. Le délai d'apparition de la maladie est de 2 à 10 ans avec des infections fréquentes et souvent une parotidite ;
  - forme des progresseurs lents concernant 5 à 25 % des enfants. Les symptômes apparaissent au delà de l'age de 8 ans.

Le risque cumulatif d'apparition d'un événement SIDA est de 3 à 4 % par an en dehors de tout traitement.

4.3. Clinique

Elle est basée sur des classifications du fait de multiples manifestations de la maladie chez l'enfant. Les classifications définissent le stade évolutif, le pronostic de la maladie et guident une initiation

précoce du traitement. La classification OMS 2006 révisée est actuellement la plus utilisée (tableau 7) et comprend 4 stades cliniques selon la gravité et le pronostic de la maladie.

Tableau 7. Classification clinique de l'infection à VIH chez l'enfant

Stade clinique 1
Asymptomatique
Adénopathies généralisées persistantes
Stade clinique 2
Hépato-splénomégalie persistante inexpliquée
Prurigo
Verrues vulgaires extensives
Molluscum contagiosum extensifs
Onyxis fongique
Ulcération(s) orale(s) récurrentes(s)
Parotidomégalie persistante inexpliquée
Érythème gingival linéaire
Zona
Infections des voies aériennes supérieures récurrentes
Stade clinique 3
Malnutrition modérée inexpliquée
Diarrhée persistante inexpliquée
Fièvre persistante inexpliquée
Candidose oro-pharyngée après 6 à 8 semaines de vie
Leucoplasie chevelue orale
Gingivostomatite ulcéro-nécrosante aiguë ou périodontite uléro-nécrosante aiguë
Tuberculose monoganglionnaire
Tuberculose pulmonaire isolée
Pneumonie bactérienne (à pyogène) sévère récurrente
Pneumopathie interstitielle lymphoïde symptomatique
Broncho-pneumopathie chronique du VIH dont bronchiectasies
Anémie (< 8 g/dL), neutropénie (< 500/µL), thrombopénie (< 50 000/µL) chroniques
Stade clinique 4
Malnutrition sévère, retard de croissance statural ou pondéral sévère ne répondant pas à une prise en charge standard
Pneumocystose pulmonaire
Infection bactérienne sévère récurrente comme empyème, pyomyosite, ostéite ou ostéo-arthrite, méningite, à l'exclusion de la pneumonie
Infection à *H. simplex* chronique oro-labiale ou cutanée > 1 mois ou viscérale
Candidose œsophagienne ou trachéo-bronchique ou pulmonaire
Tuberculose extra pulmonaire ou disséminée
Maladie de Kaposi
Rétinite à CMV ou toute autre atteinte viscérale survenant après l'âge de 1 mois
Toxoplasmose cérébrale survenant après l'âge de 1 mois
Cryptococcose extra pulmonaire dont méningée
Encéphalopathie du VIH
Mycose profonde disséminée (coccidioïdomycose, histoplasmose, pénicilliose)
Infection disséminée à mycobactéries atypiques
Cryptosporidiose chronique
Isosporose chronique
Lymphome cérébral B non hodgkinien
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
Néphropathie du VIH symptomatique, cardiomyopathie du VIH symptomatique

4.3.1. Nourrisson de moins de 18 mois

- Le diagnostic peut être suspecté lors du suivi de l'enfant né de mère séropositive devant un retard de croissance staturo-pondéral, un retard des acquisitions psychomotrices, des épisodes diarrhéiques fréquents ou prolongés, des infections bactériennes à répétition, broncho-pulmonaires ou de la sphère ORL et des adénopathies généralisées (photos 22 et 23).

Photo 22. Enfant atteint par le VIH-SIDA



Photo 23. Adénopathies cervicales au cours du VIH-SIDA de l'enfant



- Des retards dans l'acquisition des étapes normales du développement ou la perte de compétences préalablement acquises peuvent être les premiers signes d'une encéphalopathie liée au VIH qui évolue progressivement vers une régression mentale. Quelle que soit la symptomatologie, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du virus par PCR plasmatique.
- En l'absence de virologie, un diagnostic présomptif d'infection sévère peut être évoqué en présence d'une sérologie positive associé à :
  - un des signes du stade IV de l'OMS : pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, méningite à cryptocoque, malnutrition sévère, sarcome de Kaposi, tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire disséminée ;
  - ou à au moins deux des signes suivants : candidose oro-phanryngée, infection bactérienne sévère, pneumonie sévère.
- D'autres critères comme le décès maternel lié au VIH, un stade 4 chez la mère à l'accouchement, un taux de CD4 < 20 % chez l'enfant (tableau 8) sont aussi fortement évocateurs.

4.3.2. Nourrisson de plus de 18 mois

- La découverte peut être fortuite lors d'un dépistage (fratrie d'enfant infecté, mère dépistée positive).
- Les signes cliniques sont observés en cas de déficit immunitaire, surtout les infections respiratoires. Les atteintes hématologiques sont fréquentes, à type de cytopénies auto-immunes à moelle riche portant sur les plaquettes et les polynucléaires. Le sarcome de Kaposi est rare chez l'enfant de même que les atteintes viscérales.
- Le diagnostic de certitude est établi sur la base de 2 tests sérologiques positifs tout comme chez l'adulte.

Tableau 8. Classification immunologique du déficit associé au VIH (OMS 2008)

Immunodéficience associée au VIH	Taux de CD4 en fonction de l'âge (% ou nombre absolu/mm³)			
	< 11 mois (%)	12-35 mois (%)	36-59 mois (%)	> 5 ans (mm³)
Absence de déficit immunitaire	> 35	> 30	> 25	> 500
Déficit modéré	30-35	25-30	20-25	350-499
Déficit avancé	25-30	20-25	15-20	200-349
Déficit sévère	< 25	< 20	< 15	< 200

4.4. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'enfant

- Le diagnostic se fait chez le nourrisson de mère séropositive et chez l'enfant présentant des signes évocateurs d'infection à VIH.
- Le nourrisson de mère séropositive peut être porteur des anticorps maternels jusqu'à l'âge de 18 mois ; le diagnostic est fait par la détection du virus soit par la PCR ADN à partir des cellules sanguines, soit par l'ARN VIH plasmatique ou charge virale. Ces 2 techniques sont équivalentes en termes de sensibilité en l'absence de traitement préventif. Le prélèvement peut être fait sur papier buvard (Dried Blood Spot DBS), rendant la technique plus accessible à tous les centres.
- Pour l'interprétation des tests, idéalement il faut 2 tests positifs pour affirmer le diagnostic et 2 tests négatifs pour exclure l'infection mais pour les pays à ressources limités, l'OMS recommande actuellement un seul test positif à partir de 6 semaines pour affirmer le diagnostic. Une PCR positive à la naissance traduit une infection *in utero*.
- Pour les nourrissons allaités au sein, la PCR est réalisée 2 à 3 mois après l'arrêt de l'allaitement. Pour les nourrissons exposés âgés de 9 à 18 mois, la PCR n'est réalisée que si la sérologie est positive. Chez l'enfant de plus de 18 mois, les techniques sérologiques sont utilisées selon les mêmes modalités que chez l'adulte.
- En pratique :
  - pour les nourrissons de moins de 18 mois : 1 ou 2 PCR à partir de l'âge de 6 semaines selon les recommandations nationales ;
  - pour les enfants de 9 à 18 mois faire d'abord la sérologie et ensuite la PCR si la sérologie est positive ;
  - pour les enfants de 18 mois et plus : 2 sérologies selon le protocole national.

4.5. Infections opportunistes chez l'enfant

Elles présentent des particularités cliniques et thérapeutiques par rapport à l'adulte (tableau 9). Aux infections habituelles de l'enfant en milieu tropical comme les infections respiratoires, les diarrhées, le paludisme, les maladies évitables par la vaccination, aggravées par la malnutrition (voir le chapitre « PCIME ») se surajoutent des infections graves et fréquentes au cours de l'infection par le VIH comme les pneumonies, à l'origine de la majorité des causes de décès.

Tableau 9. Infections opportunistes au cours du VIH-SIDA chez l'enfant

Maladie	Micro-organisme	Symptômes	Diagnostic	Traitement	Prévention
Pneumonie bactérienne	Pneumocoque, *Haemophilus*, klebsielles, entérocoque, staphylocoque	Fièvre, toux, respiration rapide, râles pulmonaires	Clinique	- Amoxicilline 100 mg/kg/j en 3 prises *per os* ou IV OU amoxicilline/acide clavulanique 100 mg/kg/j en 3 prises IV ou *per os* - Si allergie : macrolide En cas d'infections sévères : ceftriaxone 50 mg/kg/j en IV en 1 fois Durée : 7-10 jours	Vaccination
Pneumonie virale	VRS, rougeole, adénovirus, CMV	Fièvre, toux, détresse respiratoire	Clinique	Acyclovir	Immunoglobulines Vaccination rougeole
Salmonelloses non typhiques	*Salmonella* sp	Diarrhée fébrile, septicémies	Coproculture, Hémocultures	Ceftriaxone 50 mg/kg/j IV Quinolones Durée traitement = 7-10 jours	Cotrimoxazole
Pneumocystose	*Pneumocystis jiroveci*	Détresse respiratoire, fièvre, toux sèche, pas de foyer à la radio pulmonaire, échec antibiotique	Radiographie du thorax Examen direct du crachat coloré au Giemsa LBA	Oxygénothérapie paracétamol 15 mg/kg/prise x 4/j Cotrimoxazole PO 80-100 mg/kg/j 21 jours Formes cyanogènes très sévères : prednisone PO 2 mg/kg/j ou dexaméthasone : 4 mg/kg/j IM/PO Durée du traitement : 5-7 jours	Cotrimoxazole
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Notion de contage, toux chronique, amaigrissement, fièvre Examen : signes pulmonaires adenopathies	BK rare IDR, Radio thorax	Selon protocole national	Vaccination
Infection à CMV		Rétinite +++, encéphalite, névrite	LCR, PCR TDM IRM	Gancyclovir 10 mg/kg/j IV pendant 2 à 3 semaines Si rétinite : foscarnet 180 mg/kg/jour x 2-3 semaines	
Infection à cryptocoque	*Cryptococcus neoformans*	Fièvre, céphalées, épilepsie, syndrome méningé	Examen LCR à l'encre de Chine, sérologie TDM ± IRM	Traitement d'attaque : Amphotéricine B 0,5-1 mg/kg/j en perfusion IV pendant 2 semaines ou fluconazole 7-10 mg/kg/jour en 1 prise PO Traitement d'entretien : 1/2 dose	
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Fièvre, céphalées, asthénie, troubles du comportement, confusion mentale coma . Signes évocateurs : fièvre, déficit neurologique localisé ± convulsions	Sérologie, TDM ± IRM	Pyriméthamine 1 mg/kg/j + sulfadiazine 50 mg/kg/12 heures + acide folinique : 5-20 mg 3 fois/semaine Durée du traitement : 6-8 semaines	Cotrimoxazole
Candidose digestives	Surtout *Candida albicans*	Difficultés ou douleur à la déglutition, salivation, vomissements, douleur abdominale	Clinique et fibroscopie	Amphotéricine B 50 mg/kg/j en 3 prises PO Fluconazole 3-6 mg/kg/j en 1 prise Durée du traitement : 10-15 jours	

5. Traitement antirétroviral (ARV) des adultes et des enfants

5.1. Problématique de l'accessibilité au traitement par ARV

5.1.1. Historique

- L'accès aux combinaisons thérapeutiques antirétrovirales (c-ART) efficaces a débuté dans les pays à revenus intermédiaires ou faibles à la fin des années 1990. Ainsi de 1998 à 2001, les initiatives d'accès aux ARV soutenues soit par l'ONUDISA (Côte d'Ivoire, Chili, Ouganda, Vietnam) soit par les pays (Sénégal) ou les ONG (MSF) ont clairement démontré la faisabilité et l'efficacité des c-ART dans le contexte des PED.
- Au cours de la dernière décennie, les grandes cohortes de patients sous ARV ont confirmé les résultats probants obtenus avec les initiatives pilotes sus-citées.
- Selon le dernier rapport ONUSIDA, on dénombrait en décembre 2010, 6,7 millions de patients infectés par le VIH recevant une multithérapie antirétrovirale dans les pays à revenus intermédiaires ou faibles dont 5,1 millions en Afrique Subsaharienne (tableau 10). La majorité des patients (97 %) est sous traitement de première ligne et très peu d'entre eux bénéficient d'un traitement de seconde ligne (3 %), ce qui est nettement en deçà des prévisions (16 % en 2010). La décentralisation de la prise en charge est effective avec près de 21 641 structures médicales offrant les soins incluant les ARV pour les personnes infectées par le VIH en 2010 (augmentation de 18 % par rapport à 2009).
- Des résultats significatifs ont été obtenus avec les ARV dans les PED. Cependant, la prise en charge doit répondre à de nombreux défis. La couverture en ARV, bien qu'en progression, reste insuffisante avec seulement 49 % des besoins couverts. La prise en charge est confrontée aux difficultés de financements, à la morbi-mortalité élevée, aux seuils de début de traitement et aux choix des schémas thérapeutiques ARV.

Tableau 10. Nombre d'adultes et d'enfants recevant et nécessitant un traitement antirétroviral et pourcentage estimé dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires en décembre 2010
(Adapté de Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2011)

Région géographique	Nombre de personnes recevant un traitement antirétroviral	Nombre estimé de personnes éligibles pour le traitement antirétroviral	Couverture en traitement antirétroviral
Afrique Subsaharienne	5 064 000	10 400 000 (9 700 000-11 000 000)	49 % (46-52 %)
Afrique de l'Est et Australe	4 221 000	7 600 000 (7 100 000-8 000 000)	56 % (53-59 %)
Afrique Occidentale et Centrale	842 000	2 800 000 (2 600 000-3 100 000)	30 % (28-59 %)
Amérique Latine et Caraïbes	521 000	820 000 (710 000-920 000)	63 % (57-73 %)
Amérique Latine	461 000	720 000 (620 000-810 000)	64 % (57-74 %)
Caraïbes	60 300	100 000 (91 000-110 000)	60 % (53-67 %)
Asie de l'Est, du Sud et du Sud-Est	922 000	2 300 000 (2 100 000-2 500 000)	39 % (36-44 %)
Europe et Asie Centrale	129 000	570 000 (500 000-650 000)	23 % (20-26 %)
Afrique du Nord et Moyen-Orient	14 900	150 000 (120 000-190 000)	10 % (8-13 %)
Total	**6 650 000**	**14 200 000 (13 400 000-15 000 000)**	**47 % (44-50 %)**

5.1.2. Financement pérenne de la prise en charge

Dans la majorité des pays du Sud, les financements sont assurés par le partenariat extérieur avec les principaux bailleurs que sont le PEPFAR, le Fonds Mondial et la Banque Mondiale, (voir le chapitre « Priorités en infectiologie tropicale »). Ce soutien indispensable à la prévention et au traitement de l'infection VIH constitue le talon d'Achille de la lutte contre le SIDA dans les pays du Sud. Paradoxalement, alors que les besoins sont en augmentation continue, on constate depuis 2010 une diminution des ressources financières. La pérennisation représente donc un défi majeur pour les pays à revenus moyens ou faible. Il apparaît que les états des pays du Sud doivent combler les déficits financiers constatés sur le terrain. Ils doivent répondre aux promesses faites d'augmenter la part du budget alloué à la lutte contre le VIH. Il faut aussi mobiliser les ressources « endogènes » en sensibilisant et en impliquant la société civile et le secteur privé. Dans le même temps, les bailleurs du Nord doivent maintenir, voire augmenter, leur contribution aux financements de la lutte contre le VIH dans les pays du Sud.

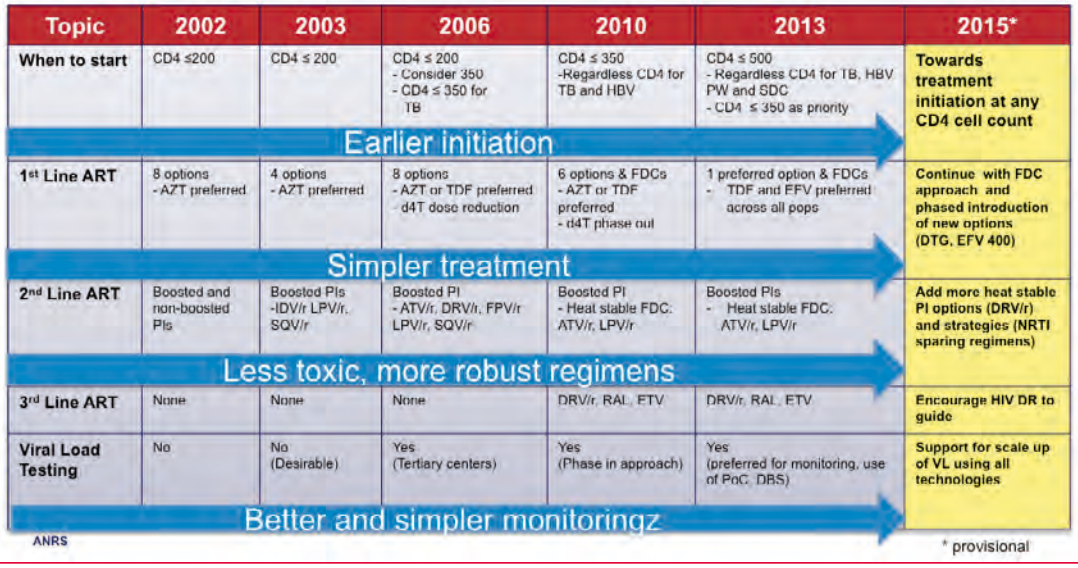
5.1.3. Réduction de la morbidité sévère et de la mortalité chez les patients recevant des ARV. Quand débuter le traitement ARV ?

Le traitement universel et le plus précoce possible, quel que soit le taux de CD4, est recommandé (OMS 2015).

- Les cohortes indiquent qu'en Afrique subsaharienne, la mortalité chez les adultes sous traitement ARV varie entre 7 % et 30 %. Cette mortalité domine dans les 12 premiers mois de l'initiation du traitement ARV. Les principaux facteurs de risque sont le stade clinique avancé ([stade OMS 3-4][CDC, stade C]), l'état d'immunodépression sévère (CD4 < 200 cellules/mm^3) et une charge virale supérieure à 5 $\log_{10}$/mL.
- Des études recentes ont montré un impact fort des traitemnts ARV immédiats par rapport aux traitements suivant les recommandations (Etude START dans le monde et Temprano en Côte d'Ivoire) sur la mortalité et la morbidité.
- De plus de très nombreuses études ont montré une réduction très importante de la transmission du VIH en fonction de la charge virale des partenaires traités et au niveau des populations de l'impact du taux de traitements sur l'incidence du VIH.
- «Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic», (OMS 2015) (tableau 11). Avec cette recommandation de «traiter tout le monde», l'OMS supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement antirétroviral quand on est porteur du VIH ; le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge.
- Cet usage généralisé du traitement antirétroviral s'appuie sur les résultats récents d'essais cliniques confirmant que son administration précoce permet de garder les patients en vie, en meilleure santé, et diminue le risque de transmission aux partenaires.
- Les nouvelles recommandations sur l'administration précoce du traitement antirétroviral figurent dans le document de l'OMS. [«Lignes directrices pour déterminer quand commencer le traitement antirétroviral et la prophylaxie préexposition du VIH» (lien en fin de chapitre)].
- Dans ces nouvelles lignes directrices, on insiste sur le fait que, pour l'application efficace de ces recommandations, les pays devront veiller à ce que le dépistage et le traitement de l'infection à VIH soient facilement accessibles et à ce que les personnes mises sous traitement soient soutenues pour suivre les schémas thérapeutiques recommandés et rester dans le système de soins. Sur la base de ces nouvelles recommandations, le nombre des personnes remplissant les conditions requises pour le traitement antirétroviral va passer de 28 millions à l'ensemble des 37 millions de personnes vivant actuellement avec le VIH dans le monde. Selon les estimations de l'ONUSIDA, l'extension du traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH et l'élargissement des options pour la prévention peuvent contribuer à éviter 21 millions de décès liés au sida et 28 millions de nouvelles infections d'ici à 2030.

5.2. Suivi et monitoring des patients sous traitement ARV

Tableau 11. Evolution des recommandations OMS concernant les ARV de 2002 à 2015



En pratique, le bilan biologique n'est pas un pré requis pour débuter le traitement ARV en particulier chez les patients symptomatiques qui représentent près de 90 % des patients éligibles pour un traitement antirétroviral. Cependant, le bilan biologique minimal devrait comprendre les éléments suivants : hémogramme, ALAT, glycémie, numération des CD4, créatininémie (tableau 12).

Tableau 12. Suivi biologique avant traitement ou sous traitement ARV

Moment de prise en charge de l'infection à VIH	Tests recommandés	Tests souhaités
Au moment du diagnostic	CD4	Ag HbS, anti-HVC
Pré-ARV	CD4	
Début ARV	CD4	Hémoglobine pour AZT Clairance créatinine pour TDF ALAT pour NVP
Sous ARV	CD4	Hémoglobine pour AZT Clairance créatinine pour TDF ALAT pour NVP
En cas d'échec clinique	CD4	Charge virale
En cas d'échec immunologique	CD4	

5.3. Prise en charge de l'infection à VIH-1

5.3.1. Stratégies thérapeutiques de 1re ligne de l'infection à VIH1

- Les nouvelles stratégies thérapeutiques de première ligne (tableau 11) recommandent, au sein des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), l'abandon de la stavudine, avec prescrition préférentielle de l'AZT ou du ténofovir ou de l'abacavir (voir les chapitres « Antirétroviraux » et « Anti-infectieux essentiels ». L'abandon définitif de la stavudine (effets secondaire à type de neuropathies et de lipoatrophie (photo 24) ne paraît pas simple vu les stocks existant et son moindre coût (les schémas thérapeutiques de 1re ligne à base d'AZT ou de ténofovir coûtent deux à trois fois plus chers que ceux à base de d4T). Cela représente une contrainte programmatique devant le besoin d'augmenter le nombre de patients sous ARV dans un contexte de réduction des ressources financières allouées à la lutte contre l'infection à VIH.

- La combinaison thérapeutique de première ligne préférentielle pour l'OMS est l'association ténofovir et lamivudine ou emtricitabine associé à l'efavirenz (tableau 13).

Photo 24. Lipoatrophie après exposition aux analogues nucléosidiqes (D4T)



Tableau 13. Schémas thérapeutiques de 1re ligne de l'infection à VIH1 (OMS)

Combinaisons d'INTI	Choix d'INNTI
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Tenofovir + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC)	Névirapine (NVP) ou Efavirenz (EFV)

- En cas de prescription du ténofovir, l'OMS recommande une évaluation obligatoire de la fonction rénale par dosage de la créatinine, de la clairance rénale et/ou dosage de la protéinurie par bandelettes urinaires.
- L'efavirenz est contre-indiqué durant le premier trimestre de grossesse et ne devrait donc pas être prescrit chez les femmes exprimant un désir de procréation

5.3.2. Diagnostic de l'échec

- L'échec au traitement repose sur des arguments cliniques, immunologiques et virologiques (tableau 14). L'échec virologique, mesuré par la charge virale, précède l'échec immunologique et clinique (figure 3).
- Dans les PED, la charge virale n'est pas disponible en routine pour la majorité des patients bien qu'elle ait plusieurs intérêts pour le suivi des patients (tableau 15). La majorité des modifications de traitement pour échec repose encore sur les critères cliniques et immunologiques. Les directives 2009 de l'OMS insistent sur l'importance d'utiliser la charge virale en routine.

Tableau 14. Définition clinique, immunologique et virologique de l'échec thérapeutique d'un traitement de 1re ligne

Échec clinique	Survenue d'un événement clinique de stade OMS 4 (sauf IRIS et exceptions)
Échec immunologique	- Retour des CD4 à leur niveau de départ (ou moins) ou - Chute de 50 % par rapport au pic ou - Persistance des CD4 < 100/mm^3
Échec virologique	Charge virale > 5 000 copies*

* En pratique une charge virale supérieure à 1 000 copies doit faire suspecter un échec au traitement. Ce seuil limite le risque d'apparition de résistances, de blips et laisse une possibilité de faire du génotypage qui n'est pas possible avec des seuils trop bas.

Figure 3. Échecs des ARV

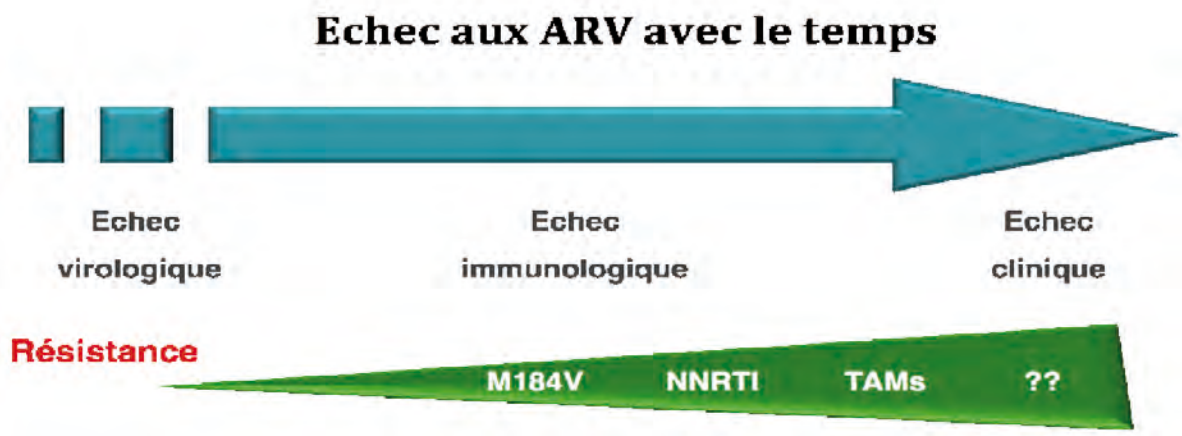


Tableau 15. Intérêt de la mesure de la charge virale dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires

- Meilleure appréciation de l'observance.
- Réduction du nombre de changements de traitement et de passage en seconde ligne en comparaison aux changements basés sur des critères cliniques et immunologiques.
- Dépistage plus précoce de l'échec thérapeutique avec un passage en seconde ligne sans une accumulation des résistances aux INTI.
- Intervention coût-efficace avec une réduction des dépenses liées à la diminution des prescriptions des ARV de seconde ligne et aux années de vie gagnées chez les patients recevant un accompagnement thérapeutique optimal (détection précoce de l'échec).

- Lorsque la charge virale est supérieure à 5 000 copies/ml (voire 1 000 copies/ml sous INNTI), il est recommandé de faire un renforcement de l'observance avec un contrôle de la charge virale 2-3 mois plus tard. Si l'on obtient une charge virale indétectable et/ou une diminution d'au moins deux log, le traitement de 1re ligne doit être maintenu.

5.3.3. Traitement antirétroviral de 2e ligne

- Les données sur l'accès aux traitements ARV font ressortir qu'en 2010 seulement 1,4 % des adultes recevant des ARV étaient en traitement de 2e ligne. Ce chiffre est nettement en dessous des 12 % initialement estimés en 2007. Les raisons principales sont le coût 4 à 5 fois (entre 400 et 600 US$) plus élevés qu'une trithérapie de première ligne à base d'INNTI et le retard au diagnostic de l'échec en l'absence de charge virale en routine.
- Les recommandations actualisées de l'OMS en février 2011 proposent comme inhibiteurs de protéase (IP) de 2e ligne l'atazanavir et le lopinavir boosté par le ritonavir avec comme option préférentielle l'atazanavir (tableau 16). La combinaison fixe lopinavir/ritonavir en comprimés secs reste la plus utilisée en 2e ligne avec près de 90 % des prescriptions.
- Concernant les combinaisons d'INTI associées aux inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, il est recommandé de prescrire en 2e ligne : AZT + 3TC si TDF + FTC/3TC en 1re ligne ou TDF + FTC/3TC si AZT + 3TC en 1re ligne (tableau 16).

Tableau 16. Schémas thérapeutiques de seconde ligne de l'infection à VIH-1	
Combinaisons d'INTI	**Choix d'INNTI**
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) ou Tenofovir + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC)	Lopinavir/ritonavir ou Atazanavir/ritonavir

5.3.4. Prise en charge des patients en multi-échec : ARV de 3e ligne

- Le nombre de patients nécessitant un traitement ARV de 3e ligne dans les PED est difficile à estimer car les évaluations des secondes lignes de traitement sont peu nombreuses.
- Selon les recommandations de l'OMS, les patients en échec de seconde ligne devraient bénéficier d'un traitement de 3e ligne à base de darunavir/r associé au raltégravir et/ou de l'étravirine.
- Ces choix thérapeutiques devraient idéalement être guidés par des tests génotypiques de résistance. Les défis sont l'accessibilité et la disponibilité des molécules recommandées en troisième ligne, l'utilisation systématique des tests de résistance génotypiques et l'évaluation des réels besoins de traitements de 3e ligne.
- Plusieurs études observationnelles montrent que chez des patients en 2e ligne avec inhibiteur de protéase boosté (haute barrière génétique), le renforcement de l'observance par l'éducation renforcée et adaptée, l'usage de piluliers et de message SMS, l'aide par des pairs ou la famille… permettent souvent de récupérer une efficacité sans avoir recours à des inhibiteurs d'intégrase. Ceci est en cours d'évaluation dans un essai Pan Africain de l'Ouest afin de valider les indications de la troisième ligne chez ces patients difficiles en multi-échec.

5.3.5. Prise en charge des patients co-infectés VIH/tuberculose

- Les directives 2010 de l'OMS recommandent de débuter les ARV chez tout patient infecté par le VIH ayant une tuberculose active (tableau 17). Cette recommandation peut se concevoir lorsque l'on n'a pas de mesures des CD4 disponibles.
- Lorsque l'on dispose d'une mesure des CD4, le traitement ARV devra être systématiquement débuté chez tout patient co-infecté VIH/tuberculose ayant moins de 500 CD4/mm^3.

Tableau 17. Recommandations pour le traitement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-tuberculose
Patients adultes et adolescents co-infectés VIH/Tuberculose (OMS 2010)
• Initier le traitement ARV chez tous les patients infectés par le VIH ayant une tuberculose active quel que soit le nombre de CD4. • Débuter par le traitement antituberculeux puis initier le traitement ARV aussi tôt que possible (dans les huit premières semaines)* • Utiliser préférentiellement l'Efavirenz comme INNRTI

* En raison du risque d'IRIS et des problèmes d'interactions médicamenteuses, il est recommandé de différer le début du traitement ARV de 15 jours minimum. Les études ont montré que l'initiation précoce du traitement ARV (15 jours) réduit considérablement la morbidité. Cependant, en cas de tuberculose neuroméningée, le risque d'IRIS sévère avec atteinte encéphalitique est majoré. Il est recommandé de débuter le traitement ARV un mois après l'initiation du traitement antituberculeux.

- En cas de traitement ARV à base d'IP chez un patient ayant un traitement antituberculeux à base de rifampicine, on doublera la dose de ritonavir (200 mg x 2/j) en association avec le saquinavir ou le lopinavir. La rifabutine, permettant d'utiliser les IP sans augmenter les doses de ritonavir, n'est pour le moment pas accessible et disponible dans les PED.

5.3.6. Prise en charge des patients co-infectés VIH/VHB

- Les directives 2010 de l'OMS recommandent de débuter le traitement antirétroviral chez tout patient infecté par le VIH infectés par le VHB (antigène HBs positif). Cette recommandation peut se concevoir lorsque l'on n'a pas de mesures de CD4 disponibles (tableau 18).

- Lorsque l'on dispose d'une mesure des CD4, le traitement ARV devra être systématiquement débuté chez tout patient co-infecté VIH/VHB ayant moins de 500 CD4/mm^3. Lorsque les ALAT sont supérieurs à 2 fois la valeur normale après 2 mesures consécutives, il est souhaitable de débuter le traitement ARV.

Tableau 18. Recommandations pour le traitement antirétroviral chez les adultes et adolescents co-infectés VIH-VHB (OMS 2010)

- La recherche de l'infection à VHB par dépistage de l'Ag HbS devrait être disponible et accessible pour tout patient VIH+.
- Débuter les ARV quels que soient le taux de CD4 et le stade clinique chez tout patient nécessitant un traitement pour VHB.
- 2 INTI actifs sur VIH et VHB (TDF + 3TC/FTC).

5.4. Prise en charge de l'infection à VIH2

- Les patients doublement infectés VIH1 + VIH2 bénéficient des mêmes régimes thérapeutiques que les patients VIH2.
- Le VIH 2 est naturellement resistant aux inhibiteurs de la transcriptase inverse non analogues nucléosidiques (nevirapine, efavirenz, etravirine et rilpivirine).
- Parmis les inhibiteurs de protéase, l'atazanavir est moins efficace sur le VIH 2 que le lopinavir ou le darunavir.
- Les inhibiteurs d'intégrase sont efficaces sur le VIH2.
- Selon les recommandations 2010 de l'OMS, l'association en 1re ligne chez un patient infecté par le VIH2 ou VIH1 + 2 de 2 INTI (AZT + 3TC ou TDF + 3TC ou FTC) à un IP boosté par le ritonavir (saquinavir, lopinavir, indinavir) est proposée. Le darunavir, efficace sur le VIH2, n'est pas recommandé en 1re intention.
- Les combinaisons à base de 3 INTI (AZT + 3TC/FTC + TDF ou ABC) chez les patients infectés par le VIH2 ou les VIH1+2 sont recommandées dans des circonstances particulières en raison de leur efficacité moindre en comparaison aux régimes à base d'IP. La prescription des régimes à base de 3 INTI est recommandée chez les patients ayant entre 200-350 CD4/mm^3 en cas de contre indication aux IP et/ou ayant une tuberculose active.
- Les régimes thérapeutiques de 2e ligne sont pour les INTI identiques à ceux recommandés pour l'infection à VIH1 : en cas d'échec avec l'AZT + 3TC, on choisira TDF + 3TC ou FTC et en cas d'échec sous TDF + FTC ou 3TC on prescrira une 2e ligne d'INTI associant AZT + 3TC. La 3e molécule sera le darunavir si le lopinavir, l'indinavir ou le saquinavir ont été utilisés en 1re ligne.
- Les combinaisons d'INTI en 2e ligne chez des patients ayant reçu en 1re ligne 3 INTI (AZT + 3TC ou FTC + abacavir ou TDF + FTC ou 3TC + AZT en combinaison) doivent s'inspirer des recommandations de l'OMS d'INTI en 2e ligne.

5.5. Traitement chez l'enfant

La prise en charge de l'enfant infecté doit être globale et comprend une surveillance clinique et immunologique intensives.

5.5.1. Mesures non spécifiques

- Ces mesures générales consistent à prévenir les infections opportunistes (surtout la pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci)* et les infections bactériennes par l'administration de cotrimoxazole (tableau 19).
- Cette prophylaxie est recommandée pour tout enfant infecté par le VIH présentant des signes ou symptômes présomptifs, quel que soit son âge ou son taux de CD4.
- L'enfant de 5 ans et plus a le même protocole que l'adulte.
- Les doses recommandées sont de 20 à 30 mg/kg en une prise quotidienne.
- Pour les enfants de plus de 5 ans, le cotrimoxazole sera arrêté si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm^3 et reste stable pendant au moins 6 mois.
- Les mesures de prévention concernent aussi les conseils pour une bonne alimentation de l'enfant et la prévention du paludisme par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les zones d'endémie palustre.

Tableau 19. Posologie du cotrimoxazole chez l'enfant				
Age et poids	**Suspension 200/40 mg/5 ml**	**Comprimé 100/20 mg**	**Comprimé 400/80 mg**	**Comprimé 800/160 mg**
< 6 mois < 5 kg	2,5 ml	1 cp	¼ cp	-
6 mois-5 ans 5-15 kg	5 ml	2 cp	½ cp	-
6-14 ans 15-30 kg	10 ml	4 cp	1 cp	½ cp
> 14 ans > 30 kg	-	-	2 cp	1 cp

- L'enfant est vacciné selon le calendrier en vigueur dans le pays. Cependant, en cas de déficit immunitaire sévère, les vaccins vivants sont déconseillés mais le BCG doit être systématiquement fait à la naissance.

5.5.2. Traitement antirétroviral

Le but du traitement est d'atteindre une réduction importante et durable de la réplication virale et par conséquent une charge virale plasmatique indétectable. Le traitement ARV est la seule stratégie permettant de restaurer l'immunité et d'améliorer la qualité de vie du patient. Son succès dépend de l'adhésion et de la participation de l'enfant et de sa famille. Il faut faire une évaluation des conditions socio-économiques (accès à une bonne alimentation et à l'eau potable, niveau d'éducation des parents ou tuteurs).

Principes généraux du traitement ARV

Le traitement n'est pas une urgence, l'enfant et/ou sa famille doivent être suffisamment informés et préparés pour minimiser les obstacles à l'observance. Le traitement ARV efficace associe au moins 3 ARVs, la mono ou la bithérapie sont déconseillées.

Indications du traitement

Les indications sont résumées dans le tableau 20 (voir le chapitre 15 «Antirétroviraux»). Il faut retenir que le traitement précoce (< 3 mois) améliore très significativement la survie des nouveau-nés d'où l'importance du diagnostic systématique par PCR plasmatique 6 à 12 semaines après la naissance. Dans les centres où la virologie n'est pas disponible, les nourrissons de moins de 18 mois avec une sérologie positive seront traités en présence des signes de diagnostic présomptif.

Tableau 20. Indication du traitement ARV chez l'enfant (OMS 2013)			
	Traitements de 1re ligne	**Traitements de 2e ligne**	**Traitements de 3e ligne**
Enfants	2 INTI + LPV/r	Si < 3 ans 2 INTI + RAL[1]	DTG[2] + 2 INTI
		Si > 3 ans 2 INTI + RAL (EFV)	DRV/r[3] + 2 INTI
	2 INTI + EFV	2 INTI + LPV/r ou ATV/r	DRV/r + DTG ± 2 INTI
1 si RAL non disponible, pas de changement ou donner NVP 2 DTG ne doit pas être utilisé avant l'âge de 12 ans 3 DRV/r ne doit pas être utilisé avant l'âge de 3 ans			

Protocoles de traitement

- L'option thérapeutique dépend de l'âge. Chez les enfants de plus de 3 ans, l'option préférée en 1re ligne est une trithérapie associant 2 INTI à 1 INNTI. En alternative sont recommandés 3 INTI ou 2 INTI + IP) si les INNTI sont contre-indiqués.
- Pour les enfants de moins de 3 ans, le schéma préféré associe 2 INTI à 1 IP. L'IP de choix est le lopinavir/ritonavir (LPV/r).
- Le tableau 21 résume les recommandations de l'OMS selon l'âge.

- Le protocole dépend toutefois de la disponibilité en ARV dans le pays, les formulations pédiatriques sont en nombre limité. Des tableaux d'adaptation posologique en fonction du poids ou de la surface corporelle ont été élaborés pour simplifier les prescriptions d'ARV.

Tableau 21. Traitement ARV de première ligne

Age	INNTI ou IP	INTI
< 3 ans	LPV/r	3TC + ABC ou AZT
3 à 9 ans et adolescent ≤ 35 Kg	EFV	ABC + 3TC
Adolescent (10-19 ans) ≥ 35 Kg	EFV	TDF + 3TC (ou FTC)

- Infection par le VIH 2
  Les INNTI sont contre-indiqués, le traitement préférentiel est 2 INTI + IP.
- Co-infection tuberculose et VIH.
  - Tout enfant présentant une tuberculose évolutive active doit immédiatement commencer un traitement antituberculeux et débuter un traitement par ARV dès que le traitement antituberculeux est bien toléré, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 ou le stade clinique.
  - En cas de traitement antituberculeux contenant de la rifampicine :
    - si l'enfant a moins de 3 ans, le schéma thérapeutique préférentiel associe 2 INTI + NVP ou 3 INTI ;
    - si l'enfant a plus de 3 ans, le schéma de première intention associe 2 INTI + EFV.
  - Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans ayant été exposés à la NVP, le schéma thérapeutique de première intention associera trois INTI.
  - En cas de survenue de tuberculose chez un enfant sous ARV, il faut débuter le traitement antituberculeux et continuer les ARV en ajustant le schéma pour réduire la toxicité et les interactions médicamenteuses.

Suivi du traitement

- Le suivi du traitement est clinique et biologique. Le bilan clinique initial appréciera la croissance staturo-pondérale, le développement psychomoteur, les signes neurologiques, la nutrition.
- L'éducation thérapeutique initiale de la personne en charge du traitement et une aide à l'observance seront proposées.
- Le suivi sera mensuel les premiers mois puis trimestriel. L'augmentation de poids souvent rapide au début nécessite une adaptation des doses.
- Les problèmes psychosociaux posés par des enfants seront recherchés et une prise en charge pluridisciplinaire et concertée sera proposée.
- L'annonce du diagnostic doit être fait de façon progressive et avec l'accord et la participation de la famille.
- Le suivi biologique a été simplifié pour les pays à ressources limités. Il comporte :
  - en préthérapeutique : un dosage du taux d'hémoglobine, une numération des lymphocytes CD4 (exprimée en pourcentage), la charge virale si possible, le test de grossesse chez les adolescentes et le dépistage des infections opportunistes notamment de la tuberculose ;
  - au cours du suivi : le dosage des CD4 tous les 6 mois et la charge virale une fois par an. Les examens biologiques (glycémie, transaminases, créatinine, amylase) et la radiographie du thorax sont réalisés à la demande.
- Les critères d'échec de traitement sont bien codifiés et doivent être recherchés après 24 semaines de traitement :
  - l'échec clinique est le retour ou la persistance aux stades cliniques 3 ou 4 de l'OMS ;
  - l'échec immunologique est défini en fonction de l'âge : pour les enfants de moins de 5 ans : si CD4 < 10 % (ou CD4 < 200/mm^3), pour les enfants de 5 ans et plus : si CD4 < 100/mm^3 ;
  - on parle d'échec virologique si la charge virale est supérieur à 1 000 copies /ml.
- Chaque fois que cela possible, le génotypage doit être effectué pour s'assurer que l'on propose une combinaison dont les 2 nouvelles molécules sont actives sur le virus. Malheureusement, l'accès à cet examen

reste rare dans les pays à ressources limités et les recommandations ne l'autorisent que pour la 3e ligne d'ARV.

- Après l'échec d'un traitement comportant AZT + 3TC, il est conseillé d'utiliser en premier choix ABC + 3TC.
- Après l'échec d'un traitement comportant ABC + 3TC, il est conseillé d'utiliser en premier choix AZT + 3TC ou TDF + 3TC si enfant > 10 ans et ≥ 35 Kg.
- Si le traitement de 1re ligne comportait un INNTI (NVP ou EFV), il est conseillé de le remplacer par un IP boosté : le LPV/r est le meilleur choix.
- Si le traitement de 1re ligne comportait un IP (LPV/r), le switch est plus délicat. En effet, l'accès à un IP qui ne présenterait pas de résistance croisée avec le LPV/r ou à des molécules issues des nouvelles classes thérapeutiques (différentes de INTI, INNTI et IP) reste très limité dans les PED. L'OMS recommande le Raltégravir s'il est disponible.
- À défaut de nouvelles molécules, il faut opter pour une combinaison de 2 INTI + 1 INNTI (NVP ou EFV).

5.5.3. Traitement des infections opportunistes chez l'enfant (cf. paragraphe 4.5 et tableau 9)

6. Prise en charge holistique des personnes vivant avec le VIH suivies au long cours

- On estime que 1 à 30 % des patients suivis dans les programmes des PED sont exposés depuis plus de 5 ans aux antirétroviraux.
- En Afrique subsaharienne, le nombre de personnes infectées par le VIH âgées de plus de 50 ans est de 3 millions, représentant 14 % de la population globale des adultes séropositifs. Il est important que ces patients bénéficient des moyens de diagnostic et de traitement des complications métaboliques, cardiovasculaires, osseuses, des maladies non transmissibles telles que les cancers.
- Les défis pour une prise au long cours de qualité sont ainsi d'améliorer le « monitoring » des patients, d'assurer une observance aux ARV prolongée, de prévenir et de prendre en charge les effets indésirables au long cours, de diagnostique et traiter les morbidités non classantes en particulier les cancers, tout ceci dans le cadre d'une prise en charge globale (tableau 22).

Tableau 22. Éléments de la prise en charge holistique

- Traitement antirétroviral
- Diagnostic et traitement des affections opportunistes
- Diagnostic et traitement des pathologies invasives sévères
- Diagnostic et traitement des effets secondaires précoces et au long cours
- Diagnostic et traitement des pathologies associées au VIH non transmissibles
- Education et apport nutritionnel
- Vaccinations
- Soutien psychologique
- Soins palliatifs
- Aide au déplacement (transport)

7. Rétention des patients dans les cohortes

- Le maintien des patients dans les cohortes (le terme de « rétention » a été adopté par l'OMS) et dans les centres de prise en charge est un enjeu crucial pour le succès de la lutte contre le VIH (tableau 23).
- Cet indicateur clé des activités de prise en charge est insuffisamment pris en compte dans les données des programmes. Les données des cohortes en Afrique Subsaharienne, indiquent que les taux de rétention sont peu satisfaisants avec une augmentation continue du nombre de perdus de vue au cours des deux premières années suivant l'initiation du traitement ARV. Les taux de rétention varient en effet de 80-85 % à M6, 75-80 % à M12 et 65-70 % à M24.

- Ces études font ressortir que le taux de perdus de vue est généralement surestimé, alors que la mortalité principale est manifestement sous estimée.

Tableau 23. Stratégies pour renforcer la rétention des patients dans les cohortes

- Renforcement et équipement des centres de prise en charge avec un système simple et standardisé de management et de suivi des patients.
- Réduction de la mortalité axée sur le dépistage précoce et le traitement antirétroviral précoce (≤ 350 cellules CD4/mm^3), amélioration du diagnostic et de la prise en charge des affections opportunistes et des pathologies non classantes sévères.
- Meilleure appréciation du devenir des patients associée à une amélioration de la notification des décès.
- Garantie de non interruption de l'approvisionnement en ARV, quantification optimale des besoins en ARV en intrants et choix de régimes d'ARV standardisés.
- Utilisation de régimes d'ARV simples à prescrire, faciles à prendre, peu toxiques et gratuité de la prise en charge globale.
- Augmentation des financements avec plus grande implication des États, source de pérennisation de la prise en charge.
- Meilleure répartition et équité dans la répartition des ressources financières allouées à la lutte contre le VIH/SIDA dont une grande partie est dépensée dans les formations et supervisions.
- Motivation matérielle et financière du personnel de soins.
- Réduction des coûts indirects pour les patients et les ménages.
- Décentralisation de la prise en charge et délégation des tâches aux infirmiers et sages femmes.
- Renforcement des liens/réseaux entre les structures de soins et la communauté.

8. Prévention

8.1. À l'échelon individuel

- Utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels avec toute personne séropositive ou dont le statut sérologique n'est pas connu.
- Utilisation de seringues à usage unique chez les usagers de drogues et prise en charge de ces derniers avec accès à des programmes de sevrage et traitement substitutif des opiacés le cas échéant.
- Protection des personnels de santé contre les contaminations : port de gants, de masques et de lunettes lors des examens invasifs, protection contre les piqûres accidentelles (interdiction du recapuchonage des aiguilles utilisées, conteneurs rigides pour les aiguilles usagées, incinération du matériel de prélèvement).
- En cas de piqûre ou de contamination cutanée infectante, prise en charge immédiate de ces accidents d'exposition au sang :
  - nettoyage prolongé par l'alcool à 70° ou l'eau de Javel à 0,1 % ;
  - chimioprophylaxie par les antirétroviraux (voir le chapitre « Accidents exposant à un risque viral »).
- Allaitement protégé des nourrissons en cas de séropositivité de la mère (prescription d'un traitement ARV chez la mère durant l'allaitement).
- Information des sujets séropositifs sur les risques de transmission du VIH.
- Information des femmes séropositives sur les risques de transmission en cas de grossesse et mise en place d'une chimioprophylaxie à partir du 2^e trimestre.
- Encouragement à la démarche du test de dépistage chez les personnes à risque et, proposition du test devant des symptômes des stades cliniques OMS.

8.2. À l'échelon collectif

- Dépistage des donneurs de sang et politique générale d'amélioration de la sécurité transfusionnelle (voir le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés »).
- Promotion du dépistage dans le respect de la confidentialité des résultats, de la non-stigmatisation des personnes dites à risques, en donnant accès à une filière de prise en charge.

- Stérilisation stricte des matériels d'injection ou d'endoscopie ou utilisation de matériel à usage unique. Le VIH est sensible aux antiseptiques chimiques (eau de Javel à 0,1 % durant au moins 15 minutes, alcool à 70°, phénols, aldéhydes, halogéné, diguanides, formaline et formaldéhyde) et à la chaleur supérieure à 56°C durant au moins 30 minutes (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants. Stérilisation »).
- Campagnes d'information en particulier auprès des groupes particulièrement à risque : prostituées, routiers, militaires, usagers de drogues, homo et bisexuels…
- Promotion de la pratique de la circoncision chez les jeunes adolescents dans les régions à forte prévalence de VIH.

8.3. Prévention chez l'enfant

Elle repose sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (paragraphe 8.4) et surtout sur la mise en place d'un système performant de suivi des nourrissons nés de mère séropositive avec un accès aux tests virologiques pour le diagnostic précoce.

8.4. Prévention de la transmission mère-enfant et prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH

- L'infection par le VIH est une des principales (parfois la principale suivant les pays) causes de mortalité infantile dans les PED, particulièrement en Afrique Subsaharienne.
- En l'absence de prise en charge et de traitement précoce, 50 % des enfants infectés par Transmission de la Mère à l'Enfant (TME) décèdent avant l'âge de 2 ans.
- La connaissance des moyens de prévention de cette TME, qui débute par le dépistage des femmes enceintes ou en âge de procréer, et leur application sur le terrain restent donc un domaine très important de la lutte contre la pandémie de VIH en milieu tropical.

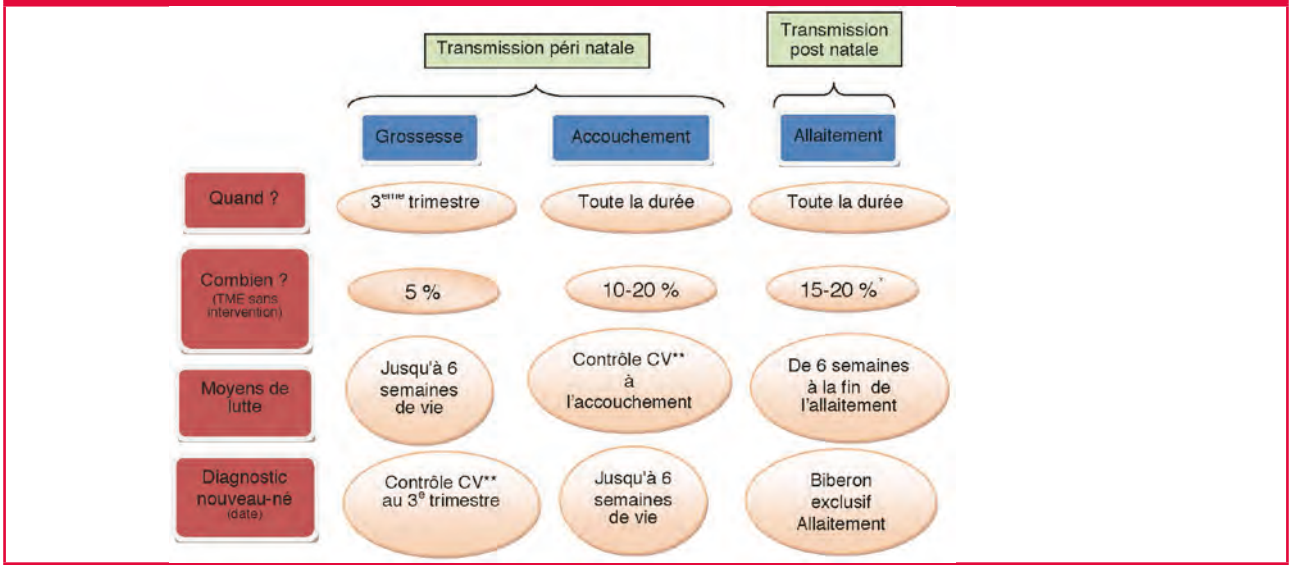
8.4.1. Épidémiologie

- Globalement, l'accès à une prise en charge de la prévention de la TME du VIH a progressé (figure 8), passant de 10 % en 2004 à 45 % en 2008 et 65 % en 2015 (OMS).
- La systématisation du dépistage du VIH reste l'un des points clefs indispensable à toute prise en charge mère/enfant. En effet, une enquête réalisée par l'OMS entre 2005 et 2007 dans une vingtaine de PED a révélé que seulement 10,9 % des femmes et 10,3 % des hommes avaient déjà réalisé un test du VIH.
- En 2010, 3,4 millions de personnes infectées étaient des enfants et plus de 90 % d'entre eux ont été contaminés de façon dite verticale au moment de la grossesse ou de l'allaitement. La grande majorité des infections (plus de 80 % par TME) a lieu en Afrique subsaharienne.
- Une prise en charge spécifique de ce risque est proposée dans tous les pays du monde : la Prévention de la Transmission Mère Enfant du VIH (PTME).
- Ces chiffres, associés à ceux publiés par l'ONUSIDA selon lesquels moins de 50 % des personnes infectées par le VIH connaissaient leur statut, montrent bien que le dépistage est un enjeu majeur de la prévention de la transmission du VIH.

8.4.2. Mécanismes de la TME et moyens d'action

- En dehors de toute intervention thérapeutique, le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant est de 15 à 20 % dans les pays du Nord et atteint 20 à 40 % en Afrique sub-saharienne.
- L'importance de l'allaitement maternel dans ces pays représente certainement la principale cause de ces différences de taux de transmission. En effet, il existe 3 moments possibles de TME du VIH :
  - le dernier trimestre de la grossesse : transmission *in utero* ;
  - l'accouchement : transmission *per partum* ;
  - pendant l'allaitement : transmission *post partum* (figure 4).
- De nombreuses études, issues de cohortes ont identifié les principaux facteurs favorisant la TME : prématurité, absence de traitement ARV chez la mère pendant la grossesse et l'accouchement, voire l'allaitement, séroconversion (primo-infection maternelle pendant la grossesse), surtout niveau de la charge virale maternelle pendant le dernier trimestre et à l'accouchement.

Figure 4. TME : modes de transmission, fréquence et prise en charge



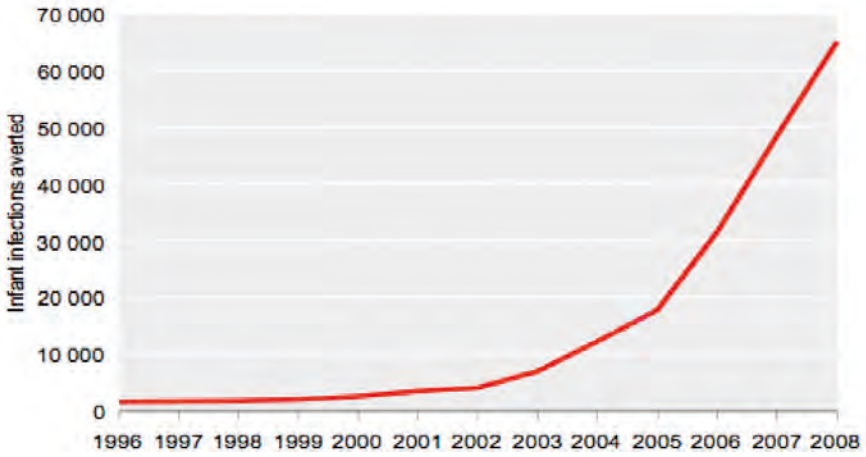
** Si la charge virale (CV) est disponible

- Plus récemment, la durée d'exposition maternelle pre partum aux ARV a été prise en compte : moins d'enfants sont infectés si la durée de prise d'ARV est plus longue. Ceci est pris en compte dans l'option B+ recommandée par l'OMS depuis juillet 2013.
- À chacun de ces moments connus de transmission correspondent des mesures préventives de la TME :
  - traitement ARV de la femme enceinte dès la fin du premier trimestre à 12-14 semaines d'aménorrhée (voire dès avant la conception), maintenu pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement, efficace et permettant un contrôle de la charge virale VIH aux moments théoriques de transmission ;
  - traitement ARV prophylactique du nouveau né, basé sur le principe d'un traitement post-exposition, dont la puissance et la durée sont adaptées à la prise en charge de la mère : monothérapie courte si la prise en charge maternelle est efficace et multithérapie pendant 6 semaines si celle ci est tardive ou inefficace.
- Si l'allaitement artificiel n'est pas réalisable pour des raisons d'accès, de salubrité ou de pressions socio-culturelles, des études récentes ont montré que le traitement ARV efficace de la mère ou un traitement préventif chez l'enfant couvrant la durée de l'allaitement avec un sevrage à l'âge de 6 mois permettaient une réduction majeure de la transmission post natale. Ces données ajoutées à une toxicité faible pour le nouveau-né ont modifié la prise en charge de la femme infectée par le VIH et de son nouveau-né en permettant l'allaitement sous condition d'observance et de possibilité de surveillance de l'efficacité et de la tolérance des traitements pour la mère et l'enfant (option B+).
- L'application de ces mesures utilisant des ARV efficaces pour toutes les femmes enceintes permet de cibler un taux de transmission inférieur à 1 %.
- La diminution du taux de TME nécessite une prise en charge globale comportant plusieurs volets :
  - le dépistage maternel est un préalable indispensable et implique des structures de soins adaptées : centre de dépistage (en prenant bien compte du risque de stigmatisation encore bien présent dans le monde, même dans les pays développés), consultation pré-natale proposant le dépistage aux femmes enceintes et aux enfants. L'annonce de l'infection VIH doit être suivie d'une orientation vers des structures et des équipes de prise en charge multidisciplinaires spécialisées (le circuit doit être organisé et efficace) car la vulnérabilité des femmes enceintes, associée à la détresse qui accompagne l'annonce du VIH, accroit la nécessité de prise en charge adaptée (médicale, sociale et psychologique) afin de mettre en œuvre dans les meilleurs délais les conditions les mesures de protection de l'enfant *via* le suivi et le traitement adapté de la mère associé au suivi de sa grossesse ;
  - des unités de prise en charge des patients infectés par le VIH doivent être accessibles, qu'elles soient réservées aux femmes enceintes ou destinées à toute la population touchée. A chaque stade de la prise en charge, une activité éducative de sensibilisation doit être intégrée. Un suivi médical et une consultation d'observance doivent aussi être mis en place. La prise en charge est donc pluridisciplinaire et souvent

difficile dans certains contextes de pénurie de ressources ou de défaillance structurelle du système de santé.

- Sur la seule base de l'examen de la fourniture de médicaments prophylactiques antirétroviraux aux femmes enceintes séropositives au VIH, l'ONUSIDA estime qu'un total cumulé de 200 000 nouvelles infections a été évité au cours des 12 dernières années, dont 134 000 en Afrique Sub-saharienne. En 2008, 45 % des femmes enceintes séropositives bénéficiaient d'ARV, ce qui représente une amélioration spectaculaire par rapport à 2004 ou ce taux n'était que de 9. La PTME est donc un outil majeur dans le contrôle de l'épidémie de VIH l'échelle mondial (figure 5).

Figure 5. Estimation du nombre annuel d'infections d'enfants évitées par une prophylaxie antirétrovirale des femmes enceintes infectées par le VIH, à l'échelle mondiale, (OMS/ONUSIDA 1996-2008)



8.4.3. Freins à la PTME

Les problèmes rencontrés sur le terrain pour l'application de ces mesures simples qui ont montré leur efficacité pour la PTME sont :

- l'accès au dépistage des femmes enceintes (et des futurs pères), aux soins prénataux, aux traitements ARV adaptés (disponibilité, ruptures), aux moyens de surveillance (mesure de la charge virale, toxicité et la tolérance des ARV, observance) et au diagnostic précoce des enfants nés de mère infectées par le VIH et donc leur prise en charge précoce ;
- le choix du mode d'allaitement ;
- la possibilité de résistance du VIH principalement à la névirapine et donc à l'efavirenz (résistance croisée) en particulier chez les multipares ayant reçu de la névirapine lors d'une grossesse antérieure ;
- enfin, les moyens humains et logistiques d'une prise en charge multidisciplinaire efficace.

Il s'agit donc de réaliser sur le terrain la prise en charge permettant de se rapprocher au maximum de ces moyens connus et efficaces de prévenir la TME, suivant les réalités logistiques, humaines et les thérapeutiques disponibles. C'est la raison pour laquelle les recommandations de l'OMS depuis juillet 2013 sont appelées option B+ cumulées à celles de 2015 de traiter au plus tôt les personnes dépistées simplifient le schéma et permettent la délégation de tâche sur le terrain (figures 6 et 7). Il s'agit pour toute femme enceinte depistée VIH ou connue VIH et non traitée de débuter un traitement et de le poursuivre tout au long de la grossesse, de l'allaitemment et toute la vie, ce qui permet d'optimiser la PEC de la grossesse actuelle, des suivantes, de ne pas transmettre aux partenaires et bien sûr de traiter la mère.

Figure 6. Evolution des recommandations de l'OMS concernant la PTME de 2001 à 2013

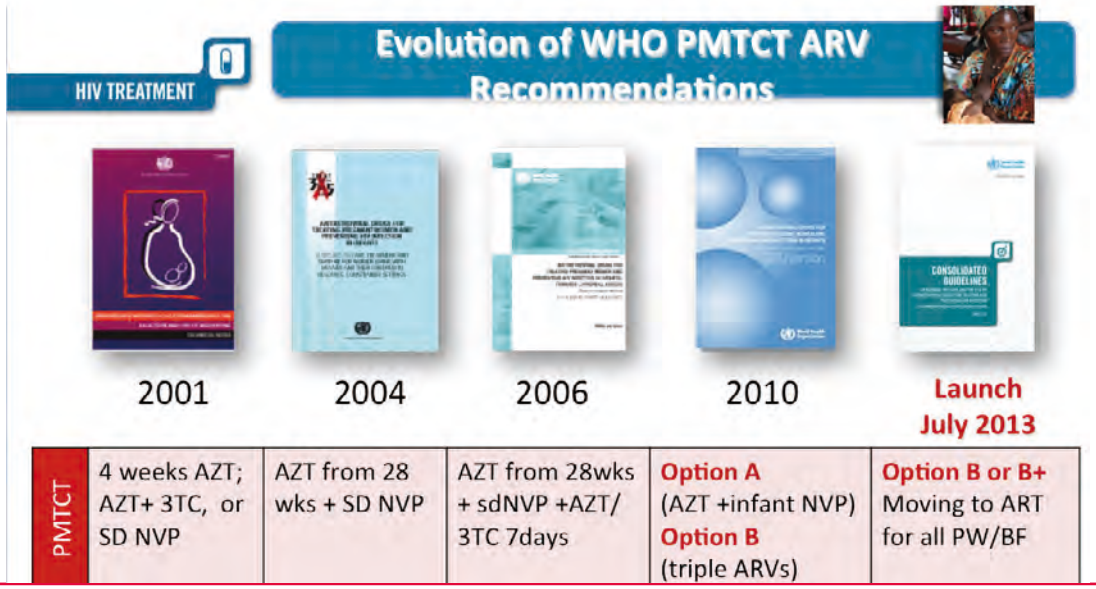
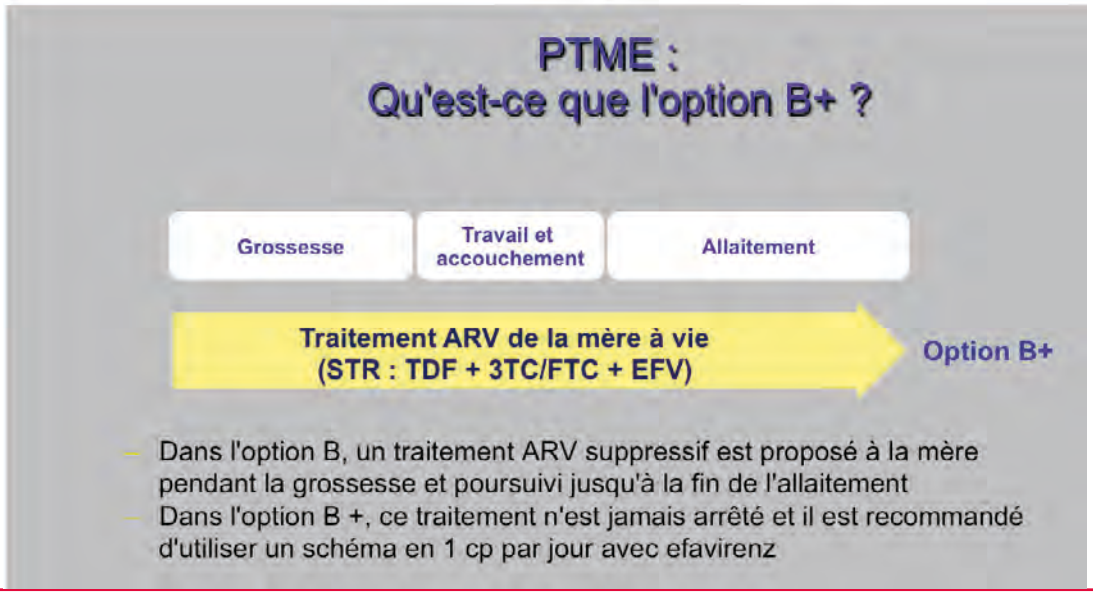


Figure 7. Alternative à la PTME



8.4.4. Prise en charge spécifique des femmes enceintes infectées par le VIH

La prise en charge dépend du moment du diagnostic de l'infection par le VIH, de l'age gestationnel maternel et des paramètres immuno-virologiques s'ils sont disponibles.

Quelque soit le moment du diagnostic, avant la conception ou en cas de grossesse en cours, depuis 2015, il y a uneindication du traitement ARV en multithérapie pendant la grossesse, poursuivi à l'accouchement et pendant allaitement. Puis, comme pour toute patiente, le traitement par ARV est poursuivi durant toute la vie.

Pour les pays ayant encore des critères d'inclusion au traitement ARV, la grossesse est une indication quel que soit le taux de CD4…

- En cas de prise en charge tardive, les ARV devront être administrés le plus tôt possible après le diagnostic et la césarienne programmée sera discutée. Si le dépistage a eu lieu pendant le travail, en plus de l'AZT

IV administré pendant l'accouchement, la mère recevra une dose unique de névirapine (NVP) et l'enfant bénéficiera d'un traitement ARV intensifié (trithérapie post-exposition).

- Au Sud, l'OMS propose deux régimes suivant les possibilités des pays. L'option B ou B* qui est proche des protocoles du Nord utilisent les multithérapies pour la mère. Les ARV sont à débuter dès le diagnostic si celui-ci est fait au cours de la grossesse, même tardivement (cf. plus haut).

Modalités d'accouchement

- Il a été montré dans toutes les cohortes du Nord (Europe, France, USA…) que la césarienne programmée (avant la rupture des membranes et le début du travail) réduisait le taux de transmission du VIH mais uniquement pour les femmes non traitées ou ayant un traitement ne permettant pas d'obtenir une charge virale plasmatique maternelle inférieure à 400 copies/ml à l'accouchement ou en fin de dernier trimestre de grossesse. Ce bénéfice n'existe plus pour les césariennes en urgence pour raison obstétricale ni pour les femmes sous multithérapie avec une charge virale < 400 copies/ml.
- En milieu tropical ou dans des structures inadaptées, la morbidité et le risque lié à la césarienne sont supérieurs au bénéfice attendu en terme de transmission. Il semble logique de privilégier le traitement ARV en multithérapie avec un contrôle virologique et un accouchement par voie basse. Si le contrôle virologique n'est pas vérifiable, on peut ajouter un traitement prophylactique pendant l'accouchement par zidovudine et lamivudine ou tenofovir + lamivudine si ces molécules ne sont pas contenues dans la multithérapie qu'il faut poursuivre pendant le travail.

Prise en charge du nouveau-né

- L'enfant reçoit de l'AZT pendant 4 semaines, durée basée sur les traitements postexposition du VIH. Certains programmes raccourcissent cette durée si la mère a reçu un traitement par multithérapie pour une durée supérieure à 12 semaines ou le prolongent à 6 semaines dans les cas de traitement par monothérapie d'AZT chez la mère.
- En cas de risque de TME accru (pas de traitement maternel pendant la grossesse, dépistage et traitement tardif, CV maternelle > 1 000 cp/ml à 37 SA ou traitement maternel court, inférieur à 4 à 6 semaines), une multithérapie antirétrovirale sera administrée à l'enfant pendant 4 à 6 semaines. Une étude internationale récente a montré la supériorité d'une bithérapie zidovudine + névirapine ou d'une trithérapie zidovudine + lamivudine + nelfinavir par rapport à la monothérapie par zidovudine chez les enfants nés de mère dépistées en cours d'accouchement et n'ayant donc reçu aucun traitement pendant la grossesse.

Dépistage chez l'enfant né de mère infectée par le VIH

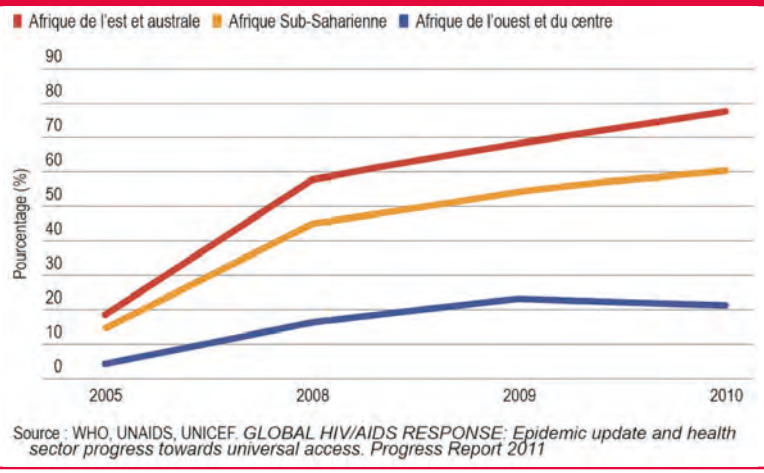
- Il est très important pour la prise en charge optimale du nouveau né, pour les familles et pour les équipes prenant en charge les mères et les enfants, de faire le diagnostic du VIH le plus vite possible. Or les tests standards de dépistage ne permettent pas d'affirmer la non infection d'un enfant avant la clairance des anticorps maternels qui peut mettre 18 mois chez l'enfant. Avant cette date, c'est l'isolement du virus (ADN ou ARN) par PCR chez le nouveau né qui permettra de conclure. Par ailleurs, cet isolement peut être négatif par le traitement prophylactique reçu par l'enfant (voir le paragraphe 4.4. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'enfant)
- L'accès aux test PCR doit se développer dans tous les pays et pour les sites éloignés de centres de virologie, souvent situés dans les métropoles ; l'utilisation de prélèvements sur papier buvard (DBS pour Dry Blood Spot) permet un transfert plus aisé du prélèvement que le transport de tubes de sang.

Allaitement

- Dans les pays du Nord ou dans les pays ou l'allaitement artificiel est majoritairement recommandé ou réalisable dans de bonnes conditions, cette solution permet à l'enfant né indemne de VIH d'éviter la contamination.
- Dans les autres pays, l'allaitement artificiel, si il n'est pas choisi par la femme, peut être mal vécu ou dangereux s'il est mal utilisé ou non disponible. Il peut être source de discrimination ou de rejet familial ou social. Dans ce cas, l'allaitement maternel, qui permet un apport nutritionnel idéal, peut être « protégé » par les ARV. Des données récentes permettent deux options aux mères et à leurs enfants qui, pour des raisons économiques, culturelles, sociales (stigmatisation) ou sanitaires, sont dans l'impossibilité de garantir une alimentation et un sevrage. Ces options évitent le choix dramatique d'avoir a allaiter avec un lait infecté et potentiellement de transmettre le VIH ou de voir l'enfant atteint de malnutrition ou de pathologies infectieuses graves :

- la première est, pour les enfants négatifs à la naissance, de poursuivre un traitement maternel par multithérapie efficace (B+), surveillé pour la tolérance, l'efficacité et sans rupture pendant toute la durée de l'allaitement ; cette durée doit être si possible limitée à 6 mois avant le sevrage ; le traitement ARV doit être poursuivi si un allaitement mixte est pratiqué ;
- la deuxième est un traitement prophylactique de l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement ; la molécule la plus utilisée dans cette indication est la névirapine (voir les recommandations OMS) ; des études comparant plusieurs régimes d'ARV en prophylaxie pendant l'allaitement ont montré de bons resultats avec le lopinavir ou la lamivudine pour l'enfant.

Figure 8. Evolution du pourcentage de femmes enceintes séropositives ayant reçu des ARVs pour PTME en Afrique Sub-Saharienne de 2005 à 2010



Source : WHO, UNAIDS, UNICEF. *GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE: Epidemic update and health sector progress towards universal access. Progress Report 2011*

En cas d'infection par le VIH2

- Le VIH2 est classiquement moins transmis de façon verticale que le VIH1. Cependant, le risque de TME existe et les particularités du VIH2 rendent la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH2 problématique. Méconnaître une infection VIH2 et l'identifier comme VIH1 n'est pas rare et amène à des erreurs de prise en charge.
- Il est difficile de réaliser et d'interpréter les mesures de charge virale chez la mère et de faire le diagnostic chez le nouveau-né : il faut s'adresser à des laboratoires spécialisés très peu nombreux. Il faut poser les indications thérapeutiques sur le taux de CD4 maternel.
- Du fait de la résistance naturelle du VIH2 aux INNTI, il ne faut pas utiliser la névirapine ou l'efavirenz qui font partie des premières lignes de traitement standard de tous les programmes. Les INTI et les IP peuvent être utilisés (lopinavir, darunavir) mais il semble que l'atazanavir ait une action réduite sur le VIH2.

9. Dépistage de l'infection par le VIH

- Le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH représentent la pierre angulaire de la lutte contre la pandémie. Cette question est d'autant plus cruciale dans les pays tropicaux où la prévalence de l'infection en population générale est moyenne (1-5 %) voire élevée comme dans les pays d'Afrique de l'Est et australe (> 10 %).
- Au niveau individuel, la connaissance du statut sérologique permet de prendre ou de renforcer les mesures de prévention de l'infection à VIH et des autres maladies transmises par voie sexuelle, sanguine et verticale (VHB, VHC). Le diagnostic de l'infection à VIH a pour objectif majeur de permettre une prise en charge thérapeutique et psychosociale du sujet infecté. L'efficacité du traitement antirétroviral est d'autant plus efficace que le traitement est débuté précocement.
- Au niveau général, le dépistage à large échelle et la prise en charge par les ARV a comme impact positif de diminuer le risque de transmission du VIH et de freiner la propagation de l'épidémie. On estime que si toutes les personnes dépistées étaient traitées immédiatement et à un stade précoce par les ARV on pourrait arriver à une réduction de l'incidence et de la mortalité de l'infection à VIH à moins d'un cas pour 1 000 patients/an d'ici 2016 ou dans les 10 années suivant la mise en œuvre complète de cette stratégie.

- La couverture en conseil et dépistage volontaire a considérablement augmenté en Afrique Subsaharienne au cours des dernières années avec des taux respectifs en 2009 et 2010 de 8,6 centres pour 100 000 adultes et 12 centres pour 100 000 adultes.
- Le dépistage de l'infection à VIH reste encore faible avec moins de 10 % de tests réalisés dans la population adulte (7 % en 2009 et 2 % en 2010). En dehors des centres prénataux dans le cadre de la prophylaxie de la PTME, les populations à risque élevé d'infection à VIH sont difficilement accessibles. Le taux de séro-ignorance dans la population générale restera longtemps élevé tant que l'on n'identifiera pas les freins au dépistage et que l'on ne proposera pas des stratégies adaptées au contexte des pays à ressources limitées. L'autre problème est celui du nombre de patients perdus de vue entre le test, l'annonce du résultat et la référence dans les centres de prise en charge en cas de séropositivité au VIH.

9.1. Freins au dépistage

- Les freins au dépistage de l'infection à VIH peuvent être liés au patient, au personnel médical et à l'organisation du système de soins.
- Du point de vue du patient, il s'agit généralement de la peur de la stigmatisation et de la discrimination, du besoin de confidentialité, des habitudes culturelles. Les femmes se font plus fréquemment dépistées que les hommes de même que les sujets jeunes (< 30 ans). Dans un grand nombre de pays, la réalisation du test d'un enfant ne peut se faire qu'avec l'accord du père en tant que puissance paternelle. Cette acceptation paternelle préalable limite la réalisation du dépistage des enfants à risque d'infection à VIH.
- Une part importante des échecs à un accès large au dépistage de l'infection à VIH est due au personnel de soins : insuffisance de formation au dépistage, manque d'implication, tests réalisés à l'insu du patient.
- La dernière catégorie de freins au dépistage est d'ordre structurel : difficultés d'accès aux centres de dépistages, inconforts des centres, ruptures en réactifs et intrants, absence de gratuité.

9.2. Stratégies pour renforcer le dépistage

Elles reposent sur les actions suivantes :
- campagnes publiques de dépistage ;
- dépistages mobiles en utilisant des véhicules (vans, camions) pour se rapprocher de la population ;
- dépistages sur le lieu du travail lors des visites d'embauche et de routine annuelles ;
- dépistages à domicile (porte à porte) et dans les écoles appuyés par la communauté ou les ménages au sein desquels une personne est connue pour être infectée par la tuberculose ou l'infection à VIH.

9.3. Tests de dépistage

9.3.1. Principes généraux

- Le dépistage et le diagnostic biologique de l'infection par le VIH reposent classiquement sur deux types de tests :
  - les tests indirects ou sérologiques permettant la détection simultanée des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2). Ces test sont recommandés chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois ;
  - les tests directs mettant en évidence le virus (antigène P24 ou génome du virus par PCR). Ces tests sont généralement recommandés pour le dépistage précoce de l'infection à VIH chez le nouveau né de mère séropositive ou chez l'enfant de moins de 18 mois. En effet, à cet âge, l'enfant porte les anticorps maternels pouvant être source de fausse séropositivité.
- La confirmation sérologique d'une infection à VIH nécessite la positivité de 2 tests sérologiques. Les tests utilisés doivent être de sensibilité (> 99,5 %) et de spécificité élevée (> 99 %), ils doivent aussi détecter l'ensemble des sous types viraux (VIH1, VIH2) ; ces performances sont également requises pour les tests de dépistage rapides (TDR).
- Le dépistage en lui-même utilise deux types de tests :
  - les TDR ne nécessitent pas d'équipement spécial. Ils sont les plus utilisés dans les PED. Ils permettent d'informer rapidement le patient de son statut sérologique. Le test se fait sur sang total ou à partir du sang séché sur buvard. Un résultat négatif d'un premier TDR exclut une infection par le VIH, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois (primo-infection) ; un résultat positif doit être confirmé par un deuxième TDR ;
  - les tests ELISA (Enzymed-Linked Immuno-sorbent Assay). Ils sont plus complexes, longs à réaliser (de 20 minutes à 2 h) et nécessitent des infrastructures de laboratoire. Ces tests ont l'avantage, à la différence des TDR, de pouvoir faire un nombre élevé de tests simultanément.

- Les tests sérologiques de confirmation par Western blot, méthode de référence ou par Immunoblot sont rarement utilisés dans les PED en raison de leurs coûts élevés.
- Les tests d'identification du virus mettent en évidence l'ARN viral plasmatique par PCR ou RT-PCR. On peut aussi rechercher le virus par culture virale et la recherche de l'antigène P24, élément constituant du VIH. Les tests de quantification virale recommandés pour le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nouveau-né de mère séropositive nécessitent un équipement en techniques de biologie moléculaire. La mise au point et la validation de tests de charge virale faciles à réaliser et ne nécessitant pas d'équipements importants de laboratoires devraient faciliter l'accessibilité au diagnostic précoce de l'enfant.

9.4. Counselling et dépistage de l'infection à VIH

- Le counselling se définit comme un dialogue confidentiel entre un patient et un soignant en vue de permettre au patient de surmonter le stress et de prendre des décisions personnelles par rapport à la connaissance de son statut sérologique. Il permet d'évaluer le risque personnel de transmission du VIH, de faciliter l'adoption de comportements préventifs et d'envisager un recours à une prise en charge thérapeutique et psychosociale.
- Il est important de prendre en compte les croyances socio-culturelles où l'on identifie généralement une cause extérieure à la maladie. Il faut aussi ajouter que la notion d'une maladie traitée mais « incurable » est en général difficilement compréhensible.
- Le conseil et le dépistage se font en deux étapes : le pré-test et le post-test.

9.4.1. Pré-test

- Il vise à préparer le patient au dépistage et à faciliter l'annonce du résultat.
- Il se fait dans le respect strict de la confidentialité et vise à obtenir le consentement éclairé du patient dans le cadre du dépistage volontaire.
- Il permet au soignant d'apprécier l'impact du résultat sur la vie professionnelle et familiale du patient.
- Le pré-test est l'occasion de proposer un dépistage du conjoint en cas de consultation de couple.
- Il permet de rechercher les antécédents médicaux du patient : IST, zona, tuberculose, infections à VHB/VHC, hémoglobinopathies, transfusions sanguines, maternité.
- Il aide le soignant à obtenir des informations sur le mode vie, les pratiques à risque, et les habitudes socio-culturelles du patient : sexualité, alcoolisme, tabagisme, toxicomanie, monogamies-polygamies, utilisation de médications traditionnelles.
- En Afrique subsaharienne, les questions sur l'homosexualité et la toxicomanie sont des sujets tabous rarement abordés avec le patient.
- Le counselling pré-test peut nécessiter plusieurs entretiens afin d'obtenir l'adhésion et la compréhension réelle du patient au dépistage de l'infection à VIH.

9.4.2. Post-test

- C'est le moment où l'annonce du résultat du test est faite au patient.
- Il est important de s'assurer que le patient est psychologiquement prêt à connaître le résultat du test.
- Le soignant/conseiller doit rester neutre quelque soit le résultat du test, n'exprimant ni euphorie, ni tristesse.
- Lorsque le test est négatif, le soignant/conseiller donne des conseils et des informations sur les méthodes de prévention, l'importance de rester séronégatif et la prévention des autres maladies transmissibles par voies sexuelle et sanguine (VHB, VHC, syphilis, HSV). En cas de toxicomanie, un plan de réduction du risque est élaboré avec le patient. En cas d'exposition datant de moins de 3 mois, il est proposé au patient de refaire le test trois mois plus tard.
- Lorsque le test est positif, le soignant/conseiller annonce au patient sa séropositivité en lui indiquant dans le même temps les options thérapeutiques et la possibilité de vivre avec. Le message doit être optimiste et accompagné d'empathie. Cependant, le soignant/conseiller doit être préparé aux différentes réactions du patient, variables selon la personnalité, la qualité du pré-test, l'état mental. Il peut s'agir d'un choc psychoaffectif, de pleurs, de déni, d'agressivité, d'accusations, de dépression ou de suicide.
- La notion de séropositivité acceptée et comprise par le patient, le soignant/conseiller lui explique l'itinéraire thérapeutique à suivre comprenant un bilan complémentaire pour évaluer son degré d'immunodéficience

et l'éventualité d'une chimioprophylaxie au cotrimoxazole et d'une trithérapie antirétrovirale. Une prise en charge psycho-sociale est aussi proposée.

- Les mesures de prévention sont expliquées au patient en raison du risque de « surcontamination » et de transmission d'une IST. En cas de toxicomanie, un plan de réduction du risque est proposé au patient.
- Le soignant/conseiller recommande au patient de partager l'information sur son statut sérologique et d'amener le partenaire à se faire dépister.
- Chez la femme séropositive, on discutera de la contraception et du désir de grossesse.
- La recherche d'une co-infection VHB et VHC est systématiquement proposée.
- Lorsque le test est indéterminé, le soignant/conseiller explique au patient la nécessité de réaliser un autre prélèvement et lui prodigue des conseils sur la prévention.

9.4.3. Stratégies du dépistage et du diagnostic sérologique selon l'OMS

- Les stratégies d'utilisation des tests sérologiques VIH recommandées par l'OMS définissent le choix du test ou de la combinaison de tests les plus appropriés pour porter ou non un diagnostic d'infection à VIH dans une situation épidémiologique ou clinique donnée (tableau 25).
- Elles sont fondées sur les tests TDR (plus rarement sur les tests ELISA), avec pour objectif de fournir des résultats aussi fiables qu'une stratégie utilisant le WB comme test de confirmation (stratégies appelées pour cette raison stratégies « alternatives »).
- Elles sont définies selon 3 critères : l'objectif du dépistage, la prévalence de l'infection à VIH dans la population testée et la sensibilité/spécificité du ou des tests.
- Trois stratégies sont recommandées, qui diffèrent par le nombre d'étape de tests :
  - **Stratégie I :** tous les échantillons de sérum ou de plasma sont testés par TDR (plus rarement test ELISA) ; en présence d'une réaction positive, le sérum est considéré comme positif pour les anticorps anti-VIH ; en l'absence de réaction, le sérum est considéré comme négatif.
  - **Stratégie II :** tous les échantillons de sérum ou de plasma sont d'abord soumis à un TDR (plus rarement un test ELISA) et, si le premier test est positif, un deuxième test doit être réalisé ; un sérum qui réagit doit être de nouveau testé à partir d'un second prélèvement, avec un deuxième TDR (ou ELISA), fondé sur une technique différente : si les 2 tests sont positifs, le sérum est considéré comme positif pour les anticorps anti- VIH, s'ils sont discordants, le sérum est considéré comme indéterminé.
  - **Stratégie III :** tous les échantillons de sérum ou plasma sont d'abord soumis à un TDR (plus rarement un test ELISA) et un sérum trouvé positif est de nouveau testé avec un test différent (selon les mêmes conditions que dans la stratégie II) : si le second test est positif, un troisième test doit être réalisé ; les 3 tests employés doivent être différents ; un sérum qui réagit avec les 3 tests est considéré come positif pour les anticorps anti-VIH ; un sérum donnant un résultat discordant entre les 3 tests est considéré comme indéterminé.
- Le choix entre les 3 stratégies dépend de l'objectif du dépistage et de la prévalence du VIH dans la population, comme indiqué dans le tableau 25.

Tableau 25. Stratégie ONUSIDA / OMS de dépistage sérologique de l'infection à VIH en fonction de l'objectif du test et de la prévalence de l'infection dans la population

Indication des stratégies alternatives		
Objectif	**Prévalence**	**Stratégie**
Sécurité transfusionnelle	–	I
Surveillance épidémiologique	> 10 % < 10 %	I II
Diagnostic avec symptômes du VIH présents	> 30 % < 30 %	I II
Diagnostic sans symptômes du VIH	–	III

Remarques :
- pour la sécurité transfusionnelle, il convient de choisir un test de dépistage qui soit très sensible. Les dons de sang dont le résultat au test est positif doivent être éliminés selon les mesures de précautions universelles. La stratégie I s'applique au contrôle des dons mais ne doit pas être utilisée pour notifier un résultat à un donneur : dans cette situation, il faut appliquer la stratégie II ou III destiné au diagnostic ;
- chez les personnes dont le cas correspond au stade SIDA selon les critères cliniques de l'OMS, la stratégie I ne peut être utilisée pour confirmer le diagnostic que lorsque la prévalence du VIH dans la population dépasse 30 % ; si la prévalence est moins élevée, c'est la stratégie II qu'il faut utiliser ;
- pour les stratégies II et III, le premier doit avoir la sensibilité le plus élevée possible, alors que les deuxième et troisième tests doivent avoir une spécificité plus élevée que le premier test.

9.4.4. Terrains particuliers

Dépistage des couples

- En Afrique Subsaharienne, trois quart des adultes âgés entre 20 et 49 ans vivent en union de couples. Chez les adultes infectés par le VIH en relation de couple stable, le taux de séronégativité parmi les partenaires est d'environ 50 %.
- Les avantages du dépistage des couples sont :
  - la prise de mesures de la prévention de l'infection à VIH ;
  - la discussion d'une assistance médicale à la procréation ;
  - le partage du statut dans les couples permet d'adapter des stratégies de prévention en particulier dans les cas de sérodiscordance et de diminuer le risque de transmission ;
  - la réduction considérable du risque de transmission dans les couples sérodiscordants par le dépistage et le traitement du partenaire séropositif.
- Lors du counselling du couple, il est important d'obtenir l'accord des partenaires pour la réalisation du test. L'annonce du résultat du test est individuelle. Exceptionnellement, l'annonce peut être faite au couple mais le soignant/conseiller doit s'assurer que cette décision a été prise librement par les deux partenaires.
- Trois situations sont possibles :
  - Couple concordant séro-négatif : en général, peu de problèmes sont rencontrés à l'annonce.
  - Couple concordant séropositif : il est important pour le conseiller de rester neutre et d'éviter des phrases pouvant être interprétées abusivement par un des partenaires sur la source de l'infection. Il est important d'anticiper et d'éviter les malentendus dans le couple. Des conseils sont donnés sur les mesures de prévention afin d'éviter une « surinfection ». Il est important de discuter avec le couple de la possibilité de procréation naturelle en cas de désir de grossesse. L'option du traitement antirétroviral sera discutée individuellement en fonction des résultats du bilan immuno-virologique (surtout de la valeur absolue des CD4). Le soignant devra expliquer au couple les raisons pour lesquelles l'un est éligible à l'initiation du traitement et l'autre pas. Néanmoins, dans le cadre d'une vie en couple, des essais en cours tendent à démontre l'intérêt de traiter les conjoints quel que soit le niveau d'immunité.
  - Couple séro-discordant : l'annonce est individuelle. Il est important d'encourager le partenaire, quelque soit le résultat du test, à partager son statut avec son conjoint. Le conseiller aborde avec le couple les mesures de prévention possibles, l'importance du traitement antirétroviral chez le conjoint infecté et les possibilités ou difficultés de procréation en cas de désir d'enfants. Il est essentiel de privilégier la protection du partenaire séropositif d'une contamination.

Dépistage des enfants

- Le dépistage des enfants se fait soit par PCR (âge < 18 mois), soit par TDR.
- Le conseil se fait généralement en présence des parents ou des tuteurs légaux. Le test ne peut être légalement réalisé sans l'autorisation parentale.
- Dans la majorité des pays d'Afrique Subsaharienne, cette autorisation se heurte à la puissance paternelle constituant un obstacle lorsque le père n'est pas informé de son statut sérologique et/ou de celui de la mère.
- L'une des difficultés principales est l'annonce à l'enfant séropositif de son statut lorsqu'il est en âge de comprendre. Dans un nombre important de cas, on se heurte aux réticences des parents. Les raisons

évoquées sont variables : peur de la réaction de l'enfant à leur encontre, impact psychologique sur l'enfant (scolarité en particulier), parents non préparés car n'ayant jamais abordé le sujet, crainte de la perte de confidentialité.

- Le conseil et dépistage de l'enfant nécessite une collaboration avec un pédopsychologue.
- Chez l'adolescent séropositif, la sexualité doit être systématiquement abordée. Le counselling devra comprendre obligatoirement des entretiens individuels avec l'enfant.

Dépistage en milieux de soins/dépistage initié par le prestataire de soins

- Le conseil initié par le prestataire, en milieux de soins, a pour objectifs principaux :
  - d'augmenter le dépistage de la population au travers des structures de soins ;
  - de détecter plus précocement et d'identifier les personnes « séro-ignorantes » ;
  - d'intégrer le dépistage du VIH en routine pour tout le personnel de soins.
- Il s'agit de rattraper les opportunités manquées de dépistage et de prise en charge des patients infectés par le VIH.
- L'avantage est aussi de permettre aux personnes séronégatives pour le VIH de bénéficier de conseils et de mesures de prévention pour éviter de s'infecter.
- L'important pour la réussite de ce dépistage est de proposer le test à toute personne fréquentant un établissement de soins et d'amener les prestataires de soins à comprendre que proposer un test VIH n'est pas une spécialité. Il s'agit d'avoir un personnel formé et impliqué.
- Deux stratégies sont proposées :
  - Stratégie opt-in (1985-2006) : c'est la stratégie utilisée depuis le début de l'épidémie. Dans ce cas le test est initié à la requête du patient/ou de son état de santé. On parle de « méthode d'acceptation ». Les préalables sont que le patient donne son aval et son consentement écrit ou oral. L'annonce est généralement faite en milieu de soins.
  - Stratégie opt-out (depuis 2006) : il s'agit d'une approche initiée par le personnel de soins, pour tout individu fréquentant un établissement de soins. Cette méthode est basée sur le consentement implicite du patient. Le postulat est que le patient ayant recours aux soins donne son accord pour le dépistage de l'infection à VIH au même titre que les autres actes (hémogramme, glycémie, etc.). Le patient doit être informé qu'une sérologie VIH sera pratiquée. Le patient peut s'y opposer mais doit exprimer son refus. Dans cette approche, le counselling pré-test n'est plus requis, le consentement écrit n'est pas requis et l'on considère que le consentement global aux soins médicaux est suffisant. On parle de « méthode du refus » ou de « consentement présumé ».
- Dans les PED où la séroprévalence est élevée avec une prévalence hospitalière VIH cinq à dix fois plus importante (30 à 70 % selon les services), le dépistage de l'infection à VIH doit être considéré comme un examen à visée diagnostique. L'information sur le statut sérologique permet une orientation étiologique, en particulier vers une infection opportuniste. L'information et les conseils au patient sont obligatoires en cours d'hospitalisation s'il est conscient et coopératif, quelque soit le résultat du test. Les soignants doivent, en cas d'infection à VIH, faire un bilan complet afin d'envisager l'initiation d'une trithérapie antirétrovirale dont l'indication est en général évidente chez un patient hospitalisé pour infection opportuniste. Le dépistage en milieu de soins des conjoints de patient hospitalisés est aussi recommandé.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS :
www.who.int/hiv/pub/guidelines/en
www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en

ONUSIDA :
www.unaids.org

Matériel pédagogique :
www.aids-images.ch et www.imea.fr

Infection par HTLV

1. Épidémiologie

Les virus « human T-lymphotropic virus » sont des rétrovirus appartenant à la sous-famille des oncovirus.

On estime entre 10 à 20 millions le nombre de personnes infectées par le virus HTLV-I. Ce virus est fréquent dans l'extrême Sud du Japon, les Caraïbes, en Papouasie - Nouvelle Guinée et en Afrique. On observe un gradient de séropositivité HTLV-I du nord de l'Afrique à l'Afrique centrale allant de 0,1 à 0,5 % à plus de 5 % dans la population générale adulte des zones de forêt du Cameroun, du Gabon ou du Congo.

Les principales caractéristiques épidémiologiques de ce virus sont sa répartition en foyer (familial et/ou villageois), l'augmentation régulière de la séroprévalence en fonction de l'âge et une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes au sein de ces foyers. La transmission se fait de la mère à l'enfant, le lait jouant un rôle majeur (taux de transmission de l'ordre de 20 % qui passe à 2 % en cas d'allaitement artificiel). La transmission sexuelle est relativement faible. Il se transmet aussi par voie sanguine (transfusion, toxicomanie).

2. Physiopathologie

Le virus HTLV-I est responsable de deux entités cliniques : une maladie neurologique : la paraparésie spastique tropicale (PST), une forme particulière de lymphome/leucémie T de l'adulte, et de quelques tableaux plus rares. Trois autres virus HTLV-2, -3 et -4 sont actuellement de pathogénicité incertaine pour l'homme.

3. Clinique

L'incubation est très longue et les manifestations cliniques sont rares, si bien que la très grande majorité des séropositifs sont asymptomatiques. Environ un séropositif sur cent, voire mille, développe une pathologie 20 à 30 ans après la contamination.

Le spectre clinique est largement dominé par deux entités cliniques.

3.1. Leucémie à cellule T de l'adulte

Il s'agit d'une forme agressive de lymphome non Hodgkinien de pronostic très péjoratif avec cliniquement :
- leucémie et/ou lymphome comportant une infiltration médullaire, des lymphadénopathies, des lésions cutanées et une hépatosplénomégalie ;
- une hypercalcémie et des lésions osseuses lytiques ;
- une immunodépression entraînant des infections opportunistes et à pyogènes.

La médiane de survie est inférieure à un an.

3.2. Myélopathie/paraparésie spastique tropicale

Elle se traduit par l'apparition progressive d'une faiblesse et d'une spasticité des membres inférieurs associées à une hyperréflexie et un signe de Babinski. Les signes sensitifs sont mineurs.

L'association avec une alvéolite à lymphocyte T8 est possible. L'évolution se fait après plusieurs années vers l'incontinence urinaire et fécale et la paralysie des membres inférieurs. Les anticorps anti-HTLV-I sont mis en évidence dans le LCR.

3.3. Autres manifestations cliniques

Immunodéficience se révélant par un tableau d'anguillulose maligne avec charge parasitaire majeure, intestinale et/ou extra-intestinale (poumons, SNC…).

Dermatite infectieuse : très rare, elle n'est décrite que chez les enfants vivant en zone d'endémie.

D'autres atteintes à composante inflammatoire ou infectieuse ont été décrites telles que : uvéites récurrentes, paralysie faciale, polymyosite, etc.

4. Diagnostic

La recherche d'anticorps anti-HTLV se fait par test ELISA et Western blot détectant la présence d'anticorps anti-noyaux et anti-enveloppe virale. Sur les bandes de Western blot, il existe également des marqueurs antigéniques du HTLV-II permettant la différenciation entre les deux types de virus.

5. Traitement

La leucémie/lymphome T de l'adulte est d'un très mauvais pronostic à court terme. Elle nécessite le traitement de l'hypercalcémie souvent cause de décès. La chimiothérapie est relativement peu efficace et ne se conçoit qu'en centre spécialisé. Pour la paraparésie spastique tropicale, des traitements par les corticoïdes ont été proposés après déparasitage couvrant l'anguillulose et recherche systématique d'une tuberculose associée. Les antirétroviraux n'ont pas d'intérêt.

6. Prévention

Elle repose sur la contre indication de l'allaitement maternel, sur la sécurité transfusionnelle avec le dépistage des anticorps anti-HTLV dans les zones endémiques et sur le traitement précoce de l'anguillulose sur ce terrain.

Sites web recommandés concernant le chapitre :

http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/htlv-i

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021234.htm

Hépatites virales

Le diagnostic d'hépatite virale, aiguë ou chronique, en Afrique et plus généralement dans les pays en développement (PED), est habituellement évoqué devant un ictère (élévation de la bilirubine conjuguée) ou/et une élévation marquée des transaminases (ALAT et ASAT) à plus de dix fois le taux de la normale. Néanmoins, certaines hépatites virales (dues au virus de l'hépatite C (VHC) par exemple), ou certains stades évolués de fibrose (cirrhose) peuvent apparaître avec des taux de transaminases peu élevés (1,5 N) ou normaux. Ces taux de transaminases n'ont, en pratique clinique, aucune valeur pronostique. La prise en charge actuelle des hépatites dans les PED est marquée par certains points émergeants :

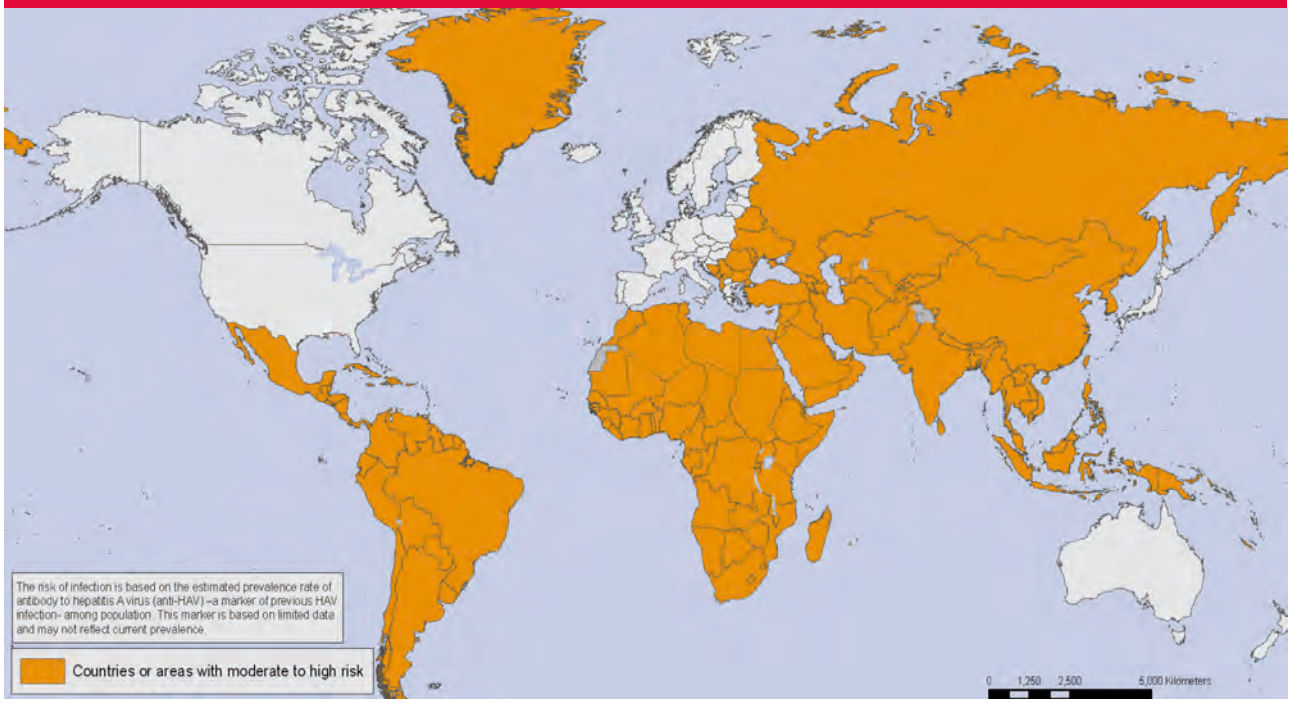
- la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se maintient à un haut niveau en Afrique (8 %) avec 750 millions de personnes infectées par le VHB et 65 millions vivants avec une forme chronique de l'hépatite B ;
- la plupart des molécules efficaces contre le VHB sont inaccessibles dans les PED, en dehors du contexte de la co-infection VIH-VHB alors que l'OMS considère toujours la lutte contre les hépatites virales comme l'une des quatre priorités de santé publique mondiale ; cette carence thérapeutique avait été mise en exergue lors de l'appel de Dakar du 28 juillet 2011 ;
- on observe une poussée épidémique du génotype 4 du VHC en Afrique tropicale et au Moyen-Orient principalement en Egypte où se développe un modèle original de mise à disposition des molécules anti-VHC coûteuses (open access négocié avec les firmes, génériques, fabrication locale d'une molécule).

1. Épidémiologie

1.1. Hépatite A

- Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus ARN appartenant à la famille des picornavirus, hautement endémique dans les PED.
- La transmission se fait essentiellement par voie féco-orale, de personne à personne, et par l'intermédiaire d'aliments souilles (péril fécal). La transmission parentérale est exceptionnelle.
- La période d'incubation est en moyenne de 28 jours (15-45 jours) et l'excrétion fécale est maximale avant la phase des symptômes.
- La prévalence des anticorps spécifiques dans une population d'âge donné est en rapport direct avec le niveau d'hygiène. L'infection est cosmopolite (figure 1). En Afrique et dans les PED les plus pauvres, l'hépatite virale A est une infection quasi obligatoire durant l'enfance expliquant que la plupart des adultes soient naturellement immunisés. Dans les pays émergents (Asie du S-E, Inde, Brésil…), en transition sanitaire, cohabitent des populations aisées vivant dans de bonnes conditions d'hygiène dont les enfants sont peu infectées par le VHA et des populations pauvres chez qui la fréquence de l'infection et de l'excrétion fécale est élevée, risquant de contaminer les plus riches.
- Selon l'OMS, il y aurait 1,4 million de cas d'hépatite A par an dans le monde. Les épidémies d'hépatite A peuvent provoquer des pertes économiques importantes dans les pays ou l'immunité naturelle de groupe est faible ou intermédiaire (Asie, Amérique du Sud). L'hépatite A en l'absence de couverture vaccinale est une cause de morbidité et de mortalité non négligeable chez l'enfant dans les PED.

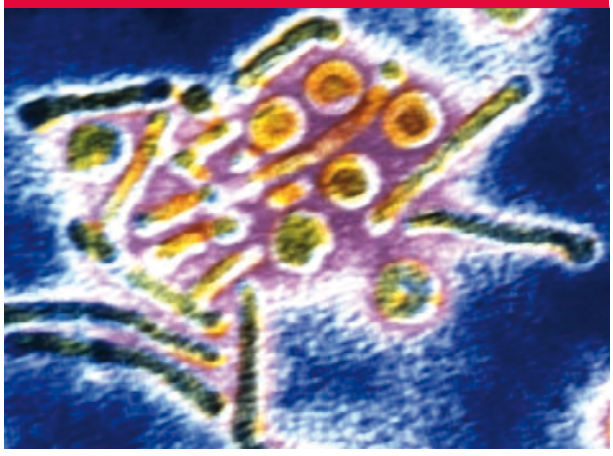
Figure 1. Zone à risque d'infection par le virus de l'hépatite A (OMS 2009)



1.2. Hépatite B

- Le VHB est un virus à ADN (photo 1) composé de deux parties : la particule centrale (core) et l'enveloppe (surface) qui portent chacune leurs spécificités antigéniques (HBs pour la surface, HBc et HBe pour le « core »). Il peut s'intégrer au génome des hépatocytes et le déréguler, favorisant ainsi la survenue du carcinome hépato-cellulaire (CHC).

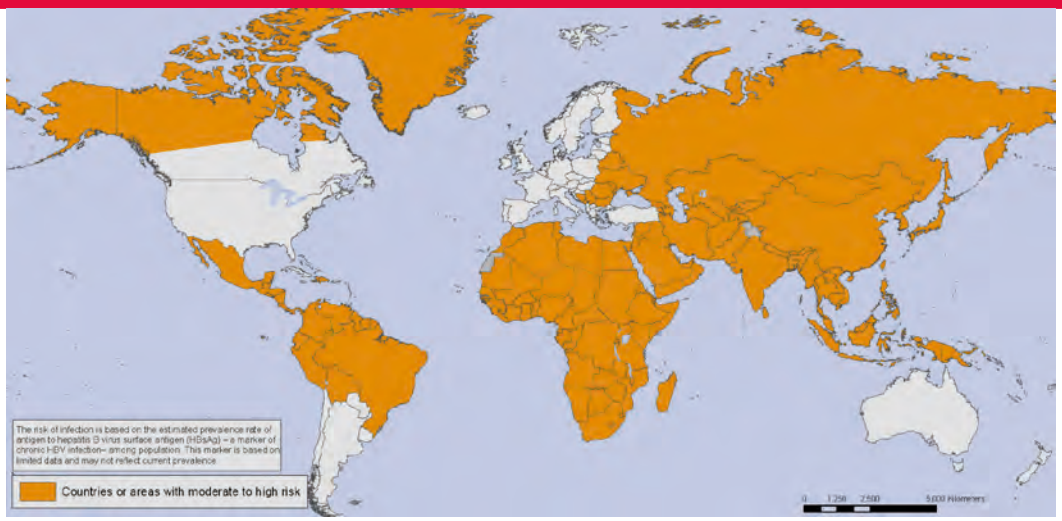
Photo 1. VHB en microscopie électronique : sphérules de Dane et tubules



- La transmission du VHB est principalement parentérale (transfusion, gestes médico-chirurgicaux ou traditionnels type circoncision ou scarification…), sexuelle et materno-fœtale. La transmission sexuelle est limitée dans les zones d'hyperendémie, telle que l'Afrique tropicale ou l'infection survient préférentiellement dans l'enfance et justifie l'introduction de la vaccination contre le VHB le plus tôt possible dans les calendriers vaccinaux des pays. La fréquence du portage chronique de l'hépatite B est plus élevée en Afrique tropicale que sur d'autres continents. D'autres facteurs de risques s'y sont substitués depuis, comme sus-cités. Le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH et représente un important risque professionnel pour les agents de santé des PED.

- L'incubation est de 30 à 120 jours.
- L'infection par le VHB est cosmopolite (figure 2). Environ 240 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B pendant au moins 6 mois).
- Plus de 780 000 personnes meurent chaque année année des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie. Le VHB est responsable d'1,2 million de décès par an dans le monde. Les zones de forte endémicité couvrent l'Afrique (> 10 % de porteurs d'AgHBs dans la population adulte), l'Asie (8 à 10 % de porteurs chroniques) et l'Amazonie. L'endémicité est moyenne en Amérique du Sud, au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien, les porteurs chroniques y représentant 2 à 5 % de la population.
- En Afrique, 80 % des CHC seraient imputables au virus de l'hépatite B. En 2013, 183 États Membres de l'OMS vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leurs calendriers vaccinaux et 81% des enfants recevaient le vaccin. Cela représente une augmentation substantielle de la couverture vaccinale par rapport à celle observée dans les 31 pays bénéficiaires en 1992, année où l'Assemblée mondiale de la Santé avait adopté une résolution préconisant la vaccination contre l'hépatite B à l'échelle mondiale. L'évaluation de la prévalence de l'hépatite B concerne aussi celle de la co-infection VIH-VHB avec ses applications diagnostiques et thérapeutiques.

Figure 2. Zones à risque à risque modéré à élevé d'infection par le virus de l'hépatite B (OMS 2008)



1.3. Hépatite C

- Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN (VHC) dont la transmission se fait principalement par voie parentérale.
- Comme pour le VHB, dans près de 35 % des cas aucun facteur de risque de contamination connu n'est retrouvé. Le VHC se transmet par contact avec le sang d'une personne infectée. La transmission fœto-maternelle, comme sexuelle, est faible mais non nulle et considérablement accrue en cas de co-infection par le VIH. Outre l'évolution génotypique qui révèle une augmentation de fréquence du génotype 4, il a été souligné que d'autres pratiques pouvaient accroître la prévalence du VHC dans les PED tel que l'usage de drogues injectables, comme récemment identifié au Sénégal.
- L'incubation moyenne varie de 15 à 90 jours.
- Environ 130 à 170 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC et plus de 350 000 d'entre eux meurent chaque année de maladies du foie liées à l'hépatite C. La prévalence du VHC est surtout élevée en Afrique où le rôle de la transmission parentérale dans les centres de santé est évoqué (figure 3). La très haute prévalence du VHC en Egypte (22 %) est attribuée à une transmission parentérale massive lors de traitements de masse par un antibilharzien injectable durant les années 70.

Figure 3a. Prévalence de l'infection par le VHC (CDC 2010)

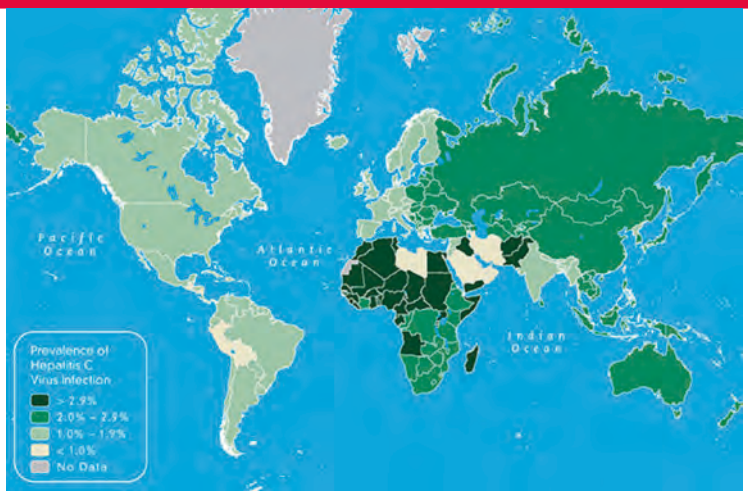
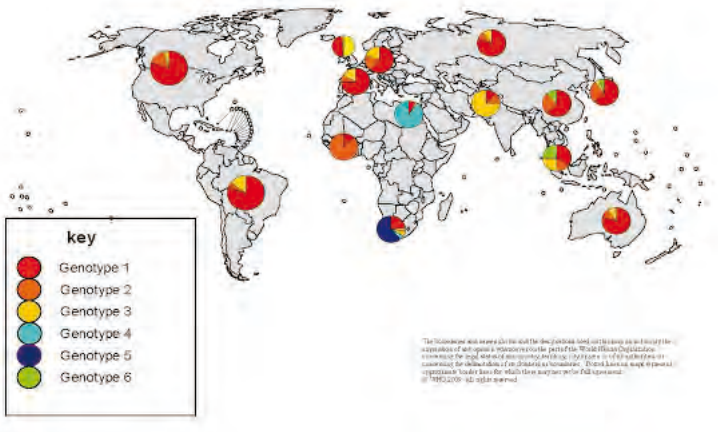


Figure 3b. Distribution mondiale des génotypes VHC



1.4. Hépatite D

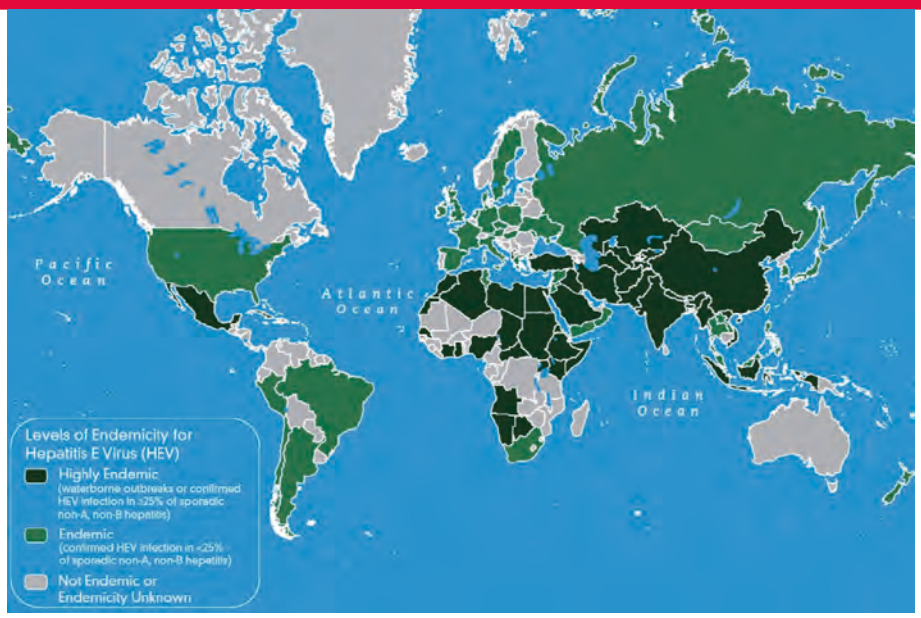
- Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus à ARN, défectif, c'est-à-dire nécessitant la contamination associée (co-infection ou surinfection) par le VHB.
- Les modes de transmission du VHD sont les mêmes que ceux du VHB.
- L'incubation est de 30 à 45 jours.
- Le VHD paraît endémique dans certaines régions d'Afrique (Gabon, Sénégal, Mauritanie…). Cette infection doit être évoquée systématiquement chez un porteur de l'Ag HBs, mais l'accès au dépistage virologique est, dans les PED, limité aux laboratoires de recherche.

1.5. Hépatite E

- Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN.
- Sa transmission est, comme pour l'hépatite A, essentiellement féco-orale, surtout hydrique. La transmission interhumaine est rare. L'homme est le réservoir naturel du VHE mais des anticorps anti-VHE ou dirigés contre des virus étroitement apparentés ont été mis en évidence chez les primates et chez plusieurs autres espèces animales, ce qui fait penser que cette hépatite virale est une zoonose. Les inondations, les ruptures de canalisations d'eau potables et la consommation de viande ou de fruits de mer crus ou mal cuits favorisent la survenue d'épidémies et une forte prévalence.
- La durée d'incubation est de 10 à 40 jours.

• La maladie est cosmopolite et concernerait 2,5 milliards d'individus dans le monde. Elle est présente en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Elle est beaucoup plus rare en Europe et en Amérique du Nord à l'exception des voyageurs venant des zones de haute endémie (figure 4). Des épidémies ont été observées en Asie centrale et en Asie du Sud-Est, en Afrique du Nord et de l'Ouest au Mexique ainsi qu'en Europe par consommation de charcuterie.

Figure 4. Niveaux d'endémicité de l'infection par le VHE (CDC 2010)



1.6. Autres virus

D'autres virus moins hépatotropes peuvent être à l'origine de cytolyse aiguë : le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), les virus herpétiques (HSV), les arbovirus, surtout le virus de la fièvre jaune et la dengue, les virus des fièvres hémorragiques (Lassa, Marburg, Ebola), la rougeole.

2. Physiopathologie

La multiplication virale est en elle-même peu cytopathogène : c'est la réaction de l'hôte à l'infection qui explique les lésions hépatiques et, pour le VHB, l'extraordinaire polymorphisme de l'hépatite. Il est généralement admis que l'élimination des hépatocytes infectés est sous la dépendance de mécanismes immunologiques cellulaires et humoraux. La nature et la qualité de cette réponse immune obéissent à un déterminisme génétique probablement multifactoriel aboutissant schématiquement, pour le VHB, à quatre types de relation hôte/virus.

2.1. La réaction immune de l'hôte est forte

Elle se traduit par l'élimination des virus circulants et des hépatocytes infectés : c'est l'hépatite aiguë qui guérit spontanément dans 60 à 80 % des cas. La réaction peut être suraiguë, s'accompagnant d'une nécrose hépatocellulaire massive à l'origine d'hépatite fulminante souvent mortelle dans les PED, faute de possibilité de greffe de foie.

2.2. La réaction immune de l'hôte est faible mais adaptée

L'infection reste asymptomatique et évolue vers la guérison.

2.3. La réaction immune de l'hôte est faible et inadéquate

Il s'installe une tolérance partielle combinant la réplication prolongée du VHB (Ag HBs persistant) et une destruction à bas bruit du tissu hépatique. Cette situation d'hépatite chronique peut se prolonger des mois, voire des années, en évoluant vers la cirrhose post-hépatitique (photos 2, 3 et 4). C'est au cours de cette

longue durée, et probablement sous la dépendance de cofacteurs (toxiques, génétiques, alimentaires), que peut se produire la transformation hépatocellulaire conduisant au CHC. A noter que le risque de CHC dans le modèle de l'hépatite B existe même en l'absence de cirrhose. Les flatoxines comme l'aflatoxine, moisissure se développant sur les céréales mal conservées est un cofacteur de carcinogénèse hépatique répandu en milieu africain. Le risque de décès par cirrhose ou cancer du foie dus au virus de l'hépatite B est approximativement de 25 % chez le porteur adulte chronique si l'infection a eu lieu pendant l'enfance.

Photo 2. Cirrhose virale du foie avec hypertension portale : circulation veineuse collatérale et ascite



Photo 3. Cirrhose macronodulaire post hépatitique en laparoscopie

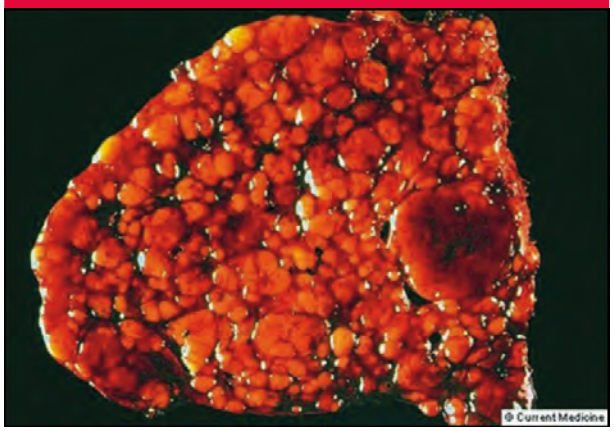
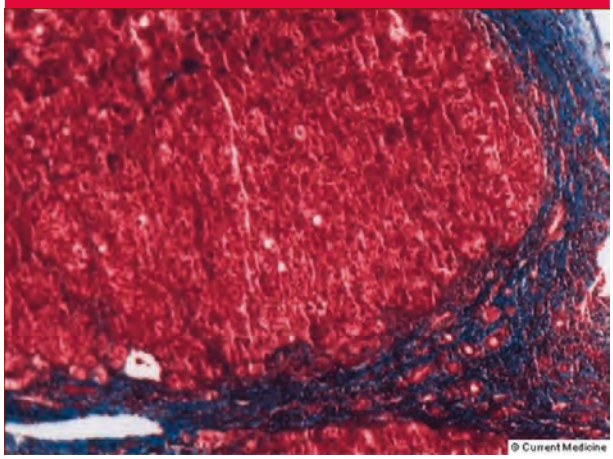


Photo 4. Cirrhose macronodulaire due au VHB : histologie de biopsie de foie



2.4. La réaction immune de l'hôte est nulle

Cette situation est celle des porteurs chroniques asymptomatiques tolérant parfaitement une réplication parfois massive du VHB. Ces porteurs chroniques sont une source importante de transmission du VHB.

3. Clinique

Les formes cliniques des hépatites virales sont peu différentes dans les PED de celles observées en dehors des zones tropicales. Tous les virus (tableau 1) sont potentiellement responsables d'une hépatite aiguë. Seuls les virus B, C et D sont à l'origine d'une évolution vers la chronicité. On peut néanmoins distinguer différentes formes cliniques.

Tableau 1. Facteurs de transmission et profil évolutif des principaux virus hépatotropes

	Transmission féco-orale	Transmission parentale	Transmission sexuelle	Transmission, materno-fœtale	Chronicité	Risque d'hépatite fulminante	Incubation (jours)
VHA	+++	+	+	0	0	± (< 5 %)	15-45
VHB	0	+++	+++	+++	+++	+++ (1 %)	30-120
VHC	0	+++	+	+ augmentée si coinf. VIH	+++	0 (?)	15-90
VHD	0	+++	++	+	+++	+++ (5 %)	30-45
VHE	+++	+	0	0	±	++ (< 5 %)	10-40

3.1. Hépatites graves

Ces hépatites fulminantes ou secondairement aggravées sont caractérisées par une mesure du taux de prothrombine inférieur à 50 % (TP < 50 %).

Hépatite aiguë sévère : TP < 50% ou INR > 1,7

Hépatite fulminante : délai ictère - encéphalopathie hépatique < 15 jours

Hépatite subfulminante : délai ictère - encéphalopathie entre 15 jours et 3 mois.

Le risque d'hépatite grave se retrouve plus volontiers en cas :
- d'hépatite B ;
- d'hépatite E chez la femme enceinte ;
- de surinfection delta d'une hépatite B ;
- de réactivation d'une infection latente par le VHB notamment en cas d'immunosuppression ou d'infection associée (VIH, grossesse, chimiothérapie, tuberculose…).

3.2. Formes cholestatiques

Toute hépatite virale ictérigène comporte une part de cholestase. Le terme d'hépatite cholestatique correspond aux formes cliniques pour lesquelles s'associent ictère, prurit intense et élévation importante des phosphatases alcalines. Le problème diagnostique est de pouvoir éliminer un obstacle sur la voie biliaire principale. L'évolution de ces formes cholestatiques est généralement lente, voire biphasique, pour l'hépatite A. Le taux de passage à la chronicité n'est pas plus élevé que pour les formes non cholestatiques.

3.3. Formes ictériques

Elles s'observent dans environ 10 % des cas en cas d'infection par le VHA, le VHB et le VHC, plus fréquemment en cas d'infection par le VHE et le virus delta. C'est dans les formes ictériques (photo 5) que l'on observe le plus souvent des signes associés tels que la fièvre, l'asthénie, les arthralgies et l'urticaire. Ces symptômes peuvent être présent quelques jours avant l'ictère : c'est la phase pré-ictérique. Outre un ictère, peuvent exister une hépatomégalie, une hépatalgie à la palpation, une oligurie.

Photo 5. Forme ictérique d'hépatite virale : ictère conjonctival



3.4. Formes symptomatiques diverses

Ce sont les formes anictériques qui sont les plus fréquentes. A l'inverse il existe, notamment dans le cas du VHB, des formes associées à une polyarthrite pouvant simuler un tableau de connectivite, de péri-artérite noueuse souvent associées au VHB, à une aplasie médullaire, à une anémie hémolytique et dans le cas du VHC à une neuropathie, un livedo, une cryoglobulinémie, un sur-risque de lymphome (discuté), une augmentation de fréquence des troubles neuro-cognitifs.

3.5. Formes prolongées ou à rechutes

Dans certains cas, l'évolution bio-clinique se prolonge jusqu'à 3 à 4 mois pour finalement se terminer par la guérison complète. Des formes bi-phasiques sont observées dans 10 à 15 % des hépatites A et 5 à 10 % des hépatites B.

3.6. Formes chroniques

Au cours des hépatites B, C et delta une évolution qui se prolonge au-delà du 6e mois (délai théorique) fait porter le diagnostic d'hépatite chronique. La plus fréquente des hépatites chroniques est l'hépatite C (50 à 70 %) dont l'évolution vers la cirrhose se fait dans 20 % des cas en 20 ans environ. Dans l'évolution de l'hépatite B, une hépatite chronique ne se développe généralement que si l'Ag HBs persiste dans le sang bien que des formes sévères de fibrose ont été décrites chez des personnes HBs - et anti HBc + (hépatite B occulte) avec une faible réplication de l'ADN du VHB. Parmi les 2 à 10 % de porteurs chroniques de l'Ag HBs, 50 à 70 % évoluent vers l'hépatite chronique B. La cirrhose expose à un risque de développement du CHC avec une incidence annuelle évaluée entre 2 et 5 % (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »). Au cours de l'infection par le VHB, le CHC peut survenir sans passage par le stade de cirrhose.

3.7. Co-infections

3.7.1. Co-infection VIH-VHC

Elle peut se traduire en cas d'immunodépression sévère par une maladie VHC plus grave avec un taux plus élevé de passage à la cirrhose, un délai d'apparition de la cirrhose plus court, un taux de complications une fois la cirrhose installée plus important, une moindre réponse durable à l'interféron en monothérapie et une charge virale VHC plus élevée qui rend compte de l'accroissement important du risque de transmission materno-fœtale du VHC en cas de co-infection avec le VIH (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »). Lorsque l'infection à VIH est dépistée et traitée tôt l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC est peu différente de celle de la monoinfection.

3.7.2. Co-infection VIH-VHB

Elle présente aussi certaines particularités : réactivation en cas d'immunodépression sévère chez les porteurs d'anticorps (anti-HBs+/anti-HBc+) et en cas d'antigène HBs négatif, vitesse de progression vers la cirrhose plus élevée, moindre efficacité de la vaccination corrélée avec la baisse des lymphocytes T $CD4^+$ et évolution plus fréquente vers la chronicité.

3.7.3. Autres co-infections

Des formes graves d'hépatite A ont été observées chez les porteurs chroniques du VHC par certains auteurs. La vaccination contre l'hépatite A ne semble pas affectée par une co-infection à VIH chez la personne vaccinée. Cette vaccination n'affecte pas le niveau de la charge virale VIH.

4. Diagnostic

Les principaux marqueurs séro-virologiques nécessaires au diagnostic des hépatites virales sont résumés dans le tableau 2 et dans l'arbre décisionnel (figure 5).

4.1. Hépatite A

Le diagnostic est évoqué sur des éléments épidémiologiques et il peut être affirmé par la présence d'anticorps anti-VHA de classe IgM. Cette réponse IgM est de durée courte (2 à 3 mois).

4.2. Hépatite B

- Le diagnostic est plus complexe compte tenu des différents marqueurs sérologiques. Le diagnostic d'une infection aiguë par le VHB repose, en pratique clinique, sur la détection d'IgM anti-HBc et de l'antigène HBs s'il n'a pas encore disparu (tableau 2).

Tableau 2. Interprétation diagnostique des tests sérologiques de l'hépatite virale B

AgHBS	Anti-HBs	Anti-HBc	Diagnostic du type d'infection par le VHB
+	-	+	Infection récente ou portage chronique
-	+	-	Infection ancienne avec clairance des anti-HBs ou vaccination efficace
-	-	-	Non contact ou vaccination inefficace
-	-	+	Infection ancienne avec clairance des anti-HBs ou hépatite aiguë en phase de « fenêtre »

- Les hépatites B dites «occultes» sont rares.
- Le diagnostic de portage chronique de l'AgHBs est difficile et, en l'absence de techniques de détection de l'ADN VHB par PCR, affirmé sur la présence de l'AgHBs et la négativité du test de quantification de l'ADN VHB (niveau 3). De plus une réplication du VHB à bas bruit peut exister chez des patients AgHBS - mais anti-HBc+.

4.3. Hépatite C

- La recherche d'anticorps anti-VHC dans le cadre d'une hépatite aiguë permettra de suspecter le VHC. Néanmoins, l'apparition de ces anticorps est tardive (jusqu'à 12 semaines).
- Le diagnostic d'infection chronique est au mieux apporté par la recherche qualitative d'ARN du VHC par PCR qui n'est pas disponible dans nombre de laboratoires des PED (niveau 3). Néanmoins, cette atteinte chronique est présente dans 70 à 80 % des cas et quasi systématiquement en cas d'élévation des transaminases sans autre cause toxique (tradithérapie hépato-toxique, alcool…). En l'absence de PCR, une élévation des transaminases (1,5 à 2,5 N) permet d'évoquer, en cas de sérologie VHC positive, une hépatite C chronique.

4.4. Hépatite delta

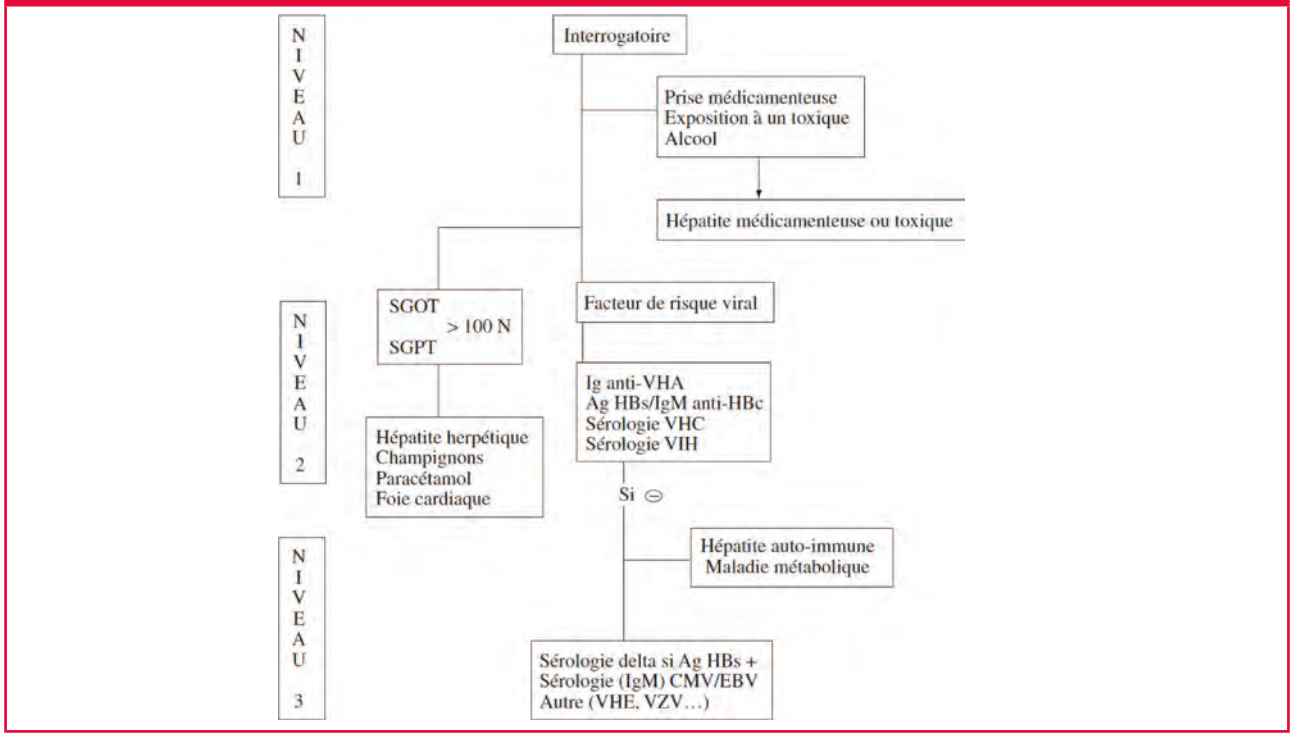
Le diagnostic d'infection par le VHD, chez un sujet porteur chronique de l'AgHBs ou atteint d'hépatite chronique B, repose sur la mise en évidence dans le sérum des anticorps anti-delta rarement possible dans les

pays à ressources limitées en dehors de la recherche. Néanmoins l'hépatite delta étant défective elle peut être suspectée par la présence de l'Ag Hbs, d'une cytolyse > 1,5 sans autre cause et d'un taux d'HBV DNA nul (en l'absence de co-infection VIH).

4.5. Hépatite E

Le diagnostic est difficile malgré l'existence de test ELISA permettant, dans des laboratoires hautement spécialisés, la mise en évidence d'anticorps neutralisants anti-VHE de type IgM. L'absence d'IgM anti-VHA permet d'évoquer le rôle du VHE au cours d'une hépatite aiguë probablement contractée par voie orale.

Figure 5. Arbre décisionnel face à une hépatite virale



5. Traitement et évolution

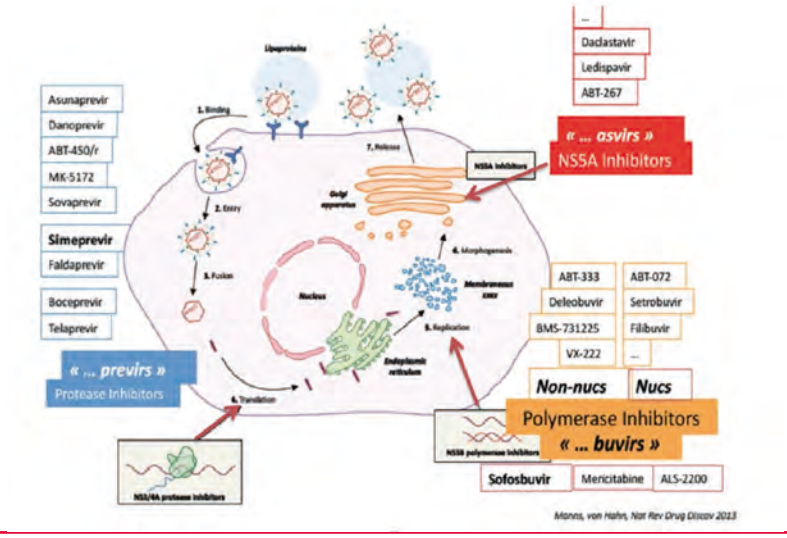
5.1. Traitement médicamenteux

- Il n'existe pas de traitement spécifique des hépatites virales aiguës en dehors des protocoles de traitement de l'hépatite C aiguë. L'essentiel est de ne pas nuire, notamment par la prescription de médicaments ou préparations traditionnelles, potentiellement hépatotoxiques. Certains produits doivent être arrêtés (alcool, œstro-progrestatifs) et d'autres sont à éviter (corticoïdes).
- Le traitement des hépatites virales chroniques nécessite avant tout un certain nombre de conseils pratiques : pas de régime particulier sauf l'arrêt d'une consommation chronique d'alcool, protection de l'entourage (vaccination pour VHA et VHB, règles hygiéniques pour VHA, VHB et VHC), protection du partenaire sexuel (VHA, VHB).
- Le but du traitement antiviral du VHB et du VHC est :
  - l'éradication virale, c'est à dire la disparition de l'Ag HBS et l'apparition des anticorps anti-Hbs pour le VHB, la négativation durable (au delà de 12 semaines aprés l'arrêt du traitement) pour le VHC ;
  - l'amélioration histologique, notamment avec régression de la fibrose ;
  - la prévention de l'évolution cirrhotique ;
  - la prévention de la survenue d'un CHC en cas de cirrhose et/ou de virus intégré (VHB) ;
  - la diminution de la propagation de l'infection.
- En pratique, il est utile en l'absence de marqueurs non invasifs de fibrose (Fibroscan, fibrotest, APRI etc) de pou-

voir disposer d'une ponction biopsie hépatique (PBH) afin de confirmer l'atteinte hépatique chronique et de poser les indications essentielles d'un traitement. L'algorithme possible est commun aux hépatites chroniques B et C et dépend des résultats de la PBH et du score de METAVIR avec la lettre A pour une activité variant de absente (A0) à sévère (A3) et la lettre F pour une fibrose variant de absente (F0) au stade de cirrhose (F4). L'utilisation des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique (Fibroscan® ou Fibrotest®) se développe dans les PED, comme l'ont montré plusieurs études menées en Afrique.

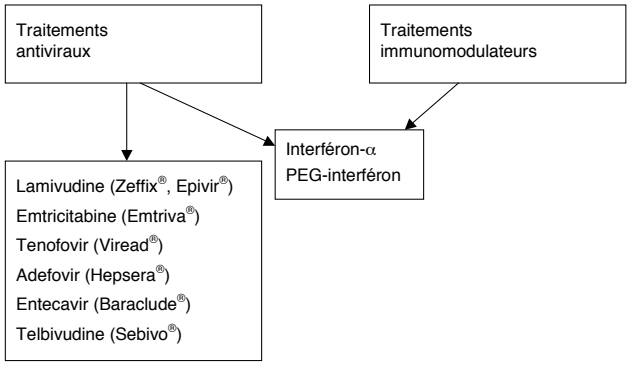
- Le traitement de l'hépatite C chronique repose sur les médicaments directement actifs contre le VHC (DAA) dont l'efficacité est > 90 % mais dont le coût en 2016 empêche, en dehors de rares exceptions dont l'Egypte, la mise à disposition en Afrique et ce dans l'attente des génériques (cf. figure 6).

Figure 6. Nouvelles molécules anti-VHC : 3 nouvelles cibles



- En ce qui concerne le VHB il est aussi idéalement nécessaire de disposer d'un dépistage de ce virus avant toute mise sous traitement antirétroviral en cas d'infection à VIH du fait des résistances acquises, notamment sous lamivudine (voir le traitement de la co-infection VIH-VHB au chapitre « Infection par le VIH »). En 2015, l'OMS a proposé les lignes directives suivantes :
  - l'utilisation de quelques tests simples, non invasifs, pour évaluer le stade de l'affection hépatique afin d'aider à identifier ceux qui ont besoin d'être traités ;
  - la priorité du traitement pour ceux qui ont une cirrhose, le stade le plus avancé de l'affection hépatique ;
  - l'utilisation de deux médicaments sûrs et très efficaces, le ténofovir ou l'entécavir, pour le traitement de l'hépatite B chronique ;
  - et le contrôle régulier par des tests simples pour le dépistage précoce du cancer du foie, pour évaluer si le traitement est efficace et s'il peut être arrêté.
- Les principales molécules disponibles pour le traitement de l'hépatite B sont résumées dans la figure 7.

Figure 7. Traitements de l'infection par le VHB



5.2. Évolution et pronostic

- Les enfants de moins de 6 ans infectés par le VHA ne présentent en général aucun symptôme visible et seuls 10 % d'entre eux développent un ictère bénin. Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'infection provoque des symptômes plus sévères, un ictère survenant dans plus de 70 % des cas. La guérison est acquise en quelques semaines ou quelques mois sans séquelles (pas de chronicité). La fréquence des hépatites fulminantes augmente avec l'âge.
- Environ 90 % des adultes en bonne santé infectés par le VHB guérissent et se débarrassent complètement du virus en 6 mois. Le risque de décès par cirrhose ou CHC est approximativement de 25 % si l'infection par le VHB a eu lieu pendant l'enfance.
- Après l'infection initiale par le VHC, 80 % des sujets ne présentent aucun symptôme ; 20 % des sujets infectés guérissent spontanément et 80 % évoluent vers la chronicité ; 60 à 70 % des sujets ayant une infection chronique développent une maladie hépatique chronique, 5 à 20 % une cirrhose et 1 à 5 % meurent de cirrhose ou de CHC.
- L'hépatite E est aiguë et habituellement bénigne (taux de létalité entre 0,5 et 4,0 %). L'hépatite fulminante est exceptionnelle sauf chez la femme enceinte chez qui le taux de létalité est de 20 % au cours du 3e trimestre de grossesse. L'évolution vers la chronicité n'a été observée que chez des immunodéprimés.
- La coinfection ou la surinfection par le VHD augmente de plus de 20 fois le risque d'hépatite fulminante et accélère l'évolution vers la fibrose hépatique.

6. Prévention

6.1. Mesures générales

- Amélioration des conditions d'hygiène (VHA, VHE, VHC).
- Prévention des IST (VHB).
- Prévention des risques d'exposition au sang et à ses dérivés par transfusion, injections (promotion du matériel à usage unique), toxicomanie, endoscopies, scarifications, circoncision, excision ou section du cordon (VHB, VHD, VHC, VHG).

6.2. Vaccination

6.2.1. Hépatite A

- La vaccination est inutile en zone de forte prévalence car l'infection précoce des enfants est bénigne et assure une immunité définitive.
- Dans les zones de moyenne prévalence, en particulier dans les pays en transition sanitaire, l'introduction de la valence VHA dans le calendrier vaccinal vise à réduire les cas chez les grands enfants et les adultes et à limiter la transmission ainsi que le risque épidémique.
- Dans les zones de faible prévalence, la vaccination est limitée aux sujets à risque (hépatopathie chronique, toxicomanes, homosexuels…) et aux voyageurs se rendant dans les pays de forte endémicité du VHA (tableau 3).

Tableau 3. Vaccination des voyageurs contre le VHA

Vaccination des voyageurs se rendant dans des pays à faible niveau d'hygiène

Arguments pour une immunité naturelle HVA du voyageur ne nécessitant pas de vaccination : immigration de pays à faible niveau d'hygiène, séjours prolongés dans des pays à faible niveau d'hygiène, antécédent d'ictère, âge > 60 ans. Dans le doute : dosage des IgG anti-HVA

Aucun vaccin n'est homologué pour l'enfant de moins d'un an

La vaccination HVA d'un voyageur naturellement immunisé est sans danger

Nom marque	Dosage Âge	Production	Voie	Schéma	Délais effic.	Efficacité	Contre Indic.	Effets second.
Havrix®	720 U : 1-15 ans 1440 U : > 15 ans	Souche HM 175 Culture cellul. Inactivé Souche GBM	IM ads	J0-M6 à M12 voire 5 ans	90 % à J14	> 10 ans à vie ?	Hypersensibilité à un composant du vaccin (néo-mycine) Pas de donnée pour grossesse	Mineurs ± élévation transa
Avaxim®	160 U : > 16 ans							
Tyavax®	160 U VHA + 25 µg poly-oside capsule *S. Typhi* > 15 ans	Souche GBM + Ty2 Culture cel. Inactivé	IM ads	J0-M6 à M12 ± M36 3 ans pour la typhoïde	> 80 % à J14	> 10 ans pour HVA 3 ans pour typh.		
Twinrix®	360 U VHA + 10 µg AgHBs : 1-15 ans 720 U VHA + 20 µg AgHBs : > 15 ans	Culture cel. Inactivé + AgHBs		J0-M1-M6 A : J0-J7-J21-M 12	± 90 % à M6 + 7 j 80 % à J14	A vie après schéma total		

6.2.2. Hépatite B

- L'incorporation de la vaccination contre VHB dans le PEV est une priorité mondiale recommandée par l'OMS. Le vaccin est disponible depuis 1982 et efficace à 95 % pour éviter l'infection par le HBV et ses conséquences chroniques. Il a été le premier vaccin contre l'un des cancers majeurs de l'homme. La vaccination universelle des enfants contre le VHB est un objectif de l'OMS, de l'UNICEF et de l'Alliance GAVI qui contribuent au financement des programmes de vaccination contre l'hépatite B dans les PED. La vaccination contre le VHB protège aussi contre l'infection par le VHD.
- Trois ou 4 doses sont administrées chez l'enfant selon le calendrier de vaccination national en vigueur. Dans les régions où la transmission de la mère-enfant est importante, la 1re dose doit être administrée le plus tôt possible après la naissance (au mieux dans les 24 heures).
- Chez les voyageurs des pays du Nord, l'indication de la vaccination dépend surtout du type de voyage (tableau 4).

6.2.3. Il n'y a pas de vaccin contre le VHC et le VHE, la vaccination contre le VHB protège aussi contre l'hépatite delta

Tableau 4. Vaccination des voyageurs contre le VHB

Vaccination des voyageurs séjournant de façon prolongée ou répétée en zone de forte endémicité du VHB, à risque d'IST ou de transmission parentérale du VHB

Après l'âge de 40 ans, la protection induite par la vaccination primaire est inférieure à 90 %. A 60 ans, seuls 65 à 75 % des sujets vaccinés conservent une concentration suffisante en anticorps. La protection dure au moins 20 ans et devrait se maintenir toute la vie

Nom de marque	Dosage Age	Production	Voie	Schéma	Délais efficacité	Contre Indic.	Effets sec.
Engerix B® Hbvaxpro® GenhevacB®	10 µg < 16 ans 20 µg ≥ 16 ans 5 µg < 16 ans 10 µg ≥ 16 ans 20 µg > 2 mois	AgHBs recombinant Cellul.	IM	J0-M1-M6 J0-M1-M2-M12 (E+ A) J0-J7-J21-M12 (A)	Max : 1 mois après 3 doses Ac protect. ≥ 10 mU/ml	Hyper-sensibilité aux composants du vaccin Discutée : SEP	Mineur ± neuro
Twinrix®	VHA + AgHBs	Voir : vaccination des voyageurs contre l'HVA (tableau 3)					

Recommandations aux voyageurs

Sauf chez les personnes déjà immunisées par une infection préalable (vérification de la sérologie en cas de doute), la vaccination des voyageurs contre l'hépatite virale A (tableau 3) devrait être systématique avant tout séjour dans des pays à faible niveau d'hygiène et d'assainissement, tant la prévalence de cette infection y est très élevée.

Pour éviter une hépatite virale E, il faut appliquer des règles d'hygiène alimentaire, d'hygiène des boissons et d'hygiène corporelle. Il est déconseillé aux femmes enceintes de voyager dans les zones de forte prévalence du virus de l'hépatite E.

La vaccination contre l'HVB (tableau 4) est recommandée chez tous les sujets jeunes. Sa préconisation chez les autres personnes dépendra de la durée, du type et des modalités du séjour. Chez le sujet infecté par le VIH ou le VHC, cette vaccination est indispensable en sachant que, mis à part le risque de transmission sexuelle de ce virus, il existe aussi, comme pour l'hépatite virale C, un risque de transmission transfusionnelle ou par un matériel d'injection qui ne serait pas à usage unique et qui aurait été mal stérilisé. En cas de rapport sexuel à risque, l'usage du préservatif reste indispensable chez le vacciné contre l'HVB pour éviter l'acquisition d'autres infections à transmission sexuelle.

Sites web recommandés pour ce chapitre :

OMS :
www.who.int/topics/hepatitis/fr/

Vaccination VHB OMS :
http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf?ua=1

Alliance GAVI :
http://fr.gavialliance.org/

Voyages internationaux et santé OMS. Maladies évitables par la vaccination et vaccins :
www.who.int/ith/chapters/ithchapter6FR.pdf

Infections par les entérovirus

Les entérovirus sont des virus non-enveloppés à ARN simple brin de polarité positive. Ils appartiennent à la famille des *Picornaviridae* (tableau 1). Le terme entérovirus désigne un genre viral et non pas un mode de transmission. Actuellement, il existe 10 espèces d'entérovirus dont les entérovirus humains A à D (HEV-A à D) et les rhinovirus A et B. Les Poliovirus de type 1, 2 et 3 sont inclus dans l'espère HEV-C. Ces espèces sont définies selon des critères phylogénétiques basés sur la partie du génome codant les protéines structurales. De ce fait, elle ne recouvre pas la classification antérieure qui reposait sur des propriétés phénotypiques des virus (pouvoir pathogène, capacité à infecter certains types de cellules) à l'origine des groupes Coxsackie A et B, Echovirus et Poliovirus.

Tableau 1. Classification des *Picornaviridæ* infectant l'homme

Genre	Espèces	Types	Nb de types
Hépatovirus	Virus de l'hépatite A	(ex - entérovirus A)	1
Entérovirus	Entérovirus humain A	Entérovirus 71 Coxsackievirus A 2-8, 10, 12, 14, 16	12
	Entérovirus humain B	B 1-6, A9 Echovirus 1-7, 11-21, 24-27, 29-33 Entérovirus 69	36
	Entérovirus humain C	Poliovirus 1, 2, 3 Coxsackievirus A1, 11, 13, 15, 17-22, 24	3 11
	Entérovirus humain D	Entérovirus 68 et 70	2
Parechovirus	Parechovirus humains	Type 1 (ex Echovirus 22) Type 2 (ex Echovirus 23)	2
Rhinovirus	Rhinovirus humains A		58
	Rhinovirus humains B		17
	Rhinovirus humains non classés		25

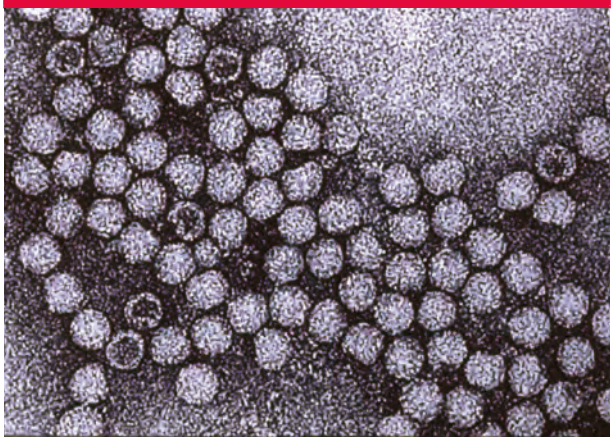
1. Poliomyélite

La poliomyélite est une maladie infectieuse cosmopolite, endémo-épidémique, le plus souvent neurologique et invalidante, due aux poliovirus de sérotypes 1, 2 et 3. Considérée à juste titre comme un fléau qui causait en 1975, au moment de la mise en place par l'OMS du Programme élargi de vaccination (PEV), 500 000 nouveaux cas annuels d'infirmités motrices définitives, la poliomyélite ou maladie de Heine-Medin est l'objet depuis 1988 d'un programme mondial d'éradication centré sur la vaccination des enfants et la surveillance des cas de paralysies flasques aiguës.

1.1. Épidémiologie

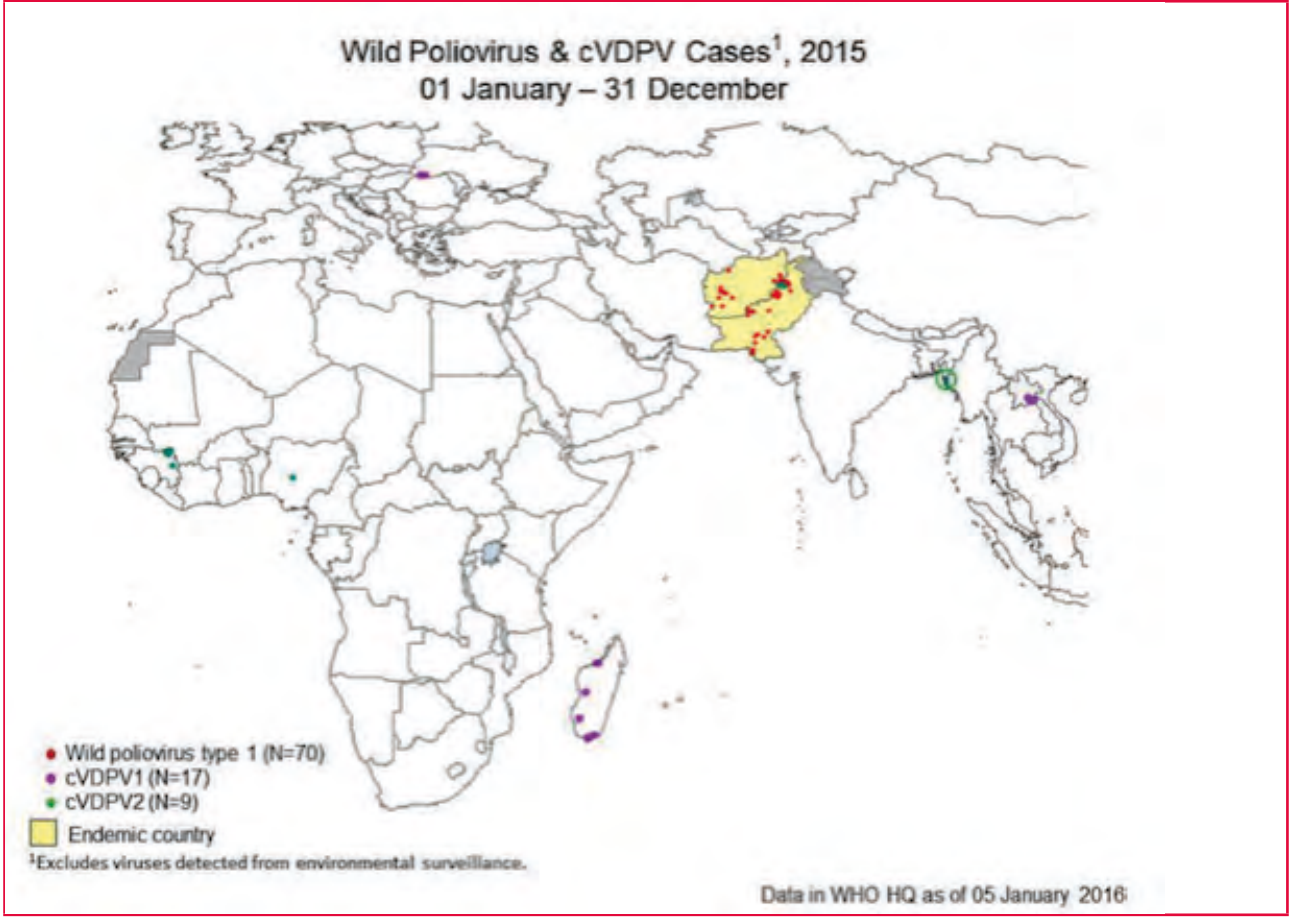
- Les virus responsables de la poliomyélite sont le poliovirus virus sauvages 1 et 3 (photo 1). Les virus atténués constituant le vaccin oral sont parfois capables de réversion dans le milieu extérieur et donc de devenir infectieux.

Photo 1. Virus de la poliomyélite (microscopie électronique)



- Le réservoir des poliovirus est exclusivement humain (la maladie est donc éradicable), sous la forme d'un portage intestinal qui concerne aussi bien les cas d'infections asymptomatiques, de loin les plus fréquentes, que les malades. Ce portage peut se prolonger jusqu'à 3-4 mois. Le virus peut survivre plusieurs semaines dans l'environnement, notamment dans l'eau. La contagiosité digestive est importante. La transmission est liée au péril fécal. Elle est principalement directe, manuportée ou indirecte par ingestion d'eau ou de nourriture contaminée. Les mouches peuvent transmettre passivement le virus aux aliments à partir des matières fécales contaminées. En zone tropicale, la poliomyélite est plus fréquente pendant la saison des pluies.
- Le principal réservoir (mais aussi groupe à risque) de poliomyélite est celui des enfants de moins de 5 ans non immunisés (« paralysie infantile ») mais la poliomyélite peut s'observer à tout âge, en l'absence d'immunisation.
- En 1988, la 41e assemblée mondiale de la santé a adopté une résolution visant l'éradication de la poliomyélite dans le monde. L' « Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite » (CDC, OMS, Rotary international, UNICEF associés à une coalition de partenariats publics ou privés) a permis une réduction de 99 % des cas dans le monde depuis 1988. En 1994, la région OMS des Amériques a été certifiée exempte de poliomyélite, suivie en 2000 par la région du Pacifique occidental et en 2002 par la région européenne. Les cas notifiés n'étaient plus que de 354 cas en 2014. En 2015, seuls deux pays dans le monde restaient endémiques : l'Afghanistan et le Pakistan (figure 1). En 2013, une épidémie régionale de poliomyélite liée au virus PVS1 s'est déclarée en Syrie et s'est étendue à la région en 2014. Ces pays sont confrontés à l'insécurité, à la faiblesse des systèmes de santé et à l'insuffisance de l'assainissement. La poliomyélite peut se propager à partir de ces pays pour infecter dans d'autres pays des enfants qui ne sont pas suffisamment vaccinés. Tant qu'un seul enfant restera infecté, tous les enfants du monde risqueront de contracter la maladie.

Figure 1. Répartition des zones d'endémie de la poliomyélite en 2015 (OMS)



1.2. Physiopathologie

- Après pénétration du virus dans l'organisme par le rhino-pharynx et le tube digestif on observe sa multiplication dans le tube digestif puis une diffusion dans le système lymphatique et la circulation aboutissant :
  - soit à la neutralisation virale par les anticorps spécifiques sans aucun symptôme ;
  - soit à une virémie accompagnée d'un syndrome infectieux bénin guérissant sans séquelles ;
  - soit à la fixation des virus sur la corne antérieure de la moelle (« poliomyélite antérieure aiguë ») et à la destruction des motoneurones, à n'importe quel niveau du névraxe, responsable des paralysies et des séquelles.
- L'immunité naturelle (comme l'immunité vaccinale) ne protège que contre le sérotype en cause dans la maladie (et que contre les sérotypes présents dans le vaccin) : il n'y pas d 'immunité croisée entre les sérotypes 1, 2 et 3.

1.3. Clinique

1.3.1. Signes initiaux

- Environ 90 % des personnes infectées n'ont aucun symptôme ou présentent des symptômes atténués passant inaperçus, sauf dans l'entourage d'un patient atteint par une forme paralytique.
- Sinon, les premiers signes sont la fièvre, la fatigue, des céphalées, des vomissements, des douleurs des membres, une douleur et une raideur de la nuque traduisant une méningite aiguë à liquide clair, bénigne.

1.3.2. Paralysies flasques

- Au cours d'une infection sur deux cent environ s'installent rapidement, en 24 à 48 heures, des paralysies flasques, asymétriques, localisées le plus souvent aux membres inférieurs, parfois aux membres supé-

rieurs, accompagnées d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux et parfois de troubles sphinctériens. Elles sont dues à une atteinte spinale. Elles peuvent être réversibles en 4 à 6 semaines.

- La moitié des patients récupère totalement, un quart a des séquelles modérées et un quart a un handicap sévère marqué par une amyotrophie rapide et localisée et a des séquelles invalidantes définitives (photo 2). La mortalité est faible. L'importance des paralysies initiales et résiduelles est proportionnelle à l'intensité de la virémie et inversement proportionnel au degré d'immunité. Le risque de paralysie augmente avec l'âge, en cas de déficience immunitaire, au cours de la grossesse, en cas d'amygdalectomie, d'exercice physique excessif et de traumatisme.
- La ponction lombaire ramène un liquide clair avec une lymphocytose modérée.

Photo 2. Séquelles de poliomyélite paralysante chez un jeune Malien



- La poliomyélite paralytique doit être distinguée d'une myélite transverse et surtout d'un syndrome de Guillain-Barré dont les paralysies, symétriques, s'installent plus lentement, diffusent progressivement, s'accompagnent de paresthésies, de troubles de la sensibilité et souvent de diplégie faciale. Le LCR, clair, montre une hyperprotéinorachie contrastant avec une cytorachie modérée. Le virus West Nile peut exceptionnellement entraîner des paralysies flasques. Il ne faut pas confondre une paralysie poliomyélitique séquellaire avec une paralysie du sciatique poplité externe consécutive à une injection intra fessière, le plus souvent de quinine.

1.3.3. Formes respiratoires

- L'atteinte des muscles respiratoires (diaphragme, muscles abdominaux et intercostaux) est responsable d'une mortalité de 2 à 5 % chez l'enfant et de 15 à 30 % chez l'adulte par asphyxie et pneumopathie d'inhalation.
- Les formes bulbaires sont gravissimes. Elles sont souvent associées aux paralysies des membres (quadriplégie). Elles menaçent à court terme la vie du patient par défaut de ventilation, encombrement et détresse respiratoire. Même avec l'aide d'une assistance respiratoire, la mortalité varie de 25 à 75 %.
- Les formes respiratoires peuvent être confondues, chez le très jeune enfant, avec une broncho-pneumopathie aiguë si l'on ne décèle pas les paralysies des membres associées.

1.3.4. Autres formes cliniques

- On observe plus rarement des formes encéphalitiques ou bulbaires avec une paralysie des nerfs crâniens, une détresse respiratoire et circulatoire.

- Environ 40 % des patients survivant aux paralysies peuvent développer, 15 ou 20 ans après l'épisode aigu, un syndrome post poliomyélitique marqué par de nouvelles faiblesses musculaires, une fatigue importante, des douleurs musculaires et articulaires.

1.4. Diagnostic

- La confirmation du diagnostic de poliomyélite repose généralement sur la mise en évidence des virus dans un prélèvement de selles. Il est recommandé de faire 2 prélèvements de selles successifs à 2 ou 3 jours d'intervalle et de les expédier rapidement, dans des conditions de transport adéquates, au laboratoire qualifié le plus accessible. Deux semaines environ sont nécessaires pour obtenir l'identification et le sérotypage du poliovirus sauvage en cause qui doit être distingué d'une souche vaccinale orale.
- Le diagnostic peut être apporté par une séroconversion constatée en comparant 2 prélèvements de sang successifs, effectués à environ 2 semaines d'intervalle.
- La PCR sur les selles permet de distinguer les souches sauvages des souches vaccinales utilisées dans le vaccin oral.
- Tous les cas de paralysies flasques chez des enfants de moins de 15 ans doivent être déclarés et une recherche de virus de la poliomyélite doit être effectuée au laboratoire le plus tôt possible, dans un délai de 14 jours.

1.5. Traitement. Évolution

- Il n'y a aucun traitement antiviral spécifique.
- Les formes paralytiques modérées sont placées au début sous surveillance hospitalière attentive et traitées symptomatiquement par antalgiques et sédatifs.
- Les patients ayant une atteinte respiratoire ne survivent, en général, que grâce à une assistance respiratoire prolongée dans un service de réanimation.
- Une rééducation de longue durée est nécessaire dans le but d'aider le patient à surmonter son handicap définitif avec l'aide d'une prévention ou d'une correction des attitudes vicieuses et d'un appareillage qui doit être réadapté chez l'enfant au fur et à mesure de sa croissance.

1.6. Prévention et surveillance

Comme il n'existe pas de traitement pour cette maladie, la prévention est la seule option. La vaccination antipoliomyélitique confère à l'enfant une protection à vie.

1.6.1. Vaccins

Deux vaccins efficaces sont disponibles.

Vaccin vivant oral (VPO)

Ce vaccin de Sabin est actuellement utilisé sous forme bivalente (VPO 1 et 3). Ce vaccin a l'avantage d'être peu onéreux et facile à administrer (photo 3). Il suscite une immunité à la fois systémique et locale, proche de l'infection naturelle. Colonisant le tube digestif, excrété dans les selles pendant plusieurs semaines, le virus vaccinal peut être transmis à l'entourage des sujets vaccinés, en accroissant ainsi l'immunité de groupe. Ce vaccin est comme tout vaccin vivant contre-indiqué chez la femme enceinte et l'immunodéprimé. Il est thermosensible et sa conservation nécessite une chaîne de froid rigoureuse. Son administration par une voie naturelle gêne sa « prise » et 3 doses au moins, voire 4 doses, sont nécessaires pour apporter une protection immunitaire chez au moins 90 % des vaccinés. C'est pourquoi il est recommandé d'administrer 4 doses chez le nourrisson, la première étant administrée dès la naissance. Enfin, si ce vaccin est généralement très bien toléré, il peut provoquer de rares cas de paralysies post-vaccinales chez les vaccinés ou dans leur entourage, notamment chez les immunodéprimés (risque d'excrétion prolongée du virus sur ce terrain). Pour permettre une bonne couverture à long terme, y compris contre le sérotype 2 du virus, la stratégie vaccinale mondiale s'oriente vers une disparition du vaccin oral et une généralisation du vaccin vivant inactivé.

Photo 3. Administration du vaccin oral contre la poliomyélite



Vaccin inactivé injectable (VPI)

Ce vaccin de Salk induit une réponse immunitaire systémique protectrice chez plus de 90 % des vaccinés, après deux doses, espacées d'au moins un mois. Il a aussi l'avantage d'être parfaitement toléré. Il est plus onéreux que le vaccin oral mais il peut être combiné aux autres vaccins injectables du PEV. Pour assurer l'éradication définitive de la poliomyélite, ce vaccin se substitue au VPO afin d'éviter toute possibilité de réversion des souches vaccinales dans le milieu naturel.

1.6.2. Objectifs et stratégies de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite

- Ces objectifs sont :
  - la détection du poliovirus et l' interruption de sa transmission,
  - le renforcement de la vaccination et le retrait progressif du VPO,
  - l'organisation du confinement des souches dans les laboratoires et la certification de l'éradication,
  - la planification de la transmission des acquis.
- Les pays de « transmission rétablie » (Angola, République démocratique du Congo, Tchad en 2011) sont considérés comme ayant le même niveau de priorité que les pays d'endémie et bénéficient de plans vaccinaux d'urgence pour remédier à la situation et combler les lacunes opérationnelles.
- La certification d'une région comme exempte de poliomyélite répond à un certain nombre de critères (tableau 2).

Tableau 2. Conditions à remplir afin de certifier qu'une région de l'OMS est exempte de poliomyélite
Au moins 3 années consécutives sans le moindre cas du à un poliovirus sauvage
Surveillance de la maladie dans les pays en respecteant les normes internationales
Pour chaque pays, preuve de sa capacité à détecter des cas «importés», de les notifier et d'y réagir

- Avant de pouvoir certifier que le monde est exempt de poliomyélite, les stocks de poliovirus détenus par les laboratoires doivent être confinés et il faut s'assurer de la bonne gestion des virus sauvages sur les sites de production du VPI.
- Un comité consultatif indépendant évalue tous les trimestres l'état d'avancement des travaux vers la réalisation de chacune des grandes étapes du plan stratégique de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. Il détermine l'incidence de la maladie, initie toute rectification à mi-parcours jugée nécessaire et prodigue des conseils sur l'adoption de mesures supplémentaires.

1.6.3. Vaccination généralisée

- L'objectif est d'obtenir un taux de couverture vaccinale d'au moins 80 %.
- L'administration de vitamine A est souvent couplée aux activités supplémentaires de vaccination antipoliomyélitique dans le cadre des programmes nationaux d'immunisation.

1.6.4. Surveillance clinique et virologique

Elle vise l'ensemble des cas de paralysie flasque aiguë des enfants de 0 à 5 ans (voire des enfants de 0 à 15 ans). Ils doivent être détectés et notifiés et faire l'objet d'une investigation virologique (recherche de poliovirus sauvage dans deux prélèvements de selles successifs). La découverte d'un cas probable ou confirmé de poliomyélite doit déclencher une déclaration, une enquête et des mesures préventives autour de ce cas (tableau 3). Pour chaque cas rapporté de poliomyélite paralytique on estime qu'il existe au moins 200 autres cas asymptomatiques mais contagieux.

Tableau 3. Définition des cas de poliomyélite à déclarer (2005)

Un cas de poliomyélite du au virus sauvage à déclarer est défini comme un cas suspect (enfant de moins de 15 ans présentant une paralysie flasque aiguë ou personne quelque soit son âge présentant une paralysie si la poliomyélite est suspectée) associé à l'isolement du virus sauvage dans ses selles ou dans les selles des personnes en contact étroit avec ce cas suspect.

2. Infections par les virus ECHO, Coxsackies et autres entérovirus

2.1. Épidémiologie

La caractéristique des infections à entérovirus en zone tropicale, particulièrement dans les zones où les installations sanitaires sont défaillantes, est leur forte incidence (taux de portage du virus de 40 % dans certaines séries). Ces infections touchent essentiellement les jeunes enfants qui acquièrent donc une immunité. Ainsi, contrairement à ce qui est observé dans les pays développés, les infections néonatales sont rares. Le mode de transmission de ces virus est oral, par voie directe ou indirecte (eau et alimentation). Le tropisme est fonction des espèces et peut-être polymorphe. Le réservoir est strictement humain.

2.2. Principales manifestations cliniques

2.2.1. Fièvre éruptive

Les entérovirus sont la cause d'infections souvent de courte durée, associant un exanthème fébrile rubéoliforme prédominant au niveau du thorax et du cou à des manifestations diverses (diarrhée, atteinte des voies aériennes supérieures). L'évolution est favorable en quelques jours.

2.2.2. Syndrome pied-main-bouche

- Il associe une stomatite ulcéreuse avec une éruption indolore, papulo-vésiculeuse ou pétéchiale des mains et des pieds (photo 4). Classiquement, il n'y a pas de fièvre. Des complications neurologiques peuvent survenir (méningite, encéphalite…). Les symptômes régressent en 4 à 6 jours.
- Le diagnostic s'obtient aisément par la culture virale sur le prélèvement de gorge.
- En 2008, une épidémie massive de syndrome pied-main-bouche due au virus HE-71 a été observée dans le Nord-Ouest de la Chine : 30 000 enfants ont été touchés en moins de 2 mois et 46 décès ont été dus aux complications neurologiques.
- Des déshydratations peuvent être observées chez le jeune enfant.

Photo 4. Syndrome pied-main-bouche : papulo-vésicule du pied



2.2.3. Herpangine

- Cette manifestation clinique concerne uniquement les jeunes enfants. Les symptômes sont une fièvre et une odynophagie. Le diagnostic repose sur l'observation de petites vésicules groupées avec un halo inflammatoire, situées sur le voile du palais, la langue et l'oropharynx (photo 5).
- Il existe un risque de déshydratation associée à l'anorexie et à la fièvre chez cette population fragile.
- Les symptômes régressent en 4 à 6 jours.

Photo 5. Herpangine



2.2.4. Diarrhée

Des formes digestives pures ont été décrites. Elles sont principalement dues à des Echovirus (4, 11, 14,18 et 19). Le traitement symptomatique repose, comme pour toute diarrhée infantile, sur l'utilisation des sels de réhydratation orale (SRO).

2.2.5. Méningites virales

Elles se présentent sous la forme d'un syndrome méningé plus ou moins complet avec fièvre, céphalée et raideur méningée. L'état général est en général peu altéré. Le liquide céphalo-rachidien est clair, il existe une pléïocytose modérée. La protéinorachie est peu augmentée et il n'existe par d'hypoglycorachie. Le diagnostic se fait par culture virale sur les selles et les prélèvements de gorge ou par RT-PCR dans le LCR, rarement disponible en zone tropicale. Les cultures virales sur le LCR sont peu contributives. En zone tropicale, les méningites virales à entérovirus ne touchent que les enfants de moins de 10 ans, les adultes étant naturellement immunisés.

2.2.6. Encéphalites

Après les virus Herpès et les arbovirus, les entérovirus sont la troisième cause d'encéphalite. Ces atteintes virales du système nerveux central sont plus fréquemment observées chez les enfants. Il peut s'agir d'une atteinte focale (signes cliniques de localisation) ou généralisée avec coma et convulsions. Les méthodes de diagnostiques sont les mêmes que pour les méningites virales. L'entérovirus 71 est connu pour être responsable d'épidémies de méningo-encéphalites dans les Balkans.

2.2.7. Paralysies

Des manifestations d'allure poliomyélitique sont parfois observées. Il s'agit d'une myélite avec atteinte des motoneurones. Les entérovirus EV 70 (Afrique de l'Ouest), EV 71 (Chine) et Coxsackie A7 sont impliqués dans des épidémies de paralysies flasques. Le diagnostic peut être obtenu par culture virale sur le prélèvement des selles ou de la gorge.

2.2.8. Myocardites et péricardites

- Observées chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, les myocardites et les péricardites à entérovirus se présentent comme une fièvre suivie, après un court intervalle, de palpitations, de douleurs thoraciques voire, dans les formes compliquées, de défaillance cardiaque.

- La radiographie thoracique confirme la cardiomégalie. L'électrocardiogramme retrouve des signes de péricardite ou des signes d'insuffisance cardiaque.
- Le traitement est principalement symptomatique : prise en charge de l'insuffisance cardiaque.
- Le taux de mortalité de ces pathologies peut être élevé en zone tropicale. Des séquelles sont parfois observées : cardiomyopathie dilatée, myocardite chronique et péricardite constrictive.

2.2.9. Pleurodynie ou maladie de Bornholm ou myalgie épidémique

- Il s'agit de douleurs continues ou paroxystiques, bloquant la respiration profonde, d'allure intercostale, siégeant à la base du thorax de chaque coté du sternum. Elles sont souvent précédées d'une courte période de fièvre.
- L'ECG et la radiographie de thorax sont normaux. L'évolution est favorable en une quinzaine de jour avec la possibilité de rechute.
- Chez l'enfant, la présentation peut se faire sous forme de douleurs abdominales intenses. Les Coxsackies de sérotypes B3 et B5 sont particulièrement impliquées dans ces tableaux cliniques.

2.2.10. Conjonctivites hémorragiques

- Les entérovirus sont aussi associés à des épidémies de conjonctivites hémorragiques. Deux grandes pandémies ont été décrites, débutant étrangement toutes les deux en 1969. La première, touchant principalement l'Afrique de l'Ouest, a débuté au Ghana et était due à l'entérovirus 70. La deuxième pandémie, due à la Coxsackie A24, a débuté la même année en Indonésie.
- Le début est brutal avec des douleurs oculaires et une photophobie. On observe une hyperémie conjonctivale avec parfois des hémorragies sub-conjonctivales.
- Les adultes et les enfants d'âge scolaire sont principalement touchés. La diffusion de l'infection se fait par contact direct ou par transmission manuportée.
- Le traitement est symptomatique avec utilisation de larmes artificielles. La guérison s'obtient en moyenne au bout de 10 jours.

2.2.11. Infections néonatales

Du fait de la plus fréquente immunisation des mères, les infections néonatales à entérovirus sont moins fréquentes. Lorsqu'elles surviennent, ces infections peuvent se présenter sous forme d'atteinte méningée, d'atteinte cardiaque voire sous forme d'atteinte systémique. Le taux de mortalité est généralement élevé.

2.3. Diagnostic biologique

2.3.1. Culture virale

Les entérovirus peuvent être isolés à partir du pharynx et surtout des selles à la phase aiguë de l'infection. Ils sont cultivés sur des lignées cellulaires sur lesquelles un effet cytopathogène est observé. Une fois le virus isolé, il est possible d'obtenir son sérotype par neutralisation grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques ou par la technique d'immunofluorescence. Les laboratoires de référence utilisent des techniques de RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) ou de RFLP (Restriction Fragment Lenght Polymorphism) pour identifier les souches.

2.3.2. Amplification génique

L'amplification génique avec hybridation moléculaire est à l'heure actuelle la meilleure technique pour la détection de l'ARN viral et est très utile dans le diagnostic des méningites et des méningo-encéphalites à entérovirus.

2.3.3. Sérologies

- Les techniques étiologiques (réaction de fixation du complément) sont moins performantes.

2.4. Prévention

La transmission des entérovirus étant essentiellement manuportée et liée au péril fécal, la prévention de ces infections repose donc essentiellement sur l'hygiène des mains. À plus grande échelle, la mise en place d'installations sanitaires efficaces (collecte et traitement des eaux usées, toilettes) permettrait d'éviter la dissémination massive de ces infections.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite :
www.polioeradication.org/

OMS :
www.who.int/topics/poliomyelitis/fr/

GAVI :
www.gavi.org/fr/

Viroses respiratoires

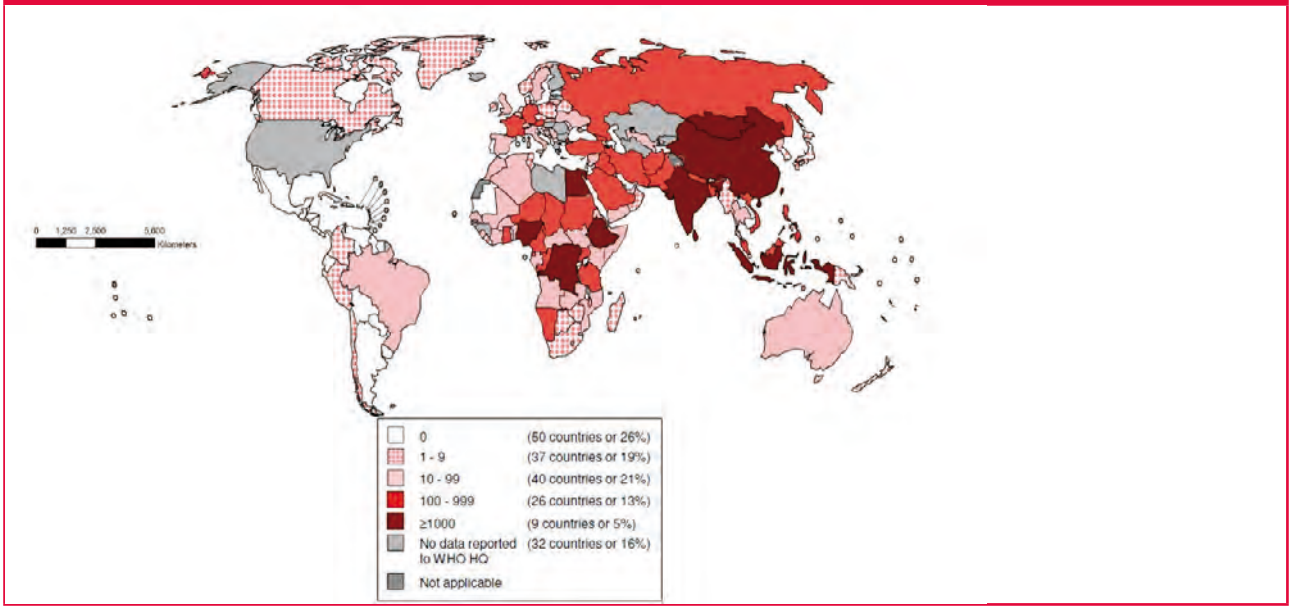
1. Rougeole

1.1. Épidémiologie

La rougeole est une fièvre éruptive ubiquitaire due à un paramyxovirus (genre *Morbillivirus*). Le réservoir est strictement humain et la transmission est inter-humaine.

C'est la maladie infectieuse la plus contagieuse ou presque (taux R0 de transmission secondaire est de 10 à 20). La contamination se fait par voie aérienne. Elle est favorisée par la promiscuité. Elle est amplifiée dans les rassemblements d'enfants, les communautés familiales et les collectivités préscolaires et scolaires. La contagiosité des sujets malades est maximale pendant la phase pré-éruptive (dans les 4 jours avant). Elle débute même avant les premiers symptômes. Il en résulte que, lorsque le diagnostic de rougeole est porté, généralement après l'apparition de l'éruption caractéristique, il est généralement trop tard pour isoler utilement le patient. La vaccination généralisée a permis de diminuer l'incidence globale de la maladie et ainsi d'en diminuer fortement la mortalité et la morbidité. Cette vaccination n'a pourtant pas permis à ce jour d'éradiquer la maladie, objectif de l'OMS à moyen terme (figure 1). La maladie qui touchait classiquement les jeunes enfants, touche à présent, y compris en Afrique, des enfants plus âgés et des jeunes adultes.

Figure 1. Nombre de cas de rougeole rapportés entre mai et octobre 2015



D'après, OMS (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/)

1.2. Physiopathologie

Après inhalation, le virus se réplique dans le tractus respiratoire supérieur et inférieur. Une réplication virale se fait ensuite dans les cellules du système immunitaire avec dissémination et virémie.

La malnutrition, en particulier la carence en vitamine A, majore le risque de complications, notamment ophtalmiques. Un âge inférieur à 5 ans, supérieur à 20 ans ou l'immunodépression sont également des facteurs de risque associés à la maladie.

Les complications sont liées soit à une atteinte directe liée au virus, soit à des surinfections bactériennes.

1.3. Clinique

La maladie touche les patients non immunisés, principalement les enfants en bas âge (au-delà de 6 mois, après perte des anticorps maternels). La maladie est apparente dans 90 % des cas. La phase d'incubation dure environ 10 à 14 jours.

1.3.1. Forme clinique habituelle

La phase d'invasion ou pré-éruptive (2 à 4 jours) associe une fièvre élevée, un catarrhe oculo-respiratoire (conjonctivite, rhinite, toux) évoquant une infection respiratoire haute. Des signes neurologiques sont possibles.

Le signe de Koplik (photo 1), pathognomonique, correspond à un semis de petites tâches blanchâtres sur fond érythémateux sur la muqueuse jugale en regard des prémolaires. Présent à partir du 2e ou 3e jour, il persiste jusqu'à l'éruption et parfois quelques jours après.

Photo 1. Signe de Koplik
(Dr E. Botelho-Nevers, hôpital Nord, Marseille)



À la phase éruptive, l'éruption apparaît 3 à 4 jours après le début des symptômes. Ce sont des maculopapules, de un à plusieurs millimètres de diamètre, séparées par des intervalles de peau saine. La progression de l'éruption, en tache d'huile à partir de la tête, est évocatrice. L'éruption apparaît autour des oreilles, autour de la bouche. Le deuxième jour, l'éruption a envahi le visage qui devient bouffi, le cou, les épaules. Le troisième jour, elle s'étend au tronc et aux membres supérieurs. Le quatrième jour, elle est généralisée, membres inférieurs compris.

Sur peau foncée, c'est le relief de l'éruption, très visible et palpable, qui la fait reconnaître. Pendant la phase éruptive, la fièvre se maintient a 39-40 °C, une prostration peut-être présente, les signes respiratoires (toux, gêne laryngée, écoulement nasal) ainsi que les signes digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) s'accentuent.

Au quatrième ou cinquième jour, l'éruption s'efface, la fièvre diminue pour disparaître, le malade entre dans la phase post-éruptive, reconnaissable à la desquamation, plus visible sur peau foncée. Une asthénie intense persiste pendant quelques jours.

1.3.2. Complications

Surinfections bactériennes :
- otite moyenne aiguë ;
- laryngite, laryngo-trachéite sous glottique ;
- pneumopathie bactérienne (60 % des causes de décès chez l'enfant).

Complications neurologiques :
- encéphalite aiguë post-éruptive (5 jours après le début de l'éruption) ;
- encéphalite à inclusion (chez l'immunodéprimé, 2 à 6 mois après l'infection) ;
- panencéphalite subaiguë sclérosante (1 cas pour 10 000 à 25 000 enfants, survenant en moyenne 8 ans après l'épisode aigu).

Pneumopathie rougeoleuse interstitielle à cellules géantes : elle survient chez l'immunodéprimé, sans éruption associée.

Autres complications :
- hépatite cytolytique (adultes+++), thrombopénie ;
- notamment en zone tropicale chez l'enfant :
  - déshydratation aiguë, consécutive à une diarrhée profuse ;
  - kératite aiguë (non traitée, peut évoluer vers un ulcère cornéen et la fonte purulente de l'œil ou évoluer vers une cécité définitive). Elle est favorisée par la carence en vitamine A ;
  - kwashiorkor qui s'installe dans les semaines qui suivent une rougeole, favorisé par les restrictions diététiques traditionnelles imposées dans certaines cultures au décours de la rougeole.

1.4. Diagnostic

1.4.1. Le diagnostic est essentiellement clinique

L'absence d'immunisation préalable est un élément important de l'anamnèse. L'éruption descendante, le signe de Koplick et l'aspect bouffi du visage aident au diagnostic.

1.4.2. Éléments paracliniques

Sérologie (ELISA) : présence d'IgM spécifiques au cours de l'éruption.

PCR rougeole : détection de l'ARN viral par biologie moléculaire sur sang, pharynx, salive, urines.

1.4.3. Diagnostic différentiel

C'est celui d'un exanthème fébrile.

1.5. Traitement. Évolution

1.5.1. Traitement curatif

Le traitement est uniquement symptomatique (antipyrétiques, antalgiques). Il faut de plus hydrater et alimenter correctement l'enfant malade.

Dans les pays en voie développement, l'OMS recommande l'administration de vitamine A lors du diagnostic (prévention des complications oculaires). Un collyre antiseptique et des soins spécifiques doivent être administrés afin d'éviter la kératite et ses complications.

La ribavirine a été proposée dans les formes sévères mais son efficacité n'est pas prouvée.

Les surinfections bactériennes (signes respiratoires persistants, fièvre qui réapparaît) nécessitent une antibiothérapie adaptée.

En cas d'hospitalisation, il faut mettre en place un isolement respiratoire type air (masque chirurgical pour le cas, FFP2 pour le personnel, chambre seule ou cas regroupés), afin d'éviter les épidémies intra-hospitalières.

1.6. Prévention

1.6.1. Prévention collective

À titre collectif, une éviction scolaire doit être réalisée jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption.

La vaccination antirougeoleuse (vaccin vivant atténué) est très efficace. Elle peut être réalisée chez l'enfant dès 6 mois si la situation épidémiologique le nécessite.

Elle est habituellement proposée à 9 mois. Une injection offre une protection de 90 à 95 %. Une deuxième injection est recommandée au cours de la deuxième année. Cette vaccination peut être administrée en vaccin trivalent (rougeole, oreillon, rubéole). Grâce aux campagnes de vaccination de masse réalisées au niveau international, la rougeole a reculé de façon spectaculaire. Cependant le seuil de couverture vaccinale de 95 % dans la population générale n'est pas atteint, ne permettant pas ainsi une éradication de la rougeole au niveau mondial. Dans les pays ayant un fort taux de couverture vaccinale chez les jeunes enfants, les cas de rougeole surviennent actuellement chez les grands enfants ou jeunes adultes. Les personnes non immunes de ces tranches d'âge doivent donc également être vaccinées. Les soignants doivent impérativement être immunisés (immunisation naturelle ou post-vaccinale).

1.6.2. Prévention individuelle

Autour d'un cas de rougeole, la vaccination post-exposition réalisée au plus tôt (jusqu'à 72 heures) chez les contacts non immunisés, exposés doit être réalisée.

En cas de sujet contact immunodéprimé ou de femmes enceintes non immunisés, il est proposé de faire des immunoglobulines intraveineuses polyclonales à la place du vaccin (dans les 6 jours post-exposition).

Sites web recommandés concernant cette partie :

http://www.who.int/topics/measles/fr/

http://www.cdc.gov/measles/index.html

2. Grippes

2.1. Épidémiologie

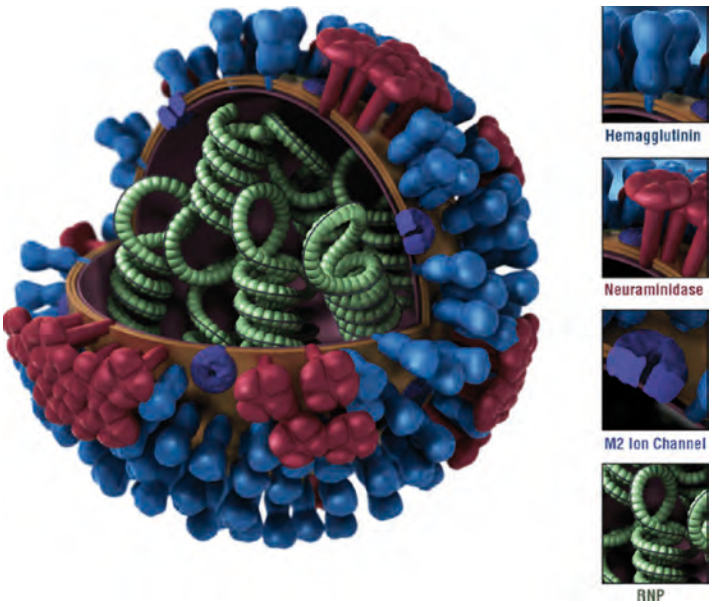
La grippe dite « saisonnière » est une maladie aiguë virale évoluant sur un mode épidémique, partout sur le globe.

2.1.1. Le virus

Les virus grippaux, *Myxovirus influenzae*, famille des *Orthomyxoviridae*, peuvent être classés en 3 types selon leurs caractères antigéniques : virus A, B et C. Seuls les types A (+++) et B peuvent donner des épidémies.

Les virus influenza A, les plus fréquents sont des virus enveloppés à ARN (figure 2). Ils sont classés en sous-types selon 2 protéines de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). À ce jour 16 types d'H et 9 types de N ont été décrits.

Figure 2. Structure du virus de la grippe H1N1

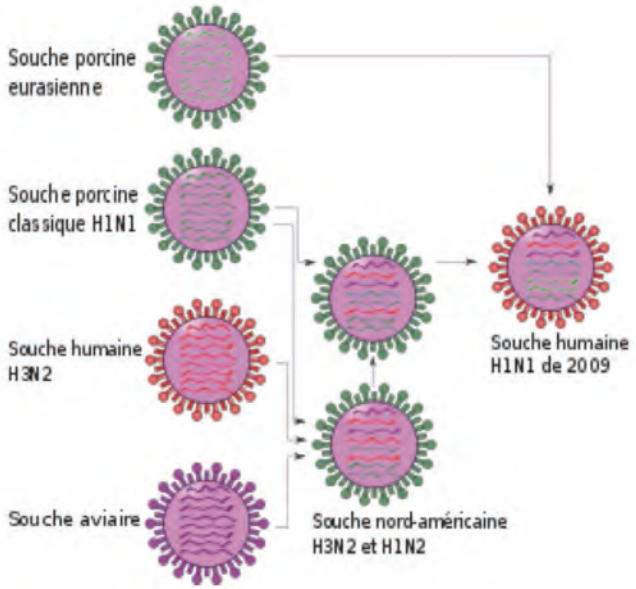


D'après http://www.cdc.gov/h1n1flu/images/3D_Influenza_transparent_key_pieslice_med.gif

Le réservoir des virus A est constitué par les oiseaux aquatiques. Les virus B et C ont un réservoir humain.

Il existe une variabilité antigénique importante au sein des virus grippaux, notamment de type A. Les protéines de surface se modifient constamment grâce à des mutations et des échanges de matériel génétique entre espèces. Ainsi, en cas de promiscuité entre l'homme et l'animal (volaille, porc), il peut y avoir transmission de virus entre différentes espèces avec échanges de matériel génétique et réassortiment. Celui-ci donne naissance à un nouveau variant du virus présentant un mélange de matériel génétique des virus lui ayant donné naissance (figure 3 : exemple du virus de la grippe pandémique 2009).

Figure 3. Exemple de réarrangement de virus grippal : pandémie grippale 2009, virus A (H1N1) 2009



2.1.2. Transmission

Les épidémies de grippe surviennent en général en période hivernale de l'hémisphère correspondant, mais des cas sporadiques sont diagnostiqués, et une circulation du virus à bas bruit se produit, tout au long de l'année.

La transmission est directe, interhumaine par sécrétions respiratoires (gouttelettes). Elle peut se faire aussi de façon indirecte par contact avec des secrétions. Le taux de transmission secondaire de la grippe est variable selon le virus, le terrain, les facteurs environnementaux (environ 1 à 2 cas secondaires par cas infecté).

Les épidémies sont en lien soit avec des **glissements antigéniques**, c'est-à-dire l'évolution progressive et permanente des antigènes de surfaces, soit des **cassures antigéniques**, c'est-à-dire un changement antigénique brusque et complet d'au moins l'hémagglutinine. Cette cassure peut être responsable d'une pandémie. La dernière pandémie due au virus A(H1N1) 2009 apparue au Mexique a eu lieu en 2009-2010. Ce virus continue de circuler actuellement.

Le risque de pandémie est difficilement prévisible, ainsi alors que l'on attendait une pandémie due au virus A(H5N1) dit « grippe aviaire », ce fut un nouveau virus A H1N1 qui fut responsable de la dernière pandémie. La grippe A(H5N1) reste à ce jour sans transmission inter-humaine. Elle infecte l'homme ayant un contact rapproché avec des volailles malades en Égypte et Asie. Pour qu'un virus puisse être responsable d'une épidémie ou pandémie il faut qu'il ait la capacité d'une transmission inter-humaine.

Bien que considérée bénigne, la grippe est à l'origine d'une morbidité et mortalité élevée notamment dans certaines populations (personnes âgées, très jeunes enfants, maladies chroniques). La mortalité dépend du type de virus mais il est estimé qu'au niveau mondial, la grippe est responsable d'environ trois à cinq millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès par an. De plus l'impact socio-économique n'est pas négligeable au cours d'une épidémie.

2.2. Physiopathologie

L'hémagglutinine du virus grippal se fixe à un récepteur spécifique de la cellule hôte au niveau des voies respiratoires supérieures. Le virus se multiplie dans les cellules puis il y a libération de virions grâce à la neuraminidase.

La destruction cellulaire due au virus associée à une réaction inflammatoire vont participer à l'apparition d'un œdème, d'une desquamation hémorragique, de thrombose capillaire, ceci à des degrés divers.

L'atteinte des voies aériennes inférieures est variable selon les virus, pouvant conduire à des pneumopathies primitives virales et il peut y avoir également des surinfections bactériennes secondaires.

2.3. Clinique

L'incubation est courte, environ 48 heures.

2.3.1. Forme habituelle

Les symptômes ont un début brutal avec malaise, fièvre élevée, céphalées et arthro-myalgies : c'est la phase d'invasion.

La phase d'état se caractérise par des signes généraux intenses et des signes physiques pauvres. On note :
- un **syndrome infectieux** : fièvre à 40 °C, frissons, asthénie, myalgies ;
- un **syndrome respiratoire** : catarrhe rhinopharyngée, toux sèche douloureuse. Selon le type de virus, l'atteinte respiratoire basse est plus ou moins importante ;
- un **syndrome algique** : arthro-myalgies intenses et diffuses, céphalées vives frontales et rétro-orbitaires.

En contraste, l'examen physique est pauvre : injection conjonctivale, râles bronchiques, érythème pharyngée.

Ces symptômes vont disparaitre en 4 à 7 jours. La fièvre disparaît brutalement vers le 2-3e jour pour réapparaitre vers J4-J5 : c'est le classique V grippal, rare en fait. La toux et l'asthénie peuvent persister plusieurs semaines.

Il est important de noter que la symptomatologie clinique est très peu spécifique et peut recouvrir de nombreux autres virus des voies aériennes supérieures (rhinovirus, adenovirus…).

2.3.2. Sur terrains particuliers

Chez la femme enceinte, la grippe peut avoir des conséquences graves chez la mère (complications pulmonaires) et chez le fœtus (prématurité, malformations neurologiques si infection au 1er trimestre).

Chez l'enfant, les symptômes sont souvent moins typiques, avec symptômes digestifs assez fréquents, formes pauci-symptomatiques. Ceci va participer à la transmission de la grippe sur un mode épidémique. À partir de 5 ans, la présentation est proche de celle de l'adulte.

Chez les sujets âgés, fragiles, la grippe est pourvoyeuse d'un nombre important de décès par complications directes et décompensations de tares sous jacentes.

Chez les immunodéprimés, le virus va être excrété de manière prolongée et faire le lit de la surinfection bactérienne de manière plus fréquente.

L'obésité (indice de masse corporelle > 30) a été montré comme un facteur de risque possible de forme sévère.

2.3.3. Les complications

Les atteintes respiratoires basses :
- **la pneumopathie virale ou grippe maligne :** il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel entrainant une détresse respiratoire avec hypoxie réfractaire nécessitant une assistance respiratoire. Ce tableau a été responsable de décès y compris chez des jeunes patients sans antécédents lors de la pandémie de 2009-2010 ;
- **la pneumopathie bactérienne secondaire :** la surinfection survient en général à J5-J7 de l'évolution grippale. Les bactéries en causes sont habituellement le *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Cette complication est fréquente, notamment chez les sujets âgés ;
- **la bronchite aiguë** est la complication la plus fréquente. Des exacerbations de bronchites chroniques, de mucoviscidose, d'asthme sont également fréquentes.

Les atteintes respiratoires hautes :
- otites moyennes aiguës chez les enfants, pouvant d'ailleurs se surinfecter ;
- sinusites.

Les atteintes extra-respiratoires :
- Des myosites, myocardites, péricardites, méningo-encéphalites, polyradiculo-névrite, syndrome de Reye (chez l'enfant sous acide salicylique ou AINS) sont également possibles.

2.4. Diagnostic

Le **diagnostic clinique** est facilité par le contexte épidémique : en période d'épidémie il est porté devant un syndrome respiratoire aigu fébrile.

Le diagnostic de certitude est rarement indiqué, essentiellement lorsqu'il existe des complications graves.

Le diagnostic direct se fait sur des prélèvements rhino-pharyngés par détection rapide d'antigènes viraux (immunochromatographie, ELISA ou immunofluorescence) ou bien par détection moléculaire (RT-PCR). La biologie moléculaire est aussi utilisée sur d'autres spécimens.

Le diagnostic indirect par sérologie, bien que surpassé par le diagnostic moléculaire, est toujours possible et basé sur l'augmentation du taux d'anticorps (multiplié par 4).

La culture virale, technique de référence, peut-être pratiquée dans les 3 premiers jours mais elle est réservée aux laboratoires spécialisés.

Le bilan biologique peut montrer une hyperleucocytose en cas de surinfection bactérienne.

La radiographie de thorax peut montrer en cas de pneumopathie virale un syndrome interstitiel et en cas de surinfection bactérienne un syndrome de condensation alvéolaire.

Le diagnostic différentiel est celui des autres virus respiratoires : VRS, rhinovirus, métapneumovirus, adénovirus, coronavirus… et bactéries intracellulaires (Chlamidiae, mycoplasme…).

2.5. Traitement. Évolution

2.5.1. Le traitement symptomatique

Il repose sur le repos, l'hydratation, les antalgiques-antipyrétiques (paracétamol). L'acide salicylique doit être évitée chez l'enfant (syndrome de Reye).

2.5.2. Le traitement antiviral spécifique (tableau 1)

L'amantadine : peu utilisée actuellement, elle est peu coûteuse et peut représenter une alternative en cas de souche virale résistante aux autres anti-viraux.

Les inhibiteurs de la neuraminidase : actifs *in vitro* sur les virus A et B, il existe cependant des souches résistantes. La souche de la dernière pandémie grippale reste sensible à l'oseltamivir.

L'oseltamivir et le zanamivir peuvent être utilisés en curatif, avec une efficacité prouvée mais modeste (diminution des symptômes d'environ 24 heures). Le traitement curatif doit être utilisé dans les 48 heures suivant le début des symptômes et la durée du traitement est de 5 jours. Lors de la dernière pandémie, l'oseltamivir et le peramivir ont été utilisés en intraveineux dans le traitement des formes sévères.

Tableau 1. Récapitulatif des antiviraux antigrippaux disponibles				
	Amantadine	**Oseltamivir**	**Zanamivir**	**Peramivir**
Mode d'action	Inhibiteur de la protéine M2	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase
Actif sur	Virus A	Virus A et B	Virus A et B	Virus A et B
Indication	Traitement curatif et préventif	Traitement curatif et préemptif	Traitement curatif et préventif	Traitement curatif en ATU pour les formes graves. Disponible en IV
Début du traitement		Dans les 48 h premières heures des symptômes ou du contact		
Posologie en curatif	Adulte et > 9 ans : 200 mg/j 10 jours < 9 ans : 4 à 8 mg/kg/j	Adulte et > 40 kg : 75 mg x 2/j pendant 5 jours Existe sous forme de poudre pour IV en ATU Dose adaptée au poids pour les enfants	Adulte et > 5 ans : 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/j pendant 5 jours	
Posologie en préventif	200 mg/j (adulte)	75 mg/j pendant 10 jours (adulte)	2 inhalations (2 x 5 mg)/j pendant 10 jours	
Contre-Indications	Grossesse – allaitement	Âge < 1 an en dehors des pandémies	Grossesse – allaitement Asthme – BPCO (risque de bronchospasme)	

2.6. Prévention

Les mesures d'**hygiène de base** sont primordiales : se laver très régulièrement les mains (solutions hydro-alcooliques ++) et notamment à chaque fois que l'on tousse, éternue et que l'on se couvre la bouche et le nez avec sa main.

En cas d'hospitalisation ou de vie en collectivité il faut isoler le malade de façon respiratoire (chambre seule si possible, port de masque) et contact.

Idéalement, il faut surveiller de façon nationale les épidémies de grippe. L'OMS surveille activement l'activité grippale mondiale à la fois en terme de syndromes grippaux mais aussi en terme virologique (réseau FluNet).

Anti-viraux : les anti-neuraminidases peuvent être utilisés également en prophylaxie post-exposition individuelle ou en prophylaxie saisonnière.

Vaccination : les vaccins anti-grippaux sont des vaccins inactivés (tués), pouvant être ou non adjuvés. La composition du vaccin, constitué de plusieurs sous type viraux, est déterminée chaque année par l'OMS en fonction des données épidémiologiques et virologiques des souches circulantes dans le monde.

Le vaccin protège de la grippe 70 à 90 % des adultes âgés de < 65 ans, lorsque le vaccin est bien assorti au virus circulant. Les sujets âgés, les immunodéprimés répondent nettement moins bien à la vaccination. La vaccination des enfants et des soignants contribue à protéger ces personnes. Cependant, malgré une réponse immune moindre dans cette population, la vaccination protège des complications de la grippe. L'utilisation d'un vaccin avec adjuvant peut améliorer la réponse immune : c'est le cas pour un vaccin pour la grippe saisonnière et le cas pour le vaccin pandémique. Un vaccin vivant atténué utilisé par voie nasale est également disponible pour les enfants.

L'immunité apparait environ 15 jours après l'injection vaccinale. La tolérance est bonne.

Les recommandations de vaccination de la dernière pandémie restent valables selon les experts OMS (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization). La vaccination est recommandée chez les > 65 ans, les personnes quelque soit leur âge souffrant de pathologies chroniques respiratoires, cardiaques, neurologiques, rénales, les drépanocytaires, les diabétiques, les déficits immunitaires primitifs ou acquis (cancer, VIH…). La vaccination est aussi recommandée aux femmes enceintes, aux voyageurs, aux sujets obèses. Enfin la vaccination des professionnels de santé ou tout professionnel au contact de personnes à risque de grippe sévère doit faire l'objet d'une incitation forte et circonstancié.

Les antiviraux et la vaccination anti-grippale sont ainsi des mesures de prévention individuelle.

La vaccination est également une mesure de prévention collective ayant ainsi un rôle très important dans la prévention de la grippe au niveau de la collectivité et des lieux de soins.

En ce qui concerne la grippe aviaire H5N1, la prévention repose aussi sur les mesures visant à éviter les contacts avec des volailles malades.

Sites web recommandés concernant cette partie :

http://www.who.int/influenza/en/

http://www.who.int/wer/2009/wer8430.pdf

http://www.cdc.gov/flu/

Réseau FluNet

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/

3. Virus respiratoire syncytial (VRS)

3.1. Épidémiologie

L'infection est due à un virus de la famille des *Paramyxoviridae* dont il existe 2 sérotypes (A et B). Ces infections surviennent partout dans le monde, par période épidémique (hiver dans l'hémisphère nord et hémisphère sud, saison des pluies en climat tropical). La transmission virale se fait par contact direct avec les sécrétions respiratoires ou indirect par les mains ou le matériel souillé.

Les nourrissons et jeunes enfants sont le groupe le plus touché. Chez les adultes cette infection est sous-estimée avec des manifestations mal connues.

Le VRS est responsable de 85 % des bronchiolites et de 20 % des pneumopathies de l'enfant. Il est estimé dans le monde que le VRS serait à l'origine d'environ 34 millions d'infections respiratoires basses et de 3,4 millions d'hospitalisations par an chez les enfants de < 5 ans.

Dans les pays en voie de développement, l'épidémiologie de l'infection par VRS est moins bien connue que dans les pays développés. Toutefois, dans ces régions le VRS est aussi de loin le premier agent responsable d'infection respiratoire basse chez l'enfant. La proportion d'infections respiratoires liées au VRS semblerait être pourtant plus importante que dans les pays développés. De plus, selon une méta-analyse récente, 99 % des cas mortels en 2005 sont survenus dans les pays en développement.

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Chez le jeune enfant

Les enfants se contaminent en collectivité le plus souvent. Après inhalation de gouttelettes ou contact indirect avec des sécrétions respiratoires contenant du virus, le VRS se multiplie dans l'arbre respiratoire supérieur puis l'évolution se fait vers l'atteinte des bronchioles. Une obstruction de la lumière des bronchioles apparaît du fait de la nécrose des cellules épithéliales. Cette atteinte s'appelle la bronchiolite. Cette infection étant peu immunisante, l'enfant risque de se réinfecter. La répétition des infections peut conduire à une hyperréactivité bronchique et à l'asthme. La réponse immune joue un rôle important dans la pathogénie de la bronchiolite.

3.2.2. Chez l'adulte

Les manifestations sont moindres du fait d'un meilleur contrôle immunitaire. Toutefois le VRS est un agent de pneumopathie virale de l'adulte indissociable sur le plan clinique de la grippe. Il est d'ailleurs estimé que le VRS pourrait être responsable de 25 % de l'excès de mortalité observé en période hivernale.

3.3. Clinique

La durée d'incubation est d'environ 4 jours. L'expression clinique varie selon l'âge.

3.3.1. Chez le nourrisson

L'infection peut rester localisée à l'arbre respiratoire supérieur entraînant rhinopharyngite, otite moyenne aiguë et laryngite (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

Le VRS est également associé à l'apparition d'apnée, par un mécanisme encore mal compris (atteinte des récepteurs laryngés ?). Il pourrait ainsi être associé au syndrome de mort subite du nourrisson.

Une atteinte respiratoire basse de type bronchiolite ou pneumopathie se voit dans 20 % des cas. Les sibilants présents à l'auscultation sont en faveur de ce diagnostic. Plusieurs épisodes peuvent survenir chez un même enfant, toutefois, l'atteinte respiratoire basse est surtout associée au premier épisode d'infection à VRS et est présente dans 50 % des cas lors du deuxième épisode infectieux à VRS. Cette atteinte respiratoire basse diminue au cours des réinfections.

Chez les moins de 3 mois ou chez les enfants ayant des malformations cardio-pulmonaires, ou des maladies respiratoires chroniques, des formes graves avec détresse respiratoire aigue sont observées. Ces formes graves se caractérisent par un bronchospasme sévère, une dyspnée, un tirage, une hypoxie, des apnées profondes.

Dans les pays en développement, les facteurs de risque de sévérité semblent être la malnutrition, l'infection par le VIH et la promiscuité.

Dans les pays développés, en dehors des enfants nécessitant une admission en réanimation, la surinfection bactérienne surviendrait dans environ 1 % des cas. La surinfection bactérienne serait plus souvent observée dans les pays en développement. Elle doit être évoquée devant une fièvre très élevée et une hyperleucocytose.

3.3.2. Chez l'adulte

Le spectre clinique est variable semblant se limiter le plus souvent à une infection bénigne des voies aériennes supérieures ou à un syndrome grippal. Toutefois en cas d'immunodépression ou d'âge avancé, des formes sévères avec détresse respiratoire ont été décrites.

3.4. Diagnostic

La recherche du VRS sur les sécrétions nasales n'a d'intérêt que lorsqu'il s'agit d'un tableau sévère de détresse respiratoire. Sinon le contexte épidémiologique et le tableau de bronchiolite sont en faveur de ce diagnostic.

Un diagnostic de certitude se fait par détection rapide d'antigènes viraux dans les sécrétions. La détection par PCR en temps réel est également possible mais encore réservée à quelques centres.

3.5. Traitement. Évolution

Le traitement est symptomatique. Chez l'enfant, elle repose sur la kinésithérapie respiratoire et une désobstruction nasale (sérum physiologique).

En cas de détresse respiratoire, une assistance respiratoire peut être nécessaire.

Les indications de la ribavirine sont très débattues notamment du fait de la potentielle toxicité. En cas de surinfections bactériennes, une antibiothérapie doit être prescrite (otite moyenne, pneumopathie).

3.6. Prévention

Il faut impérativement respecter les règles d'hygiène en collectivité (désinfection des surfaces, hygiène des mains).

En cas d'hospitalisation, l'isolement respiratoire est indispensable.

Aucun vaccin n'est commercialisé à ce jour. Des anticorps monoclonaux anti-VRS sont proposés en prévention chez des enfants à haut risque de forme sévère dans les pays à haut niveau socio-économique.

Site web recommandé concernant cette partie :

http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/WHO_PDVAC_RSV.pdf?ua=1

4. Coronavirus emergents : SARS coV et MERS coV

4.1. SARS coV (Syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus)

4.1.1. Épidémiologie

Lié à un betacoronavirus (virus sphériques enveloppés à ARN) différent des coronavirus connus depuis longue date et responsables d'infections respiratoires hautes bénignes, les premiers cas de SARS coV ont été décrits fin 2002 en Chine. Il a fallu plusieurs semaines avant que le virus en cause ne soit identifié. Une pandémie s'est développée de mi-novembre 2002 à juillet 2003 avec une très grande majorité de cas en Asie et au Canada puis en Europe et aux États-Unis soit 28 pays touchés. Plus de 8 000 cas ont été notifiés dont 774 décès. La transmission du SARS-coV s'est faite essentiellement par gouttelettes de sécrétions respiratoires (mais probablement aussi par contact indirect avec les sécrétions et par aérosols). Cette infection aiguë peut toucher tous les âges mais est restée rare chez les enfants. Les soignants ont payé un lourd tribut en début d'épidémie car n'utilisant pas les protections adéquates, beaucoup ont été infectés. Aucun nouveau cas n'a été décrit depuis mi-2004.

Le réservoir pourrait être la civette, étant donné la similarité du SARS-coV et des coronavirus de la civette.

4.1.2. Clinique

La majorité des formes cliniques ont été symptomatiques.

Après une période d'incubation de 2 à 11 jours (6 jours en moyenne), le patient va présenter :
- une fièvre élevée (94 à 100 % des cas) ;
- un syndrome pseudo-grippal (28 à 74 %) ;
- des signes respiratoires (50 à 69 %) ;
- des signes digestifs (10 à 27 %).

L'examen clinique était peu spécifique, l'auscultation pulmonaire pouvant être anormale.

L'évolution se faisait dans 25 % des cas vers un tableau de détresse respiratoire (SDRA) nécessitant une prise en charge en réanimation. Habituellement, cette évolution se produit au cours de la deuxième semaine (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

4.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose surtout sur le contexte épidémiologique.

Le diagnostic spécifique repose sur l'identification du virus dans les sécrétions respiratoires ou les selles par PCR.

Le diagnostic différentiel est celui des infections respiratoires type grippe, VRS. Il faut également éliminer les autres causes de pneumopathies.

Le bilan biologique non spécifique est en faveur d'une infection virale.

4.1.4. Traitement. Évolution

Le pronostic de cette pathologie est sombre avec une mortalité élevée de l'ordre de 10 %. Le terrain (âge élevé, comorbidités) semble jouer un rôle important dans la mortalité.

• Traitement spécifique curatif

Il n'y a pas de traitement spécifique consensuel. La ribavirine a été utilisée par certaines équipes avec des succès mitigés.

4.1.5. Prévention

Un isolement respiratoire strict doit être instauré dès l'entrée à l'hôpital (masque chirurgical).

Les soignants et visiteurs doivent se protéger avec des masques de type FFP2, port de gants, lunettes et surblouse à usage unique. Il n'existe pas de vaccin disponible.

4.2. MERS coV

4.2.1. Épidémiologie

Cette infection est due à un nouveau betacoronavirus emergent circulant actuellement essentiellement au Moyen Orient. Il est dénommé MERS coV pour Middle East Respiratory Sydrome coronavirus. Le premier cas ont été décrit en Septembre 2012 en Arabie Saoudite. Début Janvier 2016, 1645 cas ont été diagnostiqués dont 638 décès. Ces cas sont survenus essentiellement dans la Péninsule Arabique. Vingt-six pays ont eu un ou plusieurs cas d'importation avec éventuellement quelques cas secondaires communautaires et des transmissions nosocomiales. Un foyer de 185 cas s'est produit en Corée du Sud suite à l'importation d'un cas. A ce stade il s'agit d'une infection transmise sur un mode endémique avec un niveau de transmission interhumaine bas.

Les dromadaires sont associés à la transmission directe ou indirecte du virus.

4.2.2. Clinique

La présentation clinique va de formes asymptomatiques à des formes de syndrome de défaillance respiratoire et défaillance multiple d'organes. La fièvre est habituellement présente ainsi que des signes respiratoires. Un terrain d'immunodépression (corticothérapie, greffe d'organe) est un facteur de risque des formes les plus graves.

4.2.3. Diagnostic

Comme pour le SARS, le contexte épidémiologique est primordial. La notion de séjour en zone d'endémie et de signes respiratoires avec fièvre dans un délai de 14 jours doit faire évoquer le diagnostic. La confirmation se fait par PCR sur secrétions respiratoires.

4.2.4. Traitement. Evolution

Il n'y a pas de traitement spécifique. Le pronostic est sombre avec une mortalité élevée pour les cas symptomatiques, notamment en cas de comorbidités.

4.2.5. Prévention

La prévention est la même que pour le SARS. Il n'y a pas de vaccin disponible. Il est recommandé aux voyageurs de ne pas consommer de produits laitiers crus de dromadaire et d'éviter les contacts avec ces animaux.

Sites web recommandés concernant cette partie :

http://www.who.int/csr/sars/en/

http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/

Herpès (HSV-1, HSV-2)

1. Épidémiologie

L'Herpes simplex virus (HSV) est un virus à ADN dont on connait deux types, HSV1 et HSV2. L'homme est le seul réservoir du virus. Classiquement, HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps et HSV2 plutôt la région génitale, responsable d'une infection sexuellement transmise (IST) et de l'herpès du nouveau-né, contaminé lors du passage dans la filière génitale. Cette distinction n'est pas absolue puisque l'on peut isoler HSV1 de lésions génitales. L'infection par HSV1 survient dans l'enfance ; 80 % de enfants de plus de 5 ans ont des anticorps et 90 % des adultes.

La prévalence des infections à HSV2 est en constante augmentation et recoupe celle des IST. Elle est nulle dans l'enfance et croit avec l'age et les conduites sexuelles à risque. L'infection à HSV2 constitue un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. Une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour un herpès génital.

2. Physiopathologie

L'HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéo-muqueux avec un sujet excrétant du virus.

La primo-infection est le premier contact avec le virus, symptomatique ou asymptomatique. Le virus pénètre par une brèche cutanéo-muqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales. Puis le virus disparaît et va se localiser dans le ganglion nerveux correspondant où il reste quiescent (latence virale).

Les réactivations sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence. On distingue deux formes :

- la récurrence qui est une réactivation virale avec signes cliniques, survenant dans le même territoire que la primo-infection ; les lésions sont plus limitées et durent moins longtemps. Les récurrences sont plus fréquentes en cas d'HSV2. Les causes des récurrences sont multiples : stress, soleil, fatigue, règles, fièvre, infection, grossesse ;
- l'excrétion virale asymptomatique qui se définit comme la détection de virus en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles. Elle constitue également un mode de transmission démontré de l'herpès génital et de l'herpès néonatal.

Une infection initiale non primaire est le premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV1 ou 2, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral. Les symptômes cliniques sont en général moins sévères.

L'herpès néonatal est grave avec un risque de mortalité et de séquelles neurosensorielles élevé chez le nouveau-né à terme. L'infection néonatale est le plus souvent due à HSV2. Le nouveau-né peut se contaminer de trois façons : *in utero*, à l'accouchement ou pendant la période post-natale par l'entourage.

3. Clinique

3.1. Formes classiques

Le tableau 1 résume les principales formes cliniques de l'infection herpétique.

Tableau 1. Formes cliniques de l'infection herpétique		
	Primo-infection	**Récurrence**
HSV1	- Survient chez le petit enfant : gingivo-stomatite aiguë. - Début par dysphagie, algies, hypersialorrhée, malaise général et fièvre à 39 °C. - Erosions polycycliques recouvertes par un enduit blanchâtre siégeant sur la muqueuse buccale, pouvant s'étendre sur les lèvres et le menton. - Adénopathies régionales volumineuses. - Haleine fétide, alimentation impossible. - Evolution favorable en 10-15 jours.	- L'herpès oro-facial récurrent siège avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre. - Classique « bouton de fièvre », constitué d'un bouquet de vésicules unilatéral. - D'autres localisations sont possibles : narine, menton, joues, cornée.
HSV2	- Survient 2 à 7 jours après le contage. - Chez la femme : vulvovaginite aiguë se manifestant par des vésicules puis érosions polycycliques vulvaires s'étendant vers l'anus, les parois vaginales, le col, la racine des cuisses, le pubis et les fesses ; elle s'accompagne d'adénopathies inguinales sensibles ; l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. - Chez l'homme : tableau moins intense, éruption vésiculeuse puis érosive, hyperalgique, localisée sur la verge, le scrotum et la région anale.	- Phase de prodromes avec douleurs, brûlures, prurit, picotement pendant quelques heures. - Récurrences fréquentes et parfois de diagnostic difficile. - Guérison spontanée en 1 à 2 semaines.

3.2. Autres formes cliniques

Les autres formes cliniques sont :
- cutanée : fesse (photo 1), panaris herpétique, nez (photo 2) ;
- oculaire : kératoconjonctivite unilatérale aiguë avec quelques vésicules sur les paupières oedématiées et une adénopathie prétragienne ;
- ORL : angine ou rhinite aiguë herpétique.

Photo 1. Récurrence herpétique de la fesse
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)



Photo 2. Récurrence herpétique nasale
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)



3.3. Formes particulières liées au terrain

Les formes potentiellement graves sont souvent liées au terrain :
- immunodéprimé : lésions cutanéo-muqueuses étendues, nécrotiques, persistantes avec risques d'atteintes viscérales (méningo-encéphalite, œsophagite, hépatite, atteinte broncho-pulmonaire) ;
- nouveau-né : l'herpès néonatal se présente sous 3 formes de gravité croissante : cutanéo-muqueuse, neurologique et systémique ;
- atopique : syndrome de Kaposi-Juliusberg par greffe de virus herpétique sur un eczéma profus. Des vésicules hémorragiques et des pustules classiquement ombiliquées s'étendent rapidement du visage à l'ensemble du corps, dans un contexte d'altération de l'état général ;
- femme enceinte : la primo-infection comporte un risque accru d'hépatite fulminante ou d'encéphalite.

3.4. Encéphalite herpétique

La méningo-encéphalite herpétique est la plus grave des complications de l'herpès. Elle se manifeste par de la fièvre, des troubles des fonctions supérieures, des troubles de conscience, des hallucinations, des convulsions et une atteinte des paires crâniennes (rhombencéphalite) avec une méningite lymphocytaire, normoglycorachique. La PCR herpès dans le LCR peut confirmer le diagnostic. Le traitement par aciclovir intraveineux est une urgence.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic spécifique

Le diagnostic d'herpès cutanéo-muqueux est avant tout clinique. Certaines situations peuvent cependant nécessiter une confirmation biologique :
- forme atypique ou compliquée ;
- au moins une fois au cours de la vie chez la femme en âge de procréer ;
- nouveau-né ;
- méningo-encéphalite ;
- immunodéprimé.

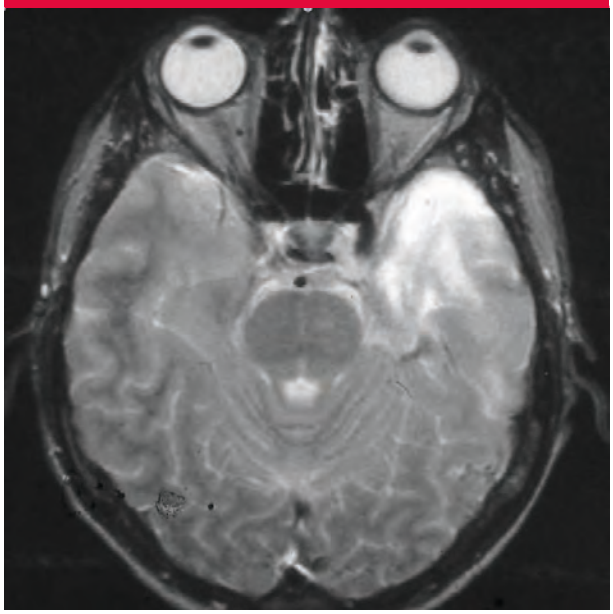
Le diagnostic direct repose au mieux sur la détection de l'ADN viral par PCR. A défaut et plus classiquement la recherche s'effectue sur culture cellulaire, recherche d'antigènes ou par cytodiagnostic.

Le diagnostic indirect (sérologie) consiste en la mise en évidence d'une séroconversion entre un sérum précoce et un sérum tardif (10 jours après le premier). Il ne permet qu'un diagnostic rétrospectif. Les sérologies les plus récentes permettent de distinguer HSV1 et HSV2. Elles ont peu d'intérêt en pratique clinique.

4.2. Autres examens au cours de l'infection herpétique

Au cours de la méningo-encéphalite herpétique :
- **l'électrœncéphalogramme** cherchera des complexes périodiques de 1 à 4 secondes en région temporales, très évocatrices ;
- **le scanner cérébral** et/ou **l'IRM cérébrale** objectivera des images hypodenses ou en hyposignal prenant le contraste après injection de produit de contraste, en région temporale, frontale ou occipitale avec un important œdème périlésionnel (photo 3).

Photo 3. IRM encéphalite herpétique. Atteinte temporale gauche



5. Traitement

5.1. Moyens

Dans tous les cas, les traitements locaux n'ont pas démontré d'efficacité.

L'aciclovir inhibe la polymérase virale. Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir qui a une meilleure biodisponibilité avec une augmentation très importante de l'absorption digestive.

Le foscarnet s'utilise dans les herpès résistants à l'aciclovir par voie intraveineuse.

5.2. Indications

En l'absence de traitement disponible, l'évolution des formes cutanéo-muqueuses sera spontanément favorable en une quinzaine de jours.

Le traitement de la primo-infection orofaciale ou génitale est l'aciclovir (200 mg x 5/jour) *per os* ou l'aciclovir IV (5 mg/kg/8 h) ou le valaciclovir (500 mg x 2/jour) chez l'adulte pendant 10 jours.

Le traitement des récurrences génitales symptomatiques fait appel au valaciclovir (500 mg x 2/jour) pendant 5 jours.

La méningo-encéphalite herpétique et l'herpès néonatal nécessitent un traitement par aciclovir intraveineux pendant 14 à 21 jours.

6. Prévention

Un traitement préventif des récurrences peut être envisagé si elles sont nombreuses (> 6/an) : aciclovir *per os* (400 mg x 2/jour) ou valaciclovir 500 mg/jour pendant 6 à 12 mois.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Atlas DoiA. Dermis de photographies :
http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11694/diagnose.htm

Varicelle, zona

Varicelle et zona sont dus au même virus VZV, virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. La varicelle correspond à la primo-infection et le zona à une récurrence localisée.

1. Epidémiologie

La varicelle est la plus contagieuse des maladies éruptives. La varicelle est une maladie bénigne chez l'enfant, grave chez l'adulte, l'immunodéprimé et la femme enceinte. La varicelle est une maladie de l'enfant dans les pays occidentaux et de l'adulte en Afrique. L'incidence du zona augmente après 50 ans ; il est rare dans l'enfance. Chez l'adulte jeune, il doit faire rechercher une infection par le VIH.

En effet, dans certains pays d'Afrique, la valeur prédictive positive du zona pour l'infection VIH a été montrée très élevée.

2. Physiopathologie

Après contamination respiratoire, la durée de la période d'incubation est de 14 jours. Le VZV atteint la peau et les muqueuses par dissémination hématogène. Il se réplique dans les kératinocytes où il provoque un effet cytopathique, responsable de la formation des vésicules, typiques de l'éruption.

La varicelle est immunisante, mais malgré la persistance des anticorps pendant plusieurs années, le VZV reste à l'état latent dans les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et rachidiens.

Le zona est une récurrence localisée par rupture de l'état de latence virale due à des modifications de la pathogénicité du virus et/ou de l'immunité cellulaire. Le vieillissement du système immunitaire explique la plus grande fréquence du zona chez les sujets âgés.

Le réservoir est strictement humain.

3. Clinique

3.1. Varicelle

Le diagnostic positif est avant tout clinique. La lésion dermatologique élémentaire de la varicelle et du zona est une vésicule (photo 1). L'éruption fébrile s'accompagne d'un malaise général. Elle se présente typiquement sous forme de macules rosées, vite surmontées d'une vésicule en « goutte de rosée », très évocatrice. Puis le liquide se trouble, la vésicule s'ombilique, se dessèche pour former une croûte, laissant parfois une cicatrice atrophique. Plusieurs poussées de vésicules se succèdent : l'éruption comporte des éléments d'âge différents (photo 1). L'éruption débute typiquement dans le cuir chevelu puis s'étend au tronc et aux muqueuses et enfin aux membres.

Photo 1. Lésion élémentaire de la varicelle : vésicule à contenu trouble, ombiliquée
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)



L'évolution est simple chez l'enfant. Des surinfections cutanées à staphylocoque doré ou à streptocoque sont cependant fréquentes.

La pneumopathie varicelleuse est rare, surtout observée chez l'adulte. Elle peut être grave et hypoxémiante.

Les immunodéprimés présentent des formes graves, ulcéro-nécrotiques, compliquées d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, méningo-encéphalique).

Chez la femme enceinte, il existe un risque faible (< 2 %) de varicelle congénitale si la varicelle survient avant la 20e semaine de gestation et un risque de varicelle néonatale si la varicelle survient dans la semaine précédant l'accouchement.

3.2. Zona

Le diagnostic est évoqué cliniquement devant une éruption faite successivement de bouquets de vésicules, pustules, érosions, croûtes, unilatérale car de topographie métamérique, lombaire, sacrée, thoracique, cervicale ou faciale. L'association à une douleur à type de brûlure aigue dans le territoire de l'éruption cutanée est très évocatrice.

Chez l'immunodéprimé, l'éruption peut prendre un aspect ulcéro-hémorragique, être multimétamérique ou généralisée, avec risque d'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique, encéphalique).

Chez les patients VIH, le zona est plus volontiers multimétamérique, impétiginisé, douloureux, nécrotique (photo 2) et a une plus longue durée d'évolution.

Le zona peut se compliquer de douleurs post-zostériennes, à type de brûlures, principalement observées chez le sujet âgé, qui correspondent à des douleurs neuropathiques de désafférentation.

Les complications oculaires du zona ophtalmique peuvent conduire à une cécité ; elles nécessitent un avis spécialisé.

Des cicatrices chéloïdes post-zostériennes sont possibles sur peau noire.

Photo 2. Zona thoracique ulcéro-nécrotique en voie de guérison chez un patient VIH
(Gentiane Monsel, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)



4. Diagnostic

Le diagnostic positif est avant tout clinique : anamnèse et caractéristiques de l'éruption. En cas de doute, un prélèvement du liquide de vésicule peut être réalisé pour culture ou PCR à la recherche du virus.

5. Traitement

5.1. Varicelle

En cas de fièvre, il faut utiliser du paracétamol. L'acide salicylique et les anti-inflammatoires non stéroidiens sont contre-indiqués (risque de syndrome de Reye et de fasciite nécrosante respectivement).

Sur le plan local, on recommande douche ou bain quotidien avec un savon. Des badigeons de chlorhexidine en solution aqueuse peuvent être utilisés pour prévenir la surinfection. L'utilisation de pommades, crèmes, gel, talc doit être évité. Des ongles propres et courts limitent les lésions de grattage et la surinfection. En cas de prurit, on peut proposer des antihistaminiques sédatifs de type hydroxyzine.

En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie anti-staphylococcique et antistreptococcique doit être prescrite.

L'aciclovir intra-veineux à la dose de 10 à 15 mg/kg/8 h pendant 7 à 10 jours est recommandé dans certaines situations : varicelle de l'immunodéprimé, varicelle grave (pneumopathie) du sujet non immunodéprimé, varicelle de la femme enceinte survenant dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement.

5.2. Zona

Le traitement local est le même que celui de la varicelle.

Le traitement des douleurs repose à la phase aiguë sur des antalgiques de palier II (paracétamol-codéine). Les algies chroniques post-zostériennes relèvent du traitement des douleurs neurogènes (nécrose nerveuse) avec utilisation d'amitriptyline, de carbamazépine, de clonazépam, de gabapentine.

Chez les sujets immunocompétents atteints d'un zona d'intensité modérée, il est inutile de prescrire un antiviral. Un traitement antiviral par valaciclovir (1 000 mg x 3/jour) *per os* pendant 7 jours peut être prescrit chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans, en prévention des douleurs post-zostériennes ou en cas de zona ophtalmique.

Chez le patient immunodéprimé, l'aciclovir intraveineux est recommandé à la dose de 10 mg/kg/8 h ; le valaciclovir peut également être prescrit, en cas d'impossibilité de voie veineuse.

6. Prévention

Elle repose sur l'éviction scolaire jusqu'à ce que les croûtes soient formées pour la varicelle. Pour les patients immunodéprimés, il faut proscrire les contacts avec un varicelleux.

Une vaccination existe. Ses indications varient selon les pays et la disponibilité du vaccin. A titre d'exmple, en France, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants n'est pas recommandée. Cependant elle peut être recommandée dans certaines situations : adolescents à partir de 12 ans et femme en âge de procréer n'ayant pas eu la varicelle, sujets non immuns au contact de personnes immunodéprimées, personnels de santé.

Le vaccin contre le zona est un vaccin vivant atténué, ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire le poids de la maladie. Il est recommandé depuis 2013 en France pour les sujets âgés de 65 à 74 ans.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Atlas DoiA. Dermis de photographies :
http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11116/diagnose.htm
http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11400/diagnose.htm

Infections par le CMV et l'EBV

Le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein Barr (EBV) appartiennent à la famille des *Herpesviridæ*, pourvus d'un ADN bicaténaire linéaire, avec une capacité de latence après la phase d'infection primaire. La pathogénicité de ces virus est surtout liée au rôle essentiel que joue l'immunité cellulaire dans la maîtrise de la réplication virale : quand celle-ci est déficiente, le risque de réactivations virales graves et récurrentes est très élevé.

1. Épidémiologie

1.1. Infection à CMV

L'infection par le CMV est ubiquitaire, avec une prévalence de l'ordre de 100 % dans le sous-continent africain et des disparités liées aux conditions socio-économiques (prévalence inversement proportionnelle au niveau économique).

L'homme est le seul réservoir du virus, la transmission est donc uniquement interhumaine. La transmission se fait le plus souvent par voie respiratoire (gouttelettes de salive) mais aussi par voie sexuelle, par l'urine ou le lait maternel. Le risque de transmission du virus de la femme enceinte au fœtus est de l'ordre de 40 %, le plus souvent par voie hématogène transplacentaire. Le CMV peut aussi se transmettre lors de la greffe d'organes solides et beaucoup moins souvent par transfusion à cause de l'utilisation de plus en plus fréquente de concentrés globulaires déleucocytés.

Environ 20 % de la population infectée excrète du virus de façon continue ou intermittente, sans avoir de manifestation clinique.

1.2. infection à EBV

Tout comme celle du CMV, la séroprévalence de l'EBV est corrélée au niveau socio-économique de la population, soit quasiment de 100 % dans le continent africain. Environ 20 à 25 % des personnes infectées excrètent le virus de façon asymptomatique. La transmission s'effectue principalement par voie salivaire, exceptionnellement par voie sanguine ou sexuelle.

La primo-infection intervient le plus souvent lors de la petite enfance (50 % des moins de 5 ans ayant des anticorps), puis un pic de contamination s'observe à l'adolescence et chez l'adulte jeune.

2. Physiopathologie

Les deux virus présentent des caractéristiques physiopathologiques communes. Leur cycle viral se partage en trois phases :

- **la phase de primo-infection**, pouvant être inapparente ou symptomatique. À cette phase, la dissémination de ces deux virus s'effectue par voie hématogène ;
- **la phase de latence (ou persistance)**, au cours de laquelle l'expression du génome viral se limite à quelques gènes de latence. L'ADN viral ne se réplique pas et la persistance s'effectue dans les macrophages et les cellules mononuclées circulantes (monocytes) pour le CMV, dans les lymphocytes B mémoires et certaines cellules épithéliales pour l'EBV ;
- **la phase de récurrence**, de fréquence variable. L'expression clinique est entièrement liée au statut immunitaire de la personne infectée. En effet, la gravité des récurrences du CMV (atteintes tissulaires) et de l'EBV (processus lymphoprolifératifs) est conditionnée à l'existence d'un déficit de l'immunité cellulaire T, par exemple une infection par le VIH, une transplantation ou une corticothérapie. En l'absence d'immunodépression, les récurrences du CMV et de l'EBV sont toujours asymptomatiques.

3. Clinique

3.1. Chez l'immunocompétent

La **primo-infection à CMV** est le plus souvent asymptomatique. Les formes symptomatiques présentent les caractéristiques suivantes :

- fièvre isolée avec ou sans syndrome mononucléosique clinique (asthénie, myalgies, adénopathies, rarement angine, pharyngite) et biologique (hyperlymphocytose à gros lymphocytes hyperbasophiles, thrombopénie, neutropénie) ;
- hépatite cytolytique peu cholestatique ;
- avec une fréquence moins grande : complications de la primo-infection telles qu'une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une arthrite, une myocardite ou une péricardite, une pneumopathie interstitielle, une colite ulcéreuse, une anémie hémolytique, ou encore un syndrome d'activation macrophagique (comme avec tous les Herpesvirus).

Chez la femme enceinte, l'infection par le CMV (surtout la primo-infection) entraîne un fort risque d'embryo-fœtopathie chez l'enfant. Le nouveau-né présente un syndrome infectieux polyviscéral avec une micro-céphalie, une surdité et des calcifications intracrâniennes (voir le chapitre « Infections néonatales »).

La **primo-infection à EBV** a, elle, une présentation clinique très classique quand elle est symptomatique et prend le nom de mononucléose infectieuse (MNI), associant :

- une fièvre avec asthénie, angine classiquement pseudo-membraneuse, pétéchies du palais et œdème de la luette (photo 1) à différencier dans les formes sévères de l'angine de la diphtérie ;
- une splénomégalie (50 % des cas) ;
- des adénopathies disséminées, prédominant au niveau cervical ;
- un exanthème maculeux ou maculo-papuleux spontané du tronc et de la racine des membres (5 à 10 % des cas) ou provoqué par la prise d'amino-pénicilline ;
- le tout associé à un syndrome mononucléosique biologique.

Photo 1. Angine pseudo-membraneuse avec purpura du palais due à EBV



La **MNI** guérit en 3 semaines, laissant la place à une asthénie qui peut durer plusieurs mois.

Moins fréquemment, une primo-infection à **EBV** peut se manifester par :

- une hépatite cytolytique ;
- des anomalies hématologiques (anémie auto-immune, thrombopénie, syndrome d'activation macrophagique) ;
- la présence d'une cryoglobulinémie ;
- une rupture de rate, rare mais classique.

Encore plus rarement, il peut être retrouvé :
- une péricardite ou une myocardite ;
- une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une encéphalite, une paralysie faciale, une méningite lympocytaire.

Deux entités cliniques sont particulières aux pays tropicaux : le lymphome de Burkitt et le cancer du naso-pharynx, tumeurs pour lesquelles le rôle oncogène de l'EBV est maintenant bien documenté (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »).

3.1.1. Le lymphome de Burkitt (LB)

Ce lymphome à cellules B touche principalement les enfants entre 2 et 14 ans vivant dans les pays d'Afrique intertropicale mais aussi dans certaines îles du Pacifique (Nouvelle-Guinée) et il est plus fréquent en zones de forêts. La zone d'endémie africaine est située entre 10-15° de latitude Nord et Sud, à une altitude inférieure à 1 500 mètres et à une température moyenne supérieure à 16 °C (« ceinture » du LB). Les pays les plus touchés sont l'Ouganda (incidence : 13/100 000) et le Nigeria (incidence 15/100 000 enfants de 5 à 9 ans).

Le rôle de l'EBV a été affirmé du fait de son pouvoir transformant des lymphocytes B, de la présence de son génome dans les cellules cancéreuses et de la corrélation entre le LB et la positivité de la sérologie EBV. Le paludisme aurait un rôle adjuvant par le biais de la stimulation polyclonale B et l'immunosuppression des lymphocytes T. Le LB est l'un des principaux cancers observés au cours de l'infection par le VIH.

Les localisations maxillo-faciales sont les plus fréquemment retrouvées (80 % des cas), avec des tumeurs délabrantes (atteintes orbitaires, chute des dents) mais peu douloureuses (photo 2). Les formes bilatérales sont fréquentes. La croissance du LB est extrêmement rapide. Les autres localisations, de plus mauvais pronostic, peuvent être abdominales, neuro-méningées, voire thyroïdiennes, spléniques ou osseuses, ces dernières restant exceptionnelles au cours du LB endémique.

Photo 2. Lymphome de Burkitt maxillaire
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



Le traitement repose avant tout sur la chimiothérapie. Le LB est très sensible au cyclophosphamide en monothérapie. Les rechutes sont fréquentes mais chimiosensibles. La polychimiothérapie et la chirurgie sont moins utilisées.

La seule prévention est la réduction du paludisme, cofacteur expliquant partiellement la répartition du LB.

3.1.2. Le cancer du nasopharynx

Il touche plutôt les adolescents après 15 ans et les adultes jusqu'à 25 ans puis après 40 ans, chez lesquels l'implication de facteurs génétiques et environnementaux s'ajoute à celle de l'EBV dans le processus de carcinogènèse.

Il existe des zones à haut risque comme la Chine du Sud (prévalence de 12 à 26/100 00) et l'Asie du Sud-Est (population d'origine cantonaise de la Malaisie et de la Thaïlande) et à risque moyen (pourtour sud de la Méditerranée, Afrique de l'Est).

Le risque co-carcinogène des nitrosamines du poisson fumé est évoqué.

Il se manifeste souvent initialement par des adénopathies cervicales ou des signes d'envahissement locorégional (otalgies, obstruction nasale, atteinte des paires crâniennes). Ce type de tumeur entraîne des métastases osseuses et pulmonaires.

Le traitement, reposant avant tout sur la radiothérapie, est rarement accessible aux populations démunies des pays tropicaux.

3.2. Chez l'immunodéprimé

C'est l'immunodépression cellulaire T qui fait toute la gravité de l'expression clinique des récurrences à CMV ou EBV.

3.2.1. Le CMV

- **Infection par le VIH :** des récurrences à CMV constituant la maladie à CMV avec atteintes tissulaires sont possibles chez les patients ayant un taux de lymphocytes $CD4^+ < 50\ mm^3$:
  - rétinite à CMV (anomalies spécifiques au fond d'œil) ;
  - atteintes digestives (colite, œsophagite, cholangite) ;
  - atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle), cardiaques (myocardite), neurologiques (encéphalite, myélite, polyradiculonévrite), beaucoup plus rares.
- **Greffe d'organes et de mœlle :** la maladie à CMV peut survenir quand le patient CMV-négatif reçoit un organe ou une moelle CMV-positif ou par réactivation du virus latent chez le receveur. L'expression clinique de l'infection par le CMV peut aller de la symptomatologie d'une primo-infection à l'atteinte tissulaire majeure dont, en particulier, la pneumopathie interstitielle. La maladie à CMV favorise le rejet du greffon et les surinfections bactériennes ou fongiques.

3.2.2. L'EBV

- **Infection par le VIH :** l'EBV est associé aux lymphomes fréquemment de haut grade de malignité (lymphomes non hodgkiniens de localisation ganglionnaire, cérébrale…). Il est aussi responsable de la leucoplasie chevelue de la langue qui régresse totalement sous antirétroviraux.
- **Greffes d'organes :** l'EBV favorise l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs.

4. Diagnostic (tableau 1)

Tableau 1. Méthodes diagnostiques biologiques

	Biologie	Sérologies	Quantification virale	Histologie
Infections à CMV	- Syndrome mono-nucléosique - Neutropénie - Thrombopénie - Cytolyse hépatique	- Séroconversion ou réactivation : IgM - Infection ancienne : IgG - Datation de l'infection : test d'avidité des IgG - Isolement viral avec recherche de l'effet cytopathogène et mise en culture (10-21 jours)	- PCR temps réel sur sang total, urines, LCR, etc	Inclusions à CMV sur tissus de biopsies, confirmation avec immunohistochimie
Infections à EBV	Idem CMV	- Infection aiguë : IgM antiVCA - Infection chronique : IgG antiVCA + Ig G antiEBNA - MNI-test : recherche d'IgM (Se = 50-85 %)	PCR en temps réel sur sang total	Hybridation ARN *in situ* pour recherche d'EBER (Epstein Barr Early RNA) sur tissu lymphomateux

5. Traitement. Évolution (tableau 2)

5.1. Traitement curatif

5.1.1. Infection à CMV

- Il n'y a pas lieu de traiter la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent, même chez la femme enceinte où la mise en place d'un traitement antiviral n'a pas montré de bénéfice pour le nouveau-né.
- Le traitement antiviral reste en revanche recommandé chez les patients immunodéprimés présentant une maladie à CMV.

Tableau 2. Traitement curatif des infections à CMV			
Nom	**Posologie**	**Effets secondaires**	**Surveillance**
Ganciclovir (Cymévan®) 1re intention	5 mg/kg/12 h IV 30-60 min 14-21 j (adaptation à la fonction rénale ++)	Leuconeutropénie +++, thrombopénie, anémie	NFS +++, créatininémie
Valganciclovir (Rovalcyte®) - 1re intention si rétinite ou forme clinique peu grave sans trouble de l'absorption - Relais forme IV	900 mg/12 h PO 14-21 j	Idem ganciclovir	Idem ganciclovir
Foscarnet (Foscavir®) - 2e intention, surtout si neutropénie - à utiliser si suspicion de résistance au ganciclovir	90 mg/kg/12 h IV 60-90 min (réhydratation), 14-21 j	Insuffisance rénale par tubulopathie, troubles du métabolisme phosphocalcique, syndrome œdémateux, ulcérations génitales, troubles digestifs.	Créatininémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, NFS
Cidofovir (Vistide®) - uniquement si rétinite et autres traitements contre-indiqués	5 mg/kg/sem IV 60 min (réhydratation)	Insuffisance rénale par tubulopathie proximale (hydratation et Probénécid®). Uvéite antérieure	Créatininémie (adaptation à la fonction rénale), protéinurie, glycosurie

5.1.2. Infection à EBV

Le traitement est essentiellement symptomatique pour la mononucléose infectieuse (repos au lit), avec adjonction d'une corticothérapie courte à la dose d'1 mg/kg/j en cas de dysphagie très importante ou de complications hématologiques (anémie hémolytique).

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique de l'EBV dans les pathologies tumorales liées à l'EBV, le traitement étant celui de la pathologie (souvent chimiothérapie).

5.2. Traitement préventif

5.2.1. Infection à CMV

Le traitement préventif n'a lieu d'être que chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes. Il n'existe pas de vaccin ni d'immunoglobulines anti-CMV.

- Patients infectés par le VIH :
  - **prophylaxie primaire :** elle n'est pas justifiée de façon systématique, sauf si la surveillance de la PCR CMV effectuée tous les 3 mois chez un patient avec un taux de CD4 < 100/mm^3 se positive. Dans ce cas, traitement dit « préemptif » en posologie d'attaque ;
  - **prophylaxie secondaire :** elle est proposée à mi-dose du même traitement (5 mg/kg/j IV pour le ganciclovir, 120 mg/kg/j IV pour le foscarnet, 5 mg/kg toutes les deux semaines pour le cidofovir, 2 comprimés à 450 mg en une prise pour le valganciclovir) tant que dure l'immunodépression.
- Patients immunodéprimés autres que VIH :
  - **prophylaxie primaire :** dans le contexte de la transplantation d'organes, fournir un greffon de donneur séronégatif à un receveur CMV négatif (idem pour les transfusions sanguines, associé à une déleucocytation des culots globulaires) ;
  - **prophylaxie secondaire :** mêmes règles que dans le contexte du VIH ;

- **traitement préemptif :** instaurer un traitement d'attaque chez tout patient transplanté de moelle ou d'organe présentant une PCR CMV positive au cours du suivi systématique.

• Femmes enceintes : du fait de la gravité des primo-infections à CMV chez la femme enceinte et de l'inefficacité des traitements dans la prévention de transmission à l'enfant, la prévention de l'infection par le CMV repose sur l'observance de règles d'hygiène, sur le contrôle du statut sérologique des femmes débutant un travail en crèche ou en collectivité (et discuter l'éviction en cas de négativité) et de la contre-indication de transfusions non CMV négatives.

5.2.2. Infection à EBV

Il n'existe ni vaccin ni immunoglobulines anti-EBV.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/topics/cancer/fr/

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oh+JK%2C+Weiderpass+E.+Infection+and+cancer%3A+global+distribution+and+burden+of+diseases.+Ann+Glob+Health.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grywalska+E%2C+Rolinski+J.+Epstein-Barr+virus-associated+lymphomas.+Semin+Oncol.+2015+Apr%3B42(2)%3A291-303.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molyneux+EM%2C+Rochford+R%2C+Griffin+B%2C+Newton+R%2C+Jackson+G%2C+Menon+G%2C+Harrison+CJ%2C+Israels+T%2C+Bailey+S.

Poxviroses

Les Poxviridae constituent une famille de grands virus à ADN à développement intra-cytoplasmique et à tropisme épithélial responsables d'éruptions pustuleuses.

Il s'agit pour la plupart de zoonoses : l'enquête sur le lieu d'exposition et l'espèce animale source de l'infection constituent une étape clé du diagnostic. La variole, strictement interhumaine, déclarée éradiquée par l'OMS en 1980, constitue l'une des exceptions les plus marquantes à cette règle.

Au sein de cette famille, les genres connus pour être pathogènes chez l'être humain sont les orthopoxvirus, les parapoxvirus, les molluscipoxvirus et les yatapoxvirus (tableau 1).

Tableau 1. Principales poxviroses touchant l'homme

Genre	Espèce	Distribution géographique	Hôte	Réservoir
Orthopoxvirus	Variole	Eradiquée	Homme	Homme
	Monkeypox	Afrique (USA)	Homme, primates	Ecureuils, rongeurs
	Cowpox	Eurasie	Homme, bovins, félins	Rongeurs
	Vaccine	Mondiale	Homme, bovins	Rongeurs
Parapoxvirus	Virus de l'Orf	Mondiale	Homme, ovins, caprins	Inconnu
	Pseudocowpox virus	Mondiale	Homme, bovins	Inconnu
Molluscipox virus	Molluscum contagiosum	Mondiale	Homme	Non
Yatapoxvirus	Tanapoxvirus	Afrique	Homme	Rongeurs ? Moustiques ?

Les virus les plus fréquemment responsables d'infections humaines en zone tropicale sont : le virus monkeypox, le virus de l'Orf, les virus responsables du molluscum contagiosum, et les tanapoxvirus.

1. Monkeypox

1.1. Épidémiologie

Répartition : la République Démocratique du Congo (RDC) est le pays le plus touché par les infections humaines à virus monkeypox (VMP). Le premier cas y a été décrit en 1970, puis des infections sporadiques, plutôt rares, ont régulièrement été observées, concernant en premier lieu des enfants non vaccinés par la variole, ayant des activités de chasse en forêt. Deux épidémies ont frappé la RDC, en 1996-1997 et 2001-2004. La comparaison des données de surveillance en RDC à partir des années 1980 et entre 2006 et 2007 suggère une augmentation de 20 fois de l'incidence du monkeypox humain. L'Afrique Centrale, l'Afrique de l'Ouest, et plus récemment, le Soudan, sont concernés par des cas humains de monkeypox, le plus souvent isolés. Une épidémie a également été décrite en 2003 aux Etats-Unis, suite à l'importation depuis la RDC de rongeurs ayant contaminé des chiens de prairie vendus dans des animaleries.

Transmission : le monkeypox peut toucher de nombreuses espèces animales. Les réservoirs de virus sont des petits mammifères (rongeurs). Les primates et antilopes, infectés sporadiquement, jouent un rôle de réservoir secondaire et d'amplification. La transmission du virus se fait par contact direct d'animaux infectés (par morsure, et contact avec des lésions cutanées lors de leur manipulation). Des épidémies humaines sont possibles, avec un taux d'attaque secondaire de 7,5 à 9 % et un taux d'attaque tertiaire négligeable.

Agent responsable : le VMP est un virus à ADN de la famille des orthopoxvirus, proche de la variole (identité génétique et sérologique de 90 %).

Terrain : les infections à VMP concernent en premier lieu les enfants (contact avec le réservoir de virus lors d'activités de chasse, absence de vaccination variolique). Elles sont plus graves chez les sujets non vaccinés contre la variole ; l'immunité protectrice vis-à-vis du VMP était de 85 %. Toutefois, dans les épidémies les plus récentes, les antécédents (lointains) de vaccination ne semblaient pas jouer de rôle dans la gravité des infections à VMP.

Mortalité : elle est très variable en fonction des épidémies et de l'accès aux soins : nulle dans l'épidémie américaine, elle va de 1,5 à 17 % pour les épidémies survenues en RDC.

1.2. Physiopathologie

Le VMP est, comme tous les poxvirus, un grand virus à ADN enveloppé. La membrane externe est riche en protéines, rendant inefficaces les solvants organiques. La nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques, permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

1.3. Clinique

Après une incubation de 4 à 24 jours (12 en moyenne), l'infection à VMP débute par une fièvre, souvent de haut niveau, durant 2 jours environ. Puis se développe une éruption varioliforme typique, d'abord maculeuse, puis papuleuse avec apparition de vésiculo-pustules nécrotiques aboutissant à des croûtes responsables de séquelles cicatricielles (photo 1). Les adénopathies cervicales (sous-mandibulaires, cervicales et sublinguales) sont fréquentes, le plus souvent volumineuses, pouvant déformer le bas du visage (outre la moindre transmission interhumaine et la moindre létalité, il s'agit de la principale différence clinique avec la variole). Une toux et une diarrhée sont également possibles.

Les principales complications sont la surinfection de lésions cutanées, les atteintes respiratoires, digestives, ophtalmologiques (kératite) et neurologiques (encéphalite, rare).

La durée de l'infection à VMP est de 2 à 4 semaines.

Photo 1. Monkey Pox enfant Africain



1.4. Diagnostic

Il est avant tout clinique : données épidémiologiques, fièvre, éruption varioliforme généralisée, fréquence des adénopathies cervicales. Il est plus difficile chez le sujet vacciné contre la variole, l'éruption étant beaucoup moins typique.

La recherche de l'ADN du VMP par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sur les lésions cutanées est possible, mais son utilisation est limitée en zone tropicale du fait de la difficulté de son accessibilité.

1.5. Traitement

Le cidofovir intra-veineux a montré son intérêt dans le traitement des formes graves d'infections à VMP. Mais du fait de son coût, et de sa néphrotoxicité, il est peu adapté au traitement de masse en cas d'épidémie. Ainsi, le traitement des infections à VMP est essentiellement symptomatique : réhydratation, prévention et traitement des surinfections cutanées notamment. L'isolement contact des sujets atteints est également nécessaire afin d'éviter la survenue de cas secondaires. La transmission interhumaine étant considérée comme faible, la vaccination anti-variolique des sujets contacts n'est pas recommandée dans les régions concernées.

1.6. Prévention

La transmission interhumaine étant considérée comme faible, la vaccination anti-variolique des sujets contacts n'est pas recommandée dans les régions concernées.

2. Nodule de l'Orf

2.1. Épidémiologie

Répartition : ubiquitaire.

Transmission : accidentelle, par contact avec des ovins (agneaux+++) contaminés notamment au printemps (agneaux non immunisés, porteurs de lésions cutanées).

Agent responsable : virus de l'Orf, de la famille des parapoxvirus.

Terrain : adultes en contact étroit avec les ovins (affection à caractère professionnel : éleveurs, vétérinaires, personnels des abattoirs, bouchers).

Mortalité : nulle.

2.2. Physiopathologie

Le virus de l'Orf est un grand virus à ADN enveloppé. Comme pour les autres poxvirus, la nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques, permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

2.3. Clinique

Après une incubation de 5 à 7 jours, apparaissent une à 5 papules rouges ou bleutées, localisées le plus souvent aux doigts des mains ou aux avant-bras, plus rarement au visage. Celles-ci augmentent progressivement de taille jusqu'à 2-3 cm, puis l'évolution se fait vers une lésion pustuleuse, hémorragique, puis crouteuse, avec pourtour violacé ou blanchâtre. La cicatrisation est obtenue en 3 à 6 semaines sans cicatrice. Des formes atypiques ou géantes sont possibles chez l'immunodéprimé (photo 2).

Photo 2. Nodule de l'Orf



2.4. Diagnostic

Il est essentiellement clinique : notion de contact avec un animal infecté, lésion caractéristique. Le diagnostic différentiel principal est le nodule du trayeur, lié au pseudocowpoxvirus, acquis au contact de bovins malades. L'examen du contenu d'une croûte en microscopie électronique, permet, si elle est disponible, de confirmer le diagnostic.

2.5. Traitement

En dehors de formes sévères de l'immunodéprimé pouvant bénéficier d'un traitement par cidofovir, il n'existe pas de traitement spécifique facilement accessible. Le traitement repose sur la prévention des surinfections cutanées.

2.6. Prévention

La prévention repose sur la vaccination des ovins. L'infection n'est que partiellement immunisante chez l'homme, des recontaminations étant possibles.

3. *Molluscum contagiosum*

3.1. Épidémiologie

Répartition : ubiquitaire, prévalence plus élevée en zone tropicale.

Transmission : le réservoir est quasi exclusivement humain. La transmission est soit interhumaine directe au contact des lésions (transmission cutanée ou par voie sexuelle), soit indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés. La présence d'une plaie peut favoriser la transmission du virus, mais celle-ci peut également survenir sur une peau apparemment saine. L'auto-inoculation du virus est possible.

Agent responsable : le virus du *molluscum contagiosum* (VMC) est un volumineux virus à ADN de la famille des *molluscipoxviridae*.

Terrain : le *molluscum contagiosum* concerne principalement les enfants et les jeunes adultes. L'infection est plus fréquente chez les sujets atteints de dermatite atopique ou traités par dermocorticoïdes. Des formes profuses sont décrites chez les sujets immunodéprimés, notamment infectés par le VIH.

Mortalité : nulle.

3.2. Physiopathologie

Le MCV est responsable de tumeurs épidermiques dans lesquelles la réplication virale est limitée au cytoplasme des kératinocytes. La réaction inflammatoire autour des lésions est limitée. L'immunodépression à médiation cellulaire favorise la persistance du MCV.

3.3. Clinique

Après une période d'incubation allant de 2 semaines à 6 mois (1 mois en moyenne), les *molluscum contagiosum* se présentent sous la forme de petites vésicules perlées, brillantes, ombiliquées, de 1 à 5 mm de diamètre, plus rarement centimétriques (photo 3). La pression de leur centre fait sourdre une matière blanchâtre caractéristique. Les lésions sont multiples (une vingtaine), leur topographie dépend du mode d'inoculation (prédominant au tronc, aux membres inférieurs et au visage chez l'enfant ; ano-génitale en cas de transmission sexuelle).

Photo 3. *Molluscum contagiosum* d'un adulte immunocompétent
(F. Simon, HIA Laveran, Marseille - France)



Des formes profuses sont possibles. Chez l'immunodéprimé, les lésions sont volontiers florides à pseudotumorales, persistantes et diffuses, avec atteinte de la face (photo 4).

Photo 4. *Molluscum contagiosum* d'une fillette infectée par VIH
(F. Simon, HIA Laveran, Marseille)



Le *molluscum contagiosum* guérit en 2 à 3 mois chez l'immunocompétent, mais peut persister 3 à 5 ans chez l'immunodéprimé.

3.4. Diagnostic

Il est essentiellement clinique. Dans les cas difficiles, l'examen microscopique du matériel blanchâtre contenu dans les papules montre les inclusions caractéristiques. Les principaux diagnostics différentiels sont les atteintes cutanées dues à la cryptococcose et à l'histoplasmose chez l'immunodéprimé.

3.5. Traitement

Le traitement, pas toujours nécessaire, fait appel au curetage et à l'application d'azote liquide. Chez l'immunodéprimé, les *molluscum contagiosum* peuvent être réfractaires au traitement. Afin de prévenir la transmission, les sujets atteints doivent éviter de partager leur linge de toilette jusqu'à la disparition des lésions.

4. Tanapoxvirus

4.1. Épidémiologie

Répartition : les infections humaines à tanapoxvirus sont rares, décrites en Afrique Csentrale (Kenya, Congo, Tanzanie notamment). Des épidémies sont possibles.

Transmission : les primates constitueraient le réservoir de virus, la transmission serait assurée par un moustique vecteur (hypothèse corroborée par des épidémies de tanapoxvirus après de fortes pluies).

Agent responsable : le tanapoxvirus est un virus à ADN de la famille des yatapoxvirus.

Terrain : tous les groupes d'âge peuvent être touchés. L'infection confère une immunité protectrice. La vaccination anti-variolique ne prévient pas l'infection.

Mortalité : nulle.

4.2. Physiopathologie

Le tanapoxvirus est un grand virus à ADN enveloppé. Comme pour les autres poxvirus, la nucléocapside est le siège de nombreuses activités enzymatiques, permettant au virus de se développer dans le cytoplasme de l'hôte. Le cycle de réplication entraîne un effet cytopathogène qui se caractérise par un arrondissement des cellules, des fusions cellulaires et des inclusions éosinophiles intracytoplasmiques caractéristiques.

4.3. Clinique

L'infection à tanapoxvirus est caractérisée par une fièvre de courte durée, suivie de l'apparition de quelques lésions cutanées (1 à 2, rarement jusqu'à 10) prurigineuses et indurées prédominant aux extrémités. Les papules deviennent nécrotiques, persistent plusieurs semaines et disparaissent en laissant une cicatrice. Une lymphadénopathie est fréquente.

4.4. Diagnostic

Il est épidémiologique et clinique : fièvre peu élevée, éruption varioliforme faite de quelques lésions prédominant aux extrémités. La détection de l'ADN du tanapoxvirus dans les lésions cutanées est possible.

4.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique. La prévention de la surinfection cutanée est nécessaire.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://emedicine.medscape.com/article/226239-overview

http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR

Variole OMS

http://www.who.int/topics/smallpox/fr

Monkeypox OMS

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs161/fr/

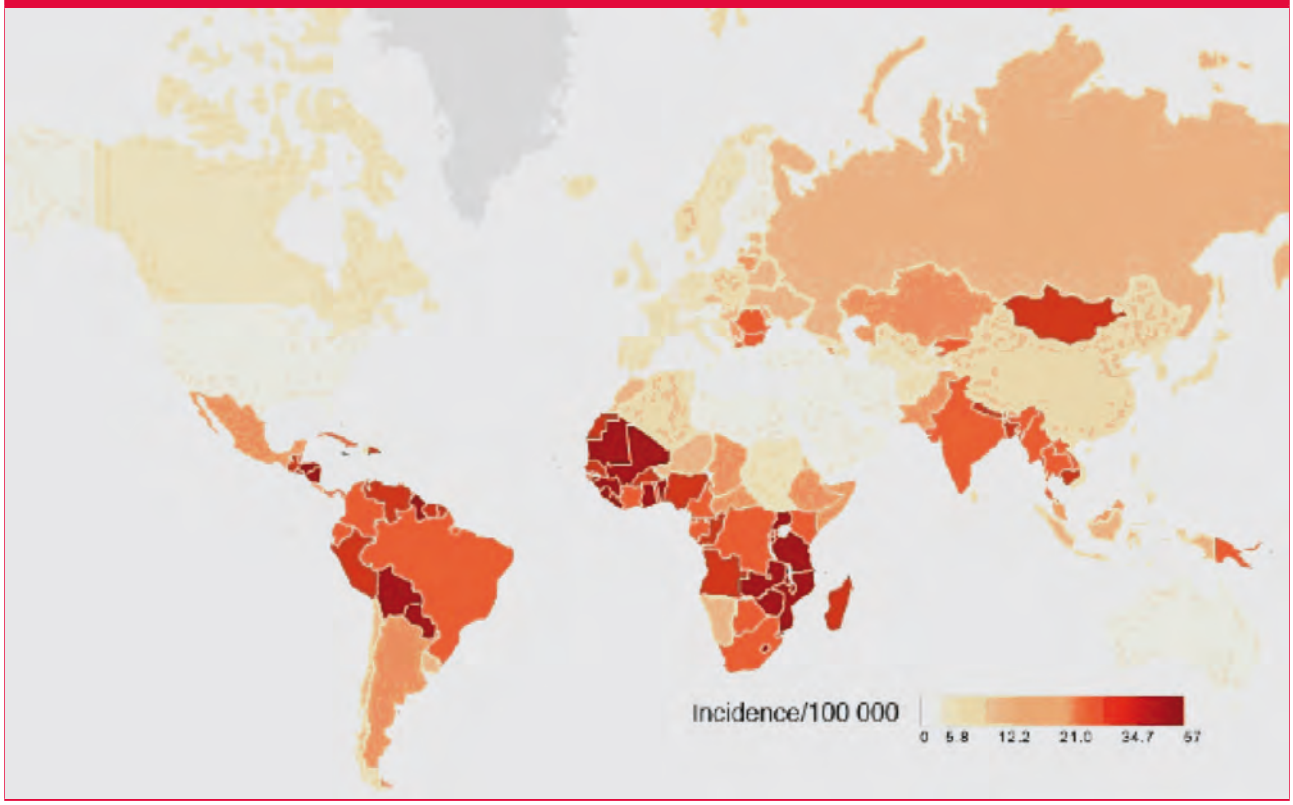
Infections par les papillomavirus (HPV)

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables de lésions cutanéo-muqueuses très fréquentes. Les condylomes sont des infections sexuellement transmissibles (IST). Parmi plus de 100 sous-types dont 13 d'entre eux ont un pouvoir oncogène, certains (16, 18) favorisent la survenue de cancers, en particulier du col de l'utérus (voir le chapitre « Infections tropicales et cancers »). La vaccination contre les HPV est encore peu répandue dans les pays en développement (PED).

1. Épidémiologie

- Le réservoir est uniquement humain. Les hommes et les femmes ayant des lésions ou étant des porteurs latents sont contaminants au moment des réactivations du virus.
- La transmission se fait de façon verticale (mère-enfant), par contact direct non sexuels entre humains, par le sol ou des objets contaminés et surtout par voie hétéro- ou homosexuelle. La plupart des personnes sont contaminées au début de leur vie sexuelle. La probabilité de transmission d'HPV 16 est de 0,6 par rapport sexuel. Les atteintes vénériennes dues aux HPV représentent la principale cause d'IST (voir le chapitre « Epidémiologie des IST »). Les verrues se transmettent entre humains ou par auto-inoculation d'un point à un autre du corps.
- L'immunodépression (VIH) favorise les lésions multiples, volumineuses et extensives. Les lésions dues aux HPV favorisent l'acquisition du VIH et elles sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH et se développent plus rapidement, justifiant un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (CCU) et du cancer de l'anus sur ce terrain (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).
- Les HPV sont cosmopolites. La prévalence générale de l'infection est plus importante dans les PED (15 %) qu'en Occident (10 %). Les jeunes femmes sont surtout atteintes mais l'infection est souvent transitoire chez elles. Après 35 ans, environ 10 % des femmes conservent les HPV sous forme latente, 1 sur 20 faisant un CCU. Dans les PED, l'infection du col est précoce chez les filles ; la prévalence des HPV diminue avec l'âge.
- Le risque de CCU augmente avec la durée d'infection par les HPV.
- Soixante-dix pour cent des CCU sont attribués aux HPV 16 et 18, 20 % aux autres types d'HPV.
- Quatre-vingt-six pour cent des 560 000 CCU répertoriés dans le monde chaque année surviennent dans les PED. En 2012, quelque 270 000 femmes sont décédées d'un CCU soit 7,5% des tous les décès féminins par cancer ; 85% de ces décès sont survenus dans les PED. Le cancer du col est le troisième cancer de la femme dans le monde mais le premier en Amérique latine, dans les Caraïbes et dans la plupart des pays d'Afrique Noire, d'Asie du Sud et de Mélanésie (figure 1) ; 6 à 7 % des femmes d'Amérique Latine ont un risque de contracter un CCU durant leur vie. Les facteurs de risque du CCU sont les premiers rapports sexuels précoces, des partenaires sexuels multiples, le tabac, l'immunodépression.

Figure 1. Incidence mondiale du cancer du col utérin (d'après GLOBOCAN 2008)



2. Physiopathologie

- Les HPV infectent les kératinocytes et les cellules épithéliales, leur prolifération provoque des lésions bourgeonnantes (papillomes).
- Certains sérotypes, dont 16 et 18, sont capables d'induire des cancers : l'ADN des HPV dérégule les mécanismes de contrôle des gènes suppresseur du cancer. Une dysplasie et un cancer *in situ* précèdent le carcinome.

3. Clinique

3.1. Verrues vulgaires

- Il s'agit de papules kératosiques, bourgeonnantes, rugueuses, uniques ou multiples, parfois confluentes.
- Bénignes, elles régressant spontanément dans 2/3 des cas (photos 1 et 2).
- Elles siègent surtout aux mains, autour des ongles. Les verrues multiples de jambes sont fréquentes en milieu rural chez les enfants et les jeunes adultes, favorisées par les plaies traumatiques fréquentes à ce niveau.
- Les verrues planes, moins fréquentes, siègent surtout au niveau du dos des mains et du visage ; elles sont de couleur brune ou identique à celle de la peau voisine (photo 3).

Photo 1. Verrues vulgaires des doigts



Photo 2. Verrues profuses des doigts



Photo 3. Verrues planes
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



3.2. Verrues plantaires

Elles sont uniques ou en petit nombre, hyperkératosiques, ponctuées de points noirs et douloureuses (myrmécie) ou forment des placards hyperkératosiques aux points de pression à différencier d'un cal plantaire de la marche nu pied ou du traumatisme des chaussures (photo 4).

Photo 4. Verrue plantaire



3.3. Condylomes acuminés

- Ces végétations vénériennes ou « crêtes de coq » touchent les organes génitaux, surtout le gland, le prépuce et la vulve ainsi que l'anus (photos 5, 6 et 7). Elles peuvent envahir l'urètre et le vagin (photo 8).
- Au niveau du col, elles sont le plus souvent infracliniques, planes, révélées par la colposcopie et l'application d'une solution d'acide acétique qui blanchit la zone atteinte. Elles sont particulièrement florides au moment de la grossesse et au cours de l'infection par les VIH-SIDA, pouvant entraîner une gêne mécanique.

Photo 5. Condylome de la vulve

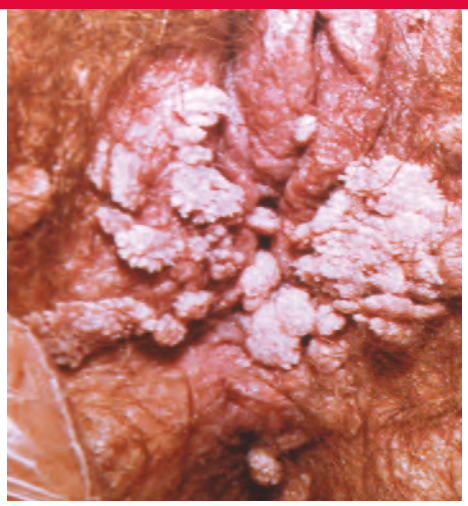


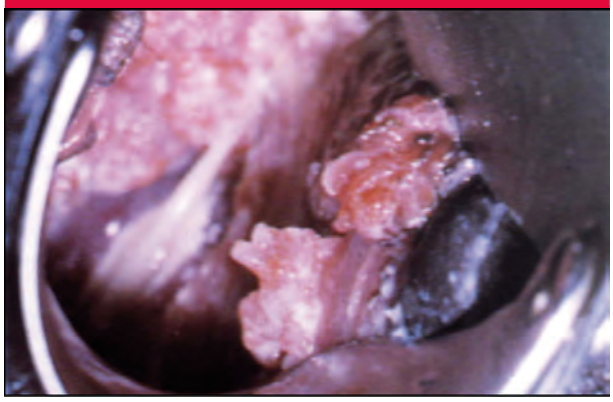
Photo 6. Condylome du gland et du prépuce



Photo 7. Condylome de l'anus



Photo 8. Condylomes vaginaux (SIDA)



La découverte de condylomes au niveau cutané doit en faire rechercher d'autres au niveau muqueux par un examen complet des organes génitaux, de la bouche et du canal anal.

3.4. Papillomatose laryngée

Elle touche surtout le nouveau-né contaminé au moment de l'accouchement par une mère porteuse de condylomes et parfois l'adulte. L'extension laryngo-trachéale peut entraîner une dyspnée.

3.5. Hyperplasie épithélioïde focale

Fréquente en Amérique Latine, elle se manifeste par de multiples lésions papulo-nodulaires orales persistant des années, sans diffusion ni cancérisation.

3.6. Cancer du col utérin

L'infection persistante par HPV 16 et 18 induit une dysplasie évoluant vers un cancer *in situ*, intra épithélial, puis un CCU. Le taux de létalité du CCU est de 40 à 55 % en Amérique Latine et en Asie du Sud et de 80 % en Afrique *versus* 20 % en Suisse. Le CCU peut être suspecté devant des saignements irréguliers, post coïtaux et une pesanteur pelvienne.

3.7. Autres cancers induits par des HPV

Environ 20 % des cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité orale et de l'oropharynx sont dus à des HPV surtout aux types 16 et 18 ; 80 % des cancers de l'anus sont attribués aux HPV et 90 % des cancers du cou sont liés à une infection par HPV 16.

4. Diagnostic

- Le diagnostic des verrues et des condylomes est clinique. Une confusion est possible avec la tuberculose verruqueuse, la maladie de Bowen, des condylomes de syphilis secondaire, les molluscum contagiosum, la bilharziose cutanée et le granulome inguinal. L'anatomopathologie n'est utile qu'en cas de suspicion de lésion cancéreuse.
- Le diagnostic des dysplasies et du CCU se fait par le repérage des lésions suspectes (acide acétique, iode), le frottis cervical évaluant en cytologie (coloration de Papanicolaou) le degré de dysplasie, et la biopsie en cas de suspicion de cancer. Cette stratégie de dépistage nécessite des cytologistes entraînés. Pour contourner ce problème, des programmes de MSF dépistent le CCU par la recherche directe par PCR d'HPV à haut risque sur prélèvement vaginal.
- La découverte de condylomes vénériens fait rechercher chez le patient et ses partenaires sexuels une autre IST et pratiquer un test de dépistage du VIH.

5. Traitement. Évolution

- **Lésions cutanées** : application de préparations d'acide salicylique quotidiennes avec occlusion par un pansement ou cryothérapie à l'azote liquide en plusieurs séances espacées de 3 semaines.
- **Lésions muqueuses** : électrocoagulation, cryothérapie, ablation chirurgicale, applications hebdomadaires de podophylline de 10 à 25 % avec un temps d'application croissant de 2 à 6 heures ou de podophyllotoxine 2 fois/jour en cures de 3 jours/semaine durant 5 semaines ou d'imiquimod à 5 %. Lorsque les lésions sont diagnostiquées a un stade invasif, le traitement repose sur l'hystérectomie et les traitements complémentaires comme la radiothérapie, difficilement accessibles dans les PED, ce qui rend mauvais le pronostic des CCU pris en charge tardivement.
- Aucun antiviral n'est efficace.

6. Prévention

Des stratégies de prévention de l'infection par la circoncision, le port de préservatif, la mise en garde contre le tabagisme et l'encouragement à un début plus tardif de la vie sexuelle sont encouragées.

- Le dépistage est essentiel pour permettre un traitement le plus précoce possible des lésions cancéreuses. Il repose sur l'inspection visuelle à l'aide d'acide acétique et sur le frottis. Des nouvelles stratégies de dépistage basées sur la recherche d'HPV à haut risque, plus reproductibles mais plus coûteuses sont en train d'être développées. Les femmes en activité sexuelle devraient bénéficier d'un dépistage du CCU à partir de l'age de 30 ans.
- Vaccination contre le cancer du col et les autres cancers dus à HPV 16 et 18 :

- deux vaccins en 3 doses sur 6 mois, bien tolérés, sont commercialisés et protègent contre les HPV 16 et 18 au moins 5 ans ;
- cette vaccination, onéreuse, prévient 70 % des cancers du col et se généralise chez les jeunes filles dans les pays disposant d'un système d'assurance maladie ;
- dans les PED, la vaccination se développe grâce aux efforts de l'OMS et de l'alliance GAVI (voir le chapitre « Priorités en infectiologie tropicale »). Les laboratoires producteurs ont fourni des doses de vaccin au prix de 13US$ à l'Organisation Pan Américaine de Santé (PAHO) et, depuis 2011, GAVI dispose de vaccins au prix de 4.5US$/dose soit une réduction de 67 % du prix public pratiqué au Nord ;
- l'OMS recommande la vaccination des filles de 9 à 13 ans, intégrée aux programmes nationaux d'immunisation ; l'objectif est de vacciner 30 millions de filles pour 2020. Le Kenya, le Rwanda ainsi que des pays de l'Asie du Sud Est ont intégrés des programmes de vaccinations de filles scolarisées.
- des projets pilotes sont en cours dans les PED afin d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité de la vaccination contre les HPV.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS :
www.who.int

Alliance GAVI :
www.gavialliance.org

PAHO :
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3595&Itemid=3637

Incidence mondiale du cancer du col :
http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp

Arboviroses

Les arbovirus (arthropod-borne virus) sont des virus à ARN capables de se multiplier alternativement dans des cellules de vertébrés (hommes, singes, bétail, oiseaux) et d'arthropodes hématophages (moustiques, culicoïdes, phlébotomes, tiques) (tableau 1).

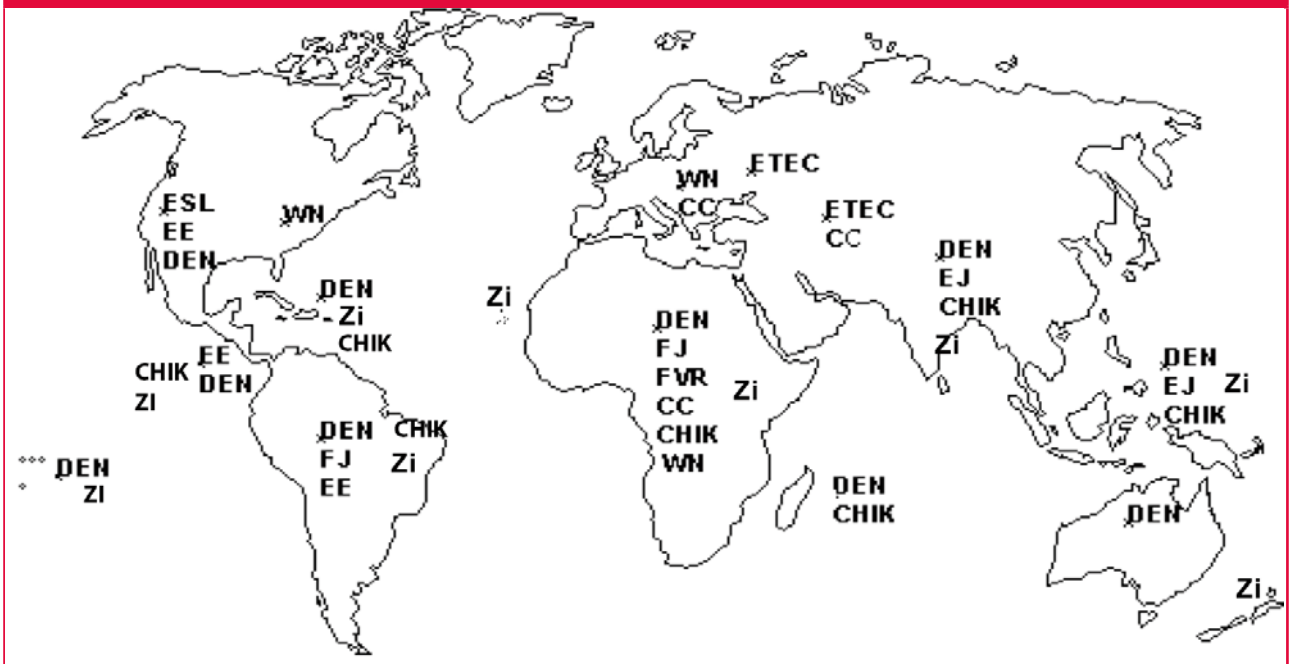
Tableau 1. Principales arboviroses tropicales

Famille	Genre	Arboviroses
Flaviviridae	Flavivirus	Dengue (M)
		Fièvre jaune (M)
		Encéphalite japonaise (M)
		West Nile (M, T)
		Encéphalite Saint Louis (M)
		Fièvre de la forêt de Kyasanur (T)
		Zika (M)
		Sepik (M)
		Koutango (T)
Bunyaviridae	Nairovirus	Crimée-Congo (T)
	Phlébovirus	Fièvre de la vallée du Rift (P)
		Fièvre à phlébotomes (P)
	Bunyavirus	Bunyamwera (M)
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya (M)
		O'Nyong Nyong (M)
		Sindbis (M)
		Mayaro (M)
		Ross River (M)
		Encéphalites équines Est, Ouest, du Venezuela (M)
Reoviridae	Orbivirus	Orungo (M)
Transmission par des moustiques (M), des phlébotomes (P), des tiques (T)		

1. Épidémiologie

- Plus de 500 arbovirus sont répertoriés dont 150 ont un intérêt médical ou vétérinaire.
- La plupart des arboviroses sont tropicales ou subtropicales. Leur répartition est fonction de celle des vecteurs et des animaux réservoirs (figure 1).

Figure 1. Répartition des principales arboviroses



CC : Crimée-Congo ; CHIK : Chikungunya ; DEN : dengue ; EE : encéphalites équines
EJ : encéphalite japonaise ; ESL : encéphalite Saint Louis
ETEC : encéphalite à tiques d'Europe centrale ; FJ : fièvre jaune
FVR : fièvre de la vallée du Rift ; WN : West Nile ; Zi : Zika

- La majorité des arboviroses sont des zoonoses touchant les singes (fièvre jaune), le porc (encéphalite japonaise), les bovins (fièvre de la Vallée du Rift) ou les oiseaux (West Nile). L'homme n'est alors infecté qu'accidentellement par le vecteur. Certaines, comme la dengue ou la fièvre O'Nyong Nyong, ne concernent que les humains, d'autres peuvent se transmettre aussi par contact ou inhalation (fièvre hémorragique Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift). Un donneur de sang en phase virémique peut transmettre une arbovirose par son don. La transmission materno-fœtale est aussi possible (dengue, Chikungunya, Zika…).
- On note une augmentation des arboviroses dans le monde depuis 30 ans (maladies émergentes ou réémergentes), en particulier de la dengue, du Chikungunya et récemment du virus Zika par modifications écologiques des cycles virus-vecteur-vertébré, accroissement de la population urbaine exposée à *Aedes aegypti* (photo 1) ou à *Ae. albopictus*, accroissement des voyages et des transports internationaux, des migrants et des réfugiés et du fait de difficultés dans les programmes de lutte et de vaccination. Le réchauffement climatique est aussi incriminé.

Photo 1. Aedes prenant son repas de sang (OMS)



- L'évolution génétique des arbovirus et des vecteurs explique aussi parfois l'évolution des tableaux cliniques et l'acquisition de nouvelles compétences de vecteurs.

2. Physiopathologie

À la phase virémique initiale, brève, correspond une libération de cytokines (IL, TNF…) responsable de la fièvre et du syndrome grippal, puis survient rapidement des manifestations cliniques spécifiques. Selon leurs tropismes particuliers, les arbovirus entraînent différentes atteintes systémiques et viscérales : hépatiques, rénales, neurologiques, cardiaques, médullaires, articulaires, troubles de la coagulation. La production d'anticorps neutralisants est la réponse immune la plus efficace pour contrôler l'infection.

3. Clinique

Dans la majorité des cas, les arboviroses sont asymptomatiques comme en attestent les enquêtes sérologiques en zone d'endémie et la mesure des taux d'attaque en période épidémique. Les arboviroses sont responsables de trois grands syndromes cliniques associés à la fièvre et non exclusifs (tableau 2). Ainsi la dengue peut se présenter comme un syndrome algique, méningo-encéphalitique, hémorragique ou de choc hypovolémique (fuite capillaire). Certaines arboviroses sont aussi des fièvres éruptives (dengue, Chikungunya, West Nile, Zika, Mayaro). Les algies sont surtout des céphalées, des myalgies et des arthralgies, voire des arthrites (Chikungunya, O'Nyong Nyong, Zika, Ross River, Sindbis). La fièvre jaune entraîne typiquement une hépato-néphrite. Les hépatites sont fréquentes (simple élévation asymptomatique des transaminases, ictère bénin ou hépatite fulminante mortelle) et posent un problème de diagnostic différentiel avec les hépatites virales alphabétiques et les autres causes d'ictère fébrile tropical (tableau 3).

Tableau 2. Principaux syndromes dus aux arboviroses

Syndrome algique	Syndrome hémorragique	Syndrome méningo-encéphalitique
Dengue	Crimée Congo	Encéphalite japonaise
Chikungunya	Dengue	Encéphalite Saint Louis
Zika	Kyasanur	Encéphalites équines
Mayaro	Fièvre de la Vallée du Rift	West Nile
O'Nyong Nyong		Fièvre de la Vallée du Rift
Ross River		Rarement : dengue et Chikungunya
Hépato-néphrite : fièvre jaune		

4. Diagnostic

Le diagnostic biologique est surtout utile devant des cas isolés de fièvre (tableau 3), en début d'épidémie et pour la surveillance des arboviroses. La diversité des virus en cause justifie l'envoi des prélèvements dans un laboratoire de référence en précisant le lieu présumé de la transmission, le syndrome observé (tableau 2) et sa chronologie afin d'adapter les techniques à l'épidémiologie et à la clinique. Pour le transport et l'examen des prélèvements, des mesures de sécurité sont à respecter, surtout en cas de suspicion de fièvre hémorragique.

Tableau 3. Diagnostic différentiel d'une arbovirose	
Autres arboviroses	Hépatites toxiques et médicamenteuses
Paludisme	Grippe
Infections à *Filoviridae/Arenaviridae* (fièvres hémorragiques)	Primo-infection VIH
Infection à *Hantaviridæ*	Viroses éruptives (rougeole, rubéole…)
Hépatites virales alphabétiques (A B C E)	Leptospirose
Hépatites virales non alphabétiques (EBV CMV)	Borrélioses
Infections à virus Nipah et Hendra	Rickettsioses
	Fièvre typhoïde

4.1. Isolement du virus dans le sang et le sérum

- Il permet la certitude du diagnostic mais n'est possible que durant les 3 à 5 premiers jours de l'infection (virémie) : inoculation au cerveau de souriceau nouveau-né, à des lignées cellulaires continues de vertébrés (singe, Véro) ou de moustiques ou bien à des moustiques d'élevage ; identification secondaire par IHA, ELISA, IF, PCR, hybridation, microscopie électronique.
- Contraintes : thermosensible ; acheminement rapide au laboratoire nécessaire, au froid (- 70 °C) ; laboratoire spécialisé, délai de plusieurs jours pour l'obtention des résultats.

4.2. Amplification génique (RT-PCR)

Sensible, spécifique, rapide, non thermosensible, positive surtout pendant la phase virémique jusqu'à 10 jours dans les urines après le début des signes pour le virus Zika.

4.3. Détection des antigènes viraux

Ag libres ou complexés aux IgM spécifiques : disponible pour quelques arboviroses dont la dengue, rapide mais utilisable seulement à la phase virémique et thermosensible.

4.4 Sérologies

- Contraintes : positivité retardée, nécessité de 2 prélèvements espacés d'au moins 7 à 10 jours ; l'augmentation de 4 fois du titre d'anticorps spécifiques permet le diagnostic sérologique de l'arbovirose.
- Sérologies classiques : IHA et FC ; les réactions sérologiques croisées entre arboviroses sont fréquentes.
- Séroneutralisation (réduction de plage) : très spécifique mais effectuée uniquement en laboratoire spécialisé (cultures cellulaires), utile en cas de suspicion de réactions croisées.
- Détection des IgM spécifiques (ELISA) : méthode rapide (4 h), spécifique de groupe et sensible, praticable sur un seul prélèvement (adaptée au terrain) mais positive qu'en fin de 1re semaine de la maladie. La présence d'IgM sur un seul prélèvement est évocatrice d'une infection récente mais les IgM peuvent persister au delà de la saison de transmission et perturber le diagnostic. Des faux positifs peuvent se voir lors d'autres infections aiguës (paludisme, CMV…).
- Dot-ELISA : spécifique de type, rapide, adapté au terrain, positif en fin de la 1re semaine de la maladie.

4.5. Détection du virus dans le liquide céphalorachidien (LCR)

En cas d'encéphalite : PCR, antigènes viraux, souvent associés à la présence d'IgM spécifiques dans le LCR (sécrétion intrathécale).

4.6. Screening sur lame de cellules infectées

Utilisé pour la surveillance entomologique.

4.7. Histologie du foie

Pour le diagnostic uniquement *post mortem* de la fièvre jaune (risque hémorragique de la biopsie chez les malades) : la nécrose et les corps de Councilman sont évocateurs mais non spécifiques. L'immunohistochimie ou l'isolement du virus dans le foie permettent aujourd'hui un diagnostic de certitude.

4.8. Anomalies biologiques non spécifiques évocatrices

Leucopénie, lympho-monocytose, thrombopénie, élévation des transaminases, hyponatrémie.

5. Traitement

- Le traitement des arboviroses est essentiellement symptomatique : antalgiques, réhydratation, lutte contre le choc, transfusions, dialyse.
- La ribavirine n'est efficace que sur les *Bunyaviridae* (Crimée-Congo, Fièvre de la Vallée du Rift). L'interféron alpha a une efficacité discutée au cours de certaines arboviroses.

6. Prévention

6.1. Mesures antivectorielles

- Individuelles, peu efficaces contre les vecteurs à activité diurne (*Aedes* spp.) ; répulsifs contre les tiques.
- Collectives : aspersions et lutte anti-larvaire contre les vecteurs domestiques ou péri-domestiques comme *Ae. aegypti*. La démoustication des moyens de transport internationaux permet de limiter l'extension de vecteurs cosmopolites comme *Ae. albopictus*.

6.2. Surveillance entomologique

L'évaluation des densités de vecteurs et de larves selon les saisons et du taux de vecteurs infectés permet de délimiter les zones d'endémie, de prévoir la survenue d'épidémies (alerte) et de déclencher des mesures de prévention (réponse) comme la lutte antivectorielle ou la vaccination des populations à risque. Les enquêtes séro-épidémiologiques complètent ces mesures de surveillance.

6.3. Vaccination

Vaccination préventive, dans le cadre du programme élargi de vaccination dans les zones d'endémie ou en cas d'épidémie, elle concerne essentiellement la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise. Un vaccin contre les 4 sérotypes de la dengue est disponible depuis fin 2015. Son efficacité sur la réduction de la pandémie sera à évaluer lors des prochaines années.

6.4. Mesures de protection

Concernant les prélèvements, le personnel de soins et de laboratoire contre les arboviroses hautement contagieuses responsables de fièvres hémorragiques (Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift).

7. Dengue

La dengue (DEN) est la plus fréquente des arboviroses. Elle est due à un Flavivirus (*Flaviviridae*) dont il existe 4 sérotypes : DEN 1, DEN 2, DEN 3, DEN 4 n'entraînant pas d'immunité croisée. L'homme est le principal réservoir et hôte amplificateur. Les formes hémorragiques et les syndromes de choc sont responsables de la mortalité.

7.1. Épidémiologie

7.1.1. Transmission

- Elle se fait par des moustiques du genre Aedes (Stegomyia) : surtout *Ae. aegypti* (photo 1), *Ae. polynesiensis* et accessoirement *Ae. albopictus*. La transmission est interhumaine, facilitée par la forte virémie chez l'homme, par son contact étroit avec *Ae. ægypti*, endophile, pondant ses œufs dans les collections d'eaux domestiques (photo 2) et par la capacité des femelles de ce vecteur à se nourrir sur plusieurs personnes durant leur cycle gonotrophique.

  Un cycle selvatique faisant intervenir les singes est suspecté en Malaisie et en Afrique de l'Ouest, sa signification n'est pas claire.

Photo 2. Gîtes domestiques de larves d'Aedes
(OMS)

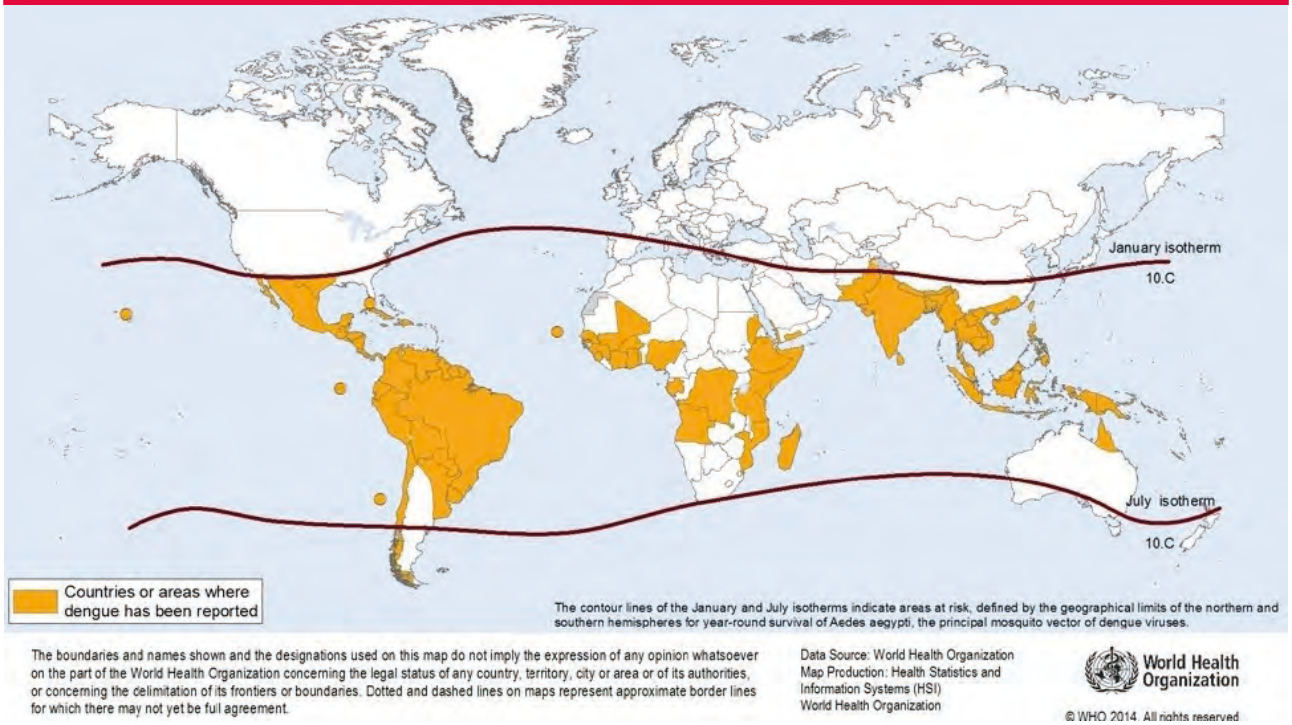


- Les cas sporadiques sont observés en zone d'endémie. Les épidémies surviennent en zone d'émergence ou de réémergence, à l'occasion de l'introduction de nouveaux sérotypes ou de la présence de populations non immunes (migrants, enfants nés après la précédente épidémie). Les taux d'attaque peuvent atteindre 80 %.
- La DEN réémerge dans le monde à l'occasion notamment de l'extension des vecteurs *Ae. aegypti* et surtout *Ae. albopictus*, du relâchement de la lutte antivectorielle, de l'accroissement de population, de l'urbanisation.

7.1.2. Répartition

La DEN est hyperendémique, touchant une centaine de pays en zone tropicale et sub-tropicale (30 °N-40 °S) ; 2,5 milliards de personnes sont exposées. Chaque année, il y aurait entre 50 à 100 millions de cas de DEN dans le monde. La DEN sévit surtout en Asie et dans le Pacifique où l'on observe des DHF et en Afrique Noire où les formes hémorragiques sont rares (figure 2). En Amérique, après une diminution des épidémies dans les années 50 à 70, attribuée à la lutte antivectorielle pour contrôler la fièvre jaune, *Ae. aegypti* a recolonisé cette région, conduisant aux épidémies de Cuba (1981 : 340 000 cas, 10 000 DHF, 158 décès) et dans la Caraïbe. Quelques cas autochtones de dengue ont été signalés en Europe ; ils risquent de se multiplier avec l'extension d'*Ae.albopictus* vers le Nord. Les DHF/DSS s'observent surtout chez l'enfant en Asie et dans le Pacifique. En Amérique, elles touchent aussi l'adulte. Elles sont rares en Afrique.

Figure 2. Répartition de la dengue 2008 OMS



7.2. Physiopathologie

- La virémie débute 3 à 7 jours après l'inoculation. Le virus gagne les ganglions et le système réticulo-endothélial où il peut persister dans les mononucléaires. L'apparition d'anticorps neutralisants met fin à la virémie et le plus souvent à la maladie.
- Secondairement peut survenir une forme hémorragique due, selon la théorie de Halstead, à des anticorps hétérologues facilitant l'infection des monocytes, consécutifs à des infections successives par des sérotypes de DEN différents et activant de façon explosive les cytokines, le complément et les facteurs de coagulation. La combinaison de sérotypes successifs, l'âge du patient, la virulence ont aussi été évoqués pour expliquer l'apparition de DEN hémorragique.
- Au cours des DEN hémorragiques, le virus diffuse dans les organes, en particulier le foie, la rate, la moelle. Les hémorragies sont dues à la thrombopénie, aux troubles fonctionnels plaquettaires, aux coagulopathies et aux anomalies endothéliales vasculaires.
- La DEN avec syndrome de choc est due essentiellement à une fuite plasmatique extravasculaire par augmentation de la perméabilité capillaire et à la libération de cytokines.
- Les rares formes avec encéphalopathie sont dues plus aux troubles métaboliques, à l'œdème cérébral, aux hémorragies ou à une insuffisance hépatocellulaire qu'à une encéphalite virale proprement dite.

7.3. Clinique

- La majorité des infections est asymptomatique ou se traduit par une fièvre indifférenciée (tableau 4), en particulier chez le jeune enfant.
- La DEN classique est bénigne et touche surtout les grands enfants et les adultes. Elle se traduit par un syndrome grippal avec des myalgies et des rachialgies importantes, une injection conjonctivale, une éruption maculeuse (photo 3) précoce dans la moitié des cas, une hépatomégalie et un signe du lacet/tourniquet positif (figure 3) traduisant la fragilité capillaire. Des signes hémorragiques mineurs sont possibles. La fièvre persiste 4 à 6 jours. Un exanthème maculo-papuleux et des adénopathies généralisées font souvent suite à l'apyrexie. Une seconde poussée de fièvre dure 2 à 3 jours et s'accompagne d'une desquamation de l'éruption. L'asthénie résiduelle est prolongée.

Photo 3. Eruption cutanée au cours de la dengue



- Certains signes cliniques précèdent souvent une dégradation clinique et une évolution vers une forme grave. Ils ont valeur d'alarme et doivent conduire à l'hospitalisation. Il s'agit de : somnolence, douleur abdominale, vomissement, hypothermie brutale, chute tensionnelle, purpura vasculaire, saignement muqueux.

Tableau 4. Classification de la dengue selon sa gravité (OMS 2009)

Dengue sans signes d'alerte (fièvre et 2 des signes suivants)	**Dengue avec signes* d'alerte** (définition de la dengue sans signes d'alerte et au moins 1 des signes suivants)	**Dengue grave** (dengue avec au moins 1 des signes suivants)
Nausées, vomissements Eruption Maux de tête, douleurs Leucopénie Signe du lacet positif	Douleur, sensibilité abdominale Vomissements persistants Accumulation liquidienne (ascite, épanchement pleural) Saignement des muqueuses Léthargie, agitation Augmentation du fois > 2 cm Augmentation de l'hématocrite avec baisse rapide des plaquette concommitante * nécessite une observation stricte et une intervention médicale	Fuite plasmatique sévère entraînant : - un choc (DSS) - une accumulation liquidienne avec détresse respiratoire Saignements importants Atteinte grave d'organes : - foie : ASAT ou ALAT ≥ 1000 - système nerveux central : altération de la conscience - défaillance cardiaque ou d'un autre organe

Figure 3. Test du lacet (ou garrot ou tourniquet)

Augmentation de la pression sanguine entre la pression systolique et la pression diastolique durant 5 minutes avec un lacet ou un tensiomètre

Test positif : **20 pétéchies ou plus par pouce² (6,25 cm²)**

- La dengue grave survient après 2 à 5 jours d'évolution d'une DEN classique : apparaissent des pétéchies, des épistaxis, des hématomes (photo 4), des hémorragies buccales et intestinales, une coagulopathie dans les formes les plus graves ; le tableau se complète éventuellement d'une hypotension, de signes de choc et d'une défaillance multiviscérale : œdème du poumon, insuffisance hépatique et rénale, encéphalopathie. La définition de la dengue de 1997 étant complexe et peu applicable, l'OMS a proposé en 2009 une nouvelle classification qui remplace les termes de «dengue fever» (DF), « dengue hemorrhagic fever » (DHF) et « dengue shock syndrome » (DSS) (tableau 4).

Photo 4. Dengue hémorragique (OMS)



- Les hépatites aiguës symptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes, en cas de réinfection ou de forme hémorragique. La survenue d'une DEN chez un patient porteur d'une hépatite chronique B s'accompagne d'une plus forte élévation des transaminases et parfois de formes fulminantes.
- Chez la femme enceinte, les avortements sont rares. En fin de grossesse, la transmission verticale est fréquente : le nouveau-né peut rester asymptomatique avec une thrombopénie isolée, développer un tableau fébrile, voire un syndrome de choc.
- La DEN est, après le paludisme, une cause fréquente de fièvre chez le voyageur (tableau 5).

Tableau 5. Dengue chez le voyageur
Risque faible (1/1 000 voyageurs) en séjour court et dans de bonnes conditions
Risque élevé en pays d'épidémie
Risque de DHF très faible sauf si le voyageur est originaire du pays visité et partiellement immun
Prévention : mesures de protection antivectorielles individuelles (répulsifs)
Déclaration obligatoire des cas en France

7.4. Diagnostic

- Cliniquement, la DEN pose un problème de diagnostic avec les autres étiologies des fièvres aiguës et avec les autres arboviroses (tableaux 2 et 3).
- La leucopénie, la thrombopénie, l'élévation des transaminases, l'hyponatrémie sont des signes biologiques évocateurs mais non spécifiques.
- Les examens virologiques sont choisis en fonction du stade de la maladie, de la cinétique du virus, des antigènes et des anticorps spécifiques (figure 4, tableau 6).
- Diagnostic au stade précoce de virémie :
  - isolement sur lignées de cellules de moustiques, technique longue et nécessitant un laboratoire spécialisé ;
  - mise en évidence de la protéine virale NS1 (Platelia® Dengue), technique précoce, spécifique, sensible, rapide et simple ;
  - RT-PCR permettant un diagnostic rapide et l'identification du sérotype en cause.
- Diagnostic au stade suivant la virémie :
  - la sérologie classique (IH) est évocatrice quand les prélèvements sont effectués durant les 4 premiers jours de la phase aiguë et 3 semaines plus tard, en objectivant une séroconversion ou une élévation des titres d'au moins 4 fois ;
  - capture des IgM par MAC-Elisa, test rapide IgG IgM en chromatographie ;
  - la présence d'IgM spécifiques dans un seul prélèvement est évocatrice en cas de dengue primaire mais ces IgM peuvent persister des semaines, voire des mois dans le sérum. Dans le cas d'une dengue secondaire, les IgM sont bas alors que les IgG augmentent considérablement.
- Les tests sérologiques peuvent aussi être pratiqués dans le LCR devant des signes d'encéphalopathie.

Figure 4. Cinétique des antigènes et anticorps spécifique de la dengue primaire

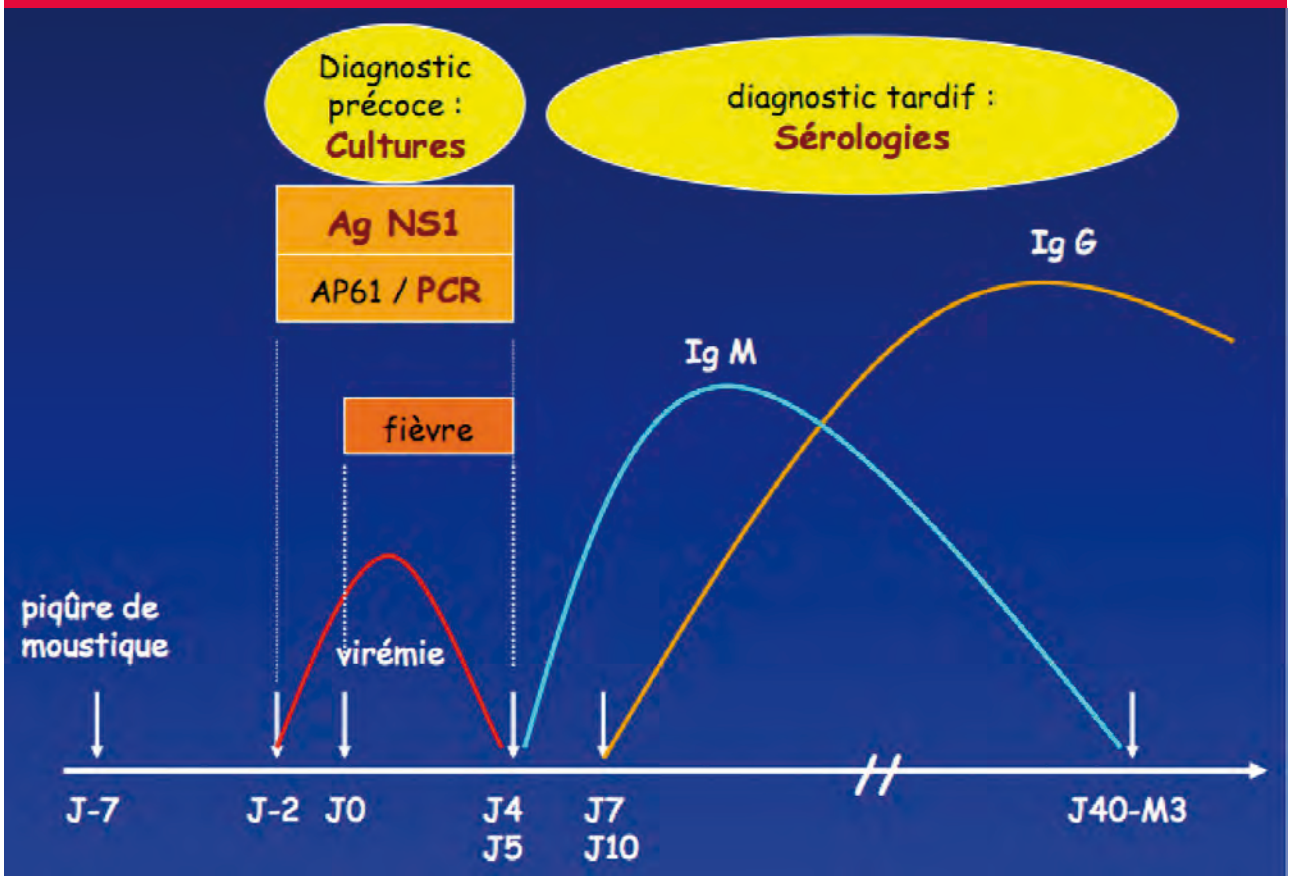


Tableau 6. Chronologie de la virémie et cinétique des anticorps spécifiques	
Virémie	2 jours avant le début de la fièvre et 5-6 jours après
Délai d'apparition des IgM (infection primaire)	5-6 jours
Délai d'apparition des IgG (infection primaire)	7-10 jours
Persistance des IgM après une infection primaire	Plusieurs semaines à plusieurs mois
Infection secondaire	IgG détectables même durant la phase aiguë et augmentent +++ en 2 semaines, IgM bas ou absents

7.5. Traitement et évolution

Les formes mineures sont traitées en ambulatoire, la dengue grave nécessite une prise en charge hospitalière, si possible en réanimation (figure 5). Le guide OMS/TDR 2013 (lien web en fin de chapitre) classe les patients en 3 groupes ayant chacun une prise en charge spécifique.

- Groupe A. patients qui peuvent être soigné à domicile : antalgiques, antipyrétiques type paracétamol en évitant les salicylés (risque hémorragique) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, réhydratation par les sels de réhydratation orale (SRO).
- Groupe B : patients qui doivent être traités à l'hôpital et groupe C : patients nécessitant un traitement urgent, à référer en réanimation : remplissage vasculaire précoce par solutés de cristalloïdes (Ringer lactate, glucose), sinon de colloïdes (dextran, gélatine, amidon) guidé par les signes cliniques et l'hématocrite. Transfusion globulaire en cas d'anémie, voire de plaquettes en cas de thrombopénie sévère. Ventilation assistée et dialyse si nécessaire.

La mortalité de la dengue hémorragique est de 0 à 2 %, si le traitement est précoce. Elle est supérieure à 10 % en cas de traitement tardif (figure 6).

Figure 5. Critères d'hospitalisation et surveillance de la DEN

- **Pas de manifestations hémorragiques et pas de signe de déshydratation :** traitement à domicile.
- **Manifestations hémorragiques ou état d'hydratation limite :** surveillance en unité de soins ambulatoires ou hospitalisation.
- **Signes d'alarme (même sans choc) ou DSS :** hospitalisation.
- **Patient traité à domicile :** instructions sur les signes d'alarme, suivi clinique régulier.
- **Patient avec manifestations hémorragiques :** dosage des plaquettes et de l'hématocrite 1 fois/j jusqu'à ce que la température soit normale pendant 1-2 j.
- **En zone épidémique :** protection antivectorielle autour du patient (chambre protégée ou moustiquaire) pendant la phase fébrile.

Figure 6. Evolution des cas de DEN 2 : épidémie cubaine de 1997 (d'après Guzman)



7.6. Prévention

- Lutte antivectorielle (voir paragraphe 6.1).
- Un vaccin recombinant vivant atténué contre les 4 sérotypes de la dengue (Dengvaxia®) est disponible depuis fin 2015. Il est destiné aux pays d'endémie. Début 2016, il était enregistré au Mexique, au Brésil et aux Philippines. L'objectif de l'OMS est de réduire de 50% la mortalité et de 25% la morbidité de la dengue d'ici 2020. Il est nécessaire que les vaccins soient tétravalents afin d'éviter le phénomène de facilitation responsable des DHF/DSS.

8. Fièvre jaune

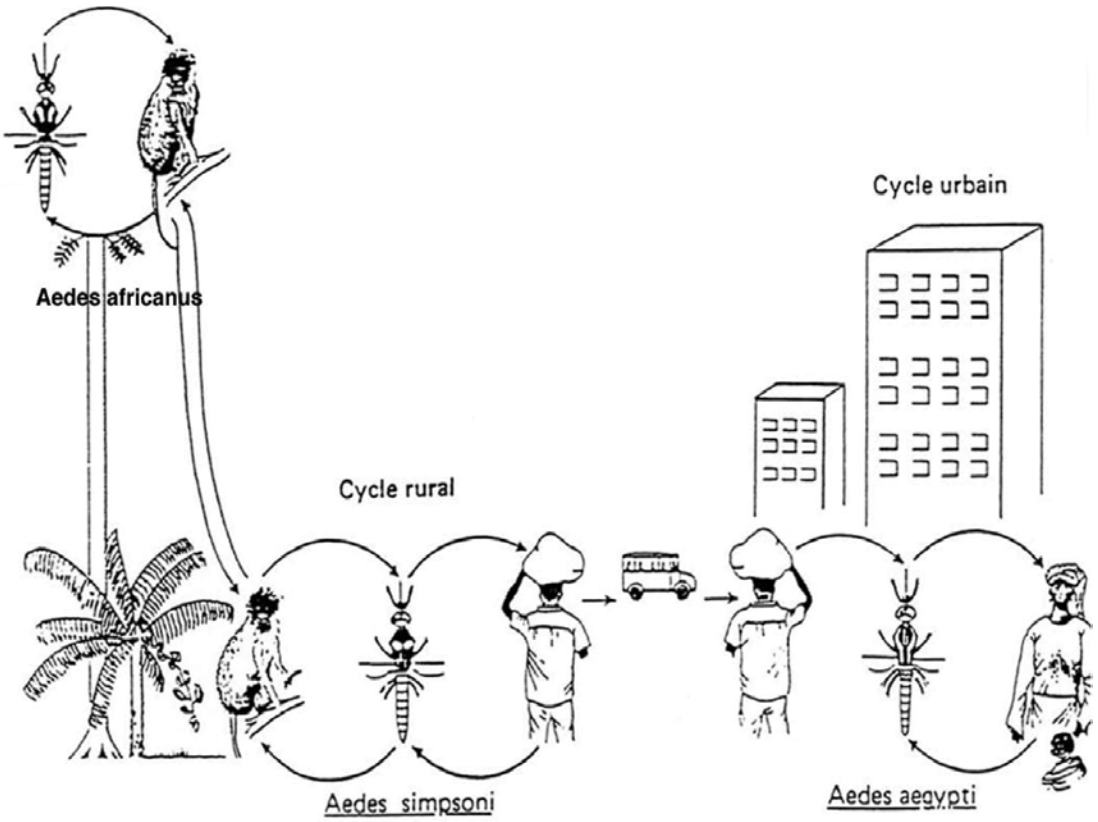
- Le virus amarile (amarillo : jaune en espagnol) est un virus à ARN comportant 4 génotypes principaux mais la maladie est cliniquement quasi-identique quel que soit le génotype. La transmission de la fièvre jaune (FJ) se fait par des moustiques du genre Aedes.
- Le virus aurait été introduit en Amérique par la traite d'esclaves d'Afrique au 16e siècle. Les épidémies africaines et américaines de FJ ont été décrites au 18e et au 19e siècle. En 1900, Walter Reed démontre l'étiologie virale et la transmission par *Ae. aegypti*. Le virus amarile est isolé en Afrique en 1927. Le cycle vectoriel selvatique et le rôle du réservoir simien sont identifiés au Brésil en 1932. Le vaccin vivant atténué est utilisé depuis 1937.
- Actuellement, les épidémies surviennent à partir du cycle enzootique dans la zone d'émergence rurale de la FJ en Afrique. En Amérique du Sud, on observe des cas sporadiques et de petites épidémies à partir du cycle enzootique forestier.

8.1. Epidémiologie

8.1.1. Transmission

- Les moustiques vecteurs sont des *Aedes* spp. en Afrique et des *Haemagoggus* spp. en Amérique du Sud. *Ae. albopictus*, largement répandu dans la ceinture intertropicale, en particulier en Asie, ne transmet pas la fièvre jaune.
- Trois cycles vectoriels sont possibles selon le biotope, la biocénose et les comportements humains :
  - Cycle primaire selvatique chez les singes (amplificateurs) *via* des moustiques (réservoirs) diurnes de la canopée (*Aedes africanus* en Afrique, *Haemagoggus* spp. et *Sabethes* spp. en Amérique du Sud). Le renouvellement de la population de singes non immuns se fait en 6-7 ans. La transmission à l'homme au contact de ces vecteurs est occasionnelle : cas sporadiques chez les personnes vivant ou travaillant en zone forestière. La majorité des cas américains sont contractés au contact de ce cycle selvatique (figure 7).
  - Transmission singe-singe, singe-homme et interhumaine du cycle rural intermédiaire en savane africaine *via* des vecteurs issus de la forêt dense et des forêts galeries en saison des pluies ainsi que par des vecteurs ruraux (*Ae. furcifer, Ae. simpsoni* en Afrique) : cas isolés et épidémies rurales (figure 7).
  - Transmission interhumaine du cycle urbain *via* des vecteurs urbains (*Ae. aegypti*) à partir d'un malade virémique introduit dans ce biotope : épidémies urbaines africaines avec autonomisation de la transmission homme-*Ae. aegypti*-homme sans intervention du réservoir simien. La transmission urbaine n'a pas été observée en Amérique du Sud depuis 1954 mais ce risque augmente avec la réinvasion de cette zone par *Ae. aegypti* depuis une vingtaine d'années et le faible taux de couverture vaccinale chez les populations côtières.
- La fièvre jaune est endémo-épidémique : les épidémies sont fonction de la densité de vecteurs (liée aux précipitations), de l'immunité de la population des singes et de l'immunité naturelle ou acquise (vaccination) de la population. Les zones à risque d'émergence d'épidémies sont celles situées à proximité du cycle selvatique, là où vit une population non immune (Sahel africain, zones péri-amazoniennes).
- La transmission verticale trans-ovarienne chez le vecteur (de l'imago femelle aux œufs) assure le maintien du virus en saison sèche pendant plusieurs mois. Cette transmission est peu efficace et doit être amplifiée par la transmission horizontale de vertébré à vertébré marquée par ses fortes virémies.
- La transmission du malade virémique au vecteur a lieu les 3-4 premiers jours de la maladie. La période d'incubation extrinsèque (temps entre l'ingestion du virus par le vecteur et sa présence dans la salive infestante) est de 7 à 17 jours. Elle est fonction de l'espèce du vecteur et de la température ambiante. Les Aedes femelles se nourrissent tous les 3 à 6 jours et n'infectent le plus souvent qu'un vertébré. Si leur repas a été interrompu prématurément, elles peuvent infecter plusieurs individus.
- La transmission par aérosol est possible au laboratoire, nécessitant le respect des mesures de confinement des prélèvements.
- Il n'y a pas de transmission interhumaine directe de la fièvre jaune.
- La transmission a lieu jusqu'à 2 300 mètres d'altitude en Amérique et à une altitude probablement supérieure en Afrique.

Figure 7. Cycles de la fièvre jaune en Afrique (d'après J.D. Gillett 1971)

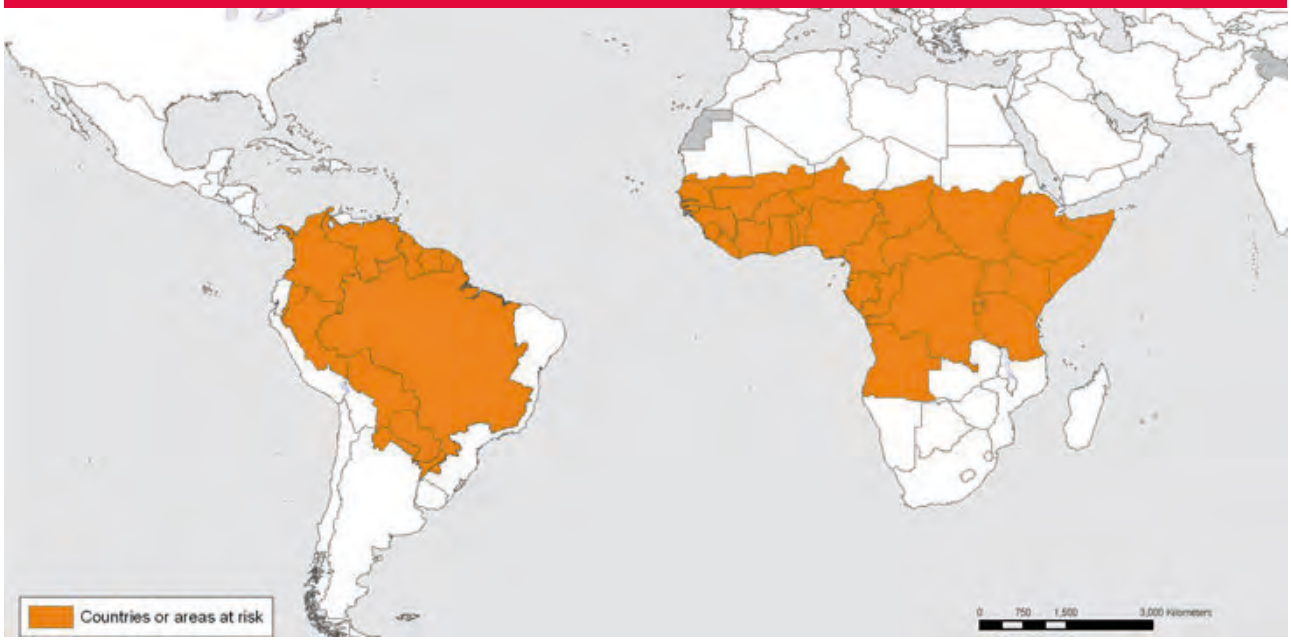


8.1.2. Répartition

La fièvre jaune touche l'Afrique subsaharienne et l'Amérique intertropicale amazonienne et ses pourtours (figure 8). Elle ne sévit pas en Asie bien que le vecteur y soit présent.

- En Afrique, l'OMS estime le nombre de cas annuels moyen à 200 000. La létalité, en moyenne de 20 %, est forte lors des épidémies en savane. Elle atteint 80 % chez les enfants de moins de 15 ans car, en zone d'endémie, la prévalence de l'immunité naturelle augmente avec l'âge. Les taux d'attaque vont de 100 à 1 000/100 000. Les épidémies débutent en saison des pluies avec un pic en début de saison sèche (densité vectorielle maximale) mais la transmission peut durer toute la saison sèche du fait de la survie d'*Ae. aegypti* dans les collections d'eau péri-domestiques.
- En Amérique du Sud, le nombre moyen de cas est de 200/an et la létalité de 65 %. Ces indices épidémiologiques y sont mieux documentés qu'en Afrique du fait de la vérification *post-mortem* des atteintes hépatiques spécifiques. Les cas sont surtout sporadiques, ils surviennent en forêt chez de jeunes adultes, surtout en période chaude et humide (janvier-mars).

Figure 8. Répartition de la fièvre jaune



8.2. Physiopathologie

- La phase initiale pseudo-grippale est due à la libération de cytokines en réponse à la virémie. Le virus se réplique dans les ganglions puis gagne le sang, les macrophages (cellules de Kuppfer), les endothéliums vasculaires et les différents organes. Les lésions prédominent dans le foie (hépatite) et les reins (albuminurie, nécrose tubulaire).
- Le syndrome hémorragique est dû à l'insuffisance hépatocellulaire, à la thrombopénie, au dysfonctionnement des plaquettes et à l'atteinte endothéliale. Les troubles neurologiques semblent plus dus aux troubles métaboliques qu'à une encéphalite virale.
- L'atteinte cardiaque se traduit par une myocardite et des troubles du rythme.
- Le choc, le coma et la mort sont les conséquences des atteintes viscérales et de la libération de cytokines.
- La guérison est due à l'efficacité des anticorps neutralisants produits durant la 1re semaine de la maladie. L'immunité naturelle persiste quasiment toute la vie.

8.3. Clinique

- Après une période d'incubation de 3 à 6 jours, apparaissent les symptômes d'une maladie dont la gravité va d'un simple syndrome grippal à l'hépatonéphrite mortelle.
- Dix à 50 % des cas sont asymptomatiques.
- La phase d'invasion est marquée par un syndrome grippal avec parfois injection conjonctivale et bradycardie (signe de Faget). Suit une apyrexie signant soit la guérison soit une rémission de quelques heures à quelques jours avant la reprise de la fièvre lors de la phase d'état. Cette phase est marquée par des céphalées, des rachialgies, des troubles digestifs, une fatigue, une somnolence puis des signes de gravité : hémorragies (purpura, *vomito negro*, épistaxis), myocardite, ictère, défaillance rénale et hépatique, acidose, choc infectieux et coma terminal.

8.4. Diagnostic

- Diagnostic différentiel devant une fièvre aiguë (tableau 3).

- Signes biologiques non spécifiques (paragraphe 4.8).
- L'analyse du liquide céphalorachidien montre un protéinorachie et une pleïocytose.
- Diagnostic virologique : RT-PCR, capture d'antigène, isolement viral les 3 premiers jours de la maladie, détection *post-mortem* du virus dans le foie par immuno-fluorescence, hybridation ou culture (paragraphe 4).

8.5. Traitement. Évolution

Le traitement est symptomatique, réhydratation, paracétamol pour les formes mineures, réanimation pour les formes graves. Aucun antiviral n'est efficace sur le virus de la FJ.

8.6. Prévention

8.6.1. Lutte antivectorielle

(paragraphe 6 et chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »)

8.6.2. Vaccination

- Le vaccin vivant, atténué, lyophilisé, thermostable est constitué de la souche 17 D Rockefeller et fabriqué par des firmes agréées par l'OMS. Ses effets secondaires et ses contre-indications sont ceux des vaccins vivants atténués (tableaux 7 et 8).
- Une seule injection SC ou IM de 0,5 ml assure un taux de protection supérieur à 95 % pendant plus de 10 ans. Suite au rapport du Groupe stratégique consultatif SAGE de 2013, l'OMS a annoncé fin 2015 qu'une seule injection de vaccin était suffisante pour assurer une protection durant toute la vie. Des modifications du Règlement sanitaire international prenant en compte le fait qu'une seule dose de vaccin suffit doivent entrer en vigueur en juin 2016.
- Le vaccin est moins immunogène chez la femme enceinte et les personnes infectées par le VIH, surtout les enfants.
- Indications en zone d'endémie : vaccination des enfants à l'âge de 9 mois en association avec vaccin rougeole dans le cadre du programme élargi de vaccination soutenu par l'initiative fièvre jaune OMS/UNICEF/GAVI et vaccination de masse en cas d'épidémie.
- Indications chez les voyageurs en fonction du niveau de risque (figures 9 et 10, tableaux 9 et 10). La liste des pays où la vaccination est nécessaire est en cours de révision par l'OMS.

Tableau 7. Effets secondaires du vaccin contre la fièvre jaune

Effets secondaires	Remarques
Réaction fébrile, céphalées, réaction locale	A partir de J5, bénignes : 0 à 42 %
Réaction allergique à l'œuf ou à la gélatine	1/116 000-1/million de doses
Encéphalite post-vaccinale (invasion virale ou auto-immune)	0,8/100 000 en population générale 1,8/100 000 chez les + de 60 ans 0,5-4/1 000 chez les - de 4 ans
Atteintes multiviscérales	Taux de létalité de 60 % 1/10 millions de doses (Brésil) 0,4/100 000 doses (voyageurs) risque x 4 chez > 60 ans (voyageurs)

Figure 9. Recommandation de vaccination FJ en Afrique (BEH 9 juin 2015 n°21-22)

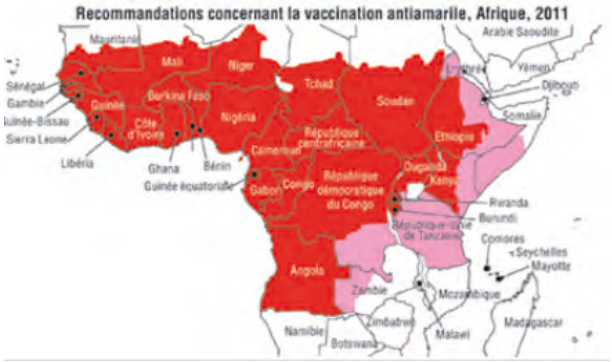


Figure 10. Recommandation de vaccination FJ en Amérique (BEH 9 juin 2015 n°21-22)



Vaccination recommandée | Vaccination généralement non recommandée* | Vaccination non recommandée

Tableau 8. Contre-indications de la vaccination contre la fièvre jaune	
Allergie à l'œuf ou à la gélatine (traces d'ovalbumine/constituant du vaccin)	Prick test (injection de 1/10 de dose puis dose totale si absence de réaction) Désensibilisation
Enfants âgés de moins de 9 mois (vaccin vivant atténué)	Vaccination possible de 6 à 9 mois en cas de fort risque d'exposition
Femmes enceintes et allaitantes (vaccin vivant atténué)	Contre-indication théorique : contamination fœtale très rare sans anomalie du fœtus Vaccination possible en cas de fort risque d'exposition Interruption de grossesse non proposée en cas de vaccination par inadvertance d'une femme enceinte
Immunodéprimés	Patients infectés par le VIH ayant moins de 200 CD4/µl, longues corticothérapies, immunosuppresseurs, chimiothérapies
Pathologie thymique	Risque de complications viscérales

Tableau 9. Pays à risque de FJ et pays exigeant la vaccination (OMS 2010)						
Pays à risque de transmission de FJ		**Pays exigeant la vaccination FJ des voyageurs en provenance de pays à risque de transmission**				**Pays exigeant la vaccination des voyageurs en provenance de tous les pays**
Angola	Guyana	Afghanistan	Erythrée	Maldives	Réunion	Angola
Argentine Ethiopie	Guyane française	Afrique du Sud	Ethiopie	Malte	Ste Hélène	Bénin
Bénin Gabon	Kenya	Albanie	Fidji	Martinique	Ste Lucie	Burkina
Bolivie	Libéria	Algérie	Gambie	Maurice	St Kitts-Nevis	Burundi
Brésil	Mali	Anguillla	Grenade	Mauritanie	St Vincent Gren.	Cameroun
Burkina Faso	Mauritanie	Antigua-Barb.	Guadeloupe	Montserrat	Samoa	Congo
Burundi	Niger	Antilles néerl.	Guatemala	Mozambique	Sénégal	Côte d'Ivoire
Cameroun	Nigeria	Arabie saoud.	Guinée	Myanmar	Seychelles	Gabon
Colombie	Ouganda	Australie	Guinée équatoriale	Namibie	Singapour	Ghana
Congo	Panama	Bahamas	Guyana	Nauru	Somalie	Guinée-Bissau
Côte d'Ivoire	Paraguay	Barhein	Haïti	Népal	Soudan	Guyane française
Equateur	Pérou	Bangladesh	Honduras	N. Calédonie	Sri Lanka	Libéria
Ethiopie	RCA	Barbade	Salomon	Nicaragua	Suriname	Mali
Gabon	RDC	Belize	Inde	Nigeria	Swaziland	Niger
Gambie	Rwanda	Bhoutan	Indonésie	Nioué	Tchad	RCA
Ghana	Sénégal	Bolivie	Iran	Oman	Thaïlande	RDC
Guinée	Sierra Leone	Botswana	Irak	Ouganda	Timor-Leste	Rwanda
Guinée-Bissau	Soudan	Brunei	Libye	Pakistan	Trinité-Tobago	Sao Tomé
Guinée équatoriale	Suriname	Cambodge	Jamaïque	Panama	Tunisie	Sierra Leone
	Tchad	Cap-Vert	Jordanie	Papouasie NG	Uruguay	Togo
	Togo	Chine	Kasakhstan	Paraguay	Viet Nam	
	Trinité	Christmas	Kenya	Philippines	Yémen	
	Venezuela	Costa Rica	Kiribati	Pitcairn	Zimbabwe	
		Djibouti	Lesotho	Rep A. Syrie		
		Dominique	Liban	RDP Laos		
		Equateur	Madagascar	RPD Corée		
		Egypte	Malawi	RPD Corée		
		El Salvador	Malaisie	RU Tanzanie		

Tableau 10. Vaccination des voyageurs contre la fièvre jaune
Vaccination dans un centre de vaccination internationale (CVI) agréé
Délivrance d'un carnet de vaccination international
Validité à partir de J10 après la primo-vaccination et durant 10 ans*, validité immédiate après chaque revaccination
Respect des contre-indications
Vaccination des personnes de plus de 60 ans que s'il existe un risque avéré de FJ (figures 9 et 10)
Certificat médical en cas de contre-indication
Conseil de mesures individuelles de protection antivectorielle : répulsifs le jour et en début de soirée (*Aedes* diurnes)
Les cas de FJ sont exceptionnels chez les voyageurs

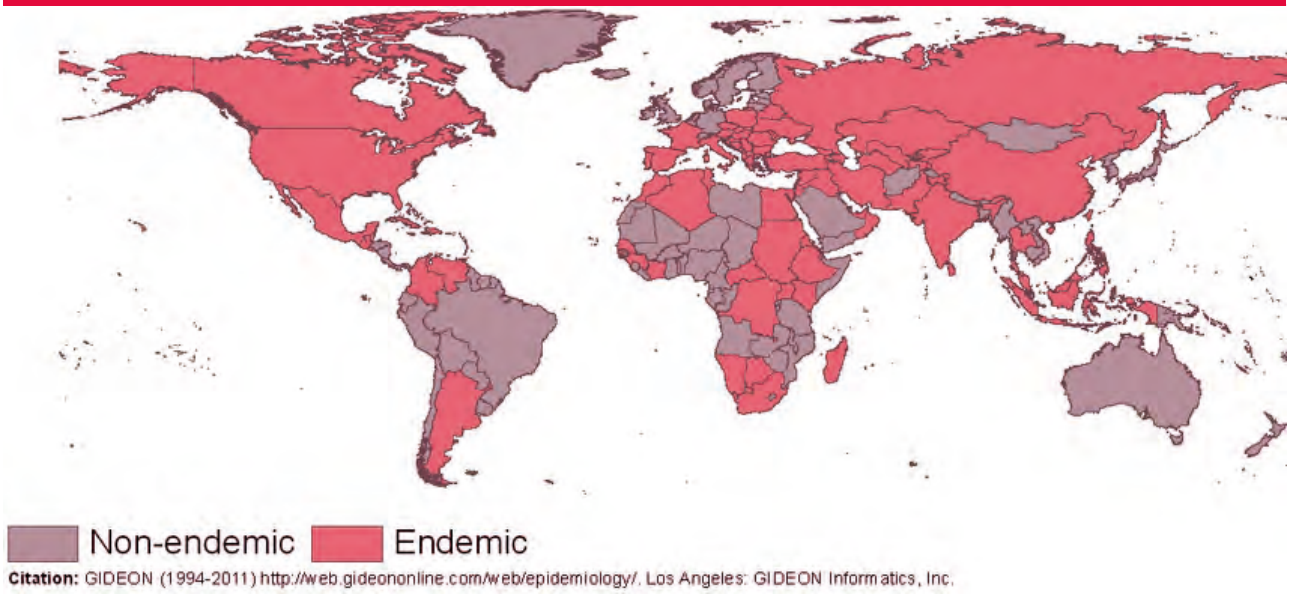
* : selon la réglementation en vigueur en 2015. La validité devrait être à l'avenir prolongée «à vie» selon les recommandations de l'OMS et les décisions nationales.

9. Autres arboviroses tropicales

9.1. Fièvre/encéphalite West Nile

- Le virus West Nile (WN), virus du Nil occidental, est un Flavivirus (*Flaviviridae*) isolé en 1937 en Ouganda. Les réservoirs et hôtes amplificateurs sont des oiseaux sauvages. La transmission est assurée par des Culex (complexe *Culex pipiens*). Les chevaux et l'homme peuvent être infectés par ce vecteur mais la faible virémie chez eux ne permet pas qu'ils l'infectent à leur tour (impasse épidémiologique). La transmission verticale est possible chez les Culex. Des transmissions par la transfusion sanguine ont été rapportées.
- Cette arbovirose est en expansion. Sa distribution couvre tous les continents sauf l'Antarctique, surtout l'Europe du Sud et Centrale, la Russie et, depuis 1999, les Etats Unis. En milieu tropical et subtropical, cette arboviroses touche l'Afrique, le Proche et le Moyen-Orient (figure 11).
- Les virus WN ont un tropisme pour le système nerveux où ils prolifèrent dans les neurones et les cellules gliales, entraînant une réponse immune cytotoxique contre les cellules infectées, une inflammation périvasculaire et des nodules de la microglie.
- La maladie est soit une fièvre pseudo-grippale, éruptive dans la moitié des cas, soit une affection neurologique fébrile se traduisant par une méningite, une myélite ou une méningo-encéphalite grave.
- Le diagnostic repose sur les tests sérologiques des arbovirus (voir paragraphe 4) en particulier la détection d'IgM en ELISA dans le sérum et le LCR, l'IH et la séro- neutralisation (en comparant deux sérums à J4 et durant la période de convalescence), la PCR et la culture en phase virémique (2 jours avant et 4 jours après le début de la maladie). Les IgM sériques spécifiques persistent pendant plus d'un an. Le virus est rarement identifié dans le LCR.
- Le traitement est symptomatique, la ribavirine et l'interféron alpha ont peu d'effet sur la mortalité. Un quart des cas d'encéphalite est mortel.
- La prévention repose sur la lutte antivectorielle (voir paragraphe 6.1) et la protection individuelle : répulsifs, limitation de l'exposition en dehors des habitation. Des vaccins inactivés et ADN sont utilisés chez les chevaux. Il n'y a pas de vaccin adapté à l'usage médical.

Figure 11. Répartition de la fièvre West Nile



9.2. Chikungunya

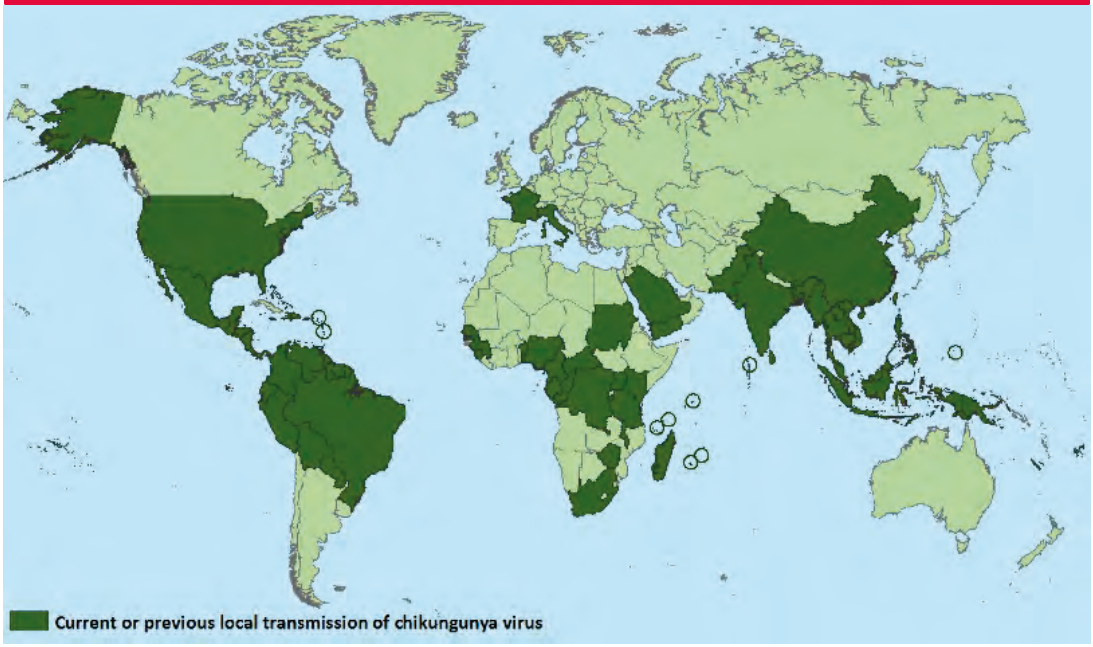
Le virus Chikungunya (CHIK) est un Alphavirus (*Togaviridae*) transmis par des Aedes (*Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*) isolé initialement en Tanzanie en 1953, responsable d'une fièvre aiguë, souvent éruptive, et accompagnée d'arthralgies sévères.

- Un cycle enzootique selvatique faisant intervenir des singes et des moustiques de forêt intéresse presque toute l'Afrique ; en Asie du Sud-Est, le cycle est entretenu par des moustiques péridomestiques et l'homme.
- *Aedes albopictus* est devenu ces dernières années un vecteur redoutablement efficace du fait d'une mutation virale. Ainsi l'arrivée de voyageurs infectés dans une zone où ce moustique est présent risque de déclencher une épidémie.
- La zone d'endémie couvre l'Afrique, l'Océan Indien, l'Inde et l'Asie du Sud-Est (figure 12). La prévalence réelle des fièvres dues au virus CHIK est mal connue, faute de laboratoires de référence dans de nombreux pays tropicaux et de la confusion fréquente avec la dengue du fait de la similarité des symptômes (fièvre algique), de la transmission par les mêmes vecteurs et de la superposition des aires de répartition. Les dernières épidémies sont celle partie d'Afrique de l'est (Kenya) en 2004, vers les îles de l'ouest de l'Océan Indien en 2005-2006 : Comores, Réunion (300 000 cas et taux d'attaque dépassant 35 %, majoritairement transmise par *Ae. albopictus*), Madagascar et l'épidémie sévissant en Inde depuis 2006 (au moins 1 à 2 millions de cas), due à *Ae. albopictus* et à *Ae. aegypti*. De nombreuses épidémies ont été décrites à travers le monde depuis lors.
- La maladie se traduit par une fièvre algique dengue-like (« la maladie qui brise les os ») marquée par des arthralgies sévères et prolongées et des ténosynovites. Des éruptions maculo-papuleuses ou bulleuses (nourrissons) ont été décrites lors de l'épidémie à la Réunion en 2005. Des cas graves d'hépatite, d'encéphalite et de chocs ont été signalés lors des dernières épidémies. Des encéphalites ont aussi été observées chez des nouveau-nés de mères virémiques au moment de l'accouchement. L'influence du terrain sur le taux de létalité a été bien identifiée à la Réunion (228 décès de causes directes ou indirectes) : gravité chez les personnes âgées, les patients diabétiques, alcooliques, cardiaques ou porteurs d'une maladie chronique du foie. Des formes chroniques suivant la primo infection sont trés invalidantes.
- Le diagnostic biologique est utile pour différencier le CHIK de la dengue : RT-PCR pendant la virémie (J1-J7), sérologie ELISA IgM après J7. Les réactions croisées avec les autres alphavirus sont fréquentes.
- Le traitement n'est que symptomatique : antalgique, antipyrétiques. Un surdosage en paracétamol participe à l'atteinte hépatique, les AINS pourraient avoir un rôle aggravant, l'utilisation d'une corticothérapie systémique doit être prudente au cours d'arthralgies invalidantes prolongées. Le recours à une prescription

spécialisée au méthotrexate ou à des biothérapies doit être discuté en cas d'évolution vers un rhumatisme inflammatoire chronique.

- Un vaccin vivant atténué est en cours d'évaluation.

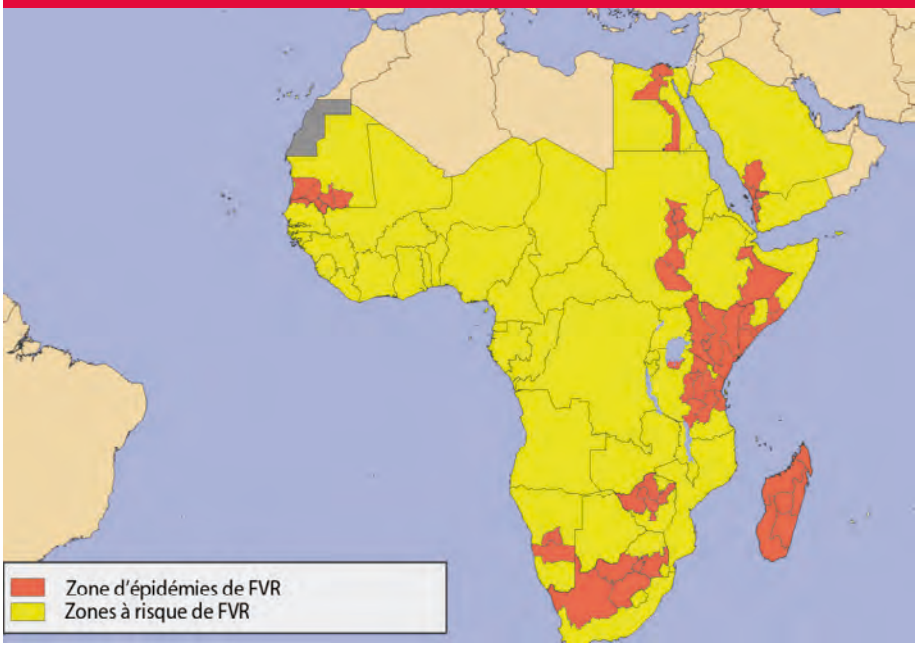
Figure 12. Zones où des cas de Chikungunya ont été rapportés (cas importés exclus) CDC 2015



9.3. Fièvre de la Vallée du Rift

- La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est due à un Phlebovirus (*Bunyaviridae*) découvert en 1930 en Afrique de l'Est. Des animaux sauvages (buffles) en sont probablement le réservoir. Le cheptel (bovins, ovins, caprins) assure l'amplification virale. La transmission fait intervenir plusieurs espèces de vecteurs (Aedes, Culex, accessoirement simulies, Culicoïdes, Anophèles).
- De petites épizooties s'observent chez le bétail, surtout en saison humide avec des avortements et une forte mortalité par atteinte hépatique et rénale, en particulier chez les moutons. Les cas observés chez les chameaux sont mieux tolérés. Les cas sporadiques ou les petites épidémies humaines touchent surtout les éleveurs, les vétérinaires, les employés d'abattoir et les bouchers contaminés par aérosol et contact direct. La contamination interhumaine directe n'est pas signalée.
- La FVR est en extension. Elle a été initialement observée au Kenya et en Tanzanie puis en Afrique du Sud, au Soudan, en Egypte, en Arabie Saoudite et en Mauritanie (épidémie de Rosso en 1987 : 120 décès) (figure 13).
- En dehors des formes inapparentes et pseudogrippales bénignes, la FVR peut être responsable de formes graves : méningo-encéphalite, signes hémorragiques, hépatite, rétinite aiguë avec cécité, mort dans 10 à 20 % des cas.
- Le diagnostic repose sur les méthodes de détection des IgM et d'antigènes, sur la PCR et la culture propres aux arboviroses (paragraphe 4).
- Le traitement est surtout symptomatique, la ribavirine a une activité antivirale prouvée.
- Des vaccins vivants atténués ou inactivés sont utilisés chez le bétail. Un vaccin inactivé en 3 doses (J0, J7, J28, rappel à M12) est utilisé chez le personnel des laboratoires et les militaires exposés. Des mesures de protection contre la transmission par le sang sont recommandées chez le personnel soignant et de laboratoire.

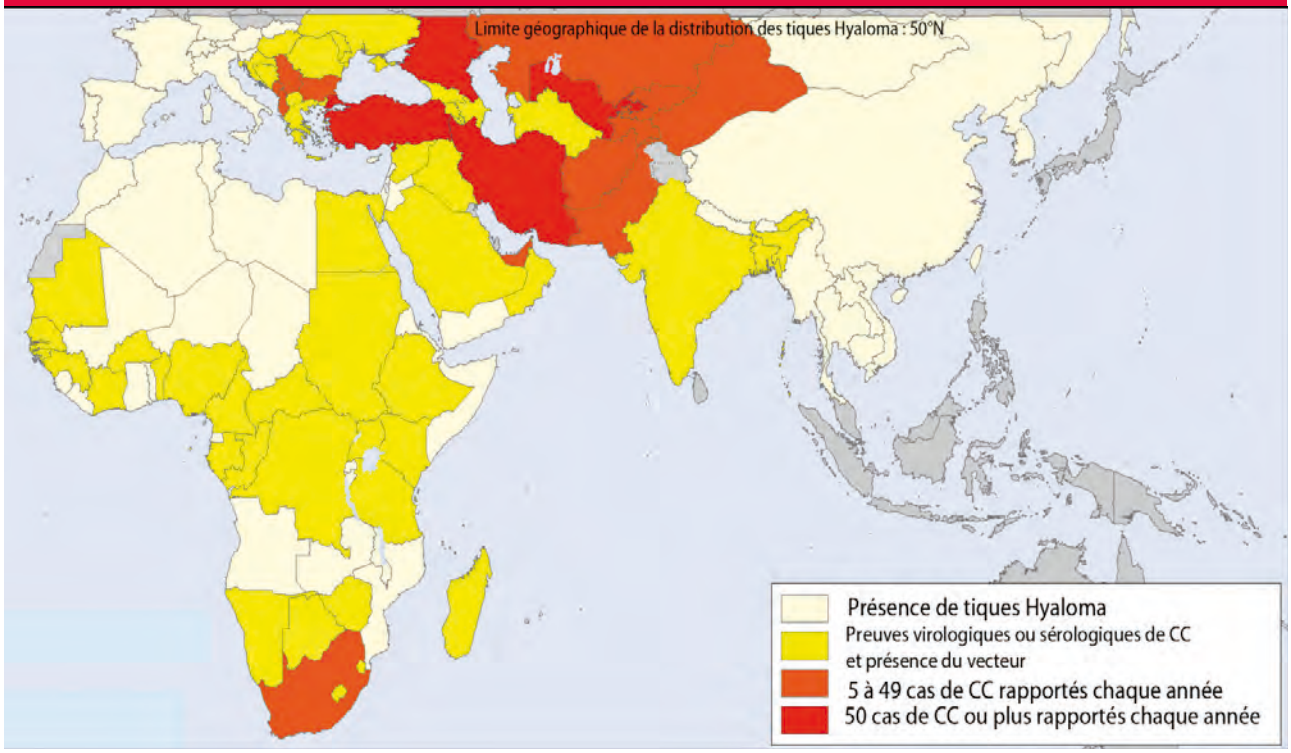
Figure 13. Répartition de la Fièvre de la Vallée du Rift (OMS 2009)



9.4. Fièvre hémorragique Crimée-Congo

- Le virus Crimée-Congo (CC) est un Nairovirus (*Bunyaviridae*) infectant de nombreux animaux réservoirs : bétail (Zébu), oiseaux (Calao, Hérons), rongeurs. Sa transmission se fait par des tiques, en particulier celles du genre Hyalomma. Cette zoonose entraîne des avortements et une forte mortalité chez le bétail, en particulier chez les moutons.
- Le virus CC et les tiques vectrices sont répandus en Europe orientale (description de la maladie en Crimée en 1944), au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique (figure 14). Des cas sporadiques et des flambées épidémiques concernent l'homme, contaminé par contact avec le bétail malade et ses produits, par les tiques infectées (morsure ou écrasement) et plus rarement de façon nosocomiale. Les éleveurs, les bouchers, les personnels de santé sont particulièrement à risque.
- Dans sa forme mineure, la fièvre CC se limite à un syndrome grippal avec troubles digestifs, injection conjonctivale, hépatomégalie. La forme grave se traduit par un syndrome hémorragique mortel dans 30 % des cas (CCHF).
- Le diagnostic repose surtout sur le dosage d'IgM spécifiques en ELISA.
- Le traitement symptomatique est associé à la ribavirine en cas de fièvre hémorragique.
- La transmission nosocomiale impose des mesures strictes d'isolement et de protection des personnels de santé et de laboratoire (voir chapitre « Fièvres hémorragiques virales ».
- La prévention est limitée à la protection individuelle des professionnels à risque par les répulsifs car la lutte antivectorielle contre les multiples espèces de tique est difficile. Un vaccin inactivé est peu répandu (Europe orientale) car préparé sur cerveau de souris et non exempt d'effets secondaires.

Figure 14. Répartition de la fièvre Crimée-Congo (d'après OMS 2008)



9.5. Encéphalite japonaise

- L'encéphalite japonaise (EJ) est la plus fréquente des encéphalites dues aux arbovirus et la seule contre laquelle une vaccination est largement utilisée.
- Elle est due à un Flavivirus (*Flaviviridae*). Le réservoir est aviaire (certaines chauve-souris sont aussi incriminées) et l'hôte amplificateur est le porc. La transmission est assurée par des Culex (surtout *Culex tritaeniorhynchus*). L'homme (surtout l'enfant) est infecté en milieu rural humide (mousson, rizières) et, du fait de la faible virémie, est une impasse épidémiologique.
- L'EJ est en expansion. Identifiée au Japon en 1935, elle a ensuite été rapportée dans une zone allant du Pakistan à l'Est du Japon et du Sud de la Chine au Nord de l'Australie (figure 15). Trois milliards de personnes sont exposées. Des épidémies ont été signalées dans le Pacifique (îles de Guam et de Saipan), probablement à partir de vecteurs infectés importés par des avions. De 35 000 à 50 000 cas surviennent chaque année dans le monde dont 10 000 sont mortels.
- Cliniquement, après une phase fébrile non spécifique, apparaissent des signes méningés, des convulsions, une confusion puis des paralysies flasques, un syndrome parkinsonien, des signes d'encéphalites, un coma précédant la mort.
- Le traitement est symptomatique. L'interféron alpha et la ribavirine, utilisés dans les formes les plus graves n'ont pas permis de réduire la létalité qui est en moyenne de 30 % en cas d'encéphalite. La moitié des survivants a des séquelles neurologiques à type de troubles cognitifs et du langage.
- Le diagnostic repose sur la recherche d'antigènes spécifiques dans le sérum et le LCR (capture d'IgM en ELISA, tests rapides) et la PCR.
- La lutte antivectorielle contre les *Culex* étant difficile en zone rurale, la prévention repose surtout l'abattage des porcs en cas d'épidémie et sur la vaccination des populations en zone d'endémie ainsi que des voyageurs exposés.

• Il existe plusieurs vaccins spécifiques :
- Un vaccin inactivé par le formol préparé sur tissus dérivés de cerveaux de souris, recommandé par l'OMS, est utilisé au Japon (souche Nakayama : Je-Vax® Biken) et en Corée (Green Cross). Trois doses à J7-J14-J21 assurent une séroconversion efficace chez 90 % des vaccinés, un rappel est fait à M12. Ce vaccin, onéreux, présente un risque d'effets secondaires neurologiques.
- Un vaccin vivant atténué, préparé avec la souche SA 14-14-2 sur cellules de rein de hamster, bon marché, est utilisé en Chine, en Corée et en Inde. Il entraîne peu d'effets secondaires.
- Un vaccin récent, inactivé, préparé avec la souche purifiée SA 14-14-2 sur cellules Vero entraîne la production d'anticorps protecteurs chez 98 % des vaccinés par 2 doses à 28 jours d'intervalle. Ce vaccin onéreux est surtout utilisé chez les voyageurs (tableau 11).

Figure 15. Répartition de l'encéphalite japonaise



Tableau 11. Vaccination des voyageurs contre l'encéphalite japonaise

Risque d'EJ chez les voyageurs	1/1 million de voyageurs occidentaux 1/5 000 en zone rurale en saison de transmission
Indications	Séjour en zone d'endémie (figure 18), en milieu rural de cultures irriguées, en période de transmission, avec activités de plein air
Type de vaccin	Souche SA 14-14-2 sur cellules Vero + hydroxide d'alumine sans thiomersal et sans gélatine : Ixiaro®
Schéma vaccinal	J0-J30 rappel
Efficacité	1 semaine après les 2 doses
Contre-indications	Femme enceinte. Age < 18 ans
Durée d'immunisation	Inconnue (rappel ?)
Effets secondaires	Mineurs
Association avec autres vaccins	Possible
Mesures de prévention associées	Utilisation des répulsifs

9.6. Le virus Zika est un Flavivirus (*Flaviviridae*) transmis essentiellement par piqûre d'*Aedes*, mais aussi par *Anopheles*, *Mansonia*, *Culex* et *Eretmapodites*. Des transmissions non vectorielles sont possibles mais rares : par transfusion, materno-fœtale, sexuelle (rare). Le virus est découvert en 1947 chez un singe macaque rhésus de la forêt Zika en Ouganda. La première épidémie est survenue dans le Pacifique en 2007. Depuis, plusieurs flambées épidémiques ont été signalées, la dernière a débuté au Brésil en 2015.

Cliniquement, 70 à 80% des formes sont inapparentes. Sinon le tableau est proche d'autres arboviroses (dengue, Chikungunya,…) avec fièvre d'intensité variable, parfois absente, éruption maculo-papuleuse débutant au visage, extensive, parfois prurigineuse. S'y associent : céphalées, conjonctivite, hyperhémie conjonctivale, arthrite ou arthralgies (mains et chevilles). D'autres signes sont rapportés : digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit), neurologiques (vertiges), myalgies, douleurs rétro-oculaires, douleurs pharyngées, aphtes, toux. La résolution est spontanée en 4 à 7 jours.

Des complications neurologiques avec syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées en Polynésie Française en 2013. L'épidémie qui a débuté au Brésil en 2015 a permis de noter des infections fœtales à l'origine de microcéphalies (plusieurs centaines de cas rapportés).

Les données biologiques standard sont essentiellement une leuconeutropénie et une thrombopénie. Comme pour les autres arboviroses, le diagnostic de certitude repose sur la recherche du virus par RT-PCR au cours des 3 - 4 premiers jours dans le sang et jusqu'au 10^{e} jour dans les urines. La séroconversion est retardée et la recherche d'anticorps ne permet pas de distinguer cette infection d'une dengue.

Le traitement reste symptomatique en évitant aspirine et antiinflammatoires non stéroïdiens (risques hémorragiques potentiels). Il n'y a pas de vaccin disponible et seule la lutte antivectorielle est essentielle, associée aux mesures de protection individuelle. Des recommandations spécifiques doivent être formulées pour les femmes enceintes en évitant particulièrement les séjours en zone à risque.

9.7. L'encéphalite Saint Louis (ESL) est due à un Flavivirus (*Flaviviridæ*) transmis par des *Culex* à partir de réservoirs aviaires. Surtout présente en Amérique du Nord, elle est aussi responsable de cas sporadiques en Amérique du Sud, en Amérique Centrale, à Haïti et dans la Caraïbe. Elle se traduit soit par des céphalées fébriles, soit par une méningite, soit par une encéphalite mortelle.

9.8. Les encéphalites équines sont observées en Amérique du Nord et dans des zones tropicales et subtropicales du Nouveau Monde. Elles sont dues à des Alphavirus (*Togaviridæ*).

L'encéphalite Equine du Venezuela (VEE) a comme réservoir des rongeurs. On observe un cycle zoonotique en forêt humide assuré par des *Culex* et des épidémies en zone rurale par amplification chez les chevaux avec des anophèles comme vecteurs. L'aire de répartition va de la Bolivie au Mexique. Les épidémies touchent surtout la Colombie et le Venezuela. Un vaccin vivant atténué est en cours d'évaluation.

L'encéphalite équine de l'Ouest (WEE) a comme réservoir des oiseaux. La transmission par des *Culex* entraîne de épizooties chez les chevaux, hôtes amplificateurs. La zone d'endémie concerne l'Argentine, le Brésil, la Guyane et le Mexique. La majorité des infections sont asymptomatiques. L'encéphalite est plus fréquente chez l'enfant (1 cas pour 50 infections) que chez l'adulte (1/1 000 infections). La gravité est maximale chez les personnes âgées.

L'encéphalite équine de l'Est (EEE), a comme réservoir les oiseaux. La transmission est assurée par des Aedes et des Culiseta. La zone d'endémie concerne le Mexique, le Panama, le Brésil, l'Argentine, la Guyane, la Dominique et la Jamaïque. Des infections sporadiques touchent les chevaux et l'homme chez qui les encéphalites sont graves et responsables de séquelles.

9.9. La fièvre O'Nyong Nyong (ONN) est due à un Alphavirus (*Togaviridae*) proche du virus Chikungunya, transmis entre les humains par des anophèles (*Anopheles funestus* et *Anopheles gambiae*). Il n'y a pas de réservoir animal. Le virus ONN circule en Ouganda, au Kenya et en Tanzanie. Lors de vastes épidémies avec des taux d'attaque atteignant 70 % les symptômes sont voisins de ceux de l'infection par le virus Chikungunya, les adénopathies sont fréquentes.

9.10. La fièvre de la vallée de Kyasanur (VK), due à un Flavivirus (*Flaviviridae*), a été identifiée en Inde (Karnataka, ex Mysore) en 1957. Le cycle selvatique concerne les rongeurs et les singes. La transmission est assurée par des tiques (*Ixodes*). Le virus circule dans le Nord-ouest de l'Inde. Les cas humains, ruraux,

sont sporadiques ou épidémiques. La maladie ressemble à la fièvre jaune avec, dans les formes graves, des atteintes hépatiques, rénales et un syndrome hémorragique. Cinq à 10 % des cas sont mortels. Des séquelles oculaires sont possibles. Un vaccin est disponible en Inde.

9.11. Arboviroses tropicales « mineures » (tableau 12)

Tableau 12. Arboviroses tropicales mineures

Virus	Genre	Réservoir	Vecteur	Répartition	Clinique
Virus de la fièvre à phlébotomes	Phlébovirus	Vecteur et homme	*Phlebotomus papatasi*	Méditerranée, Proche et Moyen-Orient, Egypte, Inde du Nord	Syndrome grippal bénin
Koutango	Flavivirus	Rongeurs	Tiques	Sénégal, Centrafrique	Fièvre, arthralgies éruption
Mayaro	Alphavirus	Singes	Hæmagogus	Trinidad (1954) Amérique du Sud	Fièvre algique, arthralgies prolongées
Orungo	Orbivirus	Singes	Aedes Culex	Afrique Centrale et Ouest (Sénégal, Gambie, RCI)	Fièvre, céphalées
Ross River	Alphavirus	Homme en période épidémique	Culex Aedes	Nord et Est de l'Australie Pacifique Sud	Fièvre, arthralgies persistant plusieurs mois Polyarthrite épidémique
Sepik	Flavivirus	Inconnu	Mansonia	Papouasie-Nouvelle Guinée	Fièvre
Sindbis	Alphavirus	Oiseaux	Culex	Egypte, Afrique de l'Est et du Sud	Fièvre, arthralgies, éruption

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Règlement Sanitaire International OMS :
http://www.who.int/ihr/fr/

Guide OMS/TDR 2013 pour la prise en charge clinique de la dengue :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85736/1/9789242504712_fre.pdf?ua=1

Fièvre jaune. Aide-mémoire OMS n°100 Août 2015 :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/fr/index.html

Vaccin anti-encéphalite japonaise OMS :
http://www.who.int/vaccine_safety/topics/japanese_encephalitis/fr/index.html

Fièvres hémorragiques virales OMS :
http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fevers_viral/fr/

Alerte et action au niveau mondial (GAR) OMS :
http://www.who.int/csr/disease/fr/

Guide pratique sur l'application du règlement relatif au transport des matières infectieuses OMS 2013-2014 :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78212/1/WHO_HSE_GCR_2012.12_fre.pdf

Flambées épidémiques OMS :
http://www.who.int/topics/disease_outbreaks/fr/

Voyages internationaux et santé OMS, vaccination fièvre jaune :
http://www.who.int/ith/chapters/fr/index.html

Initiative fièvre jaune OMS/UNICEF/GAVI :
http://www.gavi.org/support/nvs/yellow-fever/
http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/introduction/en/

Infections par les Filovirus, les Arenavirus et les Hantavirus

Les principes de prise en charge communs à toutes les FHV sont traités dans le chapitre « Fièvres hémorragiques virales ».

1. Infections à Filovirus

1.1. Épidémiologie

Les infections à filovirus sont dues à deux virus, les virus Ebola et Marburg qui sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire, caractérisés par une forme filamenteuse, unique en virologie (*Filoviridae*). Ces deux virus qui partagent de nombreuses similitudes comptent parmi les agents pathogènes les plus virulents pour l'espèce humaine. Ils sont responsables de fièvres hémorragiques associées à un taux de létalité élevé, exclusivement en Afrique. L'absence de traitement et de vaccins conduit à les classer parmi les agents pathogènes hautement contagieux. Depuis leurs découvertes respectives en 1967 et 1976, plus d'une trentaine d'épidémies humaines, des cas sporadiques et quelques accidents de laboratoire ont été rapportés.

Les virus Ebola et Marburg sont considérés comme des armes biologiques de catégorie A dans la nomenclature des agents potentiels de bioterrorisme.

1.1.1. Ebola

Identifié en 1976, le virus Ebola comporte 5 sous-types. Quatre espèces circulent en Afrique (Zaïre (RDC), Soudan, Côte d'Ivoire, Bundibugyo) et sont pathogènes pour l'homme. La cinquième espèce, Ebola-Reston, identifiée en 1989 chez des singes macaques provenant des Philippines puis, plus récemment chez des porcs, est considérée non pathogène pour l'homme. Des cas d'infection à virus Ebola survenant sous forme d'épidémies en foyer touchant de 100 à 400 personnes ont été documentés en RDC, au Congo, au Gabon, au Soudan et en Ouganda (figures 1, 2 et 3). Depuis mars 2014, la plus grande flambée épidémique de maladie à virus Ebola initialement détectée en Guinée s'est étendue à la Sierra-Leone et au Liberia. Plus de 28 000 cas dont environ 13 000 décès ont été rapportés.

Figure 1. Répartition géographique des épidémies de maladie à virus Ebola par espèces (Sources CDC)

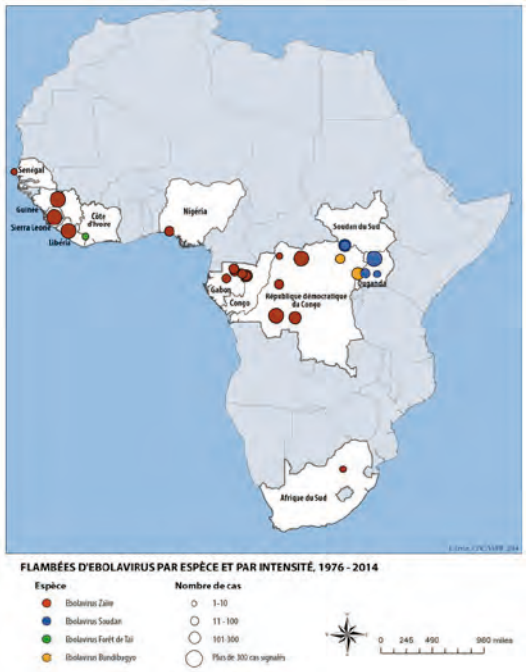
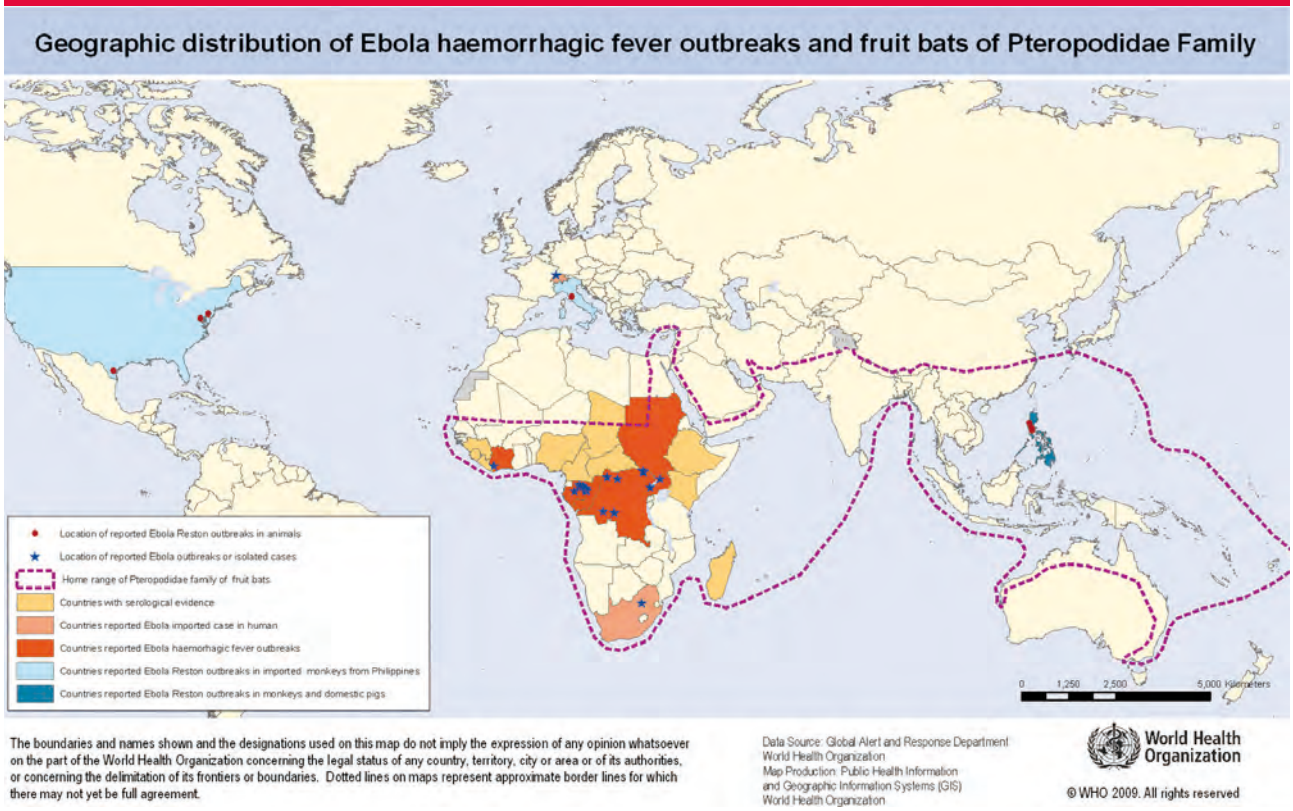


Figure 2. Risque de diffusion du virus Ebola dans le monde

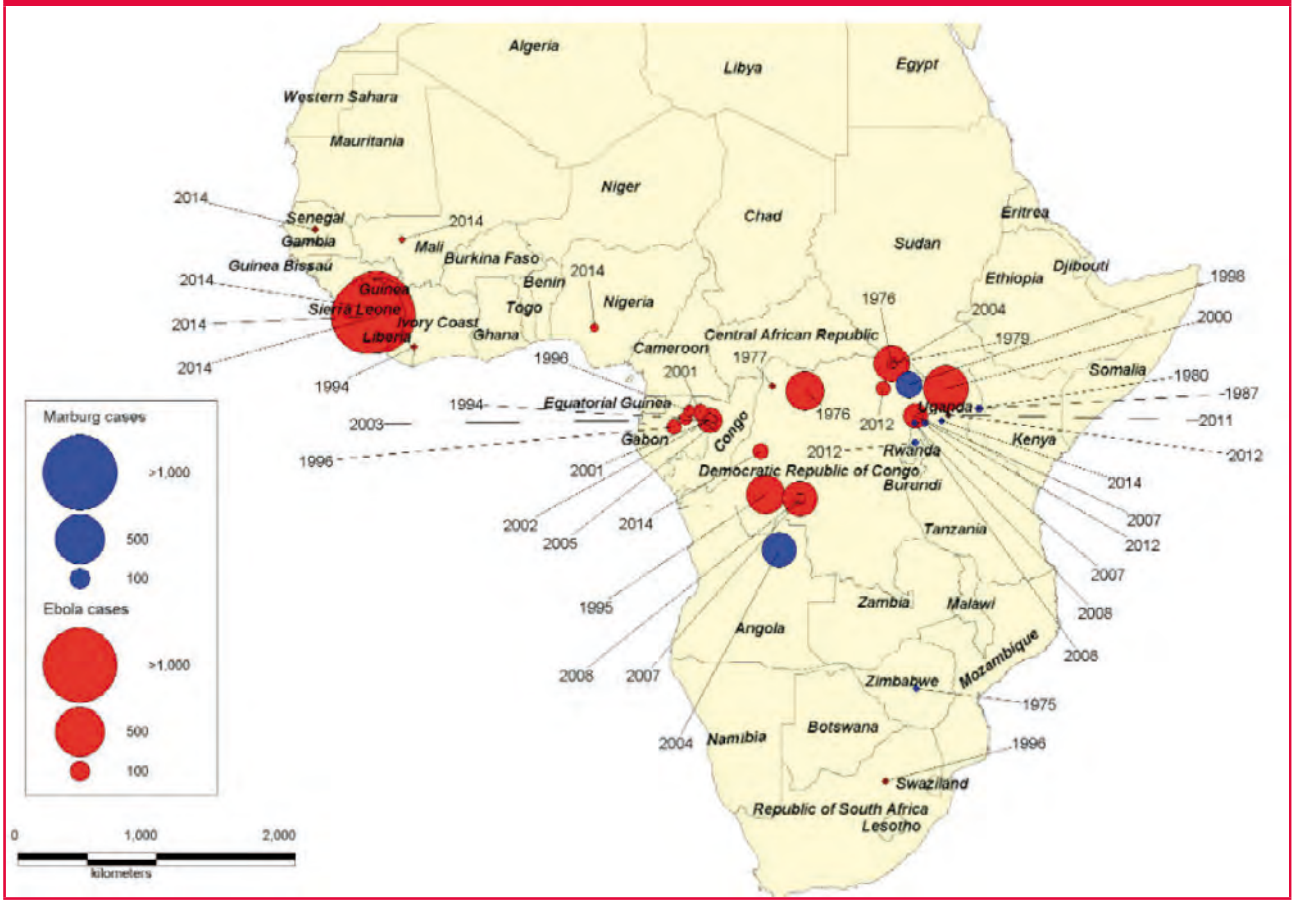


1.1.2. Marburg

Identifié en 1967 en Allemagne (Marburg) et en Serbie (Belgrade) à partir de singes verts importés d'Ouganda, le virus Marburg a été responsable de cas sporadiques en Afrique (RDC, Kenya, Afrique du Sud) et de flambées épidémiques en RDC de 1998 à 2000, puis en Ouganda en 2012, responsable au total de 590 cas dont 498 décès (létalité de 82 %) (figures 3 et 4).

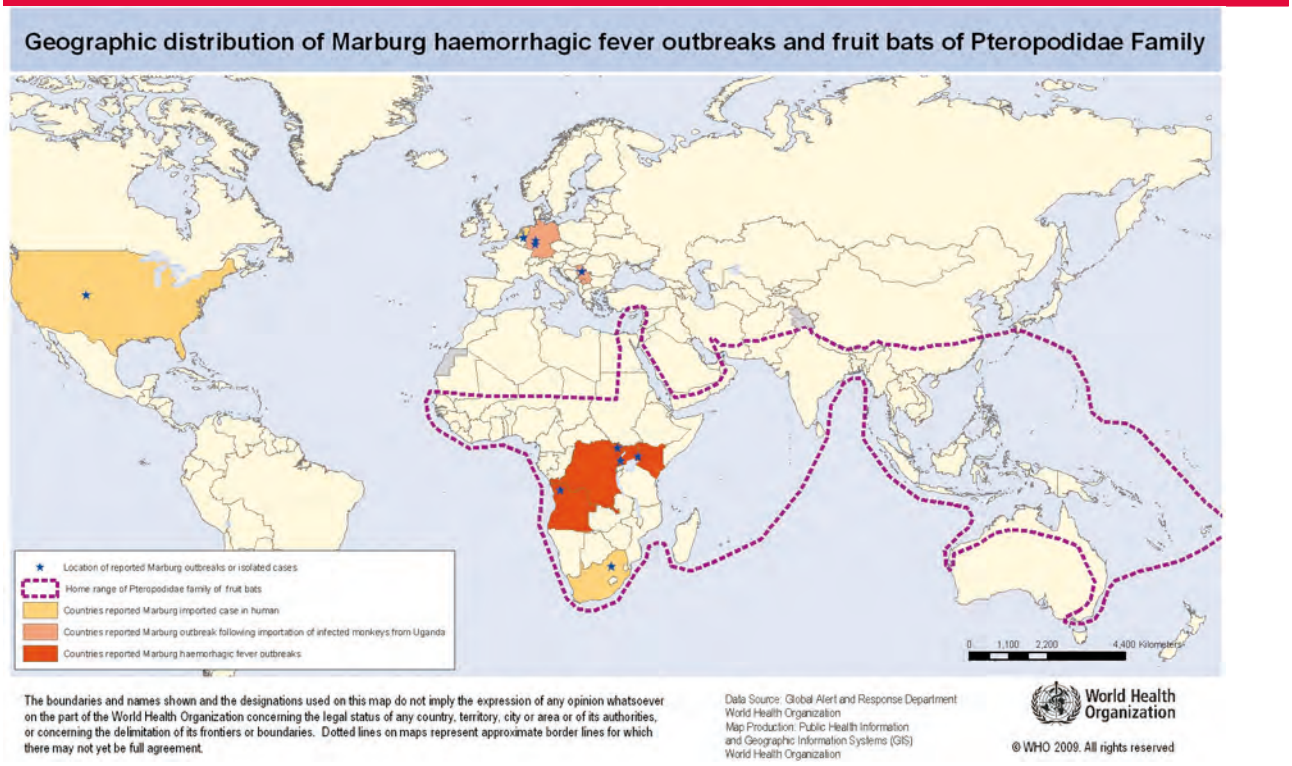
Le réservoir de ces filovirus, inconnu jusqu'à très récemment, pourrait être constitué de chauves-souris frugivores vivant dans des forêts d'Afrique Centrale. Des cas d'infections par le virus Marburg ont été décrits dans des mines et des grottes hébergeant des chauves-souris. Les chauves-souris excrètent le virus dans leurs urines et la salive. Les primates non humains et les antilopes initialement incriminés sont des hôtes connus victimes d'épizooties qui précédent les flambées épidémiques humaines (virus Ebola).

Figure 3. Distribution des cas d'infections à virus Ebola et Marburg



www.gov.uk/guidance/ebola-and-marburg-haemorrhagic-fevers-outbreaks-and-case-locations#historic-map-of-outbreaks

Figure 4. Risque de diffusion du virus Marburg dans le monde



La transmission des filovirus se fait par contact avec des produits biologiques animaux infectés. La transmission interhumaine secondaire se fait lors de contacts directs avec des liquides biologiques infectés (sang, salive, vomissures, excrétas), avec la peau et les muqueuses (virus Ebola). Une transmission respiratoire par aérosols de liquides biologiques hémorragiques est possible, la transmission aérienne directe du virus est discutée.

La transmission indirecte fait intervenir les instruments de soins et les matériels souillés.

Ces modalités expliquent la contamination en milieu familial (rites funéraires) et les amplifications nosocomiales en milieux de soins.

Le taux de létalité varie selon le type et le sous-type de virus : 25 à 88 % pour les infections par le virus Marburg, de 50 à 70 % pour les sous types Ebola-Soudan et Ebola-Zaïre.

1.2. Physiopathologie

Les cellules dendritiques et les macrophages présents dans la peau et les muqueuses sont les cibles initiales des filovirus. Ensuite, dans les tissus et les organes internes, les virus se multiplient dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes, puis en phase terminale, ils infectent les cellules endothéliales, épithéliales et les fibroblastes. Les infections à filovirus s'accompagnent d'un dysfonctionnement de l'immunité innée : orage inflammatoire de cytokines et secrétions de protéines virales qui neutralisent l'immunité innée. Dans les formes létales, l'immunité adaptative est également altérée avec une déplétion des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, une apoptose intravasculaire des lymphocytes T et B et des cellules NK et surtout l'absence de production d'IgG spécifiques.

1.3. Clinique

Les caractéristiques cliniques de ces deux infections sont proches. Après une incubation moyenne de 4 à 9 jours (extrêmes de 2 à 21 jours), la maladie se déclare brutalement par de la fièvre associée à des céphalées, des nausées, des myalgies, une conjonctivite et une asthénie. Ces signes non spécifiques sont suivis 4 à 5 jours plus tard par des signes digestifs (vomissement, diarrhées, douleurs abdominales) et un exanthème cutané. Secondairement, les manifestations hémorragiques (méléna, hématémèse, épistaxis, hémorragie conjonctivale, saignements aux points de ponction) surviennent à la seconde semaine de la

maladie chez un tiers des patients. Les patients atteints de formes fatales décèdent dans un tableau de défaillance multiviscérale associant des troubles neurologiques, rénaux et hémodynamiques (choc). Dans les formes non fatales, la régression progressive de la fièvre et des symptômes s'accompagne d'une convalescence prolongée. La persistance de sanctuaires immunologiques peut être à l'origine de complications tardives chez les survivants à type d'uvéite, d'orchite et de manifestations neurologiques. Le portage des virus Marburg et Ebola dans le sperme a été à l'origine de rares cas de transmission sexuelle. Sa durée est parfois prolongée et son intensité décline avec le temps.

Les infections à filovirus sont associées à des anomalies biologiques non spécifiques : leucopénie, lymphopénie et thrombopénie, cytolyse, rhabdomyolyse et à des troubles de l'hémostase à type de coagulation intravasculaire disséminée.

1.4. Diagnostic

En l'absence de spécificité des signes cliniques, le diagnostic de présomption repose sur un faisceau d'arguments :

- épidémiologiques : séjour en zone d'endémie ou d'épidémie connue ou présumée, actuelle ou passée (zone rurale souvent circonscrite) ; activité à risque : personnel soignant ou de laboratoire, chasse et/ou consommation de viande de brousse (primates non humains, antilopes), exposition à la salive ou aux excrétas de chauves-souris (grottes, mines), contact avec un malade, soins ou toilette funéraire à un proche décédé de « diarrhée rouge » ;
- cliniques : apparition de manifestations hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, diarrhée), échec d'un traitement antipaludique et antibiotique, apparition secondaire d'une cytolyse hépatique (ASAT), d'une thrombopénie profonde.

Il faut éliminer les principaux diagnostics différentiels, le paludisme en particulier (voir le chapitre « Fièvres hémorragiques virales »).

Le diagnostic de certitude est virologique :

- diagnostic direct : mise en évidence du génome par RT-PCR sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus (biopsie cutanée), détection de l'antigène-capture par ELISA ; ces méthodes rapides et sensibles sont utiles à la phase précoce de la maladie ou la virémie est élevée et les anticorps indétectables ; l'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4 ; des tests de diagnostic rapide utilisables sur le terrain donnent des résultats prometteurs ;
- diagnostic indirect : mise en évidence en ELISA d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être absents dans les formes graves ; en cas de guérison, les anticorps IgG persistent plus de 10 ans.

1.5. Traitement

Un traitement symptomatique précoce et bien conduit réduit la létalité des infections à filovirus. Il associe une réhydratation, l'équilibre électrolytique, un traitement des défaillance d'organes et la prise en charge des infections associées (paludisme en particulier). Aucun traitement étiologique n'est disponible pour l'infection par le virus Marburg. Des thérapeutiques expérimentales (antiviraux, immunothérapie) ont été utilisées lors de l'épidémie de maladie à virus Ebola de 2014-2016. Leur efficacité est discutée et aucune n'est homologuée.

1.6. Prévention

Plusieurs candidats vaccins contre le virus Ebola ont été testés récemment en post-exposition dans l'entourage des cas (vaccination en ceinture) en Afrique. Le contrôle du réservoir étant illusoire, la prévention des infections à filovirus repose sur des mesures de lutte complémentaires :

- la régulation du commerce de la viande de brousse ;
- le respect des précautions standard en milieu de soins afin d'éviter la transmission interhumaine et nosocomiale ;
- la mise en place de programme spécifiques « information, éducation et communication » (IEC) dans les communautés des zones endémiques ;
- l'éviction du contact avec les chauves souris (mines, grottes) ;
- le renforcement de la surveillance épidémiologique animale et humaine.

2. Infections à Arenavirus

2.1. Épidémiologie

On regroupe sous cette terminologie un ensemble de fièvres hémorragiques virales causées par des virus à ARN monocaténaire enveloppés du genre Arenavirus (famille des *Arenaviridae*). À l'exception du virus Tacaribe dont le réservoir est les chauves-souris, ce sont toutes des zoonoses transmises à l'homme par des rongeurs. On distingue deux groupes selon leur antigénicité et leur distribution géographique (tableau 1) :

- les Arenavirus du Nouveau Monde responsables d'épidémies saisonnières dans les zones rurales d'Amérique du Sud : virus Junin en Argentine, virus Machupo en Bolivie, virus Sabia au Brésil, virus Guanarito au Venezuela et Chapare en Bolivie ;
- les Arenavirus de l'Ancien Monde qui comptent deux virus pathogènes pour l'homme : le virus de Lassa, chef de file dont il existe deux sérotypes : Nigeria et Josiah (Sierra Leone), et le virus Lujo découvert en Zambie et en Afrique du Sud. D'autres virus circulent en Afrique mais leur caractère pathogène pour l'homme est discuté (Mobala, Ippy, Mopeia). Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML) de distribution mondiale et responsable de méningites aseptiques ne sera pas abordé dans ce chapitre.

Tableau 1. Principales fièvres hémorragiques (FH) virales à *Arenaviridæ*

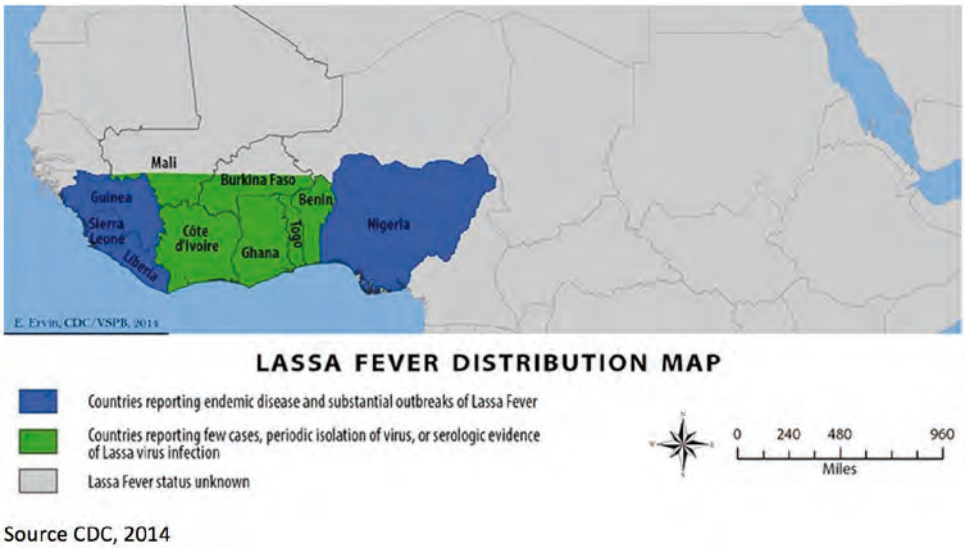
Famille	Virus	Maladie	Répartition géographique	Réservoir
Arenaviridae de l'Ancien Monde	Lassa Lujo Ippy Mopeia Mobala	FH de Lassa	Afrique Centrale et de l'Ouest Zambie, Afrique du sud République Centrafricaine Mozambique République Centrafricaine	Rongeurs
Arenaviridae du Nouveau Monde	Junin Machupo Guanarito Sabia Chapare	FH d'Argentine FH de Bolivie FH du Venezuela FH du Brésil FH de Bolivie	Argentine Bolivie Venezuela Brésil Bolivie	

Le réservoir de ces FHV est constitué de différentes espèces de rongeurs, en particulier les rongeurs du genre *Mastomys* présent dans les zones rurales d'Afrique. Lorsqu'il est infecté par un Arenavirus, le rongeur l'élimine de façon chronique par ses sécrétions (salive, urines, matières fécales). La transmission à l'homme se fait par contact direct ou indirect (inhalation de poussières contaminées) avec des excréments d'animaux infectés, ou lors du dépeçage de rongeurs infectés. La transmission interhumaine survient lors de contacts directs avec le sang, les liquides biologiques, les secrétions et excrétas d'une personne infectée. La transmission par aérosol est discutée. Le défaut d'application des précautions standard dans les structures de santé explique l'importance des cas nosocomiaux lors des flambées épidémiques.

La fièvre de Lassa est endémique en Afrique de l'Ouest (figure 5). On distingue deux zones endémiques : le Nigeria à l'Est et la Guinée, le Sierra Leone et le Liberia à l'Ouest. Selon l'OMS, 300 000 à 500 000 infections, dont 5 000 décès, surviennent chaque année en Afrique de l'Ouest. Les études de séroprévalence montrent des incidences élevées de 20 à 70 % dans certaines zones rurales de Guinée, Sierra Leone, Liberia et Nigeria. Des cas sporadiques ont été décrits en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Mali et au Burkina Faso.

Le risque d'importation chez le voyageur est faible mais réel, la FHV de Lassa a été décrite à ce jour chez une quarantaine de voyageurs. Un cas de transmission secondaire a été rapporté en 2016 en Allemagne chez un employé des pompes funèbres.

Figure 5. Répartition géographique des épidémies de fièvre à virus Lassa



Source CDC, 2014

Les facteurs favorisant les épidémies de FH de Lassa sont multiples :

- climatiques (pluviométrie et saisonnalité) ;
- écologiques (modification de l'habitat du réservoir animal) ;
- humains : déforestation, urbanisation des zones rurales, insalubrité, mouvements de population.

2.2. Physiopathologie

Le virus pénètre par le tractus digestif, une abrasion de la peau ou les voies respiratoires et se retrouve rapidement dans les ganglions lymphatiques pour se multiplier et ensuite envahir le système cellulaire réticulo-endothélial. Le virus est alors à l'origine de lésions vasculaires et entraîne une hypovolémie sanguine. Atteintes lymphatiques, hémorragies localisées et/ou nécrose cellulaire se retrouvent dans de nombreux organes (reins, encéphale, foie). L'infection s'accompagne de troubles de la perméabilité capillaire expliquant le tableau d'anasarque. Une thrombopénie, qui pourrait être due à l'arrêt de la maturation des mégacaryocytes sous l'action d'une sécrétion massive d'interféron, est quasi systématique. Enfin, le syndrome neurologique tardif demeure encore inexpliqué.

2.3. Clinique (FH de Lassa)

Les formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques représentent 80 % des formes cliniques. Après une période d'incubation de 10 jours (extrêmes : 3 - 21 jours). La forme typique évolue en trois phases. La première phase, non spécifique, se présente comme une fièvre associée à des céphalées, une pharyngite, des myalgies et une asthénie. Elle fait discuter les nombreux diagnostics différentiels dont le paludisme (voir le chapitre « Fièvres hémorragiques virales »). Au-delà de 7 à 8 jours d'évolution, la seconde phase est marquée par l'apparition de signes hémorragiques muqueux (épistaxis, hémorragies sous-conjonctivales, gingivorragies, hématurie microscopique) et d'un œdème du cou et de la face. Ces signes évocateurs ne sont pas systématiquement suivis d'hémorragies viscérales sévères. Des signes neurologiques peuvent être observés : confusion, troubles de la vigilance, convulsions, surdité (5 à 30 % des cas). La troisième phase caractérise les formes graves de la maladie, elle conduit à un décès entre la deuxième et la troisième semaine dans un tableau de défaillance multiviscérale (SDRA, insuffisance rénale,) associé à une anasarque puis un choc hémodynamique. Cette FHV est particulièrement sévère chez les femmes enceintes (métrorragies) et les enfants (tableau d'anasarque). L'évolution, le plus souvent favorable, est marquée par une convalescence prolongée et des séquelles neurosensorielles fréquentes (troubles cognitifs, surdité). La létalité globale est

estimée à 1 à 2 %, elle est plus élevée, à environ 15 %, chez les sujets hospitalisés. Les facteurs de gravité suivants sont communément admis : cytolyse (ASAT > 500 UI/L), virémie élevée, hémorragies viscérales, encéphalite, œdème et troisième trimestre de la grossesse.

2.4. Diagnostic

L'importance des formes asymptomatiques et l'absence de spécificité des signes cliniques rendent compte de la difficulté du diagnostic en dehors de flambées épidémiques. Il faut y penser en cas d'exposition à des rongeurs de l'espèce *Mastomys*, en cas de fièvre ne répondant pas à un traitement antipaludique ou antibiotique, chez les proches d'un malade suspect de FHV et les personnels de santé.

Le diagnostic de certitude est virologique.

- Diagnostic direct : mise en évidence du génome par RT-PCR, sur les liquides biologiques (sang, urines, salive) et les tissus, détection de l'antigène-capture par ELISA. L'isolement du virus en culture reste le gold standard, il est réservé aux laboratoires de référence de niveau de sécurité P4.
- Diagnostic indirect (sérologie) : mise en évidence en ELISA d'IgM dans la première semaine d'évolution ou bien d'IgG spécifiques à la phase évoluée de la maladie, en sachant qu'ils peuvent être retardés.

2.5. Traitement

Aux côtés des traitements symptomatiques, l'administration précoce (dans les six premiers jours) de ribavirine par voie parentérale est efficace dans la fièvre de Lassa. En cas d'exposition à risque (cas contact à haut risque ou AES), l'OMS recommande l'administration d'une prophylaxie post-exposition par ribavirine orale dont le bénéfice est discuté. Les Arenavirus du nouveau Monde relèvent également d'un traitement par la ribavirine avec une efficacité inconstante.

2.6. Prévention

La lutte contre les FHV à Arenavirus est difficile, elle repose sur les mesures complémentaires suivantes :

- contrôle du réservoir animal : éviction et lutte contre les rongeurs (éviter la consommation, stockage adapté de la nourriture, nettoyage péri-domestique, élimination des rongeurs) envisageable sur des périodes de temps et des zones limitées ;
- respect des précautions standard et l'isolement des cas suspects de FHV dans les structures de santé qui évitent les transmissions interhumaines et nosocomiales.

3. Infections à Hantavirus

3.1. Épidémiologie

Les hantaviroses sont des anthropozoonoses cosmopolites transmises par les rongeurs. Elles sont responsables chaque année de plusieurs milliers de cas de fièvres hémorragiques à syndrome rénal ou pulmonaire dans le monde. Considérées comme des maladies émergentes, elles sont caractérisées par leur polymorphisme clinique, leur sévérité variable et la difficulté du diagnostic.

Les Hantavirus sont des virus à ARN enveloppés classés en différents sérotypes/génotypes qui forment le genre Hantavirus dans la famille des *Bunyaviridae*.

Tous les Hantavirus sont hébergés par des rongeurs, mais seuls quatre types pathogènes ont été isolés chez l'homme : les virus Sin nombre responsables de la forme américaine respiratoire sévère « Hantavirus Pulmonary Syndrome » (HPS), les virus *Hantaan* et *Séoul* responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) en Asie (plus de 150 000 cas/an) et dans les Balkans, les virus *Puumala* responsables de FHSR d'expression clinique modérée (néphropathie épidémique) en Europe (tableau 2 et figure 6). En Afrique, peu de données sont disponibles sur les cas humains, mais des études de séroprévalence prouvent leur existence.

Le réservoir est constitué de trois familles de rongeurs (tableau 2) et chaque *Hantavirus* est associé à une espèce unique de rongeurs chez lesquels il produit une infection prolongée asymptomatique. L'homme se contamine essentiellement par voie respiratoire à partir d'aérosols de poussières contenant les excrétas du rongeur. Plus rarement, par contact direct avec les cadavres d'animaux ou par morsures. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

L'expansion des hantaviroses est favorisée par les modifications climatiques et environnementales qui influencent la répartition géographique et la dynamique des rongeurs (figure 6).

Tableau 2. Hantavirus, hôtes naturels et pathogénicité chez l'homme

Hantavirus	Rongeurs	Région	Syndrome
Type *Sin nombre*	*Sigmodontinae*	Amérique	HPS
Type *Hantaan*	*Murinae*		
Dobrava	*Apodemus flavicolis*	Balkans	FHSR
Hantaan	*Apodemus agriarius*	Asie, Balkans	FHSR
Séoul	*Rattus norvegicus*		
	Rattus rattus	Asie, Monde	FHSR
Type *Puumala*	*Arvicolinae*	Europe, Russie	FHSR (néphropathie épidémique)
	Clethrionomys glareolus	Balkans	

Figure 6. Répartition des hantavirus sur le continent américain



3.2. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Le virus se multiplie dans les cellules de l'endothélium vasculaire, il n'est pas cytolytique. Cette atteinte de l'endothélium vasculaire explique les fuites plasmatiques à l'origine d'hémorragies ou de syndrome de choc. La forte réaction immune associée est à l'origine de

réactions inflammatoires via les cytokines qui se déroulent électivement dans le rein ou le poumon selon le tropisme des souches.

3.3. Clinique

L'expression clinique est variable selon le tropisme pulmonaire ou rénal de la souche et il faut souligner l'importance sous estimée des formes pauci-symptomatiques (tableau 3). La durée d'incubation moyenne de la maladie est de 15 jours, avec des extrêmes de une à six semaines. Toutes les formes cliniques ont en commun un début brutal associant une fièvre élevée, des frissons, des myalgies, des céphalées, une altération de l'état général et une asthénie mimant un syndrome grippal. Dans la forme typique, les douleurs succèdent au syndrome grippal mais peuvent être au premier plan : lombalgies, dorsalgies, douleurs abdominales thoraciques qui peuvent faire évoquer une colique néphrétique fébrile, un ventre chirurgical, ou une urgence cardiorespiratoire.

Les signes visuels fugaces à type de myopie aiguë (« fièvre floue ») sont évocateurs de FHSR, ils doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire.

L'atteinte rénale se manifeste par des lombalgies, une oligurie. Elle est fréquente dans les formes européennes à virus *Puumala* et doit être dépistée précocement devant une protéinurie et/ou une hématurie microscopique. L'insuffisance rénale aigue est rare. L'ensemble fait discuter une leptospirose.

La phase hypotensive, décrite à partir du cinquième jour, est surtout décrite dans les formes asiatiques. Elle peut réaliser un état de choc associé à des manifestations neurologiques.

Les signes hémorragiques sont le plus souvent modérés quand ils existent : épistaxis, pétéchies, hémorragie conjonctivale. Des syndromes hémorragiques majeurs avec hématurie macroscopique, hémoptysie, méléna, hémorragies cérébrales sont rencontrés en Asie. Ils ne sont pas corrélés pas à l'importance de la thrombopénie.

Dans les formes asiatiques et européennes, les manifestations respiratoires sont présentes dans un tiers des cas, mais discrètes.

Dans les formes américaines dues au virus de type *Sin nombre*, les manifestations cardio-respiratoires sont au premier plan. Elles peuvent conduire à une détresse respiratoire aiguë (SDRA) et/ou un choc. Il n'y a pas de signes hémorragiques, ni d'atteinte rénale (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

L'évolution clinique, très variable, est marquée par une phase de convalescence prolongée de trois semaines à trois mois. Les séquelles rénales à type d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale sont rares.

La létalité varie de moins de 0,5 % pour les infections à virus *Puumala*, à 5 à 10 % pour les formes asiatiques et près de 40 % pour les syndromes HPS liées aux virus de type *Sin nombre* circonscrit à l'Amérique.

Tableau 3. Comparaison des symptômes cliniques selon le sérotype d'Hantavirus

Sérotype	*Puumala*	*Hantaan*	*Séoul*	*Sin nombre*
Hémorragies	+	+++	++	0
Atteinte rénale	++++	++++	++	0
Atteinte pulmonaire	+	+	0	++++
Choc %	0	++	++	+++
Mortalité (%)	0-1	2-10	0-1	

+ : 0-10 % ; ++ : 10 à 50 % ; +++ : 50 à 90 % ; ++++ : > 90 %

3.4. Diagnostic

Le diagnostic de suspicion aisément évoqué devant un syndrome grippal algique en zone d'endémie est renforcé par la notion d'une exposition à risque professionnelle ou de loisirs : activités forestières, manipulation du bois, manipulation de terre ou d'humus, activités exposant à la poussière : nettoyage de locaux fermés (grenier, grange, cave), travaux du bâtiment.

Certains signes biologiques sont évocateurs : thrombopénie précoce et protéinurie. L'hyperleucocytose est variable, élevée dans les formes sévères. Le syndrome inflammatoire est constant. L'insuffisance rénale est

inconstante avec une élévation de la créatininémie dans un second temps. Une cytolyse modérée est retrouvée dans la moitié des cas.

Le diagnostic de certitude est sérologique. Il repose sur l'immunofluorescence indirecte et sur la recherche d'IgM et d'IgG par ELISA. Des tests rapides immunochromatographiques rapides type bandelette permettant la mise en évidence d'IgM, moins sensibles peuvent être utiles. Les anticorps de type IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes et les IgG atteignent un maximum après 15 jours et persistent plus de 50 ans. En cas de résultat initial négatif, il est indispensable de réaliser un contrôle sérologique 15 à 30 jours plus tard (séroconversion, ascension des IgG).

L'isolement viral et les techniques d'amplification génique par RT/PCR à partir du sang de patients ne sont pas réalisés en pratique courante.

3.5. Traitement

Le traitement symptomatique repose sur le maintien d'une hémodynamique stable et d'une diurèse efficace dans les formes sévères. Le recours à l'épuration extra-rénale est réservé aux exceptionnelles insuffisances rénales aiguës anuriques. L'aspirine et les anti-inflammatoires sont proscrits. Dans les syndromes HPS, les techniques d'oxygénation par membrane extracorporelle sont utiles. La ribavirine est efficace sur les FHSR asiatiques. Elle est inutile dans les formes bénignes dues au sérotype *Puumala* et inefficace dans les syndromes HPS.

3.6. Prévention

En l'absence de vaccins, la prévention repose sur deux types de mesures complémentaires :

- la lutte domiciliaire et péridomiciliaire contre les rongeurs ;
- l'éviction des situations à risque d'inhalation de poussières contaminées lors d'activités professionnels ou de loisirs en diminuant la mise en suspension de poussières (aération de locaux fermés avant nettoyage, humidification de la poussière, aspiration plutôt que balayage, port de masques).

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Infections à Filovirus

Maladie à virus Ebola
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/fr/index.html

FHV Marburg
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_marburg/fr/index.html

Infections à Arenavirus

Infection à virus Lassa
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs179/fr/index.htm

Arenavirus
http://www.cdc.gov/vhf/virus-families/arenaviridae.html

Infections à Hantavirus
http://www.who.int/ith/diseases/hantavirus/en/
http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Hantaviruses/

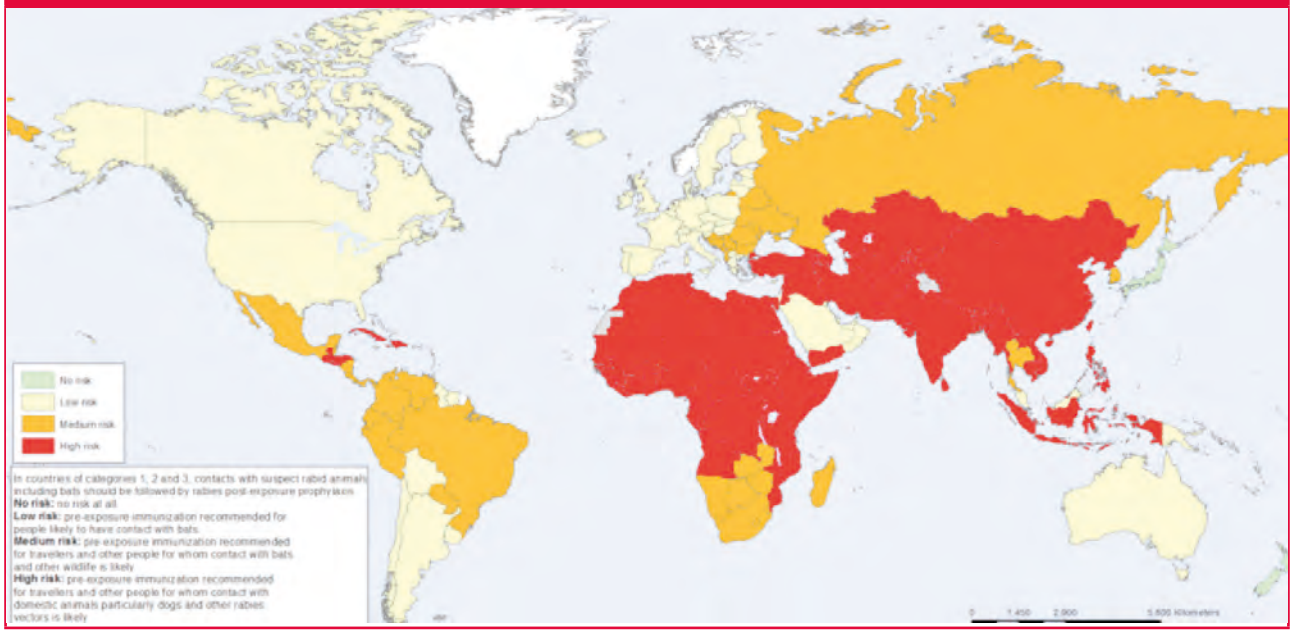
Rage

1. Épidémiologie

La rage est une zoonose virale des vertébrés à sang chaud, très répandue, responsable d'une encéphalomyélite mortelle transmise accidentellement à l'homme.

Elle est présente presque partout dans le monde (figure 1). Seuls quelques pays du nord de l'Europe, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon en sont exempts. Dans l'Océan Indien, les Comores et l'Ile Maurice sont indemnes de la rage.

Figure 1. Pays à risque de rage (OMS 2013)

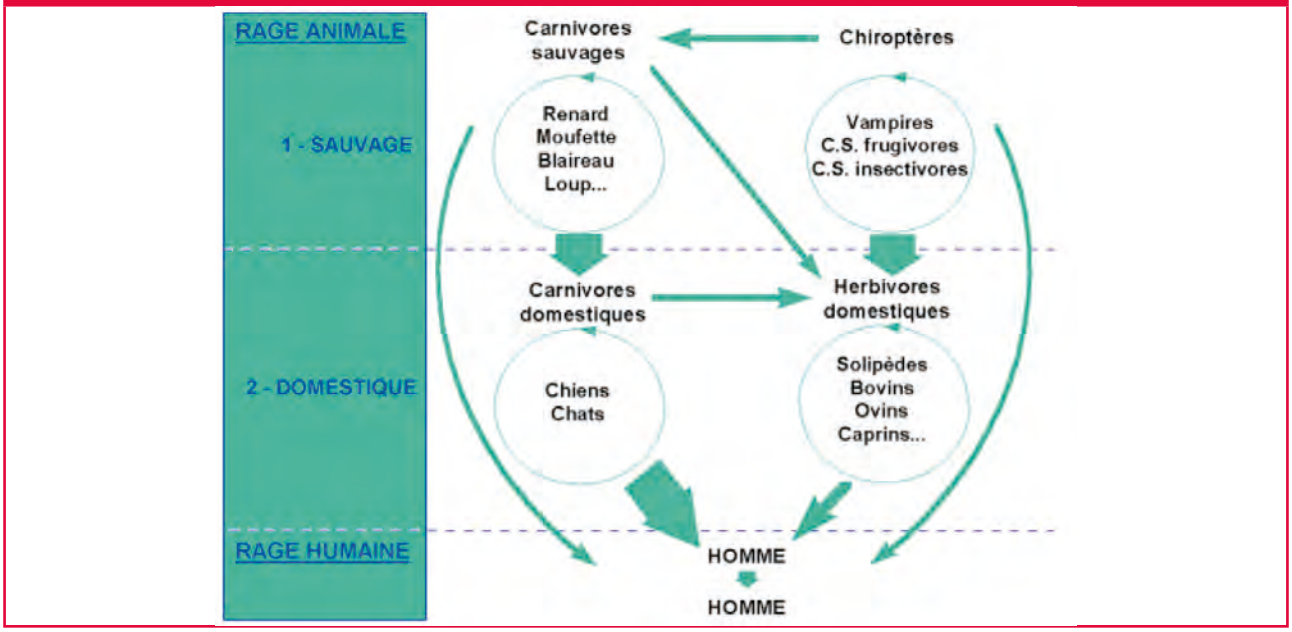


Source : http://www.who.int/rabies/en/

Il existe 3 modes de contamination (figure 2) :

- la rage citadine ou canine ou urbaine, liée à l'infestation des animaux domestiques en particulier des chiens. C'est la plus fréquente en Afrique ;
- la rage sauvage ou rage des carnassiers : elle est prédominante chez les renards en Europe. Elle est appelée rage vulpine. Il existe 2 pics de fréquence de transmission annuelle :
  - l'époque du rut où les mâles se battent ;
  - à la mise bas lorsque la densité de la population augmente.
- la rage des chiroptères dont la transmission se fait par morsure (photo 1). Il faut noter l'absence de symptômes chez les chiroptères.

Figure 2. Différents mode de contamination de la rage



Source : Atanasiu P et al. La rage. Etudes médicales 1979; 3 et 4

Photo 1. Chiroptères



L'agent responsable est le rhabdovirus. C'est un virus enveloppé à ARN du genre Lyssavirus, de la famille des Rhabdoviridae et de l'ordre des Mononegavirales dont 11 espèces ont été décrites. Le virus de la rage classique est du génotype 1. Ce virus est très sensible à la chaleur et aux antiseptiques. Il est rapidement détruit dans le milieu extérieur.

Sa transmission, salivaire, se fait par inoculation.

La pénétration transcutanée sur peau saine non lésée est impossible. L'inoculation se fait à partir d'un animal par :

- morsure ;
- léchage de muqueuse.

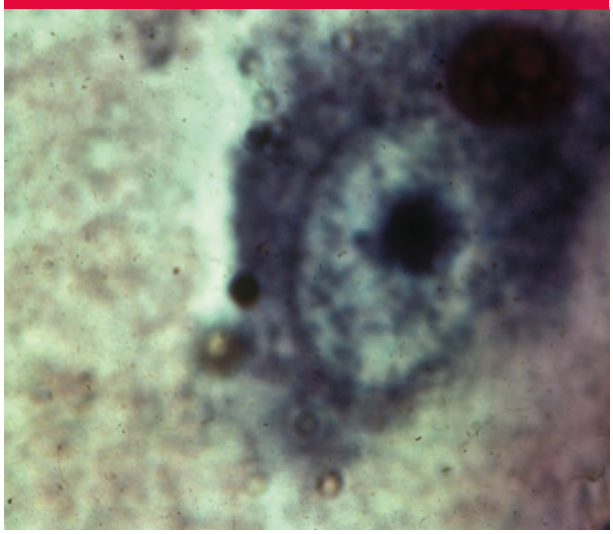
L'OMS estime le nombre de décès humains dus à la rage dans le monde à environ 50 000 chaque année.

2. Physiopathologie

Dans l'organisme, le virus se multiplie au point d'inoculation dans les cellules musculaires pendant 3 à 4 jours, puis les virions pénètrent dans les terminaisons nerveuses périphériques par la plaque neuromusculaire.

A partir de là, la migration se fait vers le système nerveux central par les axones. Au niveau du système nerveux central, les virions vont se multiplier et être responsables d'une dysfonction neuronale. Sur le plan histologique, la présence du virus détermine des lésions spécifiques appelées corps de Négri (photo 2).

Photo 2. Corps de Négri (histologie cérébrale)
(CFRMST)



Puis, il y aura une diffusion tissulaire du virus vers les autres tissus notamment vers les glandes salivaires.

3. Clinique

3.1. Type de description : rage furieuse

Elle est également appelée rage spastique ou rage diabolique.

L'incubation est variable de 15 à 90 jours, parfois plus, mais dure en moyenne 40 jours.

L'invasion est d'autant plus rapide que la porte d'entrée est :
- proche du système nerveux central, comme au niveau de la face ;
- riche en innervation, comme au niveau de la main.

Elle se manifeste par des paresthésies ou des fourmillements dans la région mordue.

La phase d'état réalise un tableau fébrile d'excitation psychomotrice majeure. Il s'agit d'une agitation de type maniaque faite de modifications du caractère ou du comportement. Le patient est agité et ne tient plus en place. Il crie, hurle, présente des mouvements anormaux, brise les objets, crache et cherche à mordre. L'hydrophobie (répulsion, agitation, cris a la vue de l'eau), quand elle existe, peut être considérée comme pathognomonique. Cette hydrophobie peut s'accompagner d'une contraction paroxystique du pharynx à la vue de l'eau ou au son de l'eau qui coule : c'est le spasme hydrophobique pouvant aboutir à des crises tétaniformes. La salivation est exagérée et la déglutition impossible. Il existe une atteinte neurovégétative faite de :
- sueurs abondantes ;
- arythmie cardiaque et hypoventilation.

L'évolution est mortelle en quelques jours. La mort survient inexorablement entre le troisième et le cinquième jour par défaillance cardio-respiratoire.

3.2. Formes cliniques

Il s'agit essentiellement de la rage paralytique. Elle est moins fréquente et réalise un syndrome paralytique avec :
- des douleurs des membres inférieurs accompagnées de paralysie flasque souvent ascendante ;
- des troubles sphinctériens ;
- une atteinte des paires crâniennes pouvant évoluer vers une atteinte cardiorespiratoire.

Son évolution se fait vers la mort mais beaucoup moins rapidement que lors de la forme furieuse. Le décès survient entre le 4e et le 12e jour par atteinte bulbaire (troubles de la déglutition, troubles ventilatoires).

Le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé par exemple dans la forme démentielle.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif

Il est évoqué cliniquement surtout dans la forme furieuse. De plus la notion à l'interrogatoire de contact avec un animal est un élément à prendre en compte.

Il est confirmé biologiquement par :
- l'identification des antigènes rabiques dans les cellules par immunofluorescence sur tissus en 2 heures et par méthode ELISA ;
- l'isolement viral en culture cellulaire en 24 heures ;
- la RT-PCR ;
- la présence de corps de Négri à l'autopsie ;

L'analyse porte sur une biopsie cutanée de la région nucale et plus rarement sur une biopsie cérébrale (post mortem).

4.2. Diagnostic différentiel

Il se fait dans la forme furieuse avec :
- l'accès maniaque
  mais, il n'y a pas :
  - d'hyperesthésie cutanée et sensorielle ;
  - d'hydrophobie ;
  - de syndrome neurovégétatif ;
- le délire aigu mais l'hydrophobie est ici absente
- le *delirium tremens*.

5. Traitement

Il n'existe aucun traitement curatif de la rage déclarée. L'issue est toujours fatale dès l'apparition des premiers signes. Néanmoins, en cas de contamination, la vaccination précoce, avant tout signe clinique, associée à la sérothérapie dans certains cas, permet d'enrayer le cheminement des virus dans l'immense majorité des cas.

Après un contact avec un animal pouvant être enragé, la prise en charge doit prendre en compte trois éléments :
- le traitement local ;
- l'appréciation du risque de contamination ;
- le traitement général.

5.1. Traitement local

Toute plaie secondaire à une morsure doit être :
- lavée abondamment à l'eau savonneuse ;
- rincée à l'eau ;
- désinfectée par un ammonium quaternaire.

Il n'y a pas de contre-indication à la suture si elle est nécessaire. Il est tout de même nécessaire de faire un parage soigneux.

5.2. Appréciation du risque de contamination

Il tient compte de :
- l'enzootie rabique régionale ;
- l'animal, chez lequel le diagnostic de rage est difficile ;
  si l'animal est vivant, une surveillance vétérinaire pendant 10 jours, selon l'OMS, est nécessaire. S'il n'y a pas de rage déclarée, la morsure est considérée non infectante ;
  si l'animal est mort soit spontanément, soit tué, l'analyse en urgence de la tête conservée dans la glace par les services vétérinaires doit être faite ;
- du siège et de la nature du contact :
  - les morsures de la face, du cou et des extrémités sont dangereuses ;
  - l'interposition de vêtements non déchirés est protectrice.

5.3. Traitement général

Mis à part une éventuelle antibiothérapie pour traiter ou prévenir une infection de la plaie, et si besoin une vaccination antitétanique, il sera pratiqué une sérothérapie et/ou une vaccinothérapie antirabiques.

5.3.1. Sérothérapie

La sérothérapie est indiquée sans limite de temps après le contact dans les morsures graves transdermiques par un animal manifestement enragé. Elle se fait à base d'Ig homologues spécifiques antirabiques en I.M. à la dose de 20 UI/Kg pour les Ig d'origine humaine et 40 UI/Kg pour les Ig d'origine animale. Sa tolérance est bonne.

5.3.2. Traitement vaccinal

On distingue 4 situations :
- animal inconnu ou disparu ou dont le cadavre a été détruit : un traitement vaccinal complet doit être entrepris ;
- animal mort, encéphale intact : la tête doit être envoyée d'urgence aux services vétérinaires et la vaccination débutée mais prévoir un arrêt si le diagnostic de rage n'a pas été retenu ;
- animal vivant et sain : mettre l'animal en observation en milieu vétérinaire et vacciner si apparaissent des signes de rage chez l'animal ;
- animal vivant mais suspect : débuter la vaccination et arrêter si l'animal est sain.

Il existe 2 protocoles de vaccination :
- Essen : J0, J3, J7, J14, J28 et J90 (surtout en cas d'immunothérapie) ;
- Zagreb : 2 injections à J0, 1 injection à J7, J21.

Le vaccin doit être rigoureusement conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

6. Prévention

Elle comporte deux aspects : la lutte contre la rage animale et la vaccination préventive contre la rage.

6.1. Lutte contre la rage animale

Elle est très difficile. Elle peut se faire par l'éradication par abattage des animaux enragés ou errants et par la vaccination systématique des animaux domestiques.

6.2. Vaccination préventive de la rage humaine

Elle est préconisée pour certaines catégories professionnelles exposées comme les vétérinaires. Elle se fait par l'administration du vaccin à J0, J7, J28, avec un rappel à 1 an et tous les 5 ans ou non, en fonction de la sérologie.

7. Conclusion

Les morsures d'animaux sont, en Afrique et dans le monde tropical, des accidents fréquents. La vaccination antirabique administrée rapidement après cette morsure est la seule mesure efficace. La rage déclarée est inéluctablement fatale chez l'homme et chez l'animal.

Conseils aux voyageurs

Le risque d'être mordu par un animal domestique (chien, chat) ou sauvage (singe) au cours d'un séjour en pays tropical n'est pas négligeable (évalué à 1 pour 1000 voyageurs en Thaïlande). Ne pas caresser les animaux, voire ne pas s'en approcher, sont recommandés. Les enfants seront particulièrement surveillés à cet égard.

En cas de morsure ou de griffure, un contact doit être établi en urgence, après traitement immédiat de la plaie, avec le centre antirabique le plus proche où il sera décidé ou non des modalités du traitement antirabique.

La vaccination préventive (en pré-exposition) avant un séjour en zone exposée est recommandée pour les séjours prolongés (expatriés) ou itinérants (trekking). Elle n'empêche pas de faire pratiquer sur place, en cas de nécessité, des rappels vaccinaux post-exposition mais elle évite d'avoir à recevoir des immunoglobulines antirabiques qui sont parfois difficiles à se procurer sur place.

Tout contact direct avec les chauves-souris, nombreuses particulièrement dans les grottes, doit être évité en raison du risque de transmission du virus de la rage.

Sites web recommandés concernant le chapitre :

http://www.who.int/topics/rabies/fr/

http://www.cdc.gov/rabies/

Paludisme

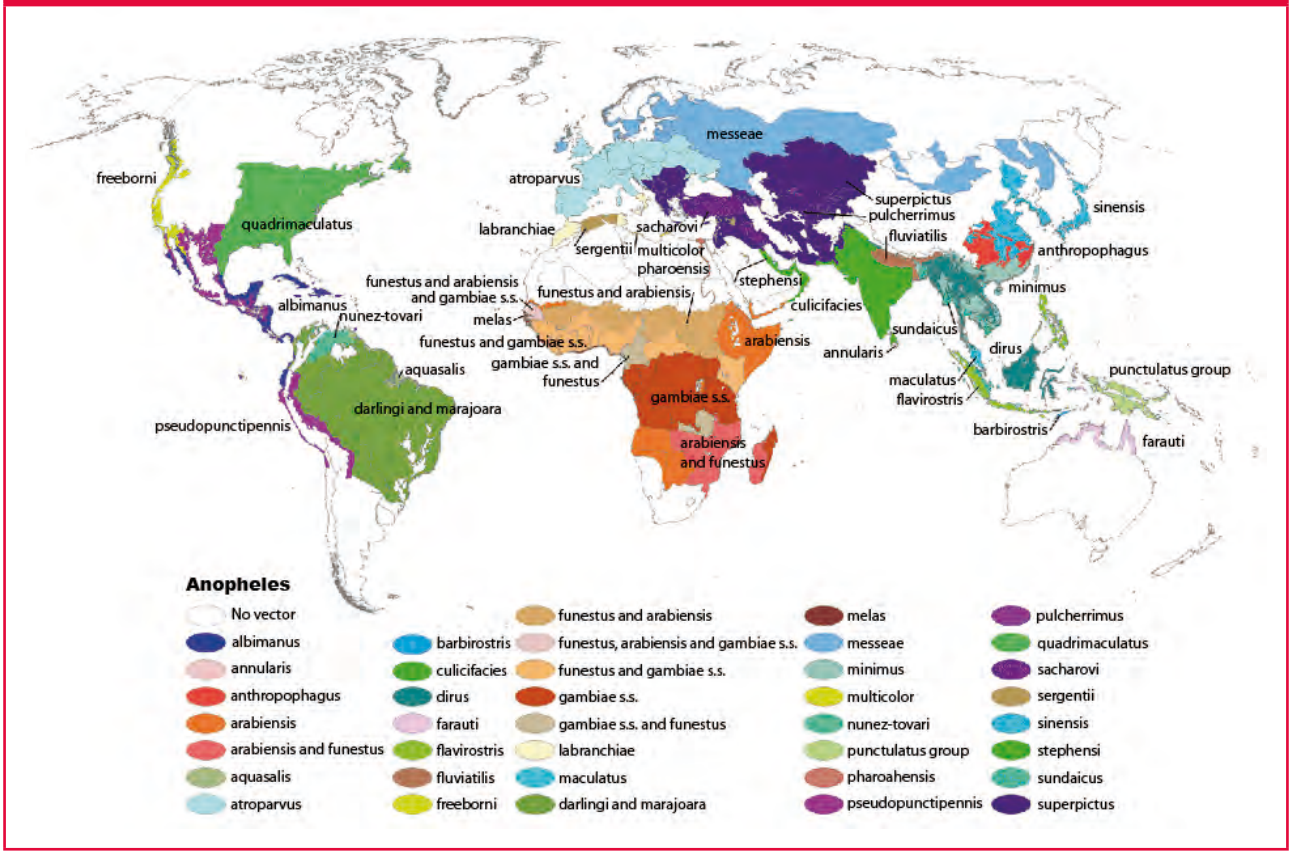
Le paludisme (*palus* = marais) ou malaria (= mauvais air) est une infection des érythrocytes due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par un moustique femelle du genre *Anopheles*. La majorité des cas surviennent en Afrique sub-saharienne.

Les parasites : *Plasmodium falciparum* est la principale espèce qui tue et peut résister aux antipaludiques. *Plasmodium vivax* est la deuxième espèce rencontrée surtout en Asie et Amérique Latine. *Plasmodium ovale* (en Afrique) et *Plasmodium malariae* ne posent pas de problème majeur de santé publique. *Plasmodium knowlesi*, espèce simienne, joue un rôle marginal en Malaisie et en Indonésie.

Les vecteurs : en Afrique subsaharienne, la transmission est due à trois espèces principales d'anophèle : *A. gambiae*, *A. funestus* et *A. arabiensis*. D'autres espèces sont rencontrées sur les autres continents (figure 1). Le niveau de transmission peut varier de une à mille piqûres infectantes par homme et par an.

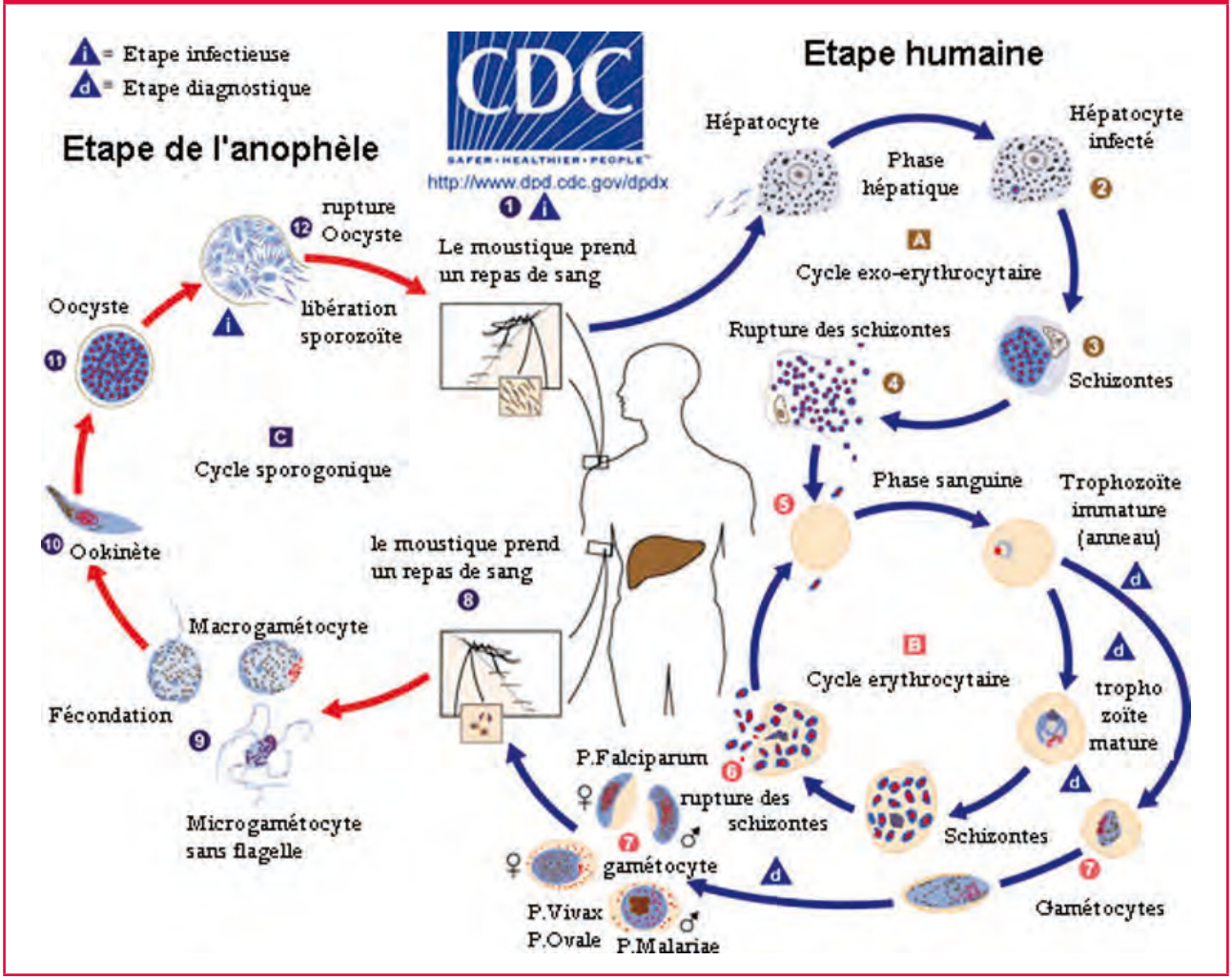
Le cycle parasitaire est rappelé en figure 2.

Figure 1. Répartition des anophèles vectrices du paludisme



http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/map.html

Figure 2. Cycle parasitaire



Référence : http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm

1. Épidémiologie

La répartition géographique mondiale du paludisme inclut la plupart des régions inter tropicales : Amérique du Sud, Amérique Centrale, Asie et surtout Afrique sub-saharienne (figure 3). Au total, 106 pays sont considérés comme endémiques pour le paludisme dont 43 en Afrique intertropicale. En 2015, selon l'OMS, 3,2 milliards de personnes vivaient en zone d'endémie palustre et le nombre de cas estimés était de 214 millions d'épisodes cliniques et près de 438 000 décès dont 90 % en Afrique sub-saharienne. Le nombre de décès chez les enfants de moins de 5 ans a été estimé à 306 000.

Le paludisme n'est pas une entité homogène. En Afrique, divers faciès épidémiologiques sont déterminés par des biotopes particuliers que l'on peut classer en trois types de zones de paludisme (tableau 1) : stable (transmission intense et quasi permanente), intermédiaire (transmission à recrudescence saisonnière) et instable (transmission faible et épisodique). En Asie et en Amérique Latine, le paludisme sévit surtout en zone rurale, en lisière de forêt mais également dans les zones périphériques des grandes villes.

Tableau 1. Les faciès épidémiologiques en Afrique
Zones de paludisme stable : deux faciès - *faciès équatorial :* forêts et savanes post-forestières d'Afrique Centrale. Transmission intense (taux de piqûres infestantes pouvant atteindre 1 000 par habitant et par année) et permanente. La morbidité s'étale sur toute l'année. La prémunition apparaît vers l'âge de 5 ans. Les formes graves se voient surtout avant 5 ans ; - *faciès tropical :* savanes humides d'Afrique de l'Ouest et de l'Est. Transmission moins intense (taux de piqûres infestantes de 100 à 400 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois). La morbidité est plus importante en saison des pluies. La prémunition apparaît vers l'âge de 10 ans. Les formes graves de paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé.
Zones de paludisme intermédiaire : savanes sèches sahéliennes. Transmission faible (taux de piqûres infectantes de 2 à 20 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière courte (inférieure à 6 mois). En saison de transmission, la majorité des fièvres sont d'origine palustre. La prémunition est beaucoup plus longue à apparaître, avec possible paludisme grave chez l'adulte.
Zones de paludisme instable : faciès désertique : steppes ; faciès austral : plateaux du sud de l'Afrique ; faciès montagnard : zones situées au-dessus de 1 000 m d'altitude. La période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Faute de ne pouvoir acquérir une prémunition, la quasi-totalité de la population peut être touchée lors d'épidémies.
Tous ces faciès peuvent se modifier au gré de modifications du biotope : création d'une zone de riziculture, construction d'un barrage, destruction de la forêt « primaire » créant une zone de savane...
Paludisme urbain Avec l'exode rural, de plus en plus de sujets naîtront et vivront dans les villes où la transmission anophélienne est encore faible et n'acquerront pas de prémunition. Ils s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zone rurale et pourront développer à tout âge des formes graves de paludisme.

2. Physiopathologie

Une immunité partielle dite « de prémunition » demande plusieurs années pour s'installer et doit être entretenue par des piqûres anophéliennes répétées. Elle s'acquiert d'autant plus rapidement que le niveau de transmission est important. Elle protège contre la survenue des formes graves. Cela amène à différencier le « paludisme-infection » et le « paludisme-maladie ».

Le « paludisme-infection » se définit par le portage asymptomatique de parasites : en zone de transmission intense et permanente, la quasi-totalité des individus est porteuse de *Plasmodium*. Le fait d'héberger des parasites ne signifie donc pas automatiquement être malade.

Le « paludisme-maladie » apparaît lorsque la parasitémie dépasse un seuil de patence, variable selon le niveau de prémunition. Les premières manifestations du paludisme apparaissent, le plus souvent, au-delà de l'âge de 3 mois et vont se poursuivre tant que l'état de prémunition n'est pas acquis.

Paludisme grave : sa pathogénie est mieux comprise actuellement. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines.

La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur :

- les « knobs », véritables protrusions de la membrane de l'érythrocyte parasité. Ces protubérances contiennent, entre autre protéines, des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques de *Plasmodium falciparum : erythrocyte membrane protein 1 et 2* (PfEMP1 et PfEMP2), Knobs associated *histidine rich protein* (KAHRP) et protéine RESA (*ring erythrocyte surface antigen*) ;
- les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (*intercellular molecule adhesion*), la protéine CD-36, la thrombospondine, la sélectine-E, le VCAM-1 (*vascular cell molecular adhesion*) et la chondroïtine sulfate A (CSA) présente sur les syncytiotrophoblastes placentaires ;

La cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration. Il s'y ajoute un phénomène d'autoagglutination (agglutination d'érythrocytes parasités entre eux) qui majore cette séquestration.

Les cytokines participent à la pathogénie du paludisme. Le TNF-alpha (*tumor necrosis factor*) joue un rôle essentiel : sécrété par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF-alpha s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, GM-CSF, etc.

La physiopathologie du paludisme grave dépend de multiples facteurs :
- parasitaires : virulence de la souche, capacité de cyto-adhérence ;
- humains : niveau de prémunition, facteurs génétiques ;
- et d'éventuelles co-infections.

Enfin, la rate, par ses capacités immunologiques et mécaniques de filtre joue un rôle important dans la régulation de la parasitémie et la sévérité de l'accès.

3. Clinique

3.1. Formes cliniques non compliquées du paludisme

3.1.1. Formes communes : « Embarras gastrique fébrile chez un patient céphalalgique »

Le tableau est celui d'une fièvre non spécifique d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associée souvent à des petits troubles digestifs à type « d'embarras gastrique » (nausées, vomissements) et/ou de diarrhée. L'examen clinique peut être normal au début. Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, subictère, hépato-splénomégalie.

3.1.2. Accès de reviviscence

Ces accès s'observent avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspondent aux crises schizogoniques toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. ovale* ou *P. vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*). Chaque accès est constitué d'un grand frisson « solennel » inaugural, d'une fièvre à 40 °C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les accès se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce : J1-J3-J5...) ou 72 heures (fièvre quarte : J1-J4-J7...) selon le parasite. La périodicité manque souvent en raison d'un polyparasitisme. La fièvre tierce à *P. falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme grave. Les accès graves à *P. vivax*, quoique extrêmement rares, sont possibles.

3.1.3. Paludisme viscéral évolutif (PVE) et splénomégalie tropicale hyperimmune (HMS)

Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme asymptomatique à une forme pouvant en imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible, nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le PVE est proche de la splénomégalie palustre hyperimmune (classique « splénomégalie tropicale idiopathique ») qui se voit après une longue période d'exposition palustre, plutôt chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure, très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative mais la sérologie (IFI) est fortement positive.

La distinction entre ces 2 profils tend à disparaître à mesure que la physiopathologie de ces formes chroniques immunoparasitaires est mieux comprise. Le traitement est le même.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

3.2. Paludisme grave

C'est le paludisme des sujets **non immuns** :
- nourrissons, enfants,
- femmes enceintes,
- migrants venant d'une zone non endémique (expatriés revenant au pays après une période de plusieurs mois, touristes, travailleurs),
- sujets asplèniques.

En zone de paludisme instable et intermédiaire, l'insuffisance ou l'absence de prémunition expose au risque de paludisme grave tout au long de la vie.

Il est dû dans la grande majorité des cas à *P. falciparum*. Non reconnu et non traité, il conduit au décès en 72 heures.

P. vivax peut être responsable de formes graves aussi. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de l'hyperparasitémie (tableau 2). L'anémie est beaucoup plus fréquente et profonde.

P. knowlesi, bien que rare et de répartition géographie limitée, peut être responsable de formes graves. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de la parasitémie (seuil à 2 % et, en cas d'association avec l'ictère, seuil de parasitémie à 0,4 %).

3.2.1. Manifestations cliniques et paracliniques (tableaux 2 - 4)

3.2.2. Diagnostics différentiels

Il ne faudra pas confondre le paludisme grave avec d'autres infections graves qui peuvent le simuler... et y être associées :
- fièvre typhoïde ;
- méningococcémie ;
- toutes autres septicémies notamment à bacille à Gram négatif ;
- spirochétoses, typhus, fièvres hémorragiques virales ;
- méningo-encéphalites.

Bien différent est le cas de la « fièvre bilieuse hémoglobinurique » qui réalise un tableau aigu d'hémolyse intravasculaire dans les heures qui suivent la première prise médicamenteuse curative d'un accès palustre et peut s'accompagner d'insuffisance rénale. Elle est d'origine médicamenteuse. La physiopathologie, en grande partie incomprise, incriminerait une moindre résistance des globules rouges au stress oxydatif induit par certains médicaments. Toutes les classes médicamenteuses ont été incriminées (amino alcools, artémisinine et dérivés,...). L'existence d'un déficit en G6PD dans 50% des cas confirme l'ambiance oxydative de ce syndrome. Une hémolyse peut survenir aussi en cas de déficit en G6PD après un traitement par amino-8-quinoléine (primaquine). Dans ces cas, il n'y a pas de trouble de la vigilance.

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum*

Fréquence		Manifestations cliniques ou paracliniques	Valeur pronostique	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+++	+++	Prostration(1)	+	?
+++	++	Troubles de la conscience(1)	+++	++
+++	+	Détresse respiratoire(1)	+++	+++
+++	+	Convulsions multiples	+	++
+	+	Collapsus circulatoire	+++	+++
±	+	Œdème pulmonaire (radiologique)	+++	+++
+	+++	Oligo-anurie	++(2)	++(2)
±	+	Hémorragies	+++	++
+	+++	Ictère	++	+
±	+	Hémoglobinurie	+	+
+++	+	Anémie sévère	+	+
++	+	Hypoglycémie	+	+

(1) Voir tableau 4.
(2) Pronostic variable selon les possibilités de dialyse.

Tableau 3. Classification des paludismes graves chez l'enfant
Groupe 1. Enfants à risque de décès imminent, nécessitant un traitement antipaludique parentéral et une réanimation • **Prostration** définie par l'incapacité de se tenir assis seul ou de boire pour l'enfant trop jeune pour s'asseoir Trois sous-groupes de gravité croissante doivent être distingués : - prostré mais pleinement conscient (score : 5) - prostré avec trouble de la conscience mais sans coma (score : 4 ou 3) - coma (score : 2 ou moins) • **Détresse respiratoire** (polypnée acidosique *sine materia*) - modérée : battement des ailes du nez et/ou tirage intercostal - sévère : dépression épigastrique marquée ou polypnée ample
Groupe 2. Enfants qui, bien que capables d'être traités par voie orale, nécessitent une surveillance très étroite en raison d'un risque d'aggravation clinique **Absence de signe du groupe 1** Anémie : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 % Convulsions ≥ 2 sur une période de 24 heures
Groupe 3. Enfants nécessitant un traitement parentéral en raison de vomissements persistants **Absence de signe des groupes 1 et 2**

Tableau 4. Échelle de troubles de la vigilance adaptée aux enfants, incluant ceux ne sachant pas parler (échelle de Blantyre)	
	Score
Réponse motrice	
Réagit à un stimulus douloureux*	2
Retrait du membre à la douleur**	1
Réponse absente ou inadaptée	0
Réponse verbale	
Pleure de façon normale	2
Gémit	1
Aucune	0
Mouvements oculaires	
Suivent le visage de la mère	1
Ne suivent pas	0

* Stimulus douloureux : frotter les articulations des poings sur le grill costal.
** Stimulus douloureux : presser le lit de l'ongle fermement avec un crayon.

3.3. Paludisme et grossesse

La femme enceinte est exposée au risque de paludisme clinique pendant toute la grossesse, d'autant plus qu'elle est primipare et que la grossesse est avancée.

En zone de paludisme instable le risque est majeur : paludisme maternel grave et fausse couche.

En zone de paludisme stable, le risque clinique est dominé par une anémie d'aggravation progressive chez la mère ; par ailleurs, l'atteinte placentaire entraîne une réduction des échanges materno-fœtaux : d'où retard de croissance intra-utérin, hypotrophie néonatale et augmentation de la mortalité périnatale (voir le chapitre « Infections et grossesse »).

3.4. Paludisme et infection par le VIH

Paludisme et VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique, notamment en Afrique sub-saharienne.

3.4.1. Une endémie superposée

Les zones d'endémie du VIH et du paludisme se superposent en Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Amérique Latine et Caraïbes (figure 3). Toutefois, la distribution des deux infections est hétérogène en fonction des régions, des conditions climatiques et du mode de vie des populations, les populations adultes urbaines étant plus exposées à l'infection par le VIH, alors que l'infection palustre concerne davantage celles vivant en zone rurale et surtout les enfants. En République Centrafricaine ou au Malawi, la co-infection est courante, 90 % de la population étant exposée à un paludisme endémique et 10 % des personnes de 15 à 49 ans étant séropositives pour le VIH. En Afrique du Sud, la situation est différente avec un taux de séropositivité VIH atteignant 20 % de la population et une transmission du paludisme géographiquement limitée et parfois épidémique. Cette dernière situation se retrouve en Amérique Latine, Asie du Sud-Est et zone Caraïbe, si ce n'est que dans ces zones géographiques le VIH affecte des groupes à risque comme les toxicomanes et les migrants, alors qu'en Afrique, la transmission sexuelle domine.

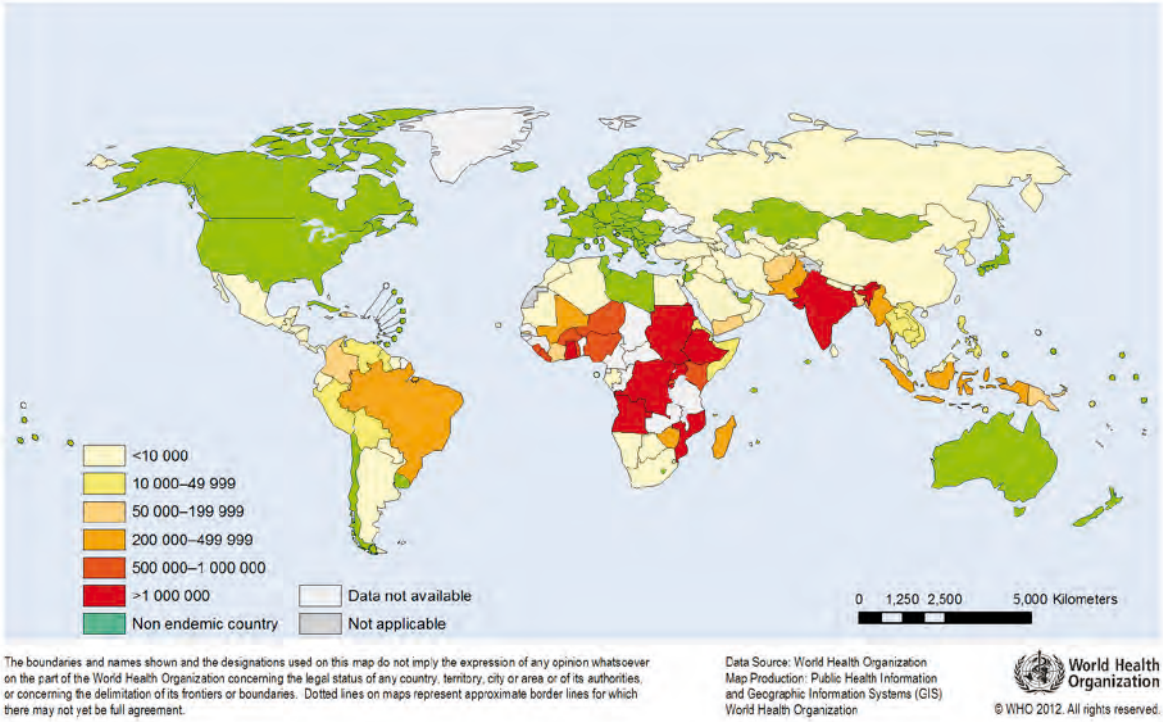
3.4.2. Une interaction complexe

L'impact de l'infection VIH sur l'infection palustre est modulé par le degré d'immunodépression des patients mais aussi par leur état d'immunité vis-à-vis du *Plasmodium*. L'infection VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant plus que l'immunodépression est plus profonde, avec une augmentation de la gravité des accès et de la mortalité uniquement en zone de paludisme instable. Au cours des accès graves, le niveau de parasitémie n'est cependant pas plus important chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de l'incidence des accès palustres, de la morbidité maternelle et de la morbi-mortalité fœtale et néonatale. Le cotrimoxazole ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine diminuent le risque de paludisme chez le patient VIH, notamment chez la femme enceinte. L'infection VIH accroît le risque d'échecs thérapeutiques, surtout avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, échecs liés à une ré-infection ou à une recrudescence parasitaire.

L'impact du paludisme sur l'infection par le VIH est moins bien établi. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile. L'impact d'une parasitémie infra-clinique sur la charge virale VIH reste incertain. Lors de la grossesse, l'existence d'une placentite parasitaire est associée à une charge VIH plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du degré d'immunodépression. L'impact au niveau individuel et collectif de cette augmentation transitoire de la charge virale sur la progression de l'infection par le VIH reste indéterminé. Bien qu'il existe des arguments physiopathologiques en faveur d'une majoration du risque de transmission sexuelle ou materno-fœtale du VIH au cours du paludisme, aucune étude clinique ne permet de l'affirmer. Par contre l'anémie secondaire au paludisme chez les femmes enceintes et les enfants expose à un risque de transmission par transfusion sanguine.

Eu égard à la prévalence élevée de ces deux infections, une augmentation même modérée du risque de transmission voire de progression de l'infection par le VIH a des conséquences majeures en termes de santé publique. Une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection VIH dans les régions où les deux infections coexistent est donc fondamentale.

Figure 3. Répartition géographique du paludisme (2010)



4. Diagnostic biologique

Il dépend de l'infrastructure de soins.

4.1. Frottis sanguin et goutte épaisse

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Les deux techniques de routine sont la goutte épaisse et le frottis sanguin (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »).

La goutte épaisse permet une concentration des parasites : le seuil de positivité du test est de 10 hématies parasitées par mm^3 (HPM). Cet avantage est contre-balancé par la nécessité de bien sécher la goutte de sang prélevé avant que ne soient réalisées son hémolyse et sa coloration.

Le frottis sanguin facilite le diagnostic d'espèce et celui d'autres agents pathogènes (*Borrelia*, trypanosome, microfilaires). Son inconvénient est son faible seuil de détection (100 HPM). La lecture est longue (20 minutes) lorsque les parasites sont rares.

D'autres techniques ont été développées depuis les années 2000.

4.2. Tests de diagnostic rapide (TDR) par détection d'antigènes plasmodiaux (HRP2, LDH) :

Diverses études ont évalué le rapport coût/efficacité d'une stratégie de traitement basé sur le résultat d'un TDR. Ce rapport coût-efficacité dépend du coût et de la performance du TDR (sensibilité, spécificité) et de la prévalence du paludisme. Dans une étude menée au Cameroun, ce rapport coût-efficacité serait favorable dès lors que la prévalence du paludisme ne dépasserait pas 80 %. Mais la modélisation doit être discutée en fonction du coût des médicaments et du test diagnostic. Ainsi, dans la perspective d'une subvention du Fonds Mondial de lutte contre VIH/SIDA/PALUDISME, le coût du médicament pourrait être ramené à 1 $, auquel cas la stratégie des TDR serait aussi coûteuse que la stratégie présomptive dès lors que la prévalence du paludisme dépasserait 22 %.

Par rapport à une stratégie de traitement antipaludique présomptif quasi systématique devant toute fièvre, une stratégie de traitement antipaludique basé sur un TDR offre deux intérêts majeurs :
- diminution de la prescription abusive d'antipaludique, donc diminution de la pression de sélection de populations de *Plasmodium* résistants aux anti-paludiques ;
- la négativité du TDR doit inciter le clinicien à rechercher des causes de fièvre autre que le paludisme.

4.3. Biologie moléculaire : PCR

Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont devenues des techniques de référence en raison de leurs sensibilité et spécificité : elles sont réservées à des laboratoires de recherche.

4.4. Biologie usuelle

Les examens biologiques usuels complètent le bilan biologique :
- hémogramme : anémie de degré variable, leucopénie, surtout thrombopénie ;
- la vitesse de sédimentation est souvent peu élevée alors que la protéine C réactive (si disponible) est élevée ;
- les transaminases peuvent être élevées, le plus souvent inférieures à dix fois la normale ;
- diverses anomalies ont été décrites : hypocalcémie, hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie… d'un intérêt secondaire.

D'autres examens sont demandés pour rechercher une affection éventuellement associée :
- hémocultures, uroculture ;
- radiographie thoracique ;
- ponction lombaire si la nuque est raide, ce qui n'est pas observé dans le neuropaludisme.

5. Prise en charge thérapeutique

Voir le chapitre « Antiparasitaires ».

Le traitement des accès simples à *P. falciparum* sans troubles digestifs relève de l'utilisation des ACT (artemisinine-based combined therapy) en traitement sur 3 jours. Il n'y a pas lieu d'utiliser l'artésunate pour les accès simples.

Le traitement des accès simple à *P. vivax*, *ovale*, et *malariae* repose sur la chloroquine en zone de sensibilité à la chloroquine. En cas de zone de résistance, le traitement repose, comme pour *P. falciparum,* sur les ACT.

En cas d'infection mixte, le traitement repose sur les ACT.

La prévention des rechutes à *P. vivax* ou *ovale*, repose sur l'utilisation de la primaquine. Ce traitement se discutera au cas par cas compte tenu du risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

L'utilisation de la primaquine comme antigamétocyte n'est pas abordée ici. Elle n'intéresse que des zones restreintes au plan géographiques (zone de résistance l'artémisinine).

En cas d'insdisponibilité des ACT, le traitement de deuxième ligne reste la quinine *per os*.

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :
- artéméther + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine + pipéraquine

Les femmes enceintes au cours du premier trimestre bénéficieront d'un traitement par quinine en cas d'accès simple et ce quelque soit l'espèce.

En cas de paludisme grave à *P. falciparum*, il a été démontré dans deux grandes études réalisées en Asie puis en Afrique que l'artésunate par voie IV était plus efficace que la quinine injectable en réduisant la mortalité et mieux toléré. Le traitement par artésunate sera complété, une fois le relais oral possible, par un traitement complet de type ACT (tableau 5). Les femmes enceintes bénéficieront d'un traitement par arté-

sunate, y compris au cours du premier trimestre de leur grossesse, en cas d'accès grave, compte tenu de la particulière gravité du paludisme sur ce terrain et de la fausse couche spontanée fréquente à ce terme.

Le traitement des accès graves à une espèce non falciparum repose identiquement sur l'artésunate.

Tableau 5. Traitement du paludisme grave

Le traitement du paludisme grave repose par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IV ou IM
- 2,4 mg/kg par voie intraveineuse(1), H0, H12, H24, H48, H72 (3 mg/kg si enfant < 20 kg)
- un relais est possible *per os* à partir du 4e, jour par un ACT (traitement complet)
- en cas de relais impossible, le traitement par artésunate peut être poursuivi jusqu'à 7 jours pleins (9 doses)

Artésunate intrarectal (enfant < 6 ans) : 10 mg/kg par dose

2) Artéméther IM si artésunate IV non disponible :

Adultes :
- 2 ampoules de 80 mg par voie intramusculaire le premier jour
- 1 ampoule de 80 mg les 4 jours suivants

Enfants :
- 3,2 mg/kg par voie intramusculaire, puis
- 1,6 mg/kg /jour les 4 jours suivants

3) Quinine IV (sels) si artésunate non disponible :
- surveiller la glycémie toutes les 4 à 6 heures si glycémie > 1 g/L , toutes les heures si glycémie < 1 g/L
- dose de charge(2) : 20 mg/kg de quinine-base, diluée dans du glucosé 5 ou 10 %, 10 ml/kg (sans dépasser 500 ml)
- en perfusion intraveineuse lente de 4 heures. La dose d'attaque peut être séparée en deux et injectée dans les faces antérieures des cuisses.
- 8 à 12 heures(3) après le début de la dose de charge : 10 mg/kg de quinine-base en perfusion lente de 4 heures
- à renouveler toutes les 8 à 12 heures(3) jusqu'à ce que le patient puisse avaler
- puis : 8 mg/kg de quinine-base par voie orale toutes les 8 à 12 heures(4)
- pour une durée totale de 7 jours

Si les thérapeutiques IV sont indisponibles et dans l'attente d'un référencement vers une structure de santé mieux équipée, le traitement reposera par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IM
2) Artésunate intrarectal (valable pour l'enfant de moins de 6 ans)
3) Artéméther IM
4) Quinine IM
5) Quinine intrarectale

(1) L'artésunate, dissous dans une solution de bicarbonate, est dilué dans 5 ml de glucosé à 5 % et injecté en bolus intraveineux.
(2) Une dose de charge doit être envisagée uniquement chez l'adulte, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes.
(3) Préférer un intervalle de 12 heures chez l'enfant ; en Afrique, la sensibilité relativement conservée des souches à la quinine permet d'espacer les perfusions à 12 heures au lieu de 8 heures.
(4) En cas d'insuffisance rénale persistante après 48 heures, diminuer d'un tiers la dose quotidienne.

Tableau 6. Prise en charge des complications du paludisme grave	
Manifestations	**Prise en charge**
Fièvre	Moyens physiques, paracétamol (50 mg/kg/24 heures, en trois à quatre prises)
Convulsions	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Diazépam (< 3 ans : 3 à 5 mg ; 3 à 10 ans : 5 à 10 mg) injectable ou intra-rectal
Coma	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Exclure d'autres causes de coma : hypoglycémie, méningite Intubation si nécessaire
Hypoglycémie	Injection intraveineuse directe d'une ampoule de glucosé à 30-50 % Puis perfusion de glucosé à 10 % ; si persiste, réduire le débit de quinine
Anémie mal tolérée	Transfusion, si possible après J3
Œdème pulmonaire	Oxygène, diurétiques ± saignée Contrôler les apports liquidiens (< 50 ml/kg/24 heures, sans dépasser 1 500 ml) chez l'adulte Intubation si nécessaire
Anurie	Si diurétiques inefficaces : dialyse péritonéale ou hémodialyse
Collapsus, choc	Remplissage, intubation Hémoculture puis antibiothérapie à large spectre type C3G + aminoside ou carbapénème (risque de translocation digestive d' entérobactéries productrices de BLSE)

5.1. Centres de santé communautaire (niveau 1) sans laboratoire

Ces centres ne peuvent proposer le plus souvent qu'un traitement présomptif par voie orale ou rectale.

Trois principes :
- évoquer le paludisme devant toute fièvre survenant dans une zone et une période à transmission de paludisme, ce d'autant plus qu'elle survient chez un sujet non immun ;
- prodiguer les premiers soins contre la fièvre : moyens physiques, antipyrétiques ;
- reconnaître les signes de gravité (tableaux 2 - 4).

La conduite à tenir dépend de l'absence ou de la présence de signe de gravité et du type de traitement disponible selon le plateau technique du centre.

5.2. Centres de santé communautaire (niveau 1) avec laboratoire

Ces centres permettent de faire un diagnostic parasitologique et peuvent proposer un traitement par voie injectable intramusculaire ou intra-rectal, mais pas par voie intraveineuse. Les principes énoncés au niveau 1 restent valides, mais il convient ici de confirmer le diagnostic de paludisme par frottis/goutte épaisse ou au moins par TDR.

En présence de signe de gravité :
- administrer le traitement par voie injectable ou rectale (tableau 5) ;
- transférer **après la première administration du traitement**, si possible, le patient vers un centre mieux équipé devant les signes suivants : coma, ictère et pâleur intense, oligurie, détresse respiratoire ;
- fièvre > 40 °C et convulsions peuvent être prises en charge à ce niveau.

5.3. Hôpitaux de district et hôpitaux de référence (niveaux 2 et 3)

En l'absence de signe de gravité, la prise en charge reste identique à celle préconisée au niveau 1.

En présence de signe de gravité, l'utilisation de l'artésunate IV en première ligne est désormais validée.

Malheureusement en Afrique, la quinine est souvent le seul antipaludique disponible. Chez l'adulte, une dose de charge doit être pratiquée, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes. Si disponible, un dosage de la quinine peut être demandé pour s'assurer d'un taux efficace se situant entre 10 et 15 mg/L.

Au niveau 3, l'ensemble des traitements antipaludique et symptomatique doivent pouvoir être assurées (tableaux 7 et 8, 5 et 6).

6. Chimioprophylaxie

Hors zone d'endémie, elle concerne les voyageurs à destination des pays à risque et les migrants revenant dans leur pays en période de congé.

En zone d'endémie, la chimioprophylaxie concerne les femmes enceintes (traitement préventif intermittent : TPI). La chimioprophylaxie hebdomadaire des enfants de moins de 5 ans vivant en zone d'endémie n'est plus recommandée. En revanche, dans les zones de transmission stable du paludisme, un TPI des enfants à l'occasion des séances de vaccination du programme élargi ou pendant la saison des pluies (3 traitement à un mois d'intervalle) restent recommandés dans les zones de sensibilté à la sulfadoxine-pyriméthamine.

6.1. Femmes enceintes

Au début du 4e mois, vers S14-S16 d'aménorrhée :

- une cure de sulfadoxine+pyriméthamine (3 comprimés en prise unique) ;
- à renouveler tous les mois ½ ;
- la dernière dose (2e ou mieux 3e si la 1re a été administrée suffisamment tôt), doit être prise vers S32, au plus tard un mois avant terme soit S36 ;
- si la résistance de *P. falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine est trop élevée dans la région, y compris chez l'adulte, son remplacement par la méfloquine ou par un ACT a été proposé.

6.2. Voyageurs et migrants en visite dans leur pays d'origine

La majorité des cas de paludisme importés en France s'observent chez des migrants au retour de leurs congés dans leur pays d'origine, faute d'avoir pris une chimioprophylaxie ou de l'avoir arrêtée trop tôt.

Les recommandations **françaises** (www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf) faites aux voyageurs se rendant dans un pays impaludé reposent sur le niveau de résistances aux antipaludiques de *P. falciparum* selon les pays visités.

En cas de sensibilité conservée de la plupart des souches parasitaires rencontrées, la prophylaxie repose sur l'utilisation de la chloroquine.

En cas de multirésistances (Afrique sub saharienne, Centrale, de l'Est y compris Madagascar, Amazonie, Asie du Sud-Est à la campagne) la prophylaxie repose sur l'utilisation, au choixc des molécules suivantes (tableau 7) :

- doxycycline : à poursuivre jusqu'à un mois suivant le départ de la zone d'endémie ; meilleur rapport coût-efficacité ; possible à partir de l'âge de 8 ans ; contre-indiquée chez la femme enceinte ;
- méfloquine : à poursuivre jusqu'à trois semaines suivant le départ de la zone d'endémie ; contre-indiquée en cas de comitialité ou de syndrome dépressif ;
- atovaquone+proguanil : à poursuivre jusqu'à une semaine suivant le départ de la zone d'endémie ; bien tolérée (attention aux interférences avec les AVK !) et efficace mais coûteuse.

La chimioprophylaxie est associée aux mesures de lutte antivectorielles personnelles (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

6.3. Traitement présomptif du voyageur

Dans de rares circonstances (isolement médical, à plus de 12 h de toutes structures sanitaires), le voyageur pourra bénéficier d'un auto traitement en cas de suspicion d'accès palustre. C'est le traitement de réserve. Il repose sur les associations :

- artéméther + luméfantrine
- ou arténimol + pipéraquine
- ou atovaquone + proguanil, selon les posologies du traitement curatif.

Tableau 7. Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et chez l'adulte (BEH 9 juin 2015)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durées, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5 - < 7 kg : ½ cpP/j (hors AMM) 7 - < 11 kg : ¾ cpP/j (hors AMM) 11 - < 21 kg : 1 cpP/j 21 - < 31 kg : 2 cpP/j 31 - ≤ 40 kg : 3 cpP/j > 40 kg : 1 cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. **Début du traitement :** 24 ou 48 h avant le jour d'arrivée. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. **Prescription limitée à 3 mois** Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte.
Chloroquine	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp sécable à 100 mg	Enfant : **1,5 mg/kg/j** < 8,5 kg : 12,5 mg/j ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/j ≥ 16-33 kg : 50 mg/j ≥ 33-45 kg : 75 mg/j > 45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Peut être administré à la femme enceinte. Attention aux intoxications accidentelles.
Chloroquine-Proguanil	Cp à 100 mg/200 mg	Enfant : à partir de 15 ans et > 50 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. Peut être administré à la femme enceinte.
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	Enfant : ≥ 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. **Contre-indications :** femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans. **Effets indésirables :** notamment photosensibilisation.
Méfloquine	Cp sécable à 250 mg	Enfant : **5 mg/kg/semaine** 15-19 kg : ¼ cp/sem > 19-30 kg : ½ cp/sem > 30-45 kg : ¾ cp/sem > 45 kg : 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. **Contre-indications :** convulsions, troubles neuro-psychiques. **Déconseillé en cas de pratique de la plongée.** Peut-être administré à la femme enceinte.
Proguanil	Cp sécable à 100 mg	Enfant âgé de 1 à 12 ans : **3 mg/kg/j** 9-16,5 kg : ½ cp/jr 17-33 kg : 1 cp/jr 33,5-45 kg : 1 cp ½ /jr Adulte et enfant âgé de plus 12 ans : 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine. À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Peut être administré à la femme enceinte.

* Cp = comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

7. Programmes de lutte contre le paludisme

En 1998, à l'initiative des pays africains, des programmes coordonnés de lutte contre le paludisme ont été établis au niveau de l'OMS avec pour objectif principal de réduire la morbidité et la létalité palustres en priorité chez la femme enceinte, chez le nourrisson et le petit enfant, jusqu'à 5 ans.

7.1. Trois axes stratégiques

Ces initiatives s'intègrent dans un plan mondial de lutte contre le paludisme sous l'égide de l'OMS, du PNUD, de la Banque Mondiale et de l'UNICEF : Roll Back Malaria. La feuille de route de cette lutte pour la période 2016-2030 s'articule autour de 4 buts principaux :

1. réduction du taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;

2. réduction de l'incidence des cas de paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;

3. éliminer le paludisme des pays ou il y avait une transmission en 2015 ;

4. empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts.

Ces 4 buts reposent sur 3 axes stratégiques :

Prise en charge des cas de paludisme-maladie : précoce et efficace, elle représente la meilleure prophylaxie de la létalité palustre ;

Protection personnelle : axée prioritairement sur la chimioprophylaxie par TPI de la femme enceinte ;

Protection collective par la lutte antivectorielle : distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rémanent pendant plusieurs années (pyréthrinoïdes) ; aspersions intradomiciliaires d'insecticides.

7.1.1. La stratégie doit tenir compte du faciès épidémiologique

Zones de paludisme stable : la priorité est donnée à la prise en charge correcte des cas de paludisme-maladie (paludisme confirmé, fièvres inexpliquées) et aux mesures de protection personnelle (moustiquaires imprégnées) ;

Zones de paludisme instable : le risque est épidémique. La priorité est donnée à la lutte antivectorielle par moustiquaires imprégnées et aspersions intradomiciliaires d'insecticides. En période de transmission : chimioprophylaxie par TPI des jeunes enfants.

7.1.2. Vaccination antipaludique ?

Les résultats d'un essai clinique de vaccination contre le paludisme (RTS, S/AS01) mené dans sept pays africains montrent une efficacité modeste, de l'ordre de 30 %, pour prévenir la survenue de paludismes cliniques chez des nouveaux nés de 6-12 semaines et des nourrissons âgés de 5-17 mois.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/en/

Traitement OMS :

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1

http://www.who.int/malaria/areas/treatment/fr/

Initiative « Faire reculer le paludisme » :

http://www.rollbackmalaria.org/fr/page-daccueil

Parasitoses intestinales

1. Épidémiologie

Les parasitoses intestinales sont très diverses et très largement répandues dans le monde, notamment dans les pays en développement. Elles peuvent concerner jusqu'à 80 % de la population.

1.1. Modalités de contamination

1.1.1. Liées au péril fécal (le plus souvent à transmission féco-orale), les parasitoses intestinales sont en rapport avec le défaut d'hygiène, l'absence d'isolement et de traitement des excrétas humains, la souillure du sol et des eaux alimentaires par les selles d'origine humaine. La promiscuité, la pauvreté, l'absence de réseaux d'eau potable et l'usage encore persistant d'engrais humains en favorisent leur extension. Le niveau des parasitoses intestinales liées au péril fécal est donc un bon témoin du niveau d'hygiène et de la situation socio-économique des pays concernés. Des conditions climatiques favorables sont aussi indispensables pour la maturation des formes infectantes des œufs et des larves d'helminthes dans le milieu extérieur.

1.1.2. Liées aux coutumes alimentaires, à l'habitude d'ingestion de chair crue, il s'agit surtout du tænia, appelé communément « ver solitaire », contracté par ingestion de viande de bœuf (insuffisamment cuite), en particulier *T. saginata*. Le tænia lié au porc (*T. solium*) est moins répandu et habituellement absent parmi les populations islamisées.

1.1.3. Liées à la marche nus pieds (anguillulose, ankylostomose) **et aux bains ou contacts en eau douce** (schistosomoses ou bilharzioses) en zone tropicale, les conditions climatiques (chaleur, humidité) et les rassemblements des populations autour des points d'eau jouent un rôle important. On compte encore dans le monde plus de 300 millions de sujets infestés par les bilharzies.

1.1.4. Liées au contact direct, interhumain

Au cours de l'oxyurose, les œufs émis spontanément au niveau de la marge anale sont déjà infestants et ils contaminent directement l'entourage par voie orale ou par inhalation. C'est une parasitose cosmopolite, largement répandue dans tous les pays du monde.

1.1.5. Liées à une immunodépression

Cryptosporidies, microsporidies.

2. Physiopathologie

Les helminthes ont une action spoliatrice. La consommation des nutriments dans la lumière du tube digestif aggrave la malnutrition protéino-énergétique, particulièrement chez les enfants. Les ankylostomidés, par leur action hématophage, entraînent ou aggravent des carences en fer. Un grand nombre d'ascaris chez l'enfant peut provoquer une sub-occlusion et des vomissements de paquets de vers (« révolution de vers »). Les ascaris peuvent migrer dans les voies biliaires et provoquer des ictères obstructifs. Les larves d'anguillules peuvent, en cas d'immunodépression ou de corticothérapie, diffuser dans tout l'organisme, en particulier le système nerveux central, et être responsables d'encéphalopathies mortelles (« anguillulose maligne »). L'infestation chronique par les helminthes intestinaux est une cause de retard de développement physique et psychique des enfants et un cofacteur de mauvais développement fœtal.

Les amibes pathogènes peuvent envahir la muqueuse intestinale, provoquant des abcès en « boutons de chemise » responsables d'un syndrome dysentérique marqué par des selles glairo-sanglantes et des pancolites avec un risque de perforation intestinale. L'embolisation d'amibes via les veines mésentériques aboutit à des abcès amibiens surtout mais non exclusivement localisés au niveau du foie. Les *Giardia* (ex *Lamblia*), ne sont pas invasifs, ils adhèrent aux microvillosités intestinales et entraînent secondairement une malabsorption marquée par une diarrhée graisseuse (stéatorrhée) et des carences en micronutriments. L'atrophie villositaire

qu'elles provoquent est minime et leur action se situe surtout au niveau de la fonction microvillositaire. Les cryptosporidies et les microsporidies, par leurs capacités d'adhésion aux bordures en brosse des entérocytes, sont responsables de redoutables diarrhées chroniques au cours du SIDA. Elles sont une cause majeure de la forte mortalité par cachexie chez les sidéens au stade de déplétion en lymphocytes CD4 dans les pays tropicaux (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

3. Présentation synthètique des principales parasitoses intestinales

3.1. Helminthoses (tableau 1)

Tableau 1. Principales helminthoses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1,2]	Particularités
Oxyurose (*Enterobius vermicularis*)	Orale et inhalation Rôle des mains pour l'auto-infestation	Douleurs abdominales Prurit anal +++, prurit vulvaire chez la petite fille Manifestations nerveuses (irritabilité caractérielle, cauchemars nocturnes) Intérêt du « scotch test » visualisant rapidement les œufs	Mébendazole Albendazole Flubendazole Pyrantel pamoate (1 jour)	± déparasitage de l'entourage +++ Changer le linge de nuit, dépoussiérer la chambre à coucher Garder les ongles courts
Ascaridiose (*Ascaris lumbricoides*) (photo 1)	Féco-orale (péril fécal) crudités et eau souillée	Asymptomatique Dyspepsie Ver(s) dans les selles ou vomissements Complications : occlusion intestinale, volvulus, angiocholite, pancréatite…	Mébendazole (200 mg/j pendant 1 à 3 jours) Albendazole (400 mg/j pendant 1 à 3 jours) Pyrantel pamoate (10 à 20 mg/kg pendant 1 à 3 jours) Flubendazole (2 cp/j, 3 jours de suite)	Prévalence élevée Syndrome allergique lors de la primo invasion avec signes respiratoires (Löffler)
Trichocéphalose (*Trichuris trichura*) (photo 1)	Féco-orale, rôle des mains	Asymptomatique Douleurs abdominales, diarrhées, prolapsus rectal, anémie	Mébendazole (3 jours) Albendazole Flubendazole	Fréquence ++ Peu pathogène
Ankylostomose (*Necator americanus* ++ (photo 2) *Ancylostoma duodenale*)	Transcutanée (marche sur sol humide)	Asymptomatique Épigastralgies Anémie Retard de croissance et psycho-moteur	Mébendazole (3 jours) Albendazole (3 jours) Flubendazole Pyrantel pamoate (3 jours) + fer	Ver hématophage Morbidité sous estimée

•••

Tableau 1. Principales helminthoses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1,2]	Particularités
Anguillulose (*Strongyloides stercoralis*)	Transcutanée : marche sur sol humide souillé par excréments humains en zone tropicale	Asymptomatique Epigastralgies, dyspepsie, troubles du transit Grave si immuno-suppression car infestation massive	Ivermectine (200 µg/kg en prise unique) Albendazole (400 mg/j pendant 3 jours	Formes disséminées sévères chez l'immuno-déprimé = ivermectine systématique avant immunosup-presseurs
Schistosomose digestive (*Schistosoma mansoni*, *S. intercalatum*) voir chapitre « Bilharzioses »	Transcutanée (contact avec l'eau douce en zone tropicale (Afrique et Amérique) souillée par des excréments humains	Asymptomatique Diarrhée parfois sanglante (en surface). Hépato-splénomégalie Fibrose hépatique Hémorragie digestive	Praziquantel (40 à 60 mg/kg en prise unique)	Gravité de la maladie liée à l'atteinte hépatique (fibrose)
Téniase (*Taenia saginata* ++ ou *T. solium*)	Consommation de viande mal cuite (boeuf : *T. saginata* ; porc : *T. solium*)	Asymptomatique Troubles digestifs non spécifiques Extériorisation spontanée d'anneaux par l'anus chez *T. saginata*	Praziquantel (10 mg/kg en une prise) Niclosamide (à jeun 2 prises de 1 g à 1 heure d'intervalle, attendre 1 heure avant de s'alimenter)	En règle pas de forme larvaire avec *T. saginata* a l'inverse de *T. solium* avec risque de cysticercose
Hyménolépiose (*Hymenolepis nana*)	Transmission féco-orale Auto-infestation Parfois à partir de pain mal cuit avec farine charançonnée	Asymptomatique Troubles digestifs non spécifiques Si parasitisme important : malabsorption et retard staturo-pondéral	Praziquantel (15 à 20 mg/kg en 1 prise) Niclosamide (2 g le 1er jour puis ½ dose les 5 jours suivants)	Fréquent Charge parasitaire souvent importante

(1) Posologies valables chez l'adulte et l'enfant si exprimées en kilogramme de poids
(2) Posologies journalières des médicaments communes à l'oxyurose, l'ascaridiose, la trichocéphalose, l'ankylostomase

Photo 1. *Trichuris trichuira* (trichocéphale), et *Ascaris lumbricoides* (œufs dans les selles)
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, CHU Nancy)

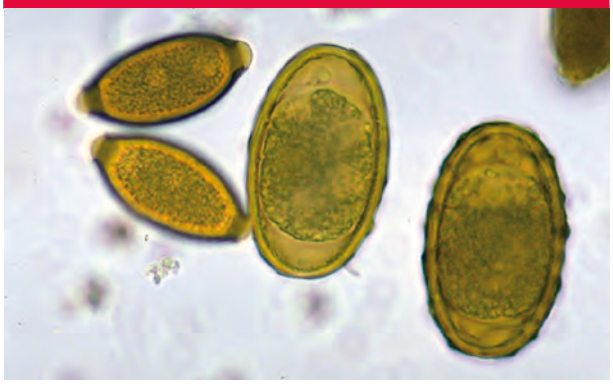


Photo 2. *Necator americanus* (ankylostome), œufs dans les selles
(CD Rom ANOFEL 4.M. Pihet, CHU Angers)



3.2. Protozooses (tableau 2)

Tableau 2. Principale protozooses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Nom	Mode de contamination	Principaux signes	Traitement[1]	Particularités
Amoebose (*Entamoeba histolytica*) (photos 3 et 4)	Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Diarrhée non spécifique ou muco-sanglante pas ou peu fébrile Complications : formes suraiguës, perforations, abcès tissulaires (hépatiques ++)	Métronidazole (1 500 mg/j ou 30 mg/kg/j en 3 prises durant 5 à 7 jours ; Imidazolé retard (tinidazole : 2 g en 1 prise unique) + réhydratation	Pas d'intérêt de la forme I.V. du métronidazole (sauf vomissements) Amœbicides de contact : tiliquinol pour limiter le portage et le risque d'atteinte hépatique
Giardiose (*Giardia intestinalis*) (photo 5)	Péril fécal, Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Asymptomatique Signes digestifs non spécifiques : dyspepsie, ballonnement, diarrhée non sanglante Malabsorption chez l'enfant si infestation massive	Métronidazole (1 000 mg/j ou 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 à 7 jours Imidazolés retard (tinidazole : 2 g en 1 prise unique	Portage chronique très fréquent Transmission intense dans les collectivités fermées : traitement systématique licite

•••

Tableau 2. Principale protozooses intestinales (voir le chapitre « Antiparasitaires »)				
Nom	**Mode de contamination**	**Principaux signes**	**Traitement(1)**	**Particularités**
Cryptosporidiose (*Cryptosporidium hominis* et *C. parvum*)	Féco-orale ou péril fécal Oocystes directement infestants donc possible transmission Interhumaine et par eaux ou aliments souillés	Sujet immunocompétent : diarrhée liquide non sanglante avec vomissement parfois fièvre Sujet immunocompromis : diarrhée sévère, grande déperdition hydrique et malabsorption	Nitazoxanide Rifaximine	Formes sévères chez l'immunodéprimé dont le sujet VIH chez qui le taux de CD4 est inférieur à 100/mm^3
Cyclosporose (*Cyclospora caytanensis*)	Féco-orale Oocystes émis non sporulés, maturant dans le milieu extérieur si T° > à 22 °C (en zone tropicale)	Diarrhée aqueuse spontanément résolutive chez l'immunocompétent Localisation extra intestinale possible (cholangites) chez le VIH	Cotrimoxazole ou ciprofloxacine si CI	Formes sévères chez l'immunodéprimé
Isosporose (*Isospora belli*)	Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Asymptomatique Diarrhée aiguë si pas de déficit immunitaire (adulte, enfant) Diarrhée chronique parfois sévère si déficit immunitaire	Cotrimoxazole « forte » : 2 à 3 cp/jour chez l'adulte pendant 10 à 15 jours Traitement d'entretien si déficit immunitaire + réhydratation et renutrition	Fréquent en cas de SIDA : diarrhée chronique Rare si terrain immunitaire normal Rechute inéluctable si déficit immunitaire

(1) Posologies valables chez l'adulte et l'enfant si exprimées en kilogramme de poids

Photo 3. *Entamoeba histolytica* dans l'intestin (formes végétatives), coloration HES x 100.
(CD Rom ANOFEL 4. JF Pays. Hôpital Necker, Paris)

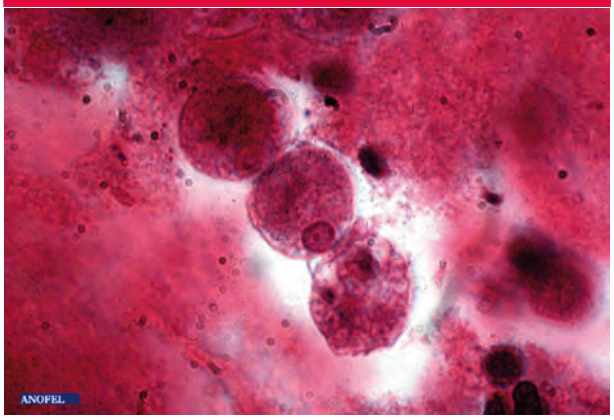


Photo 4. *Entamoeba histolytica* dans les selles (forme hématophage), état frais.
(CD Rom ANOFEL 4. J. Dupouy-Camet, CHU Cochin, Paris)

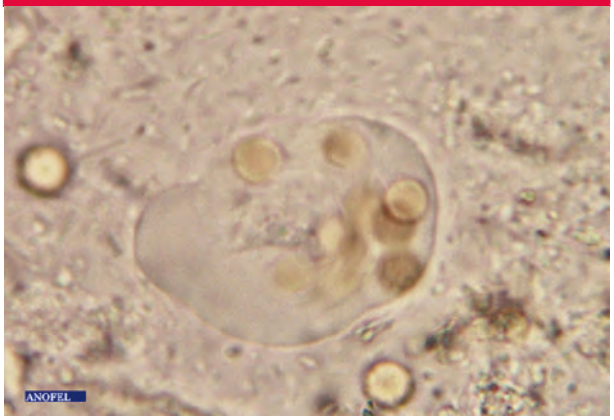
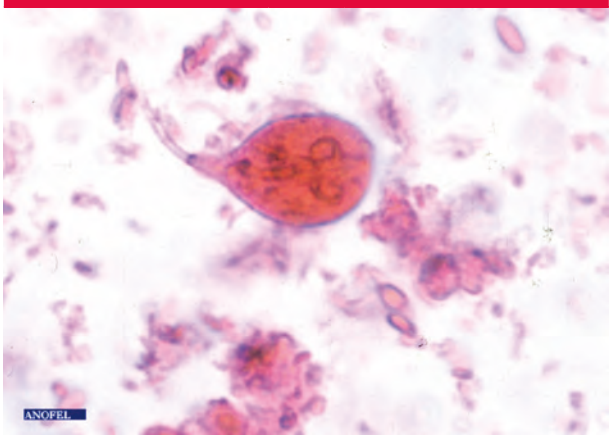


Photo 5. *Giardia intestinalis* dans les selles (forme végétative), coloration MIF x 400.
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, CHU Angers)



4. Clinique

Les signes cliniques sont variés et en général non spécifiques (douleurs abdominales, selles diarrhéiques, molles ou liquides…). Certains signes peuvent évoquer une parasitose comme le prurit anal pour l'oxyurose ou le syndrome de *larva currens* pour l'anguillulose. Une diarrhée afécale sanglante fera penser d'abord à une amœbose aiguë (dysenterie amibienne). Des selles molles, décolorées, spumeuse et grasse évoqueront une giardiose.

Le parasite peut parfois être vu directement à la surface des selles du fait de sa taille (anneaux de *Taenia*, adulte d'ascaris…).

Isolément, une parasitose digestive est rarement grave, sauf en cas d'infestation sévère (ascaridiose, ankylostomose). La chronicité et surtout les co-morbidités parasitaires peuvent entraîner des conséquences néfastes, notamment chez le jeune enfant surtout s'il est malnutri.

La pandémie de SIDA a révélé des parasites méconnus jusqu'alors (cryptosporidies, microsporidies, *Isospora*…) qui posent de difficiles problèmes de diagnostic voire de thérapeutique.

5. Diagnostic

L'hyperéosinophilie sanguine n'est qu'un signe d'orientation. Elle est modérée aux cours des helminthoses intestinales sauf au moment de leur phase initiale d'invasion et de migration larvaire vers le tube digestif (courbe de Lavier avec hyperéosinophile initiale en « coup d'archet »). Les anguillules, du fait de la capacité des larves strongyloïdes à franchir la barrière intestinale et à redonner un cycle tissulaire, sont la principale cause d'hyperéosinophilie due à des helminthes intestinaux adaptés à l'homme. À l'exception de l'isosporose, l'hyperéosinophilie est absente dans les protozooses.

Le diagnostic de certitude des parasitoses intestinales repose sur la mise en évidence du parasite dans les selles sous forme d'oeufs ou de larves, plus rarement sous forme adulte (ascaris, oxyure, anneaux de ténia…) pour les helminthes, ou de kystes, d'oocystes et de formes végétatives pour les protozoaires (voir le chapitre « Technique, résultats et interprétation des prélèvements »). Du fait d'une élimination irrégulière des formes parasitaires, plusieurs examens parasitologiques des selles répartis sur plusieurs jours sont recommandés lorsque c'est possible. En cas de recherche de larves d'anguillule on préférera les techniques d'extraction de Bærmann, de coproculture sur charbon de bois, papier buvard, ou gélose. Les oocystes de cryptosporidies ou de *Cyclospora* sont avantageusement identifiés par des frottis fécaux fixés et colorés par le Zielh-Neelsen modifié.

Le comptage des formes parasitaires par gramme de selles permet d'évaluer l'importance de l'infection (charge parasitaire) notamment dans l'ankylostomose.

Le diagnostic indirect repose sur la sérologie spécifique qui est limitée à certains parasites dont la phase tissulaire est constante dans la période précédant l'invasion (ascaridiose, bilharzioses).

6. Traitement

Le traitement antiparasitaire est loin d'être uniforme (voir le chapitre « Antiparasitaires »).

Les protozoaires sont habituellement sensibles aux imidazolés : métronidazole, tinidazole, secnidazole pour les amibes et *Giardia* notamment.

Pour les cryptosporidies, le traitement est difficile : le nitazoxanide et la rifaximine sont pour l'instant les seuls médicaments qui ont une certaine efficacité. Le traitement de certaines microsporidies par la fumagilline n'est pas accessible à la plupart des pays tropicaux. En cas d'infection par des cryptosporidies ou des microsporidies au cours du SIDA, le meilleur traitement reste la restauration immune par le traitement antirétroviral et la réhydratation hydro-électrolytique symptomatique par voie parentérale en attendant la remontée des lymphocytes T4.

Dans le cas d'une isosporose ou d'une cyclosporose, on utilisera le cotrimoxazole en première intention.

Pour les helminthes, les traitements seront différents selon qu'il s'agisse d'un nématode, d'un cestode ou d'un trématode.

Les nématodoses répondent habituellement bien au flubendazole quand ils sont installés dans la lumière intestinale.

En cas de migration tissulaire, l'albendazole ou l'ivermectine sont les molécules de choix. Les trématodes sont sensibles soit au praziquantel (bilharzies) soit au triclabendazole (*Fasciola hepatica*). Les cestodoses (téniase et hyménolépiose) sont traitées par le niclosamide ; le praziquantel est aussi efficace sur les cestodes adultes intestinaux. Il est donc nécessaire d'identifier le parasite avant de le traiter.

7. Prévention

L'hygiène individuelle (lavage des mains) et collective (disponibilité en eau potable, tout à l'égout…) permet de réduire la prévalence des parasitoses intestinales. La réduction des conséquences nutritionnelles des parasitoses intestinales repose sur les programmes nationaux de déparasitages systématiques des enfants scolarisés (administration tous les 6 mois, si possible en monodose, de mébendazole, d'albendazole, de pyrantel ou d'ivermectine avec ou sans examen parasitologique de dépistage) associés à la supplémentation en micronutriments (fer, vitamine A, iode), sur le déparasitage des femmes enceintes après le premier trimestre de grossesse par un benzimidazolé ou l'ivermectine (réduction de la carence en fer et de ses conséquences sur la mortalité maternelle et le développement fœtal) et sur celui des enfants d'âge préscolaire. Ces programmes sont associés à l'information-éducation-comunication (IEC) communautaire.

Parasitoses intestinales chez les voyageurs	
Conseils avant le départ	**Prise en charge au retour**
Conseils concernant les risques de transmission féco-orale et le risque de consommation de viandes, poissons et crustacés crus. Conseiller un lavage fréquent des mains. Eviter de marcher pieds nus sur les sols humides. Eviter les boissons non capsulées.	Les parasitoses intestinales ne sont pas fébriles. Le risque de l'amœbose intestinale est de se compliquer d'une localisation tissulaire fébrile, en particulier d'abcès du foie. La diarrhée chronique est souvent due à la giardiose. L'hyperéosinophilie est surtout due aux helminthes en phases de migration larvaire, à l'anguillulose et aux impasses parasitaires. Les anguillules peuvent être responsables de syndromes de *larva migrans*. La sérologie de l'anguillulose est utile au diagnostic de cette parasitose. Les helminthoses sont souvent asymptomatiques et donc recherchées par un examen des selles systématique en précisant au laboratoire le lieu de séjour tropical.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.cdanofel.fr
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/
www.who.int/intestinal_worms/en/

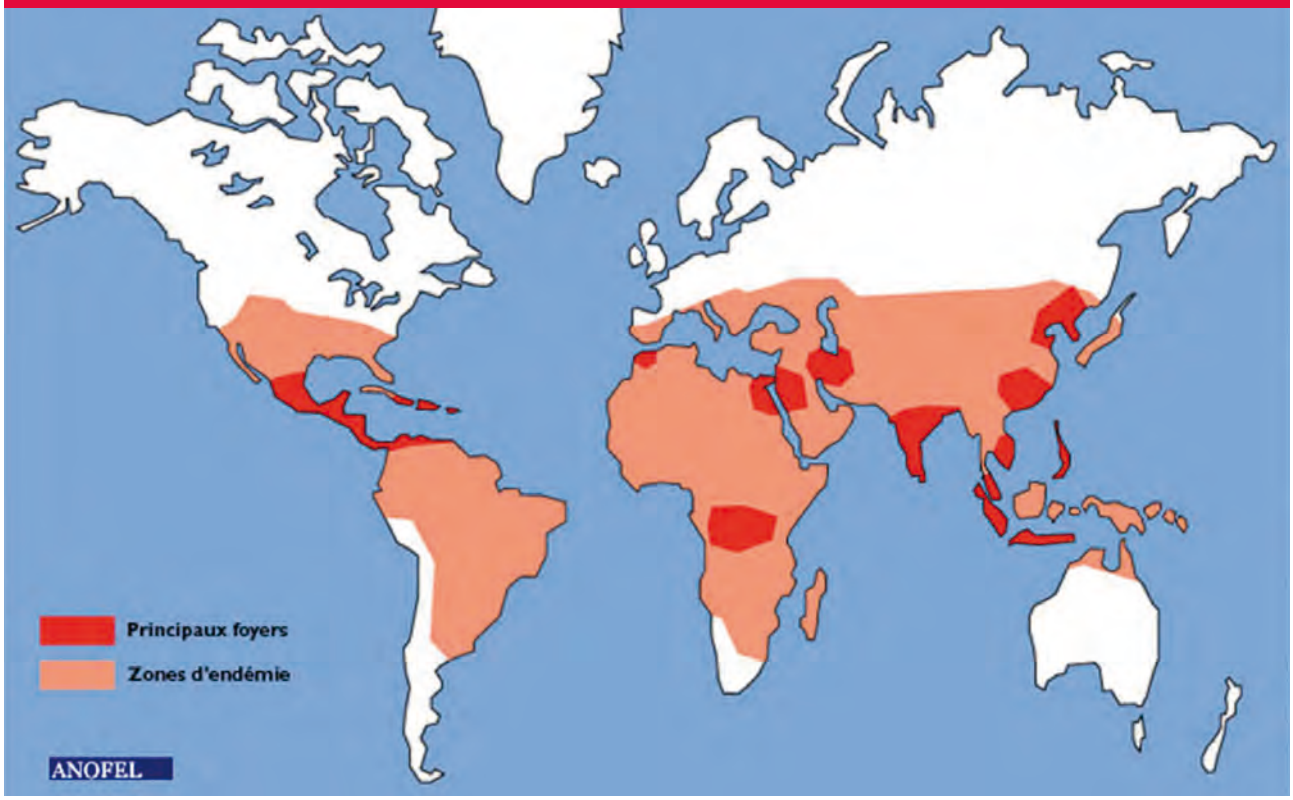
Amoebose tissulaire

1. Épidémiologie

L'amoebose est une infection parasitaire, liée au péril fécal, due à un protozoaire, *Entamoeba histolytica*, seule espèce pathogène pour l'homme. On regroupe sous le terme d'amoebose tissulaire l'ensemble des localisations extra-intestinales dominées par l'atteinte hépatique, et le rare amoebome.

Il s'agit d'une affection cosmopolite qui sévit à l'état endémique dans les régions chaudes du globe (Afrique, Amérique du Sud et Centrale, Asie) où elle constitue un problème de santé publique (figure 1). La prévalence de l'amoebose invasive à *E. histolytica*, d'estimation difficile, est probablement dix fois inférieure à celle des porteurs d'*E. dispar*, espèce commensale du tube digestif, non pathogène, de morphologie identique, qui a été récemment individualisée à l'aide de techniques de biologie moléculaire.

Figure 1. Répartition géographique de l'amoebose (source ANOFEL)



E. histolytica est un parasite de l'homme, qui en constitue le réservoir principal. Il se présente sous trois formes :

- les kystes qui sont excrétés avec les selles des malades ou de porteurs sains. Très résistants, ils peuvent survivre plusieurs semaines en milieu extérieur humide. Ils ne sont pas détruits par les désinfectants chimiques de l'eau. Il constitue la forme de résistance et de contamination ;
- la forme végétative *minuta* qui vit dans la lumière intestinale et se comporte en saprophyte ;
- la forme végétative *histolytica*, de taille plus grande, caractérisée par son hématophagie et son caractère pathogène, qui est observée dans les ulcérations intestinales et dans la coque des abcès du foie ou d'autres organes.

La transmission se fait directement par les mains sales ou indirectement par les eaux ou aliments souilles (péril fécal). L'homosexualité masculine favorise la contamination. À l'âge adulte, il existe une forte prédominance masculine (80 %) expliquée pour certains par l'action favorisante de la consommation d'alcool ; l'âge moyen est compris entre 30 et 50 ans. En zone d'endémie, la létalité élevée parfois constatée est en grande partie due au terrain fragile des patients et à la fréquence des retards diagnostiques.

2. Physiopathologie

Les kystes ingérés par l'homme donnent naissance, dans la lumière colique, à des formes végétatives de type *minuta (Ehm)* responsables d'un portage asymptomatique prolongé (amoebose-infestation). De temps à autre, *Ehm* se transforme en kystes, éliminés avec les selles. Sous l'influence de différents facteurs (réponse immunitaire de l'hôte, facteurs environnementaux) et de facteurs de virulence propres à certaines souches (lectine, peptide, protéases), *Ehm* se transforme en amibes hématophages de type *histolytica histolytica (Ehh)* qui colonisent le colon (amoebose-maladie).

Grâce à leurs enzymes, les trophozoïtes d'*Ehh* ont le pouvoir de détruire les tissus et de pénétrer dans la profondeur de la muqueuse intestinale créant des ulcérations avec micro-abcès sous-muqueux (dits abcès en bouton de chemise).

Par effraction des veinules, les amibes hématophages gagnent le système porte dont le flux assure leur transport passif jusqu'au foie. Plus qu'à une action directe des amibes sur les hépatocytes, la destruction tissulaire semble résulter de la lyse des leucocytes et des macrophages par les trophozoïtes. Elle libère des produits toxiques qui provoquent la nécrose du tissu hépatique. Le processus progresse de façon centrifuge, conduisant à la coalescence des foyers de nécrose contigus. On ne trouve amibes et cellules inflammatoires qu'à la périphérie de la cavité. La réponse immunitaire produit des anticorps sériques non protecteurs en phase aiguë et n'empêchant pas la progression de la maladie. Ils apparaissent vers le 7e jour.

Interviennent également des processus d'immunité à médiation cellulaire : l'induction d'une prolifération lymphoblastique et la production de lymphokines activent la destruction d'*Ehh* par les macrophages activés et par les polynucléaires neutrophiles.

3. Clinique

3.1. Amoebose hépatique

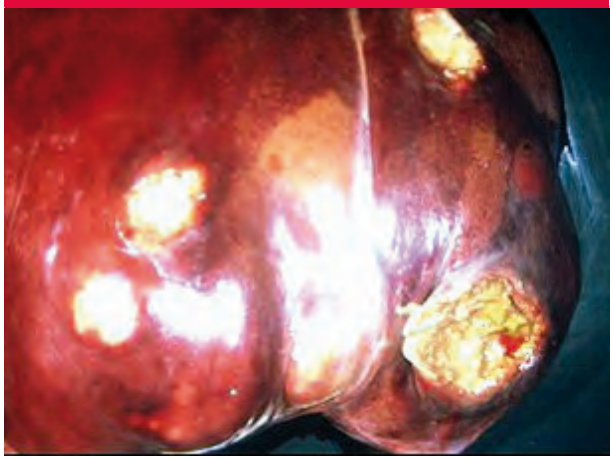
Localisation la plus fréquente, le plus souvent d'apparence primitive (antécédents d'amoebose colique oubliés ou méconnus).

Forme classique : la triade de Fontan associe une hépatalgie, une hépatomégalie et de la fièvre. L'ébranlement du foie est douloureux.

Formes atypiques : un des éléments de la triade peut manquer. L'hépatomégalie est le signe le plus inconstant. Il faut penser à l'amoebose hépatique devant une fièvre isolée En Afrique, les formes pseudotumorales font discuter un carcinome hépatocellulaire. Des manifestations pleuropulmonaires, un ictère sont parfois au devant de la scène clinique en fonction de la topographie des abcès.

Formes compliquées : parfois révélatrices, elles font toute la gravite de la maladie. Elles traduisent presque toujours une rupture dans les organes de voisinages (plèvre, péritoine, péricarde) ou dans des voies de drainage biliaire ou bronchique (vomique) d'un abcès volumineux tardivement reconnu (photo 1). D'exceptionnelles formes suraiguës, parfois associées a une forme colique maligne (abcès fulminant de Rogers), sont observées en zone endémique.

Photo 1. Abcès amibiens hépatiques perforés sur pièce anatomique (CFRMST)



3.2. Amoebose pleuropulmonaire

Complication la plus fréquente de l'amoebose hépatique, elle siège préférentiellement à la base droite. On distingue les atteintes réactionnelles (surélévation de coupole, pleurésie) et les atteintes spécifiques : abcès, pleurésie purulente parfois compliquée d'une vomique chocolat, pneumopathie résistante aux antibiotiques qui sont responsables d'une morbidité (séquelles) et d'une mortalité importantes.

3.3. Amoebose péricardique

Complication exceptionnelle et grave (tamponnade) des abcès du lobe gauche hépatique.

3.4. Autres localisations extracoliques

Citons les atteintes spléniques, cérébrales ou cutanées.

3.5. Amoebome

Tumeur inflammatoire caecale ou recto-sigmoïdienne pouvant mimer un cancer colique dont la biopsie, lors d'une coloscopie, montre des amibes au sein d'un tissu granulomateux. La sérologie amibienne est positive. La régression tumorale sous imidazolés peut permettre d'éviter la colectomie impérative en cas de doute.

4. Diagnostic

4.1. Éléments d'orientation

Le diagnostic est orienté par l'hémogramme : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, anémie inflammatoire. La vitesse de sédimentation et la CRP sont élevées. Une atteinte biologique hépatique est possible (cholestase, cytolyse) au cours de l'amoebose hépatique.

La **radiographie thoracique** met en évidence des anomalies non spécifiques dans 50 % des cas (ascension de l'hémi-coupole droite hypokinétique, épanchement pleural, atélectasies planes de la base droite) d'amoebose hépatique et des images d'abcès, de pleurésie ou de pneumonie au cours de l'amoebose thoracique.

L'échographie demeure l'examen de diagnostic présomptif de l'amoebose hépatique. Elle visualise un ou plusieurs abcès siégeant huit fois sur dix au niveau du lobe droit, de volume et d'aspect variables en fonction du stade de maturation. En zone endémique, la ponction écho-guidée qui montre un pus stérile chocolat, ne contenant pas ou peu d'amibes, peut être utile, en particulier pour différencier l'abcès amibien des abcès dus aux bactéries anaérobies surtout secondaires aux infections des voies biliaires extra-hépatiques.

La tomodensitométrie, plus sensible à la phase précoce, ne paraît pas supérieure à l'échographie dans les conditions habituelles.

4.2. Diagnostic spécifique

Le **diagnostic de certitude** repose en pratique sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le sérum, témoins d'une invasion tissulaire à *Ehh*.

Les techniques sont nombreuses : hémagglutination indirecte (HAI), ELISA, qui restent positives pendant plusieurs années, immunofluorescence indirecte (IFI) qui se négative en 6 a 12 mois, très utile en zone endémique pour différencier une amoebose évolutive d'une cicatrice sérologique. Une réponse en urgence peut être obtenue par la technique d'agglutination au latex. L'association de deux techniques différentes permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité voisines de 100 %. En cas de négativité initiale, un second prélèvement doit être réalisé après 8 à 10 jours d'évolution. L'intérêt des sérologies est de pouvoir confirmer le diagnostic ; il ne faut pas attendre les résultats pour débuter le traitement.

La recherche d'*E. histolytica* dans les prélèvements de selles ou les liquides de drainage (abcès du foie, poumon, plèvre) par les techniques classiques est rarement positive dans l'amoebose extra-intestinale.

La recherche d'antigènes parasitaires circulants par techniques immunoenzymatiques dans le sérum ou dans le pus d'abcès ainsi que la PCR sont des techniques complémentaires en expansion susceptibles de rendre des services dans des régions endémiques ne disposant pas de laboratoires référents.

5. Traitement

5.1. Traitement de l'amoebose hépatique (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le métronidazole, **amoebicide** diffusible, en raison de son accessibilité et de son faible coût, est le traitement de choix. Il est utilisé à la posologie de 1,5 g a 2 g/jour (50 mg/kg/jour chez l'enfant) par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours. Le tinidazole ou l'ornidazole, à la posologie de 1,5 g/jour pendant 5 jours, représentent une alternative. Le traitement est complété par une cure d'amoebicide de contact : tiliquinol-tilbroquinol (4 gélules/jour pendant 10 jours) afin de diminuer le risque de rechute tardive (les modalités d'utilisation des amoebicides et leurs effets secondaires sont rappelées dans le tableau 1).

Une **ponction évacuatrice** du foie guidée par échographie (si l'abcès est accessible), associée ou non a un drainage percutané, doit être envisagée, d'autant plus s'il s'agit d'un volumineux abcès (> 10 cm diamètre) sous-capsulaire en pré-rupture ou siégeant sur le lobe gauche.

Le **drainage chirurgical** est réservé aux formes compliquées (péritonéales, péricardiques) et à l'échec de ponctions répétées.

Tableau 1. Principaux amoebicides

Molecules en DCI	Posologie		Voie	Durée	Effets secondaires
	Adulte	Enfant			
Amoebicides tissulaires					
Métronidazole	1,5 à 2 g	35 à 50 mg/kg	Orale IV	7 à 10 j	Effet antabuse avec l'alcool Nausées, vomissements
Ornidazole	1,5 g	20 à 30 mg/kg	Orale IV	5 j	Neuropathie périphérique
Tinidazole	1,5 g	30 mg/kg		5 j	
Amoebicide luminal Tiliquinol-tilbroquinol	4 gélules/j		Orale	10 j	Néant

5.2. Traitement des autres amoeboses tissulaires

Il repose sur les mêmes amoebicides que ceux utilisés au cours de l'amoebose hépatique, associés, quand cela est urgent, au drainage des collections purulentes.

5.3. Indications thérapeutiques en fonction du site de traitement

Niveau de soins primaires (niveau 1) : en raison de l'importance pronostique d'un traitement précoce, un traitement d'épreuve par 5-nitro-imidazolés est licite devant un tableau clinique compatible ; l'absence de réponse clinique impose une prise en charge hospitalière.

Hôpitaux (niveaux 2 et 3) : dans ces structures, l'échographie permet un diagnostic lésionnel d'abcès hépatique et guide le traitement en fonction du siège et du volume, la sérologie amibienne venant confirmer le diagnostic. Dans les formes résistantes au traitement médical, la réalisation d'une ponction aspiration écho-guidée, parfois associée a la mise en place d'un drain, est une alternative diagnostique (pus chocolat stérile éliminant un abcès à pyogènes) et thérapeutique.

5.4. Évolution

La guérison rapide est la règle, avec disparition des symptômes en quelques jours, normalisation des paramètres inflammatoires en moins de un mois. La répétition des examens échographiques et sérologiques, qui peuvent rester anormaux pendant plusieurs mois, est inutile dans les formes non compliquées.

6. Prévention

En l'absence d'un vaccin disponible, elle repose, dans les régions endémiques, sur l'amélioration des conditions d'assainissement et d'hygiène par la lutte contre le péril fécal (maîtrise de l'eau et des excrétas) et sur l'éducation sanitaire (lavage des mains).

Conseils aux voyageurs

L'observance des règles d'hygiène corporelle (fréquents lavages des mains), d'hygiène des aliments et des boissons prévient les risques d'amoebose intestinale et, de là, celui d'amoebose tissulaire, en particulier hépatique.

Une amoebose tissulaire peut survenir de façon concomitante aux manifestations cliniques d'une amibiase intestinale ou des années après l'épisode diarrhéique ou dysentérique qui a pu être oublié par le patient. Souvent même, l'amoebose tissulaire inaugure la maladie amibienne chez un porteur asymptomatique d'amibes.

Se remémorer un séjour tropical, même très ancien, est de nature à faciliter l'évocation du diagnostic d'amoebose tissulaire si celle-ci survient très tardivement.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/amebiasis
www.cdc.gov/parasites/amebiasis/

Gale

La gale ou scabiose est une dermatose contagieuse, prurigineuse, cosmopolite, très répandue notamment dans les collectivités humaines, due au parasitisme par un acarien *Sarcoptes scabiei* var *hominis*.

1. Épidémiologie

La gale est répandue dans le monde entier, sous tous les climats et dans toutes les classes socio-économiques. Un défaut d'hygiène personnel et collectif, la carence d'approvisionnement en eau courante, la pauvreté et le surpeuplement sont des facteurs favorisants. Selon l'OMS il y aurait plus de 300 millions de cas de gale par an dans le monde. La gale est souvent endémo-épidémique chez les enfants défavorisés en milieu tropical.

1.1. Agent pathogène

Sarcoptes scabiei var *hominis* est un acarien, parasite de l'épiderme, strictement adapté à l'homme. De forme globuleuse, la femelle adulte mesure environ 300 à 450 µm (photo 1). Elle est munie de 4 paires de pattes très courtes, 2 paires antérieures munies de ventouses et 2 postérieures se terminant par des soies.

1.2. Cycle

Les sarcoptes adultes s'accouplent à la surface de la peau de leur hôte. Le mâle disparait après l'accouplement tandis que la femelle fécondée s'enfonce aussitôt dans la peau en creusant une galerie, appelée aussi « sillon », située entre la couche cornée et la couche de Malpighi. Elle vit environ 1 mois en progressant de 1 à 2 mm par jour dans l'épiderme et en se nourrissant des cellules cornées. Elle pond environ 1 à 2 œufs par jour. Les œufs (taille 100 µm environ) éclosent dans le sillon sur les lieux de ponte et donnent en 3 à 4 jours chacun une larve hexapode qui gagne la surface de la peau. Chaque larve se transforme en nymphe puis en adulte mâle ou femelle qui se retrouve sur la surface cutanée. Le cycle dure environ 15 jours à 3 semaines. Après l'accouplement, les femelles fécondées pénètrent à nouveau le même hôte ou un autre après un contact cutané. Les sarcoptes ne peuvent survivre plus de 48 heures dans le milieu extérieur. Le passage de la femelle parasite d'un hôte à l'autre s'effectue donc avant sa pénétration lors d'un contact cutané direct ou par l'intermédiaire d'objets de toilette (gants, serviette), de vêtements ou de la literie. La gale peut donc être aussi une infection sexuellement transmissible voire nosocomiale si la contamination survient durant l'hospitalisation. Un sujet devient contagieux, par contact étroit, dés la première génération d'adultes issus de sa peau soit environ à partir de la 3e semaine après avoir été lui même contaminé.

Photo 1. *Sarcoptes scabiei* femelle
(CD-Rom ANOFEL 4, Parasitologie, CHU Angers)



2. Physiopathologie

Le parasite se trouve en position superficielle entre la couche cornée et la couche de Malpighi, il ne pénètre donc pas dans le derme. Les galeries creusées par les femelles entraînent une réaction œdémateuse locale à l'origine des vésicules perlées. Le prurit n'est pas directement lié à la présence du parasite (strictement épidermique), mais aux réactions d'hypersensibilité dues aux antigènes issus des adultes, des œufs et des excrétas sensibilisant les cellules immunocompétentes du derme. Le prurit est donc retardé par rapport à la date présumée de le contamination : il n'apparaît que 3 à 4 semaines après l'infestation. En dehors de l'hôte, le sarcopte reste infestant de 24 à 48 heures sur des surfaces inertes. Le prurit persistant entraîne un prurigo. Les nodules scabieux sont des infiltrats cellulaires dermiques, réactions allergiques secondaires aux antigènes sarcoptiques. Une hyperkératose se développe fréquemment chez le sujet âgé et sur un terrain immunodéprimé.

3. Clinique

3.1. Gale commune de l'adulte et de l'enfant

Le patient consulte habituellement pour un prurit qui touche souvent plusieurs personnes d'une même collectivité. Il est volontiers féroce, souvent continu, diurne et plus encore nocturne. La nuit, il peut être à l'origine d'insomnie. Les autres manifestations cutanées sont les vésicules, les sillons et les lésions de grattages (photo 2). Au début, le prurit localisé aux endroits où il y a des sillons, c'est-à-dire aux espaces interdigitaux, puis il s'étend rapidement aux poignets (face interne) et au bord cubital des mains puis aux coudes, aux aisselles, aux mamelons, aux plis abdominaux, inguinaux, fessiers et au fourreau de la verge (chancre scabieux). Au bout de quelques jours, il est généralisé (photo 3).

Photo 2. Vésiculo-papules de gale interdigitales
(N. Contet-Audonneau, Parasitologie - Mycologie, CHU Nancy)

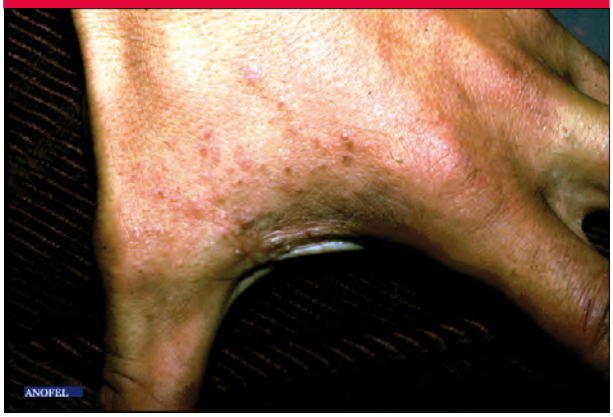


Photo 3. Lésions papuleuses et prurigineuses de gale du bras
(M. Deniau, Parasitologie, CHU Créteil)



L'examen clinique retrouve au début des papules, puis des vésicules, puis des lésions de grattage qui vont parfois se surinfecter. Des nodules rosés, violacés, enchâssés dans le derme, prurigineux, peuvent aussi être observés notamment au niveau des aisselles. Le visage, le dos et la paume des mains, la plante des pieds sont habituellement épargnés. Le sillon scabieux, lésion sinueuse de 5 à 15 mm, légèrement surélevée et se terminant par une vésicule perlée, est pathognomonique mais retrouvée qu'au début de l'infestation. L'observation directe, à l'aide d'un dermatoscope et/ou un prélèvement par grattage cutané au niveau des lésions est nécessaire pour confirmer le diagnostic. La surinfection de la gale par des streptocoques ou des staphylocoques est responsable d'impétigos avec un risque de syndrome post streptococcique (RAA) pour les streptocoques Bêta-hémolytiques A.

3.2. Gale du nourrisson

Le nourrisson, contaminé par sa famille ou sa nourrice est souvent agité, il pleure et dort mal. Il présente plus volontiers des lésions vésiculeuses, souvent surinfectées, siégeant principalement sur la plante des pieds

mais aussi au niveau des aisselles, de l'ombilic et des fesses. Ces lésions peuvent ensuite s'étendre aux bras, à la poitrine et aux cuisses.

3.3. Gale profuse ou croûteuse (gale « norvégienne »)

Chez le sujet âgé et l'immunodéprimé ou après une corticothérapie locale intensive, la gale est moins prurigineuse, elle passe donc souvent inaperçue. Les parasites sont nombreux au niveau des lésions. Au niveau cutané, les lésions typiques du début se couvrent de squames puis de croûtes parfois épaisses et d'aspect blanc-jaune soufré. Contrairement à la forme commune de l'immunocompétent, les lésions peuvent se généraliser à toute la surface de la peau, y compris le visage, le dos, la paume des mains et la plante des pieds (photo 4). Cette forme profuse est très contagieuse, elle est responsable d'épidémies dans les centres de gériatrie et les services d'hospitalisation long séjour. Les prélèvements effectués sur n'importe quelle lésion mettent en évidence un nombre important de sarcoptes. Au cours du SIDA cette forme clinique de gale est particulièrement tenace et difficile à traiter tant qu'il n'y a pas de restauration immunitaire sous antirétroviraux. Toute gale profuse persistante doit faire rechercher une infection par le VIH-SIDA.

Photo 4. Gale profuse croûteuse
(CD-Rom ANOFEL 4, M. Develoux,
Parasitologie - Mycologie, Hôpital Tenon, Paris)



3. Diagnostic

Il est clinique quand les lésions sont typiques et en cas de notion d'un contage 3 semaines environ avant l'apparition du prurit, sinon il doit être confirmé par le prélèvement parasitologique. Le dermatoscope est un excellent outil d'observation ; il contribue efficacement au prélèvement. Celui ci doit être réalisé par une personne expérimentée, à l'aide d'un vaccinostyle, sur les lésions surtout caractéristiques au départ (sillons, vésicules perlées…). On peut également appliquer sur les lésions un fragment de cellophane adhésive (Scotch®) puis l'appliquer sur une lame de verre «porte-objet». D'autres lésions, où le parasite peut être retrouvé, doivent être recherchées et prélevées autour des mamelons chez la femme, au niveau des organes génitaux chez l'homme. La recherche peut être complétée par un prélèvement de fragments cutanés sous les ongles.

Tous les produits de grattage sont examinés au microscope à faible grossissement (× 10). On retrouve les sarcoptes, entiers ou fragmentés, leurs œufs ou leurs déjections.

4. Traitement et prévention

Le patient infesté doit être traité le plus tôt possible. Le traitement peut être local, associé ou non à une prise médicamenteuse par voie orale. En cas de gale croûteuse, le traitement local sera toujours associé au traitement par voie orale. Devant des lésions surinfectées, un traitement antibiotique peut être débuté. Il ne faut pas mettre le produit anti scabieux sur des lésions suintantes ou surinfectées

En collectivité et à l'hôpital, le traitement par voie orale est privilégié en raison de sa facilité d'emploi, notamment lorsqu'il y a un grand nombre de patients à traiter.

Le traitement local repose sur l'application d'un produit scabicide : benzoate de benzyle ou pyréthrinoïde de synthèse (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »). Un essai contrôlé randomisé a montré au Sénégal que l'application cutanée de benzoate de benzyle était plus efficace que l'ivermectine *per os*.

Les agents de santé de premier niveau sont habilités et formés à traiter la gale par l'application de scabicides dans le cadre de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) et des maladies de l'adolescent et de l'adulte (PCIMAA).

Avant l'application, le patient atteint doit prendre un bain ou une douche puis après séchage on applique le scabicide. Celui-ci doit rester en contact 24 heures pour les enfants et les adultes et 12 heures pour les nourrissons et les femmes enceintes. Le patient prendra un bain ou une douche à la fin du traitement (tableau 1).

Tableau 1. Traitement de la gale
(d'après ANOFEL : Parasitoses et Mycoses des régions tempérées et tropicales. Collection Abrégés Masson, connaissances pratiques, Masson éd. 2010)

Principe actif	Pyréthrinoïde de synthèse	Benzoate de benzyle
Utilisation	Prendre un bain ou une douche Réaliser un séchage doux et appliquer sur peau encore humide	Prendre un bain ou une douche Réaliser un séchage doux et appliquer sur peau encore humide
	Mettre un masque (patient/soignant) et protéger les yeux Pulvériser à 20/30 cm de la peau sur tout le corps de haut en bas	Appliquer la lotion à l'aide d'un pinceau ou de compresses
Durée de contact/ application	Laisser en contact 12 heures y compris sur les mains (pour les adultes) puis rinçage 1 à 2 applications successives	Laisser en contact 12 à 24 heures y compris sur les mains (pour les adultes) puis rinçage 2 à 3 applications successives
Contre-indications	Chez l'asthmatique (patient/personnel) Hypersensibilité à un des composants A éviter pendant la grossesse	Allaitement
Effets indésirables	Picotements, irritation cutanée, asthme	Sensation de cuisson immédiate, eczématisation, convulsions
Enfant	Nourrissons < 30 mois : ne pas utiliser sur le cuir chevelu	
Grossesse	À éviter +++	Une seule application de durée inférieure à 12 heures

Le traitement oral repose sur l'ivermectine, en prise unique, à jeun (à distance de 2 heures d'un repas) à la dose de 200 µg/kg, soit 1 à 4 comprimés en fonction du poids. On renouvelle habituellement la prise 10 à 15 jours après qu'il y ait ou non persistance des signes cliniques.

En même temps que le traitement scabicide, il est indispensable de traiter la literie (draps de lit, taies d'oreillers), le linge de peau, le linge de toilette et tout ce qui peut être au contact de la peau parasitée : vêtements, chaussures, parfois l'ensemble du domicile du patient (mobiliers fauteuils…) surtout en cas de gale profuse. Le linge doit être lavé à plus de 60 °C ou enfermé hermétiquement dans un sac plastique avec un scabicide de contact (pyréthrinoïde, DDT) pendant 48 heures. Chez les enfants en bas âge, il ne faut pas oublier de traiter aussi ses jouets (peluches, « doudous ») ainsi que le tapis de jeu, la poussette ou le landau. Il est recommandé de couper les ongles courts des patients pour éviter une réinfection et la surinfection dues aux lésions de grattage. La désinfection des locaux n'a plus lieu d'être car le parasite ne survit pas hors de son hôte.

Il convient aussi de rechercher la source de contamination. Il est donc important de faire une enquête soigneuse autour du malade pour rechercher et traiter tous les sujets pouvant être à leur tour infestés : conjoint, famille, entourage proche, autres enfants scolarisés, etc.

La prévention repose sur l'amélioration de l'hygiène individuelle et collective et la disponibilité en eau courante.

Il est postulé que les programmes de distribution étendue d'ivermectine pour lutter contre l'onchocercose, la filariose lymphatique ou les nématodoses intestinales participent à la réduction de la gale ou niveau communautaire.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

CD photos ANOFEL :
http://www.cdanofel.fr

Cours de parasitologie :
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie

Tungose

1. Épidémiologie

La tungose appelée communément « puce chique » est une ectoparasitose bénigne, occasionnée par le développement dans l'épiderme d'une puce fécondée du genre *Tunga*. Les cas humains sont essentiellement dus à l'espèce *Tunga penetrans* (*Sarcopsylla penetrans*).

Les adultes sont de petite taille (0,8 à 1 mm), ils vivent dans un sol sableux, dans les régions tropicales chaudes et humides. Seule la femelle fécondée devient parasite en s'enfonçant dans la peau et en s'enkystant entièrement dans l'épiderme de son hôte. Grâce à son orifice de ponte, elle élimine ses œufs au bout de 8 à 10 jours après la pénétration. Elle pond ainsi toute sa vie qui dure en moyenne 3 à 4 semaines. Les œufs (200 à 250 microns) émis dans le sol libèrent une larve qui évolue à l'état adulte en 8 jours. Après 2 semaines et deux mues, la larve se transforme en nymphe en 8 jours environ et du cocon sort l'adulte.

T. penetrans est répandue dans toute l'Afrique intertropicale et à Madagascar, sur le continent latino américain, du nord de l'Argentine et du Chili jusqu'au Mexique, à l'exception des zones d'altitude. On la retrouve principalement dans le sol des élevages de porcs, de moutons, de chèvres et autour des habitats humains dans les zones fréquentées par les chiens.

L'homme se contamine en marchant pieds nus au contact des femelles adultes.

Le pied est le plus souvent atteint.

Des cas sporadiques autochtones ont été décrits en Asie. Les cas européens sont tous importés.

2. Physiopathologie

Le mâle a une vie libre, seule la femelle est parasite.

La puce est située a la jonction dermo-épidermique. En 7 à 10 jours, l'abdomen se distend, la puce prisonnière des tissus de l'hôte ne laissant ouverts sur l'extérieur que les stigmates respiratoires et l'orifice de ponte. Se nourrissant en permanence, la femelle se transforme progressivement, par distension extrême de son abdomen, en une boule blanchâtre de 5 à 7 mm de diamètre. Le parasitisme est douloureux et gêne la marche. La surinfection est habituelle. Les lésions, typiques au début, se transforment en placards inflammatoires compliqués de lymphangites et d'adénites.

3. Clinique

Dans la peau de son hôte, la puce prend la forme d'un nodule blanchâtre responsable de l'aspect en « boule de gui » et causant un prurit parfois douloureux. Le pied, notamment les zones sous-unguéales des orteils, est la localisation la plus fréquente, la voûte plantaire et les régions péri-malléolaires sont aussi touchées (photo 1). D'autres localisations sont aussi observées, en particulier au niveau des mains suite à une manipulation de sols (terre, sable…) parasités.

Photo 1. Tungose du bord interne de la plante de pied



Le diagnostic repose sur la localisation et l'aspect en « boule de gui » de la lésion : petit nodule blanchâtre, de 1 cm de diamètre, centré par un point noir correspondant à l'extrémité postérieure du parasite (photo 2).

Photo 2. Lésions de *Tunga penetrans* sous-unguéales (CHU St Louis)



4. Traitement et prévention

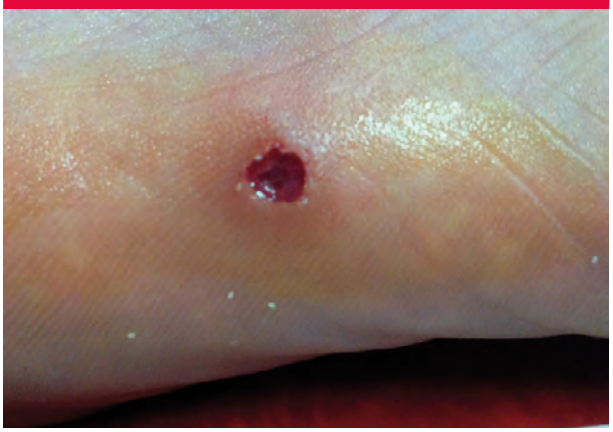
4.1. Traitement curatif

Il consiste à extirper le parasite par énucléation, facilitée par le plan de clivage entre les tissus épidermiques et l'abdomen de la puce (photo 3). Si la lésion est spontanément douloureuse, une anesthésie locale peut être pratiquée. Après l'énucléation, la plaie doit être désinfectée (photo 4). La vaccination antitétanique doit être contrôlée ou refaite. En cas de surinfections ou de lésions multiples il est préconisé un traitement antibiotique par voie orale.

Photo 3. Extraction de la puce



Photo 4. Plaie après extraction de la puce



4.2. Prévention

La prévention de la tungose repose sur le port de chaussures fermées. Il faut éviter la marche pieds nus ou en chaussures ouvertes sur les sols sablonneux, en particulier dans les zones à risques (cf. Épidémiologie).

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

CD photos ANOFEL :
http://www.cdanofel.fr

Cours de parasitologie :
http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie

Myiases

1. Épidémiologie

Les myiases sont des parasitoses humaines ou animales dues à des larves (« asticots ») de mouches non piqueuses. Les espèces de mouches responsables de myiases sont nombreuses : certaines sont strictement tropicales, d'autres ont une distribution mondiale (tableau 1). Les larves de mouches, issues des œufs, se nourrissent soit de tissus de mammifères vivants (le parasitisme est obligatoire), soit de produits de décomposition (le parasitisme est accidentel).

L'infestation de l'homme va résulter du contact avec des œufs de mouches par :
- contact avec un support inerte (sol, linge…) où ont été déposés les œufs ;
- apport des œufs par un autre arthropode ;
- pénétration intracavitaire des larves ;
- ponte directe sur la peau saine ou lésée.

Tableau 1. Principales mouches responsables de myiases

Myiase épicutanée
Auchmeromyia luteola : Afrique tropicale
Myiases sous-cutanées
Myiases furonculoïdes :
Cordylobia anthropophaga : Afrique tropicale
Dermatobia hominis : Amérique Centrale et du Sud
Myiase rampantes :
Hypoderma spp : cosmopolite
Gasterophilus spp : cosmopolite
Myiases cavitaires
Myiase oculaire : *Oestrus ovis* (cosmopolite)
Myiase nasosinusienne : *Lucilia, Sarcophaga, Calliphora* (cosmopolites)
Myiase du conduit auditif : *Lucilia, Sarcophaga, Calliphora* (cosmopolites)
Myiases des plaies
Cochliomyia hominivorax : Amérique tropicale
Chrysomyia : Asie, Afrique tropicale, Australie
Wohlfahrtia, Lucilia, Sarcophaga, Calliphora, Callitroga : cosmopolites
Musca, Fannia : cosmopolites

2. Physiopathologie

- On distingue les myiases épicutanées et sous-cutanées, les myiases cavitaires et des conduits naturels, les myiases des plaies.
- La myiase épicutanée résulte d'un bref contact avec la larve hématophage d'une mouche (*Auchmeromyia luteola*).
- Dans les autres types de myiases, les larves issues des œufs se développent dans les tissus ou les cavités, engendrant des lésions inflammatoires plus ou moins délabrantes.

- Les myiases sous-cutanées sont furonculoïdes (les larves traversent la peau puis s'immobilisent plus ou moins profondément pour leur maturation) ou migrantes (les larves se déplacent de quelques centimètres par jour sous la peau).
- Les myiases cavitaires ou des conduits naturels sont consécutives à des pontes d'œufs au niveau des fentes palpébrales, à proximité d'orifices naturels (narines, conduits auditifs, urètre, vagin, anus…) ou résultent de leur ingestion orale.
- Les myiases des plaies succèdent à une attirance des mouches pour les tissus nécrosés et souvent malodorants ; elles viennent s'y nourrir et pondre leurs œufs.

3. Clinique

3.1. Myiase épicutanée

En Afrique tropicale, la mouche *Auchmeromyia luteola* pond ses œufs sur le sol terreux des habitations. La larve ou « ver de case », de 5 mm de longueur, se dissimule le jour sous une natte et, hématophage, vient piquer le dormeur la nuit. La piqûre est modérément douloureuse mais peut causer localement un œdème.

3.2. Myiases sous-cutanées

3.2.1. Myiases furonculoïdes (tableau 2)

Tableau 2. Myiases furonculoïdes

Diptère	*Cordylobia anthropophaga*	*Dermatobia hominis*
Géographie	Afrique	Amérique Centrale et du Sud
Transmission	Linge, sable	Moustique
Localisation	Zones couvertes	Zones découvertes
Nombre	1 à plusieurs dizaines	1 à 5 lésions
Développement	7 à 21 jours	1 à 2 mois
Extraction	Manuelle	Souvent chirurgicale

Ce sont les plus fréquentes.

- En Afrique, au Sud du Sahara, les myiases sont surtout dues à *Cordylobia anthropophaga*, une mouche, de couleur gris jaunâtre, mesurant 8 à 11 mm de long, qui pond des œufs sur le sol ou sur les linges (serviettes, draps humides, chemise…) surtout s'ils sont contaminés par des urines ou des selles. L'affection touche de nombreux animaux domestiques (chien, chat…) et affecte davantage les enfants que les adultes. Elle peut se contracter au contact du sol humide ou par le port d'un vêtement souillé. Au contact de la chaleur cutanée, l'œuf éclot, donnant issue à une larve qui s'enfonce immédiatement à travers la peau. Deux à trois jours après la pénétration active de la larve, apparaît une papule furonculoïde au niveau de laquelle il est ressenti, de façon intermittente, des piqûres peu douloureuses. La larve poursuivant sa croissance dans les couches les plus superficielles de l'épiderme, le furoncle se perfore et, à l'orifice, on observe de façon intermittente son extrémité postérieure mobile. La lésion prend en une semaine une forme oblongue caractéristique. Lorsque les larves ont atteint leur plein développement, elles se laissent tomber sur le sol où elles se transforment en pupes. *Cordylobia anthropophaga* encore dénommée ver de Cayor, cause souvent des lésions multiples (photo 1).

Photo 1. Ver de Cayor



- En Amérique Centrale et du Sud, la plupart des myiases sont dues à *Dermatobia hominis* ou ver-macaque. La mouche, gris bleu acier, mesurant 2 cm, dépose ses œufs sur l'abdomen d'un moustique hématophage (photo 2). Ces œufs sont ensuite déposés par le moustique sur la peau de l'homme à la faveur de la piqûre de l'insecte. Ils donnent naissance à une larve qui pénètre la peau, souvent au niveau du cuir chevelu (photo 3). Les lésions sont profondes, se manifestant par une papule inflammatoire puis évoquant un furoncle (photo 4). La douleur causée en profondeur par les mouvements de la larve, maturant en six semaines, est vive. La lésion peut se compliquer d'abcès et de lymphangite.

Photo 2. *Dermatobia hominis* adulte



Photo 3. Larve de stade 2 de *Dermatobia hominis* adulte (E. Clyti)



Photo 4. Myiase furonculeuse du visage (E. Clyti)



3.2.2. Myiases rampantes

- Cosmopolites, les larves d'*Hypoderma*, parasitent les bovins et les ovins. Les animaux avalent, en se léchant, les œufs de la mouche déposés sur leurs poils. Les œufs éclosent dans l'estomac et les larves migrent jusqu'à la peau qu'elles perforent. L'homme se contamine par contact avec l'animal en déglutissant accidentellement les œufs. Les migrations sont erratiques et se traduisent par une asthénie et des signes allergiques (prurit, urticaire, arthro-myalgies). Elles peuvent ensuite provoquer des lésions furonculoïdes, des tuméfactions rampantes ou des atteintes profondes après égarement dans le système nerveux ou l'œil.
- Cosmopolites aussi, les larves de *Gasterophilus*, parasitent les chevaux, les ânes et les mulets mais peuvent concerner l'homme. Elles cheminent sous les téguments, laissant derrière elles des trajets de quelques centimètres par jour, sinueux, ecchymotiques. Après quelques jours à quelques semaines, les déplacements cessent et de petites élevures se forment, laissant sourdre une sérosité, puis les larves elles-mêmes.

3.3. Myiases cavitaires ou des conduits naturels

Les myiases cavitaires de la face résultent de la ponte des œufs de mouche au niveau des yeux, des narines ou des conduits auditifs ou à leur proximité immédiate (photo 5).

- *Oestrus ovis*, dans les régions d'élevage de moutons, est responsable, par ses larves, de conjonctivite avec douleurs lancinantes et parfois ulcération cornéenne (photo 5).
- *Lucilia* et plusieurs autres espèces de mouches cosmopolites, peuvent provoquer des nasomyiases (prurit, rhinorrée séreuse puis purulente, douleur locale) avec parfois atteinte des sinus ou des otomyiases se manifestant par du prurit et une douleur locale précédant une rupture tympanique (otite).

Les myiases intestinales, exceptionnelles, résultent de l'ingestion d'aliments avariés, contenant des larves de mouches, qui, bien que souvent détruites par les sucs digestifs, peuvent survivre et causer des douleurs abdominales, voire des hémorragies et des perforations digestives.

Tout aussi rares sont les myiases génito-urinaires, de l'urètre, de la vessie, du vagin ou du rectum, résultant d'une hygiène défectueuse.

Photo 5. Myiase intra-oculaire



3.4. Myiases des plaies

- Diverses espèces de larves de mouches peuvent parasiter les plaies. En Amérique du Sud, l'espèce *Cochliomyia hominivorax* peut détruire les cartilages et les os.
- Cependant, la plupart des larves de diverses espèces de mouches sont sans conséquence néfaste au niveau des plaies ou des ulcères et certaines d'entre elles sont même utilisées pour déterger les lésions infectées (larvothérapie).

4. Diagnostic

- Pour les myiases superficielles, le diagnostic est basé en premier lieu sur l'aspect clinique et la zone géographique.
- Une hyperéosinophilie sanguine, toujours modérée si elle existe, est possible.
- La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence de la larve. Les larves sont cylindriques, mesurant 2 mm ou 2 cm, constituées de multiples segments. La détermination d'espèce est affaire de spécialistes qui identifient les crochets buccaux, les épines cuticulaires, les stigmates respiratoires postérieurs, dont la morphologie varie selon le genre et l'espèce.

5. Traitement

- Les larves des lésions furonculoïdes peuvent être extraites par simple pression digitale de part et d'autre de la lésion cutanée. Une occlusion préalable à visée anoxique par un pansement vaseliné ou du tulle gras facilite l'extraction. Cependant, les larves de *Dermatobia hominis* nécessitent souvent une extirpation chirurgicale en raison de leur forme renflée et d'épines cuticulaires acérées (photo 6).
- On associe systématiquement une antisepsie de la plaie et, en cas de réinfection bactérienne, une antibiothérapie.
- Les myiases rampantes seraient sensibles à l'ivermectine à la dose de 200 microgrammes/kg en prise unique. Ce médicament est contre-indiqué dans les localisations oculaires où le traitement ne peut être que chirurgical.

- Pour les larves des myiases cavitaires, on a préconisé des injections de chloroforme ou, dans les nasomyiases, de simples inhalations de ce produit qui anesthésie les larves, chassées ensuite par des irrigations de sérum physiologique ou extraites avec une pince.
- Les myiases des plaies nécessitent un décapage, suivi d'une antisepsie.

Photo 6. Extraction de myiase cutanée



6. Prévention

- La myiase à *Auchmeromyia luteola* peut être évitée en remplaçant la natte au sol par une literie surélevée, isolant le dormeur.
- La myiase à *Cordylobia anthropophaga* est prévenue en évitant de laisser pendre ou sécher du linge à l'extérieur des logements. Le repassage au fer chaud tue les larves.
- À l'exception de la myiase à *Dermatobia hominis*, la plupart des autres types de myiases sont la conséquence d'une promiscuité avec des animaux et surtout d'un manque d'hygiène corporelle. Il est recommandé de couvrir systématiquement toute plaie cutanée par un pansement.
- D'une manière générale, il faut chercher à détruire les mouches par des produits insecticides et à limiter leurs gîtes de ponte.

Recommandations aux voyageurs

Chez les voyageurs, les myiases à *Cordylobia anthropophaga* acquises en Afrique subsaharienne sont plus fréquentes que celles à *Dermatobia hominis* contractées en Amérique Latine. Le risque d'être atteint d'une autre espèce de myiases est très faible.

Pour éviter d'être atteint par *C. anthropophaga*, il faut veiller, si on ne peut laisser sécher le linge dans des locaux isolés de l'extérieur, à repasser celui-ci au fer chaud. Pour un bref séjour, mieux vaut emporter des vêtements en nombre suffisant pour se changer sans être obligé de recourir à leur lavage.

Si ce n'est la désinfection immédiate de toute lésion de piqûre de moustique, il n'y a pas de moyen de prévention de la myiase à *D. hominis*.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
http://www.cdc.gov/parasites/myiasis/

Filarioses

1. Épidémiologie

Les filarioses sont des parasitoses causées par des vers ronds (nématodes) et transmises par des vecteurs (insectes ou crustacés). L'homme, hôte définitif, héberge les stades adultes du parasite qui produisent des embryons appelés microfilaires (tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques générales des principales filarioses

Maladie	Localisation vers adultes	Localisation microfilaires	Répartition géographique	Vecteur
Onchocercose	Nodules sous-cutanés	Derme et tissus de l'œil	Afrique intertropicale, Amérique Latine	Simulies
Loase	Sous-cutanée, Fascias	Sang (périodicité diurne)	Afrique Centrale	Chrysops (taon)
Filarioses lymphatiques	Système lymphatique	Sang (nocturne)	Inde, Asie du Sud-Est, Afrique, Brésil, Caraïbes, Pacifique	Moustiques

L'onchocercose, causée par *Onchocerca volvulus*, est transmise par des moucherons se reproduisant dans les cours d'eau à courant rapide : les simulies (figure 1). Devenue rare en Amérique Latine et en Afrique de l'Ouest du fait des programmes de lutte, on la trouve surtout en Afrique Centrale et de l'Est (figures 2 et 3). Elle touche environ 37 millions de personnes. Les vers adultes vivent 10-15 ans dans des nodules sous-cutanés. Les microfilaires, qui envahissent le derme et les tissus de l'œil, constituent le stade pathogène du parasite.

Figure 1. Cycle parasitaire de l'onchocercose

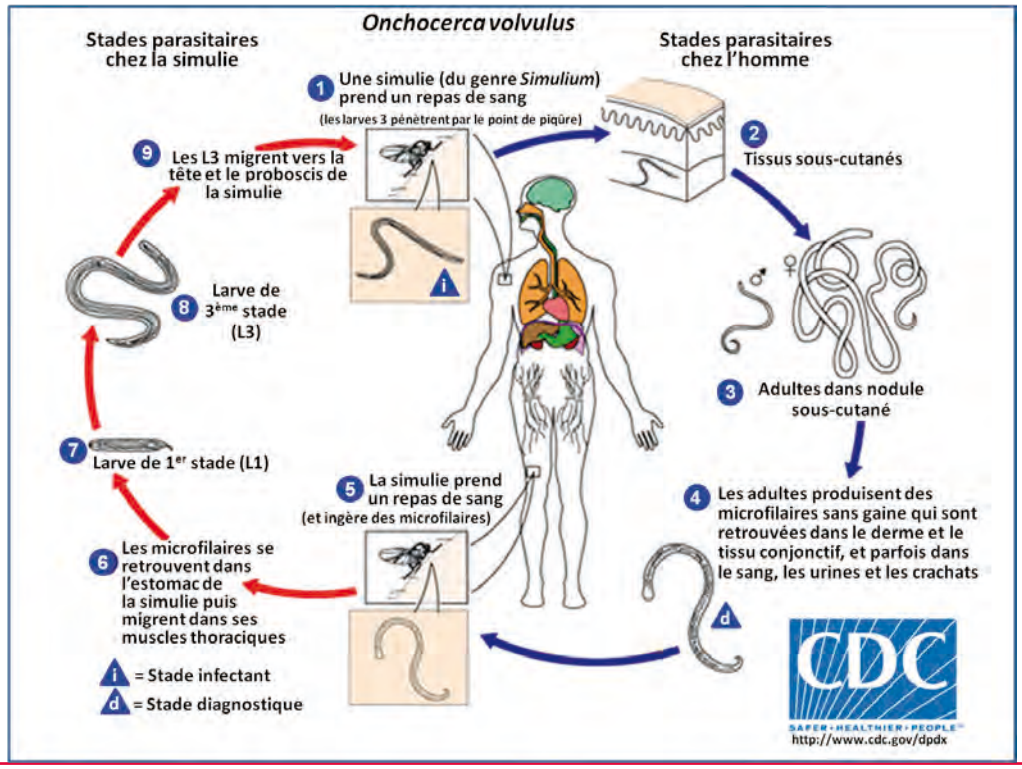


Figure 2. Répartition de l'onchocercose en Afrique

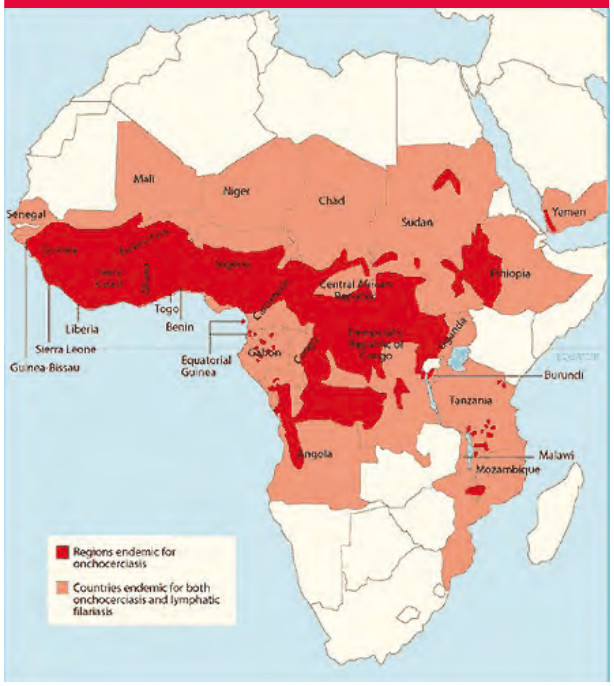


Figure 3. Répartition de l'onchocercose en Amérique Latine



La loase, due à *Loa loa*, est transmise par des taons (*Chrysops*) (figure 4). On ne la trouve qu'en Afrique Centrale, surtout en zone de forêt (figure 5). Les vers adultes peuvent vivre 20 ans. Les microfilaires ne circulent dans le sang périphérique que dans la journée. Les signes cliniques sont relativement bénins mais les sujets présentant une forte microfilarémie peuvent développer des réactions sévères après la prise de médicaments antifilariens.

Figure 4. Cycle parasitaire de la loase

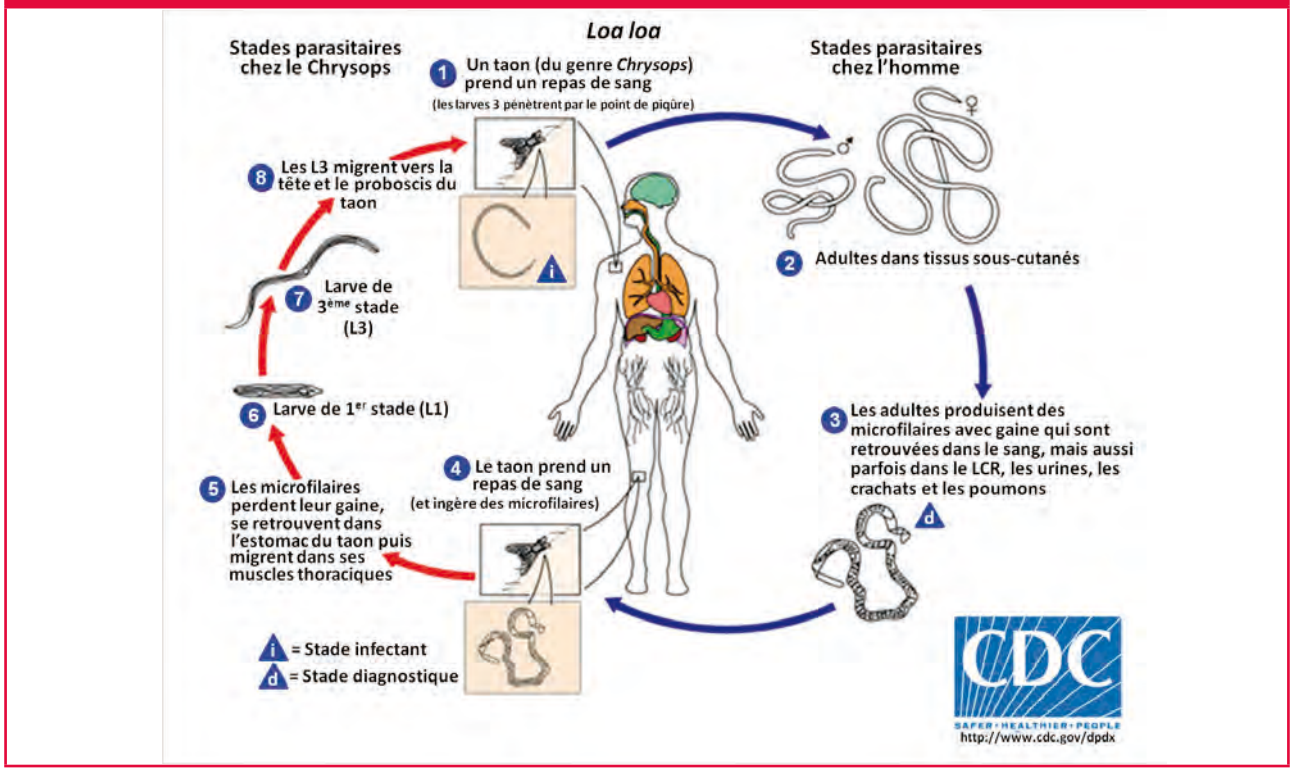
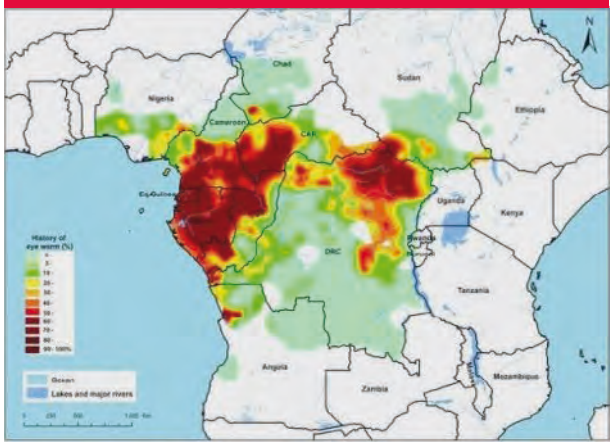


Figure 5. Répartition de la loase



Les filarioses lymphatiques, qui toucheraient plus de 100 millions de personnes, sont causées par trois espèces : *Wuchereria bancrofti*, présente en Inde, en Asie du Sud-Est, en Afrique, au Brésil, dans les Caraïbes et les îles du Pacifique, *Brugia malayi* (Asie du sud-est) et *B. timori* (Indonésie) (figure 6). Elles sont transmises par des moustiques (*Anopheles, Culex, Aedes, Mansonia*) (figures 7 et 8). Les vers adultes, localisés dans le système lymphatique, vivent en moyenne 5-8 ans et sont la cause de la pathologie. Les microfilaires ont une périodicité nocturne (sauf dans le Pacifique).

Les filarioses à *Mansonella* (*M. perstans, M. streptocerca* et *M. ozzardi*) sont généralement considérées comme peu pathogènes.

Figure 6. Répartition des filarioses lymphatiques

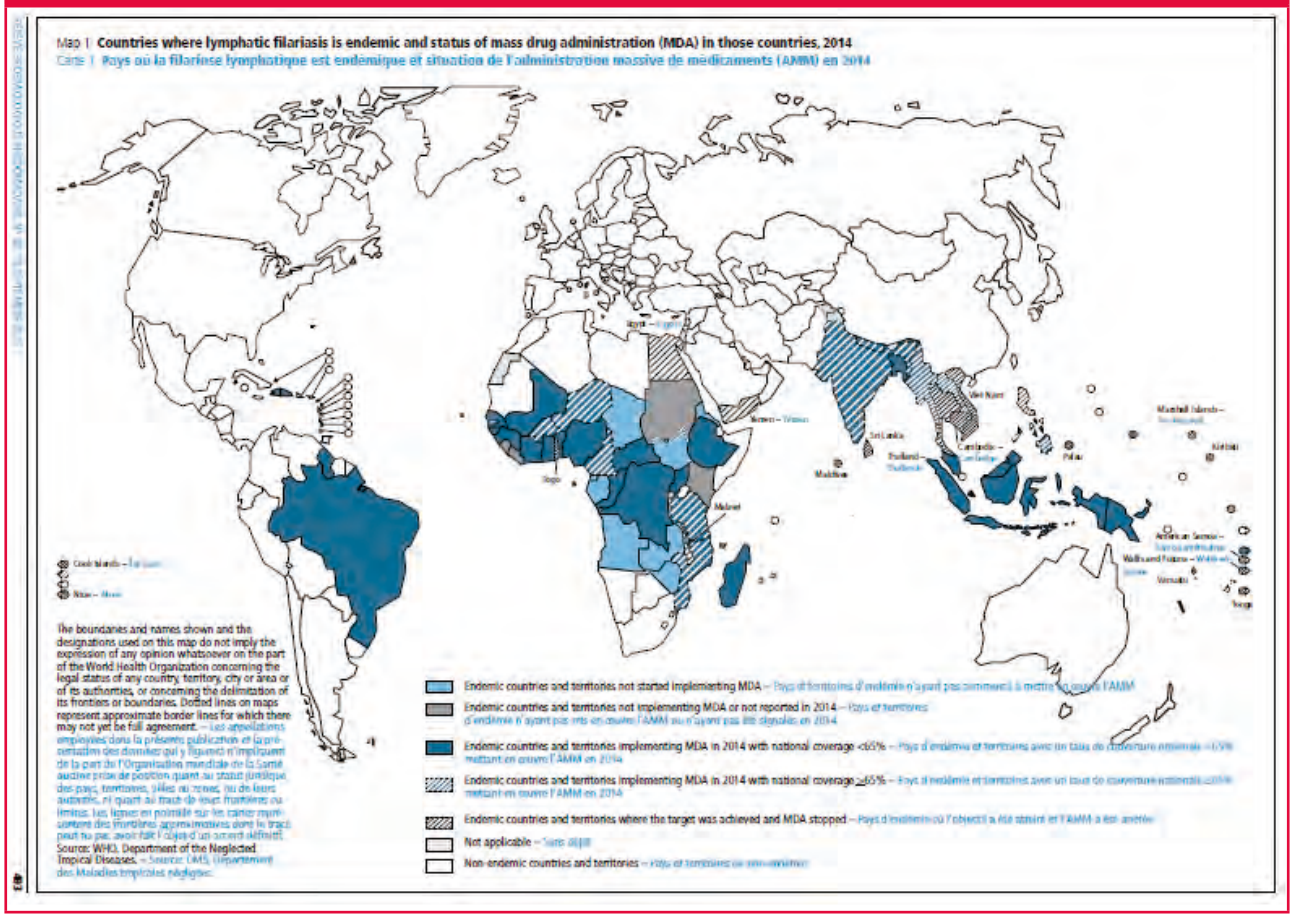


Figure 7. Cycle parasitaire de la bancroftose

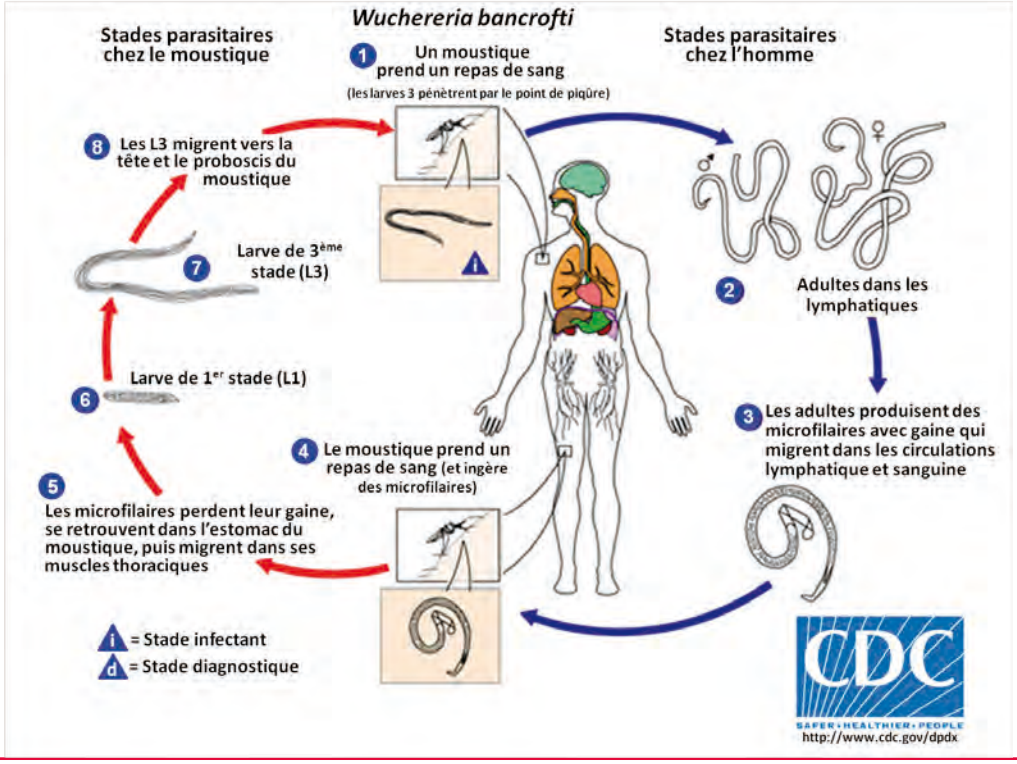
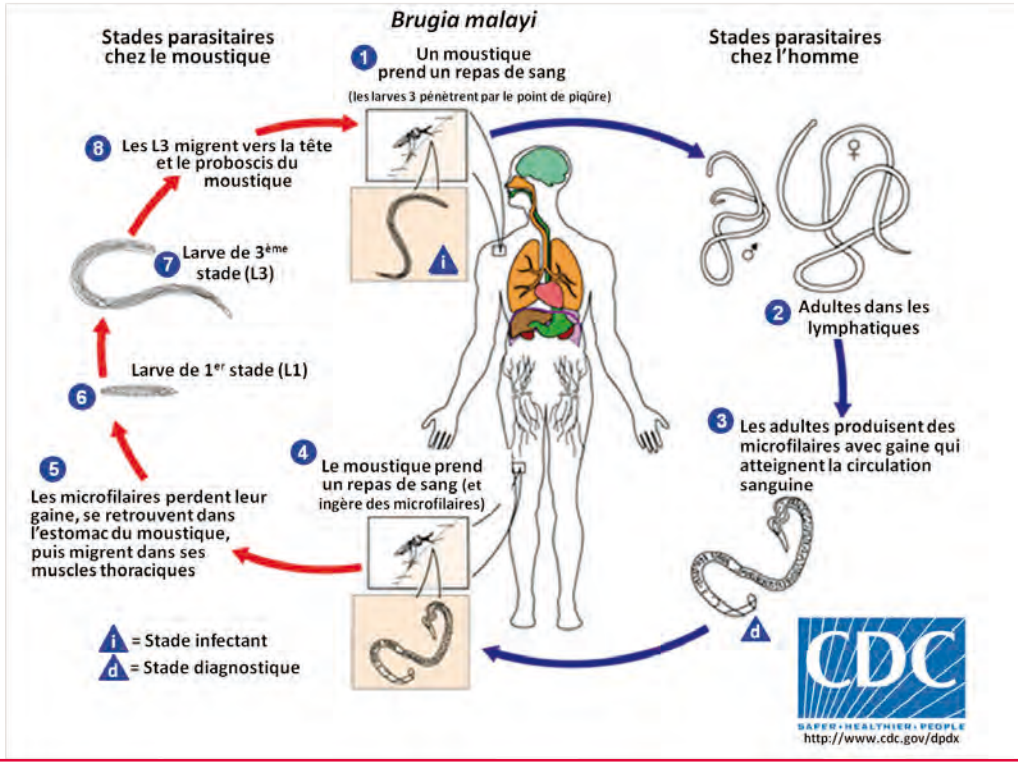
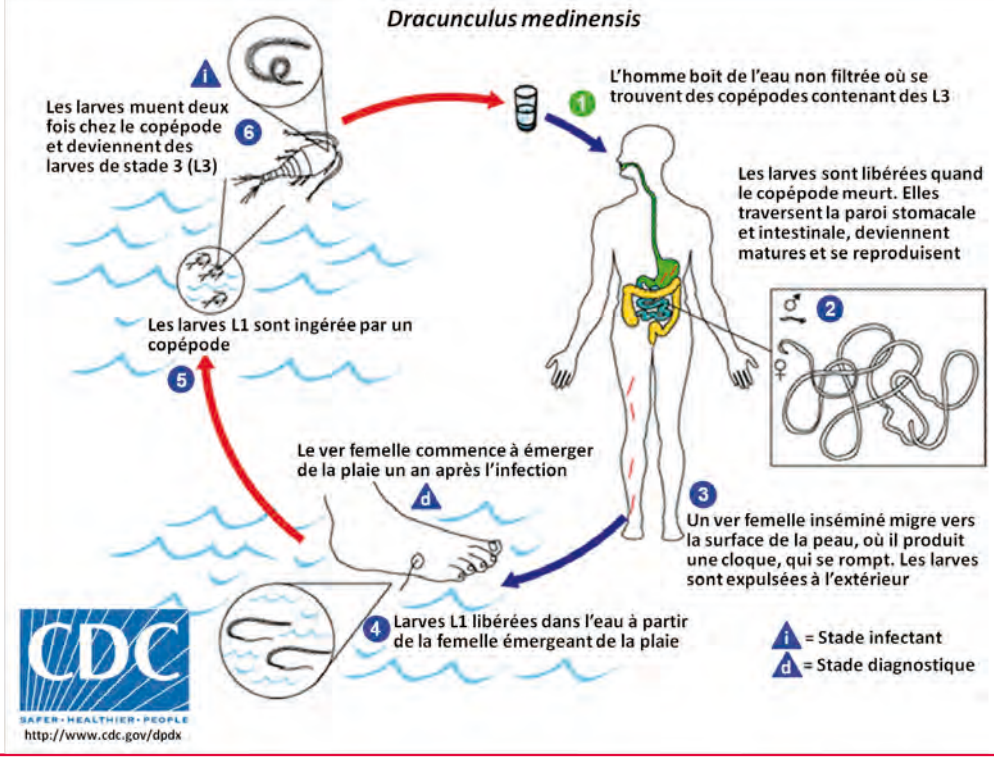


Figure 8. Cycle parasitaire de la filariose à *Brugia malayi*



La dracunculose (« ver de Guinée » ou « filaire de Médine ») est souvent considérée comme une filariose bien que *Dracunculus medinensis* ne soit pas une filaire au sens parasitologique du terme. L'homme s'infecte en buvant de l'eau contenant de minuscules crustacés (*Cyclops*) infectés (figure 9). Un an après l'infestation, le ver femelle adulte perfore la peau, le plus souvent au niveau d'un membre inférieur (photo 1). Le contact de la plaie avec de l'eau induit l'expulsion des embryons qui seront ensuite ingérés par les *Cyclops* présents dans le point d'eau. La dracunculose, en cours d'éradication, reste endémique au Soudan du Sud, au Mali, au Tchad et en Ethiopie.

Figure 9. Cycle parasitaire de la dracunculose



Grâce à la campagne mondiale d'éradication, la dracunculose est en passe d'être la deuxième maladie infectieuse éradiquée dans le monde. En 2014, seuls 126 nouveaux cas ont été rapportés. Le nombre de cas signalés de janvier à juin 2015 était de 8 (dont 6 au Tchad).

Photo 1. Dracunculose : micro-ulcère cutané chronique de la cheville avec issue de la « filaire » et extraction mécanique traditionnelle



2. Physiopathologie

2.1. Onchocercose

En dehors des nodules contenant les vers adultes, la plupart des manifestations de l'onchocercose sont dues à une réponse immunitaire de type cellulaire contre les microfilaires et contre des bactéries symbiotiques (*Wolbachia*) présentes à l'intérieur du parasite. Les symptômes augmentent en intensité avec la charge parasitaire. La présence de nodules crâniens est un facteur de risque de lésions oculaires. La choriorétinite est causée par une réaction croisée entre un antigène du parasite et un antigène rétinien. Le tableau particulier observé chez les expatriés (voir plus bas) serait dû au fait que l'immunosuppression induite par le parasite est moindre chez ces personnes.

2.2. Loase

Outre le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil, le principal symptôme de la loase est l'apparition d'œdèmes transitoires dits « de Calabar ». Leur physiopathologie est mal connue mais on sait qu'ils peuvent être induits par la rupture d'un ver adulte à distance de l'œdème. Il s'agit donc d'un phénomène allergique (angiœdème) et non mécanique. Dans plus de 30 % des cas, les personnes infectées par *Loa loa* ne présentent pas de microfilaires sanguines ; cette loase, dite « occulte », a un caractère familial et est peut-être due à un profil immunitaire particulier conduisant à la destruction rapide des microfilaires. *Loa loa* ne contient pas de *Wolbachia*.

2.3. Filarioses lymphatiques

La présence de vers adultes vivants dans les vaisseaux lymphatiques entraîne une dilatation de ces derniers, d'abord sans inflammation. L'aggravation du processus, notamment si les vers sont nombreux, entraînera une rupture des lymphatiques conduisant à une hydrocèle, une chylocèle ou une chylurie. Par ailleurs, la stase au niveau des capillaires lymphatiques facilite la survenue d'infections cutanées secondaires et d'une dermato-lymphangio-adénite caractérisée par un œdème douloureux associé à une fièvre et des frissons. La répétition des épisodes, combinée à la dysfonction lymphatique, aboutit à la formation d'un lymphœdème chronique dont le stade ultime est l'éléphantiasis. D'autre part, la mort d'un ver adulte peut entraîner soit la formation d'un nodule parfois palpable, soit une crise de lymphangite aiguë progressant de façon centrifuge. Celle-ci se présente sous forme d'un cordon visible au niveau d'un membre ou donnera un tableau de funiculite ou d'orchi-épididymite si elle affecte le cordon spermatique. Elle peut être accompagnée d'une fébricule, de céphalées et de malaise. Enfin, le rare mais grave poumon éosinophile tropical est dû à une hypersensibilité aux microfilaires. Les filaires lymphatiques contiennent des *Wolbachia*.

3. Clinique

3.1. Onchocercose

Les nodules contenant les vers adultes sont le plus souvent situés en regard des plans osseux (crêtes iliaques, trochanters, genoux, gril costal (photo 2), crâne). Outre le prurit, l'onchocercose provoque plusieurs types de lésions cutanées : dermatite papulaire aiguë (photo 3) (« gale filarienne » fréquente chez les enfants, avec prurit, lésions de grattage, touchant souvent les fesses), dermatite papulaire chronique (photo 4), dermatite lichénifiée (dite *sowda* si elle ne touche qu'un membre), atrophie cutanée précoce (photo 5) et dépigmentation localisée aux crêtes tibiales.

Au niveau oculaire, des microfilaires peuvent être vues à la lampe à fente flottant dans la chambre antérieure. Les lésions touchent la cornée (kératites ponctuées centrées sur des microfilaires en dégénérescence, kératite sclérosante associée à une néo-vascularisation (photo 6)), l'iris (irido-cyclite), la choriorétine (altération de l'épithélium pigmentaire avec dépôts de pigment, puis choroïde à nu) et la papille optique (atrophie optique associée à un rétrécissement du champ visuel). Les lésions graves peuvent conduire à la cécité. Des atteintes lymphatiques et une association entre onchocercose et épilepsie ont aussi été décrites.

Les individus infectés pour la première fois à l'âge adulte, notamment les expatriés, peuvent présenter un œdème inflammatoire d'un membre, associé à un prurit (« gros bras camerounais » ou « congolais »). Dans ce cas, on retrouve rarement des microfilaires dans la peau.

Photo 2. Nodules onchocerquiens



Photo 3. Dermatite papulaire aiguë onchocerquienne



Photo 4. Dermatite papulaire chronique onchocerquienne



Photo 5. Atrophie cutanée onchocerquienne

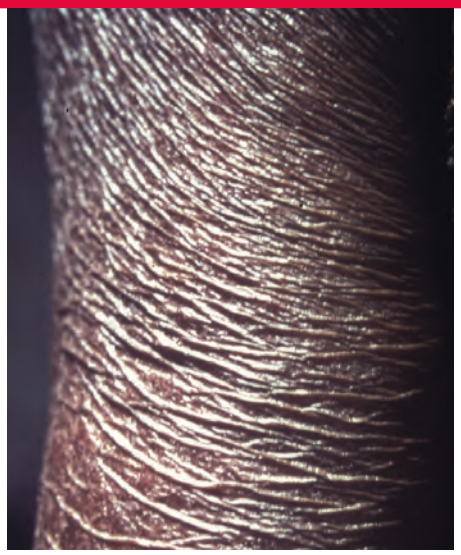


Photo 6. Kératite sclérosante onchocerquienne



3.2. Loase

Outre le prurit, fréquent, les deux manifestations classiques de la loase sont le passage du ver adulte sous la conjonctive de l'œil (photo 7) et les œdèmes de Calabar (photo 8).

Le premier est associé à une sensation de corps étranger et peut être l'occasion d'extraire le ver.

Les œdèmes sont plus ou moins douloureux, surviennent sans circonstance particulière, surtout au niveau des avant-bras et des poignets et durent quelques jours. Ils sont particulièrement fréquents chez les expatriés infectés.

La loase peut aussi provoquer, rarement, des atteintes oculaires (hémorragies rétiniennes), rénales (glomérulopathies), cardiaques (fibrose endomyocardique), neurologiques et articulaires.

Photo 7. Passage sous-conjonctival de filaire *Loa loa*

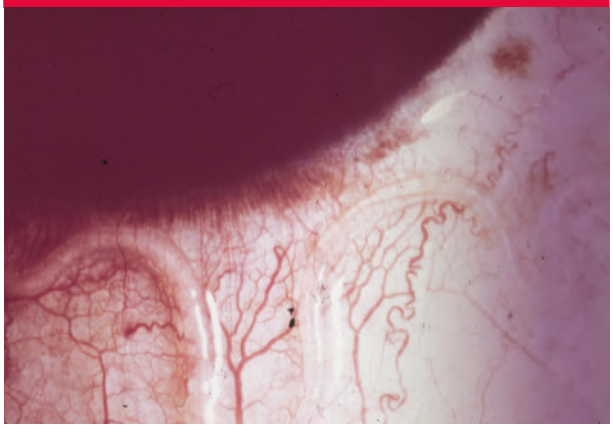


Photo 8. Œdème de Calabar avec papules urticariennes



3.3. Filarioses lymphatiques

Comme indiqué plus haut, la filariose lymphatique peut se manifester par des tableaux aigus : dermato-lymphangio-adénite d'un membre avec œdème douloureux ressemblant à une cellulite, avec fièvre et frissons ; ou lymphangite filarienne aiguë au niveau d'un membre ou du scrotum.

Les manifestations chroniques peuvent être provoquées par une rupture des vaisseaux lymphatiques dans une cavité (hydrocèle, chylocèle ou chylurie) ou se présenter sous la forme d'un lymphœdème pouvant évoluer, à la faveur de surinfections bactériennes, vers un éléphantiasis d'un membre ou du scrotum (photo 9).

Le poumon éosinophile tropical (dit de Weingarten) associe dyspnée, toux, atteinte de l'état général, hyperéosinophilie et, en général, absence de microfilaires sanguines.

Photo 9. Éléphantiasis du membre inférieur



4. Diagnostic

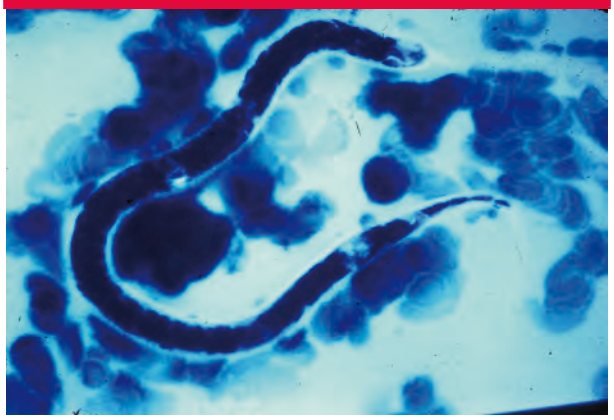
4.1. Onchocercose

Le diagnostic de l'onchocercose repose sur la mise en évidence des microfilaires dans une biopsie cutanée exsangue (microfilarodermie) prélevée avec une pince ou un rasoir au niveau des crêtes iliaques. Après incubation du prélèvement pendant 24 heures dans quelques gouttes d'eau physiologique, le liquide est examiné au microscope pour rechercher les microfilaires, sans gaine, ayant émergé. Le test de Mazzotti (provocation d'une réaction cutanée et générale après prise de diéthylcarbamazine) est dangereux et doit être proscrit. Les techniques sérologiques ont une sensibilité peu satisfaisante.

4.2. Loase

Le passage sous-conjonctival du ver adulte est pathognomonique et l'association d'un œdème de Calabar avec une hyperéosinophilie est très évocatrice. Le diagnostic repose sur la recherche de microfilaires avec gaine (photo 10) sur une goutte épaisse préparée avec du sang prélevé entre 10 h et 16 h (microfilarémie diurne). En cas de résultat négatif, les parasites peuvent être recherchés après leuco-concentration ou filtration de sang veineux. Comme indiqué plus haut, certains sujets présentent une loase « occulte ». Il est essentiel de mesurer la densité microfilarienne sanguine pour définir la stratégie thérapeutique.

Photo 10. Microfilaire *Loa loa*



4.3. Filarioses lymphatiques

Le diagnostic classique des filarioses lymphatiques repose sur la recherche des microfilaires avec gaine (photo 11) dans un échantillon de sang prélevé la nuit (microfilarémie nocturne). Toutefois, pour la filariose à *W. bancrofti*, cette méthode est moins sensible que la détection d'antigènes filariens circulants à l'aide du test rapide sur carte ICT ou sur bandelette FTS. Notons que ces tests peuvent se positiver en cas de forte microfilarémie à Loa loa. Il n'existe pas de test de détection d'antigènes pour les infections à *B. malayi* mais deux tests de détection d'anticorps sont disponibles commercialement. Les atteintes lymphatiques et les vers adultes peuvent être visualisés par échographie ou IRM.

Un tableau d'éléphantiasis des membres inférieurs en région non endémique pour la filariose lymphatique doit faire évoquer le diagnostic différentiel de podoconiose, obstruction lymphatique chronique d'origine minérale chez les autochtones marchant pieds nus.

Photo 11. Microfilaire *Wuchereria bancrofti*



5. Traitement. Évolution

5.1. Onchocercose

L'ivermectine en prise unique à la dose de 150 µg/kg entraîne une baisse rapide des densités microfilariennes dermiques qui remontent ensuite progressivement à partir de 2-3 mois. Le médicament n'ayant pas d'effet létal sur les vers adultes, les prises doivent être répétées tous les six mois ou tous les ans (en traitement de masse) ou à intervalles plus rapprochés en cas de traitement individuel. Des réactions indésirables (prurit, céphalées, arthralgies…), d'intensité corrélée avec la charge, peuvent survenir dans les 2-3 jours suivant la prise. Chez les sujets infectés pour la première fois à l'âge adulte (expatriés, etc.) et présentant un « gros bras camerounais », l'ivermectine doit être précédée et associée pendant 3-4 jours à des corticoïdes par voie orale afin d'éviter une exacerbation douloureuse de l'œdème. Dans tous les cas, avant traitement, il est nécessaire de vérifier une co-infection avec une loase (voir plus loin).

La diéthylcarbamazine (DEC) peut induire des réactions oculaires et générales graves et est totalement contre-indiquée.

Un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant six semaines permet, en tuant les *Wolbachia* symbiotiques, de détruire 70 % des vers adultes. Les nodules sous-cutanés peuvent être extirpés chirurgicalement sous anesthésie locale.

5.2. Loase

Trois médicaments peuvent être utilisés pour traiter la loase : la DEC, l'ivermectine et l'albendazole. La stratégie thérapeutique doit prendre en compte deux éléments : d'une part le fait que seule la DEC permet de tuer le ver adulte et d'autre part le risque de réactions graves (encéphalopathies parfois fatales) après traitement par DEC ou ivermectine chez les sujets présentant une forte microfilarémie (l'albendazole, lui, n'entraîne pas d'effet indésirable).

Si la charge est nulle ou inférieure à 2 000 microfilaires par mL de sang, on peut débuter d'emblée une cure de 3-4 semaines de DEC en commençant par de faibles doses (3 ou 6 mg par jour si des microfilaires sont trouvées dans le sang ou 50 mg par jour en cas d'amicrofilarémie), réparties en 2 ou 3 prises. Ces doses (toujours réparties en 2-3 prises) sont doublées chaque jour jusqu'à 400 mg par jour (ou 8-10 mg/kg/jour). Le traitement doit être débuté à l'hôpital et des antihistaminiques ou des corticoïdes oraux peuvent être donnés au début de la cure pour réduire l'intensité des effets indésirables (prurit, œdème, arthralgies, céphalées, fébricule) qui surviennent dans 50 % des cas. Dans 10-25 % des cas, plusieurs cures sont nécessaires pour aboutir à la guérison. En cas d'échec malgré la répétition des cures, un traitement par albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours) peut être utile.

Si la charge est située entre 2 000 et 8 000 microfilaires/mL, commencer par une dose d'ivermectine (150 µg/kg). Celle-ci peut être répétée tous les 1-3 mois pour réduire la charge au maximum avant de débuter la cure de DEC.

Si la charge est comprise entre 8 000 et 30 000 microfilaires/mL, on peut donner une dose d'ivermectine (150 µg/kg) mais compte tenu de la possibilité de réaction (asthénie marquée), le sujet doit être surveillé. Une autre possibilité est d'administrer une cure d'albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours) qui réduira la microfilarémie de 60 % en six mois, et de continuer, selon la charge obtenue, avec l'ivermectine, puis la DEC.

Si la charge dépasse 30 000 microfilaires/mL, la meilleure option est probablement d'administrer une cure d'albendazole (200 mg deux fois par jour pendant 21 jours), même si l'efficacité de ce traitement sur de telles charges n'a pas été évaluée. L'extraction des microfilaires sanguine par aphérèse est aussi possible mais cette technique coûteuse est rarement indiquée compte tenu de l'habituelle bénignité de la loase.

Il n'existe pas de traitement standardisé des encéphalopathies à *Loa* post-ivermectine. La prise en charge consiste à prévenir les complications de décubitus (escarres, infections pulmonaires, déshydratation) et les corticoïdes doivent être évités. La plupart des patients bien pris en charge guérissent sans séquelle.

Loa loa ne contenant pas de *Wolbachia*, les antibiotiques (cyclines) ne sont d'aucune utilité dans le traitement de la loase. Enfin, un ver adulte peut être extrait sous anesthésie locale lors de son passage sous la conjonctive. Compte tenu de sa rapidité de progression, il doit être tenu par une pince lors de l'opération.

5.3. Filarioses lymphatiques

Les programmes de lutte contre les filarioses lymphatiques sont basés sur le traitement de masse (sans diagnostic individuel préalable) des populations par des doses annuelles combinant soit l'ivermectine (200-400 µg/kg) et l'albendazole (400 mg) dans les pays où l'onchocercose est endémique, soit la DEC (6 mg/kg) et l'albendazole (400 mg) dans les autres pays. L'objectif de ces programmes est de réduire et de maintenir pendant plusieurs années la microfilarémie des sujets infectés à un niveau très faible permettant une interruption de la transmission suivie de la disparition de tous les vers adultes. Ces traitements n'ont qu'un effet modéré sur les vers adultes et un effet négligeable sur les manifestations cliniques de la maladie.

Les filaires lymphatiques contiennent des *Wolbachia* et un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant 4 semaines, suivi, 3 mois après la fin de la cure d'une prise unique de DEC (6 mg/kg) permet de tuer 90 % des *W. bancrofti* adultes. En cas d'onchocercose associée, la DEC peut être remplacée par l'ivermectine (150 µg/kg). Ce traitement a un effet plus bénéfique sur la dilatation des vaisseaux lymphatiques et sur le lymphœdème que les mesures d'hygiène classiques utilisées pour réduire les symptômes. En cas de filariose à *B. malayi*, un traitement par doxycycline à 100 mg par jour pendant 6 semaines, suivi par une prise combinée de DEC et d'albendazole, a été proposé.

La prévention des crises de dermato-lymphangio-adénite et le traitement du lymphœdème reposent sur les mesures d'hygiène : lavage au savon, élévation des membres inférieurs, utilisation d'antibiotiques et d'antifongiques locaux. Les hydrocèles et les éléphantiasis du scrotum peuvent être pris en charge chirurgicalement. Enfin, le traitement du poumon éosinophile tropical repose sur la DEC (cure de 2-3 semaines à 6 mg/kg par jour).

Le tableau 2 résume les indications thérapeutiques.

6. Prévention

6.1. Onchocercose

Un traitement mensuel par ivermectine (150 µg/kg) pourrait prévenir l'infection mais aucun essai n'a été mené pour évaluer l'efficacité de cette stratégie. Par ailleurs, certains répellents permettent de réduire fortement le nombre de piqûres de simulies.

La prévention collective se fait par des distributions annuelles (parfois semestrielles) d'ivermectine dans les communautés où plus de 20 % des personnes de plus de 20 ans présentent des nodules onchocerquiens. En Afrique, ces traitements ont été administrés par des distributeurs communautaires, sous l'égide du

Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) qui s'est terminé en décembre 2015. Ces distributions devraient se poursuivre dans le cadre d'un nouveau programme intégrant plusieurs maladies. Les traitements répétés ont un effet sur les signes cliniques de la maladie et induisent, en cas de bonne couverture, une baisse de l'intensité de transmission et une réduction de l'incidence de l'infection même chez les personnes non traitées. La lutte contre les simulies par épandage d'insecticides dans les cours d'eau où elles se reproduisent, appliquée à large échelle en Afrique de l'Ouest avant la découverte de l'ivermectine, est aujourd'hui rarement utilisée.

6.2. Loase

La DEC a un effet prophylactique sur la loase. Deux protocoles ont été proposés : des doses de 200 mg deux fois par jour, pendant trois jours de suite, à répéter tous les mois ; ou des doses uniques hebdomadaires de 300 mg.

Il n'existe pas de programme de lutte à large échelle contre la loase. Dans les régions où la loase est coendémique avec l'onchocercose, les distributions d'ivermectine ont probablement un effet marqué sur la transmission et l'incidence de l'infection à *Loa*.

6.3. Filarioses lymphatiques

Des traitements mensuels par DEC à la dose de 500 mg par jour pendant deux jours de suite auraient un effet prophylactique sur *W. bancrofti* mais ceci demande à être confirmé. La prévention des piqûres de moustiques par répellents et insecticides reste la meilleure stratégie prophylactique.

Le programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique, lancé en 2000, coordonne la mise en place de distributions annuelles de masse de médicaments dans les régions où la prévalence de la microfilarémie nocturne ou celle de l'antigénémie (ICT ou FTS) est égale ou supérieure à 1 %. Les traitements sont basés sur la DEC seule (Brésil), ou combinent DEC et albendazole (pays d'Asie et du Pacifique, Guyana, Haïti, République dominicaine, Comores, Madagascar, Egypte et Kenya) ou ivermectine et albendazole (autres pays d'Afrique). Ces traitements ont pour objectif d'interrompre totalement la transmission. La distribution conjointe de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans le cadre de la lutte contre le paludisme permet d'accélérer le processus d'élimination.

Tableau 2. Protocoles de traitement des filarioses

Filariose	Médicament	Dose	Effet	Précautions/remarques
Onchocercose	Ivermectine	150 µg/kg (dose unique) tous les 1-3 mois (traitement individuel) ou 6-12 mois (traitement collectif)	Baisse rapide des densités microfilariennes dermiques Peu létal sur les vers adultes	Les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave sont exclus des traitements de masse. Effets indésirables (prurit, arthralgies, céphalées, œdèmes) en fonction de la microfilarodermie
	Doxycycline	200 mg/j pendant 6 semaines	Tue 70 % des vers adultes	Contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans
Loase amicrofilarémique	DEC	J1 : 50 mg en 2-3 prises ; doubler la dose chaque jour jusqu'à 400 mg/jour ; cure de 3-4 semaines	Baisse rapide des densités microfilariennes Tue les vers adultes 2-3 cures nécessaires dans 10-25 % des cas	Contre-indiqué chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans, les sujets avec atteinte de l'état général et en cas d'onchocercose associée Surveillance en cas de troubles cardiaques Ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale
Loase avec 1 à 2 000 mf/mL	DEC	J1 : 3-6 mg en 2-3 prises ; doubler la dose chaque jour jusqu'à 400 mg/jour ; cure de 3-4 semaines	Idem	Idem

•••

Tableau 2. Protocoles de traitement des filarioses				
Filariose	**Médicament**	**Dose**	**Effet**	**Précautions/remarques**
Loase avec 2 000 à 8 000 mf/mL	Ivermectine	150 µg/kg (dose unique) à répéter tous les 1-3 mois Puis DEC selon la charge atteinte (voir protocole ci-dessus)	Baisse rapide des densités microfilariennes ; sans doute peu létal sur les vers adultes Effet bénéfique sur les signes cliniques	A éviter chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave Effets indésirables (asthénie, arthralgies, céphalées, etc.) en fonction de la microfilarémie
Loase avec 8 000 à 30 000 mf/mL	Ivermectine	Idem	Idem	Idem Surveiller le patient, de préférence à l'hôpital
	Albendazole	200 mg deux fois par jour pendant 21 jours Puis ivermectine ou DEC selon la charge atteinte (voir ci-dessus)	Baisse progressive de la microfilarémie (baisse de 60 % en 6 mois)	Contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse Surveiller la NFS et les enzymes hépatiques Effets secondaires exceptionnels
Loase avec > 30 000 mf/mL	Albendazole	Idem	Idem	Idem
	Aphérèse	Puis ivermectine ou DEC selon la charge atteinte (voir ci-dessus)	Baisse de la microfilarémie	Indiquée seulement si la loase est très gênante
Filarioses lymphatiques	DEC + albendazole	DEC (6 mg/kg) + albendazole (400 mg) en dose unique tous les ans	Baisse de la microfilarémie Peu/pas d'effet sur les signes cliniques	Combinaison indiquée en traitement de masse dans les pays où l'onchocercose n'est pas endémique DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général Albendazole contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse
	Ivermectine + albendazole	Ivermectine (200-400 µg/kg) + albendazole (400 mg) en dose unique tous les ans	Idem	Combinaison utilisée en traitement de masse dans les pays où l'onchocercose est endémique Ivermectine déconseillée chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes ou allaitant un enfant de moins d'une semaine et les personnes présentant une maladie grave Albendazole contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et chez les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse ; déconseillé aux 2e et 3e trimestres de grossesse
	Doxycycline	200 mg/jour pendant 4 semaines puis, 3 mois après, dose unique de DEC (6 mg/jour)	Tue 90 % des vers adultes Effet bénéfique sur le lymphœdème	Doxycycline contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général En cas d'onchocercose associée, remplacer la DEC par une dose d'ivermectine (150 µg/kg)

•••

Tableau 2. Protocoles de traitement des filarioses				
Filariose	**Médicament**	**Dose**	**Effet**	**Précautions/remarques**
Poumon éosinophile	DEC	6 mg/kg/jour pendant 2-3 semaines		DEC contre-indiquée chez la femme enceinte, les enfants de moins de 2 ans et les sujets avec atteinte de l'état général

DEC : diéthylcarbamazine ; mf : microfilaire

Le voyageur contracte très rarement une filariose sanguicole ou lymphatique lors d'un séjour bref en région endémique. Ces affections sont plus volontiers observées chez des sujets y séjournant des mois. L'expression clinique est largement dominée par l'oedème de Calabar ou le passage sous-conjonctival d'une macrofilaire pour la loase, ou plus rarement d'une adénolymphite aiguë pour les filarioses lymphatiques ; une hyperéosinophilie sanguine accompagnatrice vient conforter l'hypothèse diagnostique. La confirmation diagnostique repose rarement sur l'examen microscopique sanguin direct étant donné que la parasitémie est souvent faible, voire indétectable. La sérologie a une valeur d'orientation . Le traitement ne comporte pas de spécificité. La prévention repose sur la protection contre les piqûres par les insectes vecteurs.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC) :
http://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/index.html

Programme TDR de l'OMS sur les filarioses lymphatiques :
http://www.who.int/tdr/diseases-topics/lymphatic-filariasis/en/

Bilharzioses ou schistosomoses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la bilharziose (schistosomose), affection parasitaire helminthique due à un trématode, affecte plus de 250 millions de personnes dans le monde (figure 1). Elle tue de 20 000 à 200 000 personnes par an, selon les estimations. Outre cette mortalité, ce sont 700 millions de personnes qui vivent en zone d'endémie, 120 millions qui présentent des formes symptomatiques et 20 millions qui souffrent de complications sévères. La plupart des cas sont dus à *Schistosoma mansoni* responsable de la schistosomose hépato-intestinale. Quatre vingt dix pour cent des malades se trouvent sur le continent africain. Les schistosomoses représentent la deuxième parasitose au monde, après le paludisme, en terme de morbi-mortalité.

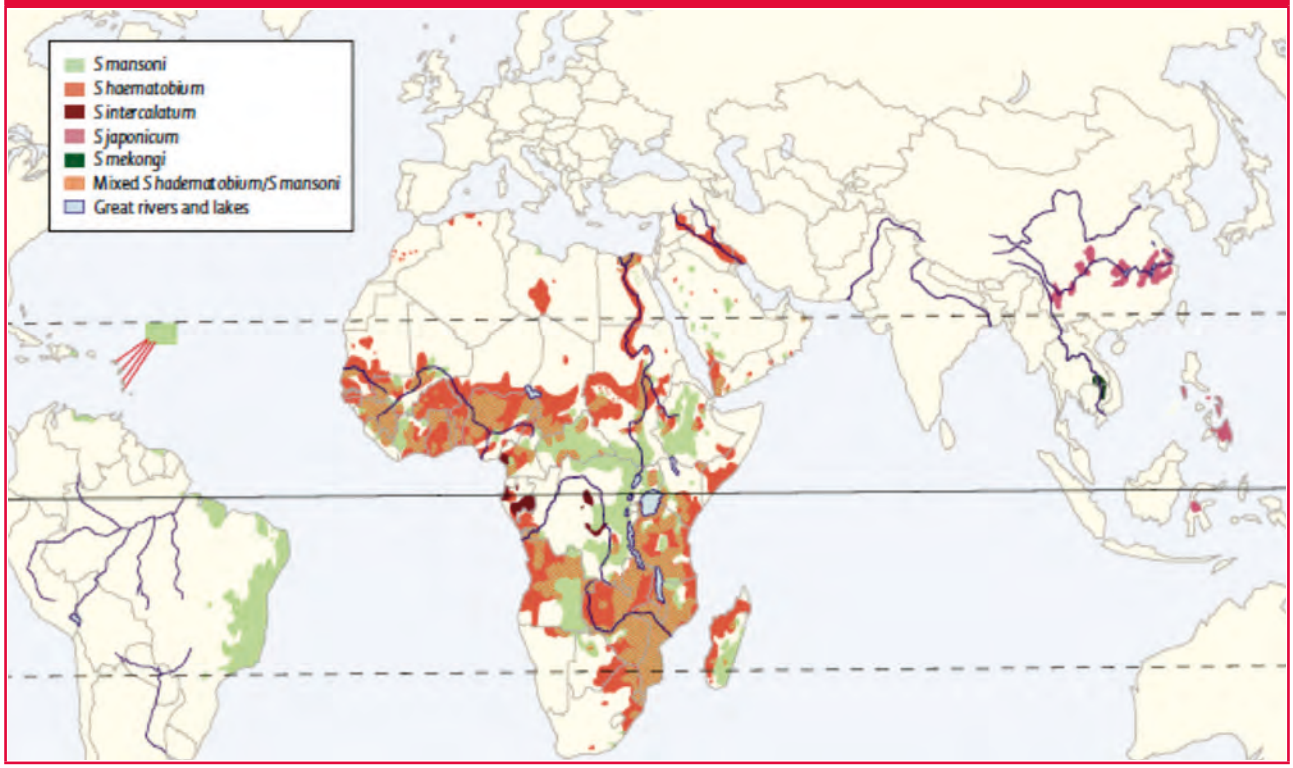
1.2. Transmission

L'homme se contamine lors d'un contact avec de l'eau douce envahie par des furcocercaires, forme infestante du parasite, aux heures chaudes de la journée. Il n'y a pas de transmission interhumaine. Le cycle nécessite un hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce, propre à chaque espèce de schistosome (voir cycle parasitaire).

1.3. Agents

Cinq espèces sont pathogènes pour l'homme : *Schistosoma mansoni* (*Sm*), *Schistosoma haematobium* (*Sh*), *Schistosoma intercalatum* (*Si*), *Schistosoma mekongi* (*Sk*) et *Schistosoma japonicum* (*Sj*) (figure 1).

Figure 1. Répartition des bilharzioses (Gryseels et al. Lancet 2006)



1.4. Terrain

Tout le monde peut être touché. Les enfants se contaminent très tôt lors des bains en zone à risque. Les femmes se contaminent lors des activités de lessive et de corvée d'eau, les hommes et les personnels agricoles lors des travaux des champs. Les touristes aussi, peuvent contracter la maladie lors d'exposition récréative au cours de leur voyage (écoutourisme en pleine expansion).

1.5. Morbidité. Mortalité. Séquelles

La phase d'état et son expression varie selon les espèces (tableau 1). La mortalité liée à la maladie est essentiellement due aux séquelles hépatiques (*Sm, Sj*) pouvant donnée naissance à une fibrose parasitaire ou aux atteintes du tractus urogénital (*Sh*). L'atteinte digestive peut être à l'origine de bactériémie pouvant entrainer la mort (septicémie à salmonelle). Chez l'enfant, la schistosomose est rendue responsable de troubles cognitifs, de l'apprentissage et de retard de croissance.

1.6. Cycle parasitaire (figure 2)

Le cycle parasitaire des schistosomes s'articule en deux phases :

1. Un cycle animal, chez l'hôte intermédiaire, un mollusque de type planorbe ou bulin,
2. Chez l'homme, hôte définitif, chez lequel va se produire le cycle sexué du parasite et sa reproduction.

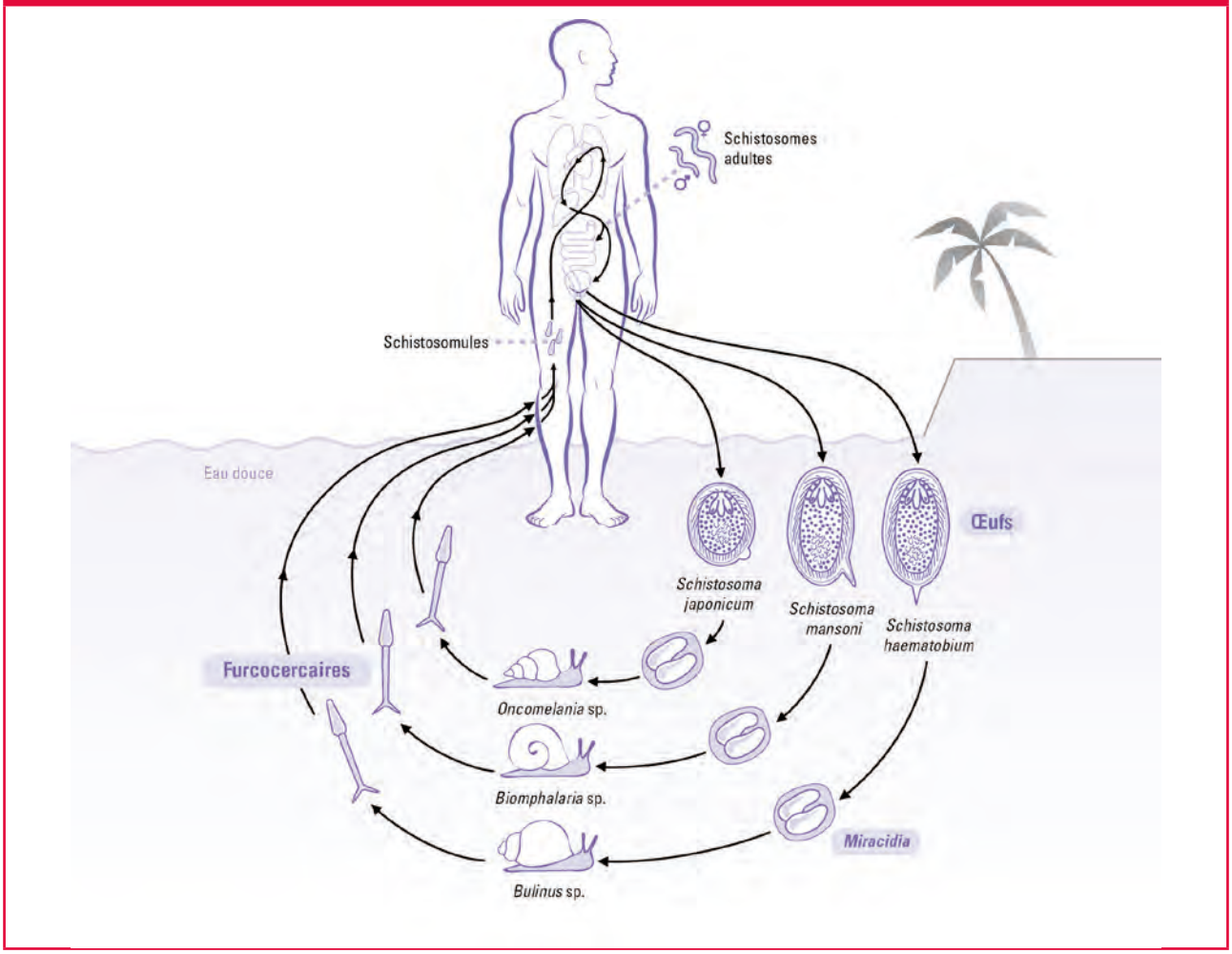
Les œufs de schistosome sont émis dans l'eau douce (par les selles pour *Sm, Sj, Si, Sk* et dans les urines pour *Sh*). Ils vont éclore et libérer un embryon cilié (miracidium) qui va infecter l'hôte intermédiaire (planorbe du genre *Biomphalaria* pour *Sm* ou *Bulinus* pour *Sh*). Après 2 mois de maturation en son sein, le mollusque va émettre dans l'eau des furcocercaires qui pénètrent l'hôte définitif (homme) par voie transcutanée (5 minutes de contact suffisent). Les furcocercaires perdent leurs extrémités terminales et deviennent des schistosomules. Celles-ci cheminent par voie lymphatique vers le cœur droit puis suivent le flux circulatoire jusqu'aux capillaires hépatiques et passent dans les veinules portes intrahépatiques. Là, les schistosomules deviennent adultes, sexués et reproductifs. Ils migrent à contre-courant vers les plexus veineux mésentériques (*Sm, Sj*) ou vésicaux (*Sh*). La femelle gorgée d'œufs se place sous la muqueuse digestive ou vésicale selon l'espèce et la ponte peut débuter.

Les œufs vont avoir 3 destinées principales :

1. Les œufs franchissent la paroi intestinale ou vésicale (par un système protéolytique) et sont excrétés vers le milieu extérieur dans les selles ou les urines, pour la poursuite du cycle.
2. Les œufs restent bloqués en sous muqueux et déterminent un granulome *in situ*.
3. Les œufs sont pris par le flux veineux porte pour *Sm, Sj* ou cave pour *Sh* et vont s'emboliser dans différents organes déterminant des granulomes *in situ* responsables des manifestations de la phase d'état.

Les adultes peuvent, eux aussi suivrent le flux et venir s'emboliser. Ils peuvent vivre 5 à 30 ans.

Figure 2. Cycle parasitaire des principales bilharzioses



2. Physiopathologie

2.1. Physiopathologie des localisations aberrantes

Les anastomoses entre les plexus digestifs et vésicaux entraînent une migration ectopique des œufs repris par le flux porte ou cave dans tous les territoires vasculaires. La gène au retour veineux due à ces localisations ectopiques entraîne la réouverture de shunts et la dissémination potentielle des œufs dans tous les réseaux veineux (cutané, médullaire, digestifs, urétérovésical, génital…).

2.2. Physiopathologie de la fibrose

Les œufs, lors de leur nidation aberrante au sein du tissu hépatique (*Sm, Sj*), synthétisent des toxines nécrosantes. La réaction granulomateuse qui se met en place à pour but à la fois d'éliminer l'œuf et de limiter la toxicité des substances libérées. Le granulome est constitué de fibroblastes, d'éosinophiles et de lymphocytes. Après destruction de l'œuf (par les lymphocytes T et les macrophages), le granulome diminue de taille et disparaît en général. Lors de cette réduction, il fait place à l'accumulation d'un tissu cicatriciel formé de protéines de matrice extra-cellulaire constituées de fibres de collagène synthétisées par les cellules stellaires (lipocytes de l'espace de Disse). Cette fibrose n'est d'ailleurs pas spécifique de l'atteinte bilharzienne mais de toute atteinte inflammatoire hépatique (virus, toxiques…). Sous l'action de métalloprotéases, ces fibres disparaissent elles aussi, à leur tour (fibrolyse) et le rapport parenchyme hépatique normal/stroma est rétabli. Cependant, chez 5 à 10 % des patients environ, la fibrogénèse, dépendante de l'interleukine 13 et d'inhibi-

teurs de métalloprotéases, est plus importante que la fibrolyse et il persiste une fibrose cicatricielle. Cette fibrose, dite de Symmers, en « tuyau de pipe », très caractéristique de l'infection par sa localisation (présinusoïdale) est sous la dépendance de cytokines de type Th1 et Th2 qui jouent des rôles opposés et de l'action de métalloprotéases et de leurs inhibiteurs. Ces différents facteurs sont responsables du remodelage de la matrice extra-cellulaire.

Certaines cytokines sont associées à la dégradation du collagène comme l'interféron gamma (IFN-γ) associé à une protection contre la fibrose. D'autres comme le tumor necrosis factor alpha (TNF-α), le transforming growth factor béta 1 (TGF-β1), les interleukines 1, 4 et 13 (IL-1, IL-4, IL-13) sont associées à la fibrose. Les taux de TNF-α et d'IFN-γ varient aussi en fonction du sexe et de l'âge des patients. On note ainsi par exemple des taux plus élevés d'IL-4, d'IL-5 et de TNF-α chez les hommes par rapport aux femmes pour les degrés de fibrose les plus avancés. Le stimulus antigénique a aussi son importance puisque les taux de cytokines varient selon que le stimulus est constitué par des œufs ou par des antigènes de vers.

La régulation de cette fibrose dépend par ailleurs de facteurs génétiques tels que certains polymorphismes dans le gène codant pour l'IFN-γ et de son récepteur R1 (un locus SM2) sur le chromosome 6q22-q23.

3. Clinique

L'infection s'articule en 4 phases schématiques dont les deux premières sont surtout symptomatiques chez le sujet non immun (touriste, voyageur) et passe probablement inaperçues chez le sujet né et vivant en zone d'endémie.

3.1. Phase de pénétration

La pénétration des furcocercaires réalise une dermatite cercarienne associant un prurit et une éruption maculopapuleuse correspondant aux points de pénétration transcutanée. Elle dure de quelques heures à 2 jours.

3.2. Bilharziose aiguë

La phase d'invasion ou bilharziose aiguë, anciennement « Fièvre des Safaris » en cas d'infection à *Sm* ou *Sh*, ou fièvre de Katayama (*Sj, Sk*) associe une fièvre, une asthénie, un malaise général et des céphalées. Il peut s'y associer une diarrhée, une toux sèche asthmatiforme, une dyspnée, des œdèmes fugaces allergiques à type d'urticaire (photo 1), des arthralgies et des myalgies. Elle correspond à la migration des schistosomules et aux réactions contre les antigènes parasitaires. Elle peut durer jusqu'à 2 à 3 mois (cycle parasitaire). Elle survient par accès mais peut être totalement inapparente. Elle est symptomatique surtout chez le sujet non immun (voyageur, touriste). De manière rare, des atteintes neurologiques ou cardiaques sévères peuvent survenir au cours de cette phase (encéphalite, myocardite). Elles ne sont pas liées à la migration des œufs (ceux-ci n'ont pas encore été pondus) mais plutôt probablement à des réactions toxiniques et à la toxicité de l'hyperéosinophilie.

Photo 1. Angiocœdème au cours d'une bilharziose aiguë
(E. Caumes, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France)



3.3. Bilharziose chronique, phase d'état (tableau 1)

La phase d'état ou bilharziose chronique précoce débute environ 2 à 3 mois après le bain infestant. Elle correspond à l'élimination des œufs dans le milieu extérieur par le franchissement de la muqueuse. Elle peut se manifester par une diarrhée glairo-sanglante. Il s'y associe un ténesme et des douleurs abdominales (*Sm, Sj, Si*). L'infection par *Sh* se manifeste par une hématurie terminale et une dysurie avec pollakiurie.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes au niveau colique (*Sm*) ou génito-urinaire (*Sh*).

3.4. Bilharziose chronique, phase tardive des complications (tableau 1)

Elle survient plusieurs mois ou années après le début de l'infestation. Les œufs restés bloqués dans l'épaisseur des muqueuses digestives ou urinaires entraînent des remaniements inflammatoires *in situ* granulomateux. L'infestation chronique et la migration aberrante des œufs peuvent entraîner des complications fibrosantes tissulaires multiples au niveau hépatique, génito-urinaire, neurologique, pulmonaire et cutané.

Bilharziose hépato-splénique et hépato-intestinale : dans le cas de *Sm*, 5 à 10 % des patients constituent une fibrose hépatique suivant la réaction granulomateuse. Au bout de 10 ans d'évolution, la fibrose constitue un bloc présinusoïdal responsable d'une hypertension portale. Celle-ci entraîne la réouverture d'anastomoses porto-cave (« shunts »), qui se compliquent de varices responsables d'hémorragies digestives. L'augmentation de pression peut entraîner une splénomégalie avec hypersplénisme (bicytopénie). Une ascite peut survenir en cas d'association à des facteurs aggravants tels des carences nutritionnelles, une insuffisance hépatocellulaire d'origine virale (VHB, VHC) le plus souvent (classiquement la schistosomose ne donne pas par elle-même d'insuffisance hépatocellulaire) ou une perte protéique par polypose colique secondaire. Cette polypose colique, induite par l'excrétion des œufs, entraîne un risque de translocation bactérienne digestive. Par ailleurs, l'association salmonelle-schistosome (fixation de salmonelles par ses pili sur des glycoprotéines d'enveloppe de *Sm*) est responsable de bactériémies. Ces complications sont responsables de la majorité des décès imputables aux schistosomoses. L'atteinte par *Sj* et *Sk* est équivalente mais beaucoup plus rapide et sévère.

- **Bilharziose génito-urinaire :** essentiellement due à *Sh*, les œufs franchissent la paroi vésicale et sont évacués avec les urines. Ils peuvent rester bloquer au niveau vésical ou dans les ramifications veineuses intéressant les uretères. La formation des granulomes est responsable de la pathologie génito-urinaire (bilharziomes, certains cancers de vessie, hydronéphrose bilatérale et sa conséquence l'insuffisance rénale chronique, ulcérations et fistules vulvo-vaginales et stérilité tubaire chez la femme). Ces lésions favorisent la transmission des IST et du VIH.
- **Bilharziose pulmonaire :** l'atteinte pulmonaire est due à des shunts porto-cave. Les œufs viennent s'emboliser dans les capillaires périalvéolaires. La réaction granulomateuse entraîne des symptômes bronchiques puis une fibrose précapillaire responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire et à terme une insuffisance cardiaque droite (cœur pulmonaire chronique).
- **Bilharziose cutanée :** surtout retrouvée avec *Sh* et *Sm*, elle est due à la migration des œufs ou des adultes dans les territoires veineux périombilicaux, intercostaux ou du plexus génital. Elle détermine des lésions cutanées et muqueuses papuleuses en éclaboussure, polypoïdes pseudotumorales ou à type de papillomes (périorificiels).
- **Bilharziose neurologique :** la plus fréquente est sans contexte la myélite transverse aiguë (*Sm, Sh, SJ*) due à l'inflammation autour des œufs coincés dans les plexus veineux spinaux (Batson) entraînant nécrose et cicatrice fibrosante. Les troubles moteurs et sphinctériens secondaires à cette myélite peuvent se compliquer eux-mêmes d'épisodes infectieux (vessie neurologique et ses complications). Des méningomyélites et radiculomyélites sont possibles. Des atteintes cérébrales pseudo-tumorales (granulomes intracrâniens) avec crises convulsives sont surtout décrites avec *Sj*.

Tableau 1. Résumé des principales complications des schistosomoses à la phase d'état et des complications tardives

Espèce Atteinte	*Sm* (Afrique, Amérique)	*Sh* (Afrique)	*Sj, Sk* (Asie)
Digestive (/excrétion)	Anatomique asymptomatique Douleurs abdominales Diarrhée sanglante Ténesme Polypose colique Appendicite aiguë	Anatomique mais rarement symptomatique (rectum)	Rare
Urinaire (/excrétion)	Non	Hématurie Protéinurie Pollakiurie, brulures mictionnelles Ténesme vésical	Non
Hépatique (migration aberrante, système porte)	Hépatite granulomateuse Fibrose de Symmers Hépatosplénomégalie Hypersplénisme, ascite Varices œsophagiennes Hémorragies digestives	Idem, anatomique, rarement symptomatique	Hépatite granulomateuse Fibrose de Symmers Hépatosplénomégalie Hypersplénisme, ascite Varices œsophagiennes Hémorragies digestives
Vésicale Urétérale Rénale (migration aberrante, réseau péri anastomotique vésical)	Glomérulonéphrite, rare	Dilatation urétérale Hydronéphrose Pyélite, cystite, néphrite Insuffisance rénale Polypes Néoplasie vésicale	Non
Génitale	Nodules scrotaux, rares	Annexite, cervicite, stérilité Épididymite, funiculite, sténose, prostatite, stérilité	Non
Cardio-pulmonaire (migration aberrante/ shunt portocave)	Artérite pulmonaire HTAP HVD (CPC)	Idem, rare	Artérite pulmonaire HTAP HVD (CPC)
Neurologique (migration aberrante/ shunt portocave)	Myélite transverse aiguë Radiculomyélite Compression médullaire Granulome pseudo, tumoral cérébral	Myélite transverse aiguë Atteinte cône médullaire Radiculomyélite Compression médullaire	Myélite transverse aiguë Radiculomyélite Compression médullaire Granulome pseudo tumoral cérébral
Cutanée	Éruption papulonodulaire périombilicale	Éruption papulonodulaire périombilicale, Lésion polypoïde vulvaire Ulcération	

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire. HVD : hypertrophie ventriculaire droite. CPC : cœur pulmonaire chronique

4. Diagnostic

Des éléments d'orientation peuvent être présents. Le diagnostic est direct par la mise en évidence des œufs et indirect par la sérologie. Un bilan lésionnel doit être réalisé.

4.1. Éléments d'orientation

Il n'y a pas de bilharziose sans exposition à l'eau douce en zone à risque. L'hyperéosinophilie peut être présente mais n'est pas systématique. Elle est constante au cours de la phase aiguë mais peut être retardée. Elle disparait ensuite.

Les perturbations des tests hépatiques et urinaires sont proportionnelles et fonction du type d'atteinte d'organe (cytolyse hépatique modérée, hypoalbuminémie, anémie, insuffisance rénale, protéinurie parfois glomérulaire, anomalie du sédiment, leucocyturie aseptique).

4.2. Examen direct

Il est décevant avant la phase d'état (cycle parasitaire inachevé). Il est réalisé sur les urines (après centrifugation) ou sur les selles (technique de Kato). Il peut rester négatif et doit être répété. La morphologie des œufs détermine l'espèce. La biopsie de muqueuse rectale peut aider au diagnostic en isolant des œufs entre lame et lamelle. Elle est rarement effectuée désormais. L'anatomopathologie des biopsies hépatiques ou des localisations atypiques révèlent un granulome bilharzien centré par un œuf. La mise en évidence de l'ADN circulant (sang) du parasite dans les phases très précoces de la maladie relève de la recherche pour le moment.

4.3. Examen indirect

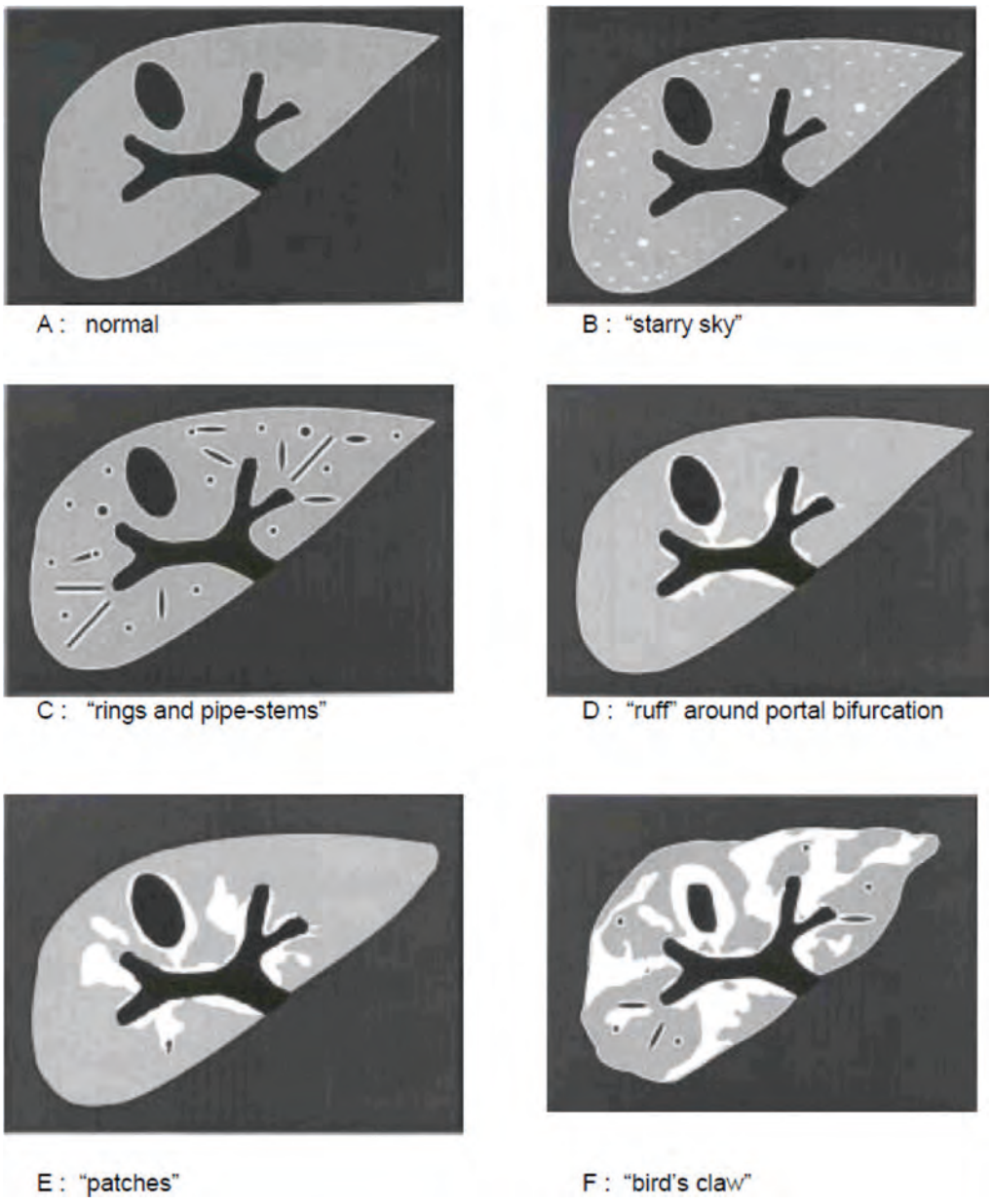
Il repose sur la sérologie (hémagglutination, technique ELISA). Sa négativité n'élimine pas le diagnostic (bilharziose aiguë). Elle peut rester positive longtemps malgré l'absence de maladie évolutive. Elle ne différencie pas les espèces. Elle peut être le seul examen positif.

4.4. Bilan lésionnel

En fonction des organes touchés un bilan de retentissement sera réalisé.

L'échographie abdominale en cas d'atteinte à *Sm, Sj*, cherchera des signes de fibrose hépatique, son importance, et des signes d'hypertension portale. Avec la mesure simple de quelques données quantitatives et qualitatives standardisées et reproductibles (classification de Niamey, figure 3), il est possible d'avoir une idée assez précise de l'évolution de la fibrose et des risques d'hypertension portale chez un patient et ce même en situation médicale d'isolement (échographe portatif). L'atteinte schistosomale donne des images échographiques caractéristiques. Elles sont classées de A à F en parallèle de l'aggravation des lésions anatomiques. Le stade A correspond à un foie normal, le stade B à une échogénicité marquée des branches portales périphériques (un « foie en ciel étoilé »), le stade C à un épaississement des branches périportales périphériques (en « anneau et tuyau de pipe »), le stade D à un épaississement des branches périportales centrales, le stade E associe un épaississement des branches périportales centrales et une extension intraparenchymateuse de la fibrose (images « en patch » échogènes), le stade F montre un épaississement des branches périportales centrales et périphériques avancé en « serres d'oiseaux ». Les stades mêlant les différentes images sont possibles. Par ailleurs, il s'y associe la mesure de la taille de la veine porte et de ses branches, des lobes hépatiques et de la rate, permettant le calcul d'un score prédisant le risque d'hypertension portale et ses complications. Malgré ces avantages évidents, l'évaluation échographique peine à différencier les fibroses d'étiologies multiples d'une part et d'autre part, il n'est pas certain que ces scores fournissent la meilleure estimation du risque de complication et de mortalité à l'exception des profils E et F plus probablement associés au risque de saignements digestifs (rupture de varices oesophagiennes). Elle n'a été validée que pour *Sm*.

Figure 3. Classification de Niamey des atteintes hépatique à Sm (OMS)



Une radiographie d'abdomen sans préparation peut objectiver tardivement des calcifications.

L'échographie rénale et vésicale en cas d'atteinte à *Sh*, permet d'évaluer la dilatation des voies urinaires, la taille des reins et du parenchyme, les nodules et calcifications de la vessie.

Un uroscanner s'envisage en cas d'intervention chirurgicale devant des sténoses urétérales, une hydronéphrose.

La cystoscopie-biopsie permet le diagnostic des pseudopolypes et leur exérèse.

Un examen gynécologique et une échographie endovaginale : en cas de doute concernant une atteinte gynécologique un examen complet clinique et échographique est nécessaire. Il permettra le bilan lésionnel et des prélèvements en cas de doute diagnostic (néoplasie).

5. Traitement et prévention

5.1. Traitement (tableau 2)

Le traitement de référence demeure le praziquantel (PZQ). Il est efficace sur les adultes. Il n'a pas ou peu d'action sur les formes larvaires jeunes et les œufs. Des résistances existent mais sont rares (< 1 %) et limité (Egypte, Kenya). Le traitement est inefficace voire dangereux dans les phases initiales de la maladie : il n'empêche pas l'évolution vers les formes tardives et risque d'aggraver les symptômes de la phase aiguë pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel. Il est toujours indiqué dans les formes tardives ou anciennes du fait de la longévité des adultes.

Tableau 2. Traitement des schistosomoses

Espèce Phase de traitement	*Sm*	*Sh, Si*	*Sj, Sk*	Effets secondaires
Bilharziose aiguë	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	**PZQ CI**, discuter une courte corticothérapie en cas de manifestations sévères	Majoration des symptômes Encéphalite Myocardite N'empêche pas la phase chronique
Bilharziose chronique (traitement à répéter 1 à 2 fois)	Praziquantel, 40 mg/kg *per os*, dose unique au cours d'un repas Oxamniquine, 20 mg/kg, *per os*, dose unique	Praziquantel, 40 mg/kg *per os*, dose unique au cours d'un repas	Praziquantel, 60 mg/kg *per os*, en 2 prises sur 1 jour au cours d'un repas	Rares Vertiges Céphalées Nausées, vomissements Douleurs abdominales **CI :** femme enceinte (1er trimestre)
Bilharziose neurologique	Corticothérapie + PZQ	Corticothérapie + PZQ	Corticothérapie + PZQ	
Traitement chirurgical	Plastie portale	Plastie urétérale Exérèse polype		

CI : contre-indiqué

En cas d'association du praziquantel avec des corticostéroïdes, il conviendra d'augmenter les doses de PZQ de 100 % du fait d'une interaction négative (réduction de 50 % des taux plasmatiques de PZQ en cas d'association).

5.2. Autres traitement

Les dérivés de l'artémisinine ont montré une efficacité certaine sur les schistosomules. Des études d'association (artésunate ou arthemeter + PZQ) en prophylaxie ou en curatif sont menées dans les pays de haute endémie avec une réduction de la charge parasitaire et de la morbidité. Il n'y a pas pour le moment de schéma officiel retenu par l'OMS.

5.3. Prévention

Au niveau collectif, l'éducation sanitaire des populations et la construction de latrines dans les régions endémiques permettent de rompre le cycle parasitaire (absence de dispersion des œufs dans le milieu extérieur). Les traitements de masse répétés dès le plus jeune âge permettent de réduire la morbidité mais ont un impact faible sur le risque de transmission. La destruction des mollusques hôtes intermédiaires a montré ses limites par sa conséquence écologique sur le reste de la faune et la flore et les difficultés pratiques de sa mise en œuvre. La vaccination est à l'étude.

Au niveau individuel, elle concerne surtout le voyageur. Celui-ci doit éviter tout contact avec l'eau douce des rivières, lacs, marais, marigots, trous d'eau… L'utilisation de DEET en application cutanée avant une exposition à de l'eau infestée a pu montrer une certaine efficacité.

Bilharziose du voyageur

La bilharziose, infection helminthique tropicale souvent due à *Schistosoma mansoni* ou *Schistosoma haematobium*, devient une pathologie du voyageur chez lequel le diagnostic peut être évoqué dès la phase de pénétration et de migration des larves de bilharzies : c'est la bilharziose aiguë. La migration des larves de parasite (schistosomules) constitue une toxémie parasitaire avec réaction d'hypersensibilité et existence de complexes immuns circulants. Cette phase survient en général 2 à 6 semaines après le contage et associe une fièvre, une asthénie, un malaise général et des céphalées. Une diarrhée, une toux sèche, une dyspnée, une urticaire, des arthralgies, des myalgies et une hépatosplénomégalie peuvent aussi s'observer. Bien que rares, les complications neurologiques et myocardiques peuvent être mortelles. L'association d'un bain contaminant en zone d'endémie, de signes cliniques compatibles et d'une hyperéosinophilie (retardée) doit faire évoquer le diagnostic, d'abord confirmé par la séroconversion (retardée) puis par la mise en évidence des oeufs de schistosomes dans les selles ou les urines, selon l'espèce. Le traitement classique de la bilharziose par le praziquantel est inefficace et peut même aggraver les signes cliniques au cours de la phase invasive. Les formes sévères avec atteinte neurologique et/ou cardiaque relèvent d'une corticothérapie.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/tdr/diseases-topics/schistosomiasis/en/
http://www.who.int/topics/schistosomiasis/fr/
http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/sch/en/index.html
http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_PCT_2010.5_eng.pdf

Maladie du sommeil

La maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) rend compte de l'infection par les deux sous-espèces du protozoaire sanguicole *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b. gambiense*) et *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b. rhodesiense*), transmises par la piqûre de la mouche tsé-tsé ou glossine hématophage (figure 1 et photo 1).

Figure 1. Cycle parasitaire de la maladie du sommeil (Source CDC)

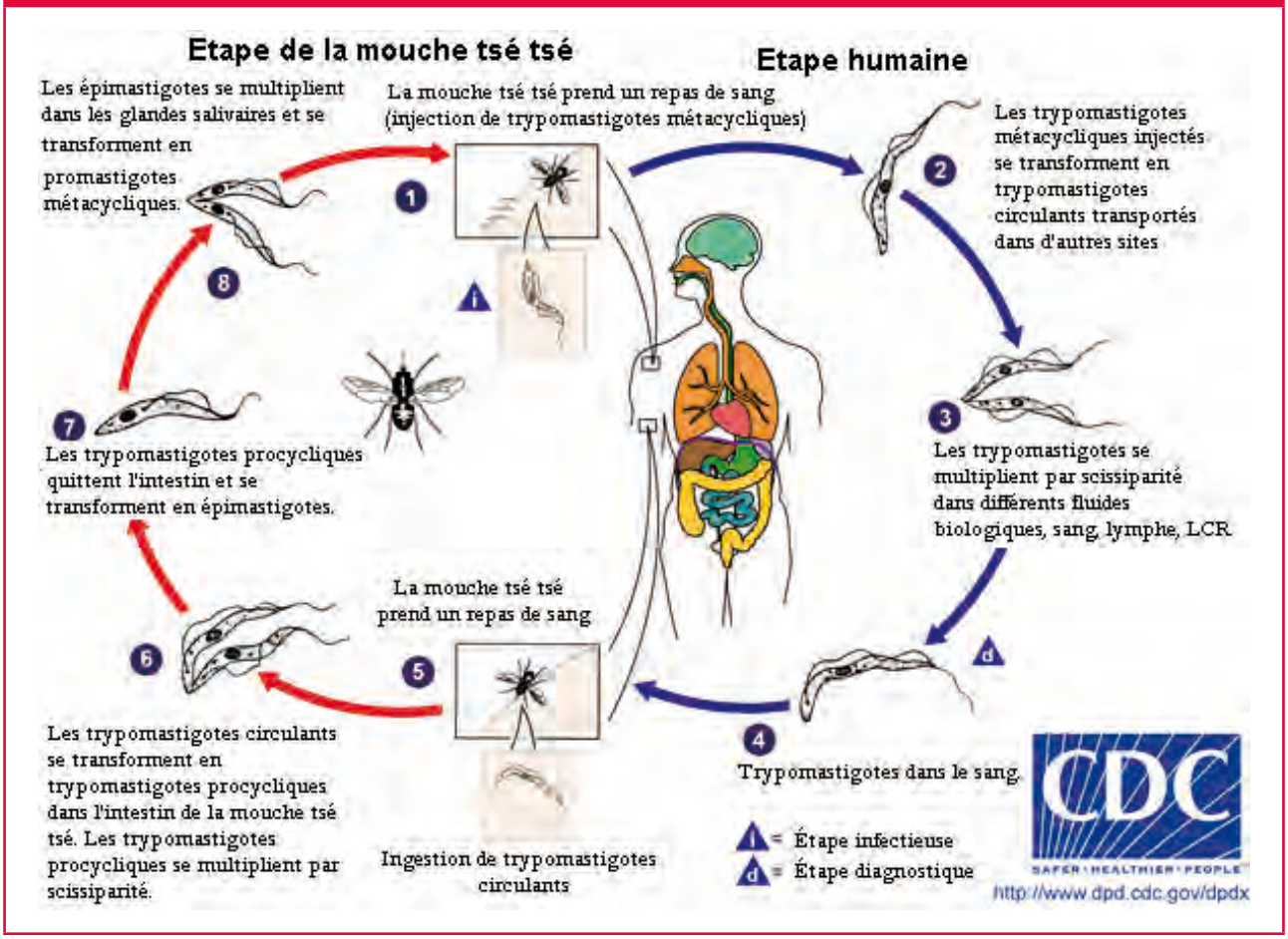


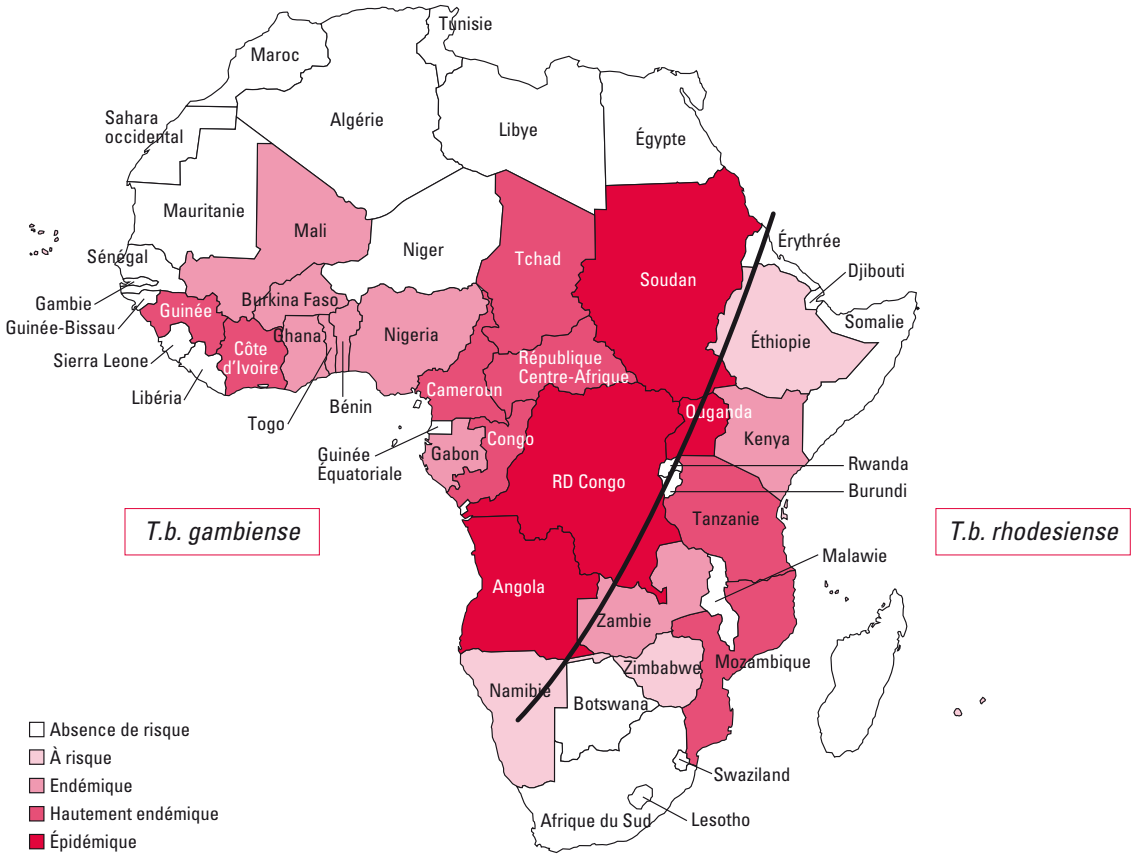
Photo 1. Glossine hématophage



1. Épidémiologie

La THA sévit en Afrique subsaharienne sur un mode endémo-épidémique dans des foyers dont la répartition varie selon les sous-espèces : *T.b. gambiense* classique (groupe I) du Sénégal à l'Angola plus le Sud-Soudan et le Nord-Ouganda, *T.b. gambiense* virulent (groupe II) dans des foyers épars d'Afrique de l'Ouest et *T.b. rhodesiense* de l'Ouganda à la Zambie par cas isolés ou poussées épidémiques (figure 2). On estime qu'environ 60 millions d'individus sont exposés à cette endémie et qu'environ 400000 nouveaux cas par an survenaient au cours des années 1990. La morbidité de la THA est difficile à estimer en raison de difficultés d'accès aux malades et de sous-notification. L'intensification des mesures de lutte antivectorielle et d'accès à la prise en charge au cours de la décennie 1999-2009 a été associée à une diminution du nombre estimé de nouveaux cas en dessous du seuil de 10000 en 2009 pour la première fois depuis 50 ans puis sous le seuil des 4000 cas en 2014. Il existe un réservoir animal, surtout démontré pour *T.b. rhodesiense* (cochon sauvage, antilopes), qui complique les efforts de contrôle.

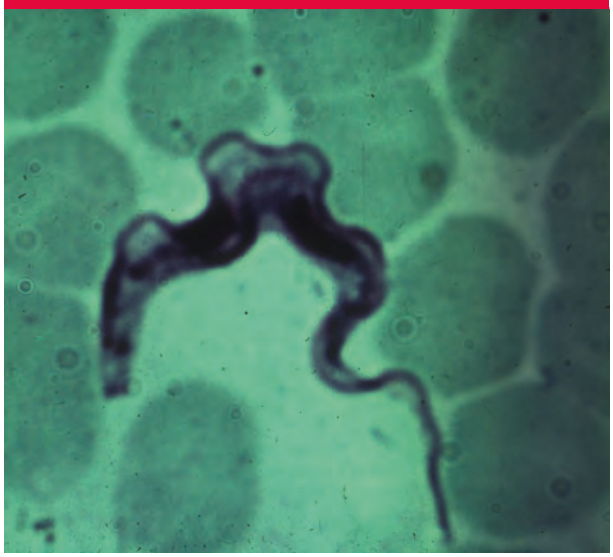
Figure 2. Répartition géographique de la trypanosomose humaine africaine



2. Physiopathologie

Après l'inoculation, les trypanosomes se multiplient dans le sang et la lymphe. L'histoire naturelle de la maladie évolue en deux phases, lymphatico-sanguine (LS) ou stade 1 puis méningo-encéphalique (ME) ou stade 2. Dans le premier stade, la lyse parasitaire entraîne la libération de métabolites antigéniques et de complexes immuns qui induisent des lésions inflammatoires disséminées (cutanées et viscérales) avec vascularite et une immunosuppression cellulaire. Au cours du second stade, le parasite (photo 2) franchit la barrière hémato-méningée, réalisant une méningo-encéphalite mésenchymateuse péri-vasculaire, puis une leuco-encéphalite démyélinisante auto-immune terminale.

Photo 2. Trypanosome



3. Clinique

3.1. Phase lymphatico-sanguine

Les signes cliniques sont rares avec *T.b. gambiense* groupe I. Le tableau clinique est beaucoup plus brutal et bruyant avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, qui réalisent un syndrome infectieux sévère. Dans ce cas, la transition entre la phase LS et la phase ME est souvent peu marquée. La différence d'expression clinique selon la sous-espèce semble moins marquée dans les cas d'importation chez lesquels la prédominance de formes bruyantes et sévères est rapportée.

Les symptômes sont non spécifiques :

- fièvre irrégulière (autour de 38 °C), altération modérée de l'état général ;
- lésion d'inoculation, le trypanome (photo 3), exprimé par une lésion papuleuse érythémateuse évoluant volontiers vers une ulcération (fréquemment retrouvé avec *T.b. rhodesiense*) et passant souvent inaperçu, œdème facial, trypanides (10 à 20 % des cas) qui réalisent des placards érythémateux polycycliques du tronc et de la racine des membres (photo 4), prurit diffus parfois féroce ;
- adénopathies, le plus souvent cervicales postérieures, mobiles, indolores, de petite taille, de consistance élastique et n'évoluant pas vers la suppuration (photo 5) ;
- autres symptômes : hépatomégalie, splénomégalie, rarement ictère, palpitations, inversion du cycle nycthéméral parfois déjà observée à ce stade, troubles du comportement ou de l'humeur (anxiété, agitation, dépression), céphalées rebelles, vertiges. L'examen recherche un tremblement ou un réflexe archaïque palmo-mentonnier et des signes de polarisation cérébrale débutante.

Photo 3. Trypanome (chancre d'inoculation)



Photo 4. Trypanides



Photo 5. Adénopathie cervicale ponctionnée



3.2. Phase méningo-encéphalique ou de polarisation cérébrale

Elle associe de nombreux symptômes :

- troubles sensitifs bruyants : paresthésies, hypo- ou hyperesthésie cutanée et profonde (musculaire et osseuse), crampes, névralgies ;
- troubles moteurs, plus rares : tremblements, mouvements choréo-athétosiques, syndrome cérébelleux ;
- troubles réflexes : hyporéflexie ostéo-tendineuse, réflexes archaïques ;
- convulsions, syndrome pyramidal, rares formes hémiplégiques ;

- troubles psychiques : apathie, irritabilité, anorexie, impuissance ;
- troubles de la thermo-régulation, perturbation du cycle veille-sommeil.

Les troubles du sommeil se majorent progressivement, aboutissant à une hébétude permanente.

L'évolution se fait en quelques années vers une cachexie et le décès survient, parfois précipité par des infections intercurrentes. Elle est beaucoup plus rapide avec *T.b. rhodesiense* et *T.b. gambiense* groupe II, pour lesquels le décès survient souvent avant le stade sommeilleux.

4. Diagnostic

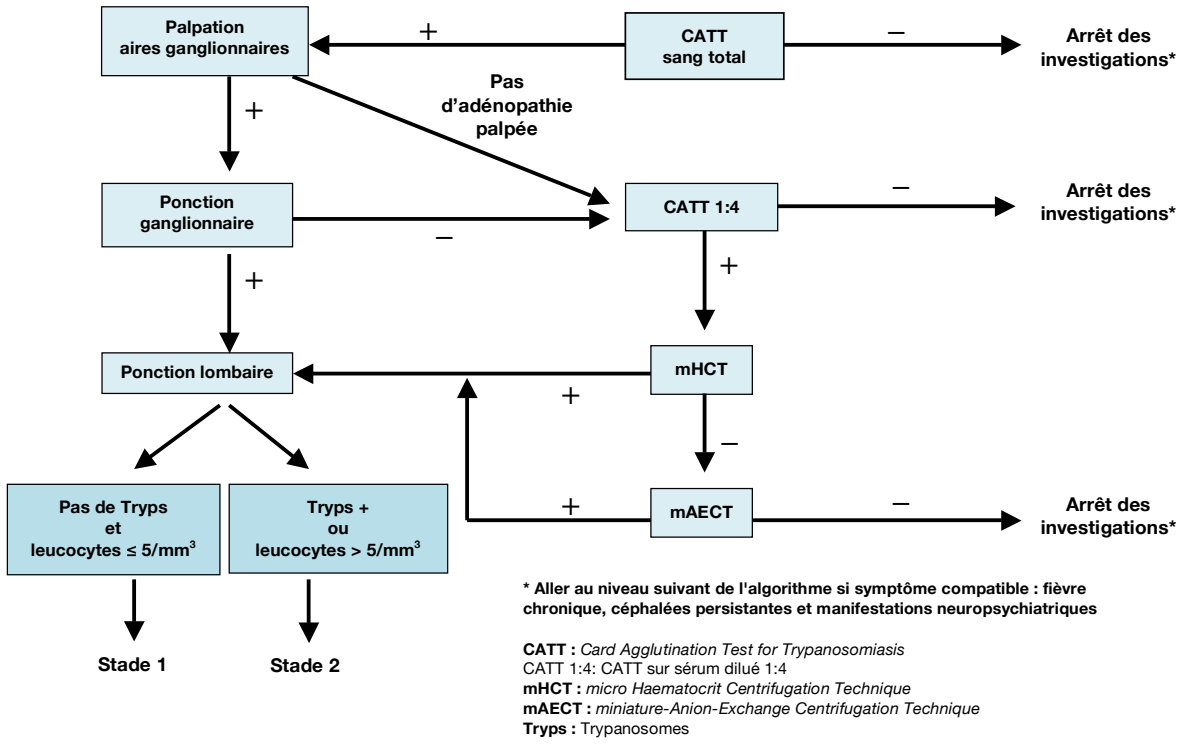
4.1. Présomption

Hémogramme : anémie inflammatoire, hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire, plasmocytose et cellules de Mott, thrombopénie. La vitesse de sédimentation est très élevée (> 100 mm à la première heure). L'électrophorèse des protides montre une hyperprotidémie avec une élévation polyclonale des immunoglobulines (IgM+++). Une atteinte hépatique est parfois notée (cytolyse, cholestase).

4.2. Certitude

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence des trypanosomes sur un frottis (avec ou sans centrifugation) sanguin, ganglionnaire ou médullaire au cours des premières semaines de la maladie, puis dans le LCR. Des méthodes de concentration permettent de sensibiliser la recherche de trypanosomes circulants : micro *Haematocrit Centrifugation Technique* (mHCT) et *miniature Anion Exchange Centrifugation Technique* (mAECT). La sérologie fait appel à différentes techniques de performance inégale (faux-positifs et faux-négatifs possibles) : agglutination directe (*Card Agglutination Test for Trypanomiasis*, CATT), ELISA, immunofluorescence indirecte, hémagglutination, trypanolyse. Ces méthodes sont utilisées sur le terrain à différents niveaux d'algorithme de décision diagnostique (exemple figure 3).

Figure 3. Algorithme de diagnostic de la Trypanosomose Humaine Africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* (Médecins sans Frontières)



4.3. Extension

Le diagnostic d'atteinte cérébrale (stade 2) repose sur l'examen du LCR : présence de trypanosomes ou leucocytose > 5/mm^3 (interprétation controversée du seuil de 6-10/mm^3), protéinorachie > 0,40 g/L et IgM augmentées. L'électroencéphalogramme (aspects pseudo-périodiques) et l'imagerie cérébrale, si elle est disponible (tomodensitométrie et surtout IRM), confirment l'encéphalite.

5. Traitement

Depuis le 15 juillet 2001, tous les patients bénéficient d'un traitement gratuit dans le cadre d'une dotation. Tous les médicaments sont disponibles à l'OMS (Department of Control of Neglected Tropical Diseases - World Health Organization ; Dr Jose Ramon Franco, Tél. : +41 22 791 3313, e-mail : francoj@who.int ; Dr Gerardo Priotto, Tél. : +41 22 791 1375 priottog@who.int).

5.1. Produits trypanocides

- Pentamidine, sous forme d'iséthionate de pentamidine en ampoules de 300 mg à diluer dans 3 ml d'eau pour injection (100 mg/ml) ou en ampoules de 200 mg. Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. gambiense*. Le traitement comporte une injection intramusculaire (ou si possible une perfusion intraveineuse sur 2 heures, pour améliorer la tolérance) quotidienne à la dose de 4 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours. Les effets secondaires sont fréquents : douleur, nécrose au point d'injection intramusculaire, hypotension, douleurs thoraciques ou abdominales, nausées, vertiges survenant après l'administration, toxicité rénale, hypoglycémie et pancréatite.
- Suramine sodique, en ampoules de 1 g pour administration par voie intraveineuse, à la posologie de 20 mg/kg/jour une fois par semaine pendant cinq semaines, sans dépasser 1 g par injection (dose totale maximale : 200 mg/kg). Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 de l'infection par *T.b. rhodesiense*. Les effets indésirables sont fréquents : urticaire, nausées, vomissements, syncope, fièvre, photophobie ou larmoiement. Une toxicité rénale, hématologique ou cutanée, est exceptionnelle.
- Mélarsoprol, en ampoules de 5 ml de solution à 3,6 % (5 ml = 180 mg), pour voie intraveineuse stricte, à la posologie de 3,6 mg/kg/jour (ou 1 ml/10 kg/jour) sans dépasser une ampoule par jour, en deux à quatre séries de trois ou quatre injections (chaque série séparée d'au moins une semaine). Le protocole de référence (Neujean) adaptant le nombre de séries à la cellulorachie n'est plus utilisé. Certains experts ont proposé des associations en faisant précéder le mélarsoprol par un produit actif sur le compartiment vasculaire (pentamidine ou suramine), d'autres preconisent le traitement par melarsoprol d'emblée à dose constante de 3,6 mg/kg, sauf les deux premieres injections (1,2 mg et 2,4 mg/kg). Des arguments pharmacocinétiques (demi-vie plasmatique moyenne de 35 heures) ont inféré la suppression des périodes de repos en vue du maintien de taux plasmatiques efficaces tout en diminuant les doses et la durée du traitement (par exemple, 2,2 mg/kg/jour, 10 jours). Cette attitude n'a pas été validée car la toxicité n'apparaît néanmoins pas modifiée. Une corticothérapie brève (prednisone 1 mg/kg/jour, 3 à 5 jours) est classiquement préconisée au début de chaque cure pour prévenir les manifestations d'intolérance (malaise général, fièvre, hypersensibilité cutanée, DRESS syndrome) bien que son intérêt ne soit pas démontré. La perfusion doit être surveillée (risque de phlébite). La survenue d'une toxicité (cytopénies, hépatite, névrite et surtout encéphalite) impose l'arrêt du traitement. L'encéphalopathie arsenicale est la complication la plus redoutée. Elle survient dans environ 10 % des cas, 6 à 14 jours après le début du traitement, et réalise un tableau brutal associant de façon variable des convulsions, un coma et des troubles psychiatriques. Sa pathogénie est discutée et son évolution est souvent mortelle en l'absence de prise en charge thérapeutique efficace codifiée. Dans le traitement du stade 2 de la THA *T.b. gambiense*, le mélarsoprol a été progressivement remplacé par l'éflornithine, en monothérapie puis en association avec le nifurtimox. Le mélarsoprol est le seul trypanocide utilisé au cours du stade 2 de la THA à *T.b. rhodesiense*.
- Eflornithine (α-difluorométhylornithine, DFMO), administré respectivement à la dose de 400 mg/kg/jour chez l'adulte ou 600 mg/kg/jour chez l'enfant, en quatre injections quotidiennes pendant 14 jours en monothérapie ou en deux injections quotidiennes pendant 7 jours en association au nifurtimox. La tolérance est bonne mais une toxicité hématologique (cytopénies), digestive (diarrhée, vomissements), ainsi qu'une fièvre et des convulsions sont possibles. L'éflornithine est actif à tous les stades de l'infection par *T.b. gambiense* mais inefficace sur *T.b. rhodesiense*.

- Nifurtimox, présenté en comprimés à 120 mg. La posologie est de 15 mg/kg/jour pour l'adulte (21 mg/kg/jour pour l'enfant) en trois prises quotidiennes pendant 14 à 21 jours. Ce produit est indiqué hors AMM dans les stades de polarisation cérébrale des infections à *T.b. gambiense* résistantes au mélarsoprol. Son utilisation en association avec l'éflornithine a permis la construction de schémas courts et simplifiés. Cette combinaison est depuis 2009 recommandée comme le traitement de première ligne du stage 2 de la THA à *T.b. gambiense*. Il n'est pas évalué pour *T.b. rhodesiense*.
- Perspectives thérapeutiques : un nouveau nitroimidazolé oral, le fexinidazole, administré une fois par jour pendant 10 jours est actif sur les 2 stades de l'infection à *T. b. gambiense* (et possiblement à *T. b. rhodesiense*). Il fait actuellement l'objet d'essais de phase 2/3 en RDC et en Centrafrique. Le benzoxaborole (SCYX-7158), en phase 1 de développement, est un candidat prometteur pour le traitement oral en dose unique des deux stades de la maladie.

5.2. Indications thérapeutiques (tableau 1)

Une ponction lombaire est requise pour l'évaluation de chaque patient. Il est capital de ne pas méconnaître une atteinte neuroméningée déterminant le pronostic vital en cas de traitement insuffisant.

- Phase lymphatico-sanguine : pentamidine ou suramine. La pentamidine n'est pas active contre *T.b. rhodesiense*, contrairement à la suramine.
- Phase méningo-encéphalique : mélarsoprol (*T.b. gambiense* ou *T.b. rhodesiense*) ou DFMO (*T.b. gambiense* seulement) en monothérapie ou en association avec le nifurtimox.

L'utilisation du DFMO en monothérapie permet de diminuer la toxicité et de faire disparaître le risque d'encéphalopathie arsenicale. Le DFMO est également indiqué dans les formes à *T.b. gambiense* résistantes au mélarsoprol. Le nifurtimox a l'avantage d'un mode d'administration par voie orale, y compris dans la phase de polarisation cérébrale, et d'être un partenaire de choix en association avec l'éflornithine. Les effets secondaires sont bénins, mais peuvent déterminer l'abandon spontané du traitement. Actuellement la combinaison DFMO - nifurtimox a supplanté le mélarsoprol dans le traitement du stade 2 de l'infection à *T. b. gambiense* en raison d'un profil de tolérance nettement plus favorable et d'une efficacité équivalent voire supérieure.

Tableau 1. Traitement étiologique de la Trypanosomose Humaine Africaine (THA)

Maladie et stade	Traitement de première ligne	Posologie	Alternatives
THA à *T.b. gambiense*			
Stade 1	Iséthionate de pentamidine	4 mg/kg/j IM ou IV (dilué en sérum salé et administré en perfusion de 2 heures) x 7 jours	
Stade 2	CTNE : Eflornithine + Nifurtimox	• Eflornithine : 400 mg/kg/j IV en 2 perfusions (1 h) x 7 jours • Nifurtimox : 15 mg/kg/j PO en 3 prises x 10 jours	• Eflornithine : 400 mg/kg/j IV en 4 perfusions x 14 jours • Deuxième ligne (ex. traitement de rechute) : Mélarsoprol 2,2 mg/kg/j IV x 10 jours
THA à *T.b. rhodesiense*			
Stade 1	Suramine	Dose de test de 4-5 mg/kg IV (jour 1) puis 20 mg/kg IV par semaine, 5 semaines (dose maximum/injection : 1 g)	
Stade 2	Mélarsoprol	2,2 mg/kg/j IV x 10 jours	Trois séries de 3,6 mg/kg/j IV x 3 jours espacées d'intervalles de 7 jours

T.b. : *Trypanosoma brucei* ; THA : Trypanosomose Humaine Africaine ; CTNE : Combinaison Thérapeutique Nifurtimox-Eflornithine ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; PO : *per os*

5.3. Résultats

La guérison est obtenue dans 80 à 90 % des cas traités. Près de la moitié des décès étaient jusque là iatrogènes (encéphalopathie arsenicale) mais l'abandon progressif du mélarsoprol au profit de la combinaison DFMO - nifurtimox devrait considérablement modifier ce pronostic.

6. Prévention

Dans les foyers endémiques, généralement bien connus de la population autochtone, les mesures de protection personnelle antivectorielle comprenant le port de vêtements clairs, couvrants et imprégnés d'insecticide ainsi que l'usage de répulsifs (30 % N,N-diéthyl-3-méthyl benzamide, DEET) peuvent être proposés au voyageur et à l'expatrié.

Le contrôle de la THA repose sur la lutte antivectorielle mécanique à l'échelon péri-domiciliaire et communautaire par l'application d'écran et de pièges spécifiques imprégnés d'insecticides placés dans des lieux dégagés et ensoleillés, et sur la prospection systématique de tous les foyers pour dépister (et traiter) les malades.

À l'attention du voyageur

- Le voyageur se rendant en zone d'endémie de THA en Afrique de l'Est, notamment lors de safari, doivent appliquer des mesures de prévention pour éviter les piqûres de glossine.
- La THA doit être évoquée au retour en cas de fièvre non palustre, sévère, associée à une lésion cutanée sur un site de piqûre ou en cas de troubles neurologiques centraux.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

THA OMS :
http://www.who.int/topics/trypanosomiasis_african/fr/

Trypanosomose américaine ou maladie de Chagas

La maladie de Chagas ou trypanosomose américaine est due à *Trypanosoma cruzi*, flagellé sanguicole transmis par les réduves. Les complications cardiaques et digestives font toute la gravité de cette parasitose.

1. Epidémiologie

1.1. Répartition

La maladie est américaine sévissant du Mexique à l'Argentine. Les pays du cône sud étaient les plus frappés (Brésil, Argentine, Paraguay, Bolivie…). Il y a eu des progrès notables dans la lutte contre la parasitose, le nombre d'infectés passant de 25 000 000 en 1980 à 6 à 7 millions en 2015. Actuellement, la Bolivie reste le principal foyer avec une prévalence de 10 %. On dénombre 40 000 nouveaux cas par an et 12 000 morts. On a observé ces dernières années une modification de l'épidémiologie marquée par l'urbanisation de la maladie et la survenue de petites épidémies par transmission orale en Amazonie. Les migrations de populations en dehors des zones endémiques ont entraîné une multiplication des cas d'importation en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest.

1.2. Transmission

La transmission se fait par les déjections de réduves infectées qui sont émises au moment de la piqûre. L'inoculation du parasite se fait au niveau de la peau (grattage), de la conjonctive ou plus rarement par voie orale (aliments ou boissons contaminés par déjections de réduves comme des jus de fruits artisanaux, jus de canne à sucre…). Il existe d'autres formes de transmission : congénitale et par transfusion, elles ont une particulière importance en dehors des zones endémiques. Plus rarement, la transmission peut se faire à l'occasion de transplantation d'organe ou d'un accident de laboratoire (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

1.3. Agents

Les formes trypomastigotes (figure 1) pénètrent activement, elles se multiplient sous forme amastigotes dans les histiocytes puis à nouveau sous la première forme pour atteindre différents organes cible par voie sanguine. Dans ces organes, le parasite se présente sous formes amastigotes, immobiles, intracellulaires (figure 2).

Figure 1. Forme trypomastigote de *Trypanosoma cruzi*
(Laboratoire de parasitologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris)

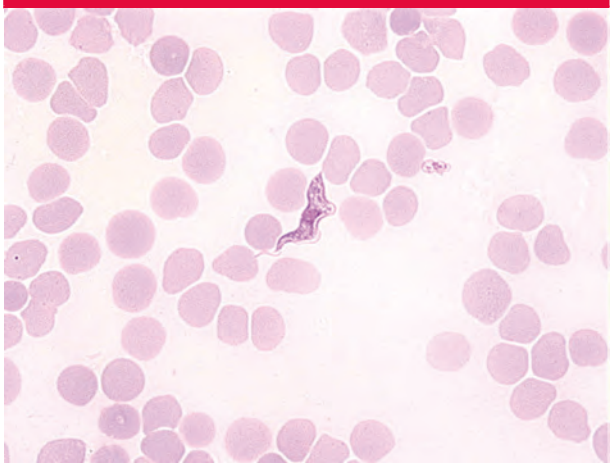
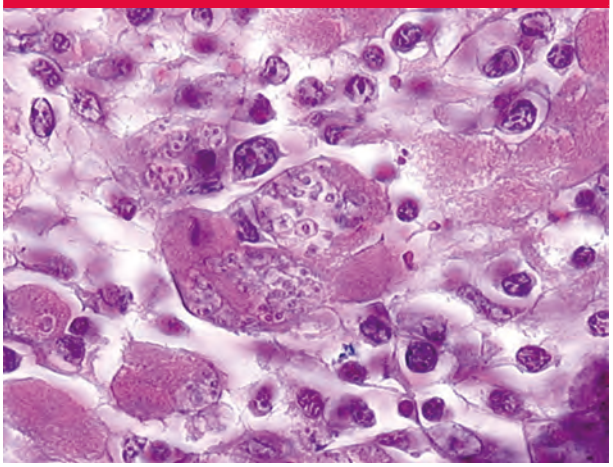


Figure 2. Forme amastigote de *Trypanosoma cruzi*
(Laboratoire de parasitologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris)



1.4. Réservoir

Les réduves, vecteurs de la maladie, sont de grosses punaises hématophages. Lorsqu'elles sont domestiques, elles vivent dans les toits de chaumes et les torchis des habitations des populations les plus démunies (habitats précaires). La maladie de Chagas est typiquement une maladie de la pauvreté. L'adaptation d'espèces de réduves sauvages à l'environnement domestique est un phénomène récent.

La trypanosomose américaine est une zoonose. Le réservoir animal est important et varié, il s'agit d'animaux sauvages (opossums, tatous, canidés, rongeurs…) ou domestiques (chats, chiens, rats, cobayes…). À ces deux réservoirs correspondent trois cycles : sauvage selvatique (entre animaux sauvages et triatomes), péri-domestique (entre triatomes et animaux domestiques, le risque d'infection de l'homme est élevé) et domestique (entre triatomes et homme).

2. Physiopathologie

Les trypanosomes, une fois passés dans le sang circulant, vont se nicher dans certains tissus : myocarde, muscle strié, système nerveux. La physiopathologie de la maladie est mal connue mais il s'agit d'une maladie immunologique et parasitaire. Une réponse immune Th1 puissante avec des taux élevés d'interféron gamma (IFN-γ) de tumor necrosis factor alpha (TNF-α) et d'interleukine 12 (IL-12) associés à la lymphocytose $CD4^+$ et CD8+ sont nécessaires au contrôle de l'infection. *A contrario* la production d'interleukine 10 (IL-10) et de transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) empêche l'action trypanocide des macrophages et favorise la multiplication parasitaire. La théorie parasitaire est plus récente, étayée par la mise en évidence de l'ADN parasitaire dans le tissu myocardique. Ceci plaide en faveur d'un traitement antiparasitaire dans les formes chroniques. Au cours de cette phase, la présence chronique du parasite entraîne une inflammation chronique *in situ* responsable d'une fibrose progressive. L'atteinte des organes cibles est associée à une lyse cellulaire résultant de la multiplication du parasite en leur sein. Des phénomènes immuno-pathologiques, une dysautonomie cardiaque et digestive et une dysfonction des micro-vaisseaux interviennent également. Il résulte de ces remaniements tissulaires une modification anatomique progressive de l'organe et des troubles de sa physiologie (mégaorgane au niveau du tube digestif et/ou troubles de conduction des tissus nerveux cardiaques ou cérébraux).

3. Clinique

La clinique est caractérisée par une phase aiguë suivie d'une phase chronique indéterminée. Seuls 30 % environ des sujets se trouvant au stade indéterminé présenteront une forme chronique symptomatique après plusieurs années d'évolution. L'incubation de la maladie est de 7 à 15 jours en moyenne et dépend du mode de contamination.

3.1. Phase de pénétration

La porte d'entrée conjonctivale peut se manifester par un œdème bipalpébral unilatéral (signe de Romaña) avec adénopathie satellite ou au niveau de la peau par une lésion érythémateuse furonculoïde (chagome). Elle peut être asymptomatique.

3.2. Phase aiguë

Les manifestations générales sont plus ou moins marquées : fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalie, œdèmes de la face et des extrémités. Elle traduit la diffusion du parasite dans l'organisme. Un exanthème maculopapuleux localisé ou diffus est parfois rapporté de même que des troubles digestifs à type de diarrhée. Les formes cliniquement parlantes s'observent avant tout chez l'enfant, elles sont mortelles (< 5 %) dans un petit nombre de cas (myocardite, méningo-encéphalite aiguë). Cette première phase est en fait le plus souvent peu ou pas symptomatique. Elle dure de 4 à 8 semaines.

3.3. Phase chronique indéterminée

La phase indéterminée qui lui succède est asymptomatique, elle peut durer toute la vie (70 % des cas). Elle est définie par la présence d'anticorps dirigés contre *T. cruzi* et la normalité des examens cliniques et paracliniques.

3.4. Phase chronique déterminée (symptomatique)

Après plusieurs années d'évolution (10 à 30 ans en moyenne), certains sujets développent une forme chronique cliniquement patente (30 % des cas). La tranche d'âge 30 à 50 ans est la plus touchée. Les formes d'atteintes sont cardiaques ou digestives ou cardiodigestive (mixte).

L'atteinte cardiaque est la plus fréquente, de pronostic sévère (myocardiopathie chronique) avec troubles du rythme, de la conduction et insuffisance cardiaque congestive. Toutes les atteintes sont possibles : bloc de branche et bloc auriculoventriculaire à des degrés divers. Il s'y associe palpitations, syncope, malaise. Dans les formes évoluées, il existe des extrasystoles auriculaires, une fibrillation, un flutter. Les manifestations ventriculaires sont aussi présentes : extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire. Ces troubles peuvent être responsables de mort subite, favorisée par l'exercice physique, parfois inaugurale. Elle se caractérise aussi par la fréquence des phénomènes thrombo-emboliques. Une atteinte caractéristique est l'anévrysme apical du ventricule gauche à l'origine également d'emboles (accident vasculaire cérébral). L'insuffisance cardiaque chagasique n'est pas différentes des autres causes d'insuffisance cardiaque. Elle se caractérise cependant par l'atteinte du cœur droit précocement (œdème des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie d'effort) avant de toucher l'ensemble des cavités. Le remodelage cardiaque sera responsable à terme d'une cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque globale (dyspnée d'effort, de repos, orthopnée). Enfin des douleurs thoraciques mal étiquetées ne sont pas rares, à ECG anormal (images d'ischémie) mais à coronaires saines (coronarographie). Un certain degré de dysautonomie et de coronarite est ici incriminé.

L'atteinte digestive, associée ou non à la précédente (50 % des cas), est la deuxième en fréquence et touche surtout les patients originaires de pays au Sud du bassin amazonien (Argentine, Brésil, Chili, Bolivie). L'atteinte des plexus myentériques entraîne des troubles du péristaltisme à l'origine de mégaorganes : mégaoesophage, mégaduodenum, mégacolon. L'atteinte œsophagienne se manifeste par une dysphagie chronique, des symptômes de régurgitation, de toux (comme dans l'achalasie). Ils sont liés à des troubles de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et des anomalies du péristaltisme. Cette atteinte peut se compliquer de perte de poids, de pneumonie d'inhalation, de cancer œsophagien. Hypersialorrhée et hypertrophie parotidiennes sont classiques. La constipation est le maître symptôme de l'atteinte colique. Elle s'accompagne de douleurs abdominales chroniques, de fécalomes, d'occlusion sur volvulus, de perforation digestive exceptionnellement. Il ne semble pas y avoir de plus grand risque de cancer en cas d'atteinte colique contrairement à l'atteinte oesophagienne.

L'atteinte neurologique, plus exceptionnelle en dehors des formes de réactivation et des complications thrombo-emboliques, est périphérique, se traduisant essentiellement par des troubles de la sensibilité.

3.5. Terrains particuliers

L'immunodépression cellulaire est responsable de réactivation de la maladie, qu'elle soit d'origine médicamenteuse (greffé d'organe) ou acquise d'origine virale. Chez le sujet infecté par le virus du VIH, le tableau clinique est celui d'une méningo-encéphalite dont le principal diagnostic différentiel est la toxoplasmose cérébrale. Chez le transplanté d'organe ou de moelle osseuse, il s'agit avant tout d'une myocardite ; sur ce terrain des localisations cutanées facilement biopsiables peuvent s'observer.

La transmission mère-enfant se produit dans environ 5 % des cas avec risque d'avortement, d'accouchement prématuré, de petit poids de naissance, de mort *in utero*, d'infections néonatales plus ou moins marquées se manifestant par de la fièvre, une hypotonie, une hépatosplénomégalie, une anémie. La majorité des nouveau-nés infectés est asymptomatique ; ils sont détectées uniquement par les examens biologiques systématiques. Une femme infectée est à risque à chaque grossesse de transmettre la maladie au fœtus.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic spécifique

Le diagnostic parasitologique est performant à la phase aiguë, dans les réactivations et les formes congénitales. Il comporte le frottis-goutte épaisse et les méthodes de concentration (technique du Strout ou du microhématocrite). Les examens parasitologiques indirects, xénodiagnostic, cultures sont utilisés en zone d'endémie. Les méthodes sérologiques les plus utilisées sont l'immunofluorescence et l'ELISA. Les

méthodes rapides, immunochromatographiques, sont particulièrement intéressantes dans le dépistage des donneurs de sang, des femmes enceintes et dans les enquêtes sur le terrain. La PCR a une bonne sensibilité dans les formes congénitales.

4.2. Bilan lésionnel

La prise en charge d'un malade atteint de trypanosomose américaine nécessite un bilan lésionnel minimum afin de dépister précocement les atteintes cardiaques et digestives afin de les traiter spécifiquement.

L'électrocardiogramme (ECG) est systématique. Il peut montrer un bloc de branche droit, un hémibloc antérieur gauche, un bloc auriculoventriculaire de type 1, en début de maladie. Plus tardivement, l'ECG retrouve des extrasystoles auriculaires, une fibrillation ou un flutter auriculaire, des troubles de conduction et de rythme ventriculaire à haut risque.

En cas d'anormalité de l'ECG, une **échographie cardiaque**, un **holter ECG des 24 heures** et une **radiographie de thorax** sont indiqués afin de parfaire le bilan lésionnel. Un test d'effort pourra compléter ce bilan afin de démasquer certaines atteintes symptomatiques dans cette circonstance. Ce bilan permettra de préciser l'existence de facteurs de mauvais pronostic comme une insuffisance cardiaque de grade III ou IV NYHA, une cardiomégalie à la radio de thorax, une anomalie de contractilité segmentaire ou globale du VG à l'échographie, une tachycardie ventriculaire non soutenue au Holter, un QRS aplati à l'ECG ou encore le sexe masculin.

Le bilan digestif repose sur la manométrie œsophagienne et rectale, le transit baryté, la fibroscopie œsogastroduodénale et la coloscopie.

La manométrie met en évidence des troubles de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et des troubles du péristaltisme.

La radiographie après ingestion de baryte met en évidence un mégacœsophage avec sténose inférieure en bec d'oiseau ou un mégacolon en cas d'atteinte digestive basse avec dilatation sigmoïdienne ou rectale.

L'endoscopie est indiquée en cas de suspicion de dégénérescence carcinomateuse.

4.3. Eléments biologiques divers

Au cours de la phase aiguë, on pourra mettre en évidence une anémie normocytaire, une lymphocytose, une cytolyse hépatique, une hypergammaglobulinémie, une augmentation de la CRP. Aucun de ces signes n'est spécifique ou obligatoire.

Au cours de la phase chronique, les examens sanguins sont en règle normaux, au contraire des examens à la recherche des atteintes anatomiques.

5. Traitement

Il repose sur le traitement antiparasitaire et sur les traitements à visée symptomatique cardiaque ou digestif. Le traitement antiparasitaire est avant tout suspensif et évite l'évolution de la maladie.

5.1. Traitement antiparasitaire (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le traitement antiparasitaire (tableau 1) est indiqué dans les formes aiguës, de réactivation et congénitales. On a élargi son indication aux formes indéterminées et chroniques en l'absence de décompensation cardiaque chez les moins de 50 ans. Chez les plus de 50 ans, le bénéfice n'est pas prouvé et l'indication sera discutée au cas par cas (fonction de l'âge, de l'évolutivité des atteintes). Le traitement stoppe la maladie dans 20 à 80 % des cas. Tout patient est récusé du don de sang à vie (forme traitée ou non).

Deux produits seulement, le benznidazole et le nifurtimox sont disponibles. Ils s'utilisent à respectivement aux doses de 5 à 7 mg/kg/j et 8-10 mg/kg/j pendant 60 jours. Il n'y a pas de contre-indication absolue mais des contre-indications relatives. Elles concernent les femmes enceintes (traitement administré seulement si indication absolue), les insuffisant rénaux et hépatiques. Les meilleurs résultats et la meilleure tolérance de ces antiparasitaires sont obtenus chez le nouveau-né et l'enfant. Chez l'adulte, ces drogues sont moins bien tolérées, les effets secondaires sont plus fréquemment observés avec le nifurtimox. Des progrès sont espérés dans les tests immunologiques pour mieux juger de l'effet du traitement. Le suivi par PCR, non disponible partout, aurait une sensibilité intéressante pour apprécier la guérison. On manque en effet, pour l'instant, de critères biologiques fiables pour affirmer une guérison.

5.2. Traitement symptomatique

Les traitements à visée cardiaque ou digestive au cours de la maladie de Chagas relèvent des mêmes indications qu'au cours des myocardiopathies dilatées avec troubles du rythme d'autres étiologies et de l'achalasie ou des troubles fonctionnels digestifs. Schématiquement :

- Les troubles du rythme relèvent de l'amiodarone. En cas d'atteinte sévère (TV soutenue), on discutera selon le plateau technique d'un défibrillateur implantable.
- L'insuffisance cardiaque selon son avancement relève des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêta-bloquants. En cas d'atteinte terminale, on discutera la transplantation cardiaque avec le risque de réactivation.
- Les anévrysmes et le risque thromboembolique relèvent du traitement anticoagulant.
- L'achalasie sera contrôlée par utilisation de dérivé nitré et d'inhibiteur calcique. Les indications chirurgicales (myotomie et fundoplicature partielle) relèvent du spécialiste. Le reste des atteintes digestives relève du régime riche en fibres, des conseils hygiénodiététiques et des résections digestives si besoin.

Tableau 1. Principaux traitements, indications et effets secondaires au cours de la Maladie de Chagas

	TTT < 50 ans OUI Forme	**TTT > 50 ans +/- SELON**	**Posologie PO**	**CI relatives**	**Effets secondaires**
Benznidazole 60 jours	Aiguë Congénitale Chronique indéterminée ou déterminée (cardiaque, digestive, mixte) Réactivation de l'immunodéprimé	Age Terrain Atteintes d'organes	**A** : 5 à 7 mg/kg/j en 2 prises **E** : 5 à 10 mg/kg/j en 3 prises	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Grossesse** Affection neurologique Consommation alcoolique	Exanthème DRESS* Cytopénie Agranulocytose* Neuropathie périphérique*
Nifurtimox 90 jours			**A** : 8 à 10 mg/kg/j en 2 prises **E** : 15 mg/kg/j en 3 prises		Anorexie Nausées, vomissements, diarrhée Insomnie, irritabilité Neuropathie périphérique*

* Effet devant faire arrêter le traitement. ** Si indication absolue le traitement est autorisé.
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (hypersensibilité médicamenteuse)

6. Prophylaxie

Les initiatives de lutte inter-régionales ont permis d'obtenir une baisse globale de la prévalence. Elle repose avant tout sur la lutte antivectorielle associée à une amélioration de l'habitat. Le risque de transmission par transfusion est devenu exceptionnel grâce au dépistage systématique des donneurs de sang en zone d'endémie. Ce dépistage a également été mis en œuvre dans certains pays non-endémiques en raison de migration récente de populations originaires d'Amérique latine. Le dépistage doit inclure les femmes enceintes, dans le cas d'une positivité l'infection sera recherchée chez le nouveau-né, la mère devra être traitée après l'accouchement ainsi que l'enfant s'il y a eu transmission.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/fr

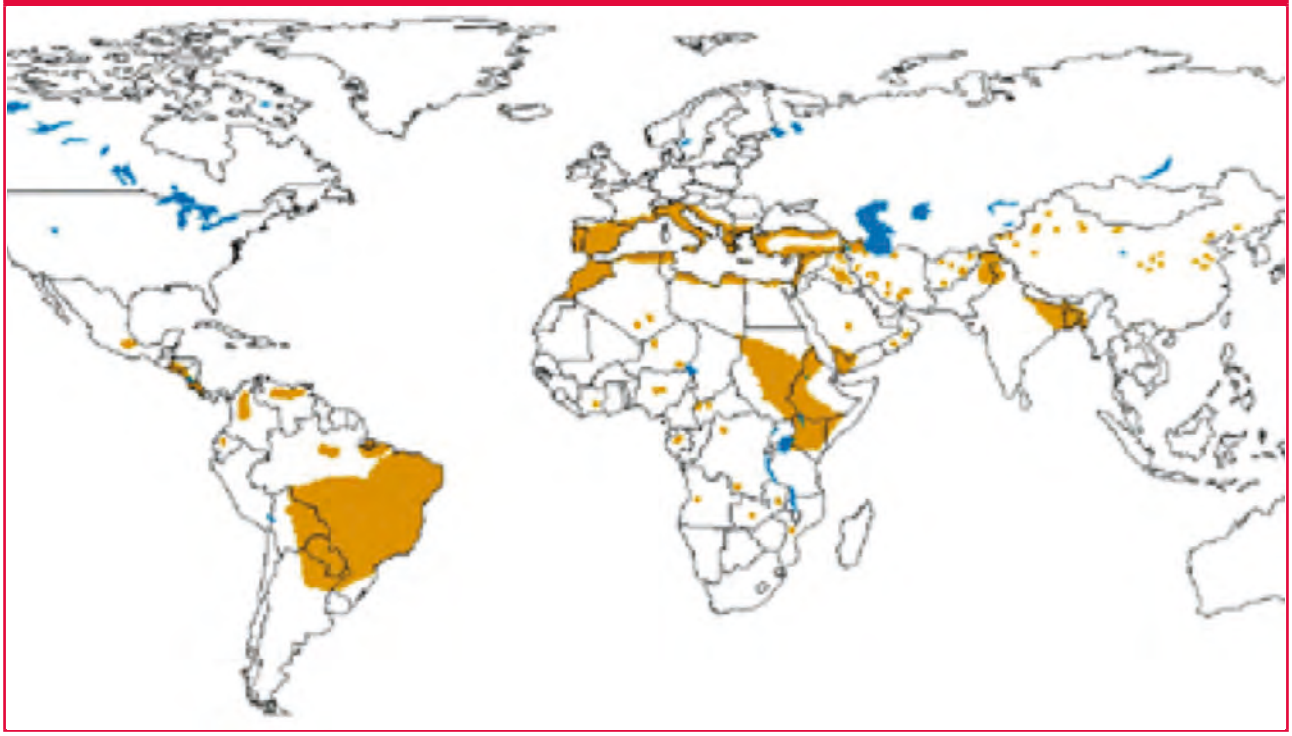
Leishmanioses

1. Épidémiologie

1.1. Répartition

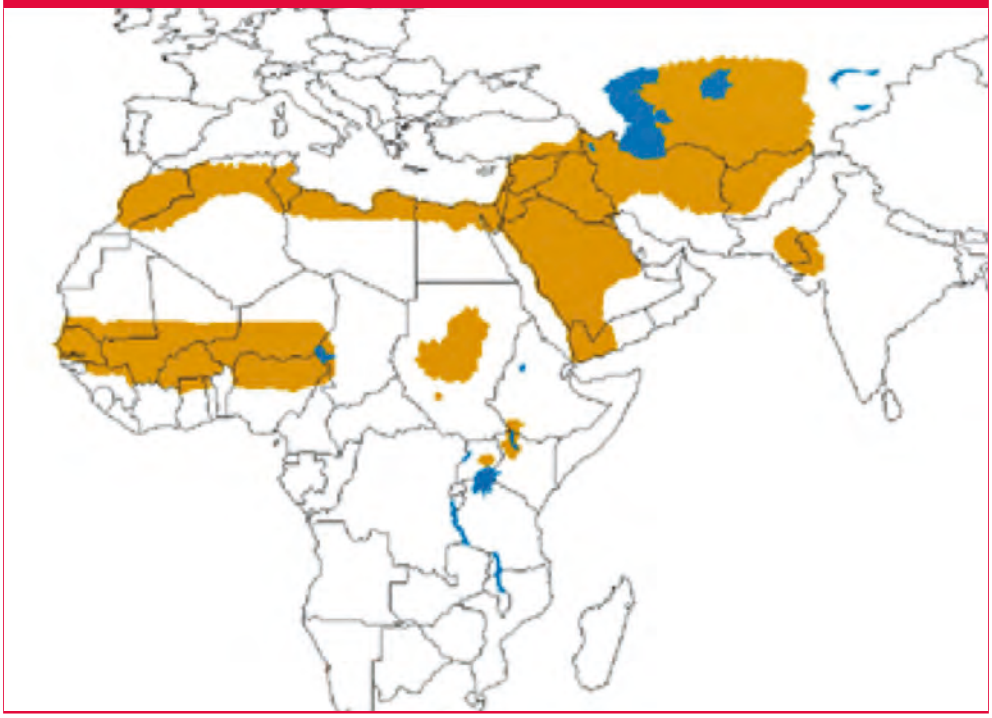
Les deux principales espèces responsables de leishmaniose viscérale ont des répartitions distinctes. *Leishmania infantum* (syn *chagasi*) circule en zone climatique méditerranéenne, au Moyen-Orient, en Asie du Sud, en Amérique latine et sporadiquement jusqu'en Chine et en Afrique Centrale. *L. donovani* est transmise dans le sous-continent indien (Inde, Népal, Bangladesh) et en Afrique de l'Est (Soudan, Ethiopie, Kenya, Ouganda, Somalie) (figure 1).

Figure 1. Répartition mondiale de la leishmaniose viscérale (OMS)



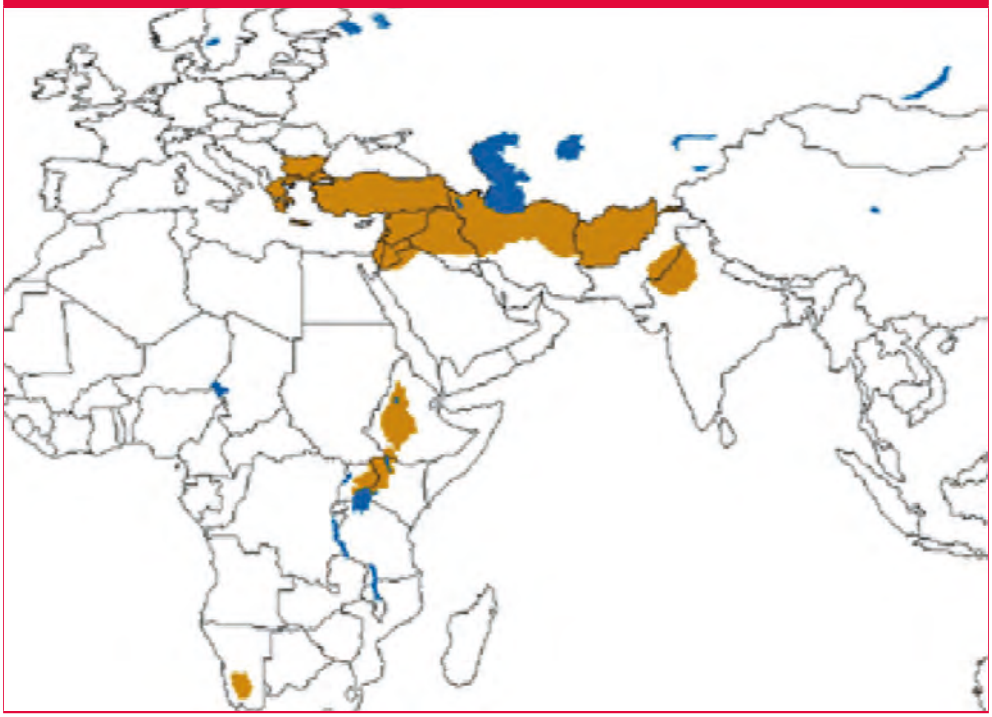
La leishmaniose tégumentaire s'observe sur 4 continents. Dans l'Ancien Monde, *L. major* est l'espèce la plus répandue (Maghreb, Sahel, Moyen-Orient, Asie centrale) (figure 2).

Figure 2. Répartition mondiale de *L. major* (OMS)



L. tropica est répartie en nombreux petits foyers du quart Nord-Est du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. Le nombre de cas est très élevé. *L. aethiopica* ne circule qu'en Afrique de l'Est (figure 3).

Figure 3. Répartition de la leishmaniose cutanée à *L. tropica* et *L. aethiopica* de l'Ancien Monde (OMS)



En Amérique latine, *L. braziliensis* est l'espèce la plus répandue. *L. guyanensis* prédomine dans le nord du bassin amazonien, *L. panamensis* au Panama et au Nord-Ouest de l'Amérique du Sud, *L. mexicana* au Yucatan et au Bélize (figure 4).

Figure 4. Répartition de la leishmaniose cutanée et cutanéo-muqueuse du Nouveau Monde (OMS)



1.2. Transmission

Les leishmanies sont des protistes infectant les macrophages de mammifères au sein desquels ils se multiplient sous forme amastigote (petits, arrondis et immobiles). La forme promastigote, flagellée et mobile est vue en culture et chez l'insecte vecteur (phlébotome : photo 1). La transmission non vectorielle est très rare : transfusion, passage trans-placentaire, accident de laboratoire, partage de seringue chez les usagers de drogues intraveineuses, transplantation d'organe. *L. tropica* et *L. donovani* ont l'être humain pour réservoir quasi exclusif. Le chien est le réservoir majeur de *L. infantum*, espèce responsable de la leishmaniose viscérale et tégumentaire sur le pourtour méditerranéen. La diversité de réservoirs des espèces dermotrope est grande mais sans impact clinique direct (voir le chapitre « Vecteurs et lutte antivectorielle »).

Photo 1. Phlébotome



1.3. Agents

Plus de 15 espèces de leishmanies identifiables par des méthodes moléculaires peuvent infecter l'homme avec trois tropismes cliniques dominants : viscéral, cutané et muqueux.

1.4. Terrain

En situation endémique stable, les enfants sont plus souvent touchés ; en situation épidémique toutes les classes d'âge sont concernées. Environ un quart des patients infectés par *L. infantum* en Europe du Sud sont co-infectés par le VIH. Le pays le plus durement touché par la co-infection *L. donovani*-VIH est l'Ethiopie. En Inde, la co-infection progresse mais reste minoritaire. La co-infection par des espèces de leishmanies dermotropes (leishmaniose cutanée) et le VIH reste relativement limitée (Afrique de l'Ouest et Centrale, Amérique latine).

1.5. Morbidité. Mortalité. Séquelles

La prévalence mondiale dépasse 10 millions de cas. Il y a 1,5-2 millions nouveaux cas annuels, dont une forte proportion d'enfants. La mortalité mondiale annuelle est de 70 000, soit la deuxième cause de mortalité d'origine parasitaire après le paludisme. Le poids est de 2,4 millions d'AVCI (Années de Vie Corrigées de l'Incapacité). Hormis les rares formes chroniques de l'immunodéprimé et l'évolution vers la leishmaniose cutanée post-kala-azar, la leishmaniose viscérale traitée guérit généralement sans séquelles. La leishmaniose cutanée laisse des cicatrices atrophiques et souvent dyschromiques sur peau pigmentée. Les mutilations résiduelles de la leishmaniose muqueuse peuvent être très sévères mais sont devenues rares.

2. Physiopathologie

La cellule hôte des leishmanies est presque exclusivement le macrophage, ce qui explique la prédominance des signes spléniques, hépatiques et médullaires au cours de la leishmaniose viscérale. En Amérique latine, le mécanisme de diffusion aux muqueuses est très probablement métastatique. L'influence de l'espèce de leishmanie infectante sur le tropisme cutané, viscéral ou muqueux est importante. *L. donovani* et *L. infantum/chagasi* rendent compte de la majorité des cas de leishmaniose viscérale, *L. braziliensis* et *L. infantum* de la majorité des cas de leishmaniose muqueuse, *L. aethiopica* et *L. amazonensis* de l'extrême majorité des cas de leishmaniose cutanée diffuse. Enfin, seule *L. donovani* est impliquée dans la leishmaniose cutanée post kala-azar. L'association entre espèce infectante et forme clinique souffre toutefois de nombreuses exceptions. *L. infantum* peut par exemple donner des formes viscérales, cutanées ou muqueuses.

Infection à parasite intracellulaire, la leishmaniose est plus souvent symptomatique en cas de déficit de l'immunité à médiation cellulaire. En zone endémique, les porteurs asymptomatiques sont beaucoup plus nombreux que les patients. Au cours de la leishmaniose viscérale active et de la leishmaniose cutanée diffuse, il y a une anergie cellulaire spécifique des antigènes de leishmanies.

3. Clinique

3.1. Leishmaniose viscérale

Les atteintes viscérales peuvent être ganglionnaires pures, fébriles avec hépato-splénomégalie et pancytopénie, ou « viscérotropes » pauci-symptomatiques. L'incubation dure habituellement quelques mois, mais peut se prolonger plusieurs années, la maladie se manifestant à l'occasion d'une immunodépression iatrogène ou virale. Le tableau typique associe fièvre, splénomégalie parfois majeure (photo 2), hépatomégalie, et pancytopénie. Cette forme complète est présente chez 70-90 % des patients immunocompétents et 50 % des patients immunodéprimés. L'anémie peut secondairement devenir très profonde. Il y a un syndrome inflammatoire biologique. L'anémie est normochrome, normocytaire, arégénérative. La moelle osseuse est souvent le siège d'une dysérythropoïèse. L'hypergammaglobulinémie polyclonale, explique sans doute la présence fréquente d'anticorps anti-nucléaires, de facteur rhumatoïde, de cryoglobuline, ou de complexes immuns circulants. Le décès est presque toujours lié à une surinfection bactérienne digestive ou pulmonaire - sans doute favorisée par la granulopénie - ou à une hémorragie digestive. Les faibles charges parasitaires

persistant après guérison ou infection asymptomatique expliquent les rechutes et la leishmaniose viscérale de l'immunodéprimé ayant séjourné en zone d'endémie parfois plusieurs décennies auparavant.

Photo 2. Leishmaniose viscérale : volumineuse splénomégalie (OMS)



3.2. Leishmaniose cutanée localisée

Les lésions, en général à limites nettes, peuvent être nodulaires pures, ulcérées bourgeonnantes (photo 3), papuleuses ou en plaque croûteuse sèche (photo 4), voire érythémato-squameuses. La colonisation bactérienne peut rendre l'ulcération purulente. La surinfection patente se marque par un érythème péri-lésionnel œdémateux et douloureux. L'infiltration ferme des lésions est quasi constante. L'évolution est subaiguë. Une lésion atteignant sa taille maximale en moins de 8 jours n'est probablement pas une leishmaniose cutanée.

Photo 3. Lésion ulcérée typique due à *L. major.* Algérie



Photo 4. Lésion croûteuse sèche de la face due à *L. infantum.* France



3.3. Leishmaniose muqueuse

Complication peu fréquente (< 10 %) d'une leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*, plus rarement *L. panamensis* ou *L. guyanensis*, exceptionnellement à *L. amazonensis, L. infantum* (photo 5) ou *L. donovani*, la leishmaniose muqueuse survient quelques semaines à plusieurs années après l'atteinte cutanée. Environ 15 % des patients ont simultanément une atteinte cutanée ; presque tous ont une cicatrice compatible avec une lésion de leishmaniose cutanée préalable. La localisation nasale est quasi constante mais l'atteinte peut s'étendre au pharynx, palais, larynx et lèvre supérieure. La lésion initiale est typiquement septale antérieure, infiltrée, souvent ulcérée, d'aspect granuleux (photo 6). L'évolution est chronique et peut générer des mutilations faciales. Les atteintes œsophagiennes ou laryngées peuvent entraîner des troubles respiratoires ou nutritionnels graves (voir le chapitre « Infections respiratoires hautes »).

Photo 5. Infiltration et ulcération amygdalienne. Leishmaniose muqueuse à *L. infantum*. France



Photo 6. Lésion infiltrée et croûteuse du septum antérieur. Leishmaniose cutanéo-muqueuse à *L. braziliensis*. Bolivie



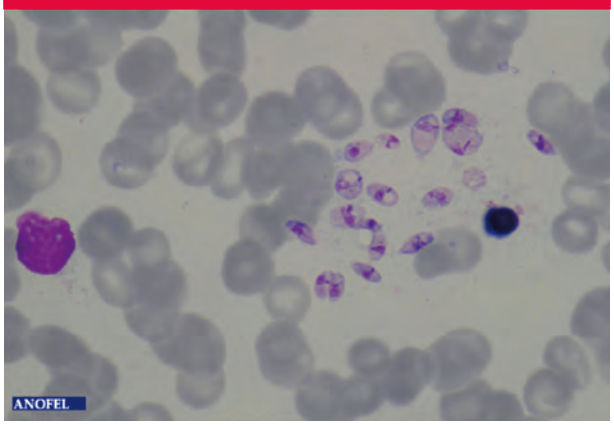
4. Diagnostic

Quel que soit le prélèvement, l'examen direct repose sur l'examen cytologique d'un frottis fixé au méthanol, coloré au Giemsa (ou équivalent). Les amastigotes sont ovalaires, ont un noyau, une membrane plasmique, et un kinétoplaste intensément coloré. La culture et la PCR sont plus sensibles que l'examen direct.

4.1. Leishmaniose viscérale

Sur le terrain, la démarche est guidée par un algorithme reposant sur une étape sérologique initiale. La suspicion clinique repose sur l'association splénomégalie - fièvre (> 15 jours) (photo 2). Un examen sérologique est réalisé par des test simples (DAT ou bandelette rK39) dont la sensibilité est meilleure en Inde qu'au Soudan. En cas de positivité, un traitement est instauré. En cas de négativité, une confirmation parasitologique est nécessaire. Contrairement à la ponction splénique, la ponction médullaire est sans risque hémorragique mais entraîne une douleur plus importante et nécessite un matériel plus coûteux souvent indisponible. En milieu hospitalier, si le tableau n'impose pas la réalisation urgente d'un myélogramme (photo 7), on peut commencer par chercher le parasite dans le sang. Les leucocytes hébergeant les amastigotes (monocytes essentiellement) sont concentrés par centrifugation sur gradient. A partir du culot, sont réalisés un examen direct, une mise en culture (milieu de Schneider, ou RPMI supplémenté en sérum de veau fœtal décomplémenté, ou milieu NNN) et une PCR quantitative en temps réel. Du fait de l'amélioration de la sensibilité de la PCR sur le sang, le recours à un prélèvement tissulaire (moelle, rate, foie) est moins souvent nécessaire. La sérologie par méthode conventionnelle (ELISA, Immunofluorescence indirecte, Immuno-empreinte), très sensible chez l'immunocompétent, a une excellente valeur prédictive négative. S'il n'y a eu qu'un séjour unique et court en zone d'endémie, la positivité est très en faveur d'une infection active.

Photo 7. Formes amastigotes de *Leishmania* sp. au frottis de moelle
(L. Preney. Parasitologie-mycologie. CHU de Rennes)



4.2. Leishmaniose tégumentaire

Il repose essentiellement sur la recherche du parasite dans une lésion récente dans de bonnes conditions d'asepsie. La démarche est identique face à une atteinte cutanée ou une atteinte muqueuse, mais la sensibilité est moindre et la contamination des cultures plus fréquente lors d'un prélèvement muqueux. L'anesthésie locale réduit l'inconfort du prélèvement pour le patient et permet de réaliser un frottis dermique de meilleure qualité. L'ablation de la croûte est suivie d'un grattage du fond et des bords de l'ulcération avec un bistouri à lame courbe. Sauf aux extrémités où elle est contre-indiquée, l'utilisation de xylocaïne adrénalinée permet d'obtenir un produit de raclage exsangue plus facile à lire au microscope. Lorsqu'elles sont possibles, la mise en culture et la PCR augmentent la sensibilité et permettent l'identification de l'espèce infectante. Le prélèvement à l'aiguille fine est peu vulnérant et permet le transport de l'échantillon en système fermé. La biopsie cutanée au bistouri cylindrique de 2 à 4 mm de diamètre fournit un matériel abondant et permet la recherche d'autres microorganismes en culture (mycobactéries, champignons, bactéries rares) ainsi qu'une analyse anatomopathologique permettant d'écarter les diagnostics différentiels non infectieux. Face à une suspicion forte de leishmaniose cutanée, on peut se contenter de frottis et de ponctions à l'aiguille. En cas de négativité de cette première série d'examen ou de suspicion d'emblée faible (aspect clinique peu évocateur, exposition au risque douteuse), la biopsie se justifie dés la première consultation. La sérologie n'est que rarement utilisée pour le diagnostic positif des formes tégumentaires.

5. Traitement. Évolution (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Les recommandations thérapeutiques internationales (OMS) et nationales ont été mises à jour en 2011 (tableau 1). Les indications dépendent de la forme clinique du terrain (immunodépression), et de l'espèce infectante. Les caractéristiques des principaux médicaments anti-leishmaniens sont présentées au tableau 2.

Tableau 1. Indications thérapeutiques dans la leishmaniose viscérale (OMS 2010)

Terrain	Espèce	Région	Traitements de 1re ligne
Patient Immuno-compétent	***L. donovani***	Afrique de l'Est	Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 17 jours(1) + paromomycine 11 mg base (soit 15 mg)/kg/j x 17 jours
			Amphotéricine B liposomale 30 mg/kg en 6-10 perfusions
			Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 30 jours
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 15-20 jours
			Miltéfosine orale 150 mg/j x 28 jours
		Asie	Amphotéricine B liposomale 10 mg/kg en 1-3 perfusions
			Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg dose unique + miltéfosine orale 150 mg/j x 7 j
			Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg dose unique + paromomycine 11 mg/kg/j x 10 j
			Paromomycine 11 mg/kg/j x 10 j + miltéfosine orale 150 mg/j x 10 j
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 15-20 jours
			Miltéfosine orale 150 mg/j x 28 jours
			Paromomycine 11 mg/kg/j x 21 j
			Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 30 jours(2)
	L. infantum	Europe du Sud Afrique Asie Amériques	Antimoine pentavalent 20 mg SbV/kg/j x 28 jours
			Amphotéricine B liposomale 18-21 mg/kg en 2-6 perfusions
			Amphotéricine B déoxycholate 0,75-1 mg/kg/j x 30 jours
Patient immuno-déprimé			Amphotéricine B liposomale 30-40 mg/kg en 4-10 perfusions
			Amphotéricine B déoxycholate 1 mg/kg/j x 30 jours

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologie permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre.

(1) Glucantime, Pentostam et génériques
(2) Sauf au Bihar

Tableau 2. Caractéristiques des anti-leishmaniens majeurs

Dénomination commune internationale	Spécialités	Indications de 1re intention	Schéma de référence	Ordre de grandeur du coût unitaire et coût direct d'une cure en zone endémique(1)
Antimoniate de méglumine	Glucantime®	LV immunocompétent LC à *L. braziliensis* ou *L. panamensis*	20 mg SbV/kg/j x 28-30 jours IM ou IV lente(2)	1,2 $US/ampoule 80-100 $US/cure
		LC à *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum*	IL + cryothérapie 1 séance/semaine x 5	5-10 $US par cure + coût et logistique de la cryothérapie
Stibogluconate de sodium	Pentostam® Générique Albert David	LV immunocompétent LC à *L. braziliensis* ou *L. panamensis*	20 mg SbV/kg/j x 28 jours IM ou IV lente	
		LC à L. major, *L. tropica*, *L. infantum*	IL + cryothérapie	
Amphotéricine B déoxycholate	Fungizone®	LV immunocompétent LM à *L. braziliensis*	0,5-1 mg/kg/1j sur 2 x 15-30 jours IV lente	60 $US/cure
Amphotéricine B liposomale	AmBisome®	LV immunocompétent LV immunodéprimé LM à *L. braziliensis*	6-40 mg/kg cumulés IV lente	20 $US/flacon 50 mg 120-720 $US/cure(3)
Paromomycine (aminosidine sulfate)		LV immunocompétent (AMM en Inde)	11 mg de base/kg x 21 jours IM	10 $US par cure
Miltéfosine	Impavido®	LV immunocompétent (AMM en Inde, UE et Amérique latine) LM à *L. braziliensis*	2,5 mg/kg/j x 28 jours	125 $US/cure
Pentamidine	Pentacarinat®	Prophylaxie secondaire LV sur VIH LC à *L. guyanensis* LC à *L. panamensis*	4 mg/kg x 3 en 5 jours IM ou IV lente	Mise à disposition gratuite à l'OMS pour PED

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologie permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre ; IL : Injection intralésionnelle ; LV : leishmaniose viscérale ; LC : leishmaniose cutanée ; LM : Leishmaniose muqueuse

(1) Estimation pour le traitement d'un adulte de 50 kg sur la base des données de coût fournies par l'OMS en 2007. Seules les dépenses liées à l'achat du médicament - et non les coûts d'hospitalisation - sont prises ici en considération
(2) Les péruviens utilisent ces produits par voie intraveineuse directe (injection sur 3 minutes) depuis plusieurs décennies sans que des effets toxiques immédiats aient été signalés
(3) 120 dollars US pour une dose unique de 6 mg/kg (dose minimale pour une leishmaniose viscérale à *L. donovani*) à 720 dollars US pour une leishmaniose viscérale à *L. infantum* chez un immunodéprimé (40 mg/kg), en passant par 360 dollars US pour une cure de 18 mg/kg (dose cumulée recommandée pour une leishmaniose viscérale à *L. infantum* de l'immunocompétent)

5.1. Leishmaniose viscérale

Dans le cadre de la LV à *L. donovani,* le choix thérapeutique tient aussi compte de la région (tableau 1). Les dérivés de l'antimoine sont désormais inefficaces dans la région du Bihar mais restent efficaces ailleurs. L'amphotéricine B (liposomale ou non) et la paromomycine doivent être utilisées à des doses plus élevées en Afrique de l'Est qu'en Inde. L'amphotéricine B liposomale a le meilleur rapport bénéfice-risque. Malgré des réductions récentes importantes en zone d'endémie, son coût (en général plusieurs centaines d'euros) en limite l'usage. Dans les foyers à *L. donovani*, les co-administrations d'anti-leishmaniens majeurs sont validées. Les options possibles sont nombreuses et leur hiérarchie sera sans doute clarifiée dans les années à venir. Le suivi est clinique et biologique simple. Hors essai thérapeutique, le suivi parasitologique est inutile. La distribution par le secteur privé favorise la prise de traitements incomplets et l'émergence de résistance. Faute d'autorisation de mise sur le marché, des médicaments majeurs sont indisponibles dans plusieurs pays endémiques.

5.2. Leishmaniose cutanée

L'enjeu de la leishmaniose cutanée est esthétique. Le degré d'inconfort dû à une ou plusieurs lésions suintantes et/ou inesthétiques et l'impact de cicatrices atrophiques avec perte des annexes dépendent du terrain et de la topographie lésionnelle. Le traitement par voie générale de toute leishmaniose cutanée du Nouveau Monde a été recommandé mais des données récentes suggèrent qu'une stratégie différente pourrait être envisagée (tableau 3). Une exérèse chirurgicale excessive, le risque d'effets indésirables graves sous dérivés pentavalents de l'antimoine ou pentamidine systémiques, administrés à doses excessives ou sans suivi adapté, constituent souvent le risque majeur encouru par les patients atteints de leishmaniose cutanée. Il n'existe pas encore de traitement facile à administrer, efficace dans la majorité des situations et largement disponible (tableau 3). La démarche générale consiste donc à privilégier autant que possible un traitement local peu toxique et à n'administrer un traitement systémique que lorsque le tableau clinique est incompatible avec un traitement local ou lorsque le traitement local a échoué.

Tableau 3. Indications thérapeutiques dans la leishmaniose tégumentaire			
Région	**Espèce**	**Traitement local**	**Traitement systémique**
Ancien Monde		Lésions < 5 cm Moins de 5 lésions Pas d'immunodépression Site compatible avec méthode	Critères de traitement local absents OU Echec du traitement local
	L. major	- Abstention : soins locaux sans traitement antileishmanien - Paromomycine crème 1 fois/jour x 20 jours (A) - Cryothérapie (azote liquide - 195 °C) + antimoine intralésionnel 1-5 ml pur par séance tous les 3-7 jours (1-5 séances) (A) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Cryothérapie seule OU antimoine intralésionnel seul (D)	- Fluconazole oral (A), 200 mg par jour x 42 jours - Antimoine pentavalent IM IV plus pentoxyfilline orale (A) 20 mg SbV+/kg/jour 400 mg 3 fois/jour x 10-20 jour - Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour IM ou IV x 10-20 jours (D)
	L. tropica *L. infantum** *L. aethiopica**	- Cryothérapie (azote liquide - 195 °C) + antimoine intralésionnel (cf ci-dessus) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Antimoine intralésionnel seul (B) - Cryothérapie seule (C) - Paromomycine crème 1 fois/jour x 20 jours (D) * Faute de données très solides sur *L. infantum* et *L. aethiopica*, les recommandations sont formulées par analogie avec les résultats obtenus sur les autres espèces	- Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 10-20 j (D) - Antimoine pentavalent IM IV plus allopurinol oral 20 mg/kg/jour x 30 j, en cas de leishmaniose cutanée recidivant à *L. tropica* (C) - Antimoine pentavalent IM IV plus paromomycine IV, 15 mg (11 mg base)/kg/jour IM ou IV x 60 j en cas de leishmaniose cutanée diffuse (C)
	L. mexicana	- Abstention : soins locaux - Paromomycine crème (B) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (A) - Antimoine intralésionnel seul (B)	- Kétoconazole oral 600 mg/jour x 28 j (B) - Miltéfosine orale 2,5 mg/kg/jour x 28 j (B)
Nouveau Monde	*L. guyanensis* *L. panamensis*	- Paromomycine crème (C) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (C) - Antimoine intralésionnel seul (C)	- Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg x 3 en 5 jours IVL (C) - Miltéfosine orale (ATU) 2,5 mg/kg/jour x 28 j (B) - Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 20 j (C)
	L. braziliensis	- Paromomycine crème (C) - Thermothérapie, 1-2 séances (50 °C pendant 30 secondes) (C) - Antimoine intralésionnel seul (C)	- Antimoine pentavalent IM IV 20 mg SbV+/kg/jour x 20 j (A) - Amphotéricine B déoxych. 0,7 mg/kg/jour x, IV, 25-30 doses jour (C) - Amphotéricine B liposomale 20-40 mg/kg, dose cumulée en 4-10 perfusions (C)
	Autres espèces		Antimoine pentavalent

SbV = symbole chimique de l'antimoine pentavalent, cette expression des posologie permettant d'extrapoler les posologies d'un produit à l'autre.

Niveau des recommandations :
(A) Preuve d'efficacité obtenue à partir d'au moins un essai contrôlé randomisé convenablement dessiné
(B) Preuve d'efficacité obtenue à partir d'un essai essai contrôlé convenablement dessiné mais non randomisé
(C) Avis d'autorités respectées, reposant sur l'expérience clinique, sur des études descriptives ou sur des rapports de comités d'experts
(D) Avis d'expert en l'absence d'études concordantes on concluantes

5.3. Leishmaniose muqueuse

Le traitement repose sur l'antimoine pentavalent, l'amphotéricine B liposomale ou conventionnelle, ou la miltéfosine orale.

6. Prévention

Aucun vaccin efficace n'est actuellement disponible. L'utilisation de vêtements imprégnés de perméthrine est efficace. Les répulsifs à base de DEET sont d'efficacité sous-optimale. Des mesures collectives comme l'épandage d'insecticides, l'élimination d'un réservoir synanthropique, la déforestation péridomiciliaire ont montré leur efficacité mais ne sont pas pérennes.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/fr/

http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/cnrl2.htm

Migrations larvaires et impasses parasitaires

Certaines zoonoses helminthiques représentent une situation dans laquelle l'homme est un hôte accidentel qui héberge les stades larvaires d'un parasite donné. Ces helminthoses sont des impasses parasitaires épidémiologiques. L'homme joue alors le rôle d'un hôte intermédiaire ou paraténique fonctionnel mais en l'absence de prédateur, la larve de l'helminthe concerné n'a aucune destinée évolutive.

Plusieurs éléments caractérisent ces parasitoses :
- l'infestation le plus souvent par ingestion d'œufs embryonnés ou de larves ;
- des formes graves assez fréquentes dues à la migration ou au développement tissulaire des larves dans des organes nobles (foie, SNC) ;
- des difficultés diagnostiques en raison de localisations exclusivement tissulaires et de l'absence d'émission de propagules dont la découverte microscopique est à la base d'un diagnostic sinon aisé ou tout au moins incontestable ;
- la faible efficacité des traitements antihelminthiques.

Ces points rendent nécessaire une bonne connaissance de l'épidémiologie et de la clinique des affections en cause, afin d'en faire plus aisément le diagnostic et aussi d'en assurer la prévention par la délivrance de conseils prophylactiques pertinents.

1. Hydatidose

1.1. Épidémiologie

L'hydatidose humaine est une cestodose provoquée par la forme larvaire d'un petit ténia des canidés : *Echinococcus granulosus*. Le cycle habituel est domestique avec le chien comme hôte définitif et le mouton comme hôte intermédiaire. D'autres carnivores peuvent héberger le parasite adulte : chacals, hyènes, lycaons, lions, d'autres herbivores que le mouton peuvent constituer l'hôte intermédiaire : chèvres, bovins, dromadaires, antilopes, suidés, équidés et cervidés. Les œufs embryonnés (embryophores) sont dispersés dans le milieu extérieur avec les fèces du chien. Après ingestion par l'hôte intermédiaire, ils éclosent au niveau gastrique. Les larves traversent la paroi digestive, gagnent le système porte, le foie et parfois le poumon via les veines sus-hépatiques. Plus rarement, par embolisation dans la circulation générale, n'importe quel organe peut être atteint. Une fois dans le viscère, la larve se transforme en kyste et peut évoluer sur plusieurs années. Le cycle est bouclé lorsque le chien dévore les viscères des moutons parasités. L'homme s'insère dans le cycle parasitaire de façon accidentelle en ingérant des embryophores après contact direct avec le chien, plus rarement indirectement à partir d'aliments ou d'eau contaminés. Chez l'homme 60-70 % des kystes sont hépatiques, multiples dans 30 % des cas, parfois associés à d'autres localisations, en particulier pulmonaires (≈ 10 %). Dans 15 à 20 % des cas, l'hydatidose peut être pulmonaire tandis que les autres localisations représentent près de 10 % des infections ; sont principalement concernés les os, la rate, les reins et le cerveau.

L'hydatidose est une anthropozoonose que l'on retrouve sporadiquement un peu partout sur la planète mais qui pose de réels problèmes de santé publique dans les pays d'élevage ovin. Les grandes zones endémiques sont le pourtour méditerranéen, en particulier le Maghreb, l'Afrique de l'Est (Kenya, Tanzanie, Soudan, Ethiopie, Ouganda), l'Amérique du Sud (Argentine, Uruguay), l'Asie Centrale et la Chine. Dans ces régions, les prévalences varient de 1 à 4 % chez l'Homme. L'Australie et la Nouvelle Zélande ont été des zones de haute prévalence mais des mesures sanitaires strictes ont permis de réduire considérablement l'impact de cette parasitose.

1.2. Physiopathologie

Le kyste hydatique (KH) est une structure complexe de croissance et d'évolution très lente. Très rapidement après son arrivée dans son organe cible la larve va développer une membrane lamellaire tapissée sur sa face interne d'une membrane germinative, ces membranes vont croître très progressivement de façon concentrique pour former le kyste. Ce dernier va se remplir de liquide et de vésicules filles qui vont s'individualiser à partir de la membrane germinative (photo 1). Par ailleurs, autour de la larve hydatide se forme l'adventice, réaction fibro-scléreuse de l'hôte qui isole le parasite et réduit considérablement les interactions avec

le système immunitaire de l'hôte. Cette organisation tissulaire explique pourquoi l'hydatidose est le plus souvent asymptomatique. Le kyste va croître pendant plusieurs années pour atteindre un diamètre plus ou moins important pouvant aller jusqu' à 20-25 cm de diamètre. Dans un second temps, il va involuer et se calcifier.

Photo 1. Kyste hydatique ouvert avec des vésicules filles
(A. Delage, Parasitologie Mycologie, CHU Nîmes)



1.3. Clinique

L'hydatidose est asymptomatique dans près de 60 % des cas, les signes cliniques étant le plus souvent liés à des complications.

1.3.1. Hydatidose hépatique

En l'absence de complication et si le kyste est volumineux, une sensation de pesanteur ou une douleur de l'hypochondre droit peuvent être perçus. L'examen clinique peut alors mettre en évidence une hépatomégalie indolore à la palpation, isolée, à surface lisse le plus souvent. En dehors de cette situation, somme toute très rare, l'hydatidose se révèle par ses complications :

- **fissuration et/ou rupture du kyste :** elle peut être favorisée par un traumatisme, et peut se produire dans le péritoine, la plèvre ou les voies biliaires. Cette fissuration et/ou rupture vont provoquer un contact brutal entre les allergènes parasitaires et le système immunitaire de l'hôte se traduisant souvent par une réaction allergique clinique (urticaire, prurit, toux sèche, choc anaphylactique) et biologique (hyperéosinophilie sanguine et augmentation des IgE totales). L'autre conséquence d'une rupture est la dissémination de l'infection, avec une échinococcose secondaire péritonéale ou pleuro-pulmonaire. La fistule kysto-biliaire, mode de rupture le plus fréquemment observé, provoque souvent une symptomatologie d'angiocholite ;
- **surinfection :** comme toute néoformation, le KH peut être infecté, généralement par des bactéries gram négatif. Cette surinfection débouche sur un abcès hépatique (fièvre, douleur de l'hypochondre droit, syndrome inflammatoire). Le diagnostic différentiel est l'abcès bactérien primitif ou l'abcès amibien ;
- **compression :** la croissance progressive d'un KH peut provoquer la compression des voies biliaires (ictère), des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou du tronc porte (hypertension portale).

1.3.2. Autres localisations fréquentes

- **Poumon :** atteinte souvent latente mais les complications apparaissent plus précocement que dans le cas de l'hydatidose hépatique. Un kyste du poumon est fragile, car son adventice est réduit et il est soumis à d'importantes contraintes mécaniques. La rupture se fait souvent dans les bronches, provoquant une vomique de liquide clair et de membranes (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

- **Os :** les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le bassin et les os du crâne. Des fractures spontanées sont possibles. L'atteinte rachidienne peut se compliquer d'une compression médullaire faisant toute la gravité de cette localisation.
- **Rate et reins :** localisations fréquentes car ces organes sont abondamment vascularisés. Ces kystes sont souvent indolents, révélés par une splénomégalie.
- **Cerveau :** cette localisation peut engendrer un syndrome tumoral avec hypertension intracrânienne.

1.4. Diagnostic

Le diagnostic d'hydatidose est le plus souvent évoqué devant la découverte fortuite d'un kyste hépatique ou pulmonaire lors d'une échographie abdominale ou d'une radiographie thoracique. Plus rarement, ce diagnostic est suspecté lorsque survient une complication pour laquelle les examens complémentaires montrent une néoformation kystique. Des signes cliniques et biologiques d'allergie sont parfois retrouvés, surtout en cas de fissure ou de rupture du kyste.

Le diagnostic de l'hydatidose repose sur l'association d'arguments épidémiologiques, radiologiques et sérologiques.

L'organisation interne et la structure du kyste définies par l'échographie ou la tomodensitométrie (TDM) donnent des arguments décisifs pour le diagnostic positif d'hydatidose kystique et sont d'une aide déterminante pour le choix de la stratégie thérapeutique (photo 2).

Les tests sérologiques de dépistage : immunofluorescence indirecte, hémagglutination passive et ELISA sont sensibles mais peuvent donner des résultats faussement positifs en cas de co-infection avec une autre helminthose (ascaridiose, filarioses, oxyurose, strongyloïdose [anguillulose] ou téniasis) dont la prévalence est forte en zone intertropicale. Une confirmation par un test spécifique (Western blot) est donc légalement obligatoire. Quelles que soient les techniques utilisées, près de 10 % des kystes sont sérologiquement muets, surtout ceux involués, calcifiés et < à 5 cm de diamètre. La sérologie a une sensibilité bien moindre pour les localisations autres qu'hépatiques, de l'ordre de 65 % et 30 % pour les localisations pulmonaires et osseuses respectivement.

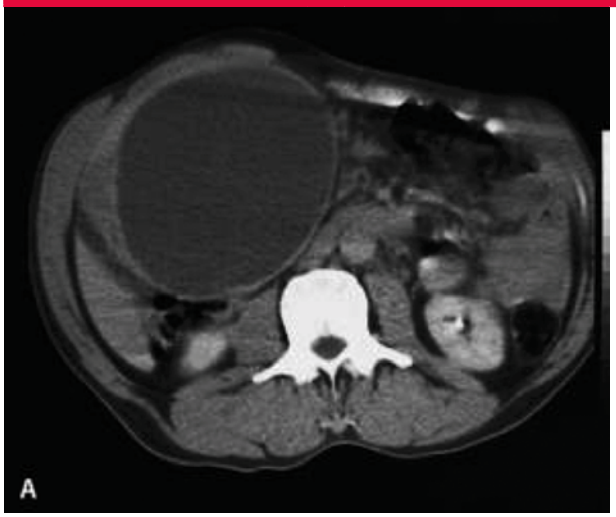
Le diagnostic de certitude sera fait par l'analyse microscopique du liquide contenu dans le kyste (prélèvement fait uniquement dans le cadre d'un geste thérapeutique) ou l'analyse de la pièce d'exérèse mettant en évidence les éléments caractéristiques que sont les crochets ou les protoscolex.

Devant une suspicion de KH, il est formellement déconseillé de réaliser une ponction diagnostique, qui risque de provoquer la rupture du kyste, ou tout au moins de disséminer l'hydatidose sur le trajet de la ponction.

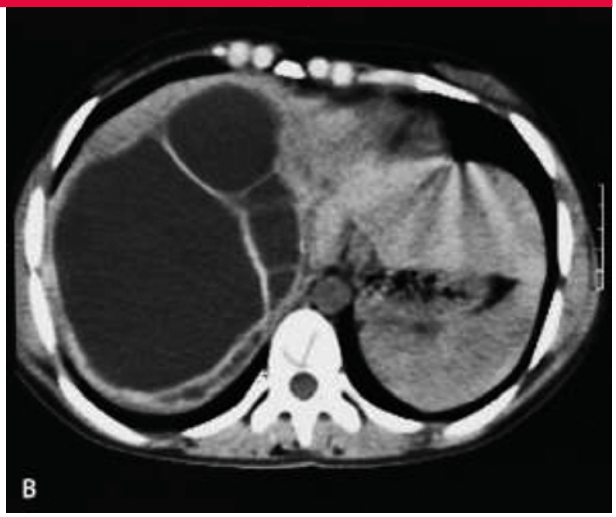
1.5. Traitement

La stratégie thérapeutique de l'hydatidose va dépendre du stade évolutif des kystes (photo 2), de leur taille, de leur nombre et de leur localisation.

Photo 2. Hydatidose hépatique - tomodensitométrie
(Dr Ben Cheikh et Dr Gharbi, Tunis, Tunisie)



A - Kyste actif uni-vésiculaire



B - Kyste actif multi-vésiculaire ou cloisonné



C - Kyste ancien calcifié

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

Les KH hépatiques compliqués (fissuration, rupture, surinfection, compression), mal situés (sous-capsulaires, à proximité de vaisseaux ou de voies biliaires) ainsi que les kystes multicloisonnés doivent être opérés, de même que tout KH non hépatique.

Les kystes hépatiques non cloisonnés d'un diamètre > 5 cm doivent bénéficier d'un traitement par PAIR (Ponction, Aspiration, Injection, Ré-aspiration). La technique est la suivante : ponction du KH sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, aspiration du liquide hydatique, injection d'un scolicide (chlorure de sodium hypertonique à 20 % ou alcool à 95 %), ré-aspiration du scolicide et des débris intra-kystiques.

Il est recommandé d'encadrer le geste chirurgical ou la PAIR par un traitement par l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg par jour en deux prises. Ce traitement sera débuté une semaine avant l'intervention et poursuivi 3 semaines après.

Les kystes inopérables et ceux, viables, < à 5 cm de diamètre, seront traités par l'albendazole (15 mg/kg par jour en deux prises pendant les repas) sur une durée de 3 à 6 mois, voire plus en fonction de l'évolution (pas de consensus). Une vérification de l'hémogramme et de l'enzymologie hépatique devra être réalisée deux fois par mois pour vérifier l'absence de leucopénie ou de cytolyse hépatique, effets secondaires reconnus de l'albendazole.

A l'inverse, les kystes dits « inactifs », calcifiés, ne doivent pas être traités mais simplement surveillés (échographie).

L'efficacité du traitement médical de l'hydatidose sera évaluée par échographie et par sérologie.

1.6. Prévention

Les mesures de prophylaxie s'adresseront au trio homme/chien/mouton sachant que les cycles sauvages sont en pratique hors de portée des mesures de prévention. La lutte contre l'hydatidose passe par la suppression de l'accès des chiens aux viscères de moutons (abattoirs et animaux morts en élevage extensif) et par leur vermifugation régulière. Il faut aussi éviter la promiscuité avec les chiens, surtout pour les enfants, bien se laver les mains avant les repas et nettoyer soigneusement fruits et légumes avant leur consommation.

2. Cysticercose

2.1. Épidémiologie

La cysticercose est une cestodose provoquée par la forme larvaire (cysticerque) de *Taenia solium*. Dans le téniasis provoqué par cette espèce de cestode, l'homme est l'hôte définitif obligatoire. Il héberge la forme adulte du ver après avoir été contaminé en mangeant de la viande de porc peu ou pas cuite. Les suidés sont alors les hôtes intermédiaires et présentent des cysticerques dans leurs tissus. Dans le cas de la cysticercose, l'homme, infecté par la forme larvaire de *T. solium*, est donc un hôte intermédiaire accidentel.

L'homme se contamine par l'ingestion d'aliments ou d'eau souillés (péril fécal) par les œufs – ou embryophores – de *T. solium*, disséminés dans la nature par un autre humain porteur du ver adulte. La contamination peut être aussi le fait d'une auto-infection liée à une mauvaise hygiène personnelle (mains souillées de matières fécales) mais aussi à la digestion de proglottis remontant de l'iléon dans l'estomac suite à des efforts de vomissement ou à une inversion du péristaltisme intestinal provoquée par le ver. Au niveau gastro-duodénal, la lyse des embryophores libère les embryons hexacanthes. Ils traversent la muqueuse et, par voie sanguine, se disséminent dans les tissus sous-cutanés et musculaires, et plus rarement au niveau de l'encéphale ou des yeux. Ils vont évoluer en cysticerques mesurant de 5 à 10 mm de diamètre qui, après plusieurs années, vont dégénérer et se calcifier.

La cysticercose est une maladie cosmopolite touchant surtout les pays où l'on rencontre une importante promiscuité homme-porc et un péril fécal non maîtrisé. Eu égard à l'interdit sur la viande de porc présent dans les religions judaïques et musulmanes, elle est absente au sein de ces communautés, ainsi que dans les pays islamiques. La cysticercose est endémique en Amérique Latine, en Afrique intertropicale, dans l'Océan Indien et en Asie. Les études de prévalence sont peu nombreuses, et le taux semble globalement sous-estimé. Dans les zones de forte endémicité, 10 à 20 % de la population serait infectée. Une enquête a montré au Mexique que 9 % des habitants exposés au risque de cysticercose avaient des images évocatrices d'une atteinte neurologique centrale.

2.2. Physiopathologie

Les cysticerques peuvent se retrouver dans tous les tissus de l'homme, mais seuls ceux présents dans le système nerveux central (SNC) et l'œil sont responsables de morbidité. Ils ont l'aspect d'un petit kyste de 0,5 à 2 cm de diamètre, de couleur blanc translucide. Le premier stade, vésiculaire, correspond à un cysticerque viable, et n'engendre qu'une réponse inflammatoire modérée de l'hôte : cette phase est donc peu symptomatique. Lorsque la larve dégénère, une réaction inflammatoire péri-kystique plus moins intense va être à l'origine des signes cliniques. La durée de vie d'un cysticerque dans le SNC est de 2 à 5 ans. Après la mort de la larve débute un processus lent de calcification

2.3. Clinique

La symptomatologie clinique est fonction de la localisation des larves. Le délai d'incubation varie de quelques mois à plusieurs années après l'infestation.

2.3.1. Localisation sous-cutanée

Les localisations sous-cutanées de la cysticercose sont rares en Amérique latine mais plus fréquentes en Afrique et en Asie. Elles prennent l'aspect de nodules de 1 à 2 cm, mobiles, indolores, prédominant sur les bras et le thorax (photo 3). Au bout de quelques mois d'évolution, ils deviennent inflammatoires puis disparaissent progressivement ou se calcifient.

Photo 3. Localisation cutanée de cysticerques
(B. Bouteille, Parasitologie Mycologie, CHU Limoges)



2.3.2. Localisation oculaire

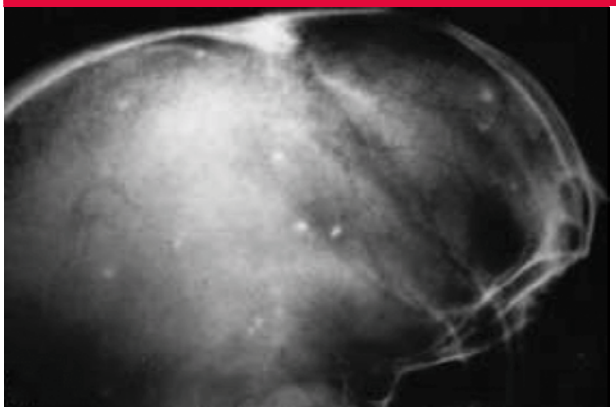
Cette localisation est relativement fréquente, de l'ordre de 1 à 3 % des infections. Les cysticerques sont surtout retrouvés dans la chambre postérieure (corps vitré ou sous rétinien) mais aussi dans la chambre antérieure (iris ou humeur aqueuse). La présence de la larve entraîne une uvéite et l'atteinte rétinienne fait toute la gravité de cette localisation (voir le chapitre « Infections oculaires »).

2.3.3. Localisation cérébrale

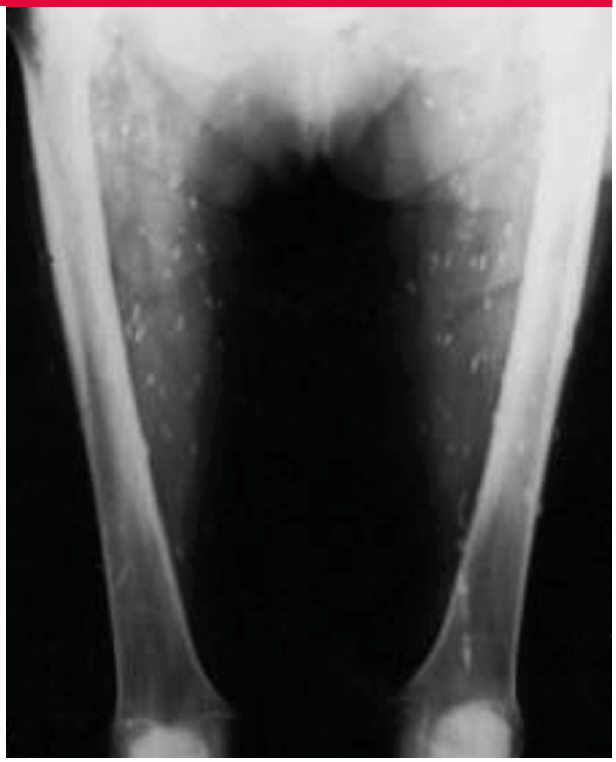
L'atteinte cérébrale est à l'origine des formes cliniques les plus fréquentes (60 à 90 %). Les cysticerques peuvent se rencontrer dans toutes les parties du SNC (photos 4, 5, 6). Les symptômes peuvent être dus à l'effet de masse du kyste ou au blocage de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien, mais le plus souvent à la réaction inflammatoire provoquée par la dégénérescence du kyste. La symptomatologie est variée et non spécifique.

- La comitialité est la présentation clinique la plus commune et souvent isolée de la neurocysticercose. Elle est observée chez près de 50 à 80 % des patients porteurs de cysticerques cérébraux, ou de calcifications en relation avec la parasitose. En zone d'endémie, la neurocysticercose est de loin la première cause d'épilepsie, avec une prévalence moyenne de l'ordre de 30 % chez les patients comitiaux.
- L'hypertension intracrânienne ou l'hydrocéphalie sont retrouvées dans 20 à 30 % des atteintes cérébrales. Elle est provoquée par la présence dans les ventricules cérébraux de structures parasitaires bloquant l'écoulement du LCR, par un phénomène mécanique, ou suite à une inflammation épendymaire ou à une fibrose séquellaire.
- Un déficit moteur peut aussi s'observer, en réaction à une inflammation focale centrée par un kyste ou secondaire à des infarctus lacunaires profonds en relation avec une endartérite.
- En cas de localisation massive intracérébrale, des signes d'encéphalite aigue peuvent apparaître, associés à une hypertension intracrânienne.

Photo 4. Cysticerques – radiographies standards
(Dr William Thomas, McLean)



A - Cysticerques calcifiés dans le cerveau



B - Cysticerques calcifiés dans les masses musculaires

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

Photo 5. Cerveau, lésion macroscopique de cysticerques
(P. Bourée, Parasitologie, CHU Kremlin-Bicêtre)

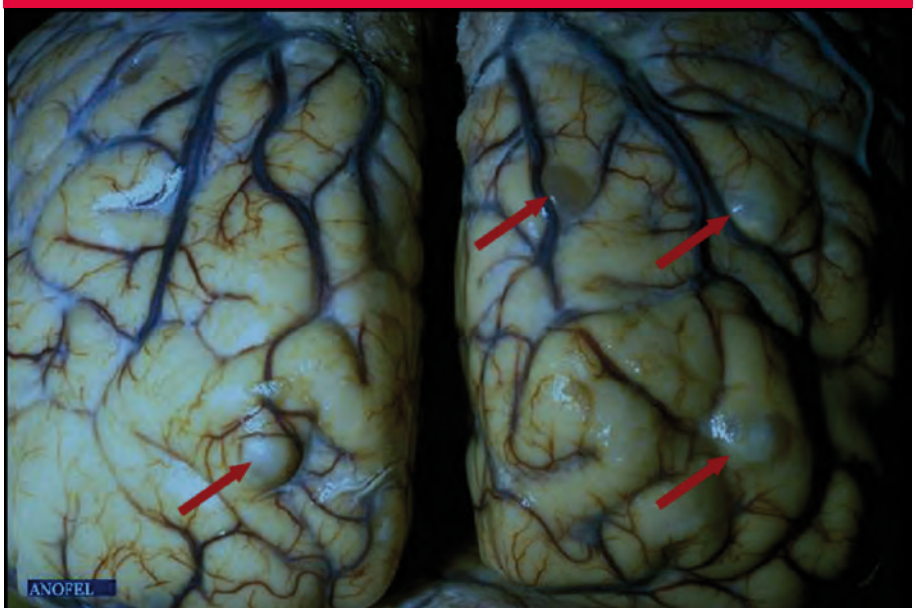
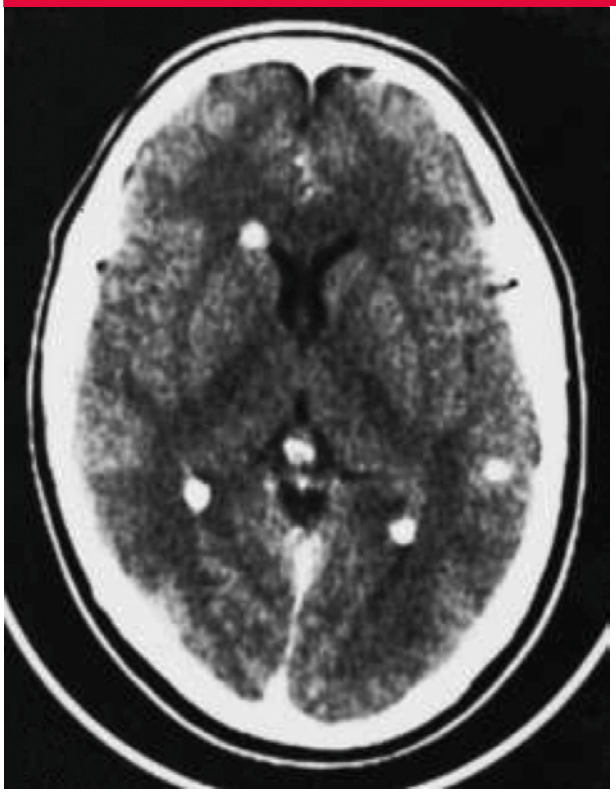
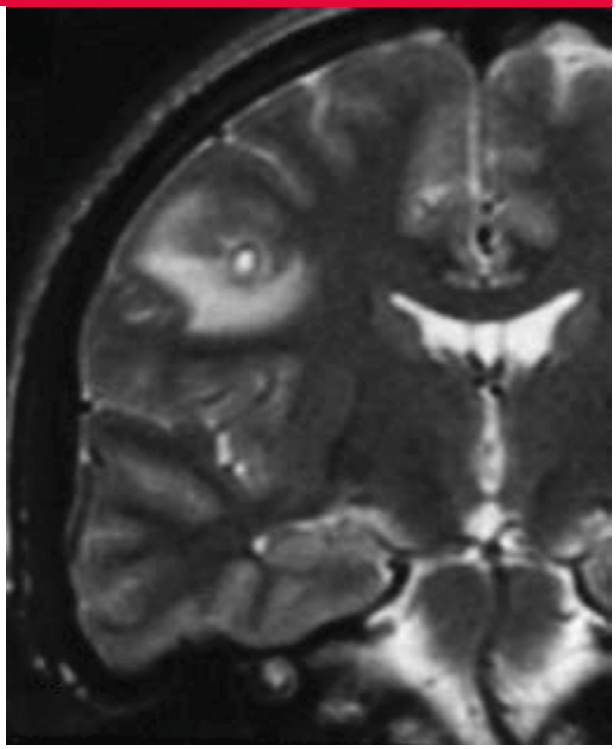


Photo 6. Cysticerques cérébraux
(Dr Enrique Palacios, Berwyn)



A - Cysticerques intra-cérébraux calcifiés, tomodensitométrie



B - Cysticerque cérébral avec réaction œdémateuse périphérique, IRM

Site de radiodiagnostic de l'US Army (http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter3/imaging2.htm)

2.4. Diagnostic

Seul le diagnostic de la cysticercose sous-cutanée est aisé : la découverte de nodules amène leur ponction ou leur exérèse, assurant ainsi un diagnostic de certitude. La découverte de calcifications punctiformes en « grain d'avoine » dans les masses musculaires ou le tissu sous-cutané (cuisse, bras ou tronc), sur des radiographies faiblement dosées, est quasi pathognomonique de la cysticercose (photo 4).

Pour les autres localisations (cérébrales et oculaires) la cysticercose sera évoquée d'abord sur des arguments cliniques et épidémiologiques. Une simple radiographie du crâne peut montrer des nodules centimétriques hyper-opaques correspondant à des lésions cérébrales calcifiées (photo 4).

La neuroradiologie numérique, TDM et surtout IRM, va identifier les lésions et déterminer leur nombre, leurs localisations ainsi que leur stade évolutif (vésicule jeune, forme dégénérescente avec œdème péri-lésionnel, forme ancienne calcifiée). L'IRM s'avère plus performante que la tomodensitométrie, surtout pour les localisations arachnoïdiennes ou intra-ventriculaires (photo 5).

L'hyperéosinophilie sanguine est classiquement observée pendant la phase d'invasion, et devient par la suite plus rare. Une éosinophilie rachidienne est présente en cas de lésions actives, surtout intra-ventriculaires ou arachnoïdiennes. Les immunodiagnostics de type ELISA ont une relativement bonne sensibilité en présence de cysticerques jeunes, mais des réactions croisées existent en cas d'hydatidose ainsi qu'avec certaines nématodoses. La confirmation d'une séropositivité par Western blot est donc indispensable. La positivité des immunodiagnostics effectués sur le LCR affirme une neurocysticercose.

2.5. Traitement (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Seules les formes symptomatiques doivent être traitées. L'albendazole (ABZ) et le praziquantel (PZQ) sont les médicaments de référence efficaces dans la neurocysticercose sur environ 80 % des cysticerques

intra-parenchymateux non calcifiés. Il semblerait que l'intérêt majeur du traitement antiparasitaire soit une moindre incidence des comitialités séquellaires. Le seul vrai consensus est de toujours associer une corticothérapie efficace (1 mg/kg de prednisone par jour) pendant au moins la première semaine du traitement antiparasitaire pour réduire l'inflammation péri-lésionnelle initiale et surtout éviter son aggravation en relation avec la lyse médicamenteuse des kystes. Le traitement antiparasitaire se justifie uniquement pour les formes kystiques viables ou celles en voie de dégénérescence mais pas pour les formes calcifiées. Le schéma thérapeutique est soit ABZ à la posologie de 15 mg/kg/jour pendant 15 jours, soit PZQ à la posologie de 50 mg/kg/jour pendant 15 jours ; l'association simultanée de l'ABZ et du PZQ semble donner de meilleurs résultats. En fonction de l'évolution clinique et radiologique, ce traitement anti-helminthique pourra être renouvelé à l'identique ou en changeant de molécule. En cas d'encéphalite secondaire à une infestation massive, seule la corticothérapie à forte dose est recommandée, les antiparasitaires étant alors contre indiqués.

Le traitement chirurgical est réservé aux cysticerques responsables d'hydrocéphalie par blocage intra-ventriculaire.

2.6. Prévention

La prophylaxie passe par des mesures d'hygiène générale et individuelle : l'installation de latrines ou de tout-à-l'égout et la non utilisation des matières fécales humaines comme engrais. La lutte contre l'infection des hôtes intermédiaires est aussi importante en incitant l'élevage des porcs en stabulation. La cuisson suffisante de la viande permettrait en théorie de stopper le cycle de cette parasitose mais cette mesure reste illusoire tant le changement de coutumes alimentaires est difficile.

3. Trichinellose

3.1. Épidémiologie

La trichinellose est une zoonose helminthique commune à l'homme et à de nombreux mammifères sauvages ou domestiques. Elle est causée par un nématode du genre *Trichinella* spp., genre qui comprend 8 espèces. *Trichinella spiralis* est l'espèce la plus largement impliquée en pathologie humaine car son cycle domestique comprend le porc et le cheval.

Cycle parasitaire : l'infestation se fait par ingestion de viande crue ou mal cuite d'omnivores comme les suidés (porc, sanglier, phacochère), de carnivores (félins) voire d'herbivores (cheval) contenant des larves enkystées. Libérées lors de la digestion, les larves pénètrent la paroi de l'iléon où elles se transforment en adultes qui restent sur place, dans la paroi. Après accouplement, les femelles fécondées (4 mm), ovovivipares, migrent vers les plaques de Peyer où elles pondent directement des larves. Par voie lymphatique, celles-ci gagnent la circulation générale qui les amène dans les muscles striés, à l'exclusion du myocarde. Chaque larve va pénétrer une fibre musculaire et s'y enkyster. Si ce muscle parasité est ingéré, les larves deviendront adultes dans l'intestin de ce nouvel hôte qui, quelques jours après le repas infestant, présentera à son tour des larves dans ses muscles. Ce cycle est réalisé dans la nature par carnivorisme entre les animaux, et l'Homme est donc une impasse parasitaire épidémiologique. Les larves enkystées peuvent survivre plusieurs années dans les muscles (jusqu'à 40 ans).

La trichinellose est une parasitose cosmopolite, étroitement liée aux habitudes alimentaires et au mode d'élevage du porc, principal réservoir. Les communautés de confession judaïque ou musulmane ne sont donc pas concernées ; la trichinellose est rare dans les pays islamisés. La zoonose est endémique, en de nombreuses régions du monde, notamment en Asie du Sud-Est et en Chine, zones où, du fait de l'absence d'études épidémiologiques, la prévalence de la parasitose humaine est inconnue. Quelques cas ont été décrits en Afrique de l'Est.

3.2. Physiopathologie

Chez l'homme, la trichinellose peut être divisée en deux phases. La première est entérique, elle n'est observée qu'en cas d'inoculum important et correspond à la phase de vie adulte du ver dans la paroi de l'iléon. Cette atteinte est responsable d'une augmentation du péristaltisme intestinal avec pour conséquence la diarrhée. La deuxième phase correspond à la migration larvaire, elle est responsable d'une réaction systémique biologique et clinique. On observe une infiltration cellulaire inflammatoire avec une forte proportion de poly-

nucléaires éosinophilies centrée autour des larves présentes dans les muscles. Ce processus inflammatoire est associé à un phénomène de vascularite et de microthromboses intra-vasculaires largement impliqués dans la symptomatologie observée au cours de la trichinellose. L'intensité des symptômes est globalement proportionnelle à la charge parasitaire.

3.3. Clinique

L'intensité des manifestations cliniques est très variable, allant d'une affection pauci-symptomatique à des formes graves. Il semble qu'elle soit fonction du nombre de larves ingérées. Dans la forme typique, l'incubation, en principe silencieuse, dure de 7 à 15 jours après absorption de la viande contaminée. Durant cette période, le patient peut cependant présenter des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales), parfois importants. La phase patente, dite de migration larvaire, se présente comme un syndrome grippal plus ou moins marqué associant une fièvre, qui va rapidement s'élever, des myalgies diffuses parfois intenses, et des œdèmes de la face. Ces trois signes constituent un trépied caractéristique de la trichinellose.

Cette phase peut durer trois semaines, au bout de laquelle débute l'enkystement des larves dans les muscles. L'altération de l'état général, avec une asthénie majeure, persiste, la fièvre peut rester élevée, et les myalgies demeurent présentes et sont parfois invalidantes. De façon exceptionnelle, des complications à type d'encéphalite ou de myocardite surviennent et peuvent être fatales. L'ensemble des symptômes va s'atténuer lentement. La guérison spontanée ne s'obtiendra que tardivement. L'asthénie et les myalgies peuvent persister pendant des mois, voire des années.

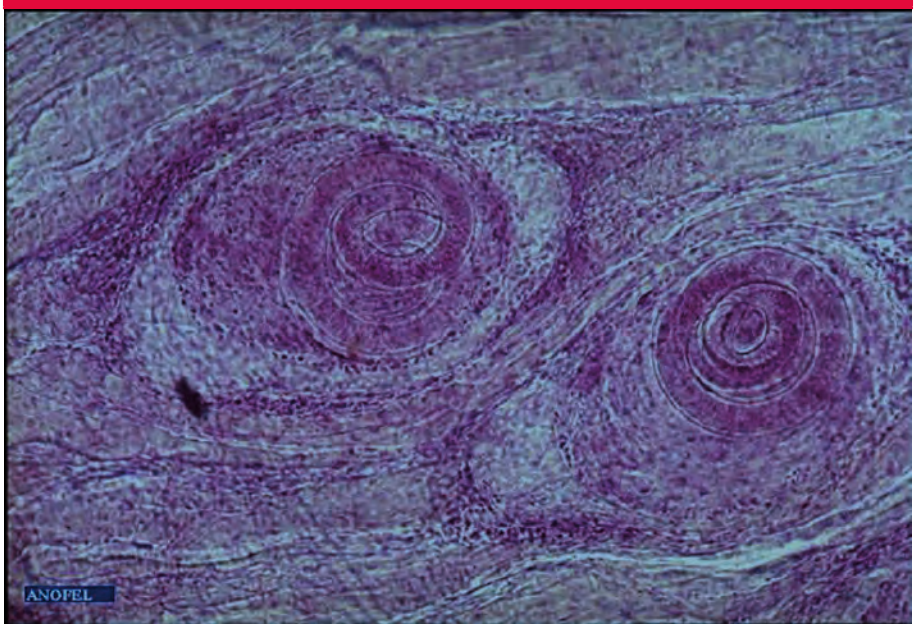
3.4. Diagnostic

Le diagnostic de trichinellose ne se fait souvent que sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les tests sérologiques spécifiques ne se positivent que très tardivement, de 3 à 4 semaines après l'apparition des premiers symptômes, et l'imagerie n'est d'aucune utilité. L'interrogatoire épidémiologique est essentiel : il recherchera la notion d'un repas infectant, et la survenue éventuelle d'une épidémie communautaire.

La biologie non spécifique retrouve une hyperéosinophilie sanguine, parfois élevée, et dans environ 75 % des cas, une augmentation de l'enzymologie musculaire (créatine-phosphokinase).

Le diagnostic de certitude pourra être établi, à partir de la troisième semaine d'évolution, par la positivité de l'immunodiagnostic par ELISA et/ou Western blot et la découverte de larves dans une biopsie musculaire (photo 7). Cette dernière méthode invasive n'est cependant que très rarement indiquée.

Photo 7. Larves de trichine intramusculaire (X10)
(Parasitologie, Faculté de Médecine de Necker, Paris)



3.5. Traitement

Le traitement étiologique semble d'autant plus efficace qu'il est précocement institué, car les antihelminthiques sont probablement peu actifs dès lors que les larves sont enkystées dans les muscles. Etant donné que le diagnostic de la trichinellose se fait rarement avant le stade de l'invasion musculaire, la pertinence du traitement étiologique semble donc incertaine. On utilise l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour en deux prises au moment des repas pendant 8 ou 15 jours, ou le mébendazole à 25 mg/kg/jour en deux ou trois prises pendant 15 jours.

La corticothérapie par 0,5 à 1 mg/kg de prednisone est un traitement symptomatique très efficace quel que soit le stade de l'infection. Il sera prescrit pour une durée de 10 à 15 jours en général. L'association avec un traitement antihelminthique précoce raccourcit indubitablement l'évolution de la maladie, et semble éviter la survenue de complications graves.

Même précocement et correctement traités, certains patients peuvent présenter des séquelles à type de myalgies plus ou moins importantes, pouvant perdurer des mois, voire des années.

3.6. Prévention

Empêcher la poursuite du cycle parasitaire chez les animaux de boucherie est une mesure de prévention essentielle. Elle se fait en éliminant la présence des rongeurs (rats) des lieux d'élevage et en contrôlant l'alimentation des animaux.

La mesure de prévention la plus efficace, valable à la fois pour les animaux sauvages et de boucherie, est l'assainissement de la viande possiblement infectée. La cuisson à 70 °C pendant plus de 3 minutes stérilise la viande ; par contre, la congélation, - 15 °C pendant 3 semaines, ne semble efficace que pour la viande de porc infectée par *T. spiralis*.

4. Toxocarose

4.1. Épidémiologie

La toxocarose est une helminthose due à la migration erratique chez l'homme de larves de l'ascaris du chien, *Toxocara canis* ou de celui du chat, *Toxocara cati*.

Les adultes de *T. canis* vivent dans l'intestin grêle des jeunes chiens. Les œufs sont éliminés dans les déjections, s'embryonnent et résistent très longtemps dans le sol. Ingérés par l'homme, les œufs libèrent dans l'intestin les larves qui traversent la paroi intestinale et migrent vers le foie, puis les poumons, et de là dans tout l'organisme sans jamais devenir adultes. L'enfant est particulièrement exposé du fait de ses comportements (main-bouche), de ses jeux sur des sols pouvant être souillés par les déjections de chien ou de chat, ainsi que des contacts avec ces animaux. Les inoculums sont alors souvent importants, et la toxocarose de l'enfant peut se traduire par un syndrome de *larva migrans* viscérale. L'adulte se contamine plus classiquement par ingestion de crudités souillées ou par contact direct avec les petits carnivores de compagnie. Les larves peuvent rester vivantes plusieurs mois et migrer dans l'organisme avant d'être détruites par le système immunitaire de l'hôte.

La toxocarose est une parasitose cosmopolite en raison de la fréquence de l'ascaridiose chez les chiots (100 %) et chez les chatons (jusqu'à 80 %). La séroprévalence chez l'Homme varie de 5 % (zones urbaines) à 40 % (zones rurales) dans les pays développés, alors que dans les régions tropicales elle dépasse souvent 70 %.

4.2. Physiopathologie

Une partie de la physiopathologie s'explique par la réaction inflammatoire survenant au cours de la migration tissulaire de la larve. De plus, ces larves peuvent rester en état de vie ralentie des mois tout en produisant de grande quantité d'antigènes excrétant sécrétant, hautement allergènes, responsables de phénomènes allergisants d'autant plus importants que le patient est atopique.

4.3. Clinique

Lors d'infestations massives, principalement observées chez les enfants, le tableau clinique est évocateur et correspond au syndrome de *larva migrans* viscérale. Au début de la migration larvaire, surviennent une fièvre en général modérée, des arthralgies, de la diarrhée, des nausées, un amaigrissement et une asthénie. Des signes allergiques cutanés (rash polymorphe prurigineux, urticaire) ou respiratoires (toux quinteuse, dyspnée asthmatiforme, syndrome de Löffler) peuvent attirer l'attention alors que se constitue une hépatomégalie.

L'apparition de signes neurologiques, en particulier une épilepsie, est rare. L'atteinte oculaire, sous forme d'une amputation brutale unilatérale du champ visuel et de la découverte au fond d'œil d'un granulome et/ou d'une uvéite, reste la complication la plus fréquente et la plus sérieuse. Ces atteintes sont directement liées à la migration d'une larve dans le tissu cérébral ou l'œil. Il faut cependant noter que la majorité des atteintes oculaires ou neurologiques est primitive, sans association avec une parasitose généralisée (voir le chapitre « Infections oculaires »).

La rareté des formes cliniques décrites ci-dessus comparée aux taux élevés de séroprévalence démontre que la plupart du temps l'infection par les larves de *Toxocara* sp. est peu ou pas symptomatique. Lorsqu'ils existent, ces symptômes sont non spécifiques (asthénie, symptomatologie d'allergie, douleurs abdominales) et, en l'absence de réalisation d'un test sérologique spécifique, le diagnostic n'est pas fait.

Le pronostic est habituellement bénin mais l'évolution peut être traînante, s'étalant sur des mois. Cette chronicité est souvent due d'ailleurs à des réinfestations itératives.

4.4. Diagnostic

Le diagnostic de certitude de la toxocarose est en principe immunologique. Le test de référence est l'ELISA, mais il peut être faussement positivé par une autre helminthose à nématodes, strongyloïdose (anguillulose) notamment. Une confirmation par la technique de Western-blot est donc obligatoire. Par ailleurs, la grande majorité des séropositivités détectées, par exemple lors des enquêtes de séroprévalence, sont résiduelles et proviennent d'infestations spontanément guéries.

La présence simultanée d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une augmentation du taux des IgE totales est donc requise pour qu'une séropositivité puisse être attribuée à une infection active. L'hyperéosinophilie peut être massive lors d'un syndrome de *larva migrans* viscérale, au cours duquel elle est souvent supérieure à 20 000 éosinophiles/µL (20 giga/L).

4.5. Traitement

La majorité des cas de toxocarose ne requiert aucune thérapeutique étiologique médicamenteuse, les seules formes symptomatiques devant être traitées. L'identification puis l'élimination des facteurs de risque, suite à un interrogatoire épidémiologique soigneux, empêchent les surinfections.

Les médicaments utilisables dans le traitement de la toxocarose sont :
- la diéthylcarbamazine (DEC), 6 mg/kg par jour pendant 21 jours ;
- l'albendazole (ABZ), 10-15 mg/kg par jour pendant 15 jours.

La DEC est le médicament le plus efficace, mais sa médiocre tolérance lui fait souvent préférer l'ABZ.

En cas d'atteinte cérébrale ou oculaire, le traitement de première intention est la corticothérapie seule, à la posologie de 1 mg/kg/jour de prednisone pendant 30 jours. Dans un second temps, si nécessaire, un traitement antihelminthique pourra être proposé. Une association éventuelle avec une deuxième cure de corticoïdes ne peut se faire qu'avec l'ABZ, l'action de la DEC étant inhibée par ces molécules.

4.6. Prévention

La prévention de la toxocarose passe par des règles d'hygiène individuelle. Il faut éviter la promiscuité avec les chiens et les chats (surtout les jeunes animaux) et éviter l'ingestion de légumes ou de fruits crus susceptibles d'être souillés par des déjections de chiens ou de chats. Leur nettoyage, même poussé, ne permet pas la décontamination. En effet, les œufs sont très adhérents et seule la cuisson permet leur destruction.

La vermifugation systématique des chiens et des chats deux fois par an est conseillée.

5. Angiostrongylose

5.1. Épidémiologie

Les nématodes du genre *Angiostrongylus* comptent plus d'une vingtaine d'espèces. Deux peuvent être pathogènes pour l'homme en étant à l'origine d'impasses parasitaires.

- *Angiostrongylus cantonensis* est l'agent de l'angiostrongylose neurologique, cause principale de la méningite à éosinophiles.

  Ce parasite filiforme de 20 à 25 mm de long vit au stade adulte dans les artères pulmonaires du rat. Ses œufs éclosent *in situ*, donnant des larves qui passent la barrière alvéolo-capillaire et remontent la trachée, puis sont dégluties et éliminées dans le milieu extérieur par les fèces. Ces larves poursuivent leur cycle évolutif chez les mollusques gastéropodes qui représentent l'hôte intermédiaire. Elles passent ensuite chez leurs prédateurs (crustacés, poissons, batraciens et serpents de mer), qui sont des hôtes d'attente ou hôtes paraténiques : les larves ne s'y développent plus, et sont en attente de passer chez l'hôte définitif. Le cycle se referme lorsque le rat se nourrit d'un hôte intermédiaire ou d'un hôte paraténique. L'Homme s'infeste en mangeant, crus ou peu cuits, des mollusques, des crustacés, des poissons ou des serpents porteurs de larves d'*A. cantonensis*. Les enfants sont plus souvent touchés que les adules. Ces larves vont gagner le SNC et provoquer une symptomatologie neurologique. L'angiostrongylose à *A. cantonensis* est endémique en Asie du Sud Est. Elle est présente en Océanie, dans les îles de l'Océan Indien et du Pacifique ainsi que dans les Caraïbes. Quelques cas ont été décrits en Afrique (Côte d'Ivoire, Nigeria et Egypte).

- *Angiostrongylus costaricensis* est l'agent de l'angiostrongylose abdominale. L'hôte définitif est toujours le rat mais le ver adulte réside dans les artères mésentériques. Les œufs sont également émis *in situ*, et les larves traversent la paroi intestinale avant de se retrouver dans le milieu extérieur. Les hôtes intermédiaires sont des gastéropodes, mais il ne semble pas exister ici d'hôte paraténique. L'Homme s'infecte en mangeant des gastéropodes crus ou peu cuits, ou des végétaux souillés par la bave de ces mollusques, qui peut contenir des larves du parasite. Chez l'Homme, les larves vont gagner la microcirculation artérielle du tube digestif, y devenir adultes et pondre des œufs. Ceux-ci, ainsi que les larves qui en sont issues, restent bloqués dans la paroi intestinale où ils peuvent induire des phénomènes nécrotiques. L'angiostrongylose abdominale est endémique au Costa Rica et en Amérique centrale, mais des cas ont été rapportés des Etats Unis à l'Argentine, dans quelques îles des Caraïbes ainsi qu'en République Démocratique du Congo.

5.2. Physiopathologie

Pour *A. cantonensis,* on observe un œdème des méninges associé à des microhémorragies et une infiltration à polynucléaires éosinophiles. Lorsque la larve meurt, il se forme autour d'elle un granulome à éosinophiles et gigantocellulaire, responsable des lésions tissulaires.

Pour *A. costaricensis,* l'atteinte digestive correspond à un épaississement de la paroi intestinale qui est infiltrée de granulomes à éosinophiles et gigantocellulaires centrés par les œufs ou les parasites.

5.3. Clinique

5.3.1. Angiostrongylose neurologique

La durée de l'incubation est d'environ 2 semaines, et le tableau le plus fréquent est celui d'une méningite ou d'une méningo-encéphalite aigüe ou subaiguë. Les symptômes les plus fréquemment observés sont des céphalées, une raideur nucale, des paresthésies, des vomissements et une fièvre modérée. Généralement, la guérison survient spontanément en 2 à 3 semaines. Des formes graves peuvent être observées, surtout chez les enfants, pouvant aboutir au décès ou à des séquelles neurologiques importantes.

5.3.2. Angiostrongylose abdominale

Classiquement, l'infection est peu ou pas symptomatique, se traduisant par des douleurs abdominales vagues. Des formes plus sévères ont été décrites, incluant des douleurs intenses en rapport avec une iléo-colite pouvant se compliquer de péritonite, d'occlusion ou d'hémorragie digestive.

5.4. Diagnostic

Le diagnostic de ces deux helminthoses est difficile. La clinique, l'imagerie et la biologie n'ont rien de spécifique et il n'existe pas de test immunodiagnostique commercialisé. Les données épidémiologiques (séjour en zone d'endémie et prise de risque alimentaire), la présence de symptômes neurologiques ou digestifs et la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine associée peuvent orienter vers le diagnostic.

Dans l'angiostrongylose neurologique, on retrouve classiquement une éosinophilie méningée. L'imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou IRM) n'est pas très contributive, car il y a peu ou pas de lésions focales et les anomalies éventuellement observées ne sont pas spécifiques. Ces examens sont cependant utiles pour le diagnostic différentiel avec les autres atteintes parasitaires du système nerveux central (cysticercose, gnathostomose, paragonimose, schistosomose).

Dans l'angiostrongylose digestive, la biopsie intestinale montrera une infiltration par des éosinophiles, et l'examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse retrouvera le ver adulte et/ou ses propagules, larves ou œufs.

5.5. Traitement

Bien que la plupart des antihelminthiques n'aient pas fait la preuve de leur efficacité, il est généralement admis de traiter l'angiostrongylose par l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour pendant 15 jours. Dans l'angiostrongylose à *A. cantonensis*, le traitement étiologique est associé à une corticothérapie de 1 mg/kg/jour pendant 15 jours. Dans les formes compliquées de l'angiostrongylose digestive, l'exérèse chirurgicale du segment atteint est souvent nécessaire.

5.6. Prévention

Le lavage des légumes et des mains permet d'éviter l'ingestion des larves d'*A. costaricencis* contenues dans les petits gastéropodes ou leur mucus. La prévention concernant *A. cantonensis* est plus difficile dans la mesure où il s'agit de changer d'habitude alimentaire en évitant l'ingestion crue des divers hôtes, principalement les crustacés, gastéropodes, batraciens et poissons des zones d'endémie.

6. Gnathostomose

6.1. Épidémiologie

La gnathostomose humaine est due à la migration de la larve d'un nématode du genre *Gnathostoma*. Ce genre comprend 12 espèces, dont la plus importante en pathologie humaine est *G. spinigerum*. Les hôtes définitifs sont les canidés, les félidés sauvages et domestiques ainsi que les suidés. Ils hébergent le parasite au niveau de l'estomac, et rejettent les œufs dans le milieu extérieur. Si ceux-ci se retrouvent dans l'eau, ils libèrent des larves qui iront parasiter de petits crustacés d'eau douce, les Cyclops (premier hôte intermédiaire). Les poissons et les batraciens qui se nourrissent de Cyclops sont les deuxièmes hôtes intermédiaires. Leurs prédateurs, oiseaux, reptiles, petits mammifères, s'infestent mais ne sont que des hôtes paraténiques, chez lesquels les larves de *Gnathostoma* sp. ne vont plus évoluer. L'Homme se contamine en ingérant un hôte infesté, intermédiaire ou paraténique. La larve (10 à 12 mm) est en impasse parasitaire dans l'organisme humain. Le site de migration le plus fréquent est le tissu sous-cutané, mais la larve est susceptible aussi de se retrouver dans les organes profonds, en particulier le système nerveux central, pouvant alors induire des complications graves. La gnathostomose humaine est endémique au Japon, en Asie du Sud-Est et en Amérique latine, du Mexique au Pérou. Quelques cas ont été rapportés en Afrique (Zambie et Botswana).

6.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la gnathostomose serait due à un effet combiné de dommages mécaniques, dus à la migration larvaire, et biologiques, dus aux produits d'excrétions/sécrétions du parasite, le tout se matérialisant par un sillon hémorragique sur le trajet de migration de la larve dans les différents organes. Comme pour la plupart des helminthiases, la réponse immunologique de l'hôte participe aussi à la physiopathologie de cette parasitose.

6.3. Clinique

Dans un premier temps, lors de la migration de la larve hors du tube digestif, des symptômes non spécifiques peuvent apparaitre : fièvre, urticaire, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

La clinique va ensuite être fonction de la localisation larvaire : tissu sous-cutané, organes profonds ou SNC sont les plus fréquents, mais d'autres organes peuvent être touchés, notamment les poumons ou les yeux.

L'atteinte sous-cutanée est de loin la plus fréquente. Elle apparaît 4 à 5 semaines après la contamination et se traduit par un œdème migrateur intermittent qui touche surtout le tronc et les membres supérieurs. De taille variable, cet œdème peut être prurigineux, douloureux ou érythémateux. Sans traitement, l'intensité des manifestations s'atténue progressivement mais peut persister pendant 10 à 12 ans. Dans certains cas, on observe un syndrome de *larva migrans* cutanée (sillon serpigineux mobile)

L'atteinte cérébrale fait toute la gravité de la gnathostomose. Les formes cliniques les plus fréquentes sont une radiculomyélite, une radiculomyéloencéphalite, une méningite à éosinophiles ou une hémorragie sub-arachnoïdienne. La séquence classique commence par une violente douleur radiculaire ou une céphalée intense, suivie de la paralysie d'un membre ou d'une des paires crâniennes. Ces symptômes sont directement liés à la migration de la larve. Le décès peut survenir en cas de localisation larvaire dans une structure vitale du SNC.

6.4. Diagnostic

La triade « œdème cutané migrateur, hyperéosinophilie sanguine et exposition au risque alimentaire » est très évocatrice de la gnathostomose. La certitude diagnostique repose sur la découverte et l'identification du parasite, réalisées dans certaines formes cutanées grâce à la biopsie-exérèse de la lésion dermatologique.

Dans les formes cérébrales, il existe souvent une éosinophilie rachidienne et l'imagerie numérique, en particulier l'IRM, peut être contributive, notamment dans les atteintes médullaires.

Pour l'immunodiagnostic, les techniques ELISA posent le problème de faux positifs par réaction croisée vis-à-vis de bon nombre de nématodes. Par contre, un Western blot détectant les anticorps dirigés contre une fraction antigènique de 24 kDa semble performant. Le test est réalisé à la Mahidol University de Bangkok ou à l'Institut Suisse de Médecine Tropicale à Bâle.

6.5. Traitement

Dans les formes cutanées, l'albendazole à la posologie de 15 mg/kg/jour en deux prises pendant 21 jours est le traitement de référence. L'ivermectine à la posologie de 0,2 mg/kg en 1 prise semble aussi efficace. Quel que soit l'antihelminthique utilisé, une deuxième cure est souvent nécessaire.

Pour les formes cérébrales, l'utilité des traitements antihelminthiques reste discutée, et la prescription d'une corticothérapie à une posologie efficace (1 mg/kg) semble opportune.

6.6. Prévention

La seule façon de prévenir cette parasitose est d'éviter de manger cru ou peu cuit les animaux hôtes intermédiaires ou paraténiques.

7. Autres migrations larvaires et impasses parasitaires

7.1. Syndrome de *larva migrans* cutanée ou larbish

Le larbish (« creeping eruption ») est une *larva migrans* cutanée due à la migration dans la peau de larves d'ankylostomidés parasitant à l'état adulte les canidés ou les félidés.

- **Épidémiologie :** les œufs émis dans les fèces des hôtes définitifs requièrent un environnement favorable, humide et chaud, pour s'embryonner. Une fois éclos, ils libèrent des larves infestantes qui pénètrent l'organisme humain par voie transcutanée, au niveau des points de contact avec le sol. Cette helminthose est fréquemment contractée sur les plages de la plupart des pays tropicaux.
- **Clinique :** les sièges de prédilection du larbish sont les pieds et les fesses. Le passage dans la peau d'une ou de plusieurs larves provoque en un à deux jours l'apparition de papules érythémato-prurigineuses, puis

commence la migration larvaire dans la couche malpighienne (photo 8). Le trajet de la larve apparaît sur la peau comme un fin cordon serpigineux, extrêmement prurigineux, qui progresse de quelques mm par jour et se parsème parfois de lésions vésiculo-bulleuses ou devient eczématisé. La surinfection du trajet par des bactéries pyogènes, suite au prurit, est fréquente. La guérison spontanée demande quelques semaines à quelques mois.

- **Diagnostic :** il est exclusivement clinique et ne pose aucune difficulté. Les lésions doivent cependant être distinguées de celles de la *larva currens* strongyloïdienne, qui a l'aspect d'un cordon linéaire plus fin et plus profond, de progression bien plus rapide (quelques centimètres par heure), et qui siège généralement sur les flancs, l'abdomen ou les fesses. Elle est due à la migration sous-cutanée de larves d'anguillule.
- **Traitement :** le larbish doit être traité par l'ivermectine, à la dose de 0,2 mg/kg en une prise unique. Le prurit doit disparaître en moins d'une semaine ; dans le cas contraire, une deuxième cure est nécessaire. Les lésions mettent des semaines à s'effacer.

Photo 8. Larva migrans cutanée, forme bulleuse plante



7.2. Autres

D'autres helminthes sont responsables de migrations larvaires et d'impasses parasitaires chez l'Homme. Certaines de ces parasitoses se rencontrent en zone tropicale.

Cénurose : elle est due à la larve d'un ténia du chien (*Tænia multiceps*). La contamination se fait par ingestion d'embryophores, suite à des défauts d'hygiène. La plupart des cas ont été rapportés en Afrique, en Europe et en Amérique du Nord. Les lésions kystiques sont sous-cutanées, plus rarement cérébrales, plutôt uniques, et progressivement expansives.

Sparganose : elle est causée par la larve d'un cestode, proche du genre *Diphyllobothrium* (bothriocéphale), parasite à l'état adulte des canidés et félidés. La contamination provient de l'ingestion d'hôtes intermédiaires crus (cyclops, batraciens, reptiles ou petits mammifères). La plupart des cas ont été observés en Asie du Sud Est, en Afrique et en Amérique du Sud. Les lésions sont le plus souvent sous-cutanées et migratrices, plus rarement cérébrales.

Distomatoses

Les distomatoses sont des anthropozoonoses dues à des trématodes au cycle évolutif complexe dans lequel l'homme pénètre accidentellement. Il s'agit d'un problème majeur de santé animale dans le monde et d'un défi pour la santé humaine dans certaines zones hyperendémiques d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-Est.

Selon le tropisme des parasites qui détermine leur pathogénicité, on distingue les distomatoses hépatiques, intestinales et pulmonaires. Leur répartition géographique dépend de la répartition des hôtes définitifs animaux, se limitant parfois à une zone limitée.

1. Distomatoses hépatiques

1.1. Fascioloses ou grandes douves du foie

1.1.1. Cycle épidémiologique

Les fascioloses sont observées chez l'animal et chez l'homme dans la majorité des régions d'élevage de bétail. Elles sont dues à deux espèces : *Fasciola hepatica* ou grande douve (2-4 cm de long) et *F. gigantica* ou douve géante (6-7 cm de long). Les fascioloses sont observées sur tous les continents, atteignant plus de 50 pays dans le monde et affectant plus de 17 millions de personnes. Elles sont hyperendémiques dans les régions andines, notamment au Pérou et en Bolivie. *Fasciola hepatica* est surtout présente en Europe de l'Ouest, en Asie du sud et autour de la Mer caspienne, mais on l'observe avec une prévalence animale et humaine moindre dans les autres régions d'Europe, en Asie, en Amérique, en Afrique et en Océanie. *F. gigantica* est présente en Asie et constitue l'espèce prédominante en Afrique, sévissant à l'état endémique dans le centre et l'est du continent.

Les hôtes définitifs herbivores (bovins, ovins, caprins et parfois camélidés) hébergent les douves adultes dans leurs voies biliaires. Les nombreux œufs pondus sont rejetés dans les fécès. Ils s'embryonnent dans une eau douce pour libérer un miracidium qui va coloniser l'hôte intermédiaire, un mollusque dénommé limnée. Après une phase de transformation et de multiplication, des cercaires quittent le mollusque et s'enkystent sous forme de métacercaire infestante. Le bétail et, accidentellement, l'homme s'infectent en ingérant un végétal ou de l'eau contaminés ; l'utilisation d'engrais animal est un facteur favorisant. Le rôle contaminant de divers végétaux, notamment de salades, est démontré, celui du khât mâché tient sans doute un rôle non négligeable dans la prévalence dans certains pays de la Corne d'Afrique et de la péninsule arabique. Après digestion de l'enveloppe kystique, le parasite franchit activement la paroi intestinale, le péritoine et la capsule hépatique pour atteindre les canaux biliaires où il devient adulte en 3 à 4 mois.

1.1.2. Physiopathologie

Le pouvoir pathogène, plus marqué pour *F. gigantica*, se traduit en phase d'invasion par une hépatite avec périhépatite et des manifestations allergiques générales, puis en phase d'état, par une obstruction des voies biliaires par les douves adultes.

1.1.3. Clinique

Une à 4 semaines après la contamination, la phase d'invasion se traduit typiquement par une fièvre élevée irrégulière et mal tolérée, une hépatomégalie modérée régulière et douloureuse, et parfois une splénomégalie modérée, des manifestations allergiques cutanées (urticaire, œdème de Quincke, exanthème) ou respiratoires (toux). Cette phase est souvent inapparente. Elle est parfois trompeuse avec des manifestations extra-hépatiques au premier plan : syndrome de Löffler, voire myocardite ou encéphalite. D'exceptionnelles migrations parasitaires ectopiques sont possibles à type de nodules sous-cutanés, de pharyngite ulcéreuse (« halzoun»)… Le diagnostic de la phase d'invasion n'est pas facile. En parallèle du tableau clinique d'allure allergique, il existe toujours une hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1 000/mm^3, non spécifique mais évocatrice quand le taux des éosinophiles dépasse 40 % des leucocytes ; son évolution se fait selon la courbe de Lavier. Les perturbations hépatiques modérées et le syndrome inflammatoire manquent de valeur d'orientation, mais l'association cholestase avec parfois ictère et hyperéosinophilie doit suggérer le diagnostic, *a fortiori* en zone

d'endémie et/ou chez un consommateur de khat. L'échographie est peu contributive au stade d'invasion, ne montrant qu'une hépatomégalie inconstante. La recherche des œufs dans les selles est négative jusqu'au 3e mois. A ce stade, seule la réalisation d'une sérologie par méthode quantitative ou semi-quantitative permet d'affirmer le diagnostic en détectant les anticorps qui apparaissent quelques semaines après la contamination. En l'absence de sérologie, l'hypothèse diagnostique est confortée par l'amélioration clinique et biologique après traitement présomptif.

La phase d'état survient 3 à 6 mois plus tard sous forme de fièvre isolée avec ou non, cholestase ictérique, d'hépatalgie, de colique biliaire, de tableau d'angiocholite ou de cholécystite aiguë. Une évolution prolongée peut aboutir en quelques années à une cholangite sévère avec cirrhose biliaire secondaire, voire la survenue d'un cholangiocarcinome. À la phase d'état, l'hyperéosinophilie est inconstante, oscillant autour de 5-10 % du taux des leucocytes. Une cholestase est possible de même qu'une anémie microcytaire carentielle ou inflammatoire. L'échographie peut montrer une dilatation des voies biliaires extra- et intra-hépatiques comportant des images additionnelles échogènes correspondant aux douves adultes. Le diagnostic de la phase d'état repose sur la mise en évidence des œufs de douve dans les selles, dans le liquide duodénal obtenu par tubage ; la répétition des recherches vise à compenser l'excrétion ovulaire faible et inconstante dans les selles. Parfois, le diagnostic est affirmé par la découverte per-opératoire de douves adultes lors d'une intervention chirurgicale indiquée pour une pathologie biliaire aiguë présumée d'origine lithiasique. La sérologie est toujours positive à ce stade.

1.1.4. Traitement (voir le chapitre « Antiparasitaires »)

Le traitement de référence de la fasciolose hépatique consiste en une unique prise orale de 10 mg/kg de triclabendazole mais ce médicament n'est souvent disponible que dans sa présentation vétérinaire destinée au bétail. Ce traitement est en règle bien toléré et efficace chez l'homme. Le praziquantel est une alternative en cure unique de 75 mg/kg/j en trois prises pendant une semaine au moins, de même que le bithionol en cure de 30 à 50 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines.

1.1.5. Prévention

La prévention des fascioloses passe par le déparasitage prophylactique des troupeaux par le triclabendazole, par le contrôle sanitaire du réseau d'eau des exploitations agricoles et par l'éviction de la consommation de salades crues et du khat. À l'exception de la cuisson, aucune mesure de décontamination des végétaux n'est efficace pour détruire les métacercaires.

1.2. Autres distomatoses hépato-biliaires ou petites douves du foie

Il s'agit de la clonorchiase, due à *Clonorchis sinensis*, et de l'opistorchiase, due à *Opisthorchis viverrini* ou à *Opisthorchis felineus*. Leur importance épidémiologique est bien moindre que celle des fascioloses puisqu'elles sont essentiellement inféodées à l'Asie du Sud-Est où elles sont hyperendémiques dans certaines zones (jusqu'à 80 % de la population est infectée). *O. viverrini* (principal réservoir : homme) est endémique au Laos, en Thaïlande (nord-est) et au Cambodge tandis qu'*O. felineus* (principal réservoir : chat) est présent en Europe, en Russie et en Asie.

Ces distomatoses sont également des anthropozoonoses à cycle complexe où l'homme s'infecte en ingérant des poissons crus ou insuffisamment cuits ou macérés et porteurs de métacercaires. Après ingestion, les larves se désenkystent au niveau duodénal pour devenir des douves adultes qui remontent directement les voies biliaires jusqu'aux canaux biliaires. La ponte débute un mois après la contamination et les œufs sont émis avec les selles avec possible contamination de l'eau douce. Les œufs embryonnés sont alors ingérés par les mollusques, qui libéreront plus tard des cercaires libres dans l'eau douce. Ces cercaires iront s'enkyster sur le revêtement ou la chair de poissons d'eau douce que l'homme peut ingérer avec risque d'infection en l'absence d'une cuisson adéquate.

Les manifestations cliniques causées par ces petites douves du foie sont identiques et comparables à celles des fascioloses. La première phase, correspondant à la migration larvaire, est le plus souvent asymptomatique, accompagnée d'une hyperéosinophilie sanguine, mais des manifestations allergiques précoces peuvent se voir : urticaire… À la phase d'état, le tableau clinique découle des conséquences mécaniques et inflammatoires de la présence des douves adultes dans les voies biliaires : colique hépatique, angiocholite, pancréatite, cholestase chronique, polype biliaire, cirrhose biliaire secondaire, cholangite sclérosante, cancer des voies biliaires. Le constat d'une telle anomalie des voies bilaires en zone d'endémie ou chez un migrant

doit faire évoquer ce diagnostic. La confirmation à ce stade s'appuie sur la présence d'œufs dans les selles, voire dans le liquide biliaire obtenu par voie endoscopique. La sérologie est positive à ce stade. Le traitement consiste en la prise de praziquantel à doses élevées : 75 mg/kg en une ou trois prises sur une seule journée.

La dicrocoeliose, due à *Dicrocoelium dendriticum*, est une distomatose hépatobiliaire animale, touchant les herbivores qui ingèrent des fourmis porteuses de métacercaires en Asie, Afrique et Europe. Elle est exceptionnellement pathogène chez l'homme, mais on peut identifier des œufs en transit intestinal chez des personnes ayant consommé des foies de mouton ou de bœuf infectés.

2. Distomatoses intestinales

2.1. Épidémiologie

Les douves intestinales infectent l'homme, certains animaux domestiques (porc, chat, chien) et quelques oiseaux aquatiques. Ces anthropozoonoses de transmission alimentaire sévissent majoritairement sur le continent asiatique et en Afrique méditerranéenne. *Fasciolopsis buskii* est présent en Inde, dans le sud-est asiatique et en Chine ; *Heterophyes heterophyes* est également présent dans ces régions, en Egypte et au Proche-Orient ; *Metagonimus yokogawai* est endémique dans plusieurs pays asiatiques (Japon, Corée, Chine) et également présent en Russie et dans les Balkans.

Après excrétion par les hôtes définitifs (mammifères carnivores, Homme ou oiseaux), le cycle aquatique implique deux hôtes intermédiaires successifs : un mollusque et un poisson ou une châtaigne d'eau douce (*F. buskii*). L'Homme se contamine en les mangeant trop peu cuits.

2.2. Physiopathologie

Après une phase d'invasion asymptomatique de 3 semaines, les douves adultes siègent en position intestinale dans le grêle, pondent des œufs et meurent au bout de deux mois. Le pouvoir pathogène se limite à des lésions pariétales inflammatoires dépendantes du degré d'infestation.

2.3. Clinique

Ces distomatoses intestinales sont souvent asymptomatiques. Une infestation massive induit parfois une diarrhée fécale se majorant rapidement avec installation de nausées, de douleurs abdominales et d'un amaigrissement. Des atteintes myocardiques et cérébrales par embolisation ovulaire ont été rapportées. Une hyperéosinophilie sanguine est inconstante, et alors modérée du fait du caractère intraluminal des parasites. Les formes sévères s'accompagnent de signes biologiques de déshydratation et de malabsorption.

2.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des œufs dans les selles.

2.5. Traitement

Le niclosamide est efficace en cure courte (2 cp mâchés à jeun, suivi de 2 autres une heure plus tard), tout comme le praziquantel à la dose de 40 mg/kg en une seule prise.

2.6. Prévention

La cuisson prolongée des poissons suffit à détruire les métacercaires infestantes.

3. Distomatoses pulmonaires ou paragonimoses

3.1. Épidémiologie

Les distomatoses pulmonaires sont des affections rares. *Paragonimus westermani* est la plus fréquente, sévissant surtout dans l'est du continent asiatique, tandis qu'en Afrique, la principale espèce est *P. africanus*, inféodée à certains pays du golfe de Guinée et d'Afrique équatoriale. D'autres espèces, mineures, sont parfois impliquées en pathologie humaine.

Les hôtes définitifs de *Paragonimus* spp. sont les chiens, les chats et divers carnivores. Les œufs sont émis dans les crachats et les selles. Leur éclosion libère des larves qui pénètrent chez l'hôte intermédiaire, un mollusque d'eau douce où s'effectue la transformation en cercaires. L'homme se contamine par l'ingestion de crustacés d'eau douce infestés, crus ou peu cuits. Les métacercaires sont libérées au niveau duodénal, franchissent activement la muqueuse digestive, le péritoine, le diaphragme, la plèvre et les poumons pour s'implanter dans les bronchioles où elles deviennent adultes et y pondent les œufs.

3.2. Physiopathologie

Les œufs provoquent une réaction inflammatoire locale riche en polynucléaires éosinophiles qui évolue vers la nécrose et la fibrose du parenchyme pulmonaire. La migration d'œufs par voie sanguine vers d'autres viscères est possible.

3.3. Clinique

La paragonimose pulmonaire se traduit par une dégradation modérée de l'état général avec fébricule, des douleurs thoraciques modérées, une toux chronique peu productive et parfois des crachats hémoptoïques. L'évolution émaillée de pneumonies bactériennes itératives et d'hémoptysies s'achève en insuffisance respiratoire chronique avec retentissement cardiaque droit. Des localisations aberrantes sont possibles : cerveau, abdomen, tissu sous-cutané.

3.4. Diagnostic

En phase initiale, la radiographie thoracique peut être normale ou montrer des opacités nodulaires et des infiltrats qui ont tendance à s'excaver, ainsi que des épanchements pleuraux dont la ponction révèle un liquide brun riche en éosinophiles. Plus tard, apparaissent des images de fibrose et des calcifications. La paragonimose se présente donc comme une tuberculose pulmonaire à bacilloscopies négatives et rebelle au traitement spécifique. Une hyperéosinophilie modérée est présente dans le sang et parfois dans l'expectoration. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'œufs dans les crachats, le liquide gastrique, le liquide pleural ou dans les selles. Il existe une technique sérologique qui reste peu employée.

3.5. Traitement

Le praziquantel est utilisé à la dose de 75 mg/kg/j en trois prises pendant 2 jours. Le bithionol en constitue l'alternative à raison de 30 mg/kg/j pendant 3 semaines.

3.6. Prévention

La cuisson des crustacés d'eau douce évite les paragonimoses.

4. Recommandations aux voyageurs

La prévention individuelle des distomatoses repose sur des règles d'hygiène alimentaire. Dans les régions d'endémie, il faut s'astreindre à ne pas consommer de végétaux aquatiques d'eau douce (herbes sauvages, jacinthe, lotus…) ou de poissons et de crustacés d'eau douce qui seraient ingérés crus, peu cuits ou marinés.

Chez un patient provenant d'une région d'endémie et en présence d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une symptomatologie évocatrice d'une distomatose, se renseigner sur les pratiques culinaires qui ont été adoptées pendant le séjour.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.cdc.gov/parasites/fasciola/health_professionals/

http://www.cdc.gov/parasites/paragonimus/gen_info/faqs.html

Toxoplasmose

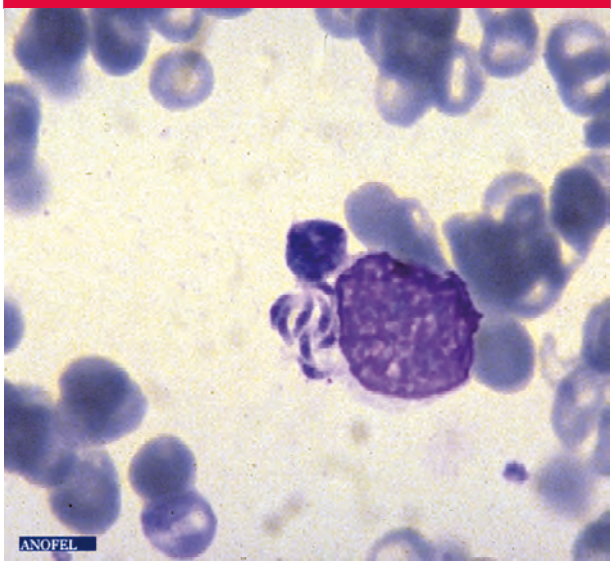
1. Physiopathologie et épidémiologie

1.1. Agent et cycle

Toxoplasma gondii est un protozoaire ubiquiste de mammifères et d'oiseaux. Il peut se présenter sous trois formes :

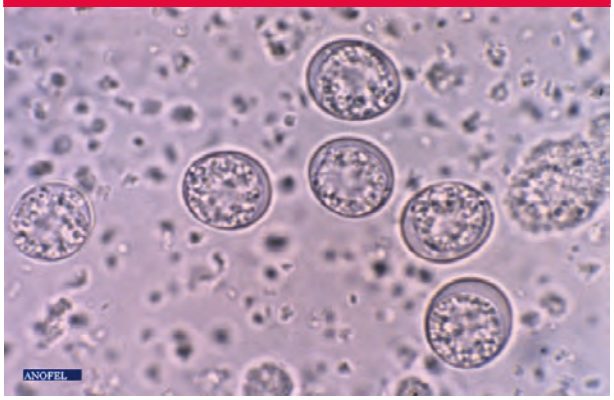
- Le **trophozoïte** ou **tachyzoïte** ou forme végétative est la forme invasive du parasite (photo 1). Parasite intracellulaire obligatoire, cette forme libre circule dans le flux sanguin lors de la primo-infestation toxoplasmique. Il se multiplie dans n'importe quelle cellule nucléée, en particulier au sein des cellules à fonction macrophagique. Il est impliqué chez l'homme dans la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose ; au cours de la parasitémie, le placenta peut être colonisé par *T. gondii* et les trophozoïtes peuvent passer secondairement dans la circulation fœtale. La multiplication de ces tachyzoïtes est à l'origine des lésions observées au cours de la toxoplasmose congénitale.

Photo 1. Tachyzoïtes dans la moelle
(B. Couprie. Anofel)



- **Les kystes** apparaissent au cours de la phase secondaire de la toxoplasmose, lorsque se développe une réponse immunitaire spécifique. Ils sont formés par l'accolement de quelques centaines à plusieurs milliers de toxoplasmes au métabolisme ralenti : les bradyzoïtes. Ils représentent la forme quiescente de l'infestation et leur persistance durant toute la vie de l'homme infesté caractérise la phase tertiaire de la toxoplasmose. Leur présence entretient l'immunité et n'engendre aucune réaction inflammatoire. Ils peuvent toutefois se réactiver à tout moment et libérer des tachyzoïtes. En cas d'immunodépression, ils expriment alors lors pouvoir pathogène (toxoplasmose maladie de l'immunodéprimé dont l'origine est généralement endogène).
- **L'oocyste** (photo 2) résulte du cycle de reproduction sexué de *T. gondii* chez ses hôtes définitifs : les félidés (figure 1). Après sa primo-infestation, le jeune chat peut rejeter dans son environnement plus de 10 millions d'oocystes par jours durant une période d'une quinzaine de jours, temps nécessaire au développement de son immunité. Si la température, l'hygrométrie et l'oxygénation dans le milieu extérieur sont favorables, ces oocystes deviennent infestant en 2 à 5 jours et peuvent le rester pendant un an.

Photo 2. Oocystes de toxoplasme
(M.L. Dardé. Anofel)

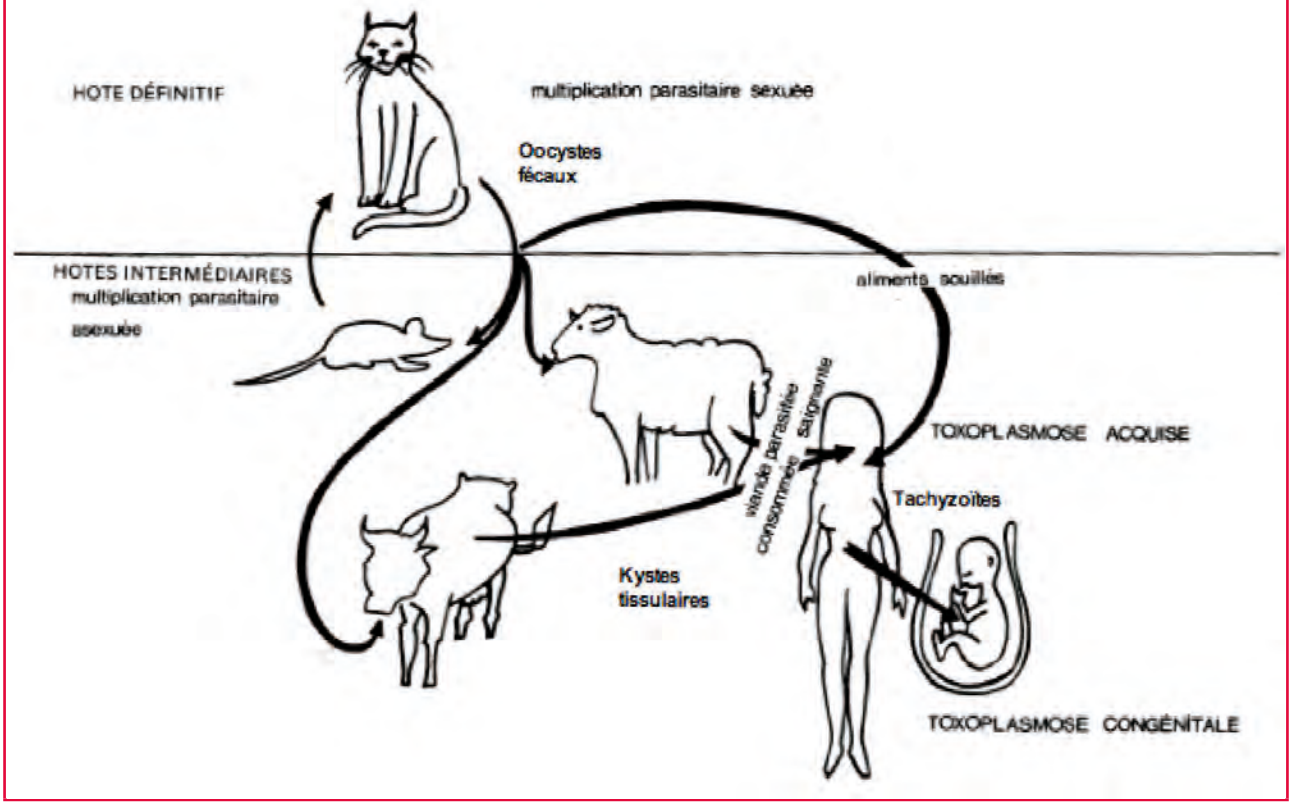


1.2. Transmission

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite qui peut toucher tous les mammifères (et les oiseaux) contaminés par voie orale :

- par absorption d'oocystes sporulés contenus dans les déjections de félidés, notamment des jeunes chats contaminant l'eau, les fruits ou les légumes ;
- plus généralement, par absorption de bradyzoïtes (kystes) contenus dans la viande (muscles) provenant d'animaux contaminés (moutons, chèvres…) et non détruits par une cuisson insuffisante. Dans certaines régions tropicales, en particulier en Guyane Française, il a été démontré que l'infestation pouvait provenir soit du gibier (pécari, agouti, tapir…) soit d'oocystes de toxoplasme parasitant des félidés sauvages (jaguars). Les souches de toxoplasmes en cause sont particulièrement virulentes et a l'origine, chez l'homme, de formes viscérales sévères, y compris chez l'immunocompétent.

Figure 1. Cycle de la toxoplasmose



1.3. Répartition

- Même si l'on manque encore d'études épidémiologiques dans de nombreuses régions, la séroprévalence de la toxoplasmose chez l'adulte apparaît très variable d'un pays à l'autre ou d'un continent à l'autre. Elle n'est pas clairement corrélée à la présence ou à l'absence de félidés. Elle semble plus faible en savane qu'en forêt.
- En Afrique, les pays dans lesquels cette séroprévalence est la plus élevée (> 50 %) sont l'Ethiopie, le Gabon, le Nigeria et le Mali. Elle avoisine 50 % au Bénin, en Centrafrique, au Congo, en Egypte, au Kenya ou au Soudan et est inférieure à 50 % au Niger, en Tanzanie ou dans d'autres pays d'Afrique de l'Ouest.
- En fait, on sait peu de choses sur la toxoplasmose, son épidémiologie et sa clinique dans les pays d'Amérique du Sud, d'Amérique Centrale et d'Asie, faute de diagnostic biologique.

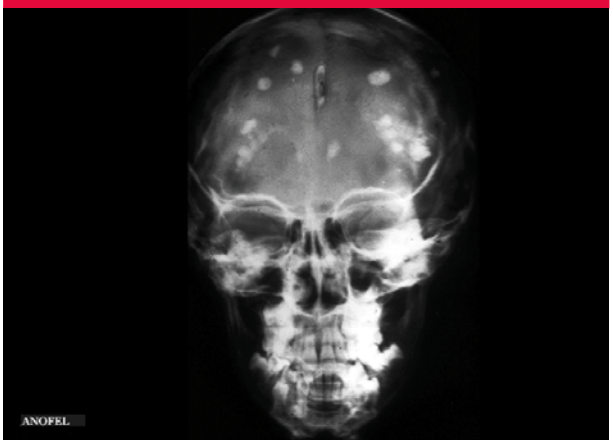
2. Clinique

- La primo-infestation toxoplasmique est le plus souvent asymptomatique. Les formes apparentes bénignes associent fébricule, asthénie, polyadénopathie, surtout cervicale et syndrome mononucléosique.
- Il existe, plus rarement mais particulièrement en Guyane, des formes sévères associant une fièvre à des atteintes multiviscérales (poumon, cœur, cerveau, peau, œil...) au pronostic parfois sombre, même chez les sujets immunocompétents.
- Chez le patient infecté par le VIH, la réactivation toxoplasmique se caractérise le plus souvent par des abcès cérébraux (image caractéristique en cocarde au scanner) responsables de signes de focalisation neurologique, se développant dans un contexte fébrile. Les autres localisations sont oculaires, en particulier à type de choriorétinites (photo 3) (voir le chapitre « Infections oculaires »), pulmonaires (pneumopathies interstitielles). Les formes disséminées peuvent atteindre n'importe quel organe.
- La toxoplasmose congénitale est d'autant plus grave (risque d'avortement, de troubles majeurs du développement, d'hydrocéphalie, de calcifications cérébrales (photo 4), de syndrome infectieux ou hémorragique néonatal, évolutif et gravissime) que l'infestation du fœtus a lieu précocement. Toutefois, la transmission materno-fœtale est rare lors du premier trimestre de grossesse et exceptionnelle avant la sixième semaine. Si la primo-infestation a lieu au cours du troisième trimestre, le risque d'infestation fœtale est plus important mais ses conséquences sont généralement moins graves ; l'enfant peut naître indemne mais présenter secondairement un retard psychomoteur, des convulsions, ou développer une choriorétinite pouvant conduire à la cécité (photo 3).

Photo 3. Choriorétinite toxoplasmique (K. Fillacier. Anofel)



Photo 4. Calcifications cérébrales toxoplasmiques chez l'enfant (Anofel)



3. Diagnostic

- Le diagnostic de la primo-infection toxoplasmique repose avant tout sur la sérologie. Chez la femme en âge de procréer, il est utile de disposer d'une sérologie. Sa positivité permet d'envisager une grossesse sans crainte de primo-infestation ; sa négativité doit conduire à la recherche d'une éventuelle séroconversion (voir le paragraphe « Prévention »).
- Si aucune sérologie n'est disponible avant la grossesse, cet examen sera réalisé dès que possible chez la femme enceinte : la présence d'IgG, en l'absence d'IgM, signe une infestation ancienne et permet de rassurer la patiente ; la présence d'IgM lors du premier prélèvement ne signe pas forcément une primo-infestation très récente (durant la grossesse), les IgM pouvant persister à des taux significatifs pendant plusieurs mois ; un second prélèvement 15 jours plus tard permettra d'évaluer la cinétique des anticorps : en cas de primo-infestation très récente, on notera une ascension du titre des IgM et surtout des IgG entre ces deux prélèvements ; enfin, si le premier prélèvement réalisé durant la grossesse est totalement négatif, une poursuite du suivi sérologique s'impose.
- Chez l'immunodéprimé, la sérologie a peu d'intérêt. Dans le cas de la toxoplasmose cérébrale, forme la plus fréquente, les données cliniques et scannographiques (images unique ou multiples en cocarde) peuvent seules orienter le diagnostic.

4. Traitement

- Le traitement des formes évolutives des patients infectés par le VIH, de la toxoplasmose congénitale, de la femme enceinte dont le fœtus présente des signes d'infestation (clinique ou biologique) repose sur une bithérapie associant la pyriméthamine (50 à 75 mg/j chez l'adulte et 1 mg/kg/j chez l'enfant) et la sulfadiazine (4 à 6 g/j chez l'adulte et 150 mg/kg/j chez l'enfant). Le cotrimoxazole à forte dose peut aussi être utilisé.
- Chez la femme enceinte ayant présenté une primo-infestation durant sa grossesse, et lorsque l'infestation fœtale n'est pas documentée, un traitement par spiramycine (6 à 9 MUI/j) sera poursuivi jusqu'à l'accouchement.

5. Prévention

- Femme enceinte non immunisée : éviter les contacts avec les jeunes chats, ne manger que de la viande très cuite, laver et rincer soigneusement crudités et fruits. Réaliser un suivi sérologique durant la grossesse pour dépister une éventuelle séroconversion et mettre alors en route un traitement et un suivi adapté.
- Patient immunodéprimé par une infection VIH : prophylaxie par prise quotidienne de triméthoprime-sulfaméthoxazole (1 cp/j à 80/400 mg chez l'adulte) (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »).

Site web recommandé concernant ce chapitre :

CD Anofel 4 (photos) :
http://www.eanofel.fr/4daction/w3_CatVisu/fr/accueil.html?wCatIDAdmin=1079

Mycoses profondes tropicales
(histoplasmoses, cryptococcose, sporotrichose, pénicilliose, coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose, blastomycose, entomophtoromycoses)

1. Histoplasmose

1.1. Épidémiologie

L'histoplasmose est présente partout dans le monde sauf en Antarctique, avec des régions de plus forte prévalence (figures 1 et 2). Elle est due à un champignon dimorphique *Histoplasma capsulatum* qui possède deux variétés infectantes pour l'homme : *H. capsulatum* var. *capsulatum* et *H. capsulatum* var. *duboisii*. Il n'y a pas de transmission interhumaine. Il existe une nette prédominance masculine de l'infection (4/1). *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* a été isolé à partir de sols acides, riches en azote, enrichis en déjections d'oiseaux ou de chauve-souris. Les conidies de ce champignon contaminent l'homme par inhalation. Les activités à risque sont celles en contact avec les sols contenant des conidies : spéléologie, visites de grotte, agriculture, travaux d'excavation ou de construction. Les patients immunodéprimés infectés par le VIH, transplantés d'organe, sous corticoïdes ou sous anti-TNFα sont également à risque. La mortalité d'une forme disséminée dans ce contexte est proche de 20 %. La variété *duboisii*, cause de l'histoplasmose dite africaine, a été seulement détectée en Afrique et à Madagascar et sa prévalence est probablement sous-estimée. Cette infection survient en majorité chez l'immunocompétent qui a séjourné longtemps en zone d'endémie mais peut se développer chez des patients atteints par le VIH avec des $CD4^+ < 200/mm^3$.

Figure 1. Zones de prévalence d'histoplasmose à *H. capsulatum* (ANOFEL 4)

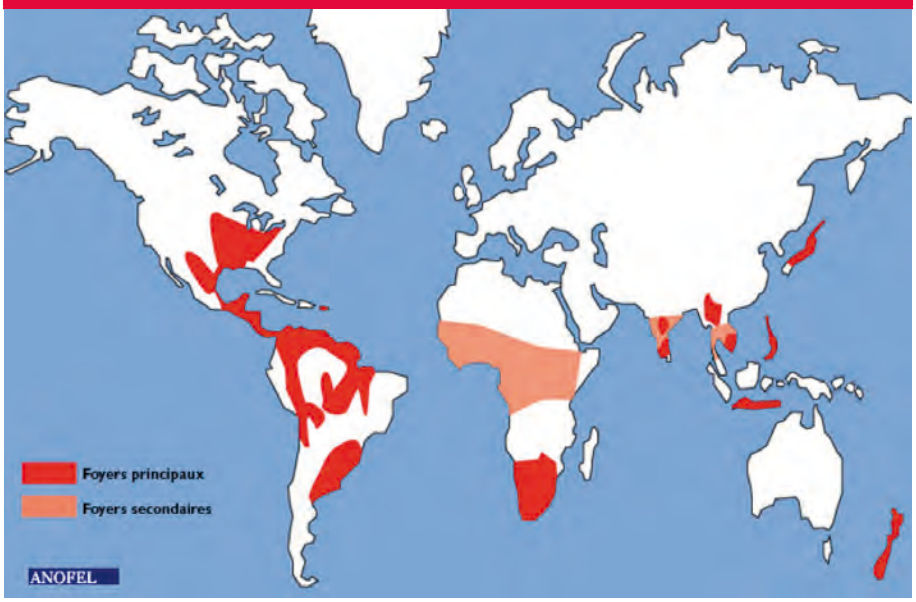


Figure 2. Zones de prévalence d'histoplasmose à *H. duboisii* (ANOFEL 4)



1.2. Physiopathologie

La principale porte d'entrée de l'infection est respiratoire (rarement cutanée ou digestive) par inhalation de microconidies qui pénètrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les conidies sont ensuite phagocytées par les macrophages alvéolaires où elles se changent en levures. Celles-ci y survivent grâce à l'alcalinisation des phagolysosomes et s'y multiplient. Elles se disséminent ensuite via le système réticuloendothélial. Les cellules dendritiques sont impliquées dans la reconnaissance des levures, leur phagocytose et le déclenchement de la réponse immune cellulaire. L'activation de l'immunité cellulaire nécessite 15 jours au stade de primo-infection. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées en réponse à l'infection comme le TNF-α, l'INF-γ (primo-infection et infection secondaire) et l'IL-12 (primo-infection). D'autres cytokines comme l'IL-17, l'IL-23 et l'IL-10 régulent cette réponse inflammatoire.

Les lymphocytes $CD4^+$ jouent un rôle plus important dans le contrôle de l'infection que les $CD8^+$. Les patients atteints par le VIH possèdent un déficit qualitatif des macrophages corrélé au déficit quantitatif lymphocytaire T $CD4^+$. Il en résulte une croissance des levures plus rapide dans les macrophages. De plus, la protéine virale gp 120 du VIH est un facteur d'inhibition de fixation des levures aux macrophages.

1.3. Clinique

Les deux variétés se distinguent cliniquement. Cependant, quel que soit la variété, l'histoplasmose est pourvoyeuse de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) chez l'immunodéprimé.

Le principal diagnostic différentiel de l'histoplasmose est la tuberculose.

1.3.1. Histoplasmose américaine (var. *capsulatum*)

L'incubation est de 14 jours en médiane (7-21 j). L'infection est asymptomatique ou peu symptomatique dans ≥ 90 % des cas, ne nécessitant aucun traitement. Des calcifications spléniques ou pulmonaires (photo 1), ainsi que des nodules pulmonaires peuvent apparaître plusieurs années après la primo-infection. Quand l'infection est symptomatique, trois formes la caractérisent (tableau 1).

Photo 1. Granulomes pulmonaires calcifiés séquellaires d'une histoplasmose à *H. capsulatum*

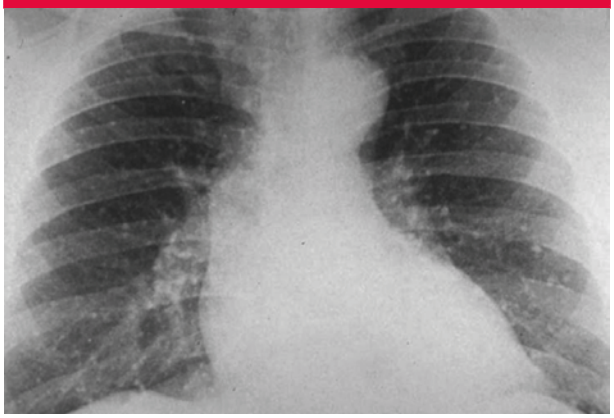


Tableau 1. Formes cliniques d'histoplasmose var. *capsulatum*

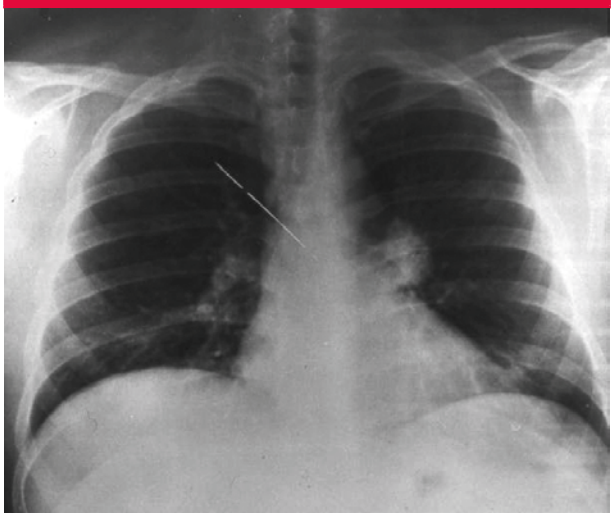
	Pulmonaire aiguë	Pulmonaire chronique	Disséminée
Terrain	Immunocompétent	Pathologie pulmonaire préexistante	Immunodéprimé
Durée des symptômes	< 10 j	Plusieurs semaines	Aiguë, subaiguë ou chronique
Clinique	Pneumonie communautaire, douleurs thoraciques	Altération de l'état général, aggravation des signes respiratoires existants, hémoptysie	Fièvre, signes cutanéo-muqueux, respiratoires, neuroméningés, hépato-splénomégalie, pancytopénie
Radiographie thoracique	Infiltrats lobaires ou diffus, adénopathies médiastinales	Lésions cavitaires et infiltrats prédominants dans les sommets	Pneumopathie interstitielle diffuse

Histoplasmose pulmonaire aiguë

Elle se manifeste par des signes d'infection respiratoire basse non spécifiques : toux, fièvre, frissons, dyspnée, douleurs thoraciques. Elle est parfois associée à des arthralgies ± érythème noueux ± érythème polymorphe ± péricardite (6 %). L'examen clinique est pauvre. La résolution est spontanée en < 10 jours. La radiographie thoracique montre des infiltrats localisés ou diffus avec fréquemment la présence d'adénopathies médiastinales (photo 2). Celles-ci peuvent évoluer pour leur propre compte : une fois fibrosées, elles réalisent au maximum un tableau de médiastinite fibrosante (voir le chapitre « Infections respiratoires basses »).

Chez l'immunodéprimé, les âges extrêmes ou lors d'un inoculum massif, des formes fulminantes avec miliaire et insuffisance respiratoire aiguë peuvent survenir.

Photo 2. Infiltrat pulmonaire et adénopathies médiastinales à *H. capsultum*



Histoplasmose pulmonaire cavitaire chronique

Elle atteint plus souvent les hommes > 50 ans et survient sur des pathologies pulmonaires chroniques, notamment l'emphysème. Elle se manifeste par une aggravation de dyspnée, de la fièvre, de la toux, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des douleurs thoraciques voire des hémoptysies. La radiographie thoracique montre des infiltrats pulmonaires bilatéraux apicaux évoluant vers la cavitation sans adénopathies (photo 3). La résolution est spontanée dans 10 à 60 % des cas. Le risque de rechute est important.

Photo 3. Histoplasmose fibro-nodulaire et cavitaire du poumon à *H. capsultum*



Histoplasmose disséminée

Lors des formes disséminées, se pose la question de la réinfection ou de la réactivation, car ces formes surviennent principalement chez les patients immunodéprimés et rarement chez les immunocompétents âgés > 55 ans ou < 1 an. La mortalité spontanée est proche de 100 %.

Les facteurs de risque sont :
- l'infection par le VIH ;
- la transplantation d'organes ;
- les hémopathies malignes lymphoïdes ;
- la corticothérapie et anti-TNF-α ;
- le déficit en récepteur IFN-γ/syndrome hyper Ig-M.

Dans les formes aiguës, le tableau clinique associe :
- fièvre, altération de l'état général ;
- signes respiratoires : pneumopathie interstitielle diffuse ;
- signes cutanés : ulcérations muqueuses, nodules cutanés (photos 4 et 5) ;
- hépato-splénomégalie ± ictère ;
- polyadénopathies cervicales ;
- insuffisance surrénalienne ;
- méningo-encéphalite (5-20 %) ;
- parfois tableau de choc ;
- pancytopénie ≥ 80 %, syndrome d'activation macrophagique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont une albuminémie < 35 g/l et l'élévation de la créatinine.

Les formes subaiguës associent hépato-splénomégalie et ulcères pharyngés. Il peut exister des atteintes focales : tube digestif, système nerveux central (SNC), endocarde, surrénales.

Dans les formes chroniques, la fièvre est présente dans < 30 % des cas, les ulcères oro-pharyngés dans 50 % des cas (diagnostic différentiel : cancer ORL). Il n'y a habituellement pas d'atteinte d'organe à ce stade.

Photos 4 et 5. Histoplasmose cutanéo-muqueuse





1.3.2. Histoplasmose africaine (var. *duboisii*)

Les manifestations générales sont inexistantes ou tardives. La fièvre est plus fréquente chez l'immunodéprimé. Les localisations viscérales par ordre de fréquence sont :
- cutanées : au niveau de la face et du tronc sous forme de papules ou de nodules bruns ombiliqués qui peuvent évoluer vers la fistulisation et l'ulcération (photo 6) ;
- osseuses : abcès froids, pseudo-tuberculeux et lacunes à l'emporte-pièce (photo 7) principalement au niveau des côtes, des vertèbres et du crâne ;
- ganglionnaires : adénopathies périphériques indolores, fermes et volumineuses (photo 8) ; elles se retrouvent le plus souvent dans les formes disséminées ;
- pulmonaires sous formes de nodules et d'excavations ;
- le cœur et le système nerveux central sont des localisations rares.

Chez l'immunocompétent, les lésions se localisent au niveau pulmonaire alors que l'infection a significativement plus de chances d'être disséminée chez l'immunodéprimé.

Photo 6. Papulo-nodules cutanés au cours de l'histoplasmose à *H. duboisii*
(M. Develoux, Parasitologie-Mycologie, Hôpital Tenon, Paris)

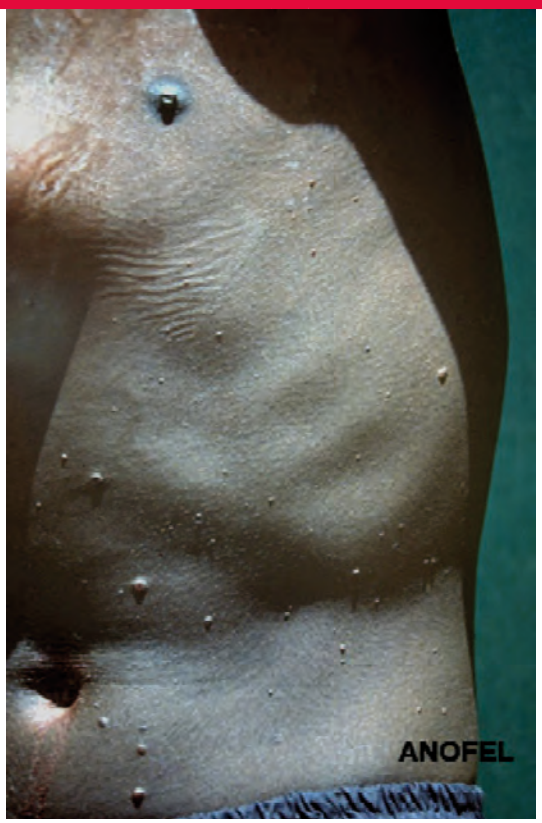


Photo 7. Radiographie d'ostéite du bras à *H. duboisii*



Photo 8. Adénopathies cervicales au cours de l'histoplasmose à *H. duboisii*
(G. Lorre, Anesthésie-Réanimation, CHG La Roche-sur-Yon)



1.4. Diagnostic

À cause du danger potentiel d'infestation par inhalation des conidies, la manipulation des cultures doit se faire en laboratoire P3.

1.4.1. Microbiologique et histologique

Tous les types de prélèvements peuvent permettre d'identifier le champignon (tableau 2). Le lavage broncho alvéolaire est supérieur à l'aspiration bronchique et *a fortiori* à l'expectoration pour le diagnostic d'histoplasmose pulmonaire. La recherche de levures par leucocytoconcentration peut être utile au cours du SIDA (positif dans 55-90 % des cas). Un examen direct de la moelle, une myéloculture ou une biopsie médullaire sont rentables dans 70-75 % des cas dans les histoplasmoses disséminées. La meilleure technique d'hémoculture est la lyse-centrifugation (Isolator®) qui aide à mettre en évidence les microorganismes intracellulaires. Les cultures du LCR sont positives dans seulement 25 % des cas.

Histoplasma est un champignon dimorphique, qui possède une forme mycélienne à 25 °C et une forme levure à 37 °C. Les cultures sur tube doivent être gardées > 1 mois.

La mise en évidence des formes levures par examen direct est fonction de la densité du parasitisme, de l'état immunitaire (réponse cellulaire) et du produit pathologique étudié (photo 9). Les deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* possèdent des différences morphologiques à la phase levure (tableau 3) et sont non différenciables à la phase mycélium.

En anatomopathologie, la variété *duboisii* est associée à des lésions granulomateuses nécrotiques (photo 10). La variété *capsulatum* est détectable dans les tissus par des colorations spécifiques.

Les colorations utilisées sont :
- frottis + lames de cytocentrifugation colorées au May-Grünwald-Giemsa (MGG) ;
- coupes colorées : acide périodique-Schiff (PAS) et imprégnation argentique type Gomori-Grocott ; colore peu ou mal à l'hémalun-éosine-safran (HES).

Photo 9. Grandes levures d'*H. duboisii* à l'examen direct de pus

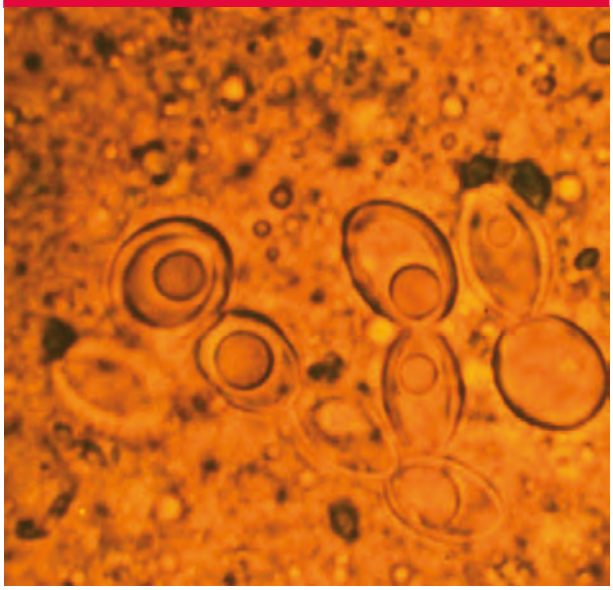


Photo 10. Réaction granulomateuse et grandes levures d'*H. duboisii* à la biopsie cutanée. Coloration HES x 200
(J. Chandenier, Parasitologie-Mycologie, CHU de Tours)

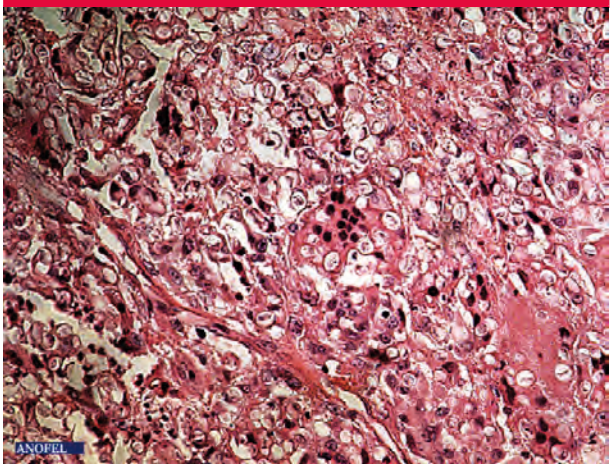


Tableau 2. Utilité des moyens diagnostiques en fonction de la forme clinique d'histoplasmose var. *capsulatum*			
	Pulmonaire aiguë	**Pulmonaire chronique**	**Disséminée**
Examen direct	±	±	+
Culture	±	+	++
Hémoculture/Leucoconcentration	-	-	++
Histopathologie	/	-	++
Sérologie (Anticorps)	+	++	+
Antigène	±	-	++

1.4.2. Détection anticorps-antigènes

La détection d'anticorps est la technique de référence pour le diagnostic sérologique d'histoplasmose. La spécificité est proche de 95-99 %. La sensibilité est faible dans les 4-8 semaines du début de l'infection et chez l'immunodéprimé. Par fixation du complément, le titre doit être ≥ 1/32 sur sérum unique pour qu'une histoplasmose soit suspectée ou doit être augmenté de quatre fois le titre sur deux sérums à 15 jours d'intervalle. L'autre test courant est l'immunoprécipitine. Il existe des réactions croisées avec d'autres champignons dimorphiques : *B. dermatitidis, P. brasiliensis, C. immitis, T. marneffei*.

La détection d'antigène dans le sérum, les urines ou le LBA a une sensibilité supérieure dans les infections aiguës et disséminées. Elle est utile au suivi : 90 % des rechutes auront une augmentation des titres.

L'antigène galactomannane aspergillaire peut être positif dans les histoplasmoses disséminées.

Le 1,3-β-D-glucane se positive dans les infections à *H. capsulatum*. Cependant, sa faible spécificité et les nombreux faux négatifs ne permettent pas de recommander son utilisation dans la démarche diagnostique de l'histoplasmose.

Tableau 3. Différences entre variants *capsulatum* et *duboisii* d'*H. capsulatum* pour leur identification dans les prélèvements biologiques		
	Var. *capsulatum*	**Var. *duboisii***
Morphologie	Levures ovales	Levures ovoïdes, en forme de citron, restant attachées entre elles en forme de 8
Taille	2-4 µm	7-15 µm
Au niveau tissulaire	Libre ou dans les macrophages	Dans le cytoplasme des cellules géantes

1.5. Traitement

(voir le chapitre « Antifongiques »)

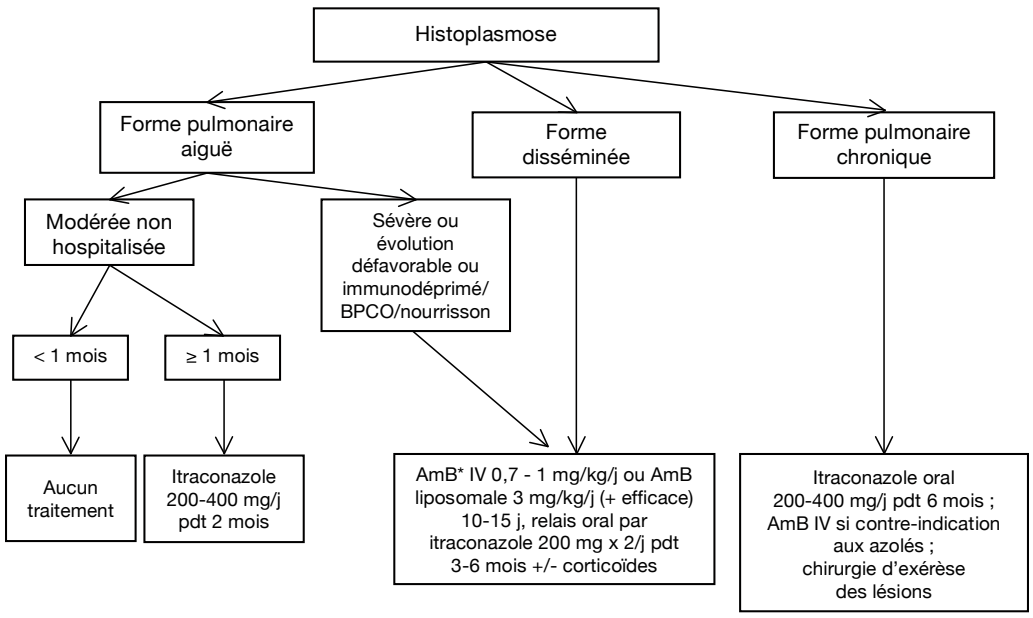
Les indications de traitements sont groupées dans le tableau 4 et la figure 3. Les recommandations sont généralement faites pour le variant *capsulatum* ; par extrapolation on peut les étendre au variant *duboisii*.

Tableau 4. Indications de traitement de l'histoplasmose

Indication	Formelle	Incertaine	Non indiqué
Pulmonaire	Aiguë, diffuse, modérément sévère ou sévère Chronique cavitaire	Aiguë focale Symptomatique peu sévère ≥ 1 mois Asymptomatique Adénopathies médiastinales	Nodule pulmonaire Symptomatique peu sévère < 1 mois Fibrose médiastinale Broncholithiase
Disséminée	Toutes	–	–
Système nerveux central	Toutes	–	–

Les principales molécules utilisées sont l'itraconazole et l'amphotéricine B (AmB) ; les posologies sont indiquées dans la figure 3. Les autres azolés ne sont pas recommandés en première intention. Le posaconazole a démontré son efficacité en traitement de sauvetage. L'histoplasmose est pourvoyeuse d'IRIS au moment de la reconstitution immunitaire chez le sujet atteint par le VIH, son traitement est donc impératif avant l'introduction des antirétroviraux. Une prophylaxie primaire par itraconazole 200 mg/j est recommandée en zone d'endémicité (> 10 cases/100 patient-année) pour les patients immunodéprimés notamment ceux atteints par le VIH avec $CD4^+ < 150/mm^3$. Une prophylaxie secondaire à la même posologie est recommandée tant que dure l'immunodépression.

Figure 3. Traitement de l'histoplasmose



* Amphotéricine B

2. Cryptococcose

2.1. Épidémiologie

Le genre *Cryptococcus* comprend deux espèces cliniquement pertinentes : *neoformans* et *gattii*. *C. neoformans* est un pathogène opportuniste dont le facteur de risque principal est l'immunodépression cellulaire (VIH, transplantation d'organe, cancer, corticothérapie). La cryptococcose à *C. neoformans* est la 4e pathologie opportuniste associée au SIDA. Son incidence est plus élevée dans certains pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. La répartition de *C. neoformans* est cosmopolite avec un réservoir représenté par les fientes de pigeons et de poulets. *C. gattii* est pourvoyeur d'infections dans les régions tropicales et subtropicales. L'infection est fortement prévalente en Australie du Nord, en Amérique du Sud, dans certaines zones des Etats-Unis, d'Afrique et d'Asie. Cependant, elle a plus récemment été décrite également dans des zones tempérées comme la Colombie Britannique (Canada) et la région Nord-Ouest des Etats-Unis. Les cas européens semblent plutôt être des cas d'importation. *C. gattii* a été retrouvé dans le sol et dans plus de 50 espèces d'arbres dont des eucalyptus. Contrairement à *C. neoformans*, infection opportuniste fréquente au cours du VIH-SIDA en milieu tropical, *C. gattii* infecte essentiellement l'immunocompétent.

Figure 4. Distribution géographique des cas de cryptococcose à *C. gattii*



2.2. Physiopathologie

La voie de contamination est l'inhalation. Pour *C. neoformans*, il existe une phase de latence dans les macrophages. À la faveur d'une immunodépression, une dissémination hématogène survient avec atteinte du système nerveux central. Les lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ sont indispensables au contrôle de l'infection car directement fongistatiques. Les $CD4^+$ permettent la formation de granulome et donc préviennent la dissémination.

Peu de données sont disponibles concernant la physiopathologie de l'infection à *C. gattii*. Celle-ci serait un évènement aigu et non une réactivation comme peut l'être la cryptococcose à *C. neoformans*. Un lien direct a été établi entre la source environnementale et l'infection. La durée d'incubation est difficile à préciser mais varie de plusieurs semaines à plusieurs mois (< 1 an).

2.3. Clinique

Les deux formes cliniques sont la cryptococcose neuro-méningée et pulmonaire. L'atteinte pulmonaire est plus fréquente chez l'immunocompétent (60 %), alors que chez l'immunodéprimé, l'atteinte neuro-méningée prédomine (80 %), avec un risque de dissémination dans plus de 50 % des cas. Dans les formes neuro-méningées, les cryptococcomes peuvent ou non s'associer à une méningite chronique. Il peut également exister une hydrocéphalie avec ou sans cryptococcome. Dans les formes pulmonaires, la radiographie thoracique montre des foyers alvéolaires ou interstitiels ainsi que des cryptococcomes. Le risque de développer des cryptococcomes est plus important avec *C. gattii* qu'avec *C. neoformans*.

Des localisations cutanées (photo 11) peuvent exister, principalement après traumatisme local, surtout en association avec *C. neorformans* (sérotype D).

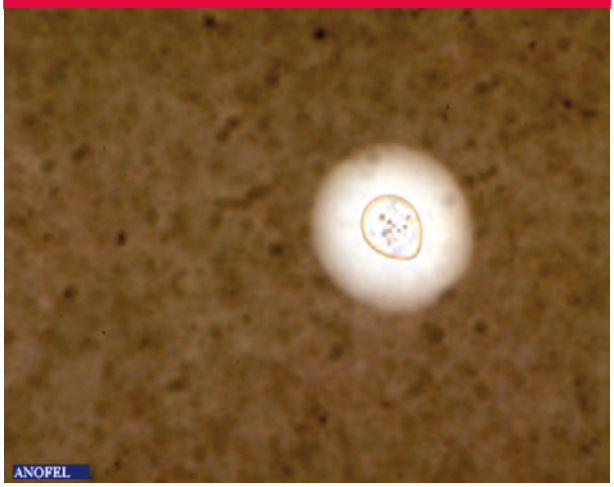
Photo 11. Cryptococcose cutanée au cours du SIDA
(Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice)



2.4. Diagnostic

La cellularité du LCR est souvent faible (moins de 10 éléments). L'hyperprotéinorachie et l'hypoglycorachie sont modérées et inconstantes. L'encre de Chine est la méthode classique pour identifier les levures encapsulées du genre *Cryptococcus* à l'examen direct mais ne permet pas la distinction entre *C. neoformans* et *C. gattii* (photo 12). Les kits de détection d'antigène, plus sensibles que l'encre de Chine ou la culture dans le LCR ou le sang, ne permettent pas non plus la différenciation entre les deux espèces et sont moins sensibles dans le cas de patients non infectés par le VIH. La culture reste l'examen de référence pour différencier les deux espèces (sérotype B, C pour *C. gattii* ; A, D pour *C. neoformans*) grâce à des milieux spéciaux ou par génotypage.

Photo 12. Levure encapsulée de cryptocoque dans le LCR. Coloration par l'encre de Chine
(Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes)



2.5. Traitement. Évolution

- Le traitement des cryptococcoses repose sur l'amphotéricine B, la flucytosine et le fluconazole. Les modalités sont résumées dans le tableau 5. En cas d'infection à VIH associée, il existe un risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immune.
- La réponse au traitement des atteintes neuro-méningées de l'infection à *C. gattii* est généralement retardée par rapport à *C. neoformans* et nécessite plus souvent un recours à la neurochirurgie. Il est indispensable de mesurer la pression du LCR régulièrement pour poser l'indication d'évacuations itératives de LCR afin de contrôler l'hydrocéphalie.

• Les séquelles oculaires de l'infection à *C. gattii* allant jusqu'à la cécité sont classiques, surtout en Papouasie-Nouvelle Guinée. La mortalité varie selon les pays, les formes cliniques et le statut immunitaire ; pour la forme neuro-méningée chez l'immunocompétent, elle peut atteindre 40 %.

Tableau 5. Traitement de la cryptococcose

Forme clinique	Traitement
Neuro-méningée Méningite seule	Association AmB déoxycholate (0,7-1 mg/kg/j) ou AmB liposomale (3-4 mg/kg/jIV) + flucytosine (25 mg/kg x4/j) x 2 semaines puis relais *per os* par fluconazole 400-800 mg/j x 8 semaines puis 200-400 mg/j x 6-12 mois
Cryptococcome unique	Contrôle de l'hypertension intracrânienne si chirurgie, traitement plus court
Cryptococcomes multiples	Traitement prolongé, dérivation ventriculaire si hydrocéphalie, corticothérapie indiquée si effet de masse
Pulmonaire Cryptococcome unique, de petite taille ou pneumonie isolée Cryptococcomes de grande taille ou multiples	Fluconazole *per os* 400 mg/j x 6-12 mois association AmB déoxycholate (0,7-1 mg/kg/j) ou AmB liposomale (3-4 mg/kg/j IV) + flucytosine (25 mg/kg x 4/j) x 4-6 semaines, puis relais par fluconazole (400-800 mg/j) x 6-18 mois ; chirurgie si échec clinique à 4 semaines de traitement médical ou compression de structures vitales

AmB : amphotéricine B

3. Sporotrichose

3.1. Épidémiologie

Sporothrix schenckii sp. *complex* regroupe différentes espèces identifiées grâce à la biologie moléculaire dans des régions du globe variées. En plus de *S. schenckii stricto sensu*, il s'agit de *S. albicans*, *S. brasiliensis* (au Brésil), *S. mexicana* (au Mexique), *S. globosa* (au Royaume Uni, Japon, en Espagne, Italie, Chine, Inde et aux Etats-Unis). Ces champignons sont dimorphiques, telluriques, présents dans les débris végétaux. La répartition géographique du complexe *S. schenckii* est mondiale, principalement dans les régions chaudes ou tropicales (figure 5).

Trois voies de contamination ont été rapportées :

- inoculation dans un contexte traumatique par exemple par des épines (roses), échardes, végétaux divers. Les activités exposées sont celles en contact avec la terre, les végétaux (agriculteurs, fleuristes…) ainsi que les vétérinaires et les personnels de laboratoire ;
- inhalation, rarement ;
- zoonose : transmission par des griffures ou morsures d'animaux ; dans ce cas, l'infection a été rapportée plus fréquemment chez des femmes.

Figure 5. Distribution des cas de sporotrichose (ANOFEL 4)



3.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la sporotrichose est peu connue. *S. schenckii* est phagocyté par les macrophages et cellules dendritiques. Il va survivre dans les phagosomes en inhibant le burst oxydatif. Il existe des différences entre les réponses immunes contre Sporothrix dans les atteintes cutanées et dans les atteintes viscérales. *S. schenckii* déclenche une réponse pro-inflammatoire Th1 importante au niveau cutané alors qu'au niveau viscéral il échappe au système immunitaire grâce à l'induction d'une faible réponse Th1 au profit d'une réponse anti-inflammatoire de type Th2.

3.3. Clinique

Plusieurs formes cliniques se distinguent, l'atteinte disséminée étant l'apanage des sujets immunodéprimés (VIH) ou alcooliques.

3.3.1. Forme cutanée

La sporotrichose cutanéo-lymphatique est la plus fréquente et survient principalement chez les adultes immunocompétents :

- incubation : 1 à ≥ 4 semaines ;
- siège : main, bras, jambe, visage ;
- nodule d'inoculation rouge violacé indolore évoluant vers l'ulcération et la suppuration (photo 13), puis apparition centripète de nouveaux nodules sur les trajets lymphatiques (lymphangite nodulaire) vers la racine du membre, adénopathies fréquentes, évolution chronique.

Photo 13. Sporotrichose du poignet



La forme fixée est quant à elle plus fréquente chez l'enfant et peut-être chez le patient déjà immunisé. Elle se manifeste sous la forme d'une ulcération unique, parfois au niveau de la face.

La forme cutanée diffuse est décrite lors d'infection par le VIH, souvent associée à d'autres localisations.

Les principaux diagnostics différentiels sont : *Mycobacterium marinum*, autres mycobactérioses environnementales, leishmaniose cutanée (forme fixée).

3.3.2. Formes extra-cutanées

Les sujets alcooliques ou diabétiques (80 %) ainsi que les immunodéprimés de plus de 50 ans sont les personnes à risque de formes ostéo-articulaires. L'atteinte se fait soit par voie hématogène ou par dissémination lymphatique et les localisations les plus fréquentes sont le tibia, radius/cubitus/métacarpe. Des atteintes polyarticulaires sont possibles au cours de la dissémination.

Les rares pneumopathies surviennent par inhalation ou dissémination hématogène. Elles sont chroniques, souvent cavitaires, pseudo-tuberculeuses, avec présence d'adénopathies médiastinales. La BPCO représente un terrain favorable.

Les méningites sont souvent associées à une atteinte disséminée, particulièrement chez les sujets immunodéprimés.

3.4. Diagnostic

L'examen direct est rarement positif, de même que l'histologie. À l'état frais, il est possible de retrouver des levures ± rondes, en cigares sur des frottis (photo 14). Les biopsies colorées au PAS, au Gomori-Grocott ou à l'HES révèlent des granulomes épithélio-gigantocellulaires centrés par des formes dites « astéroïde » (photo 15) qui sont une résultante du phénomène de Splendore-Hœppli (dépôt d'un matériel éosinophile en couronne autour du pathogène). Ces corps astéroïdes contiennent des levures viables et sont donc probablement une structure qui permet la résistance du pathogène face aux défenses immunitaires de l'hôte. La culture, examen de référence, pousse en 3-5 jours en montrant la forme saprophytique mycélienne à 25 °C.

Photo 14. Sporotrichose cutanée : corps en cigare
(J-F. Pays, Parasitologie, Faculté de Médecine Necker, Paris)

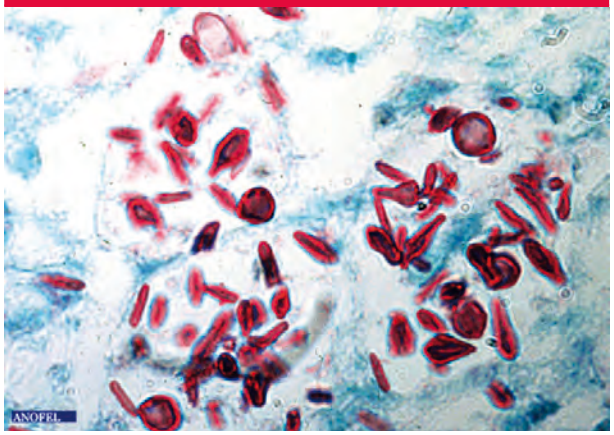
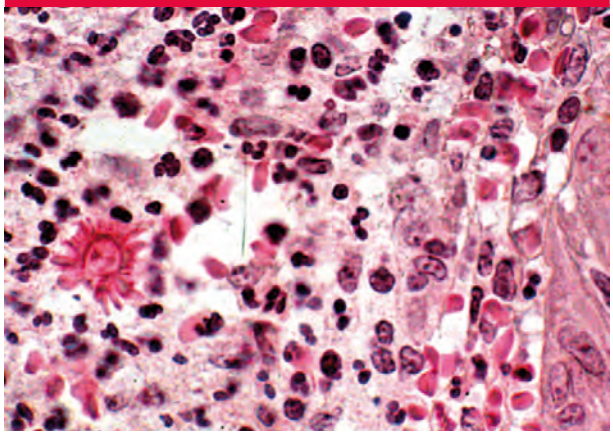


Photo 15. Sporotrichose cutanée : corps astéroïdes
(Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers)



3.5. Traitement. Évolution

Le traitement des formes cutanéo-lymphatiques et fixées repose sur l'itraconazole en priorité car efficace et bien toléré. Une posologie de 200 mg/j pendant 3-6 mois est suffisante, elle peut être augmentée à 400 mg/j.

Les traitements alternatifs sont :

- une solution saturée en iodure de potassium *per os* dans du lait pendant ≥ 3 mois en augmentant progressivement la posologie de 4-5 gouttes x 3/j jusqu'à 40-50 gouttes x 3/j (sur 3-4 semaines). Chez l'enfant, la posologie est de 1 goutte x 3/j jusqu'à 10 gouttes x 3/j. L'observance peut être limitée par le goût amer, les intolérances digestives, l'iodisme, l'allergie ;
- ou la terbinafine : 500 mg-1 g/j pendant 3-6 mois ;
- ou le fluconazole à 400 mg/j mais moins efficace ;
- ou la thermothérapie locale à 42-43 °C (forme fixée) ;
- le posaconazole est rendu sensible *in vitro*, alors que le voriconazole non.

En cas d'ostéo-arthrite : itraconazole 200 mg x 2/j pendant 12 mois.

En cas d'atteinte pulmonaire non sévère : itraconazole 200 mg x 2/j. Un geste chirurgical de résection est parfois nécessaire.

En cas de formes graves, disséminées ou de méningite : amphotéricine B liposomale IV (5 mg/kg/j) en général durant 4-6 semaines puis relais par itraconazole 400 mg/j pendant 12 mois.

Une prophylaxie secondaire est recommandée chez le patient séropositif pour le VIH par itraconazole 200 mg x 2/j, tant que persiste l'immunodépression. L'évolution est généralement favorable mais peut être mortelle en cas de dissémination chez l'immunodéprimé.

4. Penicilliose

4.1. Épidémiologie

L'infection invasive causée par *Talaromyces* (anciennement *Penicillium*) est endémique dans le Sud et Sud-Est asiatique (figure 6) et est généralement associée à l'infection par le VIH chez l'homme jeune ayant moins de 50 lymphocytes $CD4^+/mm^3$. Dans cette population, elle est au troisième rang des pathologies opportunistes après la tuberculose et la cryptococcose neuro-méningée en Thaïlande, et après la pneumocystose et la tuberculose à Hong Kong. Elle survient rarement chez le sujet immunodéprimé non VIH. Elle est également rapportée chez les immunodéprimés ayant voyagé dans les zones endémiques. *T. marneffei* a été isolé chez des rats de bambous du genre *Rhizomys* et *Cannomys* vivant à moyenne altitude.

Figure 6. Zones d'endémie de pénicilliose



4.2. Physiopathologie

L'implication des rats de bambou n'est pas claire dans le cycle infestant. Le champignon a déjà été retrouvé (rarement) dans des prélèvements de sols dans le voisinage de l'habitat des rats de bambous. Il existerait une saisonnalité dans l'infection, l'exposition au sol durant la saison des pluies étant un facteur de risque d'infection alors que la consommation de rats de bambou est hors de cause. Le mode de contamination est incertain : inhalation, inoculation ? Les conidies de *T. marneffei* se multiplient sous forme levure dans la cellule phagocytaire. Les mécanismes de survie dans le phagolysosome ne sont pas élucidés. L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'infection, un compte de lymphocytes $CD4^+ < 100/mm^3$ expose au risque de pénicilliose.

4.3. Clinique

La période d'incubation n'est pas connue, il est cependant probable qu'il puisse exister une période de latence de plusieurs années voire des réactivations tardives. Les signes cliniques sont les suivants :

- fièvre (constante), altération de l'état général ;
- anémie (80 %), voire pancytopénie ;
- lésions cutanées (> 70 %) papulo nécrotiques, nodulaires, ou ombiliquées évoquant un molluscum contagiosum surtout au niveau des membres supérieurs, de la face, du cou (photos 16 et 17) ; elles peuvent manquer dans la présentation initiale ;
- hépatosplénomégalie (> 50 %) ;
- adénopathies (> 50 %) ;
- toux (40-50 %) ;

- diarrhée (15-30 %) ;
- manifestations plus rares : confusion, méningite avec protéinorachie et augmentation modérée de la cellularité du LCR (peut être normal), ulcères buccaux et génitaux, ostéo-arthrite, syndrome d'activation macrophagique.

Photo 16. Pénicilliose cutanée au cours du SIDA



Photo 17. Nodules ombiliqués de pénicilliose au niveau du front (SIDA)



La radiographie thoracique peut montrer des infiltrats pulmonaires, des foyers alvéolaires ou des images cavitaires. L'infection est souvent disséminée chez le sujet infecté par le VIH ou bien elle peut passer inaperçue dans un premier temps.

4.4. Diagnostic

T. marneffei est un champignon dimorphique, qui se présente à l'examen direct des prélèvements sous forme de levures de 2-3 µm, septées, sans bourgeon mais qui se divisent par fission (photo 18). En culture à 25 °C, sa forme saprophytique est filamenteuse avec émission de pigment rouge en 48 h (photo 19).

Photo 18. Spores septées de *P. marneffei*

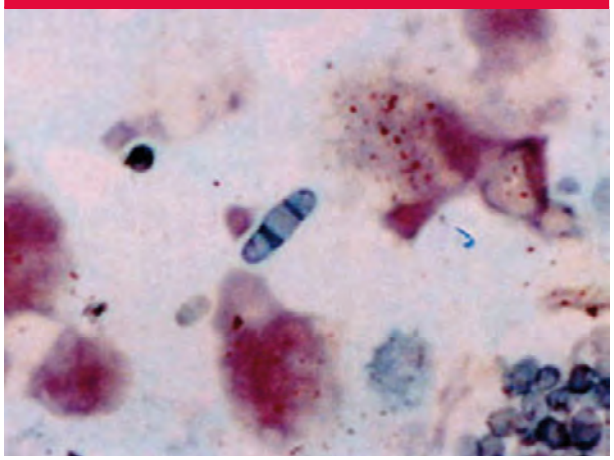
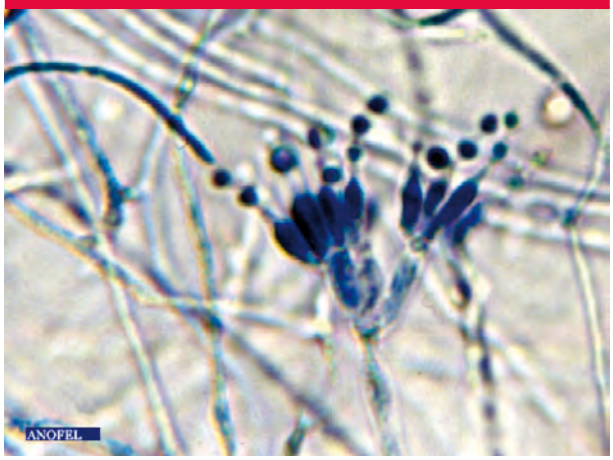


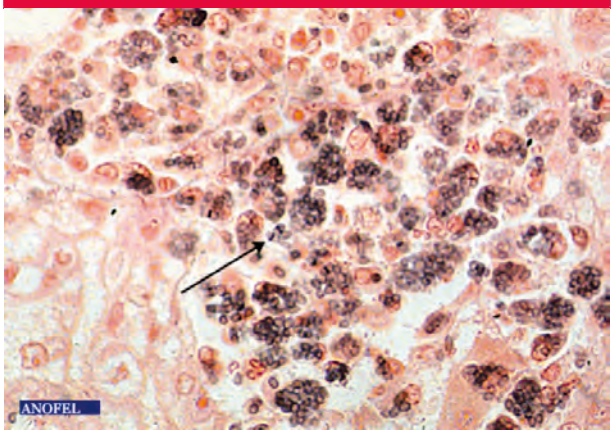
Photo 19. Conidiophore de *P. marneffei*
(C. de Bièvre, Unité de mycologie, Institut Pasteur, Paris)



N'importe quel prélèvement peut être contributif : moelle osseuse, ponction ganglionnaire, biopsie cutanée, leucocytoconcentration/hémocultures, expectoration/LBA, pus… La culture de mœlle osseuse est positive dans 100 % des cas, la biopsie cutanée dans 90 % des cas et les hémocultures dans 76 % des cas. Ces dernières reviennent positives en 4 jours en moyenne.

L'histologie met en évidence des levures associées à une réaction granulomateuse qui peut être absente chez le patient fortement immunodéprimé (photo 20).

Photo 20. Spores de *P. marneffei* dans une biopsie de foie
(R. Ravisse, Unité d'histopathologie, Institut Pasteur, Paris)

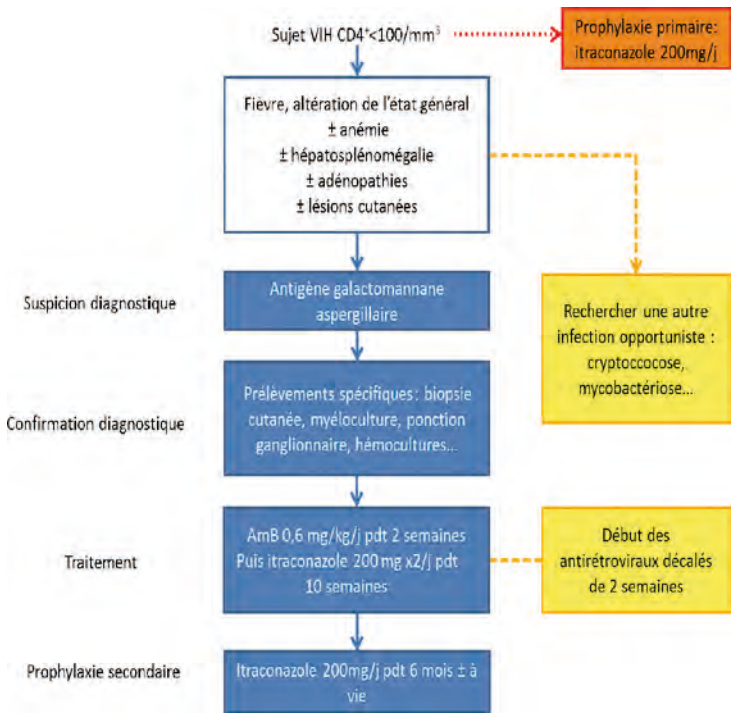


L'antigène galactomannane d'*Aspergillus* sp. croise avec le galactomannane de *T. marneffei*.

4.5. Traitement. Évolution

L'évolution spontanée est mortelle. L'amphotéricine B ± flucytosine et l'itraconazole sont les traitements de référence, le fluconazole étant le moins actif des azolés *in vitro*. Des données récentes suggèrent une efficacité du voriconazole *in vitro* et en clinique. La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 7. La pénicilliose fait partie des infections pourvoyeuses de syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS). Le délai d'initiation du traitement antirétroviral par rapport au début du traitement de l'infection n'est pas connu. Il est généralement proposé d'introduire les ARV après 2 semaines de traitement antifongique. La prophylaxie secondaire doit être poursuivie jusqu'à restauration immunitaire > 100 lymphocytes CD4⁺/mm³ pendant plus de 6 mois et à chaque fois que les lymphocytes CD4⁺ seront < 100/mm³. Une prophylaxie primaire par itraconazole est proposée en zone d'endémie quand les CD4⁺ sont < 100/mm³.

Figure 7. Conduite à tenir chez le patient séropositif pour le VIH en zone d'endémie de pénicilliose



5. Coccidioidomycose

5.1. Épidémiologie

La coccidioidomycose est une mycose invasive potentiellement grave due à un champignon dimorphique très virulent : *Coccidioides immitis* ou *posadasii*. Les zones d'endémie se situent exclusivement sur le continent américain, dans les zones semi-désertiques aux étés chauds et hivers froids (figure 8). Le développement du champignon est favorisé dans les sols alcalins et peu arrosés. Les conidies et arthroconidies sont véhiculées par la poussière, les vents de sable, les tremblements de terre et les activités d'excavations. On dénombre environ 100 000 infections/an aux États-Unis. La coccidioidomycose est une pathologie émergente chez les retraités non immuns du sud des Etats-Unis, en touchant plusieurs millions chaque année. Elle est aussi en augmentation dans la population active et chez les touristes. Les facteurs de risque sont principalement les déficits de l'immunité cellulaire (VIH, transplantés d'organes, anti-TNF), la grossesse (2e et 3e trimestre et post-partum), et les ethnies noires. Elle survient chez les transplantés d'organes sous forme de primo-infection ou de réactivation. Elle peut également être transmise par le greffon.

Figure 8. Zones d'endémie de coccidioïdomycose (ANOFEL 4)



5.2. Physiopathologie

Ce champignon dimorphique est présent dans les sols sous une forme filamenteuse extrêmement résistante qui survit des mois voire des années dans les sols secs. Après une pluie, il se multiplie rapidement, formant des arthroconidies qui sont dispersées par le vent (figure 9). Elles peuvent être inhalées par l'homme qui représente un hôte accidentel. Une fois dans les poumons, les arthroconidies se transforment en une structure sphérique multinucléée appelée sphérule (photo 21). La sphérule contient des centaines d'endospores qui peuvent être relarguées dans les tissus une fois la sphérule rompue. Ces endospores peuvent à leur tour former des sphérules et continuer ainsi le cycle parasitaire.

Figure 9. Cycle du champignon dimorphique *Coccidioides* sp.

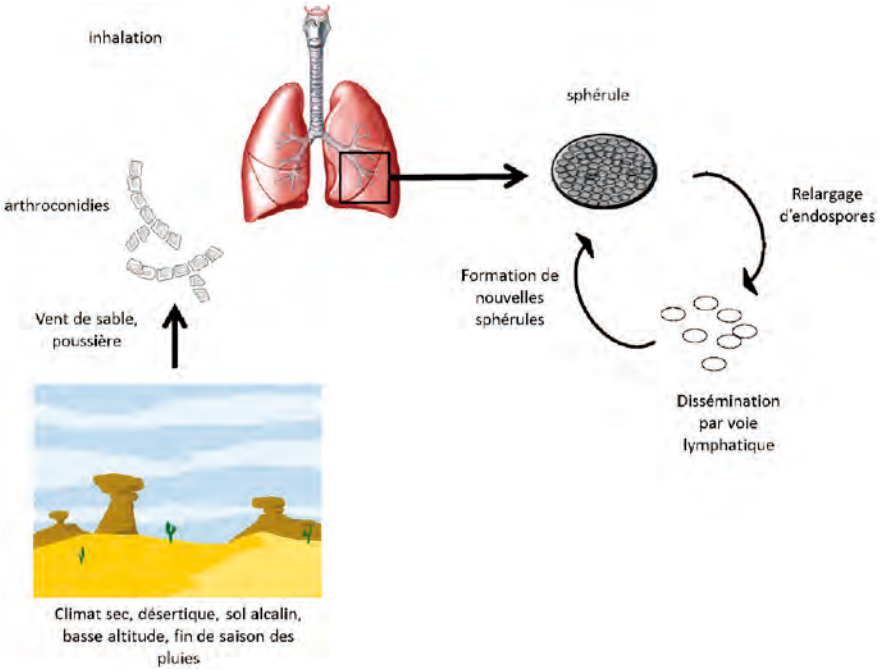
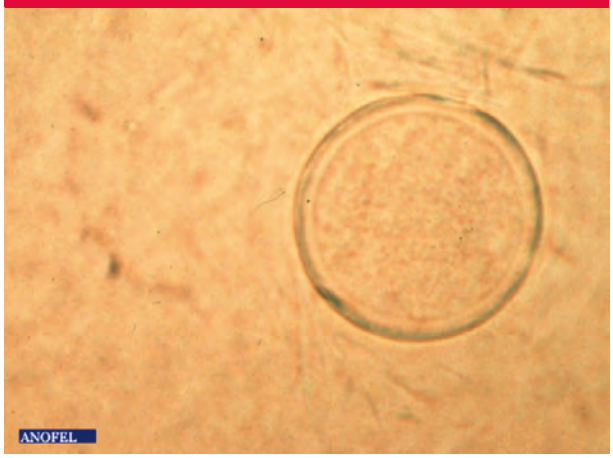


Photo 21. Sphérule de *C. immitis*
(G. Buot. Parasitologie-mycologie. CHU Saint Antoine. Paris)



5.3. Clinique

Seuls 40 % des sujets infectés sont symptomatiques.

5.3.1. Forme pulmonaire aiguë

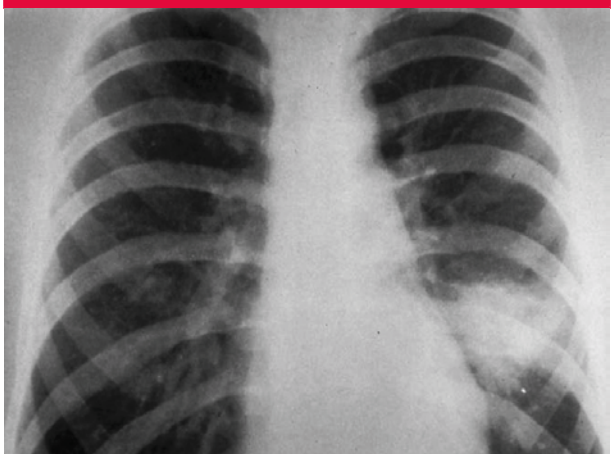
Les symptômes ne se différencient pas des infections respiratoires aiguës banales : toux, fièvre, maux de gorge, asthénie, anorexie. Les symptômes les plus évocateurs sont les céphalées intenses et la douleur pleurale. L'asthénie peut durer plusieurs semaines. Des manifestations de sensibilisation peuvent accompagner les signes respiratoires : arthralgies (« rhumatisme du désert »), érythème noueux, érythème polymorphe. Il peut exister une hyperéosinophilie à la phase aiguë. La durée d'incubation est de 1 à 3 semaines après l'inhalation des arthroconidies. La radiographie thoracique montre des infiltrats pulmonaires accompagnés par des adénopathies hilaires ou paratrachéales dans 25 % des cas et des épanchements pleuraux dans 5-10 % des cas. Elle peut être normale dans 50 % des cas. Peuvent subsister en post primo-infection :

- un nodule pulmonaire (5 % des cas) de diagnostic étiologique difficile (photo 22) ;
- une cavité (5 %) solitaire, juxta pleurale, à paroi fine, à risque de pneumothorax ou hydropneumothorax ; 50 % régressent spontanément dans les 2 ans.

La gravité de la primo-infection se manifeste par une pneumopathie diffuse, surtout chez l'immunodéprimé ou lors de contamination par un fort inoculum.

La forme pulmonaire chronique fibro-cavitaire de coccidioïdomycose est rare.

Photo 22. Gros nodule de coccidioidomycose pulmonaire



5.3.2. Formes extra-respiratoires

Les formes disséminées surviennent chez 5 % des patients immunocompétents et chez les patients immunodéprimés y compris les femmes enceintes et les sujets à peau noire. La dissémination est généralement diagnostiquée tardivement, plusieurs mois après la primo-infection pulmonaire. Les sites les plus fréquents de dissémination sont :

- cutané : nodules, ulcères, infiltrations (photo 23) ;

Photo 23. Coccidioidomycose cutanée. Mexique
(G. Buot, Parasitologie-Mycologie, CHU Saint Antoine. Paris)



- ostéo-articulaire : localisations vertébrales multiples avec respect des disques, métaphyses des os longs, côtes, crâne, atteinte symétrique des petits os des mains ; abcès des tissus mous en regard des lésions osseuses avec orifices fistuleux ; lésions lytiques avec réaction périostée modérée ; ténosynovite ;
- ganglionnaire périphérique ;
- méningé : dramatique, céphalées initialement puis déficit neurologiques focaux possible avec atteinte des paires crâniennes, infarctus cérébraux.

5.4. Diagnostic

Les contaminations de laboratoire, même si elles sont rares, imposent la manipulation des cultures en laboratoire P3. L'isolement du champignon dimorphique en culture (25 °C-37 °C) est l'examen de référence. La culture est facile, rapide < 7 jours. L'histologie recherche des sphérules (photo 1) et des endospores grâce aux colorations spécifiques (PAS, HES, Gomori-Grocott, MGG).

Une sérologie est disponible et peut être réalisée sur divers prélèvements : sérum, LCR, liquide synovial… La sensibilité du dosage des IgM augmente avec le temps : 50 % à 1 semaine du début des symptômes, 90 % à 3 semaines. Les IgG se positivent à 3 semaines post-infection, elles sont un marqueur de persistance/rechute.

La détection d'antigènes urinaires a une sensibilité de 70 %, une spécificité de 98 % lors des infections aiguës +/- disséminées mais n'est pas disponible en routine.

Un diagnostic moléculaire est possible par réalisation d'une PCR ARN18S ou ITS2. Cette technique est peu sensible sur le sérum mais l'est en revanche sur le LBA où elle est aussi très spécifique.

5.5. Traitement. Évolution

Les formes non compliquées ne nécessitent pas de traitement et guérissent spontanément. Elles nécessitant un suivi au moins durant 2 ans. Seules quelques situations particulières nécessitent la mise en route d'un traitement quel que soit le terrain sous-jacent des patients (tableau 6 et figure 10). En revanche, un traitement est recommandé dans tous les cas ci-dessous :

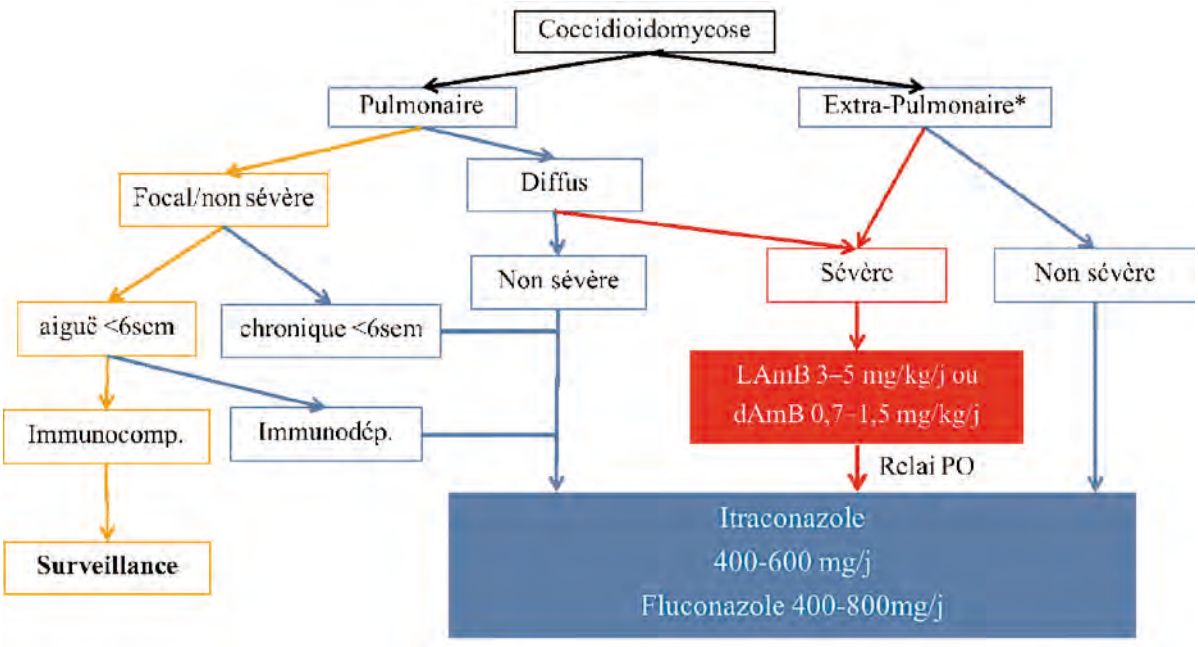
- infection sévère rapidement évolutive ;
- immunodépression ; toujours traiter les coccidioïdomycoses survenant lors d'infection par le VIH avec $CD4^+ < 250/mm^3$;
- infection disséminée ;
- méningite ;
- grossesse (surtout 3e trimestre ou post-partum immédiat).

Tableau 6. Critères de traitement en cas de coccidioïdomycose non compliquée
Indicateurs de sévérité de la maladie
Perte de poids > 10 % du poids de base
Sueurs nocturnes intenses > 3 semaines
Infiltrats atteignant > 50 % d'un poumon ou les 2 poumons
Adénopathie hilaire volumineuse ou persistante
Concentration d'anticorps fixant le complément > 1/16
Incapacité à travailler
Symptômes persistants > 2 mois
Âge > 55 ans

Une prophylaxie secondaire est nécessaire tant que dure l'immunodépression, particulièrement si les $CD4^+$ sont < 250/mm^3 et en cas de méningite.

La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 3. Le traitement des méningites requiert soit du fluconazole 400-800 mg/j soit de l'itraconazole 400-600 mg/j ainsi que le contrôle d'une éventuelle hydrocéphalie. L'amphotéricine B en intrathécal a été utilisée avec succès, associée à un azolé.

Figure 10. Attitude thérapeutique devant une coccidioïdomycose



Alternatives :
- quand réfractaire : Posaconazole, Voriconazole, Caspofungine
- quand atteinte du système nerveux central (SNC) : azolés +/- AmB intrathécale

dAmB : amphotericine B déoxycholate
LAmB : amphotéricine B liposomale

6. Paracoccidioïdomycose

6.1. Épidémiologie

L'infection à *Paracoccidioïdes* sp., champignon dimorphique, est exclusivement présente en Amérique Centrale et du Sud surtout au Brésil et moins en Colombie, au Venezuela, en Equateur, en Argentine (figure 11). *Paracoccidioides* sp. comporte deux espèces, *P. brasiliensis* et *P. lutzii*, identifiées par biologie moléculaire. Ce champignon se développe à des températures modérées, dans les zones très humides, aux abords des cours d'eau, dans les forêts. L'incidence est plus élevée chez les hommes âgés de 30-40 ans, surtout exerçant une profession ou activité exposées (agriculture). Les femmes, de la puberté jusqu'à la ménopause, sont protégées de l'infection de par leur statut hormonal. Les autres conditions favorisantes sont la pauvreté, l'alcoolisme, le tabagisme. La porte d'entrée est pulmonaire ou cutanée. La dissémination s'effectue par voie lymphatique.

Figure 11. Répartition de la paracoccidioïdomycose (ANOFEL 4)



6.2. Clinique

La paracoccidioïdomycose peut être asymptomatique avec des réactivations à distance possible. La forme multifocale avec dissémination pulmonaire, cutanéo-muqueuse, ganglionnaire est la plus commune et se développe généralement de manière aiguë. Les localisations neuro-méningées, ostéo-articulaires, hépatospléniques sont rares.

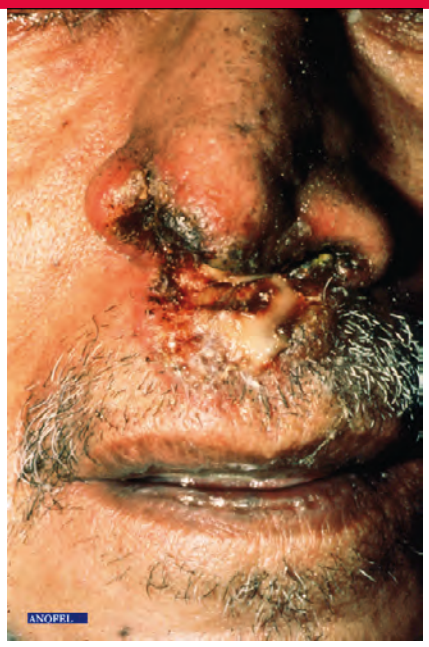
La symptomatologie habituelle de la forme chronique associe toux, fièvre, expectoration purulente, douleurs thoraciques, altération de l'état général, et réalise un tableau de pneumopathie chronique. La radiographie thoracique révèle des nodules, des infiltrats, et des cavités (photo 24). La tuberculose est l'un des principaux diagnostics différentiels.

Photo 24. Infiltrats pulmonaires au cours de la paracoccidioïdomycose
(R. Arenas, Mexico)



L'atteinte cutanéo-muqueuse se caractérise par des lésions granulomateuses, ulcérées ou kératosiques (photo 25). Des localisations gastro-intestinales sont possibles et difficilement diagnostiquées car donnant des manifestations non spécifiques.

Photo 25. Paracoccidioïdomycose cutanéo-muqueuse



Chez l'enfant, l'infection est plus souvent aiguë ou subaiguë, donnant avant tout des atteintes ganglionnaires.

6.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'identification de *P. brasiliensis* dans les prélèvements tels que ponction ganglionnaire, LBA, pus, par examen direct (photo 26) et culture. L'anatomopathologie permet de voir des levures biréfringentes bourgeonnant autour d'une cellule mère par coloration de Gomori-Grocott ou PAS (photo 27). Une réaction inflammatoire granulomateuse est fréquente.

Photo 26. Éléments levuriformes à parois épaisses, bourgeonnants évoquant *P. brasiliensis* à l'état frais
(C. Aznar, LHUPM, Cayenne)

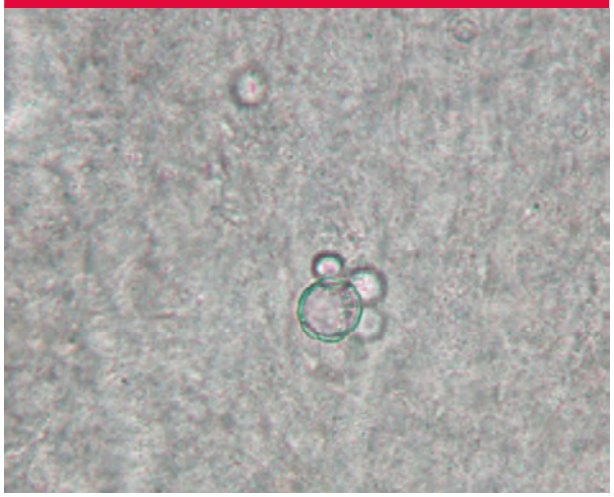
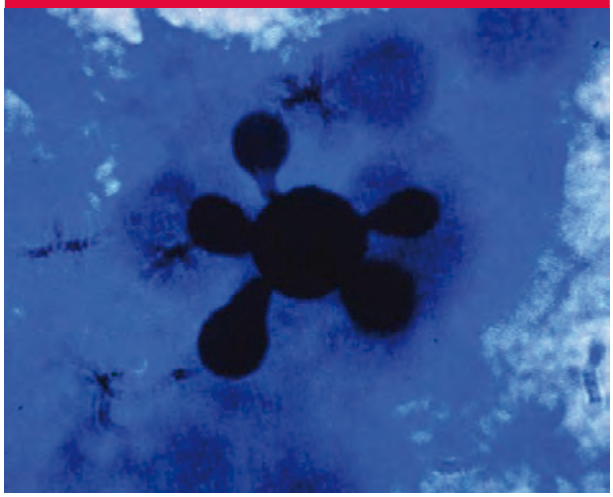


Photo 27. Bourgeonnement « en roue » de *P. brasiliensis*



La sérologie, d'une sensibilité de 80 % et spécificité de 90 %, aide surtout au suivi et à la détection des rechutes.

6.4. Traitement

Le traitement de référence est l'itraconazole. Le cotrimoxazole (TMP-SMX) et l'amphotéricine B IV peuvent être utilisés. Les données concernant l'efficacité du voriconazole sont encourageantes mais encore insuffisantes pour le recommander en première intention. Les posologies et indications sont décrites dans le tableau 7.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à résolution complète des signes cliniques et radiologiques et surveillé par la décroissance des titres sérologiques (contrôle à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à la fin du traitement).

Tableau 7. Traitement de la paracoccidioïdomycose

Indication	Posologie		Durée
Peu sévère	Adultes	Enfants	6-12 mois ≥ 2 ans
	Itraconazole 100-200 mg/j	Itraconazole 5 mg/kg/j TMP-SMX 5 mg/kg (TMP) x 2/j	
Sévère ou atteinte du SNC	AmB déoxycholate IV 0,7 à 1 mg/kg/j ou AmB liposomale 3 à 5 mg/kg/j 2e intention : TMP-SMX IV 8 à 10 mg/kg/j (TMP) en 3 prises		IV pendant 20-40 jours puis relais PO par itraconazole ou TMP-SMX > 2 ans

TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole ; AmB : amphotéricine B

7. Blastomycose

7.1. Épidémiologie

La blastomycose est une mycose endémique due à un champignon dimorphique à l'est des Etats-Unis et du Canada mais plusieurs foyers sporadiques de *Blastomyces dermatitidis* sont répartis en Afrique et en Inde (figure 12). Il semblerait que les cas de blastomycose rapportés en Amérique Centrale et du Sud soient en réalité des cas de paracoccidioïdomycose, anciennement dénommée « blastomycose sud-américaine ». L'homme se contamine par inhalation de spores. Le réservoir africain n'a pas été bien étudié.

Figure 12. Répartition des cas sporadiques de blastomycose tropicale



7.2. Clinique

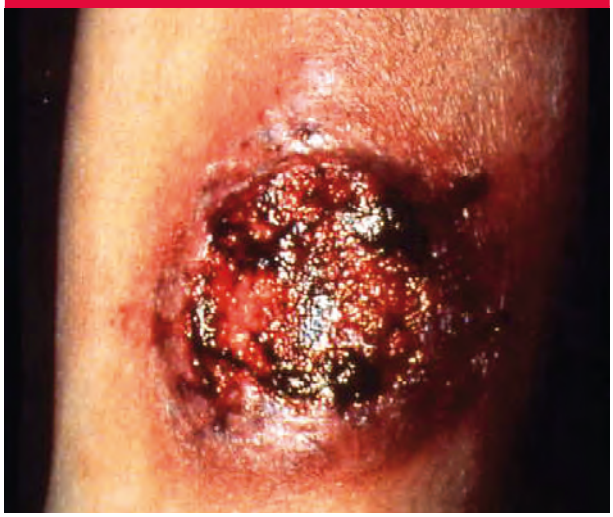
L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente donnant soit des pneumonies aiguës soit des formes chroniques parfois cavitaires, très rarement des pleurésies (photo 28). L'atteinte ostéo-articulaire est la seconde en fréquence, se localisant principalement au niveau des vertèbres, des côtes, du sternum. Les localisations sont souvent multiples et la fistulisation à la peau est possible. Des arthrites surviennent dans 3 à 5 % des cas.

Les lésions cutanées sont généralement satellites d'une infection pulmonaire ou ostéo-articulaire. Elles se caractérisent par des ulcères (photo 29), des lésions verruqueuses kératosiques, des abcès sous-cutanés. Les lésions primaires isolées sont exceptionnelles. Des atteintes plus rares du tractus génito-urinaire ou du SNC ont été décrites.

Photo 28. Blastomycose infiltrative et nodulaire pulmonaire



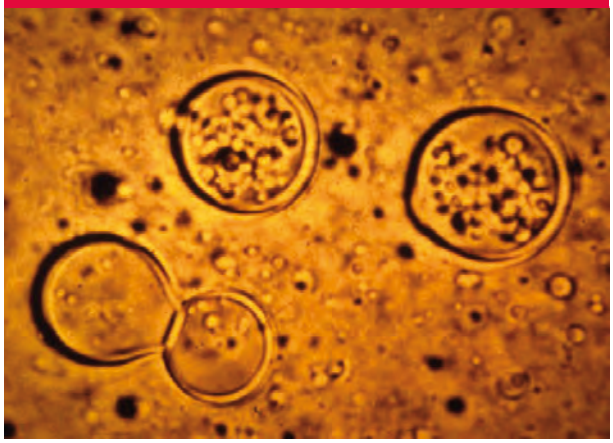
Photo 29. Blastomycose cutanée



7.3. Diagnostic

Le diagnostic de référence repose sur la visualisation du champignon soit à l'examen direct (grandes levures rondes 8-15 µm : photo 30), soit en culture (forme filamenteuse, pousse en 2-4 semaines). Les hémocultures sont négatives. La détection d'antigène de *B. dermatitidis* est réalisable sur le LBA, les urines et le LCR. Sa sensibilité globale est de 93 %, en revanche il existe des réactions croisées avec les autres champignons dimorphiques, *Aspergillus* sp. et cryptocoque.

Photo 30. Grandes levures de *B. dermatitidis*

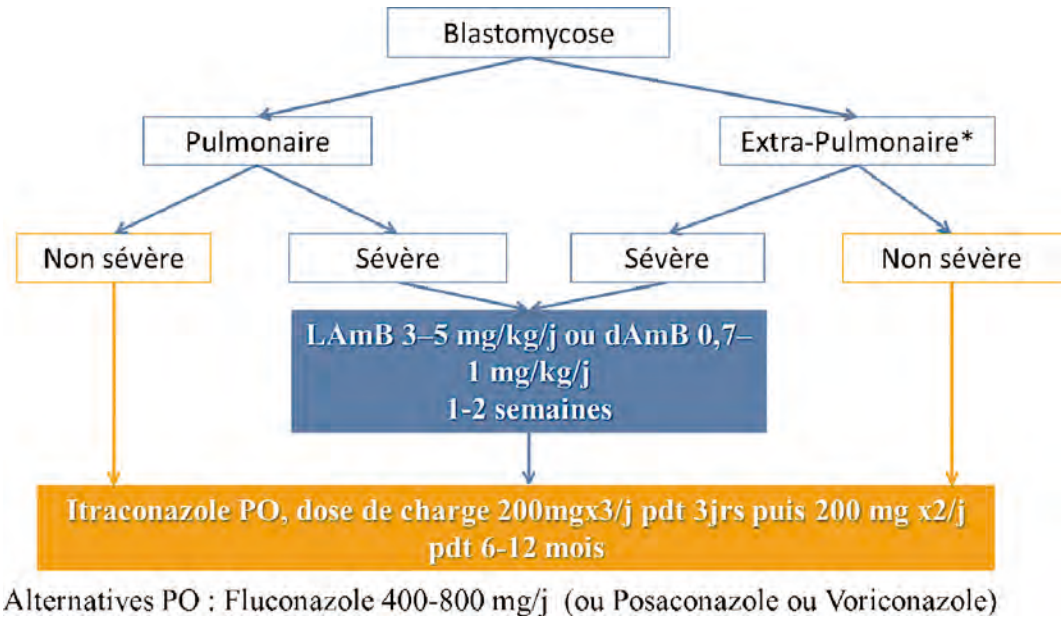


7.4. Traitement

Une simple surveillance sans traitement peut se concevoir pour la blastomycose pulmonaire aiguë sans localisation extra-pulmonaire. Les blastomycoses extra-pulmonaires ou pulmonaires subaiguës/chroniques doivent être traitées. La conduite à tenir thérapeutique est résumée dans la figure 13.

L'atteinte osseuse est traitée au moins 12 mois par des azolés. L'atteinte du SNC se traite par amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j pendant 4-6 semaines avec relai oral par azolés pendant 12 mois minimum (fluconazole 800 mg/j, ou itraconazole, 200 mg 2 ou 3 x/j, ou voriconazole 200-400 mg/12 h). Une prophylaxie secondaire est recommandée chez l'immunodéprimé par itraconazole 200 mg/j.

Figure 13. Traitement de la blastomycose



* Sans atteinte du SNC ; AmB : amphotéricine B

8. Entomophthoromycoses (basidiobolomycose, conidiobolomycose)

8.1. Épidémiologie

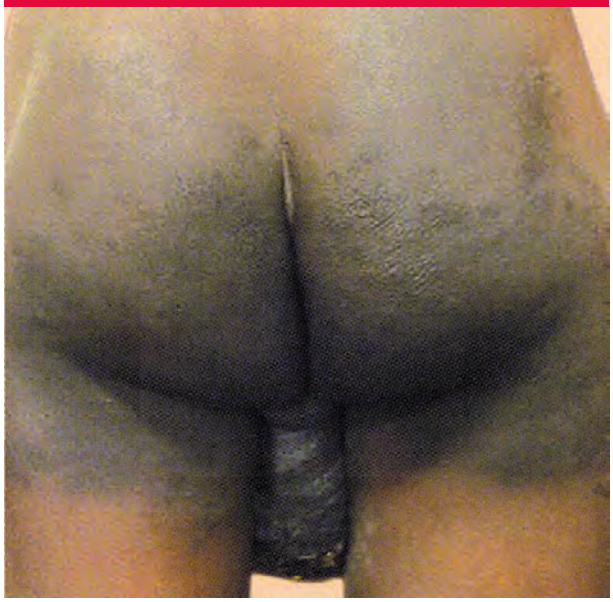
Les entomophthoromycoses sont des infections causées par deux espèces de champignons de la classe des zygomycètes et de l'ordre des entomophthorales, *Conidiobolus coronatus* ou *C. incongruus* et *Basidiobolus ranarum*. Elles surviennent chez l'immunocompétent, principalement des hommes, résidant en zone subtropicale ou tropicale d'Amérique du Sud, d'Afrique sub-saharienne, des Pays du Golfe, de l'Inde et d'Asie du Sud-Est (Taiwan). Les enfants et les adolescents en milieu rural sont les plus à risque de basidiobolomycose. Les champignons sont présents dans les sols et les matières en décomposition. L'homme s'infecte par inoculation directe (*Basidiobolus* sp.) ou par inhalation de spores (*Conidiobolus* sp.).

8.2. Clinique

Trois formes cliniques de basidiobolomycose ont été décrites :

- atteinte cutanée sous forme de plaques érythémateuses indurées non douloureuses infiltrant le tissu sous-cutané particulièrement au niveau des fesses (photo 31) ou des hanches, des épaules, du thorax parfois accompagné par un œdème ne prenant pas le godet de l'extrémité du membre atteint. Des ulcérations, des adénopathies périphériques et des lymphœdèmes ont également été rapportés ;

Photo 31. Basidiobolomycose cutanée (VIH-SIDA)



- forme gastro-intestinale : décrite en Arizona, Floride, Utah, Nigeria, Brésil et Koweit ; les symptômes consistent en des douleurs abdominales, troubles du transit, nausées/vomissements, diarrhées glairo-sanglantes, fièvre et perte de poids. Au niveau intestinal, il peut exister un épaississement des parois, des masses nodulaires et des ulcérations mimant une maladie de Crohn. L'atteinte peut aller de l'estomac au rectum ;
- sinusite, rare.

Les conidiobolomycoses s'expriment surtout sur le plan cutané, donnant une infection chronique, indolente de la face. L'infection commence par une masse débutant au niveau de la muqueuse nasale, avec des symptômes initiaux d'obstruction nasale ou de sinusite, puis apparition d'un œdème envahissant le nez, les régions malaires et frontales déformant le visage (photo 32). De rares atteintes du canal lacrymal et de l'orbite et d'extrêmement rares cas d'infection disséminées chez l'immunodéprimé ont été décrites.

Photo 32. Conidiobolomycose (IMTSSA)

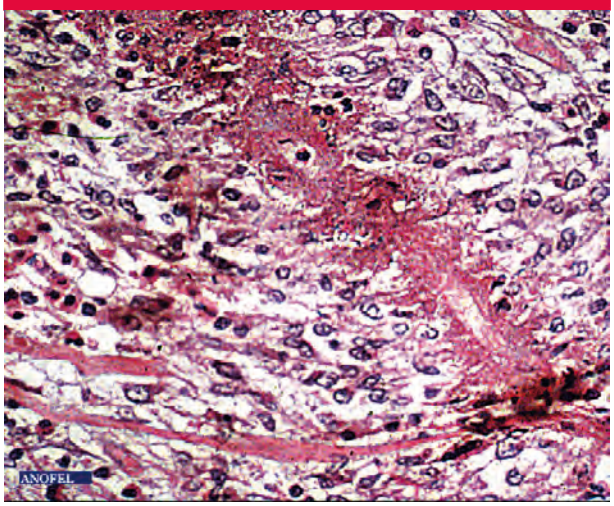


8.3. Diagnostic

Une hyperéosinophilie sanguine et une hyperleucocytose peuvent orienter.

Le diagnostic nécessite la réalisation de biopsies. L'histologie montre des filaments peu septés, larges, irréguliers entourés d'infiltrats éosinophiles, réalisant la réaction de Splendore Hoeppli (photo 33). Il peut exister également une réaction granulomateuse. Les cultures poussent en 48-72 h et retrouvent des champignons filamenteux. La biologie moléculaire peut être utile à l'identification d'espèce.

Photo 33. Biopsie de peau : large filament mycélien entouré d'éosinophiles. Coloration HES
(Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers)



8.4. Traitement. Évolution

Il semble que les isolats de *Conidiobolus* sp. possèdent des sensibilités variables aux différents antifongiques. Pour la conidiobolomycose comme pour la basidiobolomycose, le traitement repose sur l'itraconazole ou la solution d'iodure de potassium (cf. sporotrichose) pendant plusieurs mois. Une chirurgie de débridement ou réparatrice est parfois nécessaire. La mortalité est faible.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

http://www.idsociety.org/Organism/#Fungi

Mycétomes

Les mycétomes se définissent comme tout processus au cours desquels des agents fongiques ou actinomycosiques d'origine exogène produisent des grains. On distingue donc les mycétomes fongiques des actinomycétomes dont les traitements sont radicalement différents. Cette infection chronique frappe les ruraux vivant dans les régions tropicales arides : c'est une affection de la pauvreté qui a été rajoutée à la liste des maladies négligées de l'OMS en 2013. Les traitements médicaux, longs, coûteux ne sont pas toujours efficaces surtout en ce qui concerne les étiologies fongiques où la chirurgie reste indiquée.

1. Épidémiologie

Les agents impliqués sont nombreux. Ils sont soit fongiques donnant des grains noirs ou blancs, soit actinomycosiques donnant des grains blancs, jaunes ou rouges. Les principales espèces responsables de mycétomes sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Principales espèces responsables de mycétomes

Couleur des grains	**Fréquence et répartition géographique**
Noirs (mycétomes fongiques)	
Madurella mycetomatis	+++ Afrique sahélienne, Péninsule arabique, Inde
Trematosphaeria grisea	++ Amérique du Sud
Falcifomispora senegalensis	+ Afrique de l'Ouest, Inde
Blancs à blanc jaunâtre ou rosé (actinomycétomes)	
Nocardia brasiliensis	+++ Mexique
Actinomadura madurae	++ Afrique sahélienne, Afrique du Nord, Inde, Mexique
Streptomyces somaliensis	++ Régions désertiques
Blancs (mycétomes fongiques)	
Scedosporium apiospermum (ex *Pseudallescheria boydii*)	+ Régions tempérées, Afrique équatoriale
Acremonium sp	Rare cosmopolite
Fusarium sp	Rare cosmopolite
Rouges (actinomycétomes)	
Actinomadura pelletieri	++ Afrique de l'Ouest

Les zones endémiques se situent dans des régions tropicales et arides de part et d'autre du 15e parallèle nord : foyer indien, foyer africain et foyer mexicain. Les agents étiologiques vivent en saprophytes dans le milieu extérieur et sont transmis à l'occasion de traumatismes souvent minimes, passant inaperçus. La circonstance la plus classique de contamination est la piqûre par des épines.

Les patients sont des ruraux, essentiellement des adultes jeunes. La prédominance masculine est nette.

2. Physiopathologie

Il existe de nombreuses inconnues concernant la physiopathologie de cette infection. Les agents étiologiques se présentent *in vivo* sous la forme de grains, constitués de filaments enchevêtrés dont la plupart sont morts. Certains contiennent un ciment, ils sont de taille et de couleur variable. Ces critères seront importants pour orienter le diagnostic d'espèce. Autour des grains se forment des granulomes, il va y avoir envahissement progressif des tissus avoisinants avec en particulier risque d'atteinte osseuse au niveau du pied.

3. Clinique

Entre le traumatisme initial et les premiers signes cliniques existe une période cliniquement muette de plusieurs mois à plusieurs années. Des lésions nodulaires apparaissent qui vont se fistuliser avec émissions intermittentes contenant des grains parfois visibles à l'œil nu. À ce stade le diagnostic est facilement évoqué (figure 1). L'atteinte siège au pied dans environ 70 % des cas (pied de Madura), la main représente la deuxième localisation. Autrement le mycétome peut siéger en n'importe quelle partie du corps : membres, abdomen, tronc, tête et cou. L'évolution est chronique, des complications peuvent apparaître, la plus fréquente étant l'atteinte osseuse se traduisant par des douleurs à prédominance nocturne. Les métastases ganglionnaires sont essentiellement observées avec les actinomycètes, favorisées par une chirurgie non précédée de traitement médical. Parmi les autres complications, il faut citer la surinfection, les compressions locales qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (tête et cou, tronc). Dans les formes très évoluées le patient peut devenir grabataire.

Le mycétome, en particulier en ce qui concerne les formes extra-podales, peut poser un problème diagnostic avec d'autres affections ostéophiles : maladie de Kaposi, tuberculose osseuse, ostéomyélite chronique, autres mycoses.

Le diagnostic de mycétome impose un bilan d'extension comportant au minimum une radiographie osseuse. Les lésions osseuses quand elles existent associent des images de destruction et de reconstruction. Les méthodes d'imagerie moderne lorsqu'elles sont disponibles permettent de déceler les atteintes osseuses précoces (scanner, IRM) et de préciser l'envahissement des parties molles.

Figure 1. Mycétome du pied à *Nocardia* sp
(Pr Eric Pichard, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU d'Angers)



4. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique doit au minimum permettre de distinguer les mycétomes fongiques des actinomycétomes, la présence de grains signe l'infection. La couleur des grains, simple à voir, donne des renseignements précieux permettant de différencier les deux étiologies (tableau 1). L'examen anatomopathologique est également performant s'il montre la présence de grains dont les aspects en coupe permettent de mieux cerner l'étiologie. Les cultures sont longues, pas toujours couronnées de succès et l'identification précise ne peut être réalisée que par des laboratoires spécialisés. La biologie moléculaire en plus de son intérêt diagnostique a permis de revoir la classification des agents de mycétomes.

5. Traitement (voir le chapitre « Antifongiques »)

Le traitement des actinomycétomes doit toujours être médical dans un premier temps. La chirurgie d'emblée entraîne le risque de métastase ganglionnaire. Le traitement de première intention est le cotrimoxazole (800/160 mg/j), il doit être poursuivi pendant un an minimum. En cas de mauvaise réponse, on préconise l'ajout d'amikacine 15 mg/kg/j (alternative : streptomycine) pendant trois semaines. Selon la réponse, on peut renouveler les cycles jusqu'à un maximum de 4. Une alternative pourrait être l'association amoxicilline+acide clavulanique par voie orale pendant environ 10 mois. La réponse dépend en partie de l'espèce impliquée, les meilleurs résultats sont obtenus avec *Nocardia* sp et *Actinomadura pelletieri*. Le traitement médical des mycétomes fongiques est plus décevant et onéreux. L'itraconazole à la dose de 400 mg/j pendant 3 mois réduite ensuite à 200 mg/j pendant 9 mois est le schéma recommandé. Il permet une encapsulation des lésions permettant une chirurgie plus aisée, moins mutilante et diminue le risque de récidive. Des guérisons ont pu être observées par traitement médical simple par de nouveaux azolés comme le voriconazole sans recours à la chirurgie. En zone d'endémie trop souvent les patients sont vus à un stade tardif obligeant à une chirurgie mutilante et dans les cas les plus avancés à une amputation, succédant à un traitement médical. Après traitement le patient doit être suivi pendant plusieurs années en raison du risque élevé de récidive.

6. Prophylaxie

La prophylaxie suppose l'utilisation de chaussures fermées, le traitement de blessures avec effractions cutanées, même minimes.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Mycétomes OMS 2015 :
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB138/B138_33-fr.pdf

Teignes

1. Épidémiologie

Les teignes sont des infections cosmopolites, prédominant dans les pays économiquement pauvres, dues à des champignons kératinophiles appelées dermatophytes, parasitant les cheveux et les poils.

La teigne du cuir chevelu, due à la cassure des cheveux (teigne tondante), est avant tout une infection de l'enfant avant la puberté, plus rarement de la femme et exceptionnellement de l'homme adulte.

Les champignons responsables des teignes appartiennent à deux genres différents : *Microsporum* sp. et *Trichophyton* sp.

Selon le champignon responsable, on peut remonter à l'origine de la contamination. On distingue schématiquement 3 origines :
- les teignes anthropophiles, c'est-à-dire interhumaine due à des espèces parfaitement adaptées à l'homme ;
- les teignes zoophiles par contact direct ou indirect avec un animal lui-même porteur du dermatophyte, celui-ci représentant son réservoir naturel ;
- les teignes géophiles ou telluriques dues à des espèces issues du sol.

Pour les teignes anthropophiles, la contamination interhumaine est aisée (écoles). Elle se fait soit par contact direct (cuir chevelu), soit par l'intermédiaire d'objet comme les taies d'oreillers, les bonnets ou casquettes ou par des objets de coiffure (peignes, brosses à cheveux, tondeuses, instruments de nattage).

Pour les teignes zoophiles et telluriques, la contamination est accidentelle. On observe habituellement une lésion unique sur les parties découvertes, liée au contact avec l'animal ou à un traumatisme tellurique. Pour ces teignes dites zoophiles ou géophiles, la contamination secondaire interhumaine est exceptionnelle.

En milieu tropical, le manque d'hygiène, faute d'accès à l'eau courante, augmente la prévalence des teignes.

2. Physiopathologie

Les cheveux (ou les poils) sont pénétrés par un dermatophyte après une colonisation et une invasion de l'épiderme. L'envahissement se fait à partir de l'ostium folliculaire avec une propagation du mycélium descendant vers le bulbe. Dans le cheveu, le mycelium se fragmente en spores sauf dans la teigne favique où le cheveu est parasité uniquement par des filaments intrapilaires. Selon les espèces, les spores peuvent s'accumuler en surface (ectothrix) ou rester tassées à l'intérieur des cheveux (endothrix). Les cheveux envahis se cassent facilement, d'où leur chute et l'aspect secondaire de tonsure (teignes).

3. Clinique

Cliniquement, on distingue schématiquement les teignes tondantes microsporiques (à grandes plaques) et trichophytiques (à petites plaques), les teignes suppurées ou inflammatoires (kérion) et la teigne favique (tableau 1).

Tableau 1. Aspects cliniques des teignes et espèces en cause
D'après D. Chabasse et N. Contet Audonneau (EMC 2011)

Aspects cliniques des teignes	Principaux dermatophytes (selon leur fréquence décroissante)	
Teignes tondantes à grandes plaques	*M. canis* *M. audouinii* *M. ferrugineum*	++ + rare
Teignes tondantes à petites plaques	*T. soudanense* *T. violaceum* *T. tonsurans*	++ + +
Teignes inflammatoires ou suppurées, kérions, sycosis du cuir chevelu, de la moustache et de la barbe	*T. verrucosum* *T. mentagrophytes* *M. canis* *M. gypseum* *T. erinacei*	++ + rare rare rare
Teigne favique	*T. schoenleinii*	rare

M : *Microsporum*. T : *Trichophyton*.
+ : peu fréquent. ++ : fréquent. +++ : très fréquent.

3.1. Teignes tondantes

3.1.1. Teignes tondantes microsporiques

Elles sont dues à des *Microsporum* soit zoophiles (*M. canis*), soit anthropophiles *M. audouinii*). Elles se présentent comme des grandes plaques d'alopécie, finement squameuses, en nombre limité, parcourues de cheveux cassés courts. Peu ou pas inflammatoires, elles sont bien limitées, leur taille est de 1 à 3 cm de diamètre. Ces teignes régressent habituellement à la puberté (photo 1). Elles sont fluorescentes en vert en lumière ultraviolette à la lampe de Wood (tableau 2).

Photo 1. Teigne tondante à grandes plaques, anthropophile
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie. CHU St Louis, Paris)



Tableau 2. Examen des phanères à la lumière de Wood

La lumière de Wood (lumière noire), émise dans le spectre du violet et du proche de l'ultraviolet est absorbée par les substances artificielles ou naturelles et réémise sous forme de lumière visible. Elle est utilisée en dermatologie pour le dépistage d'anomalies comme l'achromie. La lampe est placée à 20-25 cm de la zone étudiée. Elle permet de visualiser une fluorescence rouge-orangée des téguments et des phanères évocatrices de certaines mycoses comme les teignes microsporiques et faviques. L'examen est indolore et sans danger.

3.1.2. Teignes tondantes trichophytiques

Elles sont toutes dues à des *Trichophyton* anthropophiles : *T. violaceum, T. soudanense*, *T. tonsurans*… Elles se caractérise par de nombreuses petites plaques d'alopécie, squameuses, croûteuses, parfois peu visibles, pouvant secondairement fusionner pour former de grandes plaques mal limitées (photo 2). Ces teignes peuvent persister chez la femme adulte. Elles ne sont pas fluorescentes à la lampe de Wood (tableau 1).

Photo 2. Teigne tondante à nombreuses petites plaques anthropophile
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes)



3.2. Teignes suppurées

Les teignes suppurées, plus rares, se présentent comme des placards arrondis, bien limités, du cuir chevelu, très inflammatoires, de plusieurs centimètres de diamètre et surélevées (kérion) ; l'évolution est spontanément régressive en quelques mois (photo 3). Elles sont dues surtout aux dermatophytes d'origine animale (zoophile) : *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, ou tellurique (*M. gypseum*), parfois aussi à certains anthropophiles (*T. violaceum*). Ces teignes suppurées se voient surtout chez l'enfant et la femme adulte. Les teignes suppurées, non fluorescentes à la lumière de Wood, sont peu ou pas contagieuses.

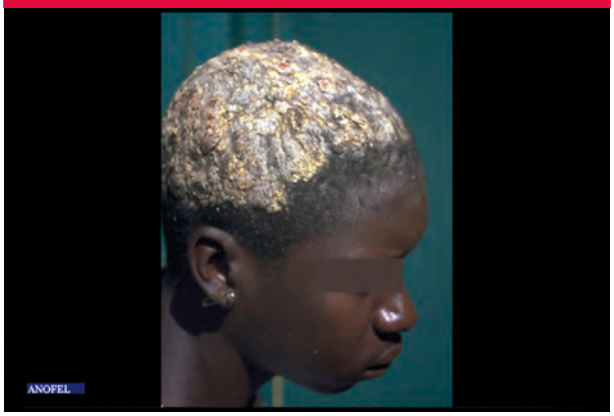
Photo 3. Teigne inflammatoire ou kérion du cuir chevelu due à un dermatophyte zoophile
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, CHU Angers)



3.3. La teigne favique ou favus

La teigne favique, due à une seule espèce : *Trichophyton schoenleinii*, est devenue rare aujourd'hui. Elle se présente au départ comme une petite croûte jaunâtre friable centrée par un cheveu qui, en grandissant et en fusionnant, prend l'aspect d'un godet, sorte de dépression en cupule, remplie de croûtes jaunes soufrées (favus = rayon de miel), dégageant une odeur de souris (photo 4). Les cheveux atteints sont fluorescents sur toute leur longueur à la lampe de Wood (tableau 2). Quand les cheveux tombent avec les croûtes, l'alopécie est définitive. La teigne favique est très contagieuse. Les aspects atypiques sont très fréquents : état pelliculaire diffus, alopécie localisée difficile à voir sous les coiffures tressées des Africaines, alopécie méconnue masquée par le port de perruques.

Photo 4. Teigne favique à *Trichophyton schoenleinii*
(CD Rom ANOFEL 4. Parasitologie-Mycologie, Hôpital Tenon, Paris)



4. Diagnostic

Il repose sur l'aspect clinique (plaque d'alopécie plus ou moins squameuse ou croûteuse, lésion inflammatoire ou suppurée…) et la notion de contage.

Le prélèvement à visée mycologique est indispensable pour affirmer le parasitisme pilaire. Il doit toujours être réalisé avant de débuter le traitement. Il consiste a gratter en surface les zones atteintes et à recueillir les fragments de cheveux et squames avec une curette ou un vaccinostyle dans une boite de Pétri ou un flacon qui servira à réaliser un examen direct et une culture. L'observation du cuir chevelu dans l'obscurité à l'aide de la lampe de Wood pourra déceler une fluorescence spontanée des zones atteintes dans les teignes microsporiques et faviques (tableau 2).

Au laboratoire, voire en salle de consultation, un examen direct peut être réalisé immédiatement à partir des squames épidermiques et des fragments de cheveux déposés sur une lame porte objet dans une goutte d'un liquide éclaircissant.

On observe, au microscope à un faible objectif :
- dans les squames : le champignon sous forme de filaments mycéliens cloisonnés (arthrosporés) ;
- dans les cheveux : le parasitisme pilaire.

On distingue ainsi :
- le type trichophytique : les spores sont à l'intérieur du cheveu (endothrix, pas de fluorescence) ;
- le type microsporique : les spores sont présentes à l'intérieur et à l'extérieur (endoectothrix, fluorescence verte) ;
- le type favique : filaments uniquement intrapilaires (faible fluorescence vert-jaune).

Le rendu rapide de l'examen direct est fondamental. C'est sur ces résultats (filaments mycéliens arthrosporés et type de parasitisme pilaire) que le traitement antidermatophyte peut être institué rapidement.

La culture des cheveux et des squames parasitées est réalisée sur des géloses de Sabouraud additionnées de cycloheximide (*Actidione*) et incubées entre 25 et 30 °C. L'identification repose sur le temps de pousse (1 à 3 semaines), l'examen macroscopique (couleur, texture) et sur l'examen microscopique (aspect des filaments et des conidies). La durée moyenne d'un diagnostic mycologique à partir d'une culture pour les dermatophytes agents de teigne est de 3 semaines environ. La connaissance de l'espèce permet de préciser l'origine humaine, animale ou tellurique de la contamination et d'adapter le conseil prophylactique.

5. Traitement et prévention (voir le chapitre « Antifongiques »)

Le traitement est double, local et systémique (sauf chez l'enfant de moins d'un an et la femme enceinte ou allaitante).

5.1. Traitement local

Il consiste en une application biquotidienne d'un antifongique imidazolé (pommade, gel, lotion). Il est souvent nécessaire de raser les cheveux autour des lésions pour faciliter la pénétration de l'antifongique. La durée du traitement est variable, il est préférable de le prolonger jusqu'à la repousse des cheveux.

5.2. Traitement par voie générale

C'est la griséofulvine *per os* 15 à 20 mg/kg/j, pendant 6 à 8 semaines qui sera utilisée en première intention. La griséofulvine est cependant contre-indiquée en cas de grossesse, de porphyrie, de lupus, de prise d'anticoagulant, d'œstrogènes et de barbituriques. Un hémogramme et le dosage des transaminases seront nécessaires avant de démarrer un traitement, ils devront être renouvelés tous les mois et à la fin du traitement. Les effets secondaires restent assez rares (éruptions, troubles digestifs hépatite, leucopénie). La terbinafine peut être utilisée en cas de contre indication, d'effets secondaires ou d'échec du traitement par la griséofulvine.

En cas de teigne inflammatoire et suppurée, il peut être rajouté une antibiothérapie et des corticoïdes mais la griséofulvine a aussi une action anti-inflammatoire.

Pour les teignes anthropophiles, il faut rechercher un contact infestant dans l'entourage familial ou scolaire et, en cas de teigne zoophile, l'animal contaminateur.

L'éviction scolaire est inutile en cas de teigne zoophile ou tellurique. En cas de teignes anthropophile, elle peut être levée si le traitement a bien été débuté depuis au moins 24 à 48 h et que l'observance est bonne.

5.3. Prévention

Le dépistage en milieu scolaire et l'amélioration de l'hygiène par l'accès à l'eau courante sont les mesures préventives appliquées en milieu tropical.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

http://www.cdanofel.fr

http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/

Infection et grossesse (hors VIH)

1. Épidémiologie

Les infections sont une cause majeure de mortalité maternelle dans le monde (figures 1 et 2).

Figure 1. Mortalité maternelle dans le monde

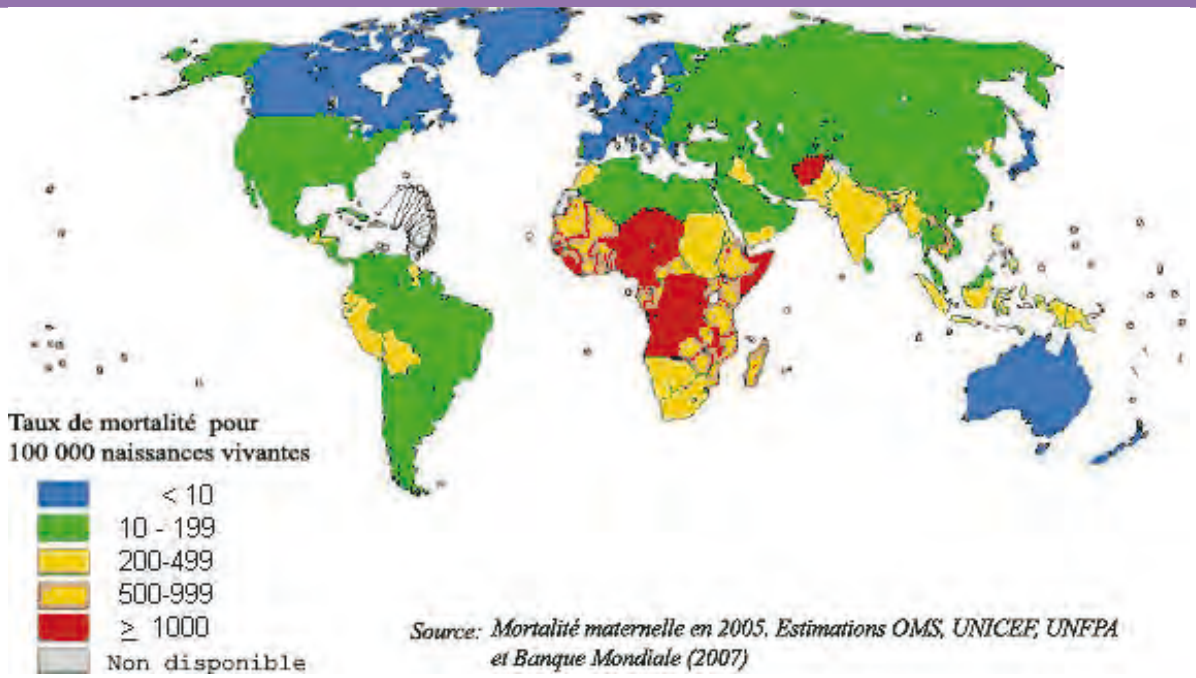
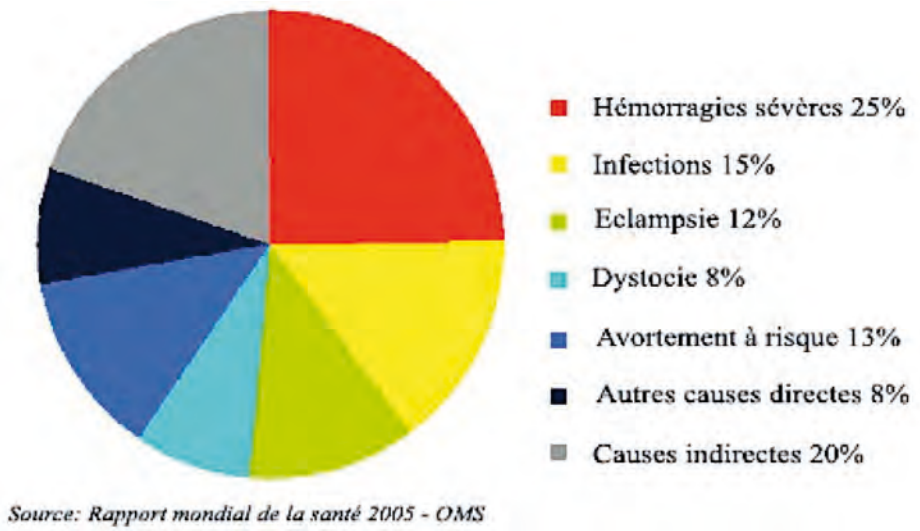


Figure 2. Causes de la mortalité maternelle dans le monde



2. Physiopathologie

L'infection survenant pendant la grossesse menace la mère et le fœtus.

La fièvre élevée peut, par elle-même, c'est-à-dire de façon non spécifique, être cause d'avortement ou d'accouchement prématuré. Une infection peut compromettre la grossesse à tout moment par :

- avortement précoce ou tardif (consécutif à la mort fœtale) ;
- embryopathie avec malformations, lorsque l'infection survient au premier trimestre ;
- fœtopathie avec atteintes viscérales ou retard de croissance lorsqu'elle survient plus tard ;
- chorio-amniotite avec risque de rupture prématurée des membranes ;
- accouchement prématuré ;
- infection néonatale immédiate ou infection retardée (post-natale).

Par leur fréquence, les infections communautaires courantes (paludisme, infections respiratoires basses, tuberculose, infections urinaires, infections génitales) sont souvent impliquées dans les pathologies fœtales en pays tropical.

Certaines infections, par une fréquence majorée et un risque fœtal élevé, sont plus particulières à la grossesse : infection à streptocoque B, listériose, arboviroses (Zika). D'autres infections, pour la plupart bénignes en dehors de la grossesse, deviennent ici potentiellement graves : toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirose, herpès, hépatite E, tuberculose, syphilis… D'autres, enfin, déterminent une pathologie de découverte tardive : infection par le VIH, le VHB, le CMV, toxoplasmose (tableau 1)…

Quelques antibiotiques sont contre-indiqués lors de la grossesse et de l'allaitement (tableau 2).

3. Agents infectieux d'importance au cours de la grossesse et conséquences fœtales (tableau 1)

Tableau 1. Infections d'importance au cours de la grossesse et conséquences fœtales

Bactériose	Atteinte	Virose	Atteinte	Parasitose	Atteinte
Listériose	NN, PN	Hépatite B	PN	Paludisme	F, NN
Inf. à strepto. B	NN	VIH-SIDA	NN, PN	Toxoplasmose	E, F, PN
Infection urinaire	NN	Rubéole	E, F, NN, PN		
Sepsis bactérien	NN	Cytomégalovirose	E, F, NN, PN		
Syphilis	F, NN, PN	Herpès	NN		
IST : gonococcie, chlamydiose	NN, PN	Papillomavirose	PN		
Leptospirose		Varicelle	E, NN		
		Parvovirose B19	F, NN		
		Rougeole	NN		
		Dengue	NN		

E : embryopathie ; F : fœtopathie ; NN : infection néonatale ; PN : expression post-natale

3.1. Paludisme et grossesse (voir le chapitre « Paludisme »)

Au cours de la grossesse, le paludisme :

- est plus fréquent, surtout chez la primigeste et durant les premières semaines (il y a une diminution des anticorps antimalariques acquis lors de la grossesse) ;
- est plus grave : la taux de létalité peut atteindre 50 % ;
- pose un problème de diagnostic différentiel avec l'éclampsie (coma, pas de fièvre, convulsions, HTA, prise de poids, œdèmes, protéinurie) et la fièvre puerpérale ;
- aggrave l'anémie (anémie hémolytique ou mixte de la mère surtout à partir de la vingtième semaine) justifiant une transfusion lente si l'hématocrite est inférieur à 20 %, le risque de dystocie par hypoxie utérine et le risque d'hémorragie de la délivrance ;
- se traduit par une infestation parasitaire plus importante au niveau du placenta (mesurable par apposition du placenta sur lame et examen parasitologique direct après coloration) que dans le sang maternel avec, comme conséquences, un épaississement de la membrane basale du trophoblaste, une dégénérescence des villosités, une nécrose syncytiale, une pigmentation malarique et une hypoxie ;
- favorise les avortements, la mortinatalité, l'hypotrophie du nouveau-né (le paludisme est une cause de petit poids à la naissance).

Le passage des anticorps maternels IgG de la mère à l'enfant explique la prémunition chez ce dernier avant l'âge de 4 mois (associé au rôle de l'hémoglobine fœtale).

Le passage de parasites de la mère à l'enfant est rare : le paludisme congénital est donc exceptionnel. Il est rare en zone de paludisme stable du fait des anticorps protecteurs transmis (0,5 % des naissances) mais plus fréquent en zone de paludisme instable (10 %). Il faut éliminer une piqûre du nouveau-né par un anophèle. Il est asymptomatique ou entraîne un ictère, une anémie hémolytique ou une hépato-splénomégalie (diagnostic avec la rubéole congénitale, la toxoplasmose, la syphilis, le CMV, l'hépatite virale B).

L'allaitement ne transmet pas le paludisme de la mère à l'enfant. La chloroquine passe en faible quantité chez le fœtus, sans danger pour lui. Il n'y a pas de toxicité particulière des antipaludiques usuels chez la femme enceinte ; les tétracyclines sont contre indiquées. La quinine ne fait pas avorter. Le traitement présomptif intermittent du paludisme chez les femmes enceintes par la sulfadoxine-pyriméthamine lors des consultations prénatales du 2e et 3e trimestre de grossesse fait partie du programme de lutte contre le paludisme recommandé par l'OMS.

3.2. Syphilis et grossesse

(voir les chapitres « Infections néonatales » et « Ulcérations génitales »).

3.3. Tuberculose et grossesse

Grossesse et *post-partum* sont des périodes de susceptibilité particulière pour la femme (réveil d'une infection ancienne, réinfection). Les examens radiologiques doivent être pratiqués avec parcimonie et prudence (protection de l'abdomen par cache plombé). Il faut traiter promptement la mère comme on le ferait en dehors de la grossesse avec une exception pour la rifampicine (contre-indiquée au premier trimestre), la streptomycine et le pyrazinamide (contre-indiqués durant toute la grossesse). Il n'y a pas de transmission prénatale. Si la mère est bacillifère au voisinage du terme, la règle traditionnelle de l'isolement et de la séparation d'avec l'enfant doit être discutée. L'allaitement peut être maintenu et il n'est pas nécessaire de séparer l'enfant de la mère en réalisant promptement un traitement curatif chez la mère et prophylactique chez l'enfant (isoniazide : 5-10 mg/kg/jour pendant 6 mois). Le pyrazinamide et la rifampicine ne présentent aucune contre indication durant la grossesse. Le traitement par les antituberculeux classiques ne doit pas être modifié durant la grossesse. Une supplémentation par la vitamine K1 doit être proposé en fin de grossesse pour limiter le risque hémorragique lié à la rifampicine. Le BCG doit, dans tous les cas, être pratiqué à la naissance et une surveillance clinique maintenue pendant un an (voir le chapitre « Tuberculose »).

3.4. Listériose et grossesse

La fréquence de la listériose est estimée entre 1/250 à 1 000 grossesses. La transmission au fœtus se fait avant la naissance (transplacentaire ou ascendante) ou au moment de la naissance. La maladie est bénigne pour la mère : fièvre modérée et bien tolérée sans point d'appel, parfois diarrhée. Un avortement ou une rup-

ture prématurée de la poche des eaux peuvent survenir. Le diagnostic se fait par les hémocultures. L'enfant présente habituellement des signes de sepsis à la naissance (premières heures ou premiers jours) ou de méningite retardée (8 jours), gravissimes dans les deux cas. Le dépistage sérologique systématique n'est pas recommandé. Il repose, quand cela est possible, sur le suivi d'anomalies échographiques. Le risque de listériose implique une utilisation large et empirique de l'amoxicilline en cas de fièvre au cours de la grossesse (les C3G sont inactives) (voir le chapitre « Listériose »).

3.5. Infections urinaires et grossesse

Très communes et fréquemment asymptomatiques, elles compliquent 5 à 10 % des grossesses. Elles imposent une recherche systématique devant toute fièvre et lors de toute visite au troisième trimestre (bandelette au minimum). Elles sont dominées par *E. coli* suivi par d'autres bacilles Gram négatif, mais aussi par les streptocoques D (entérocoque). Négligées, elles font courir le risque d'un accouchement prématuré et d'un sepsis néonatal (voir le chapitre « Infections urinaires communautaires »).

3.6. Infections sexuellement transmises et grossesse (VIH et syphilis exclus)

Le gonocoque est bien connu comme agent de l'ophtalmie du nouveau-né, de même que *Chlamydia trachomatis* (voir le chapitre « Infections oculaires »). *C. trachomatis* expose le nouveau-né au risque de pneumopathie.

L'herpès génital de la mère au voisinage du terme fait courir un risque d'herpès néonatal, rare mais de haute gravité. La césarienne, en l'absence de traitement médical, réduit ce risque et est indiquée :

- si la primo-infection survient après 34 semaines d'aménorrhée ;
- en cas de récurrence datant de moins de 8 jours avant l'accouchement.

L'accouchement par voie basse est indiqué :

- en cas de rupture prématurée des membranes (> 6 heures) ;
- dans les cas de primo-infection si un traitement par valaciclovir est institué (à la dose de 1 g/j depuis la primo-infection) ou dans les cas de récurrence si un traitement par valaciclovir est institué (à la dose de 1 g/j durant au moins 5 jours).

Les papillomavirus peuvent causer des papillomes laryngés de l'enfant lorsque les lésions génitales sont abondantes chez la mère.

Mycoplasma hominis et *Ureaplasma*, mais aussi *Gardnerella vaginalis* et les *Trichomonas* peuvent, à partir des voies génitales maternelles, causer infections ascendantes, chorio-amniotites, rupture des membranes et accouchements prématurés (voir les chapitres « Écoulement vaginal » et « Infections pelviennes chez la femme »).

3.7. VIH-SIDA et grossesse (voir le chapitre « Infection par le VIH et SIDA »)

3.8. Rubéole et grossesse

Lors de la survenue d'une rubéole pendant la grossesse, le risque d'embryo-fœtopathie est majeur (70 % au premier trimestre et 35 % au second) et les conséquences sévères : malformations cérébrales (microcéphalie, retard mental), oculaires (cataracte, microphtalmie), cardiaques et, surtout, surdité neurosensorielle.

Dans les pays en développement, l'incidence générale de la rubéole est mal connue. La plupart des infections semblent survenir durant l'enfance, de sorte que la très grande majorité des jeunes femmes est immunisée à l'âge de la première grossesse. Une politique de dépistage sérologique systématique serait probablement peu rentable mais une campagne de vaccination résoudrait ce problème. Le diagnostic clinique est hasardeux et requiert obligatoirement une confirmation sérologique.

3.9. Toxoplasmose et grossesse

L'infection maternelle est le plus souvent asymptomatique et soulève les mêmes questions que la rubéole (voir ci-dessus). Le risque de transmission au fœtus croît avec l'âge de la grossesse (5 % dans les premières semaines, 75 % à terme). A l'inverse, les atteintes sont d'autant plus graves qu'elles surviennent plus précocement dans la grossesse. Elles concernent le système nerveux central mais ne touchent que 1 % des nouveau-nés à risque. L'infection materno-fœtale est accessible au traitement par la sulfadiazine + pyriméthamine.

3.10. Cytomégalovirose et grossesse

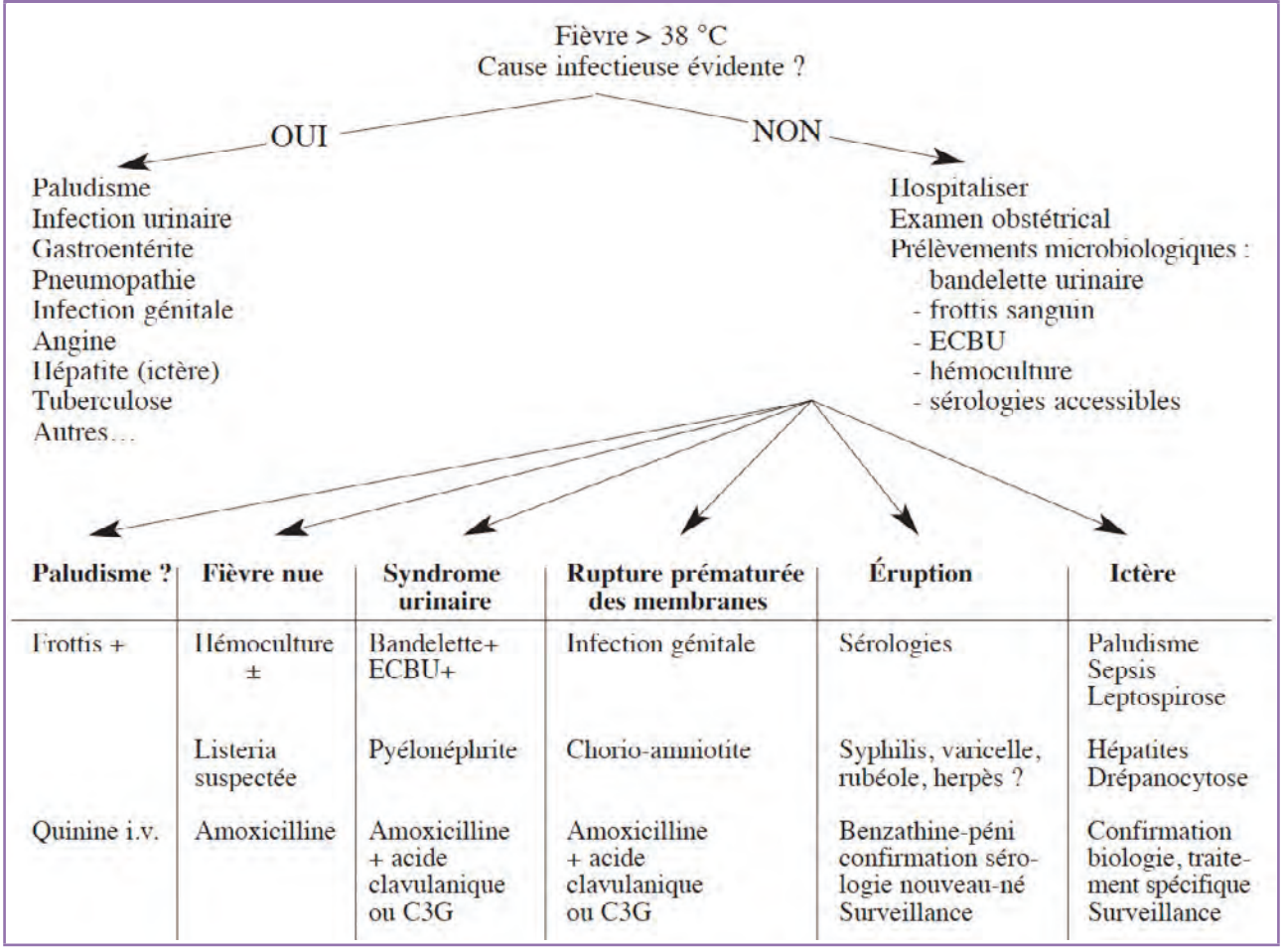
L'infection maternelle est le plus souvent asymptomatique et soulève les mêmes questions que la rubéole (voir ci-dessus). Le risque de transmission du CMV est élevé (environ 40 %) à tous les stades de la grossesse. L'atteinte fœtale-néonatale sévère, voire létale, est rare (< 15 % des cas). Le risque majeur est dû aux séquelles, essentiellement à type de surdité, et de l'ordre de 10 % des enfants infectés.

3.11. Varicelle

La varicelle peut être sévère chez la mère (pneumopathie rare mais grave). Au cours du premier trimestre (septième à vingt-et-unième semaine), le risque malformatif (varicelle congénitale) existe mais est rare (< 1/1 000) : atteinte cérébrale, oculaire, des membres, hypotrophie fœtale. Si l'infection de la mère survient à l'approche du terme, le risque est celui d'une varicelle néonatale (30 % des nouveau-nés) grevée d'une mortalité élevée. Dans ce dernier cas, un traitement de la mère par aciclovir atténue le risque néonatal.

4. Conduite à tenir en cas de fièvre au cours de la grossesse (figure 3)

Figure 3. Conduite à tenir en cas de fièvre au cours de la grossesse



Paludisme ?	Fièvre nue	Syndrome urinaire	Rupture prématurée des membranes	Éruption	Ictère
Frottis +	Hémoculture ±	Bandelette+ ECBU+	Infection génitale	Sérologies	Paludisme Sepsis Leptospirose
	Listeria suspectée	Pyélonéphrite	Chorio-amniotite	Syphilis, varicelle, rubéole, herpès ?	Hépatites Drépanocytose
Quinine i.v.	Amoxicilline	Amoxicilline + acide clavulanique ou C3G	Amoxicilline + acide clavulanique ou C3G	Benzathine-péni confirmation séro-logie nouveau-né Surveillance	Confirmation biologie, traite-ment spécifique Surveillance

5. Antibiotiques autorisés et contre-indiqués au cours de la grossesse (tableau 2)

Tableau 2. Antibiotiques autorisés et contre-indiqués au cours de la grossesse

Antibiotique (classe)	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
Pénicillines	+	+	+
Amoxicilline + ac. clav.	+	+	+
Céphalosporines	+	+	+
Aminosides*	-	-	-
Quinolones*	-	-	-
Cotrimoxazole (possible au deuxième et troisième trimestre)	-	-	-
Sulfamides	-	-	-
Nitrofuranes (utilisables quelque soit le terme de la grossesse)	-	+	-
Imidazolés (possibles quelque soit le terme)	-	+	-
Phénicolés	-	-	-
Glycopeptides	+	+	+
Macrolides	+	+	+
Cyclines	-	-	-
Rifampicine	-	+	+
Autres anti-TB sauf pyrazinamide et streptomycine	+	+	+

* : utilisables en situation vitale et pour une durée brève (< 72 heures) ; + : autorisés ; - : contre-indiqués

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Causes de mortalité maternelles OMS :
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/fr/index.html

Paludisme et grossesse OMS :
http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/fr/

IST et grossesse OMS :
http://www.who.int/topics/sexually_transmitted_infections/fr/index.html

Infections puerpérales

1. Épidémiologie

La fièvre puerpérale (FP) est une infection maternelle grave, historique, épidémique, causée par des streptocoques β-hémolytiques du groupe A et survenant dans les jours suivant l'accouchement (voir le chapitre « Infection et grossesse »). C'est initialement une endométrite (infection de la surface placentaire dénudée de l'endomètre) qui peut s'étendre secondairement aux viscères pelviens ou se généraliser (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme »). La contamination, souvent nosocomiale et véhiculée par les mains, les instruments et l'absence de port de masque, est d'origine externe et se fait au cours de l'accouchement. Le pronostic était redoutable avant l'ère des antibiotiques. Le fœtus n'est pas concerné par l'infection. La FP a pratiquement disparu aujourd'hui partout où les règles d'hygiène de base sont respectées et où l'accès aux antibiotiques est aisé.

L'infection du *post-partum* au sens plus large reste aujourd'hui très fréquente dans les pays en développement. Elle est décrite sous le nom de « *puerperal sepsis* » (tableaux 1 et 2). Complication majeure du *post-partum*, elle constitue surtout la première cause de mortalité des accouchées : 35 % des décès et 30 % des hystérectomies lui sont imputables. En Afrique, la FP complique 2 % des accouchements qui ont lieu dans les centres équipés, et 5 à 6 % de ceux qui ont lieu hors centre, c'est-à-dire la grande majorité. La mortalité, dans le premier cas de figure, est de l'ordre de 5 %. Le spectre des germes en cause est étendu et inclut, outre le streptocoque historique, staphylocoques, entérocoques, gonocoque, anaérobies (*Clostridium perfringens*) et bacilles Gram négatif (BGN). Ces germes sont rarement recherchés et identifiés. L'infection est soit communautaire et sporadique (plus fréquente dans les pays en développement), soit nosocomiale et épidémique.

Il faut rappeler que le *post-partum* est une période de susceptibilité accrue aux infections en général.

Tableau 1. Fièvre puerpérale : situation parmi les complications du *post-partum*

Principales complications du *post-partum* (par ordre de fréquence)	**Responsabilité dans la mortalité maternelle**
1. *Puerperal sepsis*	35 %
2. Hémorragies	17 %
3. Éclampsie	12 %
4. Rupture utérine	
5. Déchirures périnéales	
6. Fistules recto-vaginales	
7. Anémie maternelle	

Tableau 2. Puerperal sepsis : données épidémiologiques

- Première cause de décès maternel
- 2 à 6 % des accouchements
- Survenue dans le *post-partum* précoce : 3e - 5e jour
- Mortalité de 5 % environ dans les centres équipés
- Germes polymorphes (rarement identifiés) : streptocoques, BGN, anaérobies
- Caractère sporadique ou épidémique (nosocomial)

Facteurs favorisants (tableau 3).

Tableau 3. Facteurs favorisants de la fièvre puerpérale	
• Défaut de soins anténataux • Défaut d'assistance et d'équipement pour l'accouchement • Rupture prématurée des membranes • Chorio-amniotite, gonococcie • Conditions d'hygiène précaires autour de l'accouchement	• Touchers vaginaux excessifs pendant le travail • Dystocies et toutes causes de travail prolongé • Manœuvres obstétricales • Rétention placentaire • Toutes procédures et instruments non stériles • Anémie maternelle

2. Manifestations cliniques

La fièvre débute vers le troisième ou le quatrième jour après l'accouchement, initialement modérée, mais s'élevant au fil des jours avec apparition possible d'un syndrome toxique. Le pelvis est spontanément douloureux et les lochies abondantes et fétides, voire hémorragiques (hémolysines du streptocoque). À la palpation abdominale, l'utérus est sensible, mou, non rétracté et de trop grande taille relativement à la date de l'accouchement.

Les complications surviennent en l'absence d'antibiothérapie :

- complications loco-régionales : hémorragies des suites de couche, abcès et empyème utérin, salpingite, abcès tubo-ovarien, phlegmon pelvien, phlébite pelvienne (voir le chapitre « Infections pelviennes chez la femme ») ;
- complications générales : péritonite, bactériémie, choc septique.

3. Diagnostic

Le diagnostic positif est basé d'abord sur la clinique et la chronologie. Des prélèvements des lochies, quand ils sont possibles, ont un intérêt épidémiologique.

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres causes de fièvre dans les suites de couches (tableau 4).

Tableau 4. Diagnostic différentiel des fièvres du *post-partum*		
Diagnostic différentiel	**Date de survenue**	**Argument**
Lymphangite, abcès du sein	J5 - J15	Douleur localisée au sein
Infection urinaire	Tout moment	Souvent asymptomatique, ECBU systématique
Pneumopathie	Tout moment	Clinique, radio
Paludisme*	Tout moment	Selon contexte
Tuberculose*	Tout moment	Antécédents, entourage, radio
Infection à VIH et complications*	Tout moment	Sérologie
Phlébite puerpérale	J10 et au-delà	
Maladie de système : lupus		Antécédents, auto-anticorps

* Ces infections sont transmissibles au nouveau-né et imposent de reconsidérer l'état du nouveau-né (voir le chapitre « Infections néonatales »)

4. Traitement

Il est résumé dans le tableau 5.

Tableau 5. Conduite à tenir face à une fièvre puerpérale

Traitement antibiotique	Autres mesures	Chirurgie
Amoxicilline ± acide clavulanique x 10 jours + gentamicine x 3 jours	Révision utérine. Ocytociques Mobilisation Lever précoce	Non systématique : • drainage • hystérectomie ultime

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Rapport sur la santé dans le monde OMS 2005 :
http://www.who.int/whr/2005/chapter4/fr/index1.html

Infections néonatales

L'infection néonatale (INN) (survenue entre la naissance et le 28e jour) est un problème de santé publique majeur dans les pays en développement, source d'une mortalité élevée.

1. Épidémiologie

L'INN est une cause importante et ubiquitaire de morbidité et de mortalité. Son incidence est plus élevée chez les prématurés (< 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou < 2 500 g), en raison de leur immaturité immunologique, de la fréquente nécessité de procédures (sonde naso-gastrique, alimentation parentérale, assistance respiratoire). Plusieurs situations à risque d'infections materno-fœtales ont été identifiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau 1). Selon les données locales, d'autres facteurs peuvent être rajoutés, notamment la souffrance fœtale non expliquée par le contexte obstétrical.

La létalité des INN est souvent élevée dans les PED, de 20 à 70 %, surtout chez les prématurés. Selon l'OMS, les INN sont responsables d'environ 40 % des 4 millions de décès annuels de nouveau-nés dans le monde, dont 99 % surviennent dans les pays en développement.

Tableau 1. Facteurs de risque d'infection materno-fœtale (OMS 2007)
Infection utérine
Fièvre maternelle depuis le début du travail et jusqu'à 3 jours après la naissance
Chorio-amniotite
Prématurité < 35 semaines d'aménorrhée
Rupture prolongée des membranes plus de 18 h avant la naissance

2. Physiopathologie

On distingue les infections materno-fœtales (IMF), pouvant être acquises avant, pendant ou après la naissance, des infections nosocomiales, dont la survenue peut être précoce (dès le premier jour de vie) et qui posent des problèmes cruciaux.

2.1. Infections materno-foetales

Les voies de contamination du nouveau-né sont au nombre de trois :

- voie ascendante, la plus commune, à partir des voies génitales maternelles (exemple : streptocoque B). La rupture prolongée des membranes majore considérablement le risque (de 10 à 100 fois au-delà de 18-24 heures) ;
- voie hématogène, plus rare (< 10 % des cas) après bactériémie maternelle (*E. coli*, Listeria) ;
- ingestion, inhalation ou par voie cutanéo-muqueuse au passage dans la filière génitale.

Colonisation

Elle doit être distinguée de l'infection. Sa définition requiert la normalité de la clinique et de la biologie inflammatoire. Elle nécessite néanmoins une attention particulière car elle en accroît le risque, surtout en cas de nombre élevé d'agents pathogènes au direct ou en culture.

2.2. Infections nosocomiales

Elles sont redoutées dans les unités de néonatologie en milieu tropical. Leur fréquence élevée s'explique par de nombreux facteurs : surpopulation dans ces unités, multiplicité non maîtrisée des soins à risque, défauts d'hygiène. Elles sont devenues majoritaires au sein des INN précoces. Leur pronostic est d'autant plus péjoratif que les taux de résistances aux antibiotiques des bactéries en cause (entérobactéries, bactéries

de l'environnement…) sont élevés alors que les antibiotiques de 2e ligne sont coûteux et peu disponibles. Pourtant, ces infections sont accessibles à une prévention efficace et sans surcoût.

3. Manifestations cliniques

Elles sont peu spécifiques et polymorphes (tableau 2).

Pour les cas les plus sévères, elles traduisent l'existence de :
- septicémie (voir le chapitre « Syndromes septiques, choc septique et bactériémies ») ;
- pneumonie (voir le chapitre « Infections respiratoires basses ») ;
- méningite (voir les chapitres « Méningites » et « Méningo-encéphalites »).

Tableau 2. Signes cliniques des INN
Troubles respiratoires : tachypnée, apnée, cyanose, signes de lutte (indice de Silverman)
Troubles hémodynamiques : tachypnée, tachycardie, temps de recoloration cutanée élevé, PA basse
Troubles digestifs : météorisme, refus alimentaire, vomissements, hépatomégalie, entérocolite
Troubles neurologiques : somnolence, hypotonie, convulsions, méningite
Signes généraux : pâleur, teint gris, ictère, hypo- ou hyperthermie, geignement
Splénomégalie

Un geignement doit être considéré comme une infection jusqu'à preuve du contraire.

4. Examens essentiels au diagnostic

4.1. Examens biologiques

Ils sont non spécifiques. Le bilan comporte chaque fois que possible : NFS, CRP (après la 12e heure de vie), glycémie, et en fonction de la clinique : radiographie du thorax, ponction lombaire.

4.2. Bactériologie

Elle est essentielle pour confirmer le diagnostic et adapter l'antibiothérapie :
- mère : prélèvement vaginal, ECBU, et selon les cas : placenta, hémoculture ;
- enfant : hémoculture (prélever au moins 1 ml), LCR systématique (en France) si l'enfant est symptomatique ou si l'hémoculture est positive ou en cas de signes neurologiques (recommandations OMS).

La fréquence des bactéries incriminées dépend du caractère précoce (3 premiers jours de vie) ou tardif (4 jours de vie et plus) de l'infection (tableau 3). Dans le premier cas, l'origine est avant tout maternelle, mais une cause nosocomiale est possible. Après 3 jours de vie, le risque d'infection liée aux soins, due à une bactérie multirésistante, est élevé.

Tableau 3. Principales bactéries pathogènes responsables d'INN dans les PED		
INN précoce	**INN tardive**	**Infection nosocomiale**
Escherichia coli *Staphylococcus aureus* Bactéries multirésistantes (*Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter* et autres bacilles à Gram négatif) Streptocoque B Entérocoque *Listeria monocytogenes*	*E. coli* *S. aureus* Bactéries multirésistantes (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et autres bacilles à Gram négatif) Streptocoque B *Haemophilus* Pneumocoque *Chlamydia trachomatis* Coqueluche IST	Entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter, Citrobacter*) *Pseudomonas* *Acinetobacter* Staphylocoque à coagulase négative (chez les prématurés) Salmonelles mineures

5. Infections bactériennes néonatales

5.1. Infections materno-fœtales (voir le chapitre « Infections puerpérales »)

Dans les pays occidentaux, la bactérie de loin la plus fréquente est le streptocoque B, suivie d'*E. coli*, ce dernier étant plus fréquent chez le prématuré et les enfants dont la mère a reçu une antibioprophylaxie *per partum*, recommandée en cas de risque infectieux ou de portage maternel du streptocoque B.

Dans les PED, l'épidémiologie des INN est souvent mal connue. Les études notent une prédominance des bacilles à Gram négatif dont *E. coli*, surtout dans les INN précoces, suivis des staphylocoques, du streptocoque B. Les entérobactéries transmises par la mère sont de plus en plus résistantes à l'ampicilline (jusqu'à 100 % pour *E. coli* dans certains pays), et nécessitent en général le recours aux C3G. Les autres bactéries sont plus rarement rencontrées. La listériose est très rare du fait du mode de conservation des aliments (absence de réfrigération). Comme l'entérocoque, elle résiste naturellement aux C3G.

Les bactéries responsables d'IST sont plutôt cause d'IMF tardive : *Chlamydia trachomatis* avec risque oculaire et pulmonaire, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* rarement impliqués. Le gonocoque est à l'origine d'infections oculaires qui doivent être prévenues par l'instillation systématique de collyre antiseptique (nitrate d'argent) ou antibiotique (voir le chapitre « Infections oculaires ») à la naissance. Il peut donner des atteintes systémiques.

Devant une INN tardive à présentation pulmonaire, il faut évoquer d'emblée une coqueluche de transmission post-natale, et rechercher à l'hémogramme une hyperlymphocytose (très évocatrice si GB > 20 000/mm^3 et lymphocyte > 9 400/mm^3). Il faut aussi penser à une tuberculose périnatale, de révélation parfois précoce, surtout en cas d'échec de l'antibiothérapie de 1re intention. C'est une urgence thérapeutique, dont l'incidence serait en augmentation avec la pandémie à VIH.

La syphilis congénitale est encore endémique dans de nombreux pays du fait de l'insuffisance du dépistage maternel. Elle peut être liée à une contamination *in utero* ou *per partum*. Les conséquences malformatives (osseuses, neurologiques ou sensorielles) sont d'autant plus graves que la contamination a été plus précoce. L'existence de signes cutanés (plaques muqueuses, pemphigus bulleux) doit faire évoquer le diagnostic. Le diagnostic est apporté par le prélèvement des lésions et du LCR (tréponème à l'examen direct) et la sérologie (voir le chapitre « Ulcérations génitales »). La découverte d'une sérologie positive chez un bébé asymptomatique né de mère syphilitique conduit à le traiter.

5.2. Infections nosocomiales

Elles sont dues à des bactéries souvent multirésistantes, responsables d'épidémies dans les unités de néonatologie, d'où leur prédominance actuelle au sein des INN chez les nouveau-nés nés à l'hôpital. Elles sont dominées par les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*…) fréquemment

sécrétrices d'une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) ou d'une céphalosporinase hyperproduite. Les autres bactéries rencontrées sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc. Les staphylocoques à coagulase négative sont sous-estimés chez les prématurés car souvent non pris en compte comme pathogènes.

5.3. Tétanos néonatal

Il est encore présent dans de nombreux pays (létalité d'environ 70 %). La contamination est le plus souvent un soin septique (section, ligature) du cordon ombilical. L'incubation va de 1 à 21 jours (moyenne : 7 j). Les symptômes initiaux sont un refus de téter (photo 1), puis surviennent les contractures typiques (photo 2) et une fièvre. La conscience est conservée. L'échelle de Dakar permet d'établir un pronostic. La prévention repose avant tout sur la vaccination des mères avant ou pendant la grossesse, et par l'amélioration de l'hygiène de l'accouchement (voir le chapitre « Tétanos »).

Photo 1. Nourisson atteint de trismus et refusant de têter (OMS)



Photo 2. Nourisson en opistothonos (OMS)



6. Paludisme néonatal

Voir le chapitre « Infections et grossesse ».

7. Infections virales néonatales

Voir le chapitre « Infections et grossesse ».

De fréquence mal appréciée, probablement élevée, mais de diagnostic difficile dans les pays en développement, et d'expression clinique très variable selon le virus (embryopathie, fœtopathie, symptomatologie d'organe, asymptomatique…), elles sont abordées ailleurs avec les infections materno-fœtales et concernent les virus VIH, CMV, VZV, VHB, rougeole, rubéole et parvovirus B19. Certaines sont d'acquisition post-natale (rotavirus et VRS).

8. Infections fongiques néonatales

Essentiellement post-natales et/ou nosocomiales et liées à la baisse des défenses immunitaires, aux gestes invasifs, aux antibiotiques et corticoïdes, ce sont essentiellement des candidoses oro-pharyngées, oculaires, cutanées et systémiques.

9. Traitement curatif des INN bactériennes (tableau 4)

Le choix de 1re intention recommandé par l'OMS associe aminopénicilline et aminoside (gentamicine). Il est largement probabiliste car l'agent pathogène est rarement connu d'emblée. Il dépend donc de l'histoire de la grossesse et de l'épidémiologie bactérienne locale, de l'âge du nouveau-né, de sa symptomatologie et le cas échéant d'un isolement bactériologique avec antibiogramme.

Ce choix peut-être modifié localement en raison du niveau de résistance à l'ampicilline des bacilles à Gram négatif qui, s'il est élevé, doit laisser sa place aux C3G.

En cas de méningite, la C3G doit être privilégiée en raison d'une CMI meilleure que celle de l'aminopénicilline, même sur *E. coli* sensible, et sa posologie doit être doublée. La durée du traitement d'une infection avérée est de 10 jours en cas de bactériémie ou de pneumonie, et de 3 semaines en cas de méningite.

Les deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou administrés dans le même site du fait d'une inactivation réciproque, source d'échec.

Tableau 4. Choix thérapeutiques dans les INN bactériennes dans les PED

INN précoce	INN tardive	Infection nosocomiale
Ampicilline 50 mg/kg/j x 2/jour ou Céfotaxime 50 mg/kg/j x 2/jour si gravité clinique, méningite (en doublant la dose) ou résistances locales élevées + Gentamicine 5 mg/kg/j x 1/jour (2-3 jours maximum)	Idem (+ Erythromycine 25-50 mg/kg/jour si signes oculaires ou pulmonaires)	C3G + aminoside ou autre association selon l'antibiogramme

En cas de risque infectieux tel que défini par l'OMS (tableau 1) ou en fonction des données locales, l'antibiothérapie doit être systématique dès la naissance, après prélèvements bactériologiques. Elle sera arrêtée au 3e jour si l'état clinique (+/- CRP) est resté normal.

Dans les autres situations à risque infectieux, c'est la surveillance clinique et biologique (CRP à partir de H12, éventuellement refaite 6 à 12 h plus tard pour évaluer sa cinétique) qui permettra de décider ou non de la mise en route de l'antibiothérapie.

En cas d'infection nosocomiale suspectée ou documentée bactériologiquement, il faut recourir à des choix de 2e intention, toujours en association, en fonction des produits disponibles : fluoroquinolones, amikacine, imipénem, colimycine injectable.

10. Prévention des INN

Elle se justifie par la gravité (morbidité et mortalité) des INN et la difficulté de la prise en charge dans les pays en développement. Elle comporte :

- suivi régulier des femmes enceintes comprenant notamment une sérologie de la syphilis et du VHB ;
- vaccination maternelle : tétanos ;
- prévention de la prématurité ou d'un faible poids de naissance : dépistage et traitement d'une malnutrition, d'une carence en fer, prévention du paludisme chez la mère ;
- traitement des IST (syphilis, gonococcie, chlamydiose…) détectées ;
- hygiène générale du *peri-partum* : TV parcimonieux, application de la règle des « 3 propres » pour l'accouchement : surface propre, instruments propres, mains propres ;
- antibiothérapie prophylactique *per partum* par aminopénicilline en cas de portage (lors de la grossesse actuelle) du streptocoque B ; administrer en intraveineux 2 g d'emblée, puis 1 g toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement ;
- antibiothérapie systématique du nouveau-né à la naissance lors des situations à risque infectieux définies par l'OMS ;
- prévention des infections nosocomiales : réorganisation des soins infirmiers, limitation des soins invasifs, rationalisation de l'antibiothérapie des risques infectieux, mise en place de protocoles médicaux ;
- allaitement maternel.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

OMS et UNICEF. Prise en charge des problèmes du nouveau-né. Manuel de la sage-femme, de l'infirmière et du médecin, Genève, 2007, 335 p. :
http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/9241546220/fr/index.html

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Recommandations pour la pratique clinique, Septembre 2002. :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272226/fr/diagnostic-et-traitement-curatif-de-l-infection-bacterienne-precoce-du-nouveau-ne

Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME)

- Ce modèle de prise en charge communautaire globale élaboré par l'OMS et l'UNICEF en 2001 a pour but de diminuer la mortalité due aux infections de l'enfance (enfants âgés de 2 mois à 5 ans) et à leurs facteurs favorisants (figure 1) au niveau de base de la pyramide sanitaire (niveau 1 : figure 2), au sein des communautés. Le programme PCIME répondant à l'objectif 4 des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) visait à réduire à l'échéance 2015 le nombre de décès des enfants de moins de 5 ans dans le monde des deux-tiers par rapport à 1990.
- Les quatre maladies les plus meurtrières de l'enfance, y compris la malnutrition et mis à part les causes néonatales, sont responsables de 70 % de décès chez l'enfant de moins de 5 ans. Le nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans est passé de 12,7 millions en 1990 à 6,3 millions en 2013. A partir de 2015 les principaux OMD ont été repris par les Objectifs de Développement Durable (ODD) de l'Organisation des Nations Unies.
- Les décès des enfants de moins de 5 ans surviennent dans 70 % des cas en dehors des formations sanitaires.
- Les infections sont surtout des infections respiratoires aiguës (ARI), des diarrhées infectieuses, le paludisme, le VIH-SIDA, la rougeole, les infections néonatales et les autres infections évitables par vaccinations (figure 1). Les infections favorisent la malnutrition et, de plus, la malnutrition aggrave les infections dans plus de 50 % des cas. La renutrition doit donc être intégrée à la prise en charge de toute infection (« Prise en charge intégrée »).

Figure 1. Proportion (%) des causes de 8,8 millions de décès chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement en 2008 (OMS 2010)

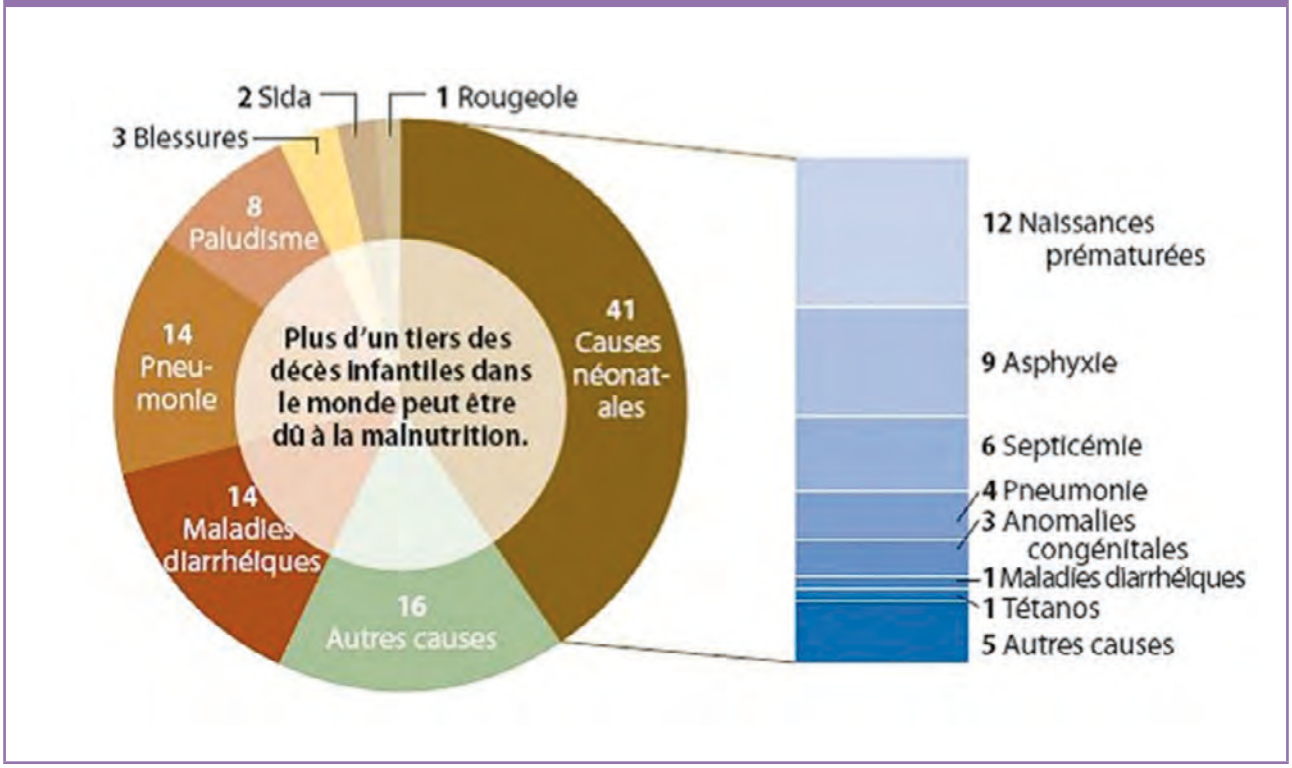
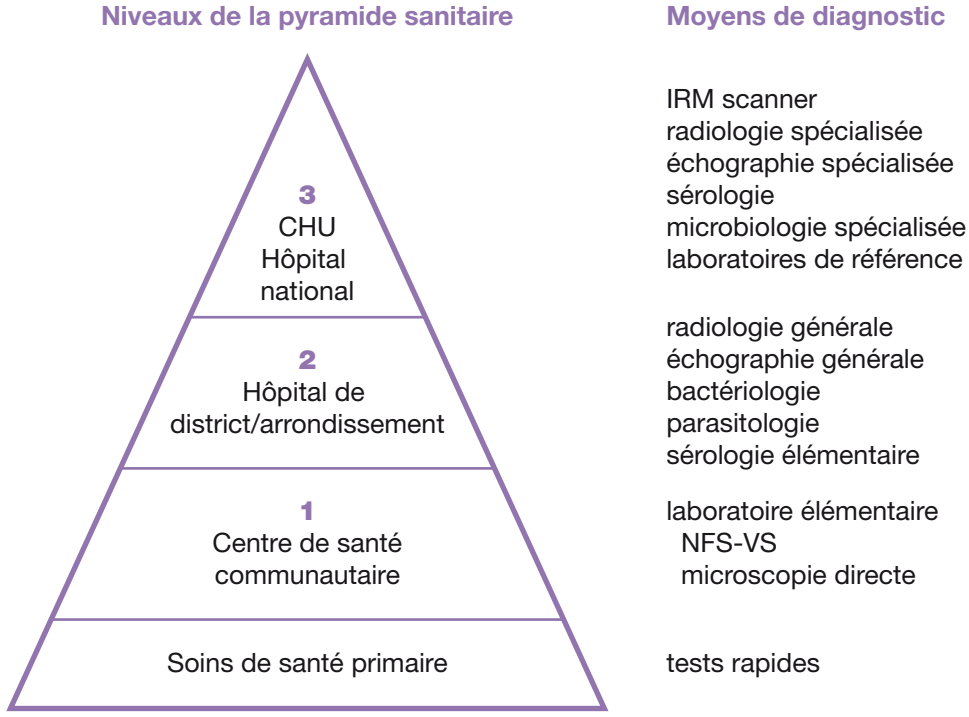


Figure 2. Niveaux de la pyramide sanitaire et moyens de diagnostic



- Afin de réaliser l'objectif de la PCIME au niveau d'un pays, il s'agit :
  - d'intégrer les activités des programmes nationaux verticaux : infections respiratoires aiguës (ARI), maladies diarrhéiques (TRO), paludisme (PNLP), nutrition, programmes nationaux de vaccinations, VIH-SIDA (PNLS), maternité (MOMA), médicaments essentiels, management et évaluation des systèmes de santé (voir le chapitre « Priorités en infectiologie tropicale ») ;
  - d'intégrer les activités des agences internationales (OMS, UNICEF…) ;
  - de faire participer et de coordonner les organisations non gouvernementales (ONG) ;
  - de faire largement appel aux capacités de la communauté : agents de santé, familles, organisations communautaires.
- La PCIME doit être adapté aux conditions épidémiologiques du pays (paludisme présent ou non, stable ou instable) et aux schémas thérapeutiques qui y sont utilisés : formulaires thérapeutiques, anti-infectieux essentiels de référence en 1re et 2e ligne, résistances (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »).
- Les moyens de réduction de la mortalité infanto-juvénile par la PCIME sont :
  - la formation et l'évaluation des infirmiers en utilisant largement les schémas diagnostiques et thérapeutiques standardisés (tableau 1) et les arbres décisionnels réactualisés (figure 3) ;
  - la communication, surtout auprès des mères et de la communauté (Information-Education-Communication : IEC) (figure 4) ;
  - le renforcement des capacités des comités locaux de santé [gestion des centres de santé, hygiène, mutualité, surveillance des épidémies, référence vers les niveaux 2 et 3 de la pyramide sanitaire (figure 2)] ;
  - le développement des capacités de coordination et de supervision des projets afin que la PCIME soit effectivement intégrée aux autres activités de soins ;
  - l'approvisionnement régulier en médicaments essentiels, en sels de réhydratation orale (SRO), en farines de renutrition et en moustiquaires imprégnées.

Tableau 1. Exemple de prise en charge des nourrissons au niveau 1 de la pyramide sanitaire dans un pays africain où le paludisme est endémique		
1. Interrogatoire de la mère, motifs de consultation		
2. Signes généraux de danger*	**Incapacité à boire ou téter**	
	Convulsions	Hypoglycémie (signe de gravité commun aux différentes maladies infectieuses chez l'enfant) → boissons sucrées ou sérum glucosé par sonde naso-gastrique
		Hyperpyrexie → refroidissement + paracétamol *per os* ou par sonde naso-gastrique
		Méningite : nuque molle ou raide → antibiotique injectable (ex : amoxicilline i.m.)
		Paludisme grave → quinine i.m. ou intrarectale (i.r.) ou artémisinine parentérale → transfert
	Déshydratation	Prostration, enfoncement des orbites, plis cutanés, sécheresse buccale, soif (forme légère), incapacité de boire (forme grave) → réhydratation orale (SRO)
3. Évaluation des principaux symptômes	**Léthargie ou inconscience**	Déshydratation, paludisme grave, méningite
	Fièvre	Température > 37,5 °C → examen approfondi pour recherche de : - mollesse ou raideur de nuque → méningite - infection sévère → antibiotique de référence (ex: amoxicilline) → transfert - paludisme → traitement de référence p.o. par un ACT si grave → quinine i.m. ou intrarectale (i.r.) ou artémisinine parentérale → transfert - durée de la fièvre → transfert si > 5 j (suspicion de typhoïde…), - signes de rougeole et de ses complications
	Pâleur (anémie)	Évaluée au niveau de la paume des mains et des conjonctives - si insuffisance cardiaque : tachycardie ± œdèmes ± dyspnée ± hépatomégalie = anémie sévère - si fièvre et anémie sévère → quinine i.m. ou i.r. ou artémisinine parentérale → évacuation - si fièvre et anémie légère : → antipaludique oral de référence → fer + acide folique → mébendazole si pas de déparasitage dans les 6 mois précédents
	Toux Difficultés respiratoires	Évaluées sur les signes suivants : - polypnée : 2-12 mois ≥ 50 cycles/mn, 12 mois-5 ans ≥ 40 c/mn - stridor inspiratoire, tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal → antibiotique de référence (ex : amoxicilline) → transfert
	Diarrhée	Nécessitant l'évaluation de sa durée, de la déshydratation et de la présence de sang dans les selles : si dysenterie et fièvre : cotrimoxazole ou autre antibiotique de référence et si pas de fièvre : métronidazole
	Ecoulement d'oreille	Recherche de : - douleur d'oreille → otite → antibiotique de référence, - écoulement purulent > 14 j → infection chronique → évacuation, - gonflement rétro-auriculaire → mastoïdite → antibiotique de référence (ex : amoxicilline) → transfert
	Statut nutritionnel	Amaigrissement, œdèmes, poids/âge, carence vitamine A/fer → ± renutrition ± vitamine A, zinc, ± fer
	Vaccinations	Statut vaccinal → mise à jour
	Autres	Éruption, adénopathies, splénomégalie…

* Motivent le transfert vers les niveaux supérieurs (2 et 3) de la pyramide sanitaire après la mise en route éventuelle d'un traitement en urgence au niveau 1.
i.m. : intramusculaire ; i.r. : intrarectal

Figure 3. Modèle d'arbre décisionnel pour les agents de santé du niveau 1 de la pyramide sanitaire (OMS)

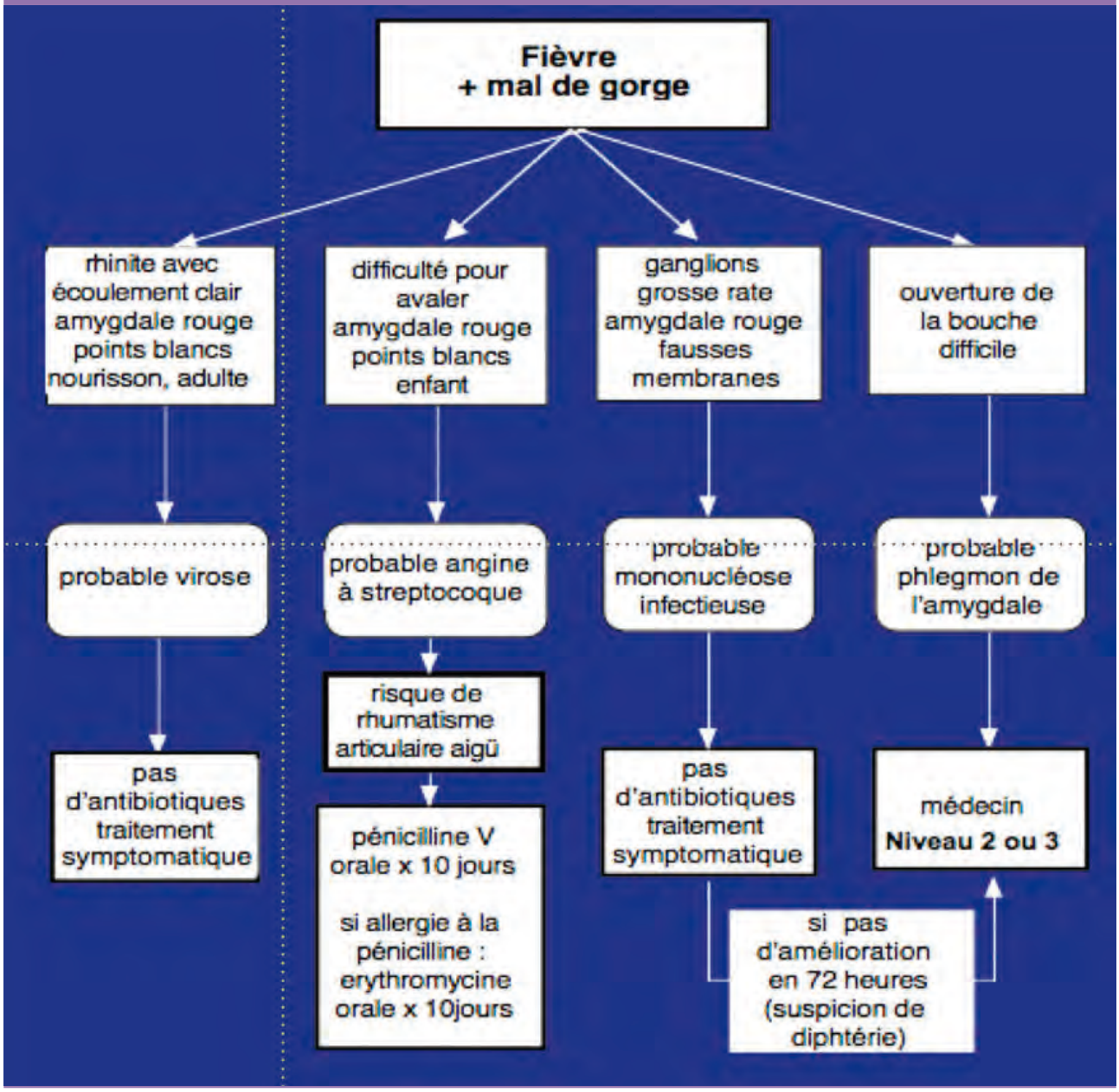
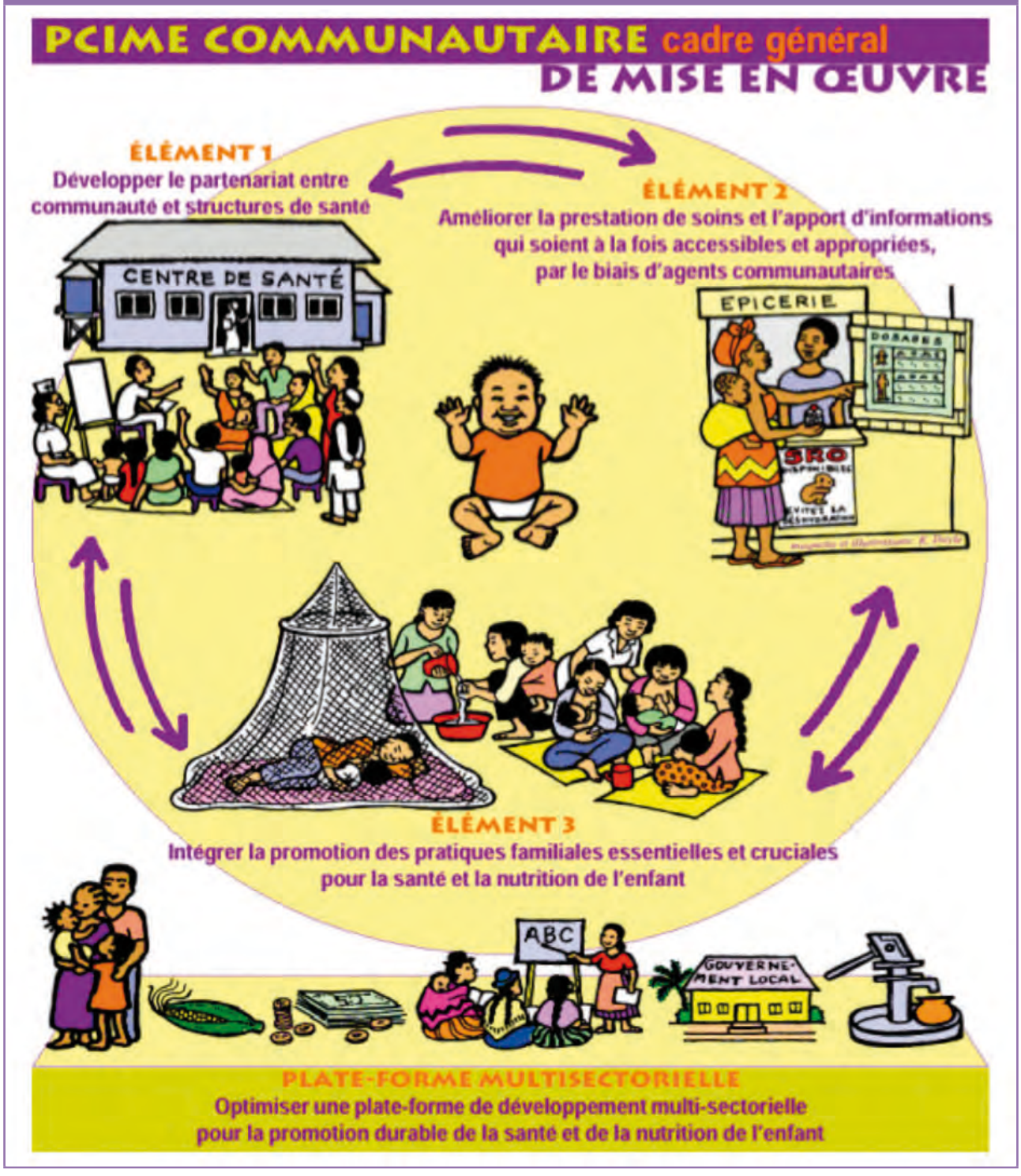


Figure 4. Affiche d'information sur la mise en œuvre de la PCIME (Cameroun)



Sites web recommandés concernant ce chapitre :

PCIME OMS :
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/fr/

Objectis de Développement Durable ONU :
http://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/

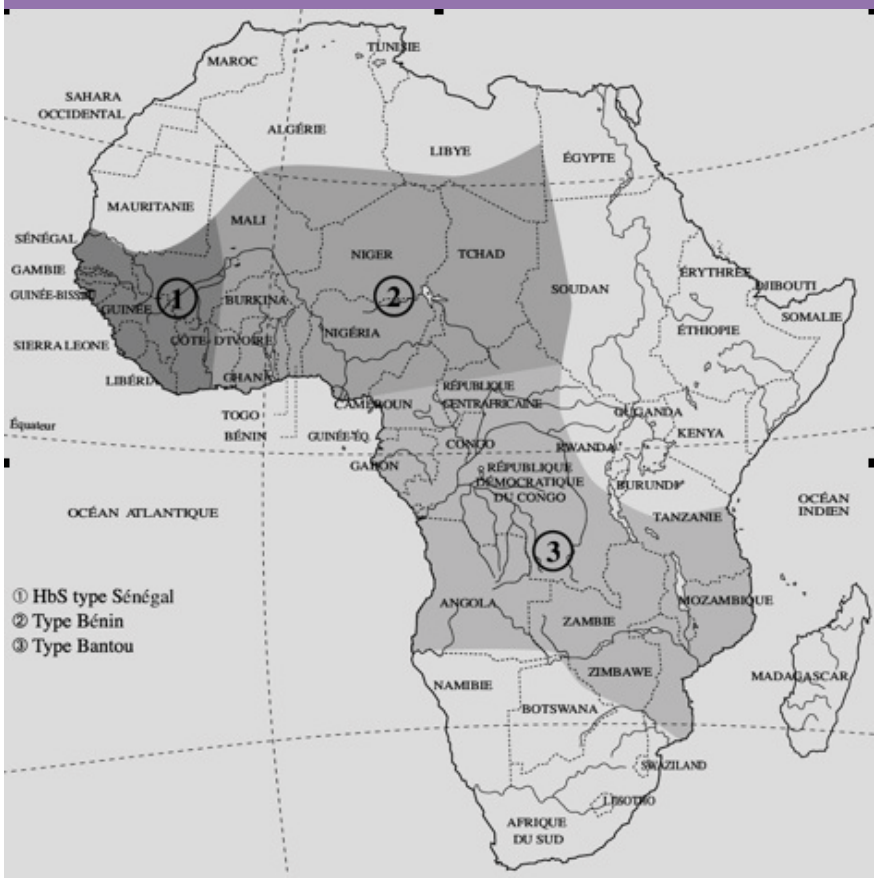
Manuel actualisé de prise en charge de la malnutrition aiguë sévère des enfants :
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95584/1/9789241506328_eng.pdf?ua=1

Infections et drépanocytose

1. Drépanocytose : définition, généralités, diagnostic

La drépanocytose est observée essentiellement chez les sujets d'origine africaine (figure 1). Elle est un exemple de maladie monogénique, à l'expression cependant extrêmement variable. Elle se définit par la présence d'une hémoglobine anormale l'Hb S (remplacement de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne ß de l'Hb normale A par une valine). Cette Hb S a tendance à polymériser en situation d'hypoxie, fragilisant l'hématie qui perd ses propriétés rhéologiques (déformabilité). Il en résulte une hémolyse chronique et des phénomènes vaso-occlusifs caractérisant le syndrome drépanocytaire. Celui-ci est le fait des homozygotes SS ou des doubles hétérozygotes (pour deux anomalies héréditaires de l'Hb : SC, Sß thalassémie…), ou encore de certains hétérozygotes (AS Antilles, AS Oman).

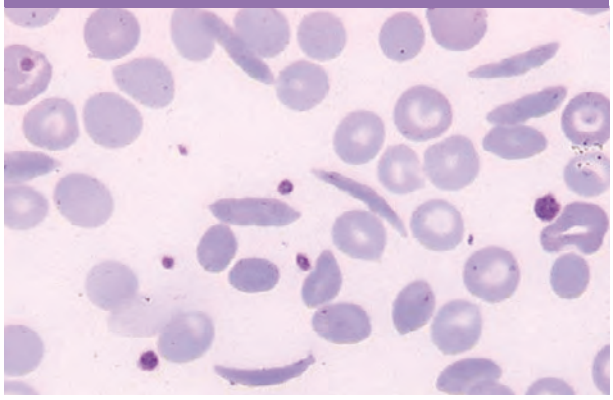
Figure 1. Répartition de la drépanocytose en Afrique



Elle compromet la santé et l'espérance de vie des sujets atteints, dès l'âge de 4 mois. Certaines manifestations sont graves : séquestration splénique aiguë, accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu (STA) et infections graves. L'âge adulte voit survenir des atteintes viscérales dégénératives précoces par ischémie chronique. Le pronostic est plus sévère dans les pays en développement où la prise en charge systématique et précoce fait défaut et où de nombreux drépanocytaires n'atteignent pas l'âge adulte.

Le diagnostic de drépanocytose peut se faire dès la naissance par électrophorèse de l'hémoglobine (niveau 3). Il permet de mettre en place d'emblée un calendrier vaccinal adapté, une prophylaxie par pénicilline, et l'éducation des familles. Cependant, il est inaccessible à large échelle dans la majorité des pays en développement, de sorte qu'il n'y est souvent posé qu'avec retard, à l'occasion d'une complication grave, sur des bases cliniques, d'histoire familiale, ou sur un test de dépistage simple de falciformation (photo 1) provoquée des hématies (test au métabisulfite de soude ou test d'Emmel) (niveau 2).

Photo 1. Test d'Emmel : globules rouges en forme de faucilles au frottis sanguin



2. Place de l'infection dans la maladie drépanocytaire (MD)

2.1. Fréquence et gravité

Les infections sont une complication majeure et la cause n° 1 de mortalité au cours de la drépanocytose chez l'enfant. Leur incidence a été réévaluée récemment. En Afrique, le risque d'infection invasive est multiplié par 19, et celui de méningite par 20. Le pneumocoque est le germe le plus redoutable, surtout chez le jeune enfant. Le risque diminue avec l'âge.

2.2. Germes concernés

2.2.1. Bactéries

Un diagnostic bactériologique précis est souvent difficile à obtenir (niveau 3). La susceptibilité du drépanocytaire apparaît surtout pour :
- *S. pneumoniae* (pneumocoque) : risque d'infection invasive x 36 et de méningite x 25 ;
- *Haemophilus influenzae* b : risque d'infection invasive x 13 et de méningite x 9 ;
- autres germes encapsulés : méningocoque ;
- *Salmonella* (salmonelles mineures essentiellement).

2.2.2. Parasites

Bien que moins fréquent que dans la population générale, un accès palustre est tout à fait possible chez le drépanocytaire et garde sa gravité.

2.2.3. Virus

- virus grippal ;
- parvovirus (appelé maintenant érythrovirus) ;
- virus post-transfusionnels : VHB, VHC et VIH.

2.3. Pathogénie

2.3.1. Infection bactérienne

L'infection agit souvent en cercle vicieux tout à la fois comme cause et conséquence des autres complications de la maladie : la crise vaso-occlusive (CVO) est favorisée par la fièvre et la déshydratation (et tout stress physique ou psychique), de même que la crise de séquestration splénique de l'enfant ou le syndrome thoracique aigu. Inversement, les tissus ischémiés (os, tractus digestif) sont plus facilement colonisés et moins bien atteints par les antibiotiques. Les complications vasculaires, même sans participation infectieuse, sont par elles-mêmes source de réaction inflammatoire et de fièvre, de sorte que les examens biologiques de routine tels que NFS et CRP ne sont guère discriminants. Le diagnostic d'infection est donc difficile et doit être présomptif : tout drépanocytaire fébrile est présumé atteint d'une infection grave.

2.3.2. Bases de la susceptibilité majorée à l'infection

Deux mécanismes agissent conjointement :
- l'asplénie fonctionnelle : résultat d'une ischémie chronique, d'infarctus répétés et de fibrose de la rate, devenue incapable d'éliminer les germes, en particulier les bactéries encapsulées ;
- le déficit en anticorps opsonisants.

2.3.3. Paludisme

La prévalence de la drépanocytose est particulièrement forte en Afrique subsaharienne et de manière générale dans les zones impaludées, parce qu'elle confère aux individus hétérozygotes une meilleure résistance au paludisme en particulier dans ses formes graves. Mais il est important de noter que la drépanocytose ne protège pas du risque de paludisme, qu'un accès palustre même simple majore l'anémie et donc le recours à une transfusion et qu'une prophylaxie des infections palustres demeure impérative chez les drépanocytaires séjournant en zone impaludée.

3. Principaux tableaux cliniques et bactéries responsables (tableau 1)

Tableau 1. Tableaux cliniques rencontrés et choix antibiotique

Tableau clinique	Bactérie	Circonstances de survenue	Diagnostic	Traitement	Choix antibiotique
Sepsis, méningite, purpura	*S. pneumoniae*	Inopiné Début banal ou fulminant	Hémoculture/ LCR	Extrême urgence	C3G
Bactériémie	*Salmonella* *S. aureus*	Avant 10 ans associée ou non à une ostéite	Hémoculture		C3G
Pneumonie	*S. pneumoniae* *Haemophilus* *S. aureus* *Mycoplasma*	Tous âges STA	Hémoculture		C3G ou aminopénicilline Après 3 ans : association possible à un macrolide
Ostéomyélite aiguë (diaphyses +++), arthrite : risque x 100, souvent multifocale	*Salmonella* (50-75 %) *S. aureus* Pneumocoque (arthrites)	Cours/décours de CVO ou d'infarctus osseux	Hémoculture Echographie ++ Ponction osseuse ou articulaire	- médical (échec fréquent) - chirurgie	- Salmonella : C3G + fluoroquinolone jusqu'à l'antibiogramme - *S. aureus* : cloxacilline IV, relais par amoxiclav *per os* - pour les 2 germes, alternative pour le relais *per os* : cotrimoxazole

Tableau 1. Tableaux cliniques rencontrés et choix antibiotique					
Tableau clinique	**Bactérie**	**Circons-tances de survenue**	**Diagnostic**	**Traitement**	**Choix antibiotique**
Anémie/ érythroblasto-pénie	Erythrovirus	Enfant	Anémie + réticulocytes effondrés	Pas d'ATB Transfusion	
Hépatite	VHB, VHC	Post-transfusion	ALAT, sérologie	Aucun (prévention)	

4. Principes de base de la prise en charge de l'infection au cours de la drépanocytose

4.1. Choix antibiotique et résistances bactériennes

Deux facteurs interviennent dans le choix de l'antibiotique :

4.1.1. Son efficacité

Par exemple, la ceftriaxone IV (50 mg/kg/jour) : cette céphalosporine injectable (C3G) figure sur la liste des médicaments essentiels établie par l'OMS (voir le chapitre « Anti-infectieux essentiels »), et représente ici l'option de première intention pour sa puissance, sa rapidité d'action, son efficacité conservée sur des germes résistants, son élimination rénale (60%) et hépato-biliaire (40%) et sa longue demi-vie. Les fluoro-quinolones constituent une alternative thérapeutique (hors AMM chez l'enfant) des OMA à salmonelles en cas d'échec du traitement habituel.

4.1.2. La résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques est croissante, notamment celle du pneumocoque vis-à-vis de la pénicilline (et également des macrolides) (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »). Le recours aux clas-siques péni G ou péni A est risqué dans ces conditions ; en l'absence d'alternative, ils restent une option à condition d'en augmenter les posologies : par exemple, amoxicilline 150 mg/kg/jour. Le chloramphénicol, d'usage fréquent dans les pays où la méningite à méningocoque est endémique, manque de puissance dans la situation particulière de la MD.

4.2. Principes de base de la prise en charge de l'infection aiguë au cours de la MD

Consultation : si possible, dès que la fièvre est ≥ 38 °C, surtout avant l'âge de 3 ans.

Hospitalisation : si > 38,5 °C avant l'âge de 3 ans ou état clinique grave.

Traitement anti-infectieux :
- antibiothérapie à large spectre (C3G). En cas de CVO osseuse, elle sera débutée devant l'absence d'amé-lioration clinique et biologique après 36-48 h, même si l'échographie est normale ;
- antipaludique présomptif ou si frottis ou goutte épaisse positifs ;
- réhydratation abondante (orale ou IV) ;
- antalgiques, antipyrétiques ;
- oxygénothérapie si pneumonie grave ;
- transfusion d'indication limitée aux anémies mal tolérées, en raison des risques d'allo-immunisation, de transmission virale (VIH, VHB), d'hémochromatose secondaire…

5. Prophylaxie (tableau 2)

L'éducation thérapeutique et le suivi régulier jouent un rôle essentiel.

Tableau 2. Prophylaxie antibiotique et vaccinale

Moyen	Modalités/dose	Âge de début	Fin	Alternative
Antibiotique	Péni V : 2 prises/j ≤ 10 kg : 100 000 U/kg/j > 10 kg : 50 000 U/kg/j	2 mois	5 à 15 ans	Benzathine-pénicilline : non recommandée
Vaccin pneumococcique	Prévenar 13® : 1 dose à 2, 3, et 4 mois, rappel à 11-12 mois puis Pneumo 23® : 1 dose à l'âge de 2 ans	M2 2 ans	Rappel M12 à M15 Toute la vie	Si Prévenar 13® non réalisé à 2 ans : faire 2 doses à 2 mois d'intervalle, puis Pneumo 23® : 1 dose 2 mois après la 2e dose du vaccin 13-valent
Vaccins Hib	PEV	S6	M18	
Autres vaccins	VHB impératif (PEV) Méningococcique ACYW135 Si possible : grippal (≥ 6 mois), hépatite A (≥ 12 mois), typhique (≥ 24 mois)			

5.1. Antibioprophylaxie

Malgré la vaccination antipneumococcique, la règle est de proposer la pénicilline V orale, qui obtient une réduction de l'incidence des pneumococcies invasives de l'ordre de 80 %. La durée n'est pas bien définie : on peut envisager l'arrêt dès l'âge de 5 ans chez les enfants vaccinés contre le pneumocoque et qui n'ont pas présenté d'épisodes infectieux graves ou répétés. La benzathine-pénicilline donne des taux plasmatiques insuffisants.

5.2. Vaccinations

5.2.1. Générales

Les enfants drépanocytaires doivent être scrupuleusement vaccinés selon les modalités habituelles du PEV, notamment contre *H. influenzae* b et le VHB. Le drépanocytaire possède une aptitude à s'immuniser identique à celle de l'enfant tout venant. Dans les pays développés, on peut, en outre, recommander la vaccination antigrippale et, en cas de prévision de voyage en zone d'endémie, contre la typhoïde et l'hépatite A. Le vaccin tétravalent antiméningococcique (ACYW135) peut être aussi proposé.

5.2.2. Antipneumococcique

Il existe maintenant des vaccins conjugués 10 ou 13 valents efficaces contre les sérotypes 1 et 5, les plus fréquents en Afrique où ils commencent à être disponibles. Ils sont actifs dès l'âge de 2 mois, contrairement au vaccin polyosidique qui n'est vraiment efficace qu'à partir de 24 mois. Ce dernier est utilisé en relais du vaccin conjugué (1 dose à l'âge de 2 ans, pas de rappel ultérieur en raison du risque d'hyporéactivité immune).

5.3. Mesures générales

5.3.1. Prévention des CVO

Éviter les changements de température, les bains en eau froide, la déshydratation, les stress, l'hypoxie.

5.3.2. Hyperhydratation

Elle doit être permanente et majorée en cas de fièvre.

5.3.3. Soutien psychologique :

- dès l'annonce du diagnostic et au cours des manifestations aiguës ;
- évite le cercle vicieux douleur – peur de la douleur, facteur de stress.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Drépanocytose/hémoglobinopathies OMS :
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/fr/

Recommandations nationales pour la prise en charge de la drépanocytose chez les enfants et les adolescents, 2005 :
www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf

Réseau Ouest Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires. Hôpital Necker-Enfants Malades 75015. Disponible à :
www.rofsed.fr

De Montalembert M, Tshilolo L. Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose sont-ils applicables en Afrique subsaharienne ? Med Trop 2007 : 67 : 612-616. Disponible à :
https://www.researchgate.net/publication/237799109_LES_PROGRES_THERAPEUTIQUES_DANS_LA_PRISE_EN_CHARGE_DE_LA_DREPANOCYTOSE_SONT-ILS_APPLICABLES_EN_AFRIQUE_SUBSAHARIENNE

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Disponible à :
www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

Infections et diabète

1. Épidémiologie

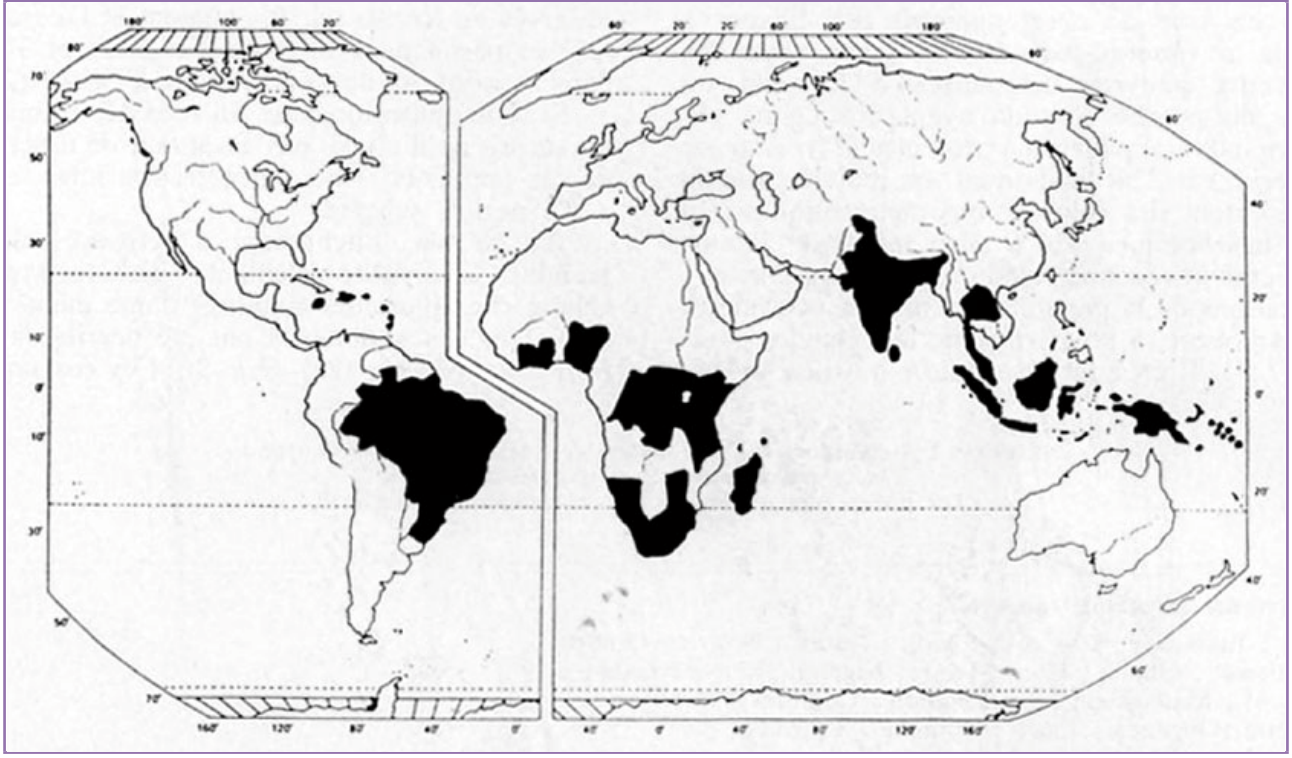
1.1. Le diabète dans les pays en développement

- Considérée comme faible en Afrique ou en Asie il y a encore une décennie, la prévalence du diabète est actuellement en hausse exponentielle en raison des profondes mutations socio-comportementales survenues dans les pays en transition économique.
- En Afrique, des taux de prévalence de l'ordre de 5 % sont documentés en milieu urbain. L'Inde est d'ores et déjà le pays comptant le plus de diabétiques au monde (figure 1). On sait que les prévalences les plus élevées sont rencontrées chez les populations des îles du Pacifique (Tonga, Nauru, aborigènes australiens) et que le diabète ruine les systèmes de santé de ces pays. Les experts annoncent une prévalence du diabète qui va doubler en 10 ans dans les pays en développement.
- À côté des diabètes de type 1 ou 2 et gestationnel, on observe dans les pays tropicaux des diabètes consécutifs à la prise de médicaments pancréatotoxiques (pentamidine), à la pancréatite chronique alcoolique et à la pancréatite chronique calcifiante tropicale (figure 2). Ces diabètes sont souvent révélés par une complication infectieuse. L'échographie abdominale permet le diagnostic.
- Le défi majeur est que, dans ces pays, le diabète est mal pris en charge : pas d'éducation au diabète, peu ou pas de services spécialisés ni de personnels formés, pas d'autocontrôle, pas d'accès à l'insuline ni au dosage de l'HbA1C. Le régime et l'exercice physique sont peu accessibles. La prévention secondaire est absente du fait que les malades sont diagnostiqués au stade de complications avancées, oculaires, cardiovasculaires ou rénales ou à l'occasion de complications aiguës.
- Le diabète touche davantage les pauvres. Il est chez eux la 1re cause d'insuffisance rénale chronique alors qu'ils sont généralement incapables de faire face au coût de la dialyse. En conséquence, la mortalité par diabète est à la fois beaucoup plus élevée et plus précoce au sud que dans les pays développés.

Figure 1. Prévalence du diabète dans le monde (Worldmapper 2008)



Figure 2. Répartition des pancréatites chroniques tropicales (d'après R. ASSAN. Diab Métab 1990)



1.2. L'infection : première complication du diabète

D'énormes progrès ont été réalisés dans la pris en charge du diabète en 50 ans dans les pays développés. Les pays tropicaux pauvres n'en bénéficient pas encore. Dans ces pays, les infections sont, avec les erreurs thérapeutiques et les ruptures d'approvisionnement en insuline, une cause majeure de comas acido-cétosiques ou hyperosmolaires, souvent révélateurs de diabètes jusque là non diagnostiquées. L'acido-cétose, l'infection et les accidents vasculaires cérébraux rendent compte de 30 % des décès.

2. Physiopathologie de l'infection chez le diabétique

2.1. Une susceptibilité accrue

- Établie depuis les descriptions historiques du diabète, cette susceptibilité est limitée aux infections bactériennes et fongiques telles que les infections des voies urinaires ou du pied et les candidoses urogénitales alors que les infections virales ou parasitaires ne sont pas plus fréquentes. Certaines infections ont une sévérité et létalité accrues à l'exemple des sepsis, des pneumococcies, de la mélioïdose ou de la tuberculose. Enfin, quelques infections rares sont quasi spécifiques du diabète : mucormycose rhino-cérébrale, otite maligne externe, pyélonéphrite emphysémateuse (tableau 1). Le type de diabète n'intervient pas : type I et type II sont également concernés.
- Les infections augmentent les besoins en insuline, déséquilibrent les diabètes traités et favorisent la survenue des comas acido-cétosiques et hyperosmolaires.

2.2. Une altération des défenses anti-infectieuses

- **Phagocytose :** l'hyerglycémie, en proportion de son niveau, altère le chimiotactisme, la phagocytose et la bactéricidie. En normoglycémie, ces dysfonctionnements se corrigent. L'acidose, en revanche, les majore.
- **Immunité spécifique :** la production d'anticorps et la réponse aux vaccins sont intégralement conservées. Les fonctions des lymphocytes B ou T ne semblent pas altérées de façon significative, en dehors des processus d'auto-immunité et de la susceptibilité accrue à la tuberculose.

3. Clinique : principales infections rencontrées et leur traitement (tableau 1)

Tableau 1. Principales infections sur diabète, traitement et évolution

Type	Antibiotique	Alternative	Sévérité / évolution
Infection urinaire basse / prostatite	Quinolone, Cotrimoxazole	Furadantine	Bénigne
Pyélonéphrite	Quinolone, C3G	Amoxi-clav.	Sévère
Septicémie	Péni M, Amoxi-clav., C3G	Quinolone, Gentamicine	Risque vital
Pneumonie	Amoxi, C3G	Macrolide	Sévère
Peau / parties molles infection superficielle	Péni G, Amoxi-clav.	Macrolide	Possible fasciite, gangrène gazeuse
Infection profonde Cellulite / fasciite	Péni+Clinda+Genta, ou Amoxi-clav.	Chirurgie	Risque vital
Pied / main diabétique (voir tableau 2)	Péni G, Amoxi-clav.	Chirurgie	Sévère (amputation)
Candidose uro-génit.	Nystatine	Azolés	Bénigne
Pyélonéphrite emphysémateuse	Amoxi-clav. + chirurgie	Chirurgie	Sévère à vitale
Mucormycose rhino-cérébrale	Ampho B IV	Chirurgie	Risque vital
Otite maligne externe	Ceftazidime, Imipenem	Chirurgie	Risque vital

Amoxi-clav. = amoxicilline-clavulanate ; Ampho B = amphotéricine B ; Péni = pénicilline ; Clinda = clindamycine ; Genta = gentamycine

3.1. Infections tropicales et diabète

Deux infections sont remarquables à ce point de vue : la tuberculose d'une part, dont la prévalence est très élevée dans les pays défavorisés et la mélioïdose d'autre part. La première est plus fréquente, plus sévère et atypique en cas de diabète. Pour la seconde, soulignons que près de 50 % des mélioïdoses sont, en Asie du SE, associées au diabète. Le paludisme, l'infection à VIH et les parasitoses en revanche ne sont pas surreprésentés chez les diabétiques.

3.2. Infections communes et diabète

Elles n'offrent pas de particularité en région tropicale hormis les problèmes de délai diagnostique et de prise en charge propre au contexte de pauvreté.

3.2.1. Infections urinaires

Les bactériuries sont 4 à 5 fois plus fréquentes chez le diabétique. Les infections sont également plus sévères, notamment les infections hautes qui sont davantage bilatérales et compliquées (septicémies, abcès péri-rénaux, nécrose papillaire, pyélonéphrite emphysémateuse).

3.2.2. Septicémies

Dans les pays développés, le diabète multiplie par un facteur 3 le risque de septicémie. Il n'y a pas de données sur ce point dans les pays tropicaux, sauf pour la mélioïdose en Asie pour laquelle le risque est multiplié par 20. Les bactéries le plus souvent retrouvées sont *E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. aureus*.

3.2.3. Infections des parties molles, pyomyosites et ostéites

Érysipèles (siégeant surtout au membre inférieur), pyomyosites et fasciites nécrosantes apparaissent plus fréquents en cas de diabète. L'origine est streptococcique (10-30 %), staphylococcique ou polymicrobienne avec ou sans anaérobies associés (70-90 %). Dans les pays pauvres la fréquence est accrue par le manque d'hygiène et la marche pieds nus à l'origine de blessures superficielles quasi quotidiennes. Parmi ces infections, la fasciite nécrosante des organes génitaux à anaérobies (gangrène de Fournier) est quasi spécifique du diabète ; gravissime, elle détruit le périnée et les organes génitaux chez les hommes âgés.

3.2.4. Candidoses cutanéo-muqueuses

Très fréquentes et récidivantes, elles touchent les grands plis et les muqueuses buccales et génitales. Gênantes et souvent résistantes aux antifongiques topiques, elles sont sans gravité.

3.3. Infections spécifiques du diabète

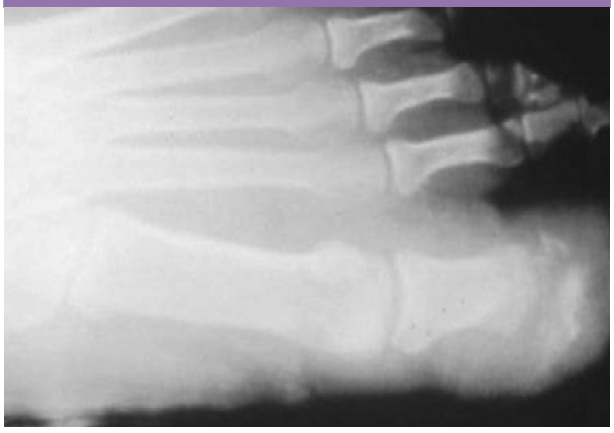
3.3.1. Le pied diabétique

C'est une infection très fréquente, insidieuse, traînante et très négligée dans les pays pauvres où elle conduit plus souvent qu'ailleurs à l'amputation (tableau 2). Y participent de façon complexe traumatisme, infection, ischémie, neuropathie, troubles trophiques et de la cicatrisation des tissus mous et ostéo-cartilagineux. L'ostéomyélite à staphylocoques et à bacilles Gram négatif est une complication fréquente, invalidante et coûteuse du fait des sa chronicité (photo 1). En régions tropicales, on a décrit par analogie des « mains diabétiques » compliquant des diabètes très déséquilibrés. Traumatismes communs, carences d'hygiène, piètres accès et qualité des soins majorent la gravité.

Tableau 2. Infection du pied (pied diabétique)

Type (sévérité)	Clinique	Diagnostic	Germes en cause	Traitement initial
Limité, membre non menacé	Ulcère superficiel, ni abcès, ni ostéite, ni ischémie, glycémie contrôlée	Radiographie, prélèvement profond et protégé, culture	Aérobies, streptocoques, staphylocoque	Amoxi-clav, clindamycine + soins locaux minutieux
Extensif, membre menacé	Ulcère profond, cellulite, ostéite, ischémie, glycémie incontrôlée	Radiographie, prélèvement profond, protégé biopsie culture	Polymicrobisme dont anaérobies, Gram négatif, *Pseudomonas* sp.	- Péni IV + quinolone ou - Amoxi-clav. + clindamycine + soins locaux

Photo 1. Pied diabétique : ostéolyse phalangienne chez un diabétique ayant une nécrose infectieuse du gros orteil



3.3.2. Les infections emphysémateuses

Assez spécifiques du diabète, et causées en général par des bacilles à Gram négatif associés ou non à des anaérobies, elles sont caractérisées par la formation de gaz dans les organes infectés, visibles en imagerie : cholécystite, souvent alithiasique (voir le chapitre « Ictères fébriles »), cystite et surtout pyélonéphrite emphysémateuse (associée au diabète dans 90 % des cas).

3.3.3. L'otite maligne externe à *Pseudomonas aeruginosa*

Cette Infection rare se présente avec : otorrhée, douleur et surdité progressive ; la fièvre est absente. L'évolution peut traîner sur plusieurs semaines pour aboutir à une cellulite régionale avec œdème marqué et formations polypoïdes obstruant le conduit auditif. La gravité provient de la possible extension au squelette et au tissu cérébral. Le diagnostic nécessite un examen ORL et des prélèvements biopsiques. Le traitement est délicat : antibiothérapie adaptée et très prolongée (à cause des récurrences) et souvent débridements chirurgicaux itératifs. La mortalité est élevée.

3.3.4. La mucormycose rhino-cérébrale

Cette infection fungique rare due à *Rhizopus oryzae* survient dans un cas sur deux chez le diabétique. L'acidose est le principal facteur favorisant. Fièvre et signes généraux, douleur oculaire ou centro-faciale, obstruction nasale, chemosis, sont suivis de nécroses des muqueuses du nez, du pharynx ou du palais, de thromboses carotidiennes, d'atteintes osseuses, de l'œil et des nerfs crâniens. Le diagnostic se fait par prélèvement biopsique. Le contrôle de l'acidocétose et l'amphotéricine B IV sont complétés par une chirurgie de débridement et de drainage complexe. La mortalité est très élevée.

4. Conclusion

Dans les régions tropicales où le diabète est de plus en plus fréquent et où la prise en charge est largement défectueuse, l'infection est la première complication du diabète et un facteur important de morbidité, d'invalidité (amputations) et de décès prématurés. Comme toutes les autres complications du diabète, l'infection est en grande partie évitable par la prévention primaire et secondaire, laquelle est toutefois difficile à mettre en œuvre dans les conditions de pauvreté et d'accès limité aux soins de qualité.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Diabete.PED.MS-2.pdf
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/
http://www.afd.asso.fr/diabete-et/ramadan
http://www.emedicinehealth.com/script/main/alphaidx.asp?p=a_138
http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/patient-information/diabetes
http://emedicine.medscape.com/article/237378-overview
http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_318_fr.pdf

Infections chez le toxicomane

1. Introduction

La toxicomanie par utilisation de drogue injectable n'est pas l'apanage des pays industrialisés et est répandue dans beaucoup de pays du monde, notamment en Europe de l'Est et en Asie. La prévalence dans les pays en développement, notamment ceux du continent africain et d'Amérique du sud est mal connue. Dans les pays qui n'ont pas mis en place de programme d'échanges de seringues, les usagers de drogue intraveineuse (UDIV) participent à la transmission du VIH (environ 10 % des nouveaux cas dans le monde sont attribuables aux UDIV), des hépatites C et B.

Parmi les drogues utilisées en IV, l'héroïne arrive en tête suivie par la cocaïne. Par ailleurs, des comprimés (de type buprénorphine) peuvent être injectés après avoir été pilés. La polytoxicomanie est fréquente (drogues injectables ou non, alcool, médicaments). Pour solubiliser les substances injectées, les UDIV peuvent utiliser la salive, le jus de citron ou l'eau. Ces excipients participent au risque de transmission d'agents infectieux. Certaines autres pratiques augmentent le risque infectieux (tableau 1).

Des épidémies peuvent survenir par partage de matériel d'injection (ex. : SARM, *Streptococcus pyogenes*), soit le plus souvent par l'utilisation de drogue contaminée (ex. : *Clostridium*, botulisme).

Tableau 1. Modes d'utilisation des drogues et risque infectieux

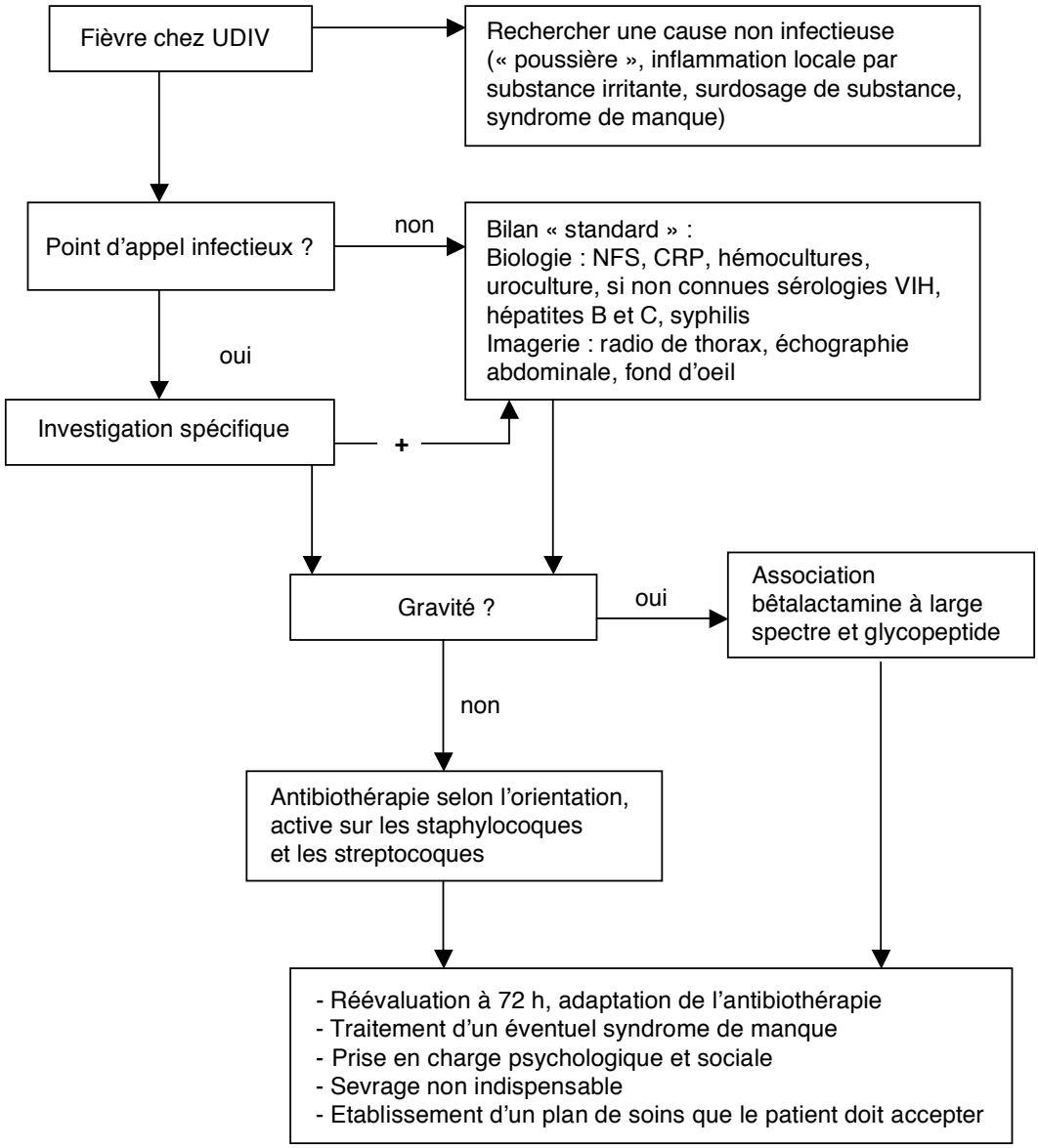
Nom courant de la pratique	Description de la pratique	Risque infectieux
Skin popping	Injection sous-cutanée ou intramusculaire de drogue (absence de veine)	Infection cutanée et des tissus mous
Speed-balls	Mélange héroïne et cocaïne	Infection cutanée et des tissus mous
Booting	Injection de drogue et de sang	Infection cutanée et des tissus mous
Shotgunning	Drogue fumée, inhalée puis transmise à un autre partenaire (surtout pour le crack)	Infections respiratoires
TaBs	Mélange de pentazocine et tripelennamine dans de l'eau contaminée	Infection à *Pseudomonas*
Sniff	Inhalation nasale de cocaïne	VHC

2. Fièvre chez le toxicomane

La prise en charge d'un syndrome fébrile chez un UDIV est décrite figure 1. Outre le problème infectieux, elle prend en compte les problèmes sociaux et psychologiques. Le sevrage de l'addiction ne doit pas être une obligation. Une substitution ou un sevrage pourra être organisé dans un deuxième temps dans le cadre d'un projet thérapeutique précis, en dehors de toute urgence.

Les infections peuvent être liées aux conditions de vie, au matériel d'injections et aux substances injectées.

Figure 1. Conduite à tenir devant une fièvre chez un UDIV



3. Infections liées à la précarité et aux conditions de vie

Les UDIV présentent une altération de leurs défenses immunitaires favorisée par la dénutrition, la consommation d'alcool ou une infection par le VIH. Les conditions de vie (promiscuité, logement insalubre ou inexistant) favorisent certaines maladies infectieuses comme les pneumonies (dont la tuberculose) ou les maladies diarrhéiques. La désocialisation entraîne un déni ou une négligence des infections ainsi qu'une réticence à utiliser le système de soins : le recours aux structures de santé se fait tardivement et dans l'urgence avec un suivi souvent chaotique.

3.1. Infections pulmonaires

Les pneumonies communautaires sont favorisées par le tabagisme, les sinusites (très fréquentes chez les UDIV surtout les «sniffeurs»), le mauvais état bucco-dentaire et sont souvent consécutives à une inhalation. Les pneumonies peuvent être polymicrobiennes et associer pneumocoque, bactéries de la cavité buccale,

entérobactéries et anaérobies. Le traitement antibiotique comprend soit l'association amoxicilline-acide clavulanique soit une céphalosporine de troisième génération injectable type ceftriaxone avec du métronidazole.

Les abcès pulmonaires à *Rhodococcus equi* ont été décrits chez les UDIV infectés par le VIH et fortement immunodéprimés.

Les UDIV ont un risque augmenté de tuberculose pulmonaire qu'il faut systématiquement évoquer en cas de symptomatologie respiratoire sur ce terrain. La prise en charge d'une tuberculose avérée doit prendre en compte l'état nutritionnel, l'existence d'une hépatite virale (toxicité hépatique des antituberculeux) et les interactions médicamenteuses des antituberculeux avec les produits stupéfiants ou un éventuel traitement antirétroviral,

3.2. Infections sexuellement transmissibles (IST)

La prostitution et les comportements sexuels à risque, fréquents chez les UDIV, exposent au risque d'IST à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* mais également à la syphilis, au VIH et au VHB.

4. Infections liées à l'injection de drogues intraveineuses

4.1. Infections virales

Une infection par le VIH, une hépatite C, B ou delta doit être systématiquement recherchée. En cas de cytolyse, il faut également savoir évoquer une hépatite A, une hépatite médicamenteuse ou alcoolique.

4.2. Infections cutanées

Le plus souvent, il s'agit d'infections du site d'injection mais il peut s'agir également d'une infection venant compliquer une zone cutanée lésée (thrombose, nécrose, ulcères) ou d'une infection hématogène, témoignant souvent d'une endocardite. La dissémination systémique d'un *Candida* peut se traduire par une folliculite douloureuse du cuir chevelu et des zones pileuses. Les substances injectées et leur solvant peuvent être très toxiques pour les tissus cutanés. Ils peuvent aisément mimer une infection ou créer des lésions qui pourront s'infecter secondairement.

La prise en charge comprend la vaccination contre le tétanos (si non à jour), la recherche de complications : abcédation, nécrose, syndrome de loge imposant une sanction chirurgicale et une antibiothérapie active sur les bactéries potentiellement en cause (staphylocoque doré, streptocoque, bacille à Gram négatif, anaérobies). Selon les cas, l'amoxicilline-acide clavulanique, la clindamycine, une céphalosporine de première génération, le cotrimoxazole peuvent être utilisés. En cas de gravité, on pourra débuter avec une céphalosporine injectable à large spectre associée à un glycopeptide et éventuellement à un aminoglycoside, traitement qui sera simplifié après réception du résultat des prélèvements microbiologiques. Un abcès ou une dermo-hypodermite nécrosante imposent une prise en charge chirurgicale urgente.

4.3. Bactériémies, endocardites

Une bactériémie doit toujours être recherchée par des hémocultures chez un UDIV fébrile ou ayant un syndrome inflammatoire. Les agents pathogènes en cause sont le plus souvent les staphylocoques (60 %), les streptocoques (20 %), les bacilles à Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* (10 %) et les *Candida* (5 %). Il faut rechercher une endocardite tricuspidienne qui se révèle par des emboles septiques pulmonaires. La radiographie et surtout le scanner thoraciques montrent de façon bilatérale des infiltrats, des nodules sous-pleuraux avec souvent un épanchement pleural. L'échocardiographie transoesophagienne permet d'affirmer le diagnostic, de rechercher des lésions sur les autres valves et d'évaluer la gravité des lésions.

Le fond d'œil peut révéler une rétinite à *Candida*.

La prise en charge inclut une antibiothérapie couvrant les staphylocoques et les streptocoques, secondairement adaptée aux bactéries en cause. La résistance à la méticilline étant plus fréquente dans cette population qu'en population générale, on débutera le traitement empirique par un glycopeptide type vancomycine. Dans les zones où les ressources sont limitées, un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à un aminoglycoside peut être proposé en traitement empirique. En cas d'endocardite tricuspidienne non

compliquée, un traitement de relais oral associant ciprofloxacine (750 mg x 2/jour) et rifampicine (10 mg kg/j à prendre à jeun en une ou deux prises) peut être proposé quand la souche isolée est sensible à ces deux antibiotiques (éliminer une tuberculose au préalable pour éviter les émergences de résistance à la rifampicine). Les autres antibiotiques utilisables en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* méti-sensible sont l'oxacilline et la céfazoline. En cas de *S. aureus* méti-résistant, sont utilisables la vancomycine, éventuellement le triméthoprime-sulfaméthoxazole. La chirurgie tricuspidienne n'a d'indication qu'en cas de délabrement valvulaire majeur.

4.4. Autres infections

Les infections ostéo-articulaires chez le toxicomane sont souvent d'évolution subaiguë et se localisent volontiers sur le rachis, l'articulation sterno-claviculaire et le pubis. Une ponction articulaire est indispensable pour documenter l'infection dont les agents responsables sont variés (staphylocoques, streptocoques, *Candida*, mycobactéries…).

Les infections du système nerveux central (méningite, abcès cérébral, empyème sous-dural, anévrysme mycotique, thrombophlébite cérébrale) ne doivent pas être confondues avec un excès de drogue. En cas de suspicion, un scanner cérébral et si possible une IRM, doivent être réalisés de même qu'une ponction lombaire en l'absence de risque d'engagement. En cas d'infection par le VIH, il faudra évoquer toutes les causes spécifiques d'infection du système nerveux central (voir les chapitres « Méningites » et « Méningo-encéphalites »).

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Toxicomanies OMS :

http://www.who.int/topics/substance_abuse/fr/

Site de l'InVS :

http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Usagers-de-drogues/Infections-virales-liees-a-l-usage-de-drogues

Infection chez le neutropénique

1. Définition

La neutropénie est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles à la numération formule sanguine **< 1000/mm³**. Elle est sévère en dessous de **500/mm³** (risque infectieux augmenté, pronostic vital engagé en cas de fièvre), profonde en dessous de 100/mm³. La durée (**< ou > 7 jours**) participent à la gravité. Chez le sujet noir, il existe de fausses neutropénies par une répartition différente de la population globulaire liée à une hyper margination. Il s'agit de neutropénies fluctuantes, non sévères, sans complication infectieuse.

2. Étiologie des neutropénies

Les causes d'une neutropénie peuvent être **congénitales**, **acquises** (principalement envahissement médullaire néoplasique, myélodysplasie) ou **iatrogène** (médicament, chimiothérapie anticancéreuse). Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les antithyroïdiens, la phénylbutazone, l'indométacine, les sulfamides, le chloramphénicol, les phénothiazines (antihistaminiques), le triméthoprime, l'amidopyrine, la L Dopa, les diurétiques thiazidiques et la phénytoine.

Les neutropénies acquises en zone tropicale peuvent être d'origine infectieuse : envahissement médullaire par une tuberculose ou une leishmaniose, neutropénie d'origine virale (VIH, fièvres hémorragiques) ou bactériennes (brucellose, fièvre typhoïde). Il faut également évoquer un déficit en vitamine B9 et B12.

3. Neutropénie fébrile

Une fièvre survenant chez un patient neutropénique est une urgence : le traitement doit être débuté sans tarder, sous peine d'aggraver le pronostic.

3.1. Recherche étiologique

Si la fièvre est fréquente chez le neutropénique, elle est rarement documentée bactériologiquement ou cliniquement (identification d'un foyer infectieux à l'examen clinique ou par l'imagerie) et est le plus souvent d'origine inconnue. Le bilan étiologique comprend des hémocultures (avec temps différentiel de culture en cas de cathéter central), un ECBU, des prélèvements orientés par la clinique, une radio du thorax. Celui-ci s'avère décevant dans 2/3 des cas.

Les fièvres spécifiques (liés à la pathologie sous-jacente comme un cancer), médicamenteuses (allergie aux antibiotiques) ou post transfusionnelles peuvent également être en cause. Les signes inflammatoires étant réduits chez ces patients, il faut être très vigilant sur les symptômes et l'examen clinique : un érythème peut traduire une infection cutanée sévère, une simple toux une pneumonie… Les muqueuses (orales, périnéales) doivent être systématiquement examinées (mucite) de même que les cathéters.

3.2. Germes en cause

Lorsqu'il est isolé le germe responsable de l'infection dépend de la profondeur de la neutropénie, de sa durée et de la porte d'entrée. Si les cocci Gram positifs sont les plus fréquents (staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*), les bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli*, le plus fréquent, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) sont associés à une plus grande létalité et leur fréquence tend à augmenter dans les pays développés (surtout dans les services d'hématologie). Localement il est important de connaître l'écologie et les résistances bactériennes.

La neutropénie profonde et prolongée (> 7 jours) est un facteur de risque majeur d'infection fongique comme l'aspergillose. Elle augmente également le risque de bactéries multirésistantes.

3.3. Évaluation de la gravité

La gravité peut être évaluée au moyen du score MASCC (tableau 1). Néanmoins, ce score ne donne qu'une indication et l'impression clinique doit toujours primer.

Tableau 1. Score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)
Le score est obtenu par l'addition de la valeur attribuée à chaque facteur de risque lors de l'évaluation. Un score > à 21 place le patient en faible risque de complications médicales.

Caractéristiques	Points
Âge < 60 ans	2
Patient ambulatoire avant l'épisode fébrile	3
Pas/peu de symptômes de neutropénie fébrile	5
Symptômes modérés de neutropénie fébrile	3
Pas d'hypotension artérielle systolique (> 90 mmHg)	5
Pas de déshydratation (nécessitant une réhydratation intraveineuse)	3
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique antérieure	4

4. Prise en charge

La prise en charge est résumée figure 1. Pour les patients à « faible risque », le traitement peut être **ambulatoire** après une hospitalisation courte et associer une biantibiothérapie par **voie orale** (amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine). Dans les pays à ressources limitées, cette option doit être privilégiée. Pour les patients à risque, le traitement empirique comporte une bêtalactamine en **monothérapie** avec une action anti-pyocyanique qui prend en compte l'écologie bactérienne du service (oncologie, hématologie). Les bétalactamines à privilégier sont la pipéracilline-tazobactam et le cefepime (la ceftazidime a une activité inférieure sur les cocci Gram+ et les carbapénèmes n'offrent pas une efficacité supérieure). L'ajout d'un aminoglycoside (amikacine le plus souvent) ne se justifie plus sauf en cas d'infection sévère ou de choc septique ou en cas de suspicion de BMR, à la phase initiale. L'ajout d'un glycopeptide n'est nécessaire qu'en cas d'infection sévère, choc septique ou si des éléments orientent vers un cocci Gram+ (infection de cathéter, cutanée, colonisation connue à SARM). Il n'y a pas lieu d'ajouter un glycopeptide dans un deuxième temps en l'absence de documentation microbiologique ou clinique. L'utilisation en première intention d'une carbapénème dépend de l'écologie du service, de la notion de colonisation antérieure par une BMR ou de l'existence de facteurs de risque de BMR. Leur utilisation augmente le risque d'émergence de bactéries productrices de carbapénémases.

L'antibiothérapie doit être **réévaluée à 48-72 h** :

- en cas de documentation microbiologique ou clinique, elle doit être recentrée sur l'infection en cause ;
- en cas d'absence d'apyrexie, elle n'a pas à être modifiée en l'absence de signes de gravité ; le traitement anti-staphylococcique doit être stoppé en l'absence de documentation. Par contre, le spectre de l'antibiothérapie doit être élargi en cas de persistance d'un sepsis sévère ;
- en cas de persistance de la fièvre et de la neutropénie au de-là de 7 jours malgré une antibiothérapie à large spectre, un traitement anti-fongique (amphotéricine B, ou caspofungine si disponible) doit être envisagé.

Figure 1. Antibiothérapie du patient neutropénique



5. Prévention

Elle repose avant tout sur les précautions standards (notamment le lavage des mains) et l'ablation des dispositifs médicaux invasifs (cathéters, sondes urinaires) dès lors qu'ils ne sont plus nécessaires.

Pour les neutropénies courtes, les mesures d'isolement protecteur ne sont pas obligatoires. Par contre, les inductions de leucémie aiguë et les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques doivent être isolés de façon maximale, au mieux dans des chambres à flux laminaire et recevoir une prophylaxie antifongique et anti *Herpes simplex*. L'antibiothérapie préventive n'est pas indiquée en dehors de la prophylaxie anti pneumocystose dans certains cas. De même, la décontamination digestive est sans intérêt.

Site web recommandé concernant ce chapitre :
http://www.haematologica.org/content/98/12/1826

Infections nosocomiales

1. Définitions

On appelle infection nosocomiale une maladie infectieuse (bactérienne, fongique, parasitaire, virale) identifiable par la clinique ou le laboratoire et acquise dans une structure de soins.

Elle peut concerner soit un patient qui a été hospitalisé ou qui a subi des soins en ambulatoire dans la structure de soins, soit un personnel soignant dans le cadre de son activité professionnelle.

Le délai d'acquisition est variable selon le type d'infection mais il est habituellement admis qu'un minimum de 48 heures entre l'admission et les premiers symptômes est nécessaire pour parler d'infection nosocomiale. À l'inverse, il n'existe pas de limite supérieure : une infection nosocomiale peut se manifester après, voire longtemps après, la sortie de l'établissement de soins : une tuberculose nosocomiale, une infection sur prothèse peuvent se manifester plusieurs mois après l'hospitalisation.

2. Modes de transmission

La plupart des infections nosocomiales sont secondaires à la réalisation d'un geste invasif chez le patient en créant une porte d'entrée pour les micro-organismes présents dans l'environnement proche : peau du patient, mains du personnel, matériel ou dispositif invasif. C'est ainsi que la grande majorité des infections nosocomiales sont consécutives à un geste chirurgical (incision, ouverture de la peau et d'organes habituellement stériles ou non), à la pose d'une sonde vésicale, d'un cathéter veineux, d'un cathéter artériel, d'un tube endotrachéal. Les agents pathogènes en cause sont le plus souvent ceux de la flore endogène du patient. La colonisation préalable de la peau ou du tube digestif du patient par des bactéries multirésistantes (staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou SDMR, entérobactéries multirésistantes, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*) ouvre la possibilité de survenue d'une infection à un pathogène résistant, considéré comme « hospitalier » car plus facilement transmis en milieu hospitalier par les mains du personnel soignant, l'hôpital jouant le rôle de réservoir de ces bactéries multirésistantes aux antibiotiques dont l'émergence est favorisée par l'utilisation des antibiotiques à large spectre. En Afrique, les services de néonatologie sont particulièrement exposés aux épidémies de bactéries multirésistantes tandis que les services de pédiatrie sont exposés à la transmission nosocomiale de choléra, de rougeole…

Une autre possibilité est représentée par la transmission d'un agent infectieux pathogène à partir d'un patient infecté, atteint d'une maladie « contagieuse » transmissible à un ou plusieurs autres patients situés à proximité dans un établissement de soins : même chambre, même couloir, même lieu d'examen. Dans ce cadre, on peut classer la transmission nosocomiale de la tuberculose, de la varicelle, de la rougeole, de la grippe, de l'infection à virus respiratoire syncytial (VRS).

La transmission de souches de bacilles de Koch multirésistants aux patients hospitalisés atteints par le VIH/SIDA est particulièrement à craindre en Afrique. L'importance de l'hospitalisation dans la transmission de la tuberculose n'est pas connue.

Enfin, un patient hospitalisé peut être colonisé ou infecté par un micro-organisme de l'environnement hospitalier. Dans ce cas, l'infection en rapport avec ce pathogène concerne essentiellement des patients fragilisés, en particulier des immunodéprimés : légionellose à partir du réseau d'eau chaude par aérosolisation, aspergillose à partir des poussières générées par des travaux à proximité…

Pour le personnel, la porte d'entrée aux infections est représentée majoritairement par les accidents d'exposition au sang (AES) définis comme tout contact percutané (piqûre) ou cutané ou muqueux avec le sang d'un patient ou un produit biologique contenant du sang. Ce contact percutané est généralement accidentel et provoqué par une piqûre avec une aiguille souillée. Lors d'un AES, de nombreux pathogènes peuvent être transmis au personnel. Cependant, les virus sont plus souvent en cause que les bactéries, et particulièrement les virus responsables d'un portage chronique chez le patient infecté : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) (tableau 1). D'autres agents infectieux peuvent être transmis par exposition au sang : *Plasmodium*, tréponème, autres bactéries. La protection

des personnels vis-à-vis des liquides biologiques et du sang est obtenue par l'application des précautions standards qui doivent être prises lors des soins de tout patient.

Tableau 1. Principaux virus transmissibles après AES

Virus	Portage chronique	Taux de transmission après piqûre	Vaccination	Prophylaxie post-exposition
VIH	100 %	0,3 %	Non	Oui
VHB	10 %	5-40 %	Oui	Oui
VHC	70-80 %	1-3 %	Non	Non

3. Principales infections nosocomiales

Les programmes de surveillance mis en place dans les établissements hospitaliers visent habituellement les cinq types d'infection nosocomiale suivants : infection urinaire, infection respiratoire et pneumopathie, infection sur cathéter veineux central en réanimation, infection du site opératoire en chirurgie et bactériémie dans tous les services, à partir du laboratoire de bactériologie. Les principaux facteurs de risque, les micro-organismes en cause et les principales mesures préventives sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2. Principales infections nosocomiales : définitions, facteurs de risque, agents pathogènes, prévention

Type d'infection	Définitions	Facteur(s) de risque	Agents pathogènes habituels	Principales mesures préventives
Infection urinaire	Leucocyturie > 10^4 Bactéries > 10^5 UFC/mL	Sondage urinaire	*E. coli* Entérobactéries	Sondage clos
Infection du site opératoire	Présence de pus au niveau de l'incision ou dans le territoire < 30 jours	Durée pré-opératoire, durée d'intervention, rasage, technique opératoire, cancer, âge avancé	Selon la chirurgie	Préparation de l'opéré, lavage des mains, antibioprophylaxie
Infection sur cathéter	Positive si 15 UFC en culture semi-quantitative (CSQ) et signes généraux ou locaux ou hémoculture +	Durée du cathétérisme Site d'insertion (cave inférieur > cave supérieur)	Staphylocoques (50-70 %) = staphylocoques dorés + staphylocoques blancs Entérobactéries (20 %)	Limitation des indications Asepsie lors de l'insertion Changement fréquent
Infection pulmonaire	Image parenchymateuse récente ou évolutive et identification d'un ou plusieurs pathogènes par prélèvement bronchique ou LBA ou expectoration	Intubation trachéale et ventilation artificielle	Précoces < 5 jours : pneumocoque, *Haemophilus*, anaérobies Tardives > 5 jours : *Pseudomonas aeruginosa* Staphylocoque doré méthi-R	Position semi-assise Soins de bouche Aspirations bronchiques avec la technique non contact

Tableau 2. Principales infections nosocomiales : définitions, facteurs de risque, agents pathogènes, prévention				
Type d'infection	**Définitions**	**Facteur(s) de risque**	**Agents pathogènes habituels**	**Principales mesures préventives**
Bactériémie	Une hémoculture + pour microbes pathogènes ou deux hémocultures + sur deux prélèvements différents pour : staphylocoque blanc, Bacillus, corynébactéries, microcoques…	Cathétérisme vasculaire Autre infection nosocomiale	Dépend du point de départ	Prévention des infections nosocomiales

Les infections nosocomiales les plus fréquentes et les mieux identifiées sont des infections bactériennes.

La particularité des bactéries en cause est leur sensibilité aux antibiotiques qui peut être modifiée par rapport aux bactéries « sauvages ». Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques ont été sélectionnées en milieu hospitalier chez les patients par la pression induite par les antibiotiques utilisés pour traiter ou prévenir les infections. La sélection s'opère sur toute la flore commensale, oro-pharyngée, digestive, cutanée, où ces bactéries résistantes peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de l'antibiothérapie. Les bactéries résistantes, en particulier les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SDMR) ou entérobactéries porteuses de bêtalactamase à spectre élargi (BLSE), peuvent ensuite être transmises de patient à patient par les mains du personnel, le matériel ou, beaucoup plus rarement, l'environnement (voir le chapitre « Résistances aux antibactériens »).

Les infections virales nosocomiales sont moins bien connues que les bactériennes. Elles ont des cibles particulières : enfants (VRS, rotavirus, rougeole), personnel soignant (AES), personnes âgées (grippe) et immunodéprimés [cytomégalovirus (CMV)].

Tableau 3. Population cible des infections virales nosocomiales	
Pédiatrie	VRS, grippe, rotavirus, herpès, varicelle-zona
Gériatrie	Grippe, VRS
Personnels soignants	VHB, VHC, VIH, varicelle
Immunodéprimés	Varicelle, CMV

4. Politique de prévention des infections nosocomiales

La politique de prévention est basée sur :
- la mise en place de structures de lutte contre les infections nosocomiales dans les hôpitaux, de comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et des services d'hygiène réunissant de nombreux acteurs de soins ;
- une surveillance active de certaines infections nosocomiales avec mise en place d'indicateurs permettant d'évaluer des tendances dans l'incidence et la prévalence ;
- la formation des soignants ;
- l'amélioration des conditions matérielles : dispositifs de soins, locaux, environnement ;
- un bon usage des antibiotiques défini par une commission locale ;
- un programme annuel de prévention des infections nosocomiales défini et évalué.

Les moyens matériels de la prévention sont multiples (tableaux 4, 5 et 6). Différentes actions spécifiques doivent être mentionnées car elles sont indispensables à la maîtrise du risque infectieux dans un établissement de soins :

- désinfection et stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables (voir le chapitre « Antiseptiques et désinfectants. Stérilisation ») ;
- circuit, traitement et élimination des déchets ;
- lavage des mains et utilisation des antiseptiques. Il existe plusieurs types de lavage des mains selon les gestes : lavage simple, lavage antiseptique, lavage chirurgical et, plus récemment, utilisation de solutés hydro-alcooliques (SHA) recommandée pour améliorer l'observance des procédés d'hygiène des mains ;
- isolement des patients : il existe plusieurs techniques d'isolement des patients selon les risques à éviter : isolement standard à observer pour tout patient, isolement de contact pour les patients porteurs de bactéries multirésistantes, isolement de type gouttelettes, isolement respiratoire pour certaines maladies transmises par voie respiratoire telles que la tuberculose ou la grippe ;
- l'isolement strict est nécessaire dans certaines infections rares, hautement contagieuses (fièvres hémorragiques virales par exemple) ;
- l'isolement préventif ou isolement protecteur est destiné à la protection des patients qui, du fait des traitements (chimiothérapie, immunosuppresseurs) ou des maladies sous-jacentes (aplasie), sont très vulnérables aux infections ;
- la protection des personnels soignants réceptifs par la vaccination contre l'hépatite B, le respect des précautions universelles, l'application des mesures d'isolement respiratoire auprès des patients suspects ou atteints de tuberculose bacillifère ; l'application des recommandations locales en cas d'accidents d'exposition au sang (voir chapitre « Accidents exposant à un risque viral (AEV) »).

Tableau 4. Précautions standard pour éviter les infections nosocomiales

- Porter des gants pour manipuler le sang et les liquides biologiques, pour effectuer des prélèvements sanguins et tout geste a risque de contact avec le sang ou les liquides biologiques.
- Se laver les mains après tout contact avec un liquide biologique ou du sang.
- Ne pas recapuchonner les aiguilles.
- Ne pas désadapter les aiguilles à la main.
- Jeter les objets tranchants, piquants, souilles de sang dans un conteneur adapté.
- En cas de risque de projection, porter un masque et des lunettes de protection.
- Décontaminer à l'eau de Javel les surfaces souillées par le sang.
- En cas d'exposition au sang, laver immédiatement la plaie au savon puis avec de l'eau de Javel diluée ou du Dakin.

Tableau 5. Lavage simple des mains

- Indications : à la prise du service et en le quittant, après tout geste de la vie courante, avant et après des soins infirmiers non invasifs, avant et après chaque geste contaminant.
- Objectif : prévenir la transmission manuportée, éliminer la flore transitoire.
- Produit : savon liquide doux avec distributeur adapté et eau du réseau.
- Technique : temps minimum : 30 secondes. Les mains et les avant-bras doivent être nus, mouiller les mains et les poignets, appliquer une dose de savon, laver les mains en massant, insister sur les espaces interdigitaux, le pourtour des ongles, la pulpe des doigts et les poignets.
- Rincer abondamment, sécher soigneusement par tamponnement avec les essuie-mains à usage unique.
- Fermer le robinet avec l'essuie-mains.
- Jeter l'essuie-mains dans la poubelle sans la toucher avec la main.

Tableau 6. Lavage antiseptique
- Indications : avant un geste invasif : ponction lombaire, prélèvement veineux, pose de cathéter, à l'entrée et à la sortie d'une chambre en isolement protecteur, à l'entrée et la sortie de la chambre d'un patient colonisé ou infecté par des bactéries multirésistantes.
- Soin ou technique aseptique : pose d'une sonde vésicale, réfection de pansement d'un cathéter central.
- Objectif : éliminer la flore transitoire, diminuer la flore commensale.
- Produit : savon antiseptique en solution moussante avec distributeur adapté et eau du réseau.
- Technique : le temps minimum à respecter est de une minute : mouiller les mains et les poignets, prélever une dose de savon, laver en massant chaque main, insister sur les espaces interdigitaux, les poignets, la pulpe des doigts.
- Rincer abondamment du bout des doigts vers les poignets.
- Maintenir les paumes dirigées vers le haut.
- Sécher soigneusement par tamponnement avec les essuie-mains à usage unique.
- Fermer le robinet avec le dernier essuie-main utilisé.

Site web recommandé concernant ce chapitre :

Guide OMS « Prévention des infections nosocomiales »
http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12_fre.pdf

Société Française d'Hygiène Hospitalière
http://www.sf2h.net

Accidents exposant à un risque viral (AEV)

On parle d'accident d'exposition au risque de transmission virale (AEV) pour l'ensemble des situations exposant plus spécifiquement au risque de transmission des virus VIH, VHB et VHC. Un accident d'exposition au sang (AES) est défini *stricto sensu* par un contact avec du sang ou un liquide biologique, lors d'une piqûre avec une aiguille, une coupure avec un objet tranchant ou par contact avec du sang ou du liquide sur une plaie, une peau non intacte ou une muqueuse. Les autres situations d'exposition avec risque de transmission virale, considérées ici, concernent essentiellement les relations sexuelles non protégées.

1. AES - risque encouru par les professionnels de santé

1.1. Définition d'un AES

Tout contact percutané (piqûre, coupure par objet vulnérant), ou tout contact cutanéo-muqueux par projection sur une peau lésée ou sur une muqueuse avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang ou potentiellement contaminant.

Il s'agit donc d'un contact accidentel avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang (exemples : ascite hémorragique, pleurésie hémorragique, liquide amniotique teinté de sang, etc.). Il s'agit d'accidents fréquents en milieu de soins.

Si les virus induisant un portage chronique en cas d'infection, tels VIH, VHC et VHB, dominent le risque et justifient à eux seuls les mesures de prévention et de prophylaxie post-exposition, d'autres agents infectieux peuvent être transmis et sont listés dans le tableau 1.

Tableau 1. Pathogènes responsables d'infections post AES documentés

Virus	Bactéries	Parasites
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) **Virus des hépatites virales :** A, B, C, D, G **Virus des fièvres hémorragiques :** • Virus de la fièvre jaune • Virus de la dengue • Virus Ebola • Virus de la fièvre de Lassa • Virus Marburg • Virus Junin (FH d'Argentine) • Virus Machupo (FH de Bolivie) • Virus Sabia (FH Brésilienne) • Virus de la fièvre Crimée Congo • Virus Guanarito (FH Vénézuelienne) **Herpès virus :** • Herpès simplex type 1 • Virus varicelle – zona **Autres :** • Virus de la fièvre de la vallée du Rift • Virus Kyasanur • Chikungunya	• *Streptococcus A ß hémolytique* • *Staphylococcus aureus* • *Brucella* spp • *Corynebacterium diphteriae* • *Leptospira icterohaemorragiae* • *Mycobacterium leprae* • *Mycobacterium tuberculosis* • *Neisseria gonorrhoeae* • *Pasteurella multocida* • *Salmonella typhi* • *Rickettsia rickettsii*	• *Plasmodium (falciparum, vivax, malariae)* • *Toxoplasma gondii* • *Trypanosoma* spp • *Leishmania* spp

Par ailleurs, on gardera aussi à l'esprit que certains liquides biologiques non sanglants peuvent aussi contenir des agents infectieux et donc générer un risque de transmission en cas d'exposition (tableau 2).

Tableau 2. Risques de contamination virale selon les liquides biologiques après accident d'exposition professionnelle

Liquides biologiques	Risque selon les virus		
	Prouvé	Possible	Absent
Sang	VHB, VHC, VIH		
Liquides biologiques contenant du sang	VHB, VHC, VIH		
Liquides biologiques s'ils ne contiennent pas de sang :			
Liquide céphalo-rachidien	VIH		VHB, VHC
Sperme		VHB, VHC, VIH	
Sécrétions vaginales		VHB, VIH	VHC,
Liquide d'ascite		VHB, VHC, VIH	
Salive		VHB	VIH, VHC
Liquide amniotique		VIH	VHB, VHC
Urines			VHB, VHC, VIH
Selles			VHB, VHC, VIH
Larmes		VHB	VHC, VIH

Ce qui n'est pas un AES :
- piqûre ou coupure avec un matériel neuf ou stérilisé non encore utilisé (une piqûre ou coupure avec un matériel souillé qui est entré dans un processus de décontamination nécessite une évaluation spécifique pour déterminer s'il existe encore un risque de transmission virale) ;
- contact cutanéo-muqueux avec un liquide biologique non contaminant (ex. urines) ;
- contact des gants avec du sang ;
- projections de salive sur la peau ou au visage ;
- contact cutanéo-muqueux suivi d'une désinfection dans les 15 minutes ;
- présence de sang sur une paillasse, un matériel de soins (bien que cela constitue un risque d'AES).

1.2. Taux de transmission

Pour le VIH après AES, il est estimé à 0,3 % en moyenne après piqûre avec une aiguille creuse contenant du sang non coagulé d'un patient infecté par le VIH, et est 10 fois plus faible en cas de contact cutanéo-muqueux ou de projection muqueuse. Pour les virus des hépatites B et C, les taux de transmission lors d'un AES sont plus élevés (tableau 3).

Tableau 3. Risque de transmission du VIH, VHC et VHB

Virus	Evolution chronique	Risque après APC*	Risque après CCM*	Charge virale plasmatique	Vaccin	Prophylaxie
VIH	100 %	**0,3 %**	**0,03-0,1 %**	10 - 10^4	Non	Oui
VHC	60-80 %	**1-3 %**	**?**	10^4 - 10^6	Non	Non
VHB	10 %	**5-30 %**	**?**	10^6 - 10^9	Oui	Oui

* APC = accident percutané ; CCM = Contact cutanéo-muqueux

Les facteurs qui augmentent le risque de transmission sont en lien avec :

- Les modalités de l'accident :
  - blessure profonde (un saignement spontané et douleur signifient que le derme a été franchi) ;
  - dispositif ayant pénétré dans un vaisseau ;
  - aiguille creuse, contenant du sang ;
  - diamètre élevé de l'aiguille ;
  - délai court entre le geste et l'AES ;
  - temps de contact supérieur à 15 minutes si projection.
- les caractéristiques du patient source :
  - charge virale élevée.
- la conduite adoptée par le soignant :
  - absence de port de gants ;
  - absence ou retard d'antisepsie post-exposition.

1.3. Epidémiologie des AES

Les études épidémiologiques européennes et américaines rendent compte des éléments suivants : l'analyse des bases de données des AES déclarés fait apparaître les infirmières et/ou les personnels responsables du prélèvement comme étant la catégorie professionnelle victime du plus grand nombre d'accidents (incidence des AES : 0,07-0,08/infirmière/an) et victimes des AES à risque de transmission le plus élevé (piqûre avec une aiguille creuse contenant du sang). Toutefois, les AES sont en fait plus fréquents chez les chirurgiens mais ces accidents sont à risque plus faible de transmission et ils sont beaucoup moins souvent déclarés (tableau 4).

Il est à noter que l'incidence des AES chez les infirmières a été divisée par 4 en 10 ans grâce en particulier à l'introduction de matériels de sécurité.

Tableau 4. Exemples d'incidence des AES dans plusieurs catégories professionnelles

Catégories professionnelles	Incidence estimée APC* / personne / an
Infirmièr (e) France, Etats Unis, Italie	0,07-0,8
Préleveur USA	0,4
Médecin Etats-Unis , Danemark	0,1-1,8
Dentiste Etats-Unis	3-4
Chirurgien France, USA	6-3

* APC= Accident percutané

L'OMS (2003) a réalisé une estimation du nombre de contaminations professionnelles. L'incidence des infections attribuables aux blessures percutanées a été modélisée sur la base de la probabilité de blessure, de la prévalence de l'infection, de la réceptivité du personnel soignant et du potentiel de transmission par voie percutanée. Le nombre de soignants en Afrique a été estimé à 1 622 000 (0,21-0,30 % de la population totale). L'incidence retrouvée des AES à la suite d'une exposition percutanée était de 2,10/an/soignant. Le nombre de soignants exposés chaque année au VHC, VHB et VIH a été estimé de 99 000, 354 000 et 127 000 respectivement. Il a été estimé que les expositions professionnelles percutanées sont la source majeure d'infection par le VHC et le VHB parmi le personnel soignant, représentant environ 45 % des infections VHC ou VHB parmi cette population, soit 1 580 (intervalle de confiance = 200 à 5 400) infections

pour le VHC et 9 800 (1 300-18 800) infections pour le VHB chaque année. Le nombre total d'infections par le VIH survenu à la suite d'une exposition percutanée était estimé à 720 en Afrique (entre 20 et 3 000) [le modèle utilisé a évalué que 5 % des infections par le VIH parmi les soignants pouvaient être attribuables à une contamination professionnelle]. Ces infections professionnelles par le VIH sont probablement ignorées par le personnel soignant qui, comme d'autres adultes dans la population générale, est exposée à une transmission sexuelle. Enfin, l'OMS estime par ailleurs que 500 décès annuels sont liés à une contamination professionnelle, dont la moitié en Afrique sub-saharienne.

1.4. Prévention (tableau 5)

Il est globalement à noter une insuffisance des mesures mises en place pour réduire le risque de la transmission de VIH avec de mauvaises conditions d'hygiène et de sécurité des soignants.

Tableau 5. Axes d'interventions possibles

Constat	Facteurs locaux	Actions possibles
Fréquence élevée, mais mal connue car les AES ne sont pas toujours déclarés	- fréquence des injections - mauvaises conditions de travail - manque ou insuffisance de matériel de sécurité (gants, masques, conteneurs, etc.) - haute fréquence du recapuchonnage - absence de conteneurs pour les aiguilles souillées	- améliorer les conditions du travail - mettre en place une surveillance des AES - application des précautions standard - mise à disposition de matériels sécurisés - organisation d'une filière de déchets hospitaliers - mise en œuvre de procédures et protocoles de soins
Faible niveau de couverture vaccinale des soignants contre l'hépatite B	Haute prévalence du VHB chez les patients africains	Stimuler la vaccination contre le VHB Connaître le statut sérologique des professionnels
Gravité élevée des AES	- existence de nombreux pathogènes sanguicoles avec prévalence élevée dans la population générale (VIH, VHB, VHC, *Plasmodium falciparum*, etc.) - patients vus à un stade avancé (stade SIDA, hépatites virales chroniques) - peu de patients traités par antirétroviraux	Mise en place d'une politique de prévention des AES dans l'établissement avec : - recommandations locales, de circuit de prise en charge des AES - information des soignants sur la prévention, la CAT, la chimioprophylaxie en cas d'AES - correct délai et antisepsie post-AES - PPE

1.5. Organisation du circuit de prise en charge des victimes

Le dispositif de prise en charge des AES doit être situé dans un service prenant habituellement en charge des patients VIH (ex : Service des Maladies Infectieuses, Médecine Interne, Hôpital de Jour), ou au service des urgences.

Dans tous les cas, il est fondamental de s'efforcer d'obtenir la sérologie du patient source (intérêt de disposer dans les structures d'accueil de kits de tests rapides de dépistage du VIH des patients sources (si le résultat de la sérologie n'est pas connu) et des victimes d'AES, la confirmation pouvant se faire ultérieurement dans un laboratoire de référence).

Il est nécessaire de définir dans chaque établissement une organisation qui permette :
- un accueil 24h/24, 7 jours sur 7 ;
- un recours à des médecins référents identifiés et formés, joignables ;
- une réévaluation du traitement prophylactique (indication, composition, tolérance) dans les deux à trois jours suivant son instauration.

Ainsi, la filière doit assurer la planification de la procédure en aval de la consultation initiale puis de la consultation de réévaluation (la victime saura d'emblée ce qu'elle doit faire, où et quand). Il convient donc que des procédures aient été rédigées, que leur diffusion ait été assurée afin qu'elles soient connues de tous (affiche dans les postes de soins…).

Le dispositif de suivi doit assurer le respect de la confidentialité de la victime.

La filière doit permettre, dans un même temps, l'évaluation des risques viraux autres que le VIH : hépatites (B, C…)…

1.6. Soins immédiats : nettoyage de la plaie

Blessure ou piqûre : nettoyage immédiat à l'eau courante et au savon (= détersion ; ne pas utiliser un produit hydro-alcoolique), rinçage, antisepsie (5 minutes au moins) : eau de Javel à 2,5 % de chlore actif diluée au 1/5e ou au 1/10e ou Dakin Cooper Stabilisé® ou à défaut, alcool à 70°, povidone iodée (Bétadine®) (voir chapitre « Antiseptiques et désinfectants. Stérilisation »).

Projection muqueuse (conjonctive…) : rinçage immédiat abondant au sérum physiologique.

1.7. Rationnel du Traitement Post-Exposition au VIH (TPE) et délai de mise en route

Une méta-analyse de différentes études initialement bâties pour évaluer l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition a permis de conclure que les soignants blessés au contact d'un patient VIH + qui avaient pris de la zidovudine après l'accident étaient 5 fois moins souvent contaminés que ceux qui n'en avait pas pris, toute chose égale par ailleurs (analyse multivariée). Par ailleurs, des études menées chez l'animal ont montré l'efficacité d'une prophylaxie par un antiviral par le ténofovir lorsqu'il est administré rapidement, dans les 24/48 heures suivant l'exposition au virus et pour une durée de plus de 10 jours.

La plupart des études démontrent qu'il faut commencer le plus tôt possible et au plus tard 48 heures après l'accident.

La durée admise est de 28 jours mais il n'existe pas de preuve absolue que la durée de 28 jours soit nécessaire ou optimale, même si, comme cela a été indiqué plus haut, des études animales montrent que la prolongation après 10 jours augmente l'efficacité du traitement.

Certains cas de contamination, certains échecs de la prophylaxie post-exposition, en France, aux USA, en Angleterre, ont été expliqués par la résistance du virus au traitement post-exposition. Ces exemples prouvent que le choix des antiviraux doit tenir compte de la sensibilité des souches virales (ou des résistances potentielles qui peuvent être suspectée à la lecture de l'éventuel parcours thérapeutique préalable du patient source). C'est pourquoi il est indiqué de recourir préférentiellement à une trithérapie.

Rappelons toutefois qu'il a été rapporté des cas de séroconversion VIH documentés malgré l'instauration précoce d'une trithérapie post-exposition.

1.8. Choix du TPE

Le traitement de base doit être une trithérapie, associant de préférence 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et une antiprotéase (IP).

Une bithérapie pourra être prescrite si un problème de compliance ou de tolérance à craindre.

Ainsi il faut toujours tenir compte dans le choix des médicaments antirétroviraux du terrain (grossesse) et des interactions médicamenteuses,…

L'association ténofovir/emtricitabine (Truvada®) est à privilégier dans la mesure où la prise de ce traitement se résume à la prise d'un comprimé par jour.

Parmi les inhibiteurs de protéase, l'association fixe de ritonavir/lopinavir (Kaletra®) sous forme comprimé, associée au Truvada® est apparue comme le traitement le moins mal toléré par les personnes amenés à prendre un TPE. Le recours à l'atazanavir ou au darunavir est aussi possible.

La place des anti-intégrases qui semblent mieux tolérées mais restent souvent plus chères, est à préciser.

Les molécules à proscrire dans cette indication sont abacavir (hypersensibilité), efavirenz (troubles psychiatriques aigus), indinavir (colique néphrétique), névirapine (hépatite et toxidermie), association didanosine + stavudine : risque d'acidose lactique.

Pour faire face aux différentes situations possibles (résistance potentielle, intolérance prévisible), il semble utile de disposer d'au moins 5 médicaments anti-rétroviraux aux urgences (conservés à la pharmacie de l'hôpital ou aux urgences) et qui permettront de constituer le traitement post-exposition pour les 48 à 72 premières heures au maximum. Ensuite, la poursuite éventuelle du traitement se fera grâce au renouvellement de l'ordonnance par le médecin référent (consultation réalisée entre 48 et 72 heures après l'exposition).

1.9. Indications du TPE (tableau 6)

L'évaluation du risque de transmission viral tient compte :
- de l'intervalle de temps entre la survenue de l'AES et la consultation (temps idéal : < 4 heures, temps maximum au-delà duquel un traitement est sans nul doute sans intérêt : > 48 heures) ;
- de la nature de l'accident : piqûre profonde ou superficielle, aiguille IV ou IA ou IM, contact cutanéo-muqueux supérieur à 15 mn sur peau lésée ou sur une muqueuse ;
- des données concernant le patient source ; statut VIH/ VHC/ VHB ; en cas d'infection VIH : stade de la maladie, traitement antiviral en cours…) (tableau 6).

Tableau 6. Indications de TPE après exposition au sang

Expositions au sang et aux liquides biologiques				
	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
Risque et nature de l'exposition	**CV détectable**	**CV indétectable[1]**	**Groupe à prévalence élevée****	**Groupe à prévalence faible**
Important : - piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Intermédiaire : - coupure avec bistouri - piqûre avec aiguille IM ou SC - piqûre avec aiguille pleine - exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > à 15 minutes	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Minime : - piqûres avec seringues abandonnées - crachats, morsures ou griffures - autres cas	TPE non recommandé			

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE est instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).
** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH > 1%, ou usager de drogue injectable
*** Un TPE peut néanmoins être envisagé au cas par cas en présence de facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou buccale, IST associée, saignement).
[1] CV indétectable : < 50 copies/mL

Il est très important d'informer la victime sur :
- l'intérêt potentiel de la chimioprophylaxie : réduction significative du risque de transmission du VIH ;
- mais aussi sur ses limites et effets secondaires possibles (séroconversions documentées malgré une chimioprophylaxie précoce et adaptée, toxicités médicamenteuses graves rapportées).

Il convient de délivrer à la victime une information « complète » sur les médicament qu'elle va être amenée à prendre : modalités de prises (horaires, prises pendant ou hors des repas…), effets indésirables possibles… et d'anticiper une meilleure gestion des effets indésirables par la prescription éventuelle de traitements symptomatiques (anti-émétiques, anti-diarrhéiques, anti-spasmodiques…), tout en tenant compte le mode de vie de la personne.

En dehors du la seule problématique de la prescription ou de la non prescription d'un traitement post-exposition, d'autres points doivent être rappelés ici :

- il ne faut pas sous-estimer les risques liés aux AES ;
- il est préférable d'éviter de faire saigner la plaie ;
- il ne faut jamais différer le lavage à l'eau (ou au sérum physiologique) puis la désinfection locale ;
- il ne faut pas retarder la consultation auprès d'un médecin référent (décision de traitement) ;
- la consultation, qu'il y ait ou non prescription d'un traitement, doit être le lieu du counseling ; d'où la nécessaire empathie des soignants réalisant cette consultation.

Lors de la prise en charge d'un AES, et avant de décider de traiter ou non, il convient de vérifier que la conduite à tenir immédiatement après AES (sur place, sur le lieu de l'AES : lavage au savon et à l'eau + désinfection avec un antiseptique) a été respectée (cette procédure doit être affichée dans tous les lieux à risque).

Si l'évaluation de l'exposition a conduit à considérer que la situation est bien à risque potentiel de transmission du VIH, il conviendra d'expliquer et de prescrire une contraception mécanique (préservatifs) qui devra être maintenue au minimum jusqu'à l'obtention du premier résultat du suivi « virologique » Il convient par ailleurs d'indiquer aux victimes d'AEV qu'elles doivent s'exclure du don du sang pendant 3 mois.

1.10. Définir, codifier le suivi clinique et biologique

Le suivi sérologique a plusieurs finalités : d'une part, s'assurer que la victime n'est pas d'emblée infectée par le VIH (sérologie à réaliser dés la première consultation (M0)) ; d'autre part s'assurer que la victime ne fait pas une séroconversion à l'issue de l'AES (contrôle sérologique à S6 en l'absence de traitement et à M4 si TPE).

1.11. Décision de prophylaxie concernant le VHB

Les personnels soignants et de laboratoire doivent être vaccinés contre l'hépatite B. Le risque de transmission du VHB au cours d'un AES est alors nul chez les répondeurs à la vaccination.

Il n'est plus nécessaire de pratiquer de contrôle sérologique et/ou de rappels de vaccination chez les professionnels de santé s'il est démontré que ce soignant a présenté, lors d'un contrôle antérieur, un taux d'anticorps anti-HBs > 100 UI/ml ou un taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 UI/L associé à une recherche d'Ag HBs négative.

En cas d'exposition sanguine ou sexuelle au VHB (sont exclus les cas où le patient source est identifié Ag HBs négatif), une injection IM de 500 UI d'immunoglobulines humaines anti-hépatite B est recommandée le plus tôt possible (dans les 72 heures) chez une personne non vaccinée ou chez une personne préalablement identifiée comme non répondeuse à la vaccination anti-VHB (taux d'anticorps anti-HBs resté < 10 UI/ml à tous les contrôles post-vaccinaux malgré un maximum de 6 injections).

Si la personne n'est pas vaccinée :

- débuter le même jour la vaccination anti-hépatite B ;
- répéter ces 2 injections (Ig + vaccin) à 1 mois ;
- faire un rappel vaccinal à 6 mois ;
- surveiller la réponse vaccinale (Ac anti-HBs) 1 à 2 mois après la 3e injection vaccinale.

1.12. Décision de prophylaxie concernant le VHC

Il n'existe pas de traitement prophylactique vis-à-vis du risque VHC mais la prise en charge rapide d'une éventuelle infection aiguë post-exposition est recommandée. Un suivi clinico-biologique s'impose donc dès lors qu'un soignant s'est blessé au contact d'un patient VHC+ virémique. Si la victime de l'AES apparaît virémique dans les semaines qui suivent l'accident, et qu'un contrôle de cette virémie dans les semaines qui suivent montrent une persistance de celle-ci, il y aura indication à la mise en route d'une bithérapie anti-VHC.

Pour mémoire, le risque de transmission du VHC est extrêmement faible, voire nul dans les suites d'une exposition sexuelle (hors rapports traumatiques avec échanges sanguins).

1.13. Fièvre de Lassa

Les soignants prenant en charge des patients infectés par un arenavirus (essentiellement Fièvre de Lassa) peuvent se contaminer par voie aérienne mais la contamination se fait principalement lors d'expositions au sang des patients, éventualité fréquente compte tenu du caractère hémorragique de la maladie.

La fièvre de Lassa fut décrite pour la première fois en 1969 au Nigeria. Le réservoir du virus est un rongeur (Mastomys) qui excrète le virus principalement dans ses urines, produisant des aérosols infectieux permettant la contamination humaine.

Tout le matériel utilisé par ou pour le patient sera désinfecté puis évacué en sac étanche avant destruction. Les prélèvements biologiques effectués ne pourront être techniqués que dans des laboratoires disposant d'installations de sécurité (niveau de confinement P4), compte tenu du risque potentiel de contamination des techniciens.

Ces prélèvements seront transportés sous triple emballage.

En cas d'exposition du personnel soignant, un traitement par ribavirine sera prescrit.

La ribavirine est active sur le virus de la fièvre de Lassa, le virus Machupo, et sur les Hantavirus. Les modalités d'utilisation sont les suivantes :

- traitement curatif : IV :
  - dose de charge 30 mg/kg ;
  - puis 15 mg/kg/6 heures pendant 4 jours ;
  - puis 7,5 mg/kg/8 heures pendant 6 jours.
- préventif : *per os* : 2 g/j x 10 j.

1.14. Maladie à virus Ebola

L'année 2014 a connu une très importante épidémie de Maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest (Guinée Conakry, Libéria, Sierra Leone).

La prise en charge des personnels de santé victime d'AES/AEV au contact des patients souffrant de MVE n'est pas encore aujourd'hui définitivement codifiée.

Pour autant, en France, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis un avis en décembre 2014, indiquant qu'un traitement prophylactique par favipiravir, avec une dose de charge de 6 000 mg le premier jour (2 400 mg à H0 puis 1 200 mg à H8 et H16) suivi d'une dose de 1 200 mg 2 x par jour, pour une durée de 14 jours, pouvait être envisagée.

A noter par ailleurs, qu'au décours de cette crise, la recherche vaccinale dans le domaine de la prévention de la MVE a aussi considérablement avancée.

2. Exposition au risque de transmission du VIH par voie sexuelle (AEV)

En cas d'exposition sexuelle, il convient de déterminer la nature et l'heure du rapport à risque. La situation comportant le plus de risque est la pénétration anale réceptive non protégée. D'autres facteurs augmentent le risque : infections et lésions génitales, rapport sexuel pendant les règles, saignement au cours des rapports, multiplicité des rapports (tableau 7).

Tableau 7. Indications de TPE après exposition sexuelle				
Expositions sexuelles				
	Statut VIH de la personne source			
	Positif		**Inconnu**	
Risque et nature de l'exposition	**CV détectable**	**CV indétectable***	**Groupe à prévalence élevée****	**Groupe à prévalence faible**
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE est instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).
** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH > 1%, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).
*** Un TPE peut néanmoins être envisagé au cas par cas en présence de facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou buccale, IST associée, saignement).

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Chapitre 14 - Prise en charge des accidents d'exposition au sang et sexuelle chez l'adulte et l'enfant
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

Maladie à virus Ebola : recommandations en cas d'accident d'exposition au sang ou au virus - Haut Conseil de la Santé Publique - Décembre 2014
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=467

Site du Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants : GERES
Association sans but lucratif déclarée conformément à la loi du 1er juillet 1901
Université Paris Diderot - Paris 7 UFR de Médecine - site Bichat
16, rue Henri Huchard 75890 PARIS Cedex 18. Tél : 01 57 27 78 70 – Fax : 01 57 27 77 01
http://www.geres.org

Prévention et prise en charge des AES. Manuel pratique document à l'attention des établissements de soins d'Afrique francophone. Réalisé par le GIP ESTER et le GERES
http://www.geres.org/docpdf/manuelaesgeres08.pdf

Affiche « Conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à des produits biologiques » – éditée par le GERES
http://www.geres.org/05-qfaes/05_affi.htm

Guide des matériels de sécurité et des dispositifs barrières susceptibles d'apporter un élément de sécurité dans la pratique des soins – édité par le GERES
http://www.geres.org/14_bdd/14_bbd.htm

Le guide EFICATT « Exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail » constitué de fiches rédigées par l'INRS, en collaboration avec le GERES
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/eficatt.html

Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés

La transfusion de sang et de produits dérivés peut exposer le receveur à divers agents infectieux. La transmission transfusionnelle du VIH, en attirant l'attention des usagers et des autorités sur les risques liés au sang, a conduit à une restructuration importante de la transfusion sanguine vers une sécurité renforcée.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a élaboré une stratégie pour la sécurité transfusionnelle et spécifiquement dans les PED en Afrique et a recommandé de promouvoir des services nationaux de transfusion sanguine basés sur les dons volontaires et bénévoles et de promulguer des législations pour les régir.

1. Agents infectieux transmissibles

Ils sont divers : bactéries, parasites, champignons, virus et agents transmissibles non conventionnels (tableau 1).

Le sang ou ses produits dérivés peuvent être contaminés par un agent infectieux présent dans le sang du donneur ou transmis lors des manipulations liées au prélèvement, au conditionnement, au stockage ou au geste transfusionnel lui-même.

Tableau 1. Agents infectieux potentiels et modalités de contamination

Bactéries	
Staphylocoques dorés (essentiellement) et staphylocoques à coagulase négative +++ Streptocoques et entérocoques ++	Peau du donneur (défaut d'antisepsie)
Entérobactéries et *Pseudomonas* +	Souillure de la poche
Yersinia, anaérobies	Bactériémie chez le donneur
Treponema, Borrelia, Listeria	Bactériémie chez le donneur
Protozoaires	
Paludisme, toxoplasmose, leishmanioses, trypanosomose américaine	Infection chez le donneur : parasitémie
Champignons	
Levures (Candida)	Souillure du matériel
Virus	
- Hépatites : VHB, VHC, agent delta, VHA, VHE - Virus G et GB- SEN-V, TTV - Parvovirus B19 - Herpes viridae : CMV, EBV, HSV, VZV, HHV-6, HHV-8 - Rétrovirus lymphotropes : VIH et HTLV-1 et 2 - Adénovirus, rage	Virémie chez le donneur
Prions et autres agents non conventionnels	Personne atteinte ou en incubation : risque possible

VHB : virus de l'hépatite B - VHC : virus de l'hépatite C - VHA : virus de l'hépatite A - VHE : virus de l'hépatite E - Virus G : virus de l'hépatite G - Sen-V : virus à ADN, agent de l'hépatite virale - TTV : Transfusion Transmitted Virus - CMV : cytomégalovirus - EBV : Epstein-Barr virus - HSV : Herpes Simplex virus - VZV : varicelle-zona virus - HHV-6 : Herpes virus Humain 6 - HTLV : Human T lymphotropic Virus - VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

2. Infections chez le receveur

2.1. Les infections se manifestant au cours de la transfusion sanguine ou dans les 24 heures consécutives

Il s'agit le plus souvent de sepsis liés à une contamination par une bactérie pyogène. Ce risque est nettement supérieur à celui des infections virales. On les appelle infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT). Les accidents sont plus fréquents avec des transfusions de plaquettes et leur mortalité est plus élevée (15 à 30 %).

2.1.1. Les signes cliniques comportent en général :

- fièvre ou hypothermie d'installation rapide, accompagnée de frissons, malaise, troubles digestifs, polypnée… ;
- des signes de choc (marbrures, hypotension) avec risque de défaillance viscérale.

2.1.2. Diagnostic

Ce tableau de sepsis est à différencier de l'accident hémolytique grave par incompatibilité immuno-hématologique.

Tout à fait à part, la simple réaction frissons-hyperthermie, plus fréquente et souvent bénigne, doit faire discuter systématiquement une réaction de nature immunologique, mais une étiologie infectieuse peut se résumer à ce tableau et ne peut donc être exclue.

La conduite pratique recommandée est la suivante :

- interrompre la transfusion sanguine ;
- établir une surveillance médicale ;
- pratiquer 2 hémocultures à 1 heure d'intervalle ;
- envoyer la poche ou les poches présumées infectées au laboratoire ;
- un contrôle immunologique sera effectué si possible : recherche d'agglutinines irrégulières et d'anticorps anti-leuco-plaquettaires.

2.2. Les infections se manifestant plus ou moins à distance de la transfusion sanguine

Le paludisme post-transfusionnel, toujours possible, doit être recherché en urgence en cas de fièvre survenant dans les jours après la transfusion érythrocytaire.

D'autres protozoaires peuvent être transmis, comme *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas.

Les complications infectieuses post-transfusionnelles virales peuvent se manifester par des symptômes associant en général une fièvre et d'autres symptômes, différents selon le virus en cause :

- une éruption : parvovirus B19, HHV-6, VIH ;
- un syndrome méningé : VIH, HTLV ;
- des adénopathies périphériques : VIH.

Des anomalies biologiques peuvent être associées : syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique : CMV, VHB, VHC, EBV, VHA, VHE, VHG, VIH.

En Afrique, les principaux risques de transmission transfusionnels redoutés sont le VIH, le VHB, le VHC et à la syphilis. Malgré l'endémie palustre, le dépistage n'est pas systématique sur les poches de sang. Le risque infectieux transfusionnel en Afrique est lié aux prévalences élevées de ces infections dans la population générale. Il y a peu d'études qui évaluent le risque de contamination post transfusionnelles en Afrique. Celles qui sont réalisées se limitent à des séries évaluant la séroprévalence des infections chez les donneurs de sang.

La transmission par transfusion sanguine de la trypanosomose humaine américaine ou maladie de Chagas, est un risque dans tous les pays endémiques. Le risque dépend de la parasitémie du donneur et du nombre d'unités de sang transfusées. Des dispositions drastiques ont été prises dans la plupart des pays concernés pour réduire l'incidence qui reste difficile à estimer.

3. Prévention des infections post-transfusionnelles

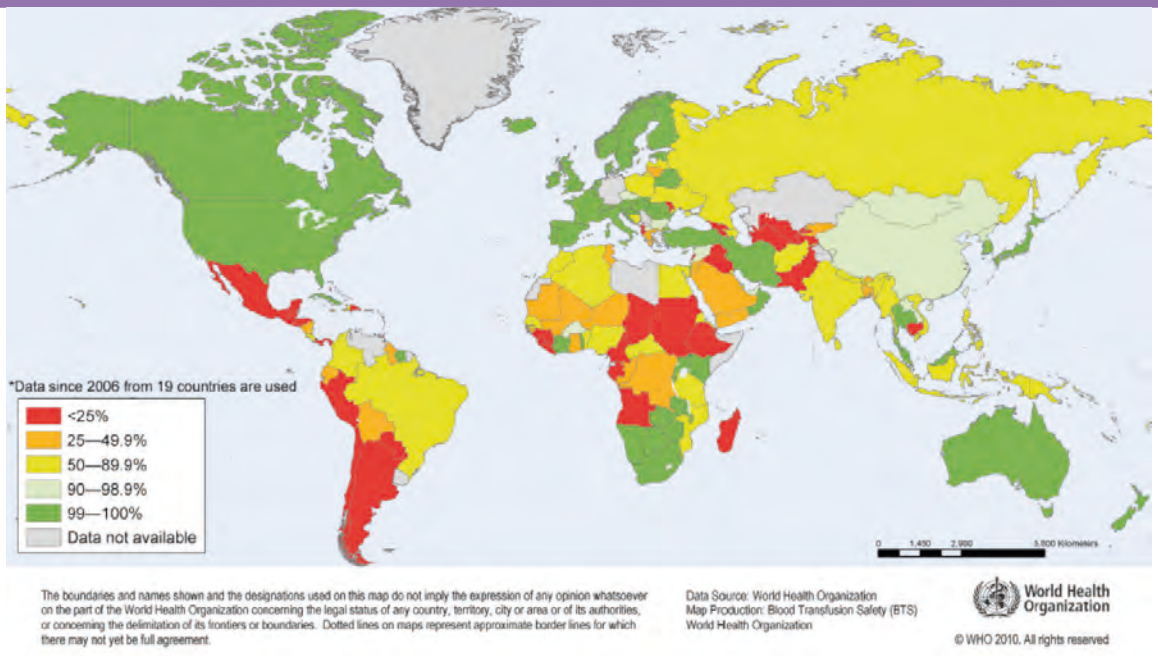
La prévention des infections post-transfusionnelles repose sur la sélection des donneurs, la qualité des prélèvements, de la conservation et du traitement du sang.

3.1. Sélection des donneurs

Bien qu'en baisse, la rémunération des donneurs reste pratiquée dans de nombreux pays (comme aux USA) : cette pratique expose à recruter des sujets porteurs d'infections chroniques.

Cette sélection de donneurs est un des problèmes majeurs en matière de sécurité transfusionnelle en Afrique et dans les PED. Une grande partie des donneurs sont des donneurs familiaux ou des donneurs rémunérés.

Figure 1. Pourcentage de don du sang volontaire, 2008*



En France, le don du sang est bénévole. Les donneurs de sang sont médicalement sélectionnés. Cette sélection est effectuée par l'interrogatoire et les examens cliniques et biologiques. Dans ce domaine, il est à noter un changement récent. En effet, le 4 novembre 2015, la ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes a annoncé la modification de l'arrêté sur la sélection des donneurs de sang, qui entrera en application le 1er juin 2016. Avant cette date, l'arrêté de 2009 stipulant l'ajournement permanent au don de sang des hommes ayant eu ou ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, est toujours en vigueur. A compter du 1er juin 2016, le don de sang est ouvert aux hommes ayant eu ou ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, sous certaines conditions.

1. Pour le don de plasma par aphérèse et sécurisé par quarantaine. Ce don est désormais possible aux mêmes conditions pour tous les candidats, sans distinction de l'orientation sexuelle : un seul partenaire sexuel dans les 4 mois précédents et sans que celui-ci ait de comportement à risque connu : don possible. Plus d'un partenaire dans les 4 derniers mois : ajournement de 4 mois suivant la fin de cette situation. La réglementation permet qu'un premier don puisse être un don de plasma. L'appréciation de la qualité du réseau veineux du donneur est le seul argument ayant justifié jusqu'à présent la recommandation de commencer un parcours de donneur par un don de sang total.

2. Les autres types de don : ils sont désormais possibles en l'absence de relation sexuelle entre hommes dans les 12 derniers mois (abrogation de la contre-indication définitive en cas d'antécédent de relation sexuelle entre hommes quelle que soit son ancienneté).

Au delà de cette sélection par l'interrogatoire, les examens biologiques pratiqués lors de chaque don de sang complètent le dispositif et permettent d'éliminer les dons potentiellement dangereux (tableau 2).

Tableau 2. Nature des examens biologiques réglementaires (en France)
Dépistage syphilis
Dosages des transaminases (ALAT)
Dépistage Ag HBs et dosage anticorps anti-HBc
Sérologie VIH
Détection anticorps anti-HCV
Dépistage génomique viral (DGV) pour le VIH-1 et le VHC
Détection anticorps anti-HTLV-1/2

En France, toujours, d'autres examens sont pratiqués sur indications particulières, comme la sérologie CMV si l'on souhaite disposer de sang CMV négatif (recommandé pour les transfusions aux sujets immunodéprimés ou pour les greffes à des receveurs séronégatifs pour le CMV). Concernant la prévention du paludisme transfusionnel, elle repose sur la sélection médicale du donneur et le dépistage des anticorps antipalustres. L'interrogatoire des donneurs par les médecins responsables des prélèvements (suivant des critères fixés dans l'arrêté du 12 janvier 2009) permet d'identifier les donneurs à risque : ressortissants de pays d'endémie ou personnes ayant effectué un voyage dans une zone impaludée. L'éviction du don dans les 4 mois qui suivent le retour du pays endémique est complétée, lors du don suivant, par le dépistage sérologique.

Devant le risque potentiel de transmission, des tests de dépistage de la maladie de Chagas, pratiqués chez les donneurs des Antilles-Guyane dès la fin 2006, ont été instaurés en métropole en mai 2007 sur les donneurs revenus de la zone d'endémie (Amérique centrale et du Sud) après la période d'exclusion de quatre mois.

Les tests sont de réalisation courante en Amérique de Sud.

En Afrique, l'OMS recommande dans la stratégie de la sécurité transfusionnelle, le dépistage de 4 marqueurs de maladies transmissibles dont un bactérien (la syphilis) et trois viraux (virus des hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine). Mais dans 39 pays, ces tests ne sont pas encore systématiques, parfois simplement par manque de stock de kits nécessaires à la réalisation de ces examens.

De plus, les dépistages génomiques viraux permettant le diagnostic pendant la fenêtre sérologique ne sont pas réalisés dans la majorité des pays africains, ce qui contribue à accroitre le risque de transmission transfusionnelle pendant cette phase.

3.2. Traitement des produits

3.2.1. Médicaments dérivés du sang

L'albumine, les immunoglobulines, les facteurs anti hémophiliques, le PPSB (facteurs II, VII, X, IX), les colles biologiques sont soumis à des techniques d'inactivation virale efficaces.

Ces médicaments dérivés ne sont pas toujours disponibles en Afrique. Certains comme les anti hémophiliques, l'albumine, les immunoglobulines sont commandés en cas de nécessité dans les pays développés notamment la France. Cette non disponibilité fait qu'ils ne constituent pas de réels problèmes de transmission transfusionnelle.

3.2.2. Produits labiles

Les concentrés de globules rouges préparés à partir du sang total par centrifugation peuvent être conservés pendant 42 jours à une température fixée légalement entre + 2 et + 6 °C.

La séparation des leucocytes (déleucocytation) des culots érythrocytaires, rendue obligatoire en France depuis 1998, contribue à réduire le risque infectieux viral sans toutefois l'exclure totalement.

Le plasma frais, les produits cellulaires ne peuvent bénéficier des mêmes techniques, même si certains plasmas (« viro-atténués ») sont traités par solvant-détergent inactivant les virus enveloppés.

La « solidarisation » des produits issus d'un même donneur avec mise en quarantaine permettant un 2e contrôle sérologique est une procédure de sécurisation.

La transfusion de sang totale se fait encore dans certains pays africains, même si beaucoup de progrès ont été faits dans la constitution de culots globulaires. Les concentrés de globules rouges sont disponibles dans la majorité des pays à l'inverse du concentré plaquettaire qui n'est disponible que dans quelques-uns.

3.3. Précautions de manipulations et de conditionnement

- Asepsie et utilisation de matériel à usage unique lors des prélèvements (ponction veineuse, ponction médullaire, prélèvement d'organes) – Rappelons qu'en Chine, la réutilisation du matériel de prélèvement a été à l'origine de la contamination massive de DONNEURS par le virus VIH – Il est nécessaire d'assurer une antisepsie de la peau du donneur par 2 badigeons successifs suivant une procédure précise.
- Précautions d'asepsie lors du traitement des produits.
- Respect de la chaîne du froid et des procédures de stockage.
- Respect des délais d'utilisation.
- Les poches doivent être manipulées avec précaution.
- L'installation de la transfusion doit être faite suivant les procédures d'antisepsie et d'asepsie recommandées.

4. Information des patients

La mise en place d'un suivi avec traçabilité des produits délivrés est nécessaire (fiche transfusionnelle, hémovigilance).

Un prélèvement pré-transfusionnel est conseillé (sérothèque). Le suivi sérologique post-transfusionnel est prescrit par le médecin prescripteur.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Global Database on Blood Safety - report 2011 :
http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf?ua=1

Numéro thématique – Don de sang : surveillance du risque infectieux et sécurité transfusionnelle - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°39/40 - 2012 :
http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-39-40-2012

Infections tropicales et cancers

1. Épidémiologie. Physiopathologie

- Dans les pays en développement, le cancer représente 5,5 % des causes de décès, soit la 4e cause de décès après les maladies infectieuses et parasitaires (40 %), les maladies circulatoires ou dégénératives (19 %) et la mortalité périnatale (8 %).
- Les cancers les plus fréquents sont ceux de l'estomac, de l'œsophage, du poumon, du foie et du col utérin avec des variations selon les régions et le sexe.
- Des micro-organismes, surtout des virus, sont incriminés dans la survenue de cancers (foie, estomac, rhinopharynx, voies biliaires, col utérin, leucémies et lymphomes…).
- Plus d'un quart des cancers survenant dans les pays en développement seraient liés à des agents infectieux ; 80 % des cancers viro-induits surviennent dans les pays en développement.
- Deux tumeurs rassemblent à elles seules 80 % des cas observés dans les pays en développement : le cancer du col de l'utérus dû à des papillomavirus (HPV) et le cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire) secondaire aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC). Le principal cancer induit par un virus en milieu tropical est le cancer du foie.
- Le mécanisme de la carcinogénèse des micro-organismes fait intervenir l'intégration de leur génome dans les cellules hôtes et le dérèglement des gène (virus) ou l'inflammation chronique des tissus (parasites).
- L'infection à elle seule n'est pas suffisante pour induire un cancer : des cofacteurs alimentaires, physico-chimiques ou génétiques sont nécessaires.

Le cancer du foie induit par le VHB et le cancer du col utérin induit par les HPV peuvent être prévenus par la vaccination (voir les chapitres « Hépatites virales » et « Vaccinations, programme élargi de vaccination (PEV). Séroprévention, sérothérapie »).

2. Arguments permettant d'incriminer un micro-organisme dans la survenue d'un cancer

2.1. Arguments épidémiologiques

Aire d'hyperendémicité d'un micro-organisme se superposant avec celle d'un cancer (VHB et cancer du foie).

2.2. Arguments microbiologiques

Relation entre une infestation virale massive et précoce et le cancer : titre élevé d'IgA VCA spécifiques du virus d'Epstein Barr (EBV) et carcinome du rhinopharynx ; portage de l'antigène HBs augmentant de deux cent fois le risque de cancer du foie, pouvant ou non succéder à une cirrhose post-hépatitique.

2.3. Arguments cellulaires

Prolifération des cellules de culture lors de leur transfection par le génome d'un oncovirus.

2.4. Arguments moléculaires

Présence de génomes viraux intégrés dans l'ADN des cellules cancéreuses (VHB).

3. Virus et cancers

- Les virus incriminés dans la survenue de cancers sont dits oncogènes (tableau 1). Cependant, la prévalence de ces infections virales est supérieure à celle du cancer associé (exemple de l'infection par EBV) (tableau 2). La présence du virus oncogène et son expression ne sont donc pas suffisantes pour entraîner un cancer, la présence d'autres facteurs génétiques ou environnementaux est nécessaire. Le développement du cancer survient en général de nombreuses années après l'infection.
- Les antiviraux n'ont pas d'efficacité sur les cancers viro-induits ; seules les mesures de prévention comme la vaccination sont utilisées (paragraphe 6).
- L'angiosarcome de Kaposi consécutif à l'infection par HHV8 est plus souvent consécutif à une infection par le VIH au stade SIDA, avec une immunodépression CD4 marquée, qu'«endémique », sans lien avec le VIH-SIDA, « Infections par le CMV et l'EBV », « Infection par HTLV »).

Tableau 1. Principaux virus incriminés dans les cancers

Virus	Transmission	Cancer
Hépatite virale B (VHB)	Parentérale, sexuelle, mère-enfant et enfant-enfant	Carcinome hépatocellulaire (photo 1)
Hépatite virale C (VHC)	Parentérale	Carcinome hépatocellulaire
Epstein-Barr (EBV)	Salivaire (mère enfant et enfant-enfant)	Lymphome de Burkitt (photo 2) Carcinome du rhinopharynx Maladie de Hodgkin Lymphomes
Papillomavirus humain (HPV)	Sexuelle et cutanée	Dysplasie cutanée Certains cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale Cancers anaux et génitaux, surtout utérins (HPV16/18)
Herpès humain type 8 (HHV8)	Salivaire et sexuelle	Sarcome de Kaposi (photo 3) Lymphomes des cavités Syndrome de Castelman
Leucémies humaines à cellules T (HTLV 1)	Mère-enfant (lait), parentérale et sexuelle	Leucémies et lymphomes T
Immunodéficience humaine (VIH1 VIH2)	Parentérale, sexuelle et mère-enfant	Lymphomes Cancers tissulaires

Photo 1. Cancer du foie



Photo 2. Tumeur de Burkitt maxillaire
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



Photo 3. Angiosarcome de Kaposi
(A. Mahé, Hôpital Pasteur, Dermatologie, Colmar)



Tableau 2. EBV et cancers

Famille des *Herpesviridae*
Infecte chroniquement les lymphocytes B et peut les immortaliser
Induit un syndrome mononucléosique par activation de la prolifération des lymphocytes B/T
Entraîne la formation : - d'anticorps hétérophiles de type IgM agglutinant les globules rouges de mouton, à différencier de ceux présents au cours de la maladie sérique et chez des sujets sains (agglutinines de Forssman) ; - d'anticorps spécifiques IgG et IgM mis en évidence par IFI : - EA : anticorps précoces ; - VCA : anticorps anticapside virale ; - EBNA : anticorps antinucléaires.
Responsable : - de la mononucléose infectieuse (cosmopolite) - du lymphome de Burkitt (Afrique) - du carcinome du rhinopharynx (Asie/Afrique)

4. Bactéries et cancers

- *Helicobacter pylori*, bactérie à transmission orale, infectant précocement l'estomac des populations des pays en développement, est incriminée dans la survenue de gastrites puis de lymphome MALT et d'adénocarcinomes de l'estomac (voir le chapitre « Infection à *Helicobacter pylori* »).
- *Campylobacter jejuni* est incriminé dans la survenue de lymphomes digestifs.
- La pullulation bactérienne des aliments mal conservés est incriminée dans la transformation de nitrates en nitrites puis en nitrosamine, carcinogène chimique induisant le cancer de l'estomac.
- La formation de nitrosamine au cours des infections urinaires (favorisées par la bilharziose vésicale) est aussi incriminée dans la survenue de cancers de la vessie.

5. Parasites et cancers

- La bilharziose urinaire est incriminée, par le biais d'une inflammation chronique, dans la survenue des cancers de la vessie (voir le chapitre « Bilharzioses »).
- Les distomatoses hépato-biliaires dues à *Clonorchis sinensis* et à *Opistorchis* spp., répandues en Asie, favorisent le cancer des voies biliaires (cholangiocarcinome) (voir le chapitre « Distomatoses »).
- Le paludisme chronique serait un cofacteur favorisant, par immunodépression des lymphocytes T, le rôle du virus EBV dans la survenue du lymphome de Burkitt surtout répandu chez les enfants d'Afrique Centrale.

6. Prévention

- Vaccination des nourrissons contre l'hépatite virale B (voir le chapitre « Hépatites virales »). Gammaglobulines spécifiques anti HBs et vaccination immédiate des nouveau nés dont la mère est infectée par le VHB.
- Vaccination des adolescentes contre l'HPV (voir le chapitre « Vaccinations »).
- Traitement par antibiotiques des infections de l'estomac par *Helicobacter pylori*.
- Traitement précoce de la bilharziose urinaire et des distomatoses hépato-biliaires par le praziquantel.
- Prévention de la transmission sexuelle des virus et bactéries par les préservatifs (voir le chapitre IST).
- Dépistage des infections virales dans les produits sanguins en banque du sang (VIH, VHB, VHC, HTLV) (voir le chapitre « Infections transmises par la transfusion de sang ou de ses dérivés »).
- Suppression de l'allaitement maternel (mères infectées par HTLV-1, VIH).
- Traitement précoce de l'infection par le VIH afin d'éviter l'imunossuppression favorisant le développement de sarcome de Kaposi.
- Réduction des cofacteurs alimentaires de la carcinogénèse comme comme les mycotoxines (surtout l'aflatoxine B1) contaminant les céréales mal conservées.

Sites web recommandés concernant ce chapitre :

Cancer. Principaux faits OMS :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/index.html

Phase préparatoire à l'instauration de la vaccination anti-papillomavirus :
directives stratégiques et programmatiques à l'intention des pays. Guide OMS 2011 :
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_RHR_06.11_fre.pdf+

Index

Les mots indexés ci-dessous renvoient aux numéros de chapitre (et non à des pages).
Les chapitres principaux sont indiqués en gras.

Abcès 38, 55, 81, 82, 83, 111, 120
Abcès amibien du foie 38, **99**
Abcès cérébral 32, 34, 38, 110, 120
Abcès « froid » sous-cutané 55
Acarien 78, 100
Accident d'exposition au sang (AES) 45, 84, 85, 86, 106, 97, 122, **123**
Actinomycète (mycétome) **112**
Actinomycose 30, 31, 32, 34, **83**
Adénopathies **31**, 45, 73, 74, 80, 81, 89, 94, 103, 105, 106, 111
Adénovirus 52,124
Aedes 94
Aeromonas 36, 55
Aflatoxine 86
Allaitement 84, 85, 114
Amoebose intestinale 36, 98
Amoebose tissulaire 34, 35, 47, **99**
Anémie 57
Anémie hémolytique 86, 91, 118
Angine **33**, 84, 91
Angiocholite 38, 40, 109
Angiomatose bacillaire 80
Angiostrongylose 108
Anguillulose (strongyloïdose) 34, 36, 85, 98
Ankylostomose 36, 98, 108
Anopheles 94, 97
Anthrax 55
Antibiogramme 21
Antibioprophylaxie 23, 49
Antibiothérapie 13, **19**, 21
Antifongiques **17**, 22
Anti-infectieux **13**
Antipaludiques **16**, 22
Antiparasitaires **16**
Antirétroviraux **15**
Antiseptiques **18**
Antituberculeux **14**, 22, 58, 84
Appendicite aiguë 38
Araignées 54
Arboviroses 26, 86, **94**
Arenavirus **95**,123
Arthrite 43, 56, 82
Arthropode 5
Ascaris 36, 40, 98
Ascite **39**
Asepsie 18
Aspergillose 34
Asplénie 118
Avortement 75, 77, 79
Bactériémie **27**
Bactéries (classification) 8
Bartonelloses **80**
Basidiobolomycose 111
BCG 23, 58
Béjel 32, 61
Bilharzioses 34, 41, 46, 98, **104**, 125
Blastomycose 111
Borrélioses **77**
Botulisme 36, **120**
Bronchiolite 34, 66, 88
Bronchite 88
Bronchopneumonies 34
Brucellose 41, 56, **75**
Bunyaviridæ **94**
Burkitt 91,125
Buruli 60
Cachexie 29
Calendrier vaccinal 24
Campylobacter 36, 125
Cancer 70, 84, 86, 93, 104, 109, **125**
Cancrum oris 55
Candidoses 55, 84, 119, 120,124
Cathéter 122
Cécité 52
Cellulite 55, 82, 83
Cénurose 108
Cervicite 44
Cestodoses 98, 108
Champignons (classification) **11**
Chancre mou 45
Chancre syphilitique 26, 45
Charbon 31, 34, **74**
Chéilite 32
Chikungunya 94
Chimioprophylaxie **23**, 97, 123
Chlamydioses 39, 43, 46, 52, 116
Choc septique **27**
Cholangite 38, 40, 84, 109
Cholécystite aiguë 38, 40
Choléra 36, 37, **72**
Chorée 62
Choriorétinite 52, 103
Chylurie 103
Cirrhose 86, 109
Clonorchiose 109, 125

Index

Clostridium difficile 36
Clostridium perfringens 36, 55
Coccidioïdomycose 111
Colite 36, 91
Condylomes 84, 93
Conidiobolomycose 111
Conjonctivite 42, 43, 52, 76, 78, 87, 94, 102
Contagion 1
Contrôle 1
Coproculture 12, 36
Coqueluche 34, **66**, 116
Coronavirus 88
Corps de Councilman 94
Corps de Donovan 45
Corynebacterium 65
Coxiellose 34, **79**
Crimée-Congo (fièvre de) 94
Croup 65
Cryoglobulinémie 86, 91
Cryptococcose 26, 34, 50, 84, 111
Cryptosporidioses 36, 84, 98
Culex 94
Cyclosporose 98
Cystite 41, 119
Cytomégalovirus (CMV) 84, 86, **91**, 116, 124
Deltavirus 86, 120, 124
Dengue 4, 5, 94
Dengue 4, 5
Dermatite cercarienne 104
Dermatophitides 55
Dermatophytoses 55, 113
Dermite infectieuse 55
Dermite séborrhéique 84
Dermo-hypodermite 55
Désinfection **18**
Desmontite 32
Détresse respiratoire (SDRA) 34, 88
Diabète **119**
Diarrhée **36**, 37, 67, 68, 71, 72, 84, 87, 95, 98, 104, 108, 109, 111
Dicrocoeliose 109
Diphtérie 48, **65**
Distomatoses 34, 36, 40, **109**, 125
Diverticulite sigmoïdienne 38
Donovanose 45
Douleurs abdominales fébriles **38**
Dracunculose 103
Drépanocytose 68, **118**
DRESS 26
Dysenterie 71, 98
Ebola 28, 86, **95**
EBV (virus d'Epstein Barr) 86, **91**, 124, 125
Echinococcose 108
Ecoulement urétral **43**
Ecoulement vaginal **44**
Ecrouelles 58
Ecthyma 55
Ectoparasitoses 5, 100
Éléphantiasis 55, 103
Elimination 1
Embryofœtopathie 26, 91, 110, 114, 116
Empyème 35, 50
Encéphalite **51**, 67, 84, 87, 88, 92, 94, 96, 103, 108, 109
Endémie 1
Endocardite **49**, 62, 79, 80, 120
Endométrite 46, 115
Endophtalmie 52
Entérovirus 52, **87**
Entomophtoromycose 111
Entropion-trichiasis 52
Envenimations **54**
Eosinophilie **57**
Epidémie 1
Epidermophyties 55
Epididymite 41
Epiglottite 34
Eradication 1
Éruption fébrile **26**
Erysipèle 55
Érythème noueux 26, 59
Escarre 55, 74, 78
Escherichia coli 36
Ethmoïdite 33
Examen bactériologique des selles 12, 36
Examen cytobactériologique des crachats (ECBC) 12, 34
Examen cytobactériologique des urines (ECBU) 12, 41
Examen cytobactériologique du liquide céphalorachidien 12, 50
Examens parasitologiques des selles 12, 36, 98
Exanthèmes **26**
Exposition au sang **123**
Exposition sexuelle **42**, 45, 84, 86
Fasciites nécrosantes **55**
Fascioloses 109
Favus 113
Femme enceinte **114**, 115, 116
Fibrose hépatique 86, 104, 109

Index

Fiessinger-Leroy-Reiter (syndrome de) 43
Fièvre à tique africaine 78
Fièvre aiguë **25**
Fièvre bilieuse hémoglobinurique 97
Fièvre des tranchées 80
Fièvre jaune 86, 94
Fièvre ondulante 75
Fièvre pourprée des Montagnes rocheuses 78
Fièvre Q **79**
Fièvre typhoïde **67**
Fièvres boutonneuses 78
Fièvres éruptives 26
Fièvres hémorragiques **28**, 36, 50, 86, 94, 95, 97
Fièvres prolongées (au long cours) **29**
Fièvres récurrentes **77**
Filaire de Médine 103
Filariose lymphatique 39, 41, 103
Filarioses **103**
Filovirus **95**
Fitz-Hugh-Curtis (syndrome de) 39, 43
Flaviviridæ 94
Folliculite 55
Framboesia 61
Frottis sanguin 12
Furoncle 55, 102
Gale 42, 100
Gale filarienne 103
Gangrène 55, 119
Gastrite 70
Giardiose 36, 98
Gingivite 32
Gingivo-stomatite 32, 89
Glossine 5, 105
Glossite 32
Gommes 45
Gonococcie 26, 43, 46, 116
Goutte épaisse 12
Granulomatoses hépatiques **29**, 40, 58, 80, 104
Granulome inguinal (donovanose) 45
Griffures 53
Grippe 34, 88, 122
Grossesse 84, 97, **114**
Hackett 30
Haemophilus influenzae 33, 34, 50, 118
Hantavirus 28, **95**
Haverillose 53
Helicobacter pylori **70**, 125
Helminthoses 98, 103, 108
Hémoculture 12
Hémoglobinopathies 30, 68, **118**
Hémorragies **28**, 94, 95
Hépatites virales (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE et autres) 24, **86**, 91, 94, 120
Hépatosplénomégalies **30**
Herpangine 87
Herpès (HSV-1, HSV-2) 42, 45, 84, **89**
HHV-6 124
HHV-8 84, 124, 125
Histoplasmose 32, 34, 84, **111**
Hôte intermédiaire 5
HPV (papillomavirus) **93**, 125
HTLV **85**, 124, 125
Hydatitose 108
Hygiène 18
Hyménolépiose 98
Hyperéosinophilie **57**
Ictères **40**
Immunodépression 30, 36, 83, 84, 89, 90, 91, 107, 111, 120, 121
Immunothérapie **24**
Impasses parasitaires **108**
Impétigo 55
Incidence 1
Incubation 1
Infections buccales **32**
Infections cutanées **55**
Infections dentaires **32**
Infections fongiques 55, 111
Infections génitales 42, 45, 46
Infections intra-abdominales **38**
Infections oculaires **52**
Infections pelviennes chez la femme **46**
Infections urinaires **41**
Infections des tissus mous **55**
Infections materno-fœtales **114, 115, 116**
Infections néonatales **116**
Infections nosocomiales **122**
Infections opportunistes 84
infections ORL **33**
Infections ostéo-articulaires **56**
Infections puerpérales **115**
Infections respiratoires basses **34**
Infections sexuellement transmissibles (IST) **42**
Inoculation (infections par) **53**
Insectes 5, 54
Insecticides 5
Intertrigo 55
Intradermoréaction (IDR) à la tuberculine 58
Isolement **2**, 28
Isosporose 36, 84, 98

Index

IST **42**
Jarisch-Herxheimer 45, 76, 77
Kala-azar **107**
Kaposi 32, 84, 125
Katayama (syndrome de) 104
Kawasaki 26
Kératites 52, 88, 92
Kératomalacie 52
Kérion 113
Kyste hydatique 40, 108
Larbish 108
Larva currens 98, 108
Larva migrans 108
Laryngite 34, 65, 88
Lassa 28, **95**
Lavage broncho-alvéolaire (LBA) 12
Légionellose 34
Leishmanioses 30, 33, 84, **107**
Lèpre 32, **59**
Leptospiroses 34, 50, **76**
Leucodidine (Panton-Valentine) 63
Leucoplasie chevelue 32, 84, 91
Listériose 50, **69**, 114
Loase 103
Lutte antivectorielle **5**
Lyell (syndrome de) 26
Lymphangite 55, 103
Lymphogranulomatose bénigne d'inoculation 80
Lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas et Favre) 45
Lymphome 70, 84, 85, 91, 125
Mal de Pott 56, 58
Maladie de Bornholm 87
Maladie de Carrion 80
Maladie de Chagas **106**, 124
Maladie des griffes du chat 80
Maladie du sommeil **105**
Malnutrition 88
Marburg 28, **95**
Mastoïdite 33
Mal perforant plantaire 59, 119
Mélioïdose 34, 35, **82**
Méningites 45, **50**, 69, 75, 76, 84, 87, 94, 108, 111, 116
Méningo-encéphalites **51**, 69, 75, 82, 83, 89, 105, 106, 108
Microfilaires 103
Microsporidioses 84
Migrants **4**
Migrations larvaires **108**
Molluscum contagiosum 84, 92
Monkeypox 92
Mononucléose infectieuse **91**
Morsure 53, 96
Mortalité maternelle 6, 114
Morve **81**
Mouches 102, 105
Moustiquaires 5
Moustiques 5
Mucormycose 111, 119
Mycétomes **112**
Mycobactérioses atypiques 29, 60, 84
Mycobacterium ulcerans **60**
Mycoplasma 34, 43, 116
Mycoses profondes **111**
Mycoses superficielles **55**
Myiases **102**
Myocardite **48**, 65, 67, 87, 91, 94, 106
Myosites 55, 119
Nématodoses 98, 103, 108
Neurocysticercose 108
Neutropénie 57, **121**
Nocardiose 34, **83**
Nodule du trayeur 92
Noma 32, 55
Norovirose 36
Numération sanguine **57**
Œdème de Calabar 103
Onchocercose 52, 103
Onychomycose 55
O'Nyong Nyong 94
Onyxis 55
Opisthorchiose 109, 125
Orchi-épididymite **41**
Orchite 75, 95, 103
Orf 92
Ostéites **56**, 58, 82, 111, 118
Ostéoarthrites **56**
Ostéomyélite **56**, 118
Otite 29, **33**, 88, 119
Oxyurose 98
Paludisme 25, 40, 84, 118, 124, 125, **97**, 114
Paludisme viscéral évolutif 97
Pandémie 1
Pannus 52
Papillomaviroses **93**, 114, 125
Paracoccidioïdomycose 111
Paragonimose 34, 35, 109
Paralysie flasque 87
Paramétrite 46
Paramyxoviridae 88

Index

Paraparésie spastique tropicale (PST) 85
Parasites (classification) **10**
Parodontite 32
Parotidite 82
Parvovirus B19 116, 124
Pasteurellose 53
PCIME (Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance) **117**
Pédiculoses 5
Péliose 80
Pelvi-péritonite 46
Pénicilliose 34, 84, 111
Péricardite **47**, 87, 88, 91
Périhépatite 39, 43
Périonyxis 55
Péritonites 38, 46
Peste **73**
PEV (Programme élargi de vaccination) **24**
Pharyngite **43**
Phlébotome 5
Phtirose 42
Pian 32, 61
Pinta 61
Pityriasis 55
Pleurésie **35**
Pneumococcies 33, 34, 50, 84, 118, 119
Pneumocystose 34, 84
Pneumopathies infectieuses **34**, 66, 79, 81, 82, 83, 84, 88, 90, 91, 95, 109, 111, 122
Poliomyélite 87
Polynucléose neutrophile 57
Ponction articulaire 12
Ponction d'ascite 12
Ponction lombaire 12
Ponction pleurale 12
Poumon éosinophile 34
Poux 5, 77, 78, 80
Poxviroses **92**
Prélèvement urétral 12
Prélèvements **12**
Prélèvement génital chez la femme 12
Prémunition 97
Prévalence 1
Prévention 1
Prophylaxie post-exposition 88, 96, 123
Prostatite **41**
Protozooses intestinales 98
Prurigo 84, 100
Psittacose 34
PTME (Prévention de la transmission mère-enfant) 84
Puce chique 101
Puces 5, 73, 78, 80
Pulpite 32
Punaise 5, 106
Purpura 26, 28, 50
Puumala 95
Pyélonéphrite 41, 119
Pyodermite 55
Pyomyosite 55, 82
Pyo-pneumothorax 34, 35
Pyosalpinx 46
Pyramide sanitaire 6
RAA (rhumatisme articulaire aigu) 33, 47, 48, 49, **62**
Rage 24, **96**, 50
Répulsifs (répellents) 5
Réservoir de germe 1
Résistance aux antibactériens **21**
Rétinite 52, 103
Rétrovirus 84, 85
Rhinopharyngites **33**, 88
Rhinosclérome 33
Rhinosporidiose 33, 111
Rhombencéphalite 69
Rickettsioses 26, **78**
Rotavirus 36
Rougeole 26, 34, **88**, 116
Rubéole 116
Salmonelloses 36, 37, **67**, **68**, 104, 118
Salpingite 46
Sarcoptes 100
Schistosomoses **104**
Scorpions 54
Scrofuloderme 58
Scrub typhus 78
Sepsis **27**
Septicémies **27**
Séroprévention **24**
Sérothérapie **24**, 54, 64, 65, 96
Serpents 54
Shigelloses 36, **71**
SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) **84**
Signe de Romana 106
Signe du lacet 94
Simulies 5, 103
Sin nombre 95
Sinusites **33**
Slim disease 84
Sodoku 53
Sparganose 108
Splénomégalies **30**

Index

Splénomégalie tropicale hyperimmune (idiopathique) 97
Spondylodiscites 56, 75, 58, 111
Sporotrichose 111
Sprue tropicale 36
SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) **88**
Staphylococcies **63**
Stérilisation 18
Stevens-Johnson (syndrome de) 26
Stomatite 32, 87, 89
Streptobacillose 53
Streptococcies **62**
Strongyloïdose (anguillulose) 36, 98, 108
Surveillance épidémiologique 1
Syndrome d'activation macrophagique 91
Syndrome de Löffler 108
Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) 84
Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) 27
Syndrome mononucléosique **57**
Syndrome pied-main-bouche 87
Syphilis **45**
Syphilis endémique 61
Tabès 45
Teniases 98
Tanapoxvirose 92
Taons 5, 103
Teignes **113**
Test d'Emmel 118
Tétanos **64**
Thrombopénie 57
TIAC (toxi infection alimentaire collective) **37**
Tiques 5, 77, 78, 94
Togaviridæ 94
Tokelau 55
Toxicomanie 63, 84, 85, 86, **120**
Toxi-infection alimentaire collective (TIAC) **37**
Toxocarose 108
Toxoplasmose 84, **110**, 114, 116
TPI (traitement préventif intermittent) 97
Trachéite 34, 88
Trachome 52
Transfusion **124**
Transmission des infections **2**
Tréponématoses endémiques 45, **61**
Trichiasis 52
Trichinellose 108
Trichocéphalose 98
Trichomonose 43, 44
Trismus 64
Trombiculidés 5, 78
Trypanides 105
Trypanome 105
Trypanosomose américaine (maladie de Chagas) **106**
Trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) **105**
Tuberculose **58**
Tularémie 53
Tungose 101
Tuphos 67
Typhoïde **67**
Typhus 78
Typhus épidémique 78
Typhus des broussailles 78
Typhus murin 78
Ulcérations génitales **45**
Ulcère de Buruli **60**
Ulcère phagédénique 55
Ulcère cornéen 52
Ulcère gastroduodénal 70
Urétrite 43
Uvéites 52
Vaccinations **24**
Vaginite 44
Vallée du Rift (fièvre de la) 94
Valvulopathie 49
Varicelle 34, **90**, 114
Variole 92
Vecteurs **5**
Végétations vénériennes 84, 93
Verrue 93
Verruga peruana 80
Vibrio vulnificus 55
Vibrions 36, 55, 72
VIH **84**
Viroses respiratoires **88**
Virus (classification) 9
Vitamine A 88
Voyageurs 4, 6, 21, 24
VRS (virus respiratoire syncytial) 34, **88**
Vulvovaginite **44**
VZV (virus varicelle-zona) **90**
West Nile 94
Yersinioses 36, 73
Zinc 88
Zona **90**
Zoonose 5

Liste et coordonnées des auteurs et co-auteurs

SOMMAIRE

Dr Yapo Thomas ABA
CHU de Saint-Etienne- Hôpital Nord
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Saint Etienne – France
chefaba@yahoo.fr

Pr Éric ADEHOSSI
Hôpital National de Niamey
Service de Médecine Interne
Niamey – Niger
eadehossi@yahoo.fr

Pr Hélène ASTIER
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Laboratoire de biologie
Marseille – France
heleneastier@orange.fr

Pr Khadidiatou M. BÂ FALL
Hôpital Principal de Dakar
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Dakar – Sénégal
khadybafall@yahoo.fr

Dr Bernadette BALDIN
CHU de Nice
Hôpital de Cimiez
Centre Régional de Pharmacovigilance
Nice – France
baldin.b@chu-nice.fr

Dr Alain BERREBI
CHU de Toulouse
Hôpital Paule de Viguier
Service de Gynécologie Obstétrique
Toulouse – France
berrebi.a@chu-toulouse.fr

Pr Antoine BERRY
CHU de Toulouse
Service de Parasitologie – Mycologie
Toulouse – France
berry.a@chu-toulouse.fr

Pr Jean BEYTOUT
CHU de Clermont-Ferrand
Hôpital Gabriel Montpied
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Clermont-Ferrand – France
jbeytout@chu-clermontferrand.fr

Dr Alexandre BLEIBTREU
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Bichat-Claude Bernard
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
alexandre.bleibtreu@aphp.fr

Dr Elisabeth BOTELHO-NEVERS
CHU de Saint-Etienne-Hôpital Nord
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CIC1408- Inserm, FCRIN, I-REIVAC, Paris, France
CHU et Université Jean Monnet
Saint-Etienne – France
elisabeth.botelho-nevers@chu-st-etienne.fr

Pr Olivier BOUCHAUD
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Avicenne
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Bobigny – France
olivier.bouchaud@aphp.fr

Dr Michel BOUSSINESQ
Institut de Recherche pour le Développement (IRD)
Unité Mixte Internationale UMI233-U1175 « Recherches Translationnelles sur le VIH et les Maladies Infectieuses » (TransVIHMI)
Montpellier – France
michel.boussinesq@ird.fr

Pr Elisabeth BOUVET
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Bichat-Claude Bernard
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
elisabeth.bouvet@aphp.fr

Dr Souleymane BRAH
Hôpital National de Niamey
Service de Médecine Interne
Niamey – Niger
brahsouleymane@yahoo.fr

Pr Philippe BROUQUI
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille – France
philippe.brouqui@ap-hm.fr

Dr Pierre BUFFET
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU de la Pitié-Salpêtrière
UMRS 945 Inserm/Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Service de Parasitologie – Mycologie
Paris – France
pabuffet@gmail.com

Pr Dominique CHABASSE
CHU d'Angers
Service de Parasitologie – Mycologie
Angers – France
dochabasse@chu-angers.fr

Dr Thibaut CHALLAN BELVAL
CH Alpes-Leman
Service d'infectiologie
Contamine sur Arve – France
tchallanbelval@ch-alpes-leman.fr

Dr Jean-Philippe CHIPPAUX
Institut de Recherche pour le Développement (IRD)
UMR 216 « Mère et enfant face aux infections tropicales »
Cotonou – Bénin
jean-philippe.chippaux@ird.fr

Pr Daniel CHRISTMANN
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Service de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses et Tropicales
Strasbourg – France
daniel.christmann@chru-strasbourg.fr

Liste et coordonnées des auteurs et des co-auteurs

SOMMAIRE

Pr Eric DELAPORTE
CHU de Montpellier
Département des Maladies Infectieuses et Tropicales
Montpellier – France
e-delaporte@chu-montpellier

Pr Pierre DELLAMONICA
CHU de Nice
Hôpital de l'Archet 1
Service d'Infectiologie
Nice – France
dellamonica.p@chu-nice.fr

Pr Jean DELMONT
Faculté de Médecine
Aix-Marseille Université
Marseille – France
jean.delmont@univ-amu.fr

Dr Michel DEVELOUX
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Saint-Antoine
Service de Parasitologie
Paris – France
michel.develoux@aphp.fr

Dr Ibrahima DIALLO
Hôpital Principal de Dakar
Service de Médecine Interne et d'Hépatogastroentérologie Marie Louise Brévié
Dakar – Sénégal
idiallo601@yahoo.fr

Dr Alexandre DUVIGNAUD
CHU de Bordeaux
Service des maladies tropicales
alexandre.duvignaud@chu-bordeaux.fr

Pr Serge ÉHOLIÉ
CHU de Treichville
UFR des Sciences Médicales, Université de Cocody
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Département de Dermatologie – Infectiologie
Abidjan – Côte d'Ivoire
speholie@afnet.net

Pr Eboi EHUI
CHU de Treichville
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Abidjan – Côte d'Ivoire
docehui@yahoo.fr

Pr Jean-François FAUCHER
CHU de Besançon
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Besançon – France
jffaucher@chu-besancon.fr

Dr Cécile FICKO
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Saint-Mandé – France
cecile.ficko@yahoo.fr

Pr Eric GARNOTEL
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Laboratoire de biologie
Marseille – France
egarnotel@gmail.com

Dr Philippe GAUTRET
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille – France
philippe.gautret@ap-hm.fr

Pr Pierre-Marie GIRARD
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Saint-Antoine
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
pierre-marie.girard@aphp.fr

Dr Patrick HOCHEDEZ
CHU de Fort de France
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Fort de France, Martinique – France
patrick.hochedez@chu-fortdefrance.fr

Dr Patrick IMBERT
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Service de Maternité – Pédiatrie
Saint-Mandé – France
patrick.imbert@santarm.fr

M. Yannick JAFFRÉ
Centre national de la recherche scientifique (CNRS)
Unité Mixte Internationale 3189
Faculté de Médecine
Marseille – France
yannick.jaffre@univ-amu.fr

Dr Stéphane JAURÉGUIBERRY
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU de la Pitié-Salpêtrière
UMRS 945 Inserm/Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
stephane.jaureguiberry@aphp.fr

Dr Dominique KEROUÉDAN
Paris School of International Affairs de Sciences Po
Conseillère Scientifique de la « Concentration in Global Health »
Paris – France
d.kerouedan@skynet.be

Dr Karine LACOMBE
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Saint-Antoine
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
Karine.lacombe2@aphp.fr

Dr Jean-Christophe LAGIER
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille – France
jean-christophe.lagier@ap-hm.fr

Dr Olivier LESENS
CHU de Clermont-Ferrand
Hôpital Gabriel Montpied
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Clermont-Ferrand – France
olesens@chu-clermontferrand.fr

Liste et coordonnées des auteurs et des co-auteurs

SOMMAIRE

Dr Thibault LHERMUSIER
CHU de Toulouse
Hôpital Rangueil
Service de cardiologie
Toulouse – France
lhermusier.t@chu-toulouse.fr

Pr Frédéric LUCHT
CHU de Saint-Etienne-Hôpital Nord
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CIC1408 - Inserm, FCRIN, I-REIVAC, Paris, France
CHU et Université Jean Monnet
Saint-Etienne – France
frederic.lucht@chu-st-etienne.fr

Pr Jean-François MAGNAVAL
Service de Parasitologie Médicale
Faculté de Médecine Purpan
Toulouse, France
magnaval@cict.fr

Dr Antoine MAHÉ
Hôpital Pasteur
Service de Dermatologie
Colmar – France
antoine.mahe@ch-colmar.fr

Dr Sandra MALAVAUD
CHU de Toulouse
Hôpital Purpan
Service d'Épidémiologie
Toulouse – France
malavaud.s@chu-toulouse.fr

Pr Denis MALVY
CHU de Bordeaux
Service des Maladies Tropicales
Bordeaux – France
denis.malvy@chu-bordeaux.fr

Pr Bruno MARCHOU
CHU de Toulouse
Hôpital Purpan
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Toulouse – France
marchou.b@chu-toulouse.fr

Pr Thierry MAY
CHU de Nancy
Hôpital de Brabois
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Vandœuvre-les-Nancy – France
t.may@chru-nancy.fr

Pr Papa Saliou MBAYE
Hôpital Principal de Dakar
Service de Médecine Interne et d'Hépatogastroentérologie Marie Louise Brévié
Dakar – Sénégal
psaliou@yahoo.fr

Pr Christian MICHELET
CHU de Rennes
Hôpital Pontchaillou
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Rennes – France
christian.michelet@chu-rennes.fr

Dr Matthieu MILLION
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille – France
matthieumillion@gmail.com

Pr Daouda Kassoum MINTA
CHU du Point G.
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Bamako – Mali
minta_daouda@yahoo.fr

Dr Gentiane MONSEL
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Saint-Louis
Service de Dermatologie
Paris – France
gentiane.monsel@aphp.fr

Pr Jean-Jacques MORAND
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne
Service de Dermatologie
Toulon – France
morandjj@aol.com

Pr Philippe PAROLA
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille – France
philippe.parola@univ-amu.fr

Dr Olivier PATEY
Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Villeneuve-Saint-Georges – France
olivier.patey@chiv.fr

Pr Christian PERRONNE
Hôpital Universitaire Raymond Poincaré
Université de Versailles – St Quentin
Département d'Infectiologie
Garches – France
c.perronne@aphp.fr

Pr Dominique PEYRAMOND
Groupe Hospitalier Nord – Croix Rousse
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Lyon – France
dpeyramond@wanadoo.fr

Pr Gilles PIALOUX
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Tenon
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris - France
gilles.pialoux@aphp.fr

Pr Renaud PIARROUX
Aix - Marseille Université
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Laboratoire de Parasitologie
Marseille – France
renaud.piarroux@ap-hm.fr

Pr Eric PICHARD
CHU d'Angers
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Angers – France
eric.pichard.univ@gmail.com

Liste et coordonnées des auteurs et des co-auteurs

SOMMAIRE

Pr Christian RABAUD
CHU de Nancy
Hôpital de Brabois
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Vandœuvre-les-Nancy – France
c.rabaud@chru-nancy.fr

Dr Valérie RABIER
CHU d'Angers
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Angers – France
varabier@chu-angers.fr

Dr Blandine RAMMAERT
CHU Jean Bernard - BP 577
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
86021 POITIERS Cedex
blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

Dr Stéphane RANQUE
Aix-Marseille Université
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Laboratoire de Parasitologie
Marseille – France
stephane.ranque@ap-hm.fr

Pr Christophe RAPP
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
Saint-Mandé – France
CMETE - Paris
Ecole du Val de Grâce - Paris
rappchristophe5@gmail.com

Pr Serge RESNIKOFF
International Health and Development
Genève – Suisse
serge.resnikoff@gmail.com

Dr Hélène SAVINI
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale
Marseille – France
helene.savini@laposte.net

Pr Fabrice SIMON
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale
Marseille – France
simon-f@wanadoo.fr

Dr Georges SOULA
Faculté de Médecine de Marseille
Aix-Marseille Université
Centre de Formation en Médecine et Santé Tropicales
Laboratoire Sciences Economiques et Sociales, Traitement de l'Information Médicales
Marseille – France
georges.soula@univ-amu.fr

Pr Michel STROBEL
Institut Francophone de Médecine Tropicale (IFMT)
Vientiane – Laos
michel.strobel@gmail.com

Pr Mariam SYLLA
CHU Gabriel Touré
Service de Pédiatrie
Bamako – Mali
dr_mame@yahoo.fr

Pr Pierre TATTEVIN
CHU de Rennes
Hôpital Pontchaillou
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Rennes – France
pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Pr Jean-Nicolas TOURNIER
Unité interactions hôte-agents pathogènes
Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA)
Brétigny-sur-Orge – France
Ecole du Val de Grace, Paris
jean-nicolas.tournier@pasteur.fr

Dr Roland TUBIANA
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU de la Pitié-Salpêtrière
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
roland.tubiana@aphp.fr

Pr Eric VALADE
Institut de Recherche Biologique des Armées (IRBA)
Bretigny sur Orge – France
Ecole du Val de Grâce, Paris
eric.valade@irba.fr

Dr Audrey WOLF
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Laboratoire de biologie
Marseille – France
audrey_wolf@hotmail.fr

Pr Yazdan YAZDANPANAH
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, CHU Bichat-Claude Bernard
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Paris – France
yazdan.yazdanpanah@aphp.fr

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

SOMMAIRE

Dr Sophie ABGRALL
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Antoine Béclère
157 rue de la Porte de Trivaux
92140 CLAMART
sophie.abgrall@aphp.fr

Pr Florence ADER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON Cedex 04
florence.ader@chu-lyon.fr

Pr Séverine ANSART
Service de Maladies Infectieuses
CHU de la Cavale Blanche
Rue Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
severine.ansart@chu-brest.fr

Pr Firouzé BANI SADR
Unité des Maladies Infectieuses
CHU Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51092 REIMS CEDEX
fbanisadr@chu-reims.fr

Pr Louis BERNARD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Bretonneau
2 bis boulevard Tonnellé
37044 TOURS Cedex
louis.bernard@univ-tours.fr
l.bernard@chu-tours.fr

Pr Jean BEYTOUT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Gabriel Montpied
58 rue Montalembert - 1HO
63000 CLERMONT-FERRAND
jbeytout@chu-clermontferrand.fr

Dr Elisabeth BOTELHO-NEVERS
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de St-Etienne-Hôpital Nord
42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2
CIC1408 - Inserm, FCRIN, I-REIVAC, Paris, France
CHU et Université Jean Monnet
Saint-Etienne – France
elisabeth.botelho-nevers@chu-st-etienne.fr

Pr Olivier BOUCHAUD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Avicenne
125 route de Stalingrad
93009 BOBIGNY Cedex
olivier.bouchaud@aphp.fr

Pr David BOUTOILLE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHRU de Nantes - Hôtel Dieu
44093 NANTES Cedex 1
david.boutoille@chu-nantes.fr

Pr Elisabeth BOUVET
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46 rue Henri Huchard
75018 PARIS
elisabeth.bouvet@aphp.fr

Pr François BRICAIRE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Pitié-Salpétrière
47/83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS Cedex 13
francois.bricaire@aphp.fr

Pr Philippe BROUQUI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
Institut Hospitalo-Universitaire en
13915 MARSEILLE Cedex 20
philippe.brouqui@univ-amu.fr

Pr André CABIÉ
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Martinique
CS 90632
97261 FORT-DE-France CEDEX
andre.cabie@chu-fortdefrance.fr

Dr Johann CAILHOL
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Avicenne
125 route de Stalingrad
93009 BOBIGNY Cedex
johann.cailhol@aphp.fr

Pr François CARON
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 ROUEN Cedex
francois.caron@chu-rouen.fr

Pr Eric CAUMES
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Pitié-Salpétrière
47/83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13
eric.caumes@aphp.fr

Pr Charles CAZANAVE
Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex
charles.cazanave@chu-bordeaux.fr

Pr France CAZENAVE-ROBLOT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Jean Bernard - BP 577
86021 POITIERS Cedex
f.cazenave-roblot@chu-poitiers.fr

Dr Caroline CHARLIER-WOERTHER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15
caroline.charlier@aphp.fr

Pr Pascal CHAVANET
Département d'Infectiologie
Hôpital du Bocage
10, boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908
21079 DIJON Cedex
pascal.chavanet@chu-dijon.fr

Pr Christian CHIDIAC
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON Cedex 04
christian.chidiac@chu-lyon.fr

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

Pr Catherine CHIROUZE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz
25030 BESANÇON Cedex
catherine.chirouze@univ-fcomte.fr

Pr Daniel CHRISTMANN
Retraité
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
NHC – BP 426
67091 STRASBOURG Cedex
christmann.d@evc.net

Pr Anne-Claude CRÉMIEUX
Département de Médecine Aiguë Spécialisée
Hôpital Raymond Poincaré
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES
anne-claude.cremieux@aphp.fr

Pr Thierry DEBORD
Retraité
24 avenue de la Dame Blanche
94120 FONTENAY-SOUS-BOIS
t.debord@orange.fr

Pr Eric DELAPORTE
UMR 36
Département Universitaire - Maladies Infectieuses – Santé Internationale
IRD
911 avenue Agropolis - BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1
eric.delaporte@ird.fr

Pr Pierre DELLAMONICA
Membre associé
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de l'Archet 1
BP 3079
06202 NICE Cedex 3
dellamonica.p@chu-nice.fr
mal-infectieuses@chu-nice.fr (secrétaire)

Pr Jean DELMONT
Retraité
Faculté de Médecine
Aix-Marseille Université
13015 MARSEILLE
jean.delmont@univ-amu.fr

Pr Pierre DELOBEL
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital Purpan
Place du Dr Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex
delobel.p@chu-toulouse.fr

Pr Michel DUPON
Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex
michel.dupon@chu-bordeaux.fr

Dr Olivier EPAULARD
Clinique Médicale et des Maladies Infectieuses
CHU de Grenoble - BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 09
OEpaulard@chu-grenoble.fr

Dr Manuel ETIENNE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 ROUEN Cedex
manuel.etienne@chu-rouen.fr
manuetienne@gmail.com

Pr Jean-François FAUCHER
CHU Dupuytren
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Limoges – France
jean-francois.faucher@chu-limoges.fr

Pr Karine FAURE
S.G.R.I.V.I - Pavillon Christiaens
Hôpital Albert Calmette - CHRU
59037 LILLE Cedex
karine-faure@invivo.edu

Dr Tristan FERRY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON Cedex 04
tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Dr Sébastien GALLIEN
Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses
Hôpital Henri Mondor
51 avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny
94000 CRÉTEIL Cedex
sebastien.gallien@aphp.fr

Pr Pierre-Marie GIRARD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 PARIS Cedex 12
pierre-marie.girard@aphp.fr

Pr Benoît GUERY
S.G.R.I.V.I - Pavillon Christiaens
Hôpital Albert Calmette - CHRU de Lille
59037 LILLE Cedex
bguery@gmail.com

Pr Yves HANSMANN
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
NHC – BP 426
67091 STRASBOURG Cedex
yves.hansmann@chru-strasbourg.fr

Pr Bruno HOEN
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de la Guadeloupe
97159 POINTE A PITRE Cedex
bruno.hoen@chu-guadeloupe.fr

Pr Christine KATLAMA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Pitié-Salpétrière
47/83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13
christine.katlama@aphp.fr

Dr Solen KERNEIS
Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales
Groupe Hospitalier Cochin - Saint-Vincent-de-Paul
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14
solen.kerneis@aphp.fr

Dr Karine LACOMBE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine
75570 PARIS Cedex 12
Karine.lacombe2@aphp.fr

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

Dr Jean-Christophe LAGIER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Faculté de Médecine - 2e étage
27 boulevard Jean Moulin
13915 MARSEILLE Cedex 20
jean-christophe.lagier@ap-hm.fr

Dr Fanny LANTERNIER-DESSAP
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15
fanny.lanternier@aphp.fr

Pr Odile LAUNAY
Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales
Groupe Hospitalier Cochin - Saint-Vincent-de-Paul
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14
odile.launay@aphp.fr

Pr Henri LAURICHESSE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Gabriel Montpied
58 rue Montalembert - 1HO
63000 CLERMONT-FERRAND
hlaurichesse@chu-clermontferrand.fr

Dr Rozenn LE BERRE
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses
CHU de la Cavale Blanche - Pôle 2
29609 BREST Cedex
rozenn.leberre@chu-brest.fr

Pr Vincent Le MOING
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital Gui de Chauliac
80 avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex
v-le_moing@chu-montpellier.fr

Pr Marc LECUIT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15
marc.lecuit@aphp.fr

Pr Catherine LEPORT
Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse
UMR-S 738 INSERM - Université Paris 7 - Denis Diderot
16 rue Henri Huchard
75870 PARIS Cedex 18
catherine.leport@univ-paris-diderot.fr
catherine.leport@aphp.fr

Dr Olivier LESENS
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Gabriel Montpied
58 rue Montalembert - 1HO
63000 CLERMONT-FERRAND
olesens@chu-clermontferrand.fr

Pr Olivier LORTHOLARY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15
olivier.lortholary@aphp.fr
olortho@pasteur.fr

Pr Frédéric LUCHT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de St-Etienne-Hôpital Nord
42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2
CIC1408 - Inserm, FCRIN, I-REIVAC, Paris, France
CHU et Université Jean Monnet
Saint-Etienne – France
frederic.lucht@chu-st-etienne.fr

Pr Denis MALVY
Service de Médecine Interne et Maladies tropicales
Hôpital Saint André
1 rue Jean Burguet
33075 BORDEAUX Cedex
denis.malvy@chu-bordeaux.fr
denis.malvy@crl.u-bordeaux2.fr

Pr Bruno MARCHOU
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Purpan
Place du Dr Baylac
31059 TOULOUSE Cedex
marchou.b@chu-toulouse.fr

Dr Valérie MARTINEZ-POURCHER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Pitié-Salpétrière
47/83 boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13
valerie.martinez@aphp.fr

Pr Patrice MASSIP
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hopital Purpan
Place du Dr Baylac
31059 TOULOUSE Cedex
massip.p@chu-toulouse.fr

Pr Sophie MATHERON
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46 rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18
sophie.matheron@aphp.fr

Pr Thierry MAY
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois
Bâtiment des Spécialités Médicales Philippe Canton
Allée du Morvan
54511 VANDOEUVRE Cedex
t.may@chru-nancy.fr

Pr Marie-Caroline MEYOHAS
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine
75570 PARIS Cedex 12
marie-caroline.meyohas@aphp.fr

Pr Christian MICHELET
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou
1 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES Cedex
christian.michelet@chu-rennes.fr

Dr Matthieu MILLION
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Aix - Marseille Université et Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

Institut Hospitalo-Universitaire en
13915 MARSEILLE Cedex 20
matthieumillion@gmail.com

Pr Jean-Michel MOLINA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hopital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS Cedex 10
nathalie.sarlat@aphp.fr
jean-michel.molina@aphp.fr

Pr Didier NEAU
Fédération des Maladies Infectieuses
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX Cedex
didier.neau@chu-bordeaux.fr

Pr Philippe PAROLA
Service des Maladies Infectieuses Aiguës
Hôpital Timone, Pôle 8
Rue Saint Pierre
13005 MARSEILLE
philippe.parola@univ-amu.fr
philippe.parola@ap-hm.fr

Pr Christian PERRONNE
Département de Médecine Aiguë Spécialisée
Hôpital Raymond Poincarré
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES
c.perronne@aphp.fr

Pr Gilles PIALOUX
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75970 PARIS Cedex 20
gilles.pialoux@aphp.fr

Pr Éric PICHARD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Angers
4 rue Larrey
49033 ANGERS Cedex 01
eric.pichard.univ@gmail.com

Pr Lionel PIROTH
Département d'Infectiologie
Hôpital du Bocage
10 boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908
21079 DIJON Cedex
lionel.piroth@chu-dijon.fr

Pr Céline PULCINI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois
Bâtiment des Spécialités Médicales Philippe Canton
Allée du Morvan
54511 VANDOEUVRE Cedex
celine.pulcini@univ-lorraine.fr

Pr Christian RABAUD
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois
Bâtiment des Spécialités Médicales Philippe Canton
Allée du Morvan
54511 VANDOEUVRE Cedex
c.rabaud@chru-nancy.fr

Pr François RAFFI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHRU de Nantes - Hôtel Dieu
44093 NANTES Cedex 1
francois.raffi@chu-nantes.fr

Dr Blandine RAMMAERT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Jean Bernard - BP 577
86021 POITIERS Cedex
blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

Pr Christophe RAPP
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
69 avenue de Paris
94160 SAINT-MANDÉ – France

CMETE - PARIS
Ecole du Val de Grâce - PARIS
rappchristophe5@gmail.com

Pr Jacques REYNES
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Gui de Chauliac
80 avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex 5
j-reynes@chu-montpellier.fr

Pr Pierre-Marie ROGER
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de l'Archet 1
BP 3079
06202 NICE Cedex 3
roger.pm@chu-nice.fr

Pr Willy ROZENBAUM
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS Cedex 10
willy.rozenbaum@aphp.fr

Pr Dominique SALMON-CERON
Pôle Médecine - Unité de Pathologie Infectieuse
Hôpital Cochin - Port Royal
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75674 PARIS Cedex 14
dominique.salmon@aphp.fr

Pr Jérôme SALOMON
Département de Médecine Aiguë Spécialisée
Hôpital Raymond Poincarré
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 GARCHES
jerome.salomon@aphp.fr

Pr Jean-Luc SCHMIT
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Nord
80054 AMIENS Cedex 1
schmit.jean-luc@chu-amiens.fr

Pr Eric SENNEVILLE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Gustave Dron
135 rue du Président Coty
59208 TOURCOING Cedex
esenneville@chu-tourcoing.fr

Pr Fabrice SIMON
Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale
Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Boulevard Laveran - BP 50
13998 MARSEILLE ARMÉES
simon-f@wanadoo.fr

Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

SOMMAIRE

Pr Albert SOTTO
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Carémeau
Place du Professeur Robert Debré
30029 NIMES Cedex 9
albert.sotto@chu-nimes.fr

Pr Jean-Paul STAHL
Clinique Médicale et des Maladies Infectieuses
CHU de Grenoble - BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 09
JPStahl@chu-grenoble.fr

Pr Andréas STEIN
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de la Conception
13005 MARSEILLE
andreas.stein@ap-hm.fr

Pr Christophe STRADY
Membre associé
Cabinet d'Infectiologie
5 boulevard de la Paix
51100 REIMS
cstrady@groupe-courlancy.com
christophestrady@hotmail.fr

Pr Pierre TATTEVIN
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Hôpital Pontchaillou - CHU Rennes
1 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES Cedex
pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Dr Julie TOUBIANA
Service des Maladies Infectieuses Pédiatriques
Hôpital Necker
151 rue de Sèvres
75743 PARIS Cedex 15
julie.toubiana@aphp.fr

Dr Florent VALOUR
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix Rousse
103 Grande Rue de la Croix Rousse
69317 LYON Cedex 04
florent.valour@univ-lyon1.fr

Pr Renaud VERDON
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN Cedex
verdon-r@chu-caen.fr

Pr Daniel VITTECOQ
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN BICÊTRE
daniel.vittecoq@aphp.fr
d.vittecoq@free.fr

Pr Pierre WEINBRECK
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
pierre.weinbreck@unilim.fr

Pr Yazdan YAZDANPANAH
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46 rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18
yazdan.yazdanpanah@aphp.fr

Pr Patrick YENI
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46 rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18
patrick.yeni@aphp.fr