Edition Tsunami

Le Manuel Du Généraliste

Maladies Infectieuses Virales

Tiré Des AKOS Traité

من صنع إليكم معروفا فكافئوه
فإن لم تجدوا ما تكافئونه
فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه
Assembled By Tsunami
Copyright

Aide du laboratoire de virologie en maladies infectieuses

H Agut

Les virus sont des agents infectieux originaux par la simplicité de leur structure et le caractère intracellulaire de leur réplication. Le laboratoire de virologie médicale contribue au diagnostic et au suivi des maladies virales selon deux approches principales : le diagnostic direct et le diagnostic indirect ou sérologique. Le choix des différentes méthodes d'analyse dépend du virus suspecté et des objectifs médicaux.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *virus, diagnostic direct, diagnostic indirect, Elisa, amplification génique, charge virale, résistance aux antiviraux.*

Introduction

L'originalité des virus a pour corollaire la variété des approches diagnostiques les concernant. Le diagnostic virologique a progressé de façon remarquable au cours des dernières années, profitant en particulier de l'essor des techniques de biologie moléculaire et du développement de la chimiothérapie antivirale. Cependant, malgré ces progrès, l'interprétation des résultats des examens est souvent difficile, du fait de la variabilité de la multiplication et du pouvoir pathogène des virus dans l'organisme humain.

Rappels de virologie

Les virus sont des agents biologiques simples constitués d'un acide nucléique d'un seul type (acide ribonucléique [ARN] ou acide désoxyribonucléique [ADN]) et d'un assemblage de protéines, la capside, entourant cet acide nucléique. Cette structure de base est celle des virus nus. Dans le cas des virus enveloppés, la capside est entourée d'une couche de lipides, l'enveloppe, dérivée des membranes cellulaires. Ces particules virales, encore appelées virions, se trouvent à l'état libre hors des cellules. Les virus sont également présents à l'intérieur des cellules qu'ils infectent sous des formes variables dépendant de leur stade de maturation. Dans le processus de multiplication virale, l'apport essentiel du virus est son matériel génétique et c'est la cellule hôte qui fournit la majorité des éléments nécessaires à la réplication (systèmes de synthèse, sources d'énergie). En effet, les particules virales disparaissent après pénétration dans la cellule, ce qui libère l'acide nucléique viral, et ce dernier seul dirige la fabrication de nouveaux virions par le biais d'un détournement des synthèses cellulaires. L'infection des cellules s'effectue selon un processus séquentiel qui va de la fixation du virion à un récepteur spécifique suivie de son internalisation jusqu'à l'autoassemblage des composés nouvellement synthétisés et à la libération de nouvelles particules virales en tous points identiques au virion initial. Pour le diagnostic virologique, la détection des virus s'oriente donc vers plusieurs cibles : les particules virales libres d'une part, les molécules virales intracellulaires d'autre part, ce dernier contingent regroupant à la fois des composants structuraux présents dans les virions et des composants non structuraux (protéines, ARN messagers) retrouvés uniquement dans les cellules infectées. Les propriétés biochimiques des composants viraux et les caractéristiques de réplication intracellulaire constituent par ailleurs les fondements actuels de la classification des virus.

À l'échelle de l'organisme humain, les virus pénètrent à travers une effraction cutanée ou une muqueuse et se multiplient à proximité de la porte d'entrée. L'infection peut rester localisée autour de ce site primaire de multiplication ou se généraliser par voie sanguine, lymphatique ou nerveuse. Dans le cas d'une infection généralisée, l'organe cible, dont l'atteinte est à l'origine des signes cliniques de la maladie, est le plus souvent à distance du site primaire de multiplication. L'excrétion virale qui conduit à l'infection d'autres individus se fait à partir du site primaire ou de l'organe cible. En général, en l'absence d'évolution suraiguë, l'action du système immunitaire aboutit à l'élimination du virus. Cependant, les virus persistent parfois dans le contexte d'une infection latente ou d'une infection chronique productive. La part de ces infections persistantes, dont les infections à herpèsvirus et l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont des exemples très significatifs, est devenue considérable dans l'activité des laboratoires de virologie et a beaucoup modifié les approches diagnostiques définies antérieurement avec des infections aiguës résolutives. D'une façon générale, pour chaque virus, la connaissance de la physiologie de l'infection est essentielle pour la pratique du diagnostic virologique fondé de plus en plus sur la détection des virions et des composants viraux.

Diagnostic virologique

Diagnostics direct et indirect

Le diagnostic virologique comporte deux approches différentes et complémentaires. Le diagnostic direct est fondé sur la détection de particules virales ou de composants viraux dans un prélèvement biologique obtenu à partir d'un fluide acellulaire ou d'un tissu. Le diagnostic indirect, encore appelé diagnostic sérologique ou sérodiagnostic, est fondé sur la détection des anticorps spécifiques élaborés par l'organisme infecté en réponse à l'infection virale. La recherche des anticorps se fait le plus souvent dans le sérum ou le plasma mais elle concerne parfois d'autres fluides biologiques tels que le liquide céphalorachidien, la salive, les urines, les liquides oculaires.

Le diagnostic direct et le diagnostic indirect diffèrent par leur pratique et par l'interprétation de leurs résultats :

– schématiquement, le diagnostic indirect est plus simple dans sa réalisation mais plus complexe dans son interprétation. De fait, le sérum est facile à obtenir et, conservé congelé à −20 °C, il permet la recherche des anticorps pendant de longues périodes. Les procédures de détection, fondées principalement sur des techniques immunoenzymatiques, sont en général bien automatisées et bien étalonnées. Cependant, la présence des anticorps dépend de la capacité du sujet infecté à élaborer une réponse immune adaptée et cette réponse immune est souvent altérée de façon physiologique ou pathologique, notamment dans les situations d'immunodépression ;

– pour le diagnostic direct, les échantillons biologiques sont de nature très variée et exigent, d'une façon générale, plus de précautions pour leur prélèvement, leur transport, leur conservation que les prélèvements de sérums. Pour l'isolement d'un virus en culture cellulaire, l'infectiosité des virus libres et la viabilité des cellules infectées présents dans l'échantillon doivent être absolument préservées. De

même, pour la recherche de composants viraux in situ dans un échantillon cellulaire, il faut préserver la structure et la morphologie des cellules présentes. La congélation d'un échantillon pour le diagnostic direct ne doit donc pas être systématique mais au contraire mûrement réfléchie en fonction de la méthodologie qui lui sera appliquée. En revanche, la détection d'un antigène viral circulant dans le sérum exige moins de précautions car cet examen est très proche techniquement du diagnostic sérologique. En cas de doute sur la pratique et le transport d'un prélèvement, la meilleure solution est de contacter le laboratoire de virologie qui effectue l'examen. Les résultats du diagnostic direct sont relativement faciles à interpréter puisqu'un résultat positif indique en général la présence d'une infection virale productive. Cependant, ces résultats sont grandement influencés par la sensibilité et la spécificité de la technique de détection utilisée. En revanche, l'état physiologique ou pathologique du sujet infecté modifie assez peu cette interprétation.

Techniques diagnostiques

Techniques de diagnostic direct

Elles sont très variées.

La détection des particules virales par observation en microscopie électronique est peu utilisée car elle nécessite un appareillage lourd et des échantillons très riches en virions. Elle est encore indiquée dans l'examen des selles au cours des gastroentérites virales, du liquide vésiculaire dans les éruptions vésiculeuses et, d'une façon générale, d'un prélèvement au cours d'une infection d'allure virale sans élément d'orientation et/ou sans positivité des autres tests diagnostiques.

La détection des particules virales infectieuses repose sur l'isolement du virus en culture cellulaire. Cette méthode de référence comporte de nombreuses exigences : expérience des cultures cellulaires, laboratoire bien équipé et protégé, règles de sécurité strictes, durée de culture souvent longue. Elle comporte aussi des limitations : permissivité d'une culture cellulaire donnée en général restreinte à quelques virus, caractère peu ou non cultivable de certains virus, difficulté à détecter la multiplication virale. Il est donc essentiel de disposer d'éléments d'orientation pour choisir le meilleur support cellulaire et établir la meilleure stratégie de surveillance de la culture : recherche d'un effet cytopathique en microscopie optique, recherche d'une protéine virale par une réaction immunologique ou par son activité enzymatique, recherche d'un acide nucléique viral par hybridation ou amplification génique (PCR : *polymerase chain reaction*). La réussite de l'isolement dépend aussi de la précocité du prélèvement au cours de l'infection qui conditionne en grande partie la richesse en particules infectieuses.

La détection des protéines virales se fait grâce à leurs propriétés antigéniques, en utilisant des anticorps de référence. La révélation de la réaction antigène-anticorps se fait le plus souvent par une technique immunoenzymatique, le support étant le puits d'une microplaque, une membrane ou des cellules fixées. Cette approche a été largement validée dans de nombreux domaines comme, par exemple, la détection de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (VHB) dans le sérum ou la détection de l'antigène pp65 du cytomégalovirus (CMV) dans le noyau des polynucléaires circulants. Elle impose néanmoins une orientation diagnostique préalable très précise et ne permet pas l'isolement du virus.

La détection des acides nucléiques viraux, effectuée initialement avec les seules techniques d'hybridation moléculaire, a bénéficié de l'essor de l'amplification génique (PCR). Cette technique est très spécifique car les amorces utilisées pour l'amplification de l'ADN sont strictement complémentaires de l'acide nucléique viral cible. Elle est aussi très sensible du fait du mode exponentiel de production des produits amplifiés. Il faut aussi connaître ses limites. On observe des résultats faussement négatifs quand les acides nucléiques extraits de l'échantillon sont de mauvaise qualité, leur quantité trop faible ou leur séquence génétique trop différente de celle des virus de référence utilisée pour établir la séquence des amorces. Inversement, on observe des résultats faussement positifs, en particulier quand la PCR est contaminée par les produits amplifiés d'une réaction précédente.

Techniques de diagnostic indirect

Elles ont pour but de détecter et titrer les anticorps dans un fluide biologique et sont beaucoup moins variées.

Les réactions de neutralisation, de fixation du complément, d'inhibition de l'hémagglutination sont peu utilisées actuellement. Si la réaction d'immunofluorescence conserve encore quelques indications précises, **les réactions immunoenzymatiques, en particulier la technique *enzyme linked immunosorbent-assay* (Elisa), sont utilisées dans la majorité des cas**. Ces techniques sont souvent automatisées en ce qui concerne leur exécution et la lecture des résultats, ce qui leur assure une bonne reproductibilité et une bonne sensibilité. Cependant, on observe des résultats faussement positifs dus à des réactions antigéniques croisées ou à la réactivité de certains sérums humains vis-à-vis de produits contaminant les préparations d'antigène.

Des techniques de confirmation, telles que le *western blot*, permettent de rechercher les anticorps dirigés spécifiquement contre certains antigènes viraux. Alors que l'Elisa évalue en général la réactivité globale des immunoglobulines (Ig) contre un virus donné, la réactivité sélective contre un antigène précis permet de définir des critères de positivité non ambigus. L'exemple le plus caractéristique est le *western blot* utilisé pour la confirmation du diagnostic de l'infection à VIH.

La détection des anticorps dans un seul prélèvement de sérum est suffisante pour affirmer, selon le cas, l'existence d'une infection ancienne guérie ou d'une infection persistante. Le titre des anticorps sur ce sérum ne peut en aucun cas traduire le caractère récent ou ancien de l'infection car ce titre dépend essentiellement de la qualité de la réponse immune de l'individu. La présence d'IgM est classiquement synonyme d'une infection récente mais on sait maintenant que les IgM réapparaissent au cours de l'évolution de nombreuses infections chroniques. La mesure de l'avidité des anticorps est une approche actuellement en développement : elle est fondée sur la constatation que l'affinité des anticorps augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne du moment de la primo-infection. **En pratique, l'argument sérologique le moins contestable en faveur d'une infection récente est la mise en évidence d'une séroconversion grâce à l'analyse de deux sérums consécutifs, le premier étant séronégatif et le second séropositif par la même technique**. Une ascension significative du titre des anticorps observée sur deux sérums consécutifs a classiquement la même signification, mais cette élévation correspond parfois à une réponse immune anamnestique chez un sujet anciennement infecté.

Stratégies diagnostiques

Les différentes composantes du diagnostic virologique sont nombreuses et souvent redondantes. Du fait de leur coût en réactifs et en temps de travail, il faut les associer rationnellement pour définir des stratégies adaptées au virus suspecté, à la question clinique posée, à la situation physiologique de la personne infectée et aux budgets disponibles :

– **pour les donneurs de sang ou d'organes**, le but des examens virologiques est de dépister les rares cas d'infection virale méconnue et d'exclure les dons correspondants afin de prévenir la transmission d'une infection virale au receveur. Cette démarche de qualification du don est à distinguer du diagnostic virologique au sens propre car sa priorité est un dépistage très sensible, rapide et facile plutôt qu'une caractérisation spécifique de l'infection. La qualification des dons s'est appuyée jusqu'à présent avec succès sur les techniques sérologiques, mais les exigences sécuritaires de plus en plus élevées font maintenant envisager le recours additionnel à des techniques de PCR ;

– **pour le diagnostic d'une primo-infection**, le diagnostic direct apparaît le plus souvent comme le meilleur choix car la séroconversion est souvent décalée par rapport à la phase aiguë de l'infection. L'orientation diagnostique permet de définir la méthode directe la plus adaptée. Pour certains virus comme le virus Epstein-Barr, le profil de réactivité sérologique est d'emblée très informatif alors que le diagnostic direct est très difficile. D'une façon générale, la recherche d'une séroconversion garde sa valeur pour pallier un échec du diagnostic direct ou confirmer ses résultats ;

– **pour le diagnostic d'une infection ancienne guérie ou celui d'une infection chronique**, le diagnostic sérologique est bien adapté et l'examen d'un seul prélèvement est en général suffisant. Dans les situations où il faut trancher entre guérison et persistance, le recours au diagnostic direct (isolement du virus, recherche d'antigènes ou d'acides nucléiques) s'impose. Une autre question est la réactivation d'une infection virale latente : là encore, la sérologie a peu de valeur et c'est l'approche directe, éventuellement renforcée par une technique quantitative, qui doit être privilégiée.

Suivi des infections virales diagnostiquées

Le diagnostic d'une infection virale évolutive n'est pas toujours suffisant pour décider d'un traitement ou étudier cette infection en termes d'évolution et de transmission. Les critères habituellement pris en compte étaient les éléments cliniques et les données des autres explorations biologiques. Actuellement, les laboratoires de virologie sont à même de fournir des données complémentaires permettant le suivi de l'infection après l'étape diagnostique :

– **la quantification de la charge virale** est devenue un élément essentiel dans le suivi de

l'infection à VIH, à la fois pour affiner le pronostic, poser l'indication d'un traitement antirétroviral et vérifier son efficacité. Ce paramètre est aussi corrélé au risque de transmission du virus à partir d'un sujet infecté, en particulier lors d'un accident d'exposition au sang ou d'une grossesse. La quantification virale est aussi utilisée dans les infections par le VHB et celui de l'hépatite C (VHC). Il est probable que son utilisation sera élargie à d'autres infections virales chroniques pour lesquelles un pronostic doit être défini ou un traitement envisagé. Les techniques de quantification sont directement dérivées des techniques de diagnostic direct et l'amplification génique est largement mise à contribution. Cette quantification peut concerner des compartiments différents de l'organisme, par exemple l'ARN viral plasmatique et l'ADN complémentaire de cet ARN intégré au génome cellulaire dans le cas de l'infection à VIH. L'évolution de la charge virale n'est pas forcément équivalente dans les deux compartiments et leur comparaison peut être également utile au suivi ;

– le développement de la chimiothérapie antivirale s'est associé inéluctablement à l'émergence de la **résistance aux antiviraux**, et cette question particulière est maintenant prise en compte tant pour le suivi des personnes traitées que pour le développement de nouvelles molécules. **La résistance aux antiviraux est détectée par la mesure de la réplication virale en présence de diverses concentrations de l'antiviral**, mais cette approche impose que le virus en cause ait été isolé au préalable. Une approche moléculaire plus rapide est actuellement en développement : elle a pour but de détecter, dans les gènes cibles des antiviraux, des mutations qui ont été associées de façon répétée à un phénotype de résistance. Cette stratégie a été appliquée aux infections à VIH, VHB et VHC ;

– les mécanismes de transmission interhumaine sont étudiés grâce à la caractérisation moléculaire des virus qui permet, en comparant les virus de la personne infectée et du sujet source potentielle, de détecter une filiation ou au contraire une absence de parenté ;

– l'analyse moléculaire est aussi utile pour la classification des virus et l'analyse épidémiologique des infections au sein de différentes populations. Cependant, cette caractérisation moléculaire ne doit en aucun cas être considérée comme une analyse de première intention et se substituer aux procédures plus simples du diagnostic direct.

Conclusion

Les progrès du diagnostic virologique ont permis, au cours des dernières années, de détecter de nombreux virus pathogènes et de préciser l'évolution des infections associées. La contrepartie est une complexité accrue des examens virologiques et des résultats obtenus. Cette complexité ne restera un progrès que si la pratique des examens est gérée de façon rationnelle et consensuelle, la stratégie diagnostique adaptée à la question posée et les résultats correctement confrontés aux autres données cliniques et biologiques. Plus que jamais, l'étude des infections virales humaines nécessite une collaboration étroite entre cliniciens et virologistes.

Remerciements : L'auteur remercie Mademoiselle Virginie Rubi pour la mise en forme du manuscrit.

Henri Agut : Professeur,
laboratoire de virologie du CERVI, UPRES EA 2387, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Agut. Aide du laboratoire de virologie en maladies infectieuses.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0820, 2000, 3 p

Références

[1] Agut H. Classification et mode de transmission des virus humains. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses, 8-000-C-10, 1996 : 1-6

[2] Brun-Vézinet F, Dormont J. Mesure de la charge virale dans le suivi des patients atteints par le VIH. Méthodes et indications. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 1-47

[3] Fillet AM, Agut H. Diagnostic virologique. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses, 8-040-A-10, 1997 : 1-7

[4] Garbarg-Chenon A. Quantification des génomes viraux. In : Seigneurin JM, Morand P éd. Virologie moléculaire médicale. Paris : Lavoisier Techniques et Documentation, 1997 : 67-74

[5] Maréchal V, Dehée A, Nicolas JC. Marqueurs de réplication et physiopathologie des infections virales. *Virologie* 1997 ; 1 (suppl) : S11-S19

[6] Wattré P. La biologie moléculaire au service de la virologie médicale quotidienne. 1. Principes méthodologiques. *Ann Biol Clin* 1997 ; 55 : 25-31

[7] Wattré P. La biologie moléculaire au service de la virologie médicale quotidienne. 2. Application au diagnostic virologique. *Ann Biol Clin* 1997 ; 55 : 81-91

Choix d'un antibiotique

F Bricaire

Si chaque prescripteur justifiait, comme il se doit, l'indication d'une antibiothérapie et son choix de façon constante et rigoureuse, les retombées positives en seraient majeures, tant en termes d'efficacité pour le malade et de respect de l'écologie microbienne qu'en termes d'économie de la santé.

© Elsevier, Paris.

Introduction

En pratique médicale, les prescriptions antibiotiques sont parmi les plus usuelles. Cette grande fréquence impose d'autant plus de prudence que les conséquences de cette prescription sont importantes : toute antibiothérapie se doit d'abord d'être efficace. Pour ce faire, elle doit être ciblée. Le succès est d'autant plus impératif que l'infection risque d'être sévère. Elle doit aussi respecter au mieux l'écologie bactérienne. Cette notion peut paraître accessoire, elle ne l'est pas : toute prescription inadaptée participe à une pression de sélection sur des germes, qui réduit potentiellement l'efficacité des molécules antibiotiques. Si un antihypertenseur garde ses propriétés, quelles que soient ses modalités de prescription, il n'en est pas de même pour l'antibiotique. C'est la raison pour laquelle toute antibiothérapie doit être raisonnée et justifiée. En toutes circonstances cette démarche intellectuelle est à la fois possible et impérative.

Éléments de choix d'une antibiothérapie

La justification

Trois ordres d'éléments soutiennent la justification d'une antibiothérapie, soit trois réponses à trois questions *(tableau I)* :

– quel est le site infecté ?

– quel est ou quels sont les germes responsables de l'infection ?

– sur quel terrain survient cette infection ?

À la **première question**, il est le plus souvent aisé de répondre : un interrogatoire et un examen clinique permettront de déterminer le site concerné : respiratoire, urinaire, osseux... Un syndrome septicémique constitue en lui-même un site concernant l'ensemble de l'organisme.

Tableau I. –

Questions	Éléments pour la réponse	Connaissance antibiotique
Site(s)	Interrogatoire Examen clinique	Cinétique
Germe(s)	Site → germe Raisonnement probabiliste	Spectre
Terrain(s)	Interrogatoire Examens biologiques	Tolérance

Il est plus difficile de répondre à la **deuxième question**. Le ou les germes responsables doivent cependant être toujours évoqués et ceci est toujours possible. L'isolement d'un germe par un prélèvement souvent souhaité est loin d'être une nécessité. La connaissance du site infecté suffit à déterminer en corollaire le germe avec une quasi-certitude (streptocoque pour une angine, *Escherichia coli* pour une première infection urinaire). Un raisonnement probabiliste permet, grâce à des connaissances théoriques, de déterminer les germes que l'on peut craindre : pneumocoque, *Haemophilus*, germes atypiques dans une pneumopathie.

Pour la troisième question les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, voire quelques précisions biologiques suffisent à déterminer les caractéristiques dites de terrain.

À ces trois interrogations correspondent trois ordres de connaissances pour le praticien, concernant les caractéristiques des antibiotiques, ou plus précisément les diverses familles d'antibiotiques.

- Cinétique pour le site : l'antibiotique doit à l'évidence aller au mieux sur le site que l'on souhaite atteindre.
- Bactériologique : par la connaissance des spectres d'activité pour le ou les germes.
- Tolérance : pour l'adaptation au terrain, c'est-à-dire une connaissance des effets indésirables.

Ce n'est qu'en ayant répondu à ces trois critères que pourront être raisonnablement retenues une ou plusieurs molécules répondant aux exigences souhaitées.

Le coût

Interviendra alors éventuellement un quatrième critère, non négligeable : le coût. À qualité égale, sera retenue, à l'évidence, la molécule la moins onéreuse.

Cette exigence devant toute prescription est d'autant plus impérative que si une adaptation secondaire de l'antibiothérapie devient nécessaire (nouvel élément clinique, précision du laboratoire de microbiologie, fait nouveau témoignant d'un effet indésirable), le même raisonnement devra être fait, permettant un nouveau choix également judicieux.

Dans l'hypothèse où il n'est pas possible de répondre aux critères de la deuxième question surtout, parfois de la première, cela veut dire, soit qu'il n'y a pas justification à une prescription antibiotique, soit que des précisions doivent être attendues pour qu'une décision soit prise. Ainsi ne doit-on plus entendre ces termes de prescription à l'aveugle, de « couverture », sans autre argumentaire.

Par delà ces notions, entrant d'abord dans la prescription d'une monothérapie, circonstance la plus fréquente, le même raisonnement doit être conduit pour chacun des partenaires lorsqu'une association apparaît nécessaire.

© Elsevier, Paris

Rappelons qu'une association est nécessaire dans trois circonstances :

– pour assurer certainement une bactéricidie lorsque l'infection est jugée sévère : par la localisation de celle-ci (endocardite), lorsque le germe est estimé virulent (staphylocoque), lorsque le terrain est déficient (immunodéprimé) ;

– pour diminuer le risque d'émergence de mutants résistants : c'est le cas pour certaines infections à germes connus comme hautement résistants ou avec certaines familles d'antibiotiques, sélectionnant aisément des mutants (rifampicine, fosfomycine, fluoroquinolone...) ;

– pour élargir le spectre d'activité lorsque, compte tenu des germes suspectés, il n'est pas possible de trouver un seul antibiotique actif répondant aux critères souhaités.

Dans ces circonstances, chacun des associés doit être analysé selon les mêmes critères de choix. Il importe que l'association soit active, si possible synergique sur les germes à combattre, et soit présente en même temps sur le site infecté. La certitude de bien remplir ces conditions amène parfois à devoir choisir trois molécules actives.

C'est de ce raisonnement, en pratique vite conduit, que naît la nécessaire bonne pratique de la prescription antibiotique.

François Bricaire : Professeur des Universités, praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Bricaire. Choix d'un antibiotique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0830, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Bricaire F. Pourquoi une association antibiotique ? *Reanim Urg* 1997 ; 6 (n° 4 spécial) : 3S-8S

Moyens de défense anti-infectieux. Relation hôte-parasite

F Bricaire

L'agression par les agents infectieux à laquelle l'organisme est soumis implique la mise en place constante de moyens de défense adaptés, d'importance variable selon les nécessités. Cette relation entre l'hôte et l'agent infectieux régit l'expression de tous les tableaux exprimant les pathologies infectieuses. Elle permet de mieux guider les moyens à mettre en œuvre pour lutter contre les maladies infectieuses.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Toute pathologie infectieuse correspond à une agression par un agent pathogène, dit parasite, auquel l'organisme doit réagir par la mise en œuvre de ses moyens de défense. C'est la relation hôte-parasite, dont l'issue peut se solder de façon variable, soit, le plus souvent, vers une guérison de l'agressé, soit par une évolution défavorable témoignant de la victoire de l'agresseur.

L'ensemble des mécanismes qui président à cette relation antagoniste permet de comprendre l'ensemble des faits observables dans l'évolution des maladies infectieuses.

Parasite

Qu'il s'agisse d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite au sens parasitologique du terme, le parasite, une fois dans l'organisme, va chercher à survivre et se développer. La puissance de son agressivité s'exprime dans ce qu'il est convenu d'appeler la virulence. La virulence recouvre un ensemble de caractéristiques de l'agent agresseur diversement associées. Elles font d'un parasite un pathogène potentiellement plus ou moins sévère : dans la virulence, entrent des caractéristiques anatomiques du parasite, la capacité plus ou moins rapide de sa multiplication, sa capacité à posséder des toxines, des exotoxines ou des endotoxines, et à provoquer la libération de substances néfastes pour l'hôte.

Hôte

Il réagit par la mise en place de ses facteurs de défense. Nous ne les décrirons pas ici. Disons seulement que ceux-ci sont schématiquement d'abord non spécifiques, c'est-à-dire actifs sur plusieurs types de pathogènes. Ils sont ensuite spécifiques, c'est-à-dire adaptés à l'agresseur. Il faut un délai pour que ces derniers se mettent en place de façon efficace. Dans chacun de ces deux systèmes, il existe des moyens de type humoral et des moyens de type cellulaire. Ainsi, parmi les défenses humorales non spécifiques on peut citer des cytokines, l'interféron..., et pour les défenses spécifiques, la création des anticorps. Les moyens de défense cellulaire non spécifiques sont essentiellement représentés par la phagocytose et ce qui touche à la réaction inflammatoire, les moyens spécifiques plus complexes sont représentés par des phénomènes induits par des cellules immunocompétentes dont une expression est l'hypersensibilité retardée.

Ces différents éléments agissent de façon conjointe et si possible harmonieuse : l'immunité cellulaire ne fonctionne convenablement qu'avec l'appui de l'immunité humorale et réciproquement.

Relation hôte-parasite

Ainsi, selon l'état d'équilibre entre le parasite et son hôte, on pourra constater un certain nombre de situations spontanées exprimant la relation hôte-parasite.

Situation de porteur sain

Dans cette situation, la pathogénie n'exprime pas sa virulence ou reste inhibée par l'hôte.

Aucune pathologie n'émerge, mais un risque de transmission à autrui peut exister. Cet autrui, lui, pourra exprimer cette relation différemment et être soumis à une pathologie.

Situation de porteur asymptomatique

Dans cette situation le germe est partiellement contrôlé par l'hôte.

L'expression clinique n'existe pas. Pourtant, pour quelques pathogènes, des lésions peuvent se développer : elles s'exprimeront éventuellement plus tardivement (exemple : infection à virus VHC).

Expression clinique d'une maladie

C'est la troisième possibilité : l'incubation correspond alors au temps nécessaire pour que le pathogène se soit suffisamment installé, multiplié, pour qu'il déclenche des symptômes sur un organisme qui se laisse initialement déborder. C'est au moment où les moyens de défense seront devenus efficaces que l'évolution se fera vers la guérison. Dans l'hypothèse inverse, l'évolution sera plus ou moins rapidement défavorable.

Toutes les transitions possibles peuvent exister dans ce schéma.

Des situations sont susceptibles de **perturber l'équilibre en faveur du parasite**. Ainsi, tous les déficits immunitaires congénitaux (de l'immunité humorale et/ou cellulaire), les déficits acquis naturellement (cancer, collagénose, diabète) ou artificiellement (corticothérapie, traitement immunosuppresseur) sont susceptibles de créer un état d'immunodépression plus ou moins sévère.

© Elsevier, Paris

Cet équilibre peut aussi être modifié artificiellement, cette fois en faveur de l'hôte et de façon différente :

– soit préventivement par la vaccination : l'acquisition d'une immunité spécifique permettra une action immédiatement efficace contre le parasite s'il vient à infecter l'organisme ;

– soit à titre curatif, par l'utilisation moins de l'apport de moyens de défense comme les gammaglobulines par exemple, que par l'utilisation d'anti-infectieux : antibiotiques surtout, antiviraux, antiparasitaires ou antifungiques.

Leur emploi, à condition d'être bien choisis, permet, en agressant le parasite, d'aider les moyens naturels de défense de l'hôte. De même, un geste chirurgical retirant un foyer infecté œuvre dans ce sens. Mais il importe d'insister sur un fait important : une guérison complète n'est le plus souvent possible que grâce à l'existence de possibilités immunitaires de l'hôte. Les meilleurs anti-infectieux peuvent souvent ne permettre qu'une amélioration, une guérison apparente, une stérilisation incomplète. Le sida a permis de bien démontrer ces données. La baisse de l'immunité progressive permet de voir resurgir des agents opportunistes jusque-là contrôlés par l'immunité des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Un traitement spécifique permet en règle de contrôler l'infection, mais le plus souvent le risque de rechute persiste et justifie le traitement d'entretien (ou de prophylaxie secondaire). Seule une remontée de l'immunité, assurée par une thérapeutique antirétrovirale efficace, peut assurer une régression de ce risque de résurgence infectieuse.

Conclusion

La relation hôte-parasite régit donc l'ensemble de la pathologie infectieuse, dans toutes ses modalités, spontanées ou modifiées par des facteurs extérieurs naturels ou non. Sa compréhension peut aider à la prise en charge des problèmes d'infectiologie quotidiens en pratique courante.

François Bricaire : Professeur des Universités, praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Bricaire. Moyens de défense anti-infectieux. Relation hôte-parasite.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0810, 1998, 2 p

Abcès du cerveau

AM Korinek

D'origine variée, les abcès du cerveau bénéficient aujourd'hui d'un diagnostic plus aisé grâce à l'imagerie moderne. Plus difficile, en revanche, est la mise en évidence de l'agent infectieux responsable, élément pourtant essentiel pour le choix d'anti-infectieux les plus spécifiques. La bonne pénétration dans le parenchyme cérébral de ces anti-infectieux est une condition pharmacocinétique d'importance essentielle. Elle limite la gamme des molécules utilisables.

© Elsevier, Paris.

Introduction

L'abcès cérébral, en France, est une pathologie qui est devenue rare, sans doute du fait d'une meilleure prise en charge des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) et stomatologiques. Son pronostic a complètement changé, avec une mortalité se situant actuellement entre 5 et 10 %. Ceci est dû principalement à un diagnostic plus précoce et plus facile depuis la généralisation du scanner cérébral, à une meilleure connaissance des germes responsables et de la diffusion des antibiotiques dans le parenchyme cérébral, à des indications chirurgicales plus sélectives grâce à l'apport de la chirurgie stéréotaxique.

Quand faut-il penser au diagnostic ?

Il s'agit d'un diagnostic difficile, car les signes cliniques d'appel sont aspécifiques. Les antécédents du patient sont à rechercher soigneusement car ils pourront orienter vers le diagnostic.

Signes cliniques d'appel [2, 5, 7]

Les **signes cliniques** les plus fréquents traduisent l'hypertension intracrânienne : plus de 75 % des patients se plaignent de céphalées uni- ou bilatérales, banales, 50 % ont des nausées et des vomissements, 30 % des crises convulsives généralisées. Des troubles de la conscience, allant de l'obnubilation au coma, sont présents chez 50 % des malades. L'œdème papillaire au fond d'œil n'est présent que dans 20 % des cas.

Les **signes de localisation neurologique** ne sont retrouvés que chez 50 % des patients. Ils dépendent du site de la lésion : hémiparésie, hémiplégie, aphasie, hémianopsie dans les abcès frontaux ou temporaux, nystagmus, ataxie dans les abcès cérébelleux. Dans les cas les plus caractéristiques, l'installation des signes neurologiques et leur aggravation sont rapides (heures ou jours).

Les **signes infectieux** sont inconstants : la fièvre n'est présente que chez 50 % des patients et est le plus souvent modérée (38 à 38,5 °C). L'hyperleucocytose est inconstante (60 % des cas) et peu importante (seuls 10 % des malades ont plus de 20 000 leucocytes/mm^3). La vitesse de sédimentation est habituellement modérément accélérée. Chez 60 % des patients, des signes en rapport avec la porte d'entrée sont encore présents. La ponction lombaire est contre-indiquée, car elle est peu contributive et dangereuse (risque d'engagement cérébral).

Contexte étiologique

Les suppurations chroniques d'origine ORL sont l'étiologie la plus fréquente, rendant compte de 30 à 60 % des abcès cérébraux spontanés de l'adulte non immunodéprimé [5, 6, 7]. Le foyer infectieux primitif est une sinusite frontale, frontoethmoïdale ou sphénoïdale, ou une otite chronique avec mastoïdite. Les infections buccodentaires peuvent aussi être responsables d'abcès cérébraux. La localisation intracérébrale dépend largement du foyer infectieux responsable. Les sinusites frontoethmoïdales et les infections dentaires provoquent des abcès du lobe frontal, les sinusites sphénoïdales des abcès frontaux ou temporaux, et les infections otitiques et mastoïdiennes des abcès temporaux ou cérébelleux. Les abcès par contiguïté sont, dans la plupart des cas, solitaires. La recherche de ces étiologies fait partie du bilan standard devant tout abcès cérébral : radiographie des sinus, ou mieux, scanner centré sur les sinus, examen ORL approfondi, panoramique dentaire et examen stomatologique.

Beaucoup plus rarement, des signes évocateurs surviennent chez un patient ayant subi plusieurs semaines auparavant une intervention neurochirurgicale, ou ayant eu un traumatisme crânien avec plaie craniocérébrale. On constate la réapparition de signes neurologiques dans un contexte fébrile. La localisation de l'abcès dépend du site de la plaie opératoire ou traumatique.

Bien différents sont les abcès métastatiques. Ils se rencontrent dans trois circonstances : chez les sujets porteurs de cardiopathies congénitales avec shunt droite-gauche (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux), plus rarement au cours des endocardites, enfin, au cours des infections profondes (abcès abdominopelviens, abcès du poumon, dilatation des bronches, empyèmes pleuraux). Ces abcès sont souvent multiples, avec des localisations profondes. Leur mortalité reste élevée en raison du terrain sur lequel ils surviennent et de leur multiplicité. Le bilan étiologique ne pose habituellement pas de problème, le foyer primitif étant souvent au premier plan. Les hémocultures sont indispensables car elles permettent d'isoler le germe responsable.

Au cours du sida, l'atteinte neurologique est extrêmement fréquente [3]. Des troubles neurologiques d'installation brutale, chez un patient séropositif, doivent faire évoquer en priorité le diagnostic d'abcès et faire pratiquer immédiatement un scanner cérébral. S'il existe une ou plusieurs images évocatrices d'abcès, il s'agit, a priori, d'une toxoplasmose cérébrale, qui est la plus fréquente des infections opportunistes du système nerveux central. Les examens sérologiques ne sont pas contributifs, et en pratique, chez ces patients, toute lésion focalisée cérébrale justifie la mise en route d'un traitement antitoxoplasmique d'épreuve. Les lymphomes cérébraux, les abcès à *Mycobacterium tuberculosis*, à mycobactéries atypiques ou à cryptocoques peuvent donner des images tomodensitométriques ressemblant à un abcès

© Elsevier, Paris

1 *Scanner cérébral sans (A) et avec injection de produit de contraste (temps précoce [B] et temps tardif [C]), au cours d'un abcès cérébral à Fusobacterium nucleatum à point de départ sinusien, chez un adulte non immunodéprimé de 50 ans. Noter la prise de contraste annulaire et régulière lors de l'injection de produit de contraste, bien visible au temps tardif, et l'effet de masse sur les ventricules cérébraux.*

cérébral. Leur diagnostic repose sur la biopsie cérébrale, réalisée après échec du test thérapeutique antitoxoplasmique.

Toutefois, dans 10 à 25 % des cas d'abcès cérébral, aucune étiologie n'est retrouvée.

Examens complémentaires à prescrire

Le diagnostic d'abcès cérébral repose sur le scanner, effectué sans et avec injection de produit de contraste. Il retrouve une image arrondie, hypodense, avec effet de masse. Lors de l'injection de produit de contraste, apparaît l'image en « cocarde » typique : hypodensité au centre (c'est le pus), prise de contraste intense, annulaire, régulière autour (c'est la coque), et hypodensité en périphérie (c'est l'œdème cérébral) *(fig 1)*. Il permet, par ailleurs, de rechercher l'étiologie de l'abcès en pratiquant des clichés centrés sur les sinus ou les rochers.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est parfois plus performante que le scanner pour détecter des abcès au stade initial de « cérébrite », pour localiser les abcès de la fosse postérieure, pour dénombrer des abcès multiples et pour apprécier le volume de l'œdème cérébral adjacent. Cet examen n'est pratiqué qu'en complément du scanner. Toutefois, dans certains cas, l'aspect à l'IRM permet d'orienter fortement le diagnostic en montrant un halo hypodense, caractéristique de la coque de l'abcès.

La radiographie standard du crâne n'a pas d'indication, en dehors de la mise en évidence d'une sinusite, beaucoup mieux explorée par le scanner.

En revanche, l'électroencéphalogramme reste un examen important de dépistage. Il est anormal dans plus de 90 % des cas. Il peut même permettre d'évoquer le diagnostic en montrant un aspect pseudopériodique, un foyer d'ondes lentes de haute amplitude, contrastant avec les anomalies habituelles des autres processus expansifs. Il est par ailleurs indispensable pour détecter des crises convulsives infracliniques, car les suppurations intracrâniennes sont des lésions très épileptogènes.

Diagnostics à éliminer

Si le scanner et l'IRM sont des examens très sensibles pour le diagnostic d'abcès cérébral, ils ne sont pas aussi spécifiques. Les tumeurs malignes cérébrales (gliomes, métastases), surtout lorsqu'elles sont nécrosées au centre, et les lésions de nécrose postradique, peuvent donner les mêmes images en « cocarde » que les abcès cérébraux. Toutefois, la prise de contraste annulaire est plus dense et surtout plus irrégulière. Le diagnostic d'abcès postopératoire, de même, peut être très difficile à poser au milieu des remaniements de la zone opératoire.

Dans tous les cas, ce type de diagnostic impose le transfert immédiat du patient en service de neurochirurgie.

Attitude thérapeutique en service de neurochirurgie

Le traitement est médicochirurgical [4]. La ponction-biopsie stéréotaxique est pratiquée d'emblée pour affirmer le diagnostic, isoler les germes responsables et décomprimer le cerveau lorsque l'effet de masse est important. Il s'agit d'un geste simple, pratiqué sous anesthésie locale, et qui peut être renouvelé lorsque l'état du patient ne s'améliore pas rapidement.

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie de longue durée, avec des antibiotiques actifs sur les germes habituellement isolés (germes anaérobies de la flore ORL, streptocoques), et diffusant bien dans le parenchyme cérébral [1, 4] *(tableau I)*. Le traitement des abcès par contiguïté repose sur le métronidazole ou le thiamphénicol, associés à la pénicilline à fortes doses. La clindamycine, qui possède un spectre adapté et une bonne diffusion parenchymateuse, est une alternative. Dans les abcès métastatiques ou postopératoires, les quinolones (péfloxacine), le cotrimoxazole, la rifampicine et l'acide fusidique sont utilisés, en fonction de l'antibiogramme de la bactérie responsable (staphylocoques ou bacilles à Gram négatif).

Les antibiotiques sont administrés à fortes doses pour assurer une diffusion parenchymateuse optimale, par voie parentérale, pendant 15 jours avec relais oral ensuite pour les antibiotiques ayant une bonne biodisponibilité. Un traitement anticonvulsivant est systématiquement prescrit. Les corticoïdes ont des indications très réduites car ils empêcheraient la formation de la coque. Ils ne sont utilisés qu'à la phase aiguë, pendant quelques jours, pour diminuer l'œdème cérébral.

Tableau I. – Diffusion des antibiotiques dans le parenchyme cérébral et le pus des abcès cérébraux [1].

Antibiotiques	*Pénétration dans*	
	Tissu cérébral	*Pus de l'abcès*
Pénicilline G	*< 10 %*	*< 10 %*
Ampicilline	*< 10 %*	*< 10 %*
Cloxacilline	*?*	*< 10 %*
Moxalactam	*?*	*10 à 30 %*
Vancomycine	*?*	*> 30 %*
Gentamycine	*?*	*< 10 %*
Phénicolés	*> 30 %*	*10 à 30 %*
Cyclines, macrolides	*< 10 %*	*?*
Lincosamides	*?*	*> 30 %*
Nitro-imidazolés	*?*	*> 30 %*
Acide fusidique	*?*	*> 30 %*
Cotrimoxazole	*?*	*10 à 30 %*
Péfloxacine	*> 30 %*	*?*

Rôle du médecin traitant

La mise en route du traitement et la surveillance du patient pendant les 2 premières semaines ne se conçoivent qu'en milieu neurochirurgical. Le scanner sera répété de façon au moins hebdomadaire, pour juger de l'opportunité d'une nouvelle ponction de l'abcès en fonction de l'évolution clinique et radiologique. Dans la majorité des cas, l'amélioration est rapide après l'évacuation du pus. La mortalité des abcès cérébraux est directement corrélée à l'état de conscience au moment du diagnostic : de 0 à 5 % pour les patients arrivés en grade I ou II, elle atteint 30 à 40 % pour les patients en grade III et 80 % pour les patients en grade IV (coma profond). Elle est due, le plus souvent, à un engagement cérébral ou à la rupture intraventriculaire de l'abcès. Elle survient généralement précocement au cours de l'évolution.

Surveillance du traitement

Le traitement antibiotique est poursuivi à la sortie, par voie orale, pour une durée d'au moins 3, voire 6 mois [5]. En fonction des antibiotiques prescrits, il convient de rechercher systématiquement des signes d'intolérance ou de toxicité : neutropénie au thiamphénicol (numération formule sanguine [NFS] toutes les semaines), arthralgies aux quinolones, colite pseudomembraneuse à la clindamycine, intolérance digestive ou anomalies du bilan hépatique avec la rifampicine ou l'acide fusidique. Le traitement antiépileptique est continué tout au long de l'évolution. Cinquante pour cent des patients peuvent présenter des crises d'épilepsie résiduelles dues à des cicatrices cérébrales.

Surveillance de l'évolution

Elle se fait sur la régression des signes neurologiques et la disparition des signes infectieux (surveillance de la température, de la NFS, de la vitesse de sédimentation). Un scanner tous les mois permet de juger de la diminution de l'abcès, des images scanographiques pouvant persister au-delà du sixième mois, pour ne régresser que lentement, alors même que l'antibiothérapie est arrêtée. Les séquelles neurologiques touchent 30 à 50 % des malades. Elles sont souvent mineures, mais 15 à 20 % des patients conservent des lésions invalidantes.

Conclusion

Le médecin traitant a un rôle central à jouer dans les suppurations intracrâniennes : en premier lieu, dans la prévention de ces lésions, par le diagnostic et le traitement actif des infections responsables (sinusites et otites chroniques, mastoïdites, abcès dentaires) ; ensuite, dans le diagnostic, en sachant prescrire un scanner rapidement en cas de signes de localisation neurologique chez un patient fébrile ou ayant un terrain prédisposé (cardiopathie congénitale, dilatation des bronches) ; enfin, dans le suivi du traitement médical, qui est fort long, en adaptant au mieux les anticonvulsivants, en surveillant l'éventuelle toxicité des antibiotiques prescrits, en s'assurant de l'observance du traitement par le patient et enfin, en contrôlant l'évolution des lésions par le suivi scanographique mensuel au cours des premiers mois.

Anne-Marie Korinek : Praticien hospitalier,
département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, service du Pr Coriat, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : AM Korinek. Abcès du cerveau.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1000, 1999, 3 p

Références

[1] Decazes JM, Vodant-Modai P. Concentrations des antibiotiques dans le cerveau humain : applications au traitement des abcès cérébraux. *Med Mal Infect* 1988 ; 18 : 885-892

[2] Kaplan K. Brain abscess. *Med Clin North Am* 1985 ; 69 : 345-360

[3] Katlama C. Sida et urgences. *Rean Soins Intens Med Urg* 1994 ; 10 : 313-321

[4] Korinek AM, Bismuth R, Cornu P. Attitude face aux abcès cérébraux de l'adulte non immunodéprimé en 1996. *Lettre Infectiol* 1997 ; 12 : 62-67

[5] Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 763-781

[6] Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. In : Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. Principles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone, 1990 : 777-778

[7] Yang SY. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 1981 ; 55 : 794-799

Blessure d'origine animale

O Baud, J Beytout

Le nombre très élevé d'animaux domestiques dans les pays développés est source de très fréquents accidents de morsure. Toute morsure d'origine animale est susceptible d'être source d'infection. Une prise en charge rapide et rigoureuse est nécessaire pour éviter ce risque : risque de pyogènes, risque tétanique et risque éventuellement rabique.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Les blessures d'origine animale (morsures, griffures...) sont à haut risque infectieux. La rage, bien sûr, doit rester une préoccupation constante, malgré son caractère exceptionnel. Les pasteurelloses surtout représentent la complication la plus fréquente de ces plaies. Bien d'autres agents infectieux peuvent être responsables de maladies d'inoculation : des agents spécifiques d'origine animale, des germes non spécifiques banals ou anaérobies telluriques. Le risque de tétanos doit être pris en compte, imposant une prise en charge particulière du patient blessé par un animal.

L'incidence annuelle des blessures d'origine animale, en France, est évaluée entre 0,75 et 5 pour 1 000 habitants. La moitié de ces blessures sont localisées aux mains. L'enfant est très souvent atteint au visage. Quarante-trois pour cent de ces plaies sont infectées. Les animaux de compagnie, chiens et chats que l'on estime à 8 millions pour chacune des deux espèces en France, sont fréquemment responsables de ces blessures. Outre des mesures de prévention pour éviter ces accidents, il convient de codifier le traitement de ces plaies afin de minimiser les risques infectieux et de réduire les séquelles fonctionnelles et/ou esthétiques liées à ces morsures ou griffures animales.

Principales infections à ne pas méconnaître

Les pasteurelles sont les agents les plus fréquents des infections par blessure d'origine animale. Les caractéristiques cliniques de ces infections méritent donc d'êtres connues. Mais d'autres agents infectieux peuvent être en cause.

Pasteurelloses

Les pasteurelloses d'inoculation sont dues à *Pasteurella multocida*, mais d'autres parvobactéries à Gram négatif « apparentées » entrent dans le cadre de ce type d'infection (*Capnocytophaga canimorsus*, *Weeksella zoohelcum*...).

Pasteurella multocida est un petit bacille à Gram négatif, très répandu dans le règne animal (poules, lapins, rongeurs, porcs...). C'est un commensal des voies aérodigestives supérieures des chiens et des chats. Agent pathogène bien connu chez l'animal, il peut être responsable d'infections systémiques par un mécanisme de colonisation-invasion (exemple : pneumopathie), mais l'homme est le plus souvent contaminé à l'occasion de blessures.

Dans le cadre des « pasteurelloses d'inoculation », trois tableaux cliniques méritent d'être individualisés.

Pasteurelloses focales aiguës

Elles débutent de manière brutale, par une douleur intense survenant peu de temps après la blessure animale (moins de 12 heures). Cette douleur siège à l'emplacement même de la plaie, mais peut irradier à toute la région avoisinante (main, pied, membre) : elle est pongitive, lancinante et insomniante. Il existe un important œdème, un écoulement de liquide purulent ou sanieux. Parfois, il s'y associe une lymphangite et une adénopathie satellite. Des complications aiguës peuvent survenir rapidement : ténosynovite, arthrite, cellulite, qui risquent d'engager le pronostic fonctionnel ou esthétique. Une pasteurellose focale peut être le point de départ d'une pasteurellose disséminée.

Pasteurelloses disséminées

Ce sont des septicémies gravissimes, avec souvent une coagulation intravasculaire disséminée et l'installation rapide d'une défaillance multiviscérale. Dans les formes d'évolution moins foudroyante, des localisations secondaires peuvent êtres individualisées : pulmonaire, articulaire, cardiaque. La mortalité de ces septicémies à pasteurelles est de plus de 50 %. Elles surviennent en règle chez des patients immunodéprimés (cirrhose et éthylisme chronique, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] avec grande immunodépression, corticothérapie au long cours, diabète...). La survenue d'une blessure animale chez de tels patients les expose à cette septicémie et justifie des mesures préventives spéciales.

Algodystrophie chronique

Il s'agit de séquelle focale consécutive à une pasteurellose aiguë. Après disparition de la suppuration, il persiste des douleurs sourdes, aggravées par tout contact, entraînant une impotence permanente et des troubles trophiques (gonflement, rougeur) avec limitation fonctionnelle. Les radiographies peuvent montrer une déminéralisation diffuse témoignant d'une algodystrophie.

Les pasteurelles sont sensibles à de nombreux antibiotiques : bêtalactamines (sauf céphalosporines de première génération), cyclines, fluoroquinolones, cotrimoxazole ou chloramphénicol. La sensibilité est intermédiaire aux macrolides et la diffusion tissulaire de ces antibiotiques est à prendre en compte.

Infections polymicrobiennes

Les infections liées aux blessures d'animaux sont souvent polymicrobiennes.

Les germes appartiennent à la flore cutanée (staphylocoques, streptocoques), à la flore buccale des animaux ou à l'environnement. On doit redouter particulièrement les anaérobies (*Clostridium* en particulier).

L'inoculation de ces différents germes, associée au délabrement et au caractère contus de la plaie, peut se compliquer d'infections locorégionales ou générales.

Le prélèvement identifiera les germes responsables mais l'antibiothérapie de première intention doit être active sur les anaérobies et les staphylocoques.

Rage

Elle reste une préoccupation. Tout animal à sang chaud est susceptible de la transmettre. Il faudra craindre les animaux sauvages, les animaux d'origine inconnue ou qui ont voyagé dans des zones où la rage est enzootique, tous ceux qui présentent des signes neurologiques ou des troubles du comportement et ceux qui sont morts ou qui ont disparu peu de temps après la blessure.

Infection en fonction de l'animal

Connaître l'animal responsable de la blessure constitue une piste pour la recherche de l'agent infectieux. Il existe des agents infectieux communs à la plupart des espèces animales, mais il existe aussi des infections d'inoculation spécifique *(tableau I)*.

Conduite pratique à tenir devant une blessure d'origine animale

Conduite diagnostique

Questions à poser

– Quels sont la date, l'heure et le lieu (France, étranger) du contact ?

– La morsure est-elle superficielle ou profonde ?

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Principales maladies ou germes à suspecter en fonction de l'animal responsable de la blessure.

Animal	*Germes ou maladies à rechercher*
Dans tous les cas	*Pasteurelles et bactéries apparentées* *Bactéries de l'environnement (anaérobies telluriques)* *Germes banals de la peau* *Rage*
Chiens	*Pasteurelles et bactéries apparentées* ++ *Anaérobies buccaux* ++ *Rage* ++
Morsures de chat	*Pasteurelles ou bactéries apparentées* +++ *Rage* ++
Griffure de chat	*Germes cutanés ou de l'environnement* + *Yersinioses à Yersinia pseudotuberculosis* *Maladie des griffes du chat* +++
Rats et rongeurs	*Yersiniose* *Rage* *Tularémie* *Sodoku* *Haverhilliose* *Leptospirose*
Contacts lagomorphes (lièvres, lapins)	*Pasteurelles* +++ *Tularémie* +++ *Yersiniose*
Blessures d'origine porcine	*Germes de l'environnement* *Rouget* +++ *Leptospire*

– Y a-t-il une interposition de vêtements ?

– Quel est le siège de la blessure (visage, tête, cou, main, reste du membre supérieur, tronc, organes génitaux, membres inférieurs ou morsures multiples) ?

– Concernant l'animal, il faut préciser la race, si le propriétaire est connu ou non, s'il appartient à la famille ou à des amis, s'il a voyagé depuis 1 an et/ou s'il a été vacciné contre la rage et à quelle date.

– Le comportement de l'animal était-il suspect ou normal ? La morsure est-elle survenue de manière réactionnelle, inexpliquée ? Y a-t-il eu agression de plusieurs personnes ou animaux ?

– Qu'est devenu l'animal au décours de la morsure : est-il sous surveillance (vétérinaire...) ? A-t-il disparu ? A-t-il-été abattu ? Est-il mort et si oui quand ?

– Concernant le patient, quel est son statut vaccinal (rage, tétanos) ?

– En cas de crainte de rage, y a-t-il d'autres personnes en contact avec l'animal ?

Examen clinique (avec schéma de la blessure)

L'inspection précise la localisation, les caractéristiques de la plaie : lésion punctiforme, déchirure, perte de substance. L'examen vérifie la profondeur par sondage, l'œdème, les signes d'infection, la présence de tissus nécrosés, l'écoulement et l'odeur, ainsi que le risque de pénétration articulaire, d'atteinte tendineuse ou vasculonerveuse. Les plaies punctiformes sont à redouter (les chats sont responsables de ces blessures pénétrantes). Des **prélèvements bactériologiques** sont systématiques pour toute plaie vue après 6 heures, ou objectivement infectée, en demandant un examen direct et une culture sur milieux usuels. La recherche d'anaérobies est nécessaire en cas d'abcès, de cellulite, de tissus dévitalisés, d'odeur fétide de l'exsudat, d'état septique. On pratique deux ou trois hémocultures en cas de fièvre supérieure à 38,5 °C.

Conduite thérapeutique

Nettoyage

La plaie doit être largement irriguée au jet d'un cathelon 18 à 20 G, monté sur une seringue de 20 mL de sérum physiologique, suivi d'un nettoyage mécanique avant même l'utilisation des antiseptiques (eau oxygénée, hypochlorite prévenant les infections à anaérobies, polyvidone iodée, bactéricide de large spectre). Les plaies punctiformes, de profondeur souvent sous-évaluée, telles que les morsures de chat, s'infectent souvent : elles doivent faire l'objet d'une consultation spécialisée.

Parage

Il est réalisé au mieux par un chirurgien et par un spécialiste en fonction de la localisation : un chirurgien de la main, un chirurgien maxillofacial, avec une attention toute particulière pour le pronostic fonctionnel et esthétique.

Dans le même temps sont réalisés l'exploration et le nettoyage avec l'ablation précautionneuse des tissus dévitalisés, des débris et des corps étrangers et l'application d'un antiseptique bien toléré (soluté de Dakin, polyvidone iodée, chlorhexidine...)

Radiographies

Des radiographies sont pratiquées en cas de suspicion de fracture ou de pénétration ostéoarticulaire.

Faut-il suturer la plaie ?

On peut suturer une plaie vue avant 6 heures chez un sujet sain. Il ne faut pas suturer les plaies vues après 6 heures ou manifestement infectées, ou contuses avec délabrement tissulaire mal limité, ou survenant sur un terrain immunodéprimé (alcoolique chronique, corticothérapie prolongée...). Les plaies faciales, compte tenu des risques esthétiques, doivent être rapprochées après irrigation abondante et sous antibiothérapie, éventuellement en milieu chirurgical maxillofacial. Les plaies profondes de la main nécessitent un avis en milieu spécialisé de chirurgie de la main.

Faut-il prescrire des antibiotiques ?

Ils ne sont pas nécessaires pour les plaies propres non dévitalisées, prises en charge avant 6 heures.

Ils sont indiqués en prophylaxie, pour les plaies vues après 6 heures ou dévitalisées, ou œdématiées, ou de siège particulier (face, main, aire génitale, suspicion de pénétration osseuse ou articulaire, proximité d'une prothèse articulaire), ou sur terrain immunodéprimé (incluant les mastectomies, les cirrhoses, les corticothérapies prolongées, les splénectomisés), ou encore pour les plaies avec une désinfection incertaine (punctiformes et profondes) et les plaies manifestement infectées. Ils doivent couvrir essentiellement les pasteurelles et éventuellement les staphylocoques dorés et les anaérobies. En première intention dès l'âge de 8 ans : les cyclines (doxycycline ou minocycline), éventuellement associées à la pénicilline intraveineuse ou orale si le risque d'infection à anaérobie est élevé (plaie contuse, profonde et dévitalisée). Avant 8 ans : l'amoxicilline (ou éventuellement amoxicilline + acide clavulanique en cas de risque anaérobie) par voie orale, (50 mg/kg/j), pendant 5 jours. Les céphalosporines de première et deuxième génération, les macrolides, les quinolones et le triméthoprime-sulfaméthoxazole sont d'efficacité incertaine. En cas d'allergie à l'amoxicilline, on peut proposer chez l'enfant un macrolide, malgré les réserves précédentes.

Lorsque la plaie est infectée, l'antibiothérapie sera prolongée et adaptée en fonction des résultats des prélèvements.

Mesures thérapeutiques associées

L'hospitalisation est indiquée en cas de fièvre, d'état septique, de cellulite, d'œdème important, de lésions dévitalisées, d'immunodépression et de mauvaise compliance prévisible.

L'élévation du membre est nécessaire et utile en cas d'œdème. L'immobilisation sur attelle est indiquée pour les plaies des extrémités.

La prophylaxie du risque thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire est indiquée chaque fois que l'état local ou le terrain l'exigent.

Le pronostic de toute blessure d'origine animale *(tableau II)* est aléatoire et nécessite une surveillance.

Immunoprévention

La prévention du tétanos doit être assurée en fonction du statut vaccinal rappelé dans le *tableau III*.

La prévention de la rage dépend de la morsure, de l'animal mordeur *(tableau IV)*. Elle est assurée par les centres de traitement antirabique agréés.

Tableau II. – Conduite pratique devant une blessure d'origine animale.	
Dans tous les cas	
Soins locaux *Prévention du tétanos* *Prévention de la rage*	*Exploration, parage, lavage, irrigation, antisepsie* *Suivant le statut vaccinal du patient* *Selon l'évaluation du risque de rage chez l'animal mordeur*
En l'absence de facteur de risque	
	S'en tenir aux mesures précédentes *Prélèvements et antibiotiques inutiles* *Suture possible*
En cas de facteur de risque	
Plaie vue après 6 heures : *risque de pasteurellose*	*Prélèvements bactériologiques* *Antibiotiques par tétracyclines pendant 5 jours* *Pas de suture* *Renforcement de la prévention du tétanos*
Plaie vue au-delà de 24 heures ou objectivement infectée *(pasteurelles, pyogènes, anaérobies)*	*Prélèvements bactériologiques* *Antibiothérapie pendant 1 semaine à 10 jours* *Pas de suture* *Renforcement de la prévention du tétanos*
Plaie contuse avec délabrement tissulaire mal limité : *risque anaérobies*	*Antibiothérapie par pénicilline G* *Renforcement de la prévention du tétanos*
Plaie de la face : *risque esthétique + rage*	*Chirurgie maxillofaciale* *Immunothérapie de la rage par sérum + vaccin*
Plaie de la main : *risque fonctionnel*	*Chirurgie de la main*
Immunodéprimé *(alcooliques chroniques, corticothérapie prolongée...) : risque d'extension systémique*	*Antibioprévention par cyclines ou amoxicilline*

Tableau III. – Prévention du tétanos.

Situation vaccinale	***Risque modéré*** [1]	***Risque important*** [2]
Vaccination complète et certaine		
- Dernier rappel < 5 ans	*Rien*	*Rien*
- Dernier rappel entre 5 et 10 ans	*Rien*	*Rappel*
- Dernier rappel > 10 ans	*Rappel*	*Rappel + immunoglobulines 250 UI*
Vaccination incomplète	*Rappel*	*Rappel + immunoglobulines 250 UI*
Vaccination absente ou douteuse	*Vaccin* [3] *+ immunoglobulines 250 UI*	*Vaccin* [3] *+ immunoglobulines 500 UI*

[1] : Plaie minime ; [2] : plaie étendue, plaie souillée avec corps étranger ou vue tardivement ; [3] : compléter ultérieurement la vaccination.

Tableau IV. – Prévention de la rage.

État de l'animal	***Conduite immédiate***	***Conduite ultérieure***
Animal vacciné	*Pas de traitement*	*Surveillance de 14 jours négative : pas de traitement* *Surveillance signes suspects et/ou décès de l'animal : voir situation suivante*
Animal sain	*Pas de traitement*	
Animal suspect [1]	*Contact à risque faible* [2] *ou modéré : début de la vaccination* *Blessure à risque élevé* [3] *: vaccination* [4] *+ sérum*	*L'hypothèse de rage est exclue : arrêt de la vaccination.* *La rage est confirmée ou il existe un doute : poursuite de la vaccination*
Animal enragé	*Vaccination* [4] *+ sérum*	

[1] : Animal qui présente des troubles du comportement ou qui a disparu ou qui est mort ; [2] : interposition d'habit non déchiré, léchage ou manipulation intempestive au niveau de la gueule ; [3] : morsure de la face ; [4] : protocole dit « Zagreb », court : deux injections en deux sites différents à j0, une injection à j7, une injection à j28. Protocole dit « Essen » : injection à j0, j3, j7, j14, j28, éventuellement j90 (obligatoire si immunoglobulines à j0).

Olivier Baud : Chef de clinique-assistant.
Jean Beytout : Chef de service.
Service des maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier universitaire, 11, boulevard Malfreyt, 63003 Clermont-Ferrand, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : O Baud et J Beytout. Blessure d'origine animale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0940, 1999, 4 p

Références

[1] Beytout J, Laurichesse H, Gachignat F, Chanal C, Rey M et al. Risques infectieux des blessures d'origine animale. Intérêt de la prévention des pasteurelloses. *Med Mal Infect* 1993 ; 23 (n° spécial) : 526-529

[2] Geffray L, Veyssier P. Morsures, griffures. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-003-O-10, 1997 : 1-8

[3] Strady A, Rouget C, Vernet V, Combremont AG, Remy G, Deville J et al . Morsures animales. Épidémiologie et risques infectieux. *Presse Med* 1988 ; 17 : 2229-2233

Conduite à tenir devant une infection cutanée bactérienne

G. Monsel, V. Martinez, E. Caumes

Les infections cutanées bactériennes regroupent l'ensemble des infections des trois tuniques de la peau, épiderme, derme et hypoderme et des tissus sous-cutanés. Les deux principales bactéries en cause sont Streptococcus pyogenes *et* Staphylococcus aureus. *Le spectre clinique est large. L'antibiothérapie est probabiliste, le diagnostic clinique permettant d'orienter vers un germe particulier. De plus, il est primordial, dans le cadre des dermohypodermites bactériennes, de rechercher et de traiter une éventuelle porte d'entrée.*

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Infections cutanées bactériennes ; Érysipèle ; Dermohypodermite ; Fasciite ; Impétigo

Plan

- **Introduction** 1
- **Dermohypodermites bactériennes aiguës** 1
  - Érysipèle 1
  - Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante 2
- **Impétigo** 3
  - Définition 3
  - Formes cliniques 3
  - Examens complémentaires 4
  - Évolution 4
  - Traitement 4
- **Folliculite, furoncle, anthrax et furonculose** 4
  - Définitions 4
  - Formes cliniques 4
  - Diagnostic 4
  - Évolution 4
  - Traitement 4
- **Conclusion** 5

Introduction

Les infections cutanées bactériennes sont des infections par des bactéries des différentes parties de la peau, épiderme, derme et hypoderme, auxquelles on rattache arbitrairement les infections des tissus sous-cutanés. Le spectre clinique est large. Le diagnostic est le plus souvent clinique. Les deux principales bactéries en cause sont *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). L'antibiothérapie est probabiliste, le diagnostic clinique permettant d'orienter vers un germe particulier.

Dermohypodermites bactériennes aiguës

Elles sont définies par une atteinte dermique et/ou hypodermique d'origine bactérienne. Le terme de dermohypodermite bactérienne aiguë (DHBA) est préféré à celui de cellulite infectieuse. Le spectre clinique est très large, tous les intermédiaires étant possibles de l'érysipèle à la fasciite nécrosante. La principale bactérie en cause est *S. pyogenes* qui doit toujours être pris en compte. Une conférence de consensus a eu lieu en 2000 afin d'optimiser la prise en charge des DHBA, de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante [1].

Figure 1. Érysipèle.

Érysipèle (Fig. 1)

L'érysipèle est une pathologie commune dont l'incidence est estimée à 10-100 cas pour 100 000 habitants par an.

Définition

L'érysipèle est une dermohypodermite bactérienne aiguë, non nécrosante, d'origine streptococcique (streptocoque β hémolytique du groupe A), pouvant récidiver. Il doit être différencié des dermohypodermites bactériennes d'origine non streptococcique, qui sont le plus souvent dues à *S. aureus*.

L'atteinte prédomine le plus souvent aux membres inférieurs mais peut toucher d'autres régions anatomiques comme le visage. Les facteurs de risque d'érysipèle combinent une insuffisance vasculaire, d'origine veineuse ou lymphatique, et une porte d'entrée, par rupture de la barrière cutanée, le plus souvent un intertrigo interorteil, à rechercher systématiquement, ou un ulcère de jambe [2, 3].

Présentation clinique

L'érysipèle associe trois signes cliniques apparaissant dans l'ordre chronologique suivant : fièvre élevée (39-40 °C), frissons, puis quelques heures plus tard, apparition d'un placard cutané inflammatoire. Une présentation moins typique des symptômes doit faire suspecter une origine non streptococcique. La lésion cutanée est une plaque érythémateuse, douloureuse, œdémateuse, bien limitée par un bourrelet périphérique au niveau du visage, de limites moins nettes au niveau des membres inférieurs, sans nécrose. Une porte d'entrée locale est fréquemment retrouvée. La présence d'une adénopathie inflammatoire satellite est fréquente, mais l'association à une traînée de lymphangite est inconstante.

Les signes cliniques de gravité faisant suspecter une forme grave de DHBA et obligeant à un transfert vers un milieu hospitalier spécialisé sont des signes généraux (signes de sepsis) et locaux (nécrose, lividité, cyanose, anesthésie locale, intensité des douleurs locales) qui sont à rechercher systématiquement.

Examens complémentaires

Le diagnostic est avant tout clinique et aucun examen complémentaire n'est indispensable au diagnostic. Le bilan biologique montre éventuellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, plus souvent une élévation de la protéine C réactive (CRP). Les hémocultures sont recommandées en présence d'une fièvre élevée avec présence de facteurs de comorbidité, mais sont peu contributives, puisque positives dans moins de 5 % des cas [4].

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer sont : les dermohypodermites bactériennes nécrosantes (DHBN) et les fasciites nécrosantes, d'origine streptococcique ou non, les thromboses veineuses profondes et superficielles et les dermites de stase.

La recherche d'une thrombose veineuse profonde n'est pas systématique. Elle est faite en fonction des signes cliniques et en cas d'existence de facteurs favorisant les complications thromboemboliques.

Évolution

Sous antibiothérapie adaptée, l'évolution est satisfaisante. L'apyrexie est obtenue en 48 à 72 heures. L'amélioration des signes locaux est plus longue (environ 7 jours) et la guérison est obtenue en 10 jours en moyenne, après une phase de desquamation superficielle. Les complications locales sont rares : nécrose, abcès, thromboses veineuses profondes. Les complications générales sont exceptionnelles et sont essentiellement liées au terrain sous-jacent (toxidermie à la pénicilline, septicémies, décompensations de tares) [5]. Les récidives sont possibles et sont d'autant plus fréquentes que la porte d'entrée persiste. De ce fait, le traitement de la porte d'entrée est un point primordial de la prise en charge.

Traitement

Le traitement peut être réalisé en ambulatoire sous certaines conditions [1]. L'hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, d'une comorbidité, d'un contexte social qui peut entraver l'observance au traitement, d'une absence d'amélioration à 72 heures du début du traitement.

Figure 2. Dermohypodermite bactérienne nécrosante.

L'antibiothérapie doit être à visée antistreptococcique. La pénicilline G injectable est le traitement de référence (10 à 20 mUI/j en 4 à 6 perfusions/j ou en continu sur 24 heures) mais, pour des raisons pratiques, l'amoxicilline (50 mg/kg/j soit environ 3 à 4,5 g/24 h, en trois prises par jour) lui est préférée en première intention. La posologie devra tenir compte du poids et de la fonction rénale du patient. En cas d'allergie aux β-lactamines, le choix se portera sur une synergistine, la pristinamycine (2 à 3 g/j selon le poids, en deux à trois prises quotidiennes). La résistance croissante de *S. pyogenes* aux macrolides et lincosamides en France (15-20 %) ne permet plus de recommander ces antibiotiques dans le traitement de l'érysipèle et oblige à une surveillance très attentive en cas de traitement par la pristinamycine, du fait de la grande fréquence des résistances croisées.

En cas de persistance de la fièvre après 4 jours d'une antibiothérapie bien conduite ou de suspicion d'emblée de dermohypodermite bactérienne non streptococcique, le spectre doit être élargi vers d'autres germes, dont *S. aureus*. La pristinamycine ou l'association amoxicilline plus acide clavulanique peuvent être utilisées.

Le traitement adjuvant associera une anticoagulation préventive en cas d'hospitalisation, un traitement systématique de la porte d'entrée et des antalgiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes sont fortement déconseillés car ils favorisent l'évolution vers la nécrose.

La surveillance sera biquotidienne en cas d'hospitalisation et quotidienne en cas de maintien au domicile. Pour une surveillance plus précise, les lésions doivent être délimitées à l'aide d'un marqueur indélébile à l'arrivée du patient afin de détecter précocement une éventuelle extension et de suivre l'involution des lésions [6].

Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante (Fig. 2)

Définition

Les dermohypodermites bactériennes nécrosantes (DHBN) sont des infections cutanées provoquant une nécrose de l'hypoderme avec thrombose vasculaire, nécrose de l'aponévrose superficielle sous-jacente (ce qui définit la fasciite nécrosante [FN]) et, secondairement, nécrose du derme. L'agent causal le plus fréquent est le streptocoque β-hémolytique du groupe A *(S. pyogenes)* mais d'autres germes peuvent être en cause selon le terrain et la localisation [7]. Une origine plurimicrobienne est mise en évidence dans 40 à 90 % des cas (streptocoques, anaérobies, entérobactéries, *S. aureus* et entérocoques).

La DHBN-FN survient le plus souvent chez des patients de plus de 50 ans, diabétiques dans un quart des cas. Le risque est

Tableau 1.
Antibiothérapie proposée en fonction de la localisation et du germe suspecté dans les dermohypodermites bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes [1].

Localisation	Bactéries responsables	Antibiothérapie
Membres	Streptocoques	Pénicilline G + clindamycine
Cervicofaciale (périorbitaire, cervicale)	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, streptocoque du groupe A, *H. influenzae*, anaérobies	Pénicilline G + clindamycine
Thoracoabdominale	Entérobactéries (*E. coli*, *P. mirabilis*) Anaérobies (*Clostridium* et *Bacteroides*)	Uréidopénicilline + métronidazole ± aminoside
Périnéale	Aérobies (*E. coli*, *S. aureus*, streptocoque) Anaérobies (*Bacteroides*, *Clostridium*)	Uréidopénicilline + métronidazole ± aminoside

plus élevé chez les patients atteints d'hémopathies, de cancers, de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires ou immunodéprimés, alcooliques ou toxicomanes.

Présentation clinique

Le diagnostic est clinique. Les signes généraux de sepsis grave sont au premier plan avec une fièvre supérieure à 39 °C ou une hypothermie, une confusion, une hypotension artérielle, une hypoxémie, une oligoanurie et une thrombopénie. Les signes locaux sont moins importants, associant une douleur intense, un œdème, un érythème avec quelquefois des bulles hémorragiques, des taches cyaniques, froides, hypoesthésiques, une crépitation neigeuse à la palpation. L'ensemble de ces signes cliniques nécessite une prise en charge médicochirurgicale en urgence en milieu spécialisé.

Examens complémentaires

Ils permettent d'évaluer le retentissement général et de préparer l'intervention chirurgicale. Outre le syndrome inflammatoire biologique, il existe des signes indirects de sepsis grave comme une insuffisance rénale fonctionnelle, une acidose métabolique. L'élévation des créatinines phosphokinases (CPK) traduit une nécrose musculaire associée et représente un signe de gravité. Les radiographies sans préparation de la région atteinte recherchent systématiquement des images aériques sous-cutanées, témoignant d'une infection associée par des germes anaérobies. Une échographie des parties molles peut être indiquée à la recherche de corps étrangers quand l'histoire clinique est évocatrice. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettrait de mieux évaluer la gravité d'une DHBN et ainsi de guider le geste chirurgical pour qu'il soit le plus précis et le moins délabrant possible mais elle ne doit en aucun cas retarder le geste chirurgical qui est urgent [8].

Évolution

Le taux de mortalité est de 30 % environ. Cela nécessite donc de poser le diagnostic rapidement et d'orienter le patient en milieu spécialisé où une équipe médicochirurgicale peut assurer la prise en charge. Les deux causes principales de mortalité sont le choc septique et l'embolie pulmonaire. Les séquelles de l'excision chirurgicale nécessitent ultérieurement des gestes de reconstruction.

Traitement

Le traitement de la DHBN-FN est une urgence médicochirurgicale, nécessitant un transfert en réanimation et un avis en chirurgie plastique en urgence.

Le traitement comporte plusieurs volets :

- traitement de l'état de choc : remplissage vasculaire, recours aux amines vasoactives en cas d'échec, correction des troubles hydroélectrolytiques, nutrition entérale continue ;
- antibiothérapie : elle est probabiliste et doit tenir compte de la localisation et des germes les plus fréquemment responsables. Elle est résumée dans le Tableau 1 ;
- traitement chirurgical : la précocité de l'intervention est un facteur déterminant du pronostic. Elle doit être réalisée par un chirurgien expérimenté. La chirurgie consiste à exciser l'ensemble des tissus nécrosés jusqu'aux tissus sains bien vascularisés. Une exérèse complémentaire est souvent nécessaire dans les jours qui suivent. Une chirurgie de reconstruction sera envisagée secondairement lorsque le processus infectieux sera contrôlé ;
- anticoagulation efficace : elle est nécessaire en raison d'un haut risque thrombotique.

Figure 3. Impétigo bulleux.

■ Impétigo

Définition

L'impétigo est une infection cutanée superficielle, épidermique, à streptocoque β-hémolytique du groupe A *(S. pyogenes)* et/ou à *S. aureus*. La maladie est plus fréquente chez l'enfant et le nourrisson. Elle est très contagieuse et survient par petite épidémie dans les collectivités d'enfants ou en milieu familial, justifiant une éviction scolaire. Chez l'adulte, l'impétigo est rarement primitif et doit faire rechercher une dermatose sous-jacente, secondairement impétiginisée, comme une ectoparasitose.

Formes cliniques

Il existe plusieurs formes cliniques. Dans la forme typique de l'enfant, la lésion élémentaire est une bulle superficielle, sous-cornée, flasque (Fig. 3). Très fragile, elle passe souvent inaperçue et évolue rapidement vers une érosion recouverte de croûtes jaunâtres mellicériques (c'est-à-dire couleur de miel) à extension centrifuge. Le début est souvent périorificiel, puis d'autres lésions apparaissent par auto-inoculation. En l'absence de complications, il n'y a ni fièvre, ni signes généraux. La guérison se fait sans cicatrice. L'impétigo bulleux du nourrisson réalise des bulles de grande taille, entourées d'un érythème diffus, localisées le plus souvent sur le siège. Il survient le plus souvent dans les crèches et est dû au *S. aureus*.

L'ecthyma est une forme creusante d'impétigo, recouvert d'une croûte noirâtre et entourée d'un halo érythémateux,

Figure 4. Ecthyma.

Figure 5. Lymphangite aiguë sur ecthyma.

habituellement localisée aux membres inférieurs et survenant sur terrain débilité (Fig. 4, 5). Il guérit au prix d'une cicatrice indélébile.

L'impétiginisation d'une dermatose sous-jacente est fréquente en cas de dermatose prurigineuse. Elle est marquée par l'apparition, au cours d'une dermatose, de croûtes mélicériques et/ou de pustules. De ce fait, il est primordial de rechercher une dermatose devant tout impétigo de l'adulte.

Examens complémentaires

Le diagnostic est avant tout clinique. Le prélèvement bactériologique peut mettre en évidence un streptocoque du groupe A et/ou un *S. aureus*, mais l'isolement de ces bactéries sur des prélèvements cutanés ne signe pas pour autant leur responsabilité dans l'infection sauf si le prélèvement porte sur une bulle non rompue. Le prélèvement est indispensable en cas d'hospitalisation récente (suspicion de staphylocoque doré résistant à la méthicilline [SARM]) ou de suspicion d'épidémie en collectivité.

Évolution

Traité, l'impétigo évolue favorablement. En l'absence de traitement, de nouvelles lésions apparaissent sur plusieurs semaines puis régressent spontanément. Le risque majeur, mais en réalité exceptionnel, est l'apparition d'une glomérulonéphrite poststreptococcique, due à certains sérotypes, dit « néphritigènes », de streptocoques. En conséquence, un contrôle de la protéinurie à 3 semaines de l'épisode infectieux est nécessaire.

Traitement

Il peut bénéficier d'une antibiothérapie locale dont les indications et les modalités d'utilisation ont récemment fait l'objet de recommandations officielles [9]. Le traitement local peut suffire en cas de formes peu sévères : surface cutanée atteinte inférieure à 2 % de la surface corporelle totale, pas plus de cinq sites lésionnels atteints et absence d'extension rapide. Il comporte exclusivement une antibiothérapie locale, soit de l'acide fusidique, soit, de préférence, de la mupirocine, à raison de deux à trois applications par jour, pendant 5 à 10 jours [9].

Le traitement antibiotique par voie générale est recommandé dans les impétigos plus sévères (impétigos bulleux, ecthymas, surface cutanée atteinte supérieure à 2 % de la surface corporelle totale, plus d'une dizaine de lésions actives ou une extension rapide). Il doit être actif sur le *S. aureus* et le streptocoque et prescrit pendant 10 jours. Les antibiotiques utilisés sont les pénicillines du groupe M (oxacilline, cloxacilline) actifs sur le *S. aureus,* à la dose de 50 mg/kg/j et les synergistines (pristinamycine) à la même dose. Des mesures complémentaires sont systématiquement associées au traitement : lavage quotidien à l'eau et au savon [9], éviction scolaire, traitement de la fratrie, prélèvement des gîtes pour l'enfant et toute la famille en cas de récidive, sous-vêtements propres, ongles coupés courts.

■ Folliculite, furoncle, anthrax et furonculose

Définitions

Il s'agit d'infections du follicule pilosébacé le plus souvent dues au *Staphylococcus aureus*.

Formes cliniques

La folliculite est une infection superficielle du follicule pilosébacé réalisant une papulopustule centrée par un poil (prenant le nom de sycosis pour la barbe et d'orgelet pour les cils).

Le furoncle est une forme clinique particulière de folliculite profonde, nécrosante, où l'infection est due à un *S. aureus* sécréteur d'une toxine nécrosante. Il se manifeste par une lésion papulonodulaire, très inflammatoire profonde, qui évolue en 5 à 10 jours vers la nécrose et l'élimination du follicule pileux (bourbillon).

L'anthrax est un agglomérat de furoncles, réalisant un placard inflammatoire hyperalgique parsemé de pustules. Il peut s'accompagner de fusées purulentes sous-jacentes, de fièvre et d'adénopathies régionales. Son siège électif est le cou et le haut du dos.

La furonculose correspond à une répétition de furoncles, avec passage à la chronicité sur des périodes de plusieurs mois. Elle doit faire rechercher un facteur favorisant sous-jacent (diabète, surmenage, obésité, facteur mécanique, déficit immunitaire, carence martiale), mais surtout un réservoir cutané à *Staphylococcus aureus* au niveau des gîtes (narines, sillons rétroauriculaires, interfessiers et cicatrices d'anciens furoncles) à rechercher systématiquement.

Diagnostic

Il est purement clinique. La mise en évidence du *S. aureus* dans les gîtes peut être utile pour la conduite thérapeutique.

Évolution

Le passage à la chronicité est la complication la plus fréquente mais toute infection cutanée profonde à *S. aureus* peut être la porte d'entrée d'une septicémie. Il existe un risque, devenu aujourd'hui exceptionnel, de staphylococcie maligne de la face, survenant principalement après manipulation d'un furoncle centrofacial. Le tableau clinique associe dans ce cas un syndrome infectieux marqué et un œdème centrofacial douloureux.

Traitement

La prise en charge thérapeutique est résumée dans le Tableau 2. La folliculite et le furoncle isolé sont traités par des

Tableau 2.
Traitement des infections du follicule pilosébacé.

	Traitement général	Traitement local	Autres
Folliculite	Non	Désinfection Antibiotiques locaux 5 à 7 jours	
Furoncle	Antibiothérapie antistaphylococcique (pénicilline M, acide fusidique ou synergistines) pendant 10 jours Seulement si : – localisation à risque (centrofaciale) – furoncles multiples – terrain débilité (diabète, immunodépression)	Pas de manipulation Antisepsie Hygiène rigoureuse	Arrêt de travail pour les professions à risque
Anthrax	Antibiothérapie antistaphylococcique		Drainage chirurgical souvent nécessaire
Furonculose	Antibiothérapie antistaphylococcique pendant 10 jours	Désinfection du gîte staphylocccique narinaire (fucidine ou mupirocine si *S. aureus* méthi-R) Hygiène rigoureuse	Arrêt de travail pour les professions à risque Rechercher un facteur favorisant (diabète, obésité, déficit immunitaire) Évaluation microbiologique familiale (gîtes) et antibiogramme dans les formes réfractaires

soins d'hygiène seuls et par antisepsie locale. Il faut éviter toute manipulation intempestive. L'intérêt d'une antibiothérapie locale n'a pas été démontré à ce jour [9]. Si le furoncle est situé dans une zone à risque (centrofaciale), s'il existe de la fièvre, un terrain particulier (diabète, immunodépression) ou des lésions multiples, une antibiothérapie par voie générale est alors recommandée (pénicilline M, synergistines, acide fusidique).

Le traitement de l'anthrax est le plus souvent médicochirurgical : antibiothérapie antistaphylococcique par voie générale, associée à un drainage chirurgical.

Le traitement de la furonculose chronique est long et difficile. Il associe des mesures d'hygiène rigoureuse, un traitement des furoncles et un traitement des gîtes staphylococciques par une antibiothérapie locale. Celle-ci doit être utilisée à raison de deux applications par jour, en cure de 5 à 7 jours tous les mois. On utilise préférentiellement la mupirocine. En effet, l'utilisation d'acide fusidique en topique expose au risque d'émergence de résistances bactériennes. Comme cet antibiotique peut être indispensable dans la prise en charge d'infections systémiques à *S. aureus*, l'utilisation de l'acide fusidique topique doit être évitée autant que possible [9].

Pour les professions à risque (alimentation, milieu médical), un arrêt de travail est nécessaire.

Conclusion

Les infections cutanées bactériennes sont des infections fréquentes et potentiellement graves. L'anamnèse et l'examen dermatologique doivent être minutieux afin d'orienter vers le type de germes responsables et d'adapter au mieux l'antibiothérapie. Il permet également de détecter les signes de gravité imposant un avis spécialisé et une prise en charge en milieu hospitalier en urgence. Dans ces infections, l'antibiothérapie locale n'est que rarement indiquée.

Références

[1] Conférence de consensus. érysipèle et fasciite nécrosante. *Ann Dermatol Venereol* 2000;**127**:336-40.

[2] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case- control study. *BMJ* 1999;**318**:1591-4.

[3] Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case control study. *Dermatology* 2004;**209**:301-7.

[4] Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1483-8.

[5] Noblesse I, Carvalho P, Young P, Hellot MF, Levesque H, Caron F, et al. Facteurs de gravité des érysipèles de jambe. *Ann Dermatol Venereol* 1999;**126**(suppl2):S65.

[6] Chosidow O. Critères diagnostiques et indications chirurgicales des formes subaiguës de cellulites et fasciites nécrosantes. *Ann Dermatol Venereol* 2001;**128**:390-3.

[7] Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004;**350**:904-12.

[8] Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu D, Gueorguieva E, Jazaerli N, Radier C, et al. MR imaging in acute infectious cellulitis. *Radiology* 1994;**192**:493-6.

[9] Martinez V, Caumes E. Intérêt des antibiotiques locaux dans les infections cutanées bactériennes. Point de vue de l'infectiologue. *Nouv Dermatol* 2006;**25**:1-2.

G. Monsel.
V. Martinez (valerie.martinez@psl.aphp.fr).
E. Caumes.
Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpétrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Monsel G., Martinez V., Caumes E. Conduite à tenir devant une infection cutanée bactérienne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-0980, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Diarrhées infectieuses

T May

Les diarrhées infectieuses sont parmi les pathologies les plus rencontrées dans le monde. Elles sont un problème majeur de santé publique dans tous les pays à niveau de vie et à condition d'hygiène insuffisants. Pouvant être de la plus grande bénignité, elles sont ailleurs graves chez les sujets fragiles (enfants, personnes âgées) par le risque, toujours présent, de déshydratation. C'est cet élément qu'il faudra savoir détecter, ou mieux prévenir, sinon traiter rapidement. Le traitement spécifique contre l'agent responsable se révèle souvent plus aléatoire, même s'il est nécessaire, dans toute la mesure du possible.

© Elsevier, Paris.

Approche diagnostique

La diarrhée se définit par un accroissement du nombre des selles émises dans la journée (plus de 300 g/j) et par leur consistance, molle ou liquide.

Si le diagnostic clinique d'une diarrhée ne pose guère de réelles difficultés, il importe en pratique :

– **de rechercher les conditions de survenue :** caractère isolé ou toxi-infection alimentaire collective (TIAC), antécédents de séjour tropical, prise récente d'antibiotiques, type d'aliments potentiellement contaminants (coquillages, charcuterie, laitages, œufs, glaces...) ;

– **de préciser l'existence ou non de facteurs de risque :** âge, terrain immunitaire sous-jacent, tares associées (insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire...), pathologie intestinale préexistante (gastrectomie, prise d'anti-H_2), prise de modificateurs de la flore ou de la motricité intestinale ;

– **d'évaluer la nature et la gravité de la diarrhée :** les diarrhées aiguës se présentent schématiquement selon deux formes dont les mécanismes physiopathologiques, les investigations diagnostiques et les mesures thérapeutiques peuvent être différents : diarrhée hydrique, cholériforme ou diarrhée sanglante, dysentériforme.

Diarrhée hydrique

Secondaire à une infection par des germes adhérents sécrétant une entérotoxine, elle se présente sous l'aspect d'une diarrhée aqueuse, abondante, fréquente, peu ou pas fébrile, peu ou pas douloureuse, parfois associée à des vomissements. Cette diarrhée hydrique, qui peut aboutir à une déshydratation, surtout chez le nourrisson et le vieillard, se diagnostique par une langue sèche, un pli cutané, un pouls filant et une perte de poids.

Les toxi-infections à staphylocoques ou à salmonelles, les gastroentérites virales ou à colibacilles entéropathogènes, sont les étiologies les plus fréquentes.

La réhydratation orale ou parentérale (si la perte de poids est supérieure à 10 %) représente le geste le plus urgent, en particulier chez le nourrisson, en utilisant une solution de réhydratation orale (Adiaril®, Alhydrate®, Lytren®, Ges 45®). La guérison est la règle, même en l'absence de traitement étiologique anti-infectieux.

Dans cette diarrhée, un traitement symptomatique (Imodium®, Tiorfan®, Smecta®) améliore le confort du patient. Ces produits sont contre-indiqués chez le nourrisson.

Diarrhée sanglante

Plutôt secondaire à une infection entéro-invasive (shigellose, amibiase, entérocolite à *Yersinia*, à *Campylobacter*, à *Clostridium difficile*...), les selles sont d'abondance modérée, en partie afécales, glaireuses ou sanglantes, associées à des douleurs abdominales et de la fièvre.

Si l'évolution est souvent bénigne, elle peut être émaillée par un risque septicémique, toxique, perforatif ou hémorragique digestif. Dans ce contexte, la coproculture et, selon le contexte, une parasitologie des selles s'avèrent indispensables avant de débuter un traitement étiologique anti-infectieux.

Examens complémentaires

La **coproculture** n'a qu'un intérêt relatif dans la majorité des diarrhées aiguës. Cependant, elle se justifie dans plusieurs situations : en cas de syndrome dysentérique, de fièvre élevée, de persistance de la diarrhée au-delà de 3 jours, de retour de zone tropicale, de recherche de l'agent responsable d'une TIAC ou de contexte d'immunodépression (surtout chez un patient atteint du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Pour faciliter le travail du microbiologiste, il est utile de lui fournir, lors de la demande de l'examen, les orientations cliniques.

La **parasitologie des selles** doit être pratiquée dans un contexte particulier : retour de zone d'endémie, immunodépression (surtout VIH), caractère traînant.

L'**identification de virus dans les selles :** seules les méthodes immunologiques de diagnostic rapide permettant une identification des rotavirus sont utiles en pratique courante.

L'**endoscopie digestive** : cet examen, devant la notion de diarrhée sévère survenant après une antibiothérapie, permet un diagnostic rapide de colite pseudomembraneuse (CPM).

Les **examens sanguins :** la numération sanguine et le bilan électrolytique sont informatifs lors de déshydratation. Les hémocultures sont réalisées face à un tableau de diarrhée et de syndrome infectieux sévère.

Principales étiologies non infectieuses

Devant un tableau de diarrhée aiguë, il convient d'éliminer les causes non infectieuses, parmi lesquelles :

– diarrhées iatrogènes (maladie des laxatifs) ;

– intoxication alimentaire (champignons, poissons...) ;

– maladies intestinales inflammatoires (Crohn, rectocolite hémorragique) ;

– diarrhées tumorales (tumeur villeuse, polypose, cancer colique).

© Elsevier, Paris

Principales étiologies infectieuses

Diarrhées bactériennes

Salmonelloses et autres toxi-infections alimentaires à caractère collectif

L'anamnèse et le caractère fréquemment collectif des toxi-infections alimentaires (convives d'un même repas...) rendent habituellement le diagnostic assez facile. Il reste à préciser la nature de l'infection, étape fondamentale puisqu'elle déterminera le traitement spécifique et la prophylaxie. Cette étape comporte en particulier une enquête minutieuse à la recherche de l'aliment responsable. Toute suspicion d'une TIAC doit faire l'objet d'une déclaration à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (Ddass), dont le médecin inspecteur doit coordonner l'enquête sanitaire.

Les tableaux cliniques des TIAC varient selon le germe en cause.

- *Toxi-infections alimentaires à salmonelles*

Les salmonelles les plus fréquemment en cause dans ces toxi-infections sont *Salmonella enteritidis* et *Salmonella typhimurium*. L'incubation est de 8 à 24 heures, après absorption d'aliments très contaminés. L'invasion est brutale (syndrome gastro-intestinal aigu), associant douleurs gastriques, puis coliques, nausées, vomissements, puis selles liquides fétides, fièvre (39 °C à 40 °C), asthénie. L'évolution est simple : guérison en 2 à 3 jours, même si l'on n'administre pas d'antibiotiques. Il existe un risque de collapsus chez les sujets âgés. Le diagnostic repose sur l'enquête épidémiologique : mise en évidence du germe dans un aliment précis, coproculture. Le traitement, lorsque le terrain sous-jacent est particulièrement fragile, repose sur l'utilisation des fluroquinolones (Oflocet®, Ciflox®) ou des céphalosporines orales de troisième génération (Oroken®, Orelox®), pendant 5 à 7 jours.

- *Toxi-infections alimentaires à staphylocoques*

Il s'agit d'une intoxication provoquée par un staphylocoque pathogène. Ces toxi-infections sont très fréquentes, surtout en été. Deux modes de contamination sont à rechercher : le lait et ses dérivés, ainsi que les lésions staphylococciques des manipulateurs atteints de furoncle ou de panaris. L'incubation est très courte, de 1 à 6 heures. L'invasion est brutale : douleurs épigastriques, vomissements alimentaires puis bilieux, coliques puis diarrhée. La fièvre est absente. La rétrocession est rapide. Il existe un risque de collapsus chez les sujets fragilisés. Le traitement est symptomatique. L'antibiothérapie est inutile.

- *Toxi-infections alimentaires à autres germes*

Beaucoup plus rares, elles peuvent être dues au *Bacillus cereus*, à des bactéries non pathogènes absorbées en quantité massive (exemple : colibacille, *Proteus*), à *Clostridium perfringens* A, à *Aeromonas* sp, à *Vibrio parahaemolyticus*.

Typhoïde et fièvres paratyphoïdes

Elles s'accompagnent d'une diarrhée à la période d'état. En France, la plupart de ces cas sont importés. Fièvre en plateau, céphalées, gargouillements de la fosse iliaque droite, dissociation pouls, température, obnubilation, splénomégalie, sont les principaux signes qui accompagnent la diarrhée à la phase d'état. La leuconeutropénie est habituelle. Le diagnostic est assuré par les hémocultures habituellement positives en 24 heures. Le traitement en milieu hospitalier, pour surveiller l'apparition d'éventuelles complications, fait appel aux céphalosporines injectables (ceftriaxone) ou aux fluoroquinolones (Péflacine®, Oflocet®, Ciflox®), durant 7 jours.

Shigellose ou dysenterie bacillaire dues aux bactéries du genre Shigella

Les bactéries du genre *Shigella* (*S dysenteriae*, *S flexneri*, *S boydii*, *S sonnei*) sévissent à l'état endémique dans les pays sous-développés. Elles se manifestent par un syndrome infectieux sévère, un syndrome dysentérique, une déshydratation aiguë dans les formes graves. Le traitement antibiotique est d'une durée de 7 jours (fluoroquinolones : Oflocet®, Ciflox® ; céphalosporines de troisième génération : Rocéphine®) et symptomatique (réhydratation...). Le diagnostic est assuré par la coproculture. Il existe des souches résistantes, en particulier aux ampicillines.

Entérites à Yersinia enterolitica

Assez rares, leur fréquence semble croître actuellement. Elles entraînent une entérocolite aiguë caractérisée par une diarrhée, des douleurs abdominales, voire un syndrome pseudo-appendiculaire dont l'évolution peut être grave, d'autant qu'elle touche avec prédilection les sujets jeunes et les terrains débilités (alcooliques, diabétiques, ou sujets atteints d'hémopathies malignes). L'incubation est de 24 à 36 heures. Le traitement, de 10 à 15 jours, fait appel aux fluoroquinolones, au cotrimoxazole (Bactrim®), aux céphalosporines ou aux cyclines.

Choléra

Il faut savoir y penser chez un sujet qui revient d'un pays où le choléra sévit à l'état endémique (Inde, Proche-Orient, certaines zones d'Afrique, Pérou). Il se manifeste par une entérite extrêmement sévère, avec diarrhée riziforme et vomissements, et avec une déshydratation importante et rapide qui fait toute la maladie. Il n'existe pas de fièvre (sauf en cas de déshydratation).

Entérites à Campylobacter (exemple : C jejuni, C coli)

L'incubation est de 2 à 5 jours. La clinique associe fièvre et syndrome dysentérique. Le traitement de 7 jours se base sur l'utilisation d'érythromycine ou de fluoroquinolones.

Diarrhée du voyageur ou turista

Elle survient en général rapidement après l'arrivée dans un pays chaud (3 à 4 jours). Très fréquente, elle se traduit par une diarrhée cholériforme qui peut être responsable d'une déshydratation importante, une asthénie, des vomissements, des douleurs abdominales généralement sans fièvre. De nombreux agents infectieux ont été incriminés, ainsi que les facteurs alimentaires (modification de l'alimentation) et climatiques. En fait, la responsabilité de colibacilles entérotoxinogènes (*Escherichia coli*) est admise comme étant la plus fréquemment en cause. La meilleure prévention est l'application des mesures d'hygiène concernant l'eau et les aliments crus. Les traitements antibiotiques préventifs sont controversés. Prescrits à titre curatif, ils raccourcissent significativement la durée des symptômes (fluoroquinolones pendant 1 à 3 jours : Noroxine® 400, Ciflox®).

Diarrhées virales

Les gastroentérites virales constituent un groupe d'affections extrêmement fréquentes, caractérisées cliniquement par des troubles digestifs aigus (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée hydrique), accompagnés de signes généraux discrets et évoluant de façon habituellement bénigne et brève (moins de 48 heures). Elles surviennent plus volontiers chez le jeune enfant, dans un contexte épidémique et saisonnier, hivernal, mais atteignent également l'adulte de façon sporadique.

Rotavirus

Ils semblent responsables de la majorité des gastroentérites aiguës non bactériennes du nourrisson, avec un pic de fréquence en décembre et janvier. L'incubation est brève, de 1 à 3 jours. Les aspects cliniques varient selon l'âge : chez le nouveau-né, il s'agit d'une diarrhée banale ou profuse et brève ; chez le nourrisson, le tableau peut être plus sévère, avec soit une diarrhée et des vomissements conduisant à une déshydratation aiguë, soit une bronchiolite dyspnéisante avec diarrhée banale. Chez les enfants plus âgés et les adultes, les troubles sont volontiers plus discrets et passagers. En absence de traitement spécifique, la réhydratation, puis la réalimentation progressive sont les seules mesures thérapeutiques. La durée de la maladie est de 5 à 8 jours.

Autres virus

Nous ne ferons que rappeler l'existence de diarrhées dues à d'autres virus : entérovirus, réovirus, adénovirus, le virus grippal (B surtout), coronavirus, astrovirus et calicivirus (responsables de diarrhées avec ou sans signes respiratoires).

Diarrhées fongiques

Elles sont dues essentiellement à *Candida albicans*. La mycoflore du tube digestif est stable qualitativement et quantitativement dans les conditions physiologiques. En cas d'antibiothérapie à large spectre, une multiplication excessive peut survenir. La fréquence exacte est difficile à apprécier, la découverte de *Candida albicans* dans les selles d'un sujet diarrhéique ne signifiant pas obligatoirement qu'il est la cause de la diarrhée. Lorsque les levures représentent la flore intestinale dominante, un traitement antifongique est licite (Fungizone®, Daktarin®).

Diarrhées parasitaires

Dysenterie amibienne

C'est une maladie parasitaire, due à *Entamoeba histolytica*, amibe pathogène, cosmopolite, mais surtout fréquente dans les pays chauds et humides. La transmission est féco-orale. La forme dysentérique est évocatrice de la maladie en zone tropicale. En France, la forme habituelle de révélation des amibiases autochtones est la forme diarrhéique, moins intense. C'est aussi l'expression des rechutes chez les anciens dysentériques. L'atteinte digestive due à *Entamoeba histolytica* n'est pas fébrile. Le diagnostic repose sur la notion de séjour en zone d'endémie amibienne, l'examen parasitologique des selles, la rectosigmoïdoscopie (ulcérations caractéristiques). Le traitement fait appel au Flagyl®(2 g/j) et aux anti-amibiens de contact (Intétrix®). Les autres types d'amibes que l'on peut retrouver lors d'un examen parasitologique des selles ne sont pas habituellement considérés comme pathogènes chez le sujet non immunodéprimé.

Autres diarrhées parasitaires

En dehors de l'amibiase, on rencontre :

– la giardiase : diarrhée aqueuse postprandiale sans épreintes ni ténesmes ;

– la cryptosporidiose et la isosporose : diarrhée fébrile chez un patient immunodéprimé (VIH) ;

– l'ascaridiose à la phase d'état ;

– les bilharzioses intestinales (*Schistosoma mansoni*) : selles dysentériformes 3 mois après le bain infestant en zone tropicale ;

– autres : *Trichomonas intestinalis*, *Balantidium coli*, *Sarcocystis hominis*, les distomatoses intestinales, l'anguillulose, l'ankylostomose.

Diarrhées iatrogènes infectieuses

Les diarrhées post-antibiothérapie, observées surtout avec les antibiotiques à large spectre utilisés per os, se voient surtout chez l'adulte. Elles sont dues à la destruction de la flore intestinale saprophyte par l'antibiotique et à son remplacement par un germe pathogène résistant à celui-ci, le plus souvent *Candida albicans* ou staphylocoque. Le traitement repose sur l'arrêt de l'antibiotique et son remplacement éventuel par un produit actif sur la souche sélectionnée (par exemple Fungizone® sur *Candida albicans*). Un tableau très sévère est celui de CPM, liée à la multiplication de *Clostridium difficile*, anaérobie à Gram positif sélectionné par une antibiothérapie à spectre large, sécrétant une entérotoxine et une cytotoxine, toutes deux en cause dans la survenue de la diarrhée. Il est vraisemblable, mais non prouvé, que l'intensité et la durée des troubles dépendent des quantités de toxines produites. Ceux qui, parmi tous les agents antimicrobiens, offrent le risque le plus élevé de CPM sont la clindamycine (Dalacine®) et les ampicillines à un moindre degré, les autres pénicillines, les céphalosporines et le cotrimoxazole. Les symptômes apparaissent habituellement 4 à 10 jours après le début de l'antibiothérapie, parfois plusieurs jours à 2 semaines après l'arrêt du traitement. La colite se traduit le plus souvent par une diarrhée d'allure banale, aqueuse, accompagnée de douleurs abdominales et de ténesme. Elle peut prendre une allure sévère, sanglante, avec émission de fausses membranes, fièvre à 40 °C et altération rapide de l'état général. Le diagnostic repose sur la coloscopie et la mise en évidence dans les selles de *Clostridium difficile*.

Dans tous les cas, il faut suspendre l'administration de l'antibiotique dès les premiers signes de colite. Ce seul arrêt du traitement causal suffit parfois à arrêter la diarrhée. Il faudra éviter de prescrire des atropiniques et des morphiniques et, d'une façon générale, tous les médicaments qui tendent à ralentir le transit intestinal.

Si la diarrhée se prolonge au-delà de l'arrêt de l'antibiothérapie, il convient de prescrire la vancomycine per os (Vancocine®) en quatre prises quotidiennes de 500 mg, pendant 10 jours. Son action thérapeutique est habituellement rapide, entraînant la disparition dans les selles de *Clostridium difficile* et de la toxine. Quelques malades peuvent rechuter après l'arrêt de la vancomycine et guérir après une seconde cure et, dans ce cas, pourraient bénéficier d'une prescription d'Ultra-Levure® (*Saccharomyces boulardii*).

Le métronidazole (Flagyl®) est un traitement alternatif (1,5 g/j pendant 10 jours). Il est exceptionnel qu'une colite suraiguë fulminante amène à proposer une colectomie salvatrice.

Prévention

La prévention individuelle repose avant tout sur l'hygiène hydrique et alimentaire et sur le lavage des mains, en particulier lors d'un séjour en zone d'endémie. La prévention collective associe un contrôle de la chaîne alimentaire, une surveillance des sujets travaillant dans l'alimentation, une éducation du personnel sur la propreté des mains et une déclaration des cas collectifs.

Thierry May : Professeur, chef de service adjoint,
service des maladies infectieuses et tropicales, hôpitaux de Brabois, tour Drouet, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T May. Diarrhées infectieuses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0900, 1999, 3 p

Références

[1] Botta-Fridlung D. Diarrhée aiguë : orientation diagnostique et traitement d'urgence. *Rev Prat* 1995 ; 45 : 113-119

[2] Bouchaud O. Les diarrhées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11 : 31-35

[3] Caumes E. Diarrhée des voyageurs. *Concours Med* 1995 ; 117 : 2010-2013

[4] Pariente A. Diarrhée postantibiotique. *Concours Med* 1995 ; 117 : 1299-1302

[5] Schneider S. Diarrhée aiguë de l'adulte. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 887-891

Fièvre au retour de voyage

É Caumes

La fréquence régulièrement croissante des déplacements et voyages de toutes sortes rend compte d'un nombre sans cesse croissant de fièvres apparaissant à leur décours.
De la pathologie la plus banale à l'évocation des fièvres d'origine exotique, le praticien doit pouvoir gérer, par des moyens simples, la mise en évidence de l'étiologie de ces fièvres, d'origine parasitaire, bactérienne ou virale.
© Elsevier, Paris.

Introduction

Le paludisme est la première cause de fièvre au retour de voyage. C'est une urgence médicale et ce diagnostic doit être systématiquement évoqué. Les autres causes fréquentes de fièvre au retour de voyages sont les hépatites virales, les arboviroses, les salmonelloses et l'amibiase hépatique *(tableau I)*.

Mais il faut insister sur la fréquence des fièvres cosmopolites : infections urinaires, particulièrement chez les femmes, infections oto-rhino-laryngologiques (angine, sinusite, otite) et bronchopulmonaires (bronchite, pneumopathie) [2, 5].

Les fièvres de cause indéterminée et spontanément régressives peuvent représenter jusqu'à 25 % des fièvres observées au retour de voyage. Leur survenue précoce et leur évolution rapidement et spontanément favorable peuvent faire évoquer une virose.

La démarche diagnostique s'appuie sur l'interrogatoire, l'examen clinique et quelques examens complémentaires.

Les maladies infectieuses se déclarent habituellement moins de 1 mois après la date de retour, mais des périodes d'incubation très prolongées peuvent être observées : paludisme à *Plasmodium falciparum* et surtout à *P vivax*, *P ovale* et *P malariae*, amibiase colique ou hépatique, trypanosomiase humaine africaine, leishmaniose viscérale, hépatite virale...

Tableau I. – Causes de fièvre au retour de voyage en pays tropical (d'après Humar et al, 1996).

Auteur (année)	*McLean (1994)*	*Doherty (1995)*
n	***587***	***195***
Paludisme	*32 %*	*42 %*
Hépatite	*6 %*	*3 %*
Diarrhée	*4,5 %*	*6,5 %*
Infection respiratoire	*11 %*	*2,5 %*
Infection urinaire	*4 %*	*2,5 %*
Dengue	*2 %*	*6 %*
Typhoïde	*2 %*	*2 %*
Pharyngite	*1 %*	*2 %*
Rickettsiose	*1 %*	*0,5 %*
Amibiase hépatique	*1 %*	*0 %*
Tuberculose	*1 %*	*2 %*
Méningite	*1 %*	*1 %*
Infection VIH	*0,3 %*	*1 %*
MNI	*2 %*	*0,5 %*
Divers	*6,3 %*	*5 %*
Inconnue	*25 %*	*24,5 %(1)*

(1) Viroses présumées incluses.
VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; MNI : mononucléose infectieuse.

Interrogatoire

Il recherche six éléments liés au voyage.

Quels pays ? En précisant le lieu, la saison, les conditions de séjour, la durée. Les escales éventuelles doivent aussi être prises en compte. Selon les lieux de séjour, on évoque ou non certaines maladies tropicales, des données actualisées sur leur répartition géographique étant disponibles dans les services de maladies infectieuses et tropicales, dans des banques de données informatisées ou dans des ouvrages de référence [1, 4, 6].

Quels risques ? Piqûres nocturnes d'anophèles, piqûres d'autres insectes, bains en eau douce chaude et stagnante, marche pieds nus, ingestion d'aliments ou d'eau non contrôlés, relations sexuelles non protégées.

Quel(s) vaccin(s) ? Contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite A, l'hépatite B, la fièvre typhoïde et éventuellement la fièvre jaune.

Quelle chimioprophylaxie contre le paludisme ? Est-elle adaptée au pays visité ? Les modalités de la chimioprophylaxie antipalustre sont précisées chaque année par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France [3].

Quelle est la date de retour et le délai écoulé jusqu'à l'apparition des premiers symptômes ? La durée d'incubation de la maladie rend le diagnostic envisagé plus ou moins compatible selon la date du retour *(tableau II)*.

© Elsevier, Paris

Tableau II. – Durée d'incubation des principales maladies d'importation.

Incubation courte (inférieure à 7 jours)	
– Shigellose	*1 à 4 jours*
– Salmonelloses mineures	*1 à 4 jours*
– Choléra	*2 à 7 jours*
– Peste	*2 à 5 jours*
– Fièvre jaune	*3 à 6 jours*
– Dengue	*5 à 8 jours*
– Encéphalite japonaise	*5 à 10 jours*
– Chikungunya	*3 à 12 jours*
Incubation longue (supérieure à 7 jours)	
– Paludisme à Plasmodium falciparum	*7 jours à 2 ans*
– Trichinose	*2 jours à 1 mois*
– Bilharziose invasive	*15 à 65 jours*
– Histoplasmose	*7 à 21 jours*
– Typhoïde	*7 à 21 jours*
– Borrélioses	*4 à 15 jours*
– Syphilis	*10 à 90 jours*
– Leptospiroses	*7 à 15 jours*
– Rickettsioses	*7 à 15 jours*
– Fièvres hémorragiques virales	*7 à 21 jours*
– Trypanosomiase africaine	*7 à 21 jours*
– Brucellose	*7 à 21 jours*
– Hépatite A	*15 à 45 jours*
– Hépatite E	*21 à 65 jours*
– Hépatite B	*45 à 120 jours*
– Primo-infection VIH	*15 à 45 jours*
– Leishmaniose viscérale	*Supérieure à 1 mois*
– Abcès amibien du foie	*Supérieure à 1 mois*

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau III. – Causes principales de fièvre au retour des tropiques en fonction des signes associés.

Diarrhée	***Algies***
– Shigellose *– Salmonellose* *– Paludisme (enfant $^{+++}$)* *– Yersiniose* *– Campylobactériose*	*– Arboviroses* *– Trichinose* *– Fièvres hémorragiques* *– Hépatites virales*
Adénopathies	***Ictère***
– Dengue et autres arboviroses *– Trypanosomiase africaine* *– Primo-infection VIH* *– Leishmaniose viscérale* *– Filariose lymphatique* *– Peste*	*– Hépatite virale* *– Leptospirose ictérohémorragique* *– Paludisme* *– Fièvre jaune*
Hépatomégalie	***Signes neurologiques***
– Amibiase hépatique *– Hépatite virale* *– Paludisme* *– Leishmaniose viscérale*	*– Paludisme pernicieux* *– Méningite bactérienne* *– Arboviroses* *– Typhoïde*
Splénomégalie	***Éruption cutanée***
– Brucellose *– Paludisme* *– Typhoïde* *– Borrélioses (rate « accordéon »)* *– Leishmaniose viscérale* *– Trypanosomiase africaine*	*– Typhoïde* *– Rickettsioses* *– Trypanosomiase africaine et sud-américaine* *– Arboviroses (dengue $^{+++}$)* *– Leptospiroses* *– Primo-infection VIH* *– Syphilis secondaire* *– Helminthiases invasives*

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Quels sont les traitements déjà pris ? Notamment en matière d'antipaludique, d'antibiotique et d'antipyrétique.

Examen clinique complet

L'interrogatoire recherche des algies et des troubles digestifs, et l'examen physique de la peau, des muqueuses, du foie, de la rate, des ganglions, des poumons et du cœur doit être systématique.

Une liste des principales causes de fièvre au retour de voyage, en fonction des signes cliniques associés, est établie dans le *tableau III*.

Six examens biologiques de première intention

La **numération formule sanguine** a une bonne valeur indicatrice. Une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile oriente vers une affection bactérienne, la leptospirose, un abcès amibien hépatique. Une leuconeutropénie oriente vers le paludisme, la fièvre typhoïde, la leishmaniose viscérale. Une hyperéosinophilie est habituellement due à une helminthiase (ascaridiase, ankylostomiase, anguillulose, bilharziose, trichinose, distomatose...). Une lymphomonocytose évoque une infection virale (hépatite virale, arbovirose, primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine, infection à Cytomégalovirus [CMV] ou à Epstein-Barr virus [EBV]) ou une trypanosomiase africaine (surtout en cas de plasmocytose). Une anémie peut être observée dans le paludisme et la leishmaniose viscérale.

La **numération des plaquettes** recherche une thrombopénie. Elle est fréquente au cours du paludisme et également observée au cours des arboviroses, la dengue notamment, et de la leishmaniose viscérale.

Le **frottis sanguin** et la **goutte épaisse** doivent être pratiqués en urgence. Le résultat du frottis sanguin peut être communiqué dans l'heure qui suit le prélèvement. Outre les hématozoaires du paludisme, le frottis sanguin peut mettre en évidence d'autres parasites sanguicoles comme les trypanosomes au cours de la trypanosomiase humaine africaine en phase lymphaticosanguine, et certaines bactéries comme les *Borrelia*. Un frottis sanguin négatif n'élimine pas le paludisme et doit être répété dans les heures qui suivent, en cas de forte suspicion diagnostique.

Les **hémocultures**, l'**examen cytobactériologique des urines** et les **transaminases** sont également pratiqués de façon systématique.

Les données de l'examen clinique et les résultats du bilan biologique systématique orientent vers la prescription d'**autres examens**, par exemple un examen parasitologique des selles et une coproculture en cas de troubles du transit intestinal, une ponction lombaire et un électroencéphalogramme en cas de signes neuroméningés, un sérodiagnostic de l'amibiase en cas de suspicion d'amibiase hépatique, un sérodiagnostic des infections virales en cas de suspicion de virose.

Imagerie médicale limitée

La radiographie thoracique est systématique. Elle peut mettre en évidence une pneumopathie. Une ascension de la coupole diaphragmatique droite, une atélectasie de la base droite, un comblement du cul-de-sac costodiaphragmatique du même côté font suspecter une amibiase hépatique.

L'échographie hépatique est le meilleur argument, avec la positivité du sérodiagnostic d'amibiase, d'un abcès amibien hépatique.

Principales causes de fièvre

Accès palustre

Le premier diagnostic à évoquer est celui d'un accès palustre. Le risque de paludisme varie en fonction de la destination, de l'adhérence aux conseils de protection individuelle contre les piqûres de moustiques et du type de chimioprophylaxie.

En France, 90 % des patients ont acquis leur paludisme en Afrique. La moitié a suivi une chimioprophylaxie. Un quart des patients sont des Africains. Quatre-vingts pour cent des accès sont dus à *P falciparum*. Les délais entre le retour de la zone

d'endémie et le diagnostic de paludisme à *P falciparum* sont en moyenne de 3,7 semaines, 94 % des cas survenant avant la fin de la huitième semaine, mais 2 % des cas surviennent plus de 6 mois après le retour.

Hépatites virales

Elles sont surtout liées aux virus A et E. La plus fréquente, en l'absence de vaccination, est l'hépatite A.

Toute élévation des transaminases doit conduire à la recherche des antigènes et/ou des anticorps des virus des hépatites A, B, E et éventuellement C et D, mais d'autres virus sont hépatotropes (EBV, CMV, *Arbovirus*, Haantan) et une cytolyse hépatique modérée peut s'observer dans de nombreuses maladies bactériennes et parasitaires.

Salmonelloses

La plus fréquente et la plus grave des salmonelloses est la fièvre typhoïde. Sa fréquence décroît du fait de la généralisation de la vaccination antityphoïdique chez le voyageur. Le diagnostic de la fièvre typhoïde doit être systématiquement envisagé, compte tenu du polymorphisme clinique de la maladie.

Le diagnostic des autres salmonelloses, dites mineures, repose sur la coproculture qui permet l'isolement de la bactérie causale et l'établissement de l'antibiogramme.

Abcès amibien du foie

C'est une urgence médicale. La fièvre est parfois isolée. Dans les formes typiques, il existe une hépatomégalie douloureuse. Le diagnostic est orienté par l'existence d'une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et d'une accélération de la vitesse de sédimentation. L'échotomographie abdominale objective un abcès du foie dont la nature amibienne est affirmée sur la positivité du sérodiagnostic d'amibiase.

Arboviroses

Elles sont de plus en plus fréquentes (dengue notamment) et sont en pleine extension. Le diagnostic est évoqué quand la fièvre s'associe à des douleurs diffuses (céphalées, myalgies, arthralgies) et à des signes cutanéomuqueux (exanthème, purpura, conjonctivite, pharyngite), plus rarement à des signes neurologiques ou hémorragiques.

Helminthiases invasives

Elles sont associées à une hyperéosinophilie. Bilharziose, ankylostomiase, anguillulose, trichinose et plus rarement distomatose peuvent, dans les semaines qui suivent une contamination lors d'un voyage exotique, s'exprimer par un syndrome de migration larvaire tissulaire, aux symptômes variables, mais ayant en commun une hyperéosinophilie.

Distomatoses, trichinoses et bilharzioses seront diagnostiquées par les sérologies. Pour les ankylostomiases et l'anguillulose, c'est l'examen parasitologique des selles qui permet le diagnostic dès le trentième ou quarantième jour, alors que l'hyperéosinophilie est encore élevée.

Shigellose

C'est une diarrhée sévère, fébrile, glairosanglante, au retour immédiat de voyage. La durée d'incubation est inférieure à 1 semaine. La présence de leucocytes et d'hématies à l'examen direct des selles est en faveur d'une diarrhée entéro-invasive. Une coproculture est réalisée à la recherche de shigelles, mais aussi de *Campylobacter jejuni* et de *Yersinia enterocolitica*.

Un examen parasitologique des selles, à la recherche de kystes et d'œufs de parasites, fournira rarement l'origine d'une fièvre, car une parasitose intestinale est exceptionnellement à l'origine d'une diarrhée fébrile.

Autres causes de fièvre

La **leishmaniose viscérale** est évoquée devant une fièvre prolongée hectique, désarticulée, associée à une altération rapide de l'état général.

Les **trypanosomiases humaines africaines** en période lymphaticosanguine s'expriment par une fièvre modérée, irrégulière, des adénopathies et des manifestations cutanées pseudoallergiques trompeuses.

La **légionellose** est responsable d'une pneumopathie souvent bilatérale de début rapidement progressif et associée à des signes neurologiques, digestifs et musculaires.

La **leptospirose** est évoquée devant la notion de bain en eau douce, une incubation courte (4 à 15 jours), une fièvre élevée de survenue brutale, des douleurs diffuses (myalgies, arthralgies, céphalées) et des signes cutanéomuqueux.

Les **borrélioses** sont responsables de fièvre récurrente, par épisodes successifs réguliers (tous les 15 à 21 jours), spontanément régressifs.

Parmi les **rickettsioses**, la fièvre boutonneuse méditerranéenne et la fièvre africaine à tiques sont le plus souvent observées. Le diagnostic est évoqué sur l'exposition à une morsure de tiques, une durée d'incubation courte, une fièvre, une éruption cutanée (tache noire, exanthème maculopapuleux) et des adénopathies périphériques satellites des taches noires.

L'**histoplasmose** est évoquée devant la notion de séjours en pays d'endémie (États-Unis, éventuellement Amérique du Sud, Afrique, Inde et Antilles), et la notion d'exposition aux risques souterrains (grottes, souterrains). Elle se manifeste sous forme d'une pneumopathie aiguë fébrile avec radiologiquement une miliaire macronodulaire avec adénopathies médiastinales.

Éric Caumes : Praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : É Caumes. Fièvre au retour de voyage.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0930, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Caumes E. Santé et voyages (2e ed). Lyon : Éditions Pasteur-Mérieux MSD, 1996

[2] Caumes E, Bricaire F. Fièvre au retour de voyages. *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 10 : 42-48

[3] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Section prophylaxie des maladies, séance du 26 mai 1994. Actualisation des recommandations pour les voyageurs. *Bull Epidemiol Hebd* 1994 ; 23 : 101-104

[4] Groupe d'auteurs, Société de médecine des voyages (SMV). Médecine des voyages. Guide d'information et de conseils pratiques (3e ed). Paris : Éditions Format Utile, 1996

[5] Humar A, Keystone J. Evaluating fever in travellers returning from tropical countries. *Br Med J* 1996 ; 312 : 953-956

[6] Organisation mondiale de la santé. Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène. Genève : OMS, 1998

Infection ostéoarticulaire

A. Toumi, M. Gory, L. Bernard

L'arthrite septique associe fièvre, douleur articulaire, signes inflammatoires locaux avec impotence fonctionnelle. Le bilan biologique oriente le diagnostic, et la ponction articulaire le confirme. Un liquide purulent doit faire immédiatement envisager un lavage-débridement chirurgical associé à une antibiothérapie prolongée. Cette prise en charge est urgente pour éviter des complications septiques ou une destruction articulaire. Des cultures négatives doivent faire évoquer une atteinte gonococcique, ou des micro-organismes à croissance lente pour lesquels cultures spécifiques, examens par polymerase chain reaction *(PCR) et sérologies peuvent permettre d'aboutir au diagnostic. En cas de négativité, l'arthroscopie avec biopsie synoviale doit être discutée. Les ostéomyélites aiguës de l'adulte regroupent l'ostéomyélite hématogène, tableau bruyant survenant préférentiellement chez le sujet âgé ; l'infection aiguë sur fracture ouverte qui débute par une abcédation des parties molles et impose un lavage-débridement chirurgical en urgence ; le mal perforant plantaire, atteinte infectieuse par contiguïté d'un os de l'avant-pied, souvent peu symptomatique et favorisée par une neuropathie, un diabète, une artériopathie, enfin l'infection osseuse chronique également paucisymptomatique avec parfois fistulisation à la peau. Le diagnostic de ces infections est orienté par la clinique, l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique. C'est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui précise le plus précocement le diagnostic, confirmé par les prélèvements. Le traitement antibiotique de ces infections est rendu difficile par la mauvaise vascularisation du tissu infecté, l'existence de séquestres osseux. Les récidives sont fréquentes. Les infections sur prothèse articulaires, de présentation aiguë, surviennent, soit en postopératoire précoce après inoculation périopératoire, soit par voie hématogène. Les infections subaiguës ou chroniques surviennent plus tardivement du fait de bactéries quiescentes. Le diagnostic est évoqué sur les signes inflammatoires locaux et généraux, la douleur et l'échographie qui objective la présence de liquide au sein de l'articulation. Le diagnostic de certitude est apporté par la révision chirurgicale de la prothèse, étape essentielle du traitement. La spondylodiscite est une ostéomyélite localisée au disque vertébral et aux vertèbres adjacentes. Le diagnostic clinique est confirmé par l'IRM. Le diagnostic bactériologique, nécessaire avant traitement, est fait par ponction-biopsie discale. Le traitement comporte une antibiothérapie prolongée et une immobilisation. En cas de complication neurologique, une intervention chirurgicale urgente s'impose.*

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Arthrite septique ; Ostéomyélites de l'adulte ; Mal perforant plantaire ; Infection sur prothèse articulaire ; Spondylodiscite bactérienne

Plan

■ **Introduction** 2
■ **Arthrite septique de l'adulte** 2
Définition 2
Épidémiologie-coût 2
Tableau clinique 2
Examens complémentaires 2
Diagnostic 2
Évolution 3
Diagnostic différentiel 4
Conduite à tenir 4
■ **Ostéomyélites de l'adulte** 5
Définition-physiopathologie-classification 5
Tableaux cliniques 6
Examens complémentaires 6
Traitements 6
Évolution 7
■ **Infection de prothèse ostéoarticulaire** 7
Définition – Physiopathologie - Classification 7
Facteurs de risque d'infection de prothèse ostéoarticulaire 7
Épidémiologie-coût 7
Tableau clinique 7
Examens complémentaires 7
Révision chirurgicale 8
Traitement 8

■ **Spondylodiscites** 8
Définition 8
Épidémiologie 8
Tableau clinique 8
Examens complémentaires 8
Diagnostic 8
Diagnostics différentiels 8
Traitement 8
Évolution 9
■ **Conclusion** 9

Introduction

Les infections ostéoarticulaires regroupent des entités physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques variées. Toutes sont des infections graves, nécessitant un diagnostic bactériologique précis et un traitement médicochirurgical pour éviter, d'une part les complications infectieuses systémiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital, d'autre part les complications locales impliquant le pronostic fonctionnel.

Arthrite septique de l'adulte

Définition

L'arthrite septique est une atteinte infectieuse de la cavité articulaire survenant le plus souvent par voie hématogène lors d'une bactériémie, parfois par inoculation (à l'occasion d'une infiltration, d'un geste invasif, d'une plaie, ou d'une morsure) ou par contiguïté (ostéomyélite de la métaphyse). La nature des micro-organismes impliqués varie en fonction de l'âge et des facteurs de risques infectieux associés (Tableau 1). À une phase très précoce de l'arthrite, seul le liquide articulaire est infecté. En cas d'infection par un germe pyogène (non gonococcique et non pneumococcique) et en absence de traitement chirurgical (lavage-résection des tissus infectés) et d'antibiothérapie, une atteinte de la synovie puis de l'os sous-chondral détruit l'articulation qui évolue vers l'arthrose et/ou l'ankylose.

Épidémiologie-coût

L'incidence annuelle des arthrites septiques de l'adulte est inférieure à cinq cas pour 100 000 dans la population générale mais augmente fortement en cas d'arthropathie prédisposante (polyarthrite rhumatoïde). L'épidémiologie varie en fonction de l'âge et de l'agent responsable (Tableau 1).

Tableau clinique

Il associe dans la majorité des cas : fièvre, douleur et signes inflammatoires au niveau de l'articulation atteinte : raideur, douleur à la mobilisation, boiterie, impotence fonctionnelle. Des symptômes extra-articulaires peuvent être présents en fonction de l'agent responsable (Tableau 1).

Le genou est l'articulation la plus touchée. Le diagnostic clinique est souvent retardé au niveau de la hanche et de l'épaule en raison de la difficulté à mesurer l'épanchement intra-articulaire. Dans la majorité des cas, l'arthrite est monoarticulaire. L'atteinte multiarticulaire se rencontre classiquement dans les arthrites gonococciques et au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

L'interrogatoire recherche une éventuelle porte d'entrée infectieuse : morsure (pasteurellose, borréliose), inoculation potentielle (infiltration, gestes invasifs, toxicomanie), et les facteurs de risques particuliers (polyarthrite rhumatoïde, diabète, éthylisme, immunosuppression, asplénisme, drépanocytose).

Examens complémentaires

Ils associent :
- bilan inflammatoire : *C-reactive protein* (CRP), leucocytes ;
- bilan microbiologique (hémoculture, ponction articulaire, sérologie) ;
- bilan radiologique : radiographie standard ; l'interligne, normal au début, peut s'élargir sous la tension du pus ; imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- l'ultrasonographie peut permettre de diriger la ponction.

Diagnostic

Il est affirmé par la ponction et l'analyse du liquide articulaire (Fig. 1).

La présence d'un liquide purulent lors de la ponction doit faire immédiatement envisager un lavage-résection des tissus infectés chirurgical car « *En cas d'arthrite purulente non gonococcique, plus le temps passe, plus l'articulation trépasse.* »

L'examen cytologique du liquide articulaire d'une arthrite infectieuse contient habituellement plus de 50 000 leucocytes/

Tableau 1.
Arthrites septiques : données épidémiologiques et cliniques.

Micro-organismes	Âge	Facteurs de risque et signes extra-articulaires	Clinique			
			Monoarthrite	Polyarthrite	Aiguë	Chronique
Staphylococcus aureus	Tout âge	Toxicomanie, endocardite, arthropathie	++		+++	
Streptococcus pneumoniae	Enfant, adulte	Asplénisme, éthylisme	++		+++	
Streptococcus spp.	Adulte	Endocardite	+++		+++	
Neisseria gonorrhoeae	Femme jeune	Atteinte cutanée	+	+	++	
Neisseria meningitidis	Enfant, adulte	Purpura fulminans		+++	+++	
Haemophilus influenzae type b	Enfant < 2ans	Septicémie, purpura		+++	+++	
Pasteurella multocida	Tout âge	Morsure chat, chien	+++		+++	
Brucella melitensis	Adulte	Laitage non pasteurisé, spondylodiscite	++	+	+	+++
Borrelia burgdorferi (Lyme)	Tout âge	Morsure de tique	++	++	+	+++
Salmonella spp.	Enfant, adulte	Asplénisme, drépanocytose	++		++	
Mycobacterium tuberculosis	Adulte	Transplanté, immunodéprimé, migrant	+++			+++
Mycobacterium non *tuberculosis*	Adulte	Immunodéprimé, inoculation (*M. marinum*)	+++			+++
Tropheryma whippelii (Whipple)	Tout âge	Diarrhée, adénopathies, amaigrissement	++			+++
Virus (rubéole, parvovirus B19, hépatite B, oreillons)	Adulte jeune	Tableau viral, éruption cutanée		+++	++	+
Infection fongique (*Candida* sp. *Histoplasma* sp., *Sporothrix* sp.)	Adulte	Immunodéprimé, toxicomanie	++	+	++	+++

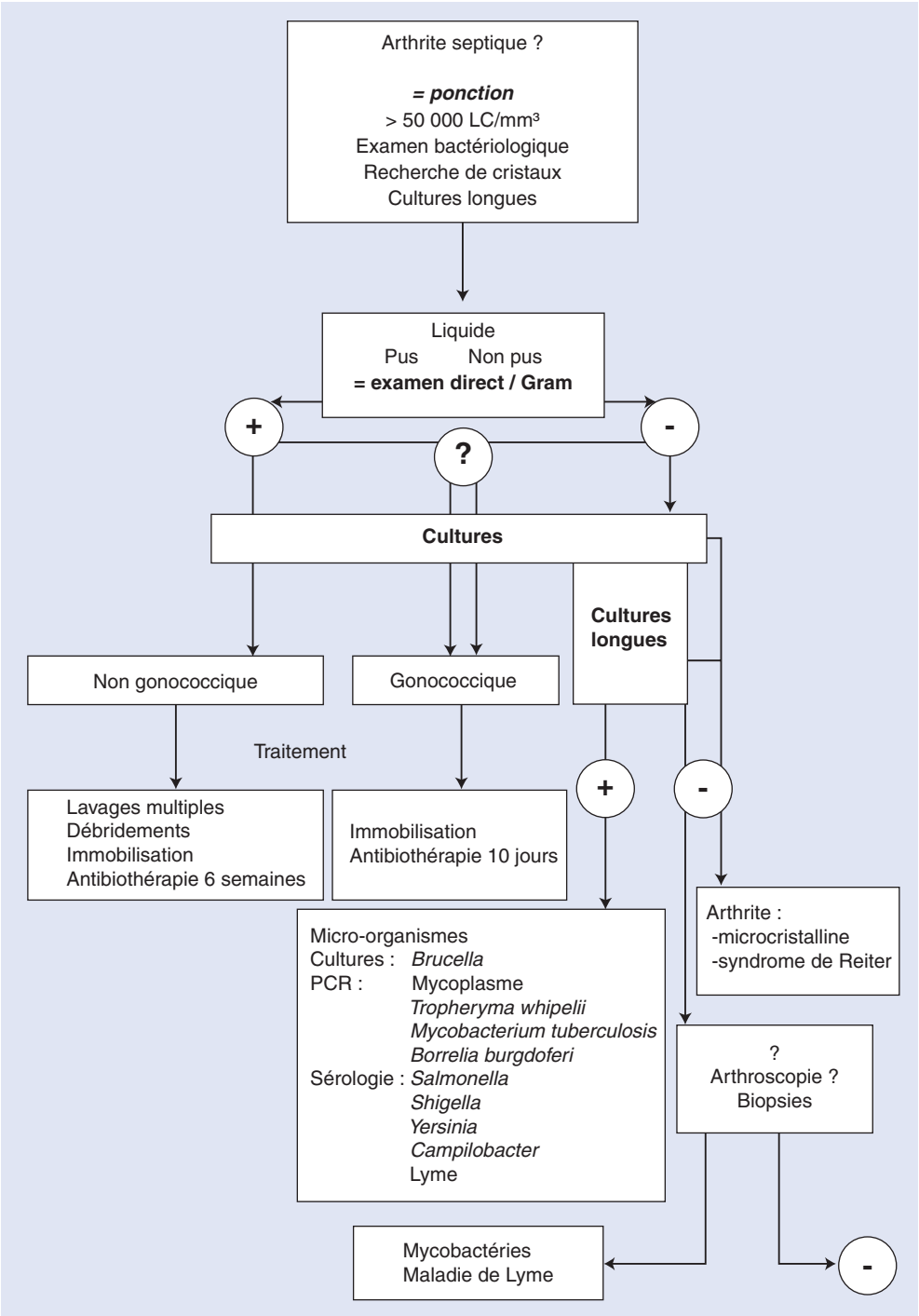


Figure 1. Arbre décisionnel. Arthrite et ponction (d'après L. Bernard, Chirurgie orthopédique et traumatologique ostéo-articulaire, Médecine et Hygiène, 2004).

mm³ (dont plus de 75 % de polynucléaires neutrophiles). Ce chiffre peut se rencontrer au cours d'arthrites microcristallines et peut parfois être plus bas en cas de corticothérapie, de traitement immunosuppresseur ou chez le sujet immunodéprimé.

L'examen biochimique montre un liquide exsudatif (protide > 30 g/l) et une consommation glucidique (rapport glucose synovial/sérique < 0,6).

L'examen direct avec coloration de Gram est indispensable ainsi que la culture prolongée. Leur positivité confirme le diagnostic et guide le traitement antibiotique. En cas d'absence de germes (à l'examen direct et en culture), l'atteinte gonococcique doit être évoquée en première hypothèse (fragilité du gonocoque lors du transport, diplocoque à Gram négatif intracellulaire). En cas de cultures bactériologiques négatives, certains micro-organismes doivent être recherchés par cultures spécifiques (*Brucella* spp.), *polymerase chain reaction* (PCR) (mycoplasme, *Tropheryma whippelii*, *Mycobacterium tuberculosis*) et sérologies (*Salmonella* spp., *Borrelia burgdorferi*). Un résultat microbiologique totalement négatif lors de la ponction articulaire doit faire discuter une arthroscopie avec biopsies synoviales à la recherche de polynucléaires en surface d'un cartilage érodé et pour réalisation de cultures (mycobactéries, levures).

Évolution

En l'absence de traitement médicochirurgical, l'arthrite bactérienne purulente non gonococcique évolue le plus souvent vers une lyse du cartilage avec destruction de l'os sous-chondral. La gravité de cette pathologie est liée au sepsis associé (septicémie parfois endocardite) pouvant compromettre le pronostic vital.

Les arthrites réactionnelles ou à mycobactéries ont une évolution plus chronique. La tuberculose ostéoarticulaire non traitée aboutit le plus souvent à une arthrodèse spontanée (« tumeur blanche »).

Tableau 2.
Aide au choix de l'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires.

Staphylocoques		
***Staphylococcus* « méticilline-sensible »**		
Premier choix		*Autres choix*
• j0 à j10 : oxacilline ou cloxacilline : 150 mg/kg/j (1 injection toutes les 4 à 6 h) + Gentalline® : 3-4 mg / kg/j en 1 ou 2 injections/j) • Après j10, si possible voie orale : fluoroquinolone (ofloxacine 200 mg x 3/j ou ciprofloxacine 750 mg x 2/j) + Rifampicine (10 mg/kg/12 h) ou acide fusidique (500 mg x 3/j)		Clindamycine (600 mg x 3/j i.v. ou p.o.) + rifampicine ou rifampicine + acide fusidique
***Staphylococcus* « méticilline-résistant »**		
Premier choix		*Deuxième choix*
Vancomycine (15 mg/kg/12h i.v. ou 40-60 mg/kg/j en i.v. continue après une dose de charge de 15 mg/kg) Ajuster les posologies afin d'obtenir des concentrations résiduelles (i.v. discontinue) ou de plateau (i.v. continue) à 25 mg/l + Gentalline® : 3-4 mg/kg/j en une ou deux injections/j) ou rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.) ou fosfomycine (200 mg/kg/j en trois perfusions de 4 heures) [si vancomycine en continu car risque de précipitation])		Cotrimoxazole (50 mg/kg/j sulfaméthoxazole en deux ou trois prises au cours des repas) ou teicoplanine (dose de charge de 6 mg/kg/12 h pendant 72 h puis 12 mg/kg/j en une injection). Ajuster les posologies pour obtenir une concentration résiduelle de 30-40 mg/l par méthode HPLC + rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)
Streptocoque		
- Streptocoque non entérocoque		
Premier choix		*Deuxième choix*
Amoxicilline, 150-200 mg/kg/j au minimum en quatre injections/j par voie i.v. pendant 3 semaines puis p.o. en quatre prises sans dépasser 8 g/j +/- rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)		Ceftriaxone 200 mg/kg/j en i.v. directe ou i.m. +/- rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)
- Entérocoque		
Premier choix	*Deuxième choix*	*Troisième choix*
Amoxicilline, 150-200 mg/kg/j au minimum en quatre injections /j par voie i.v. pendant 3 semaines puis p.o. en quatre prises sans dépasser 8 g/j ± rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)	Teicoplanine (dose de charge de 6 mg/kg/12 h pendant 72 h puis 12 mg/kg/j en une seule injection). Ajuster les posologies pour obtenir une concentration résiduelle de 30-40 mg/l par méthode HPLC) ± rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)	Vancomycine (15 mg/kg/12 h ou 40-60 mg/kg/j en i.v. continue après une dose de charge de 15 mg/kg). Ajuster les posologies afin d'obtenir des concentrations résiduelles (i.v. discontinue) ou le plateau (i.v. continue) à 25 mg/l. ± rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)
Entérobactéries		
• j0 à j10 Ceftriaxone 200 mg/kg/j en i.v. directe + Gentalline® 3-4 mg/kg/j en une ou deux injections • Après j10 : si possible voie per os Fluoroquinolone (ofloxacine 200 mg x 3/j p.o., ou ciprofloxacine, 750 mg x 2/j p.o.) + rifampicine (10 mg/kg/12 h i.v. ou p.o.)		

Diagnostic différentiel

Les deux principaux sont :

- les arthrites microcristallines : le diagnostic d'arthrite microcristalline est affirmé par la présence de microcristaux dans le liquide articulaire (hydroxyapatite, acide urique) révélée à l'examen direct ;
- une arthrite réactionnelle (syndrome de Reiter) est évoquée par l'interrogatoire (tableau chronique, sujet jeune), les atteintes extra-articulaires (uvéite, urétrite, troubles digestifs) et impose un typage HLA (phénotype HLA B27) et des examens sérologiques (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

Conduite à tenir

Elle est résumée dans la Figure 1 et le Tableau 2.

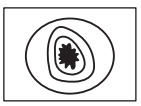
Le traitement doit être immédiat : antibiothérapie, immobilisation articulaire et drainage chirurgical (lavage articulaire répété par ponction ou par arthroscopie, drainage aspiratif évitant la rétention de pus). Certains germes peuvent être traités uniquement par antibiotiques (pénicilline G en intraveineux pour le gonocoque).

“ À retenir

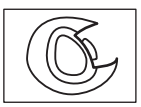
Arthrite septique

- Douleur articulaire + fièvre + épanchement = ponction et cultures prolongées sur milieux spécifiques.
- Toujours douter d'un résultat négatif.
- Traitée précocement (lavage + antibiothérapie), l'articulation guérit.

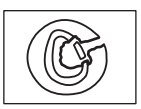
Stades anatomiques



Stade 1 : ostéomyélite intramédullaire, nécrose limitée à la médullaire
- Étiologie : hématogène
  Traitement : antibiotique, drainage chirurgical



Stade 2 : ostéomyélite superficielle, nécrose à la surface exposée
- Étiologie : infection de contiguïté
  Traitement : antibiotique, débridement superficiel, couverture



Stade 3 : ostéomyélite localisée (séquestre cortical), nécrose bien individualisable, atteinte localisée de la corticale, instabilité osseuse avant ou après débridement
- Étiologie : traumatisme, évolution de stade 1 ou 2, iatrogène (vis, plaque)
  Traitement : antibiotique, débridement, séquestrectomie immobilisation ± greffe osseuse

Stade 4 : ostéomyélite diffuse, atteinte circonférentielle de la corticale, instabilité osseuse avant ou après débridement
- Étiologie : traumatisme, évolution de stade 1-2 ou 3, iatrogène (clou)
  Traitement : antibiotique, débridement, séquestrectomie ± greffe osseuse stabilisation (ORIF, fixteur externe [Ilizaro], amputation

État physiopathologique

A : Absence d'anomalie
B : Anomalies

Bs : généralisées
- dénutrition
- insuffisance hépatique et/ou rénale
- diabète
- hypoxémie chronique
- maladie auto-immune
- néoplasie
- immunodéprimé ou immunosuppresseurs
- extrémité des âges de la vie
- tabagisme

B1 : **localisées**
- lymphœdème chronique
- insuffisance veineuse
- fibrose postradique
- escarre
- neuropathie

C : État général précaire

Figure 2. Classification de Cierny-Mader des ostéomyélites.

■ Ostéomyélites de l'adulte

Définition-physiopathologie-classification

Il s'agit d'une infection du tissu osseux (médullaire et/ou cortical) par voie hématogène ou par contiguïté (abcès, furoncle, impétigo). L'*infection initiale* se traduit par un abcès sous-périosté accompagné d'inflammation (œdème, congestion) puis de microthromboses vasculaires osseuses localisées. L'origine peut être traumatique. L'extension se fait habituellement aux tissus mous adjacents avec le plus souvent abcédation. Lorsque les vascularisations corticale et médullaire deviennent compromises, des *séquestres* apparaissent : ce sont des zones de tissus osseux nécrotiques non vascularisées. L'association de séquestre et de l'ossification périostée définit le passage à la phase *chronique*.

Cas particulier : infection sur matériel

Les éléments physiopathologiques de l'infection sur matériel reposent sur plusieurs phénomènes.
- La formation de biofilms bactériens adhérents sur l'implant prothétique. Un certain nombre de travaux, en partie controversés, suggèrent l'existence d'une diffusion variable et suboptimale de certains antibiotiques au travers du biofilm.
- L'existence de « *slime* » (substance polysacccharidique extracellulaire) chez certaines souches bactériennes : cette substance permet une adhésion plus forte, probablement une virulence particulière et une moindre sensibilité aux antibiotiques des germes responsables de l'infection.
- Les altérations du métabolisme bactérien, fréquemment mentionnées mais encore mal documentées ; au voisinage des matériaux infectés, celles-ci sont observées même chez des bactéries ne formant pas de « *slime* ». Il existe un phénomène de tolérance aux antibiotiques, même bactéricides (*small colony variant*).
- Les altérations du fonctionnement des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles) liées à la présence de micro- ou nanoparticules libérées par les éléments prothétiques (métal, polyéthylène) ou périprothétiques (ciment).

Plusieurs classifications existent :
- classification physiopathologique : ostéomyélites hématogènes et ostéomyélites secondaires à une infection de contiguïté, elles-mêmes subdivisées en deux groupes en fonction de la présence ou non d'une insuffisance vasculaire ;
- classification en fonction du temps : ostéomyélites aiguës (< 4 semaines) ou chroniques (≥ 4 semaines) ;
- classification de Cierny-Mader (Fig. 2) prenant en considération le terrain sous-jacent, le type d'atteinte osseuse, les facteurs associés. Cette classification est la plus complète et la plus utilisée.

Tableau 3.
Micro-organismes responsables d'ostéomyélites de l'adulte (d'après L. Bernard, in : *Quinolone antimicrobial agents*, ASM ed., Third edition, 2004).

Micro-organismes	Ostéomyélites aiguës[a]	Ostéomyélites chroniques[b]	Ostéomyélites diabétiques[b,c]	Infection sur implant orthopédique[a]
*Staphylococcus aureus**	+++	++	++	++
*Staphylococcus epidermidis**	-	+	+	+++
Bactéries à Gram négatif	++	++	+	-
Streptococcus spp.	(+)	+	+	+
Germes anaérobies	(+)	+	++	+
Candida sp.	(+)	-	-	-

La culture est [a] : monomicrobienne ou [b] : polymicrobienne et parfois à [c] : germes anaérobies. * : ces germes sont régulièrement résistants à la méticilline.

Tableaux cliniques

Il faut distinguer les tableaux cliniques les plus fréquents :
- mal perforant du sujet diabétique ;
- ostéomyélite aiguë hématogène de l'adulte (plus rare que chez l'enfant) ;
- infection aiguë de fracture ouverte ;
- infection osseuse chronique avec ou sans matériel non prothétique (pseudarthrose suppurée sur enclouage) ;
- infection de prothèse articulaire (cf. chapitre) ;
- spondylodiscite (cf. chapitre).

Les micro-organismes responsables de ces infections sont décrits dans le Tableau 3.

Mal perforant plantaire

Il s'agit de l'atteinte infectieuse d'un os de l'avant-pied par contiguïté à partir des tissus mous. Cette pathologie est le plus souvent multifactorielle (neuropathie, artériopathie), souvent paucisymptomatique, sauf en cas d'atteinte des tissus mous adjacents (érysipèle, cellulite, fasciite), et multibactérienne.

Ostéomyélite aiguë hématogène

Moins fréquente que chez l'enfant où elle touche préférentiellement le genou, la hanche, puis l'épaule, c'est une pathologie de l'adulte âgé, dont l'atteinte siège plus souvent au fémur, au rachis, ou au pied.

Le tableau clinique est souvent bruyant associant un syndrome infectieux (fièvre, frissons, céphalées, altération de l'état général), une douleur pulsatile et des signes inflammatoires localisés au niveau de l'os atteint. La symptomatologie est parfois suraiguë mimant une douleur de fracture ; à l'inverse, des formes peu douloureuses, d'allure chronique d'emblée, existent ; par exemple, l'abcès de Brodie, avec la classique image en « cocarde » d'une lacune osseuse contenant du pus. L'ostéome ostéoïde est un diagnostic différentiel à écarter.

Infection aiguë sur fracture ouverte

Le tableau infectieux souvent bruyant apparaît en quelques heures ou jours. Il est lié à une abcédation des parties molles imposant un lavage-résection des tissus infectés en urgence en laissant la plaie ouverte, associé à une antibiothérapie.

Infection osseuse chronique avec ou sans matériel non prothétique

Le tableau peut être bruyant avec des signes généraux et locaux (infection d'une fiche de fixateur par exemple) mais il est le plus souvent paucisymptomatique. L'examen clinique recherche particulièrement : la présence de fièvre, une symptomatologie inflammatoire (douleur nocturne), une fistule ou un antécédent de fistule, une rougeur localisée, une asymétrie de chaleur du segment de membre, une adénopathie proximale. Le mécanisme physiopathologique associe initialement une fragilisation osseuse par nécrose focale, puis une séquestration d'os non vascularisé, et enfin une reconstruction osseuse par épaississement cortical. Parfois il existe une fistulisation chronique du foyer osseux vers la peau. L'évolution se traduit le plus souvent par des récidives chroniques d'abcédation sous tension s'évacuant par une fistule. Le traitement est long, chirurgical en un ou plusieurs temps, avec immobilisation du segment par une fixation externe. Plusieurs méthodes chirurgicales sont discutées au cas par cas : curetage + billes de ciment-antibiotique ; saucérisation-greffe osseuse ; cicatrisation dirigée à foyer ouvert (méthode de Papineau) ; lambeau cutanéomusculaire de recouvrement.

L'antibiothérapie est adaptée et prolongée (au moins 6 semaines après le dernier geste chirurgical). La surveillance est à la fois clinique, biologique et radiologique.

Les deux principaux diagnostics différentiels sont le sarcome ostéogénique et le granulome éosinophile.

Examens complémentaires

- Biologie : numération-formule sanguine, CRP, vitesse de sédimentation (VS).
- Radiologie :
  - radiographies : au début, elles sont normales. Elles montrent tardivement un aspect pommelé de l'os et une réaction périostée ;
  - l'IRM précoce démontre la présence de pus ;
  - la tomodensitométrie (TDM) permet de visualiser des séquestres ;
  - à la scintigraphie, il existe une hyperfixation précoce du foyer septique.
- Bactériologie :
  - il faut ponctionner l'abcès osseux ou l'abcès sous-périosté par technique radioguidée ou chirurgicale. L'examen direct et la culture permettent un diagnostic microbiologique précoce ;
  - les hémocultures doivent être faites même en l'absence de fièvre chez le sujet diabétique, et sont à répéter au décours de la ponction qui peut provoquer une bactériémie transitoire.
- Vasculaire : au cours du mal perforant plantaire, il faut mesurer la pression transcutanée en oxygène.
- Anatomopathologie : l'étude histologique est indispensable car parfois le diagnostic bactériologique est incertain (germes contaminants, absence de germe, patient sous antibiotiques).

Traitements (Tableau 2, Fig. 2)

- Ostéomyélite aiguë hématogène de l'adulte : antibiothérapie initialement intraveineuse puis par voie orale (si possible) pendant une durée totale de 6 semaines.
- Spondylodiscite (cf. chapitre).
- Infection aiguë de fracture ouverte : impose lavage-résection des tissus infectés avec ablation d'un éventuel matériel, associé à une antibiothérapie majeure adaptée aux germes isolés (possibilité de germes nosocomiaux multirésistants).
- Mal perforant plantaire avec ostéite : impose le plus souvent une amputation dont le niveau et les modalités sont définis par le terrain vasculaire.
- L'existence d'une collection purulente, d'une cellulite extensive et nécrotique (fasciite nécrosante) impose un geste de drainage en urgence.
- Un tableau érysipéloïde de voisinage nécessite le plus souvent un refroidissement par des antibiotiques précédant une éventuelle amputation. Il est important de lutter contre

l'œdème local de stase (diurétique, bas de contention) ; cet œdème contribue à une médiocre diffusion des antibiotiques, une prolifération infectieuse et une mauvaise cicatrisation.

La difficulté thérapeutique est liée à plusieurs facteurs :

- médiocre vascularisation du tissu infecté, majorée par une insuffisance artérielle et un mauvais terrain sous-jacent (diabète, insuffisance artérielle) ;
- séquestres osseux infectés non vascularisés ; ils sont d'ablation chirurgicale difficile et peu accessibles aux antibiotiques ;
- reconnaissance difficile de la zone frontière entre tissu sain et séquestre(s) ;
- complexité de la prise en charge de l'infection osseuse chronique (séquestrectomie, fixateur externe, greffe osseuse, greffe cutanéomusculaire, antibiothérapie prolongée) ;
- critères de guérison incertains (on parle de rémission).

Évolution

La gravité de l'évolution et des complications impose une prise en charge précoce et efficace.

Complications locales

Elles comprennent la transformation de phase de début en phase d'état avec diffusion de l'abcès osseux en abcès sous-périosté, la survenue d'une pandiaphysite, d'une arthrite, d'une épiphysiodèse chez l'enfant.

Non traitée, l'ostéomyélite aiguë évolue vers l'ostéomyélite chronique (15 %).

Complications générales de l'ostéomyélite

Elles sont marquées par la survenue de foyers multiples, aux autres métaphyses et au rachis, d'un choc infectieux sur ostéomyélite aiguë, d'une septicémie, d'une endocardite infectieuse. Il existe un risque d'amyloïdose, de carcinome sur fistule. Enfin, peuvent se développer des abcès disséminés (cerveau, poumon).

> *À retenir*
>
> **Ostéomyélite aiguë de l'adulte**
> - Infection par voie hématogène ou par contiguïté.
> - Risque de récidive.
> - Le séquestre est une zone de tissu osseux nécrotique dévascularisée.
> - Le diagnostic précoce est aidé par l'IRM et la scintigraphie, et confirmé par l'examen bactériologique après ponction-biopsie.

■ Infection de prothèse ostéoarticulaire

L'infection de prothèse ostéoarticulaire demeure une complication redoutable, tant au niveau individuel qu'en termes de santé publique. Une étroite collaboration médicochirurgicale est indispensable pour traiter ce processus infectieux et rétablir le fonctionnement de l'articulation atteinte.

Définition – Physiopathologie - Classification

À la phase initiale de l'implantation de la prothèse, une infection peut survenir, soit par inoculation durant la période périopératoire, soit par voie hématogène à partir d'un foyer infectieux distant. Les mois suivants, la réaction inflammatoire classique peut se prolonger du fait de la libération d'éléments prothétiques. Cette réaction altère le pouvoir phagocytaire des cellules macrophagiques et inhiberait la reconstruction osseuse ostéoblastique. Le descellement aseptique de prothèse est exposé à la greffe bactérienne. De plus, certaines bactéries ont un haut pouvoir d'adhésion (staphylocoque) et peuvent aussi rester quiescentes sur le matériel.

L'infection d'une prothèse articulaire survient, selon Coventry, à trois phases différentes.

- Type I : infection aiguë et précoce (période postopératoire immédiate, < 1 mois).
- Type II : infection chronique survenant plus tardivement (bactéries quiescentes).
- Type III : infection aiguë tardive (voie hématogène).

Facteurs de risque d'infection de prothèse ostéoarticulaire

En période préopératoire :

- terrain : diabète, maladie inflammatoire chronique, immunosuppresseur, néoplasie ;
- arthroplastie préalable sur l'articulation opérée ;
- phénomènes locaux : rasages traumatiques intempestifs, dermatose, escarre.

En période peropératoire :

- durée de l'intervention (> 3 h) ;
- qualité de l'hémostase et de fermeture cutanée.

En période postopératoire :

- hématomes et souffrance cutanée ;
- infection du site opératoire avec conservation de l'arthroplastie ;
- dispositif intraveineux (risque d'infection hématogène) ;
- foyers infectieux à distance (infections urinaires ou pulmonaires, foyer dentaire, escarres).

Facteurs incertains :

- obésité, insuffisance rénale, cirrhose, infection urinaire préopératoire ;
- sonde urinaire, ciment périprothétique.

Épidémiologie-coût

Plus d'un million de prothèses ostéoarticulaires sont implantées chaque année dans le monde. Le risque d'infection a fortement diminué (< 1 %) grâce aux mesures rigoureuses d'asepsie, de l'utilisation de flux laminaires et l'antibioprophylaxie.

Tableau clinique

Le tableau clinique d'infection postopératoire immédiate est généralement bruyant : tableau septique (fièvre, frissons), douleur de hanche aiguë, cicatrice opératoire inflammatoire, voire bombante. En cas d'infection subaiguë ou chronique, le diagnostic clinique n'est pas toujours facile. La douleur à la mobilisation de l'articulation est le signe aspécifique le plus fréquemment retrouvé, parfois associée à de la fièvre, une symptomatologie inflammatoire (douleur nocturne), une fistule ou un antécédent de fistule, une rougeur localisée, une asymétrie de chaleur, une adénopathie. L'asthénie et un véritable syndrome dépressif sont fréquents devant cette pathologie chronique et invalidante.

Examens complémentaires

La seule certitude diagnostique est apportée par un isolement bactériologique effectué lors d'une ponction-biopsie (radioguidée ou chirurgicale). Les autres examens (examens sanguins, radiographies, scintigraphies) ne sont utiles que pour orienter le diagnostic mais ne l'affirment pas. L'hyperleucocytose est inconstante.

La CRP est plus sensible et spécifique que la VS dans la détection et le suivi thérapeutique d'une infection de prothèse.

Les anomalies radiologiques sont inconstantes : aspect de descellement, apposition périostée, ostéolyse localisée. L'échographie est un élément important du diagnostic, permettant non seulement d'objectiver la présence anormale de liquide articulaire mais aussi de faire une ponction à visée bactériologique. La fistulographie avec arthrographie permet de suivre le trajet de la fistule, de mettre en évidence le descellement, et d'analyser le liquide.

Le couplage scintigraphique - scintigraphie au technétium 99 puis utilisation d'un autre marqueur en cas de positivité (gallium 67, leucocytes autologues marqués à l'indium 111, immunoglobulines marquées) - peut être utile pour orienter le diagnostic mais sa sensibilité est faible lors des infections chroniques.

Révision chirurgicale

La révision chirurgicale de la prothèse infectée apporte le diagnostic de certitude.

Ce geste permet de visualiser l'aspect macroscopique du site, de faire des prélèvements bactériologiques multiples (frottis numérotés et à visée anatomopathologique) et des prélèvements tissulaires (changement d'instrument pour chaque prélèvement).

Traitement

Le but du traitement est d'éradiquer le processus infectieux et de rétablir le fonctionnement de l'articulation atteinte. Le principe général est celui d'un traitement chirurgical (ablation de matériel, lavage-résection des tissus infectés, remplacement prothétique en un ou deux temps) associé à une antibiothérapie prolongée (6 semaines à 3 mois) adaptée au résultat bactériologique des prélèvements peropératoires (Tableau 2).

“ À retenir

Infection ostéoarticulaire

- Infection précoce par inoculation ou tardive par voie hématogène.
- Infection chronique, symptomatologie tronquée.
- Diagnostic par la ponction de hanche puis révision chirurgicale.
- Traitement médicochirurgical nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

■ Spondylodiscites

Définition

Il s'agit d'une infection du disque vertébral et des plateaux des vertèbres adjacentes.

Épidémiologie

C'est une infection relativement rare (2-4 % des infections ostéoarticulaires).

Avec la tuberculose (mal de Pott) et la brucellose, la majorité des cas observés est due à des bactéries pyogènes, streptocoque ou staphylocoque le plus souvent, parfois d'autres germes lors de spondylodiscites nosocomiales après chirurgie du rachis. L'origine peut être génito-urinaire chez le sujet âgé.

Les spondylodiscites à levures sont rares et surviennent sur terrain spécifique (toxicomanie, immunodépression).

Tableau clinique

Il existe un contexte général infectieux (fièvre, frissons, asthénie) et des douleurs rachidiennes de rythme inflammatoire, d'intensité croissante. On note une rigidité rachidienne segmentaire associée à une douleur localisée à la palpation/percussion d'une épineuse. Les signes radiculaires ou médullaires sont des signes de gravité témoignant d'une compression par un abcès (épidurite) et doivent faire envisager une chirurgie de décompression en urgence.

Examens complémentaires

Il existe un syndrome inflammatoire biologique aspécifique (VS, CRP, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles). Les signes radiologiques sont souvent retardés (pincement discal puis érosion des plateaux, abcès périvertébral) (Fig. 3, 4). L'IRM est très sensible et spécifique dès le début de l'infection (elle permet d'évaluer les rapports anatomiques médullaires et radiculaires). La scintigraphie osseuse peut être utile à la recherche d'autres foyers.

Figure 3. Radiographie du rachis lombaire : pincement discal complet.

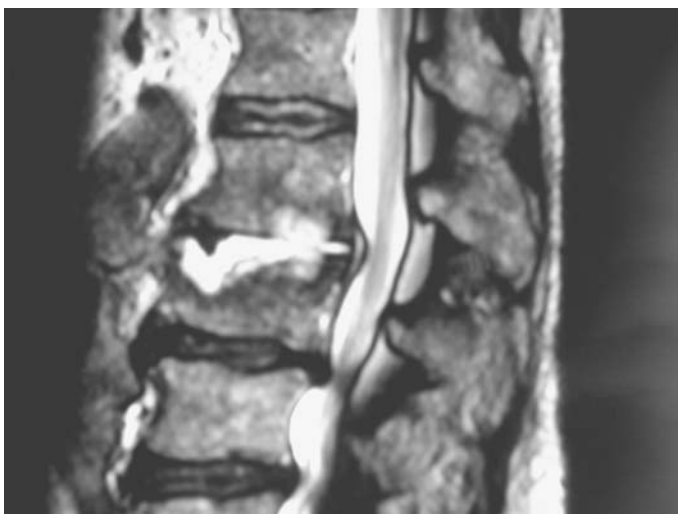


Figure 4. Imagerie par résonance magnétique du rachis lombaire : abcès intradiscal.

Diagnostic

Il est affirmé par l'isolement du germe par ponction-biopsie discale ou vertébrale (radioguidée ou chirurgicale). Le germe mis en évidence par prélèvement d'un foyer à distance n'a qu'une valeur présomptive, en dehors d'un isolat par hémocultures. Pour la brucellose, la sérologie permet d'établir le diagnostic.

La tuberculose (mal de Pott) est systématiquement évoquée (recrudescence, terrain, immigrants).

La notion d'une chirurgie rachidienne antérieure fait particulièrement rechercher certaines bactéries à croissance plus lente (*Propionibacterium* sp, staphylocoque à coagulase négative, mycobactéries atypiques telles que *M. xenopi*).

Diagnostics différentiels

L'arthrose érosive, les discopathies inflammatoires (spondylarthrite ankylosante) et les séquelles d'épiphysite sont écartées par l'IRM et la scintigraphie osseuse.

Traitement

- L'antibiothérapie prolongée : 6 semaines à 3 mois dans les infections à germes banals (Tableau 2), 6 mois pour la brucellose, 12 mois pour les mycobactéries.
- L'immobilisation (repos complet au lit, corset) est particulièrement indiquée dans les situations d'instabilité rachidienne et joue de plus un rôle antalgique.

- La chirurgie peut être nécessaire au diagnostic étiologique ; elle est indispensable en cas de complication neurologique, d'abcès périvertébral (psoas).

Évolution

L'évolution se fait classiquement en trois phases :

- une phase initiale d'envahissement, strictement osseuse avec formation d'un abcès au niveau de la partie supérieure ou inférieure d'un plateau vertébral ;
- une phase secondaire de destruction discale et d'atteinte de la vertèbre adjacente. Durant cette phase, des complications peuvent survenir : compression médullaire ou radiculaire, déformation vertébrale, séquestre osseux, pachyméningite ou épidurite ;
- la phase de réparation est marquée par une fusion osseuse qui peut être incomplète avec apparition de séquestres, sources de rechutes.

Conclusion

Les infections ostéoarticulaires sont des infections graves, parfois difficiles à traiter. Une prise en charge chirurgicale visant à ne laisser que les tissus macroscopiquement sains est nécessaire le plus souvent. L'antibiothérapie associée doit être active sur les germes isolés dans l'os, diffuser dans le site infecté, et tolérée par le patient. Une surveillance étroite et prolongée est également nécessaire pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement.

À retenir

Spondylodiscite

- Douleur.
- Radiographies en retard sur l'IRM.
- Isolement du germe par ponction.
- Urgence chirurgicale en cas de signes de compression radiculaire ou médullaire.

Pour en savoir plus

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;**351**:1645-54.

Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vaudaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;**53**:127-9.

Ader F, Bernard L. Pathophysiology of infection on orthopedic biomaterials. *Presse Med* 2005;**34**:533-6.

Monographie Infections ostéo-articulaires. *Rev Rhumatol* 2006.

Recommandations pour la pratique clinique sur le pied diabétique infecté. SPILF–ALFEDIAM; 2006.

Spondylodiscite. SPILF, SFR; 2006.

A. Toumi.
M. Gory.
L. Bernard (louis.bernard@rpc.aphp.fr).
Service des maladies infectieuses et tropicales, département de médecine aiguë, Hôpital Raymond Poincaré, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Toumi A., Gory M., Bernard L. Infection ostéoarticulaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-0990, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Infections nosocomiales

P Astagneau

Les infections nosocomiales sont devenues un problème de santé publique majeur. Elles constituent un risque inacceptable pour un sujet hospitalisé. Elles justifient que soient maintenues, développées et sans cesse rappelées les bonnes règles générales ou spécifiques d'hygiène hospitalière. La protection anti-infectieuse, due aux malades comme au personnel soignant, est un impératif non seulement éthique, mais aussi économique. Le surcoût économique attribué aux infections nosocomiales est estimé entre 3 et 5 milliards de francs par an. On peut espérer une réduction de 20 à 30 % de ces infections par une meilleure efficacité des mesures d'hygiène.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Une infection est dite nosocomiale si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Ce critère est applicable à toute infection. Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour séparer une infection d'acquisition communautaire d'une infection nosocomiale (IN). L'accroissement des procédures invasives diagnostiques ou thérapeutiques et de la gravité des pathologies motivant l'hospitalisation est la principale circonstance favorisant l'émergence des IN. La létalité et le coût économique liés aux IN sont des éléments essentiels motivant la mise en place d'une politique de prévention de ces infections.

Depuis le décret de 1988 imposant aux établissements publics de santé la création des comités de lutte contre l'infection nosocomiale (CLIN), le dispositif de surveillance épidémiologique et de prévention des IN a été renforcé avec la mise en place des cinq structures interrégionales de coordination (C-CLIN) et d'un comité national (CTIN) (arrêté du 3 août 1992). Ce dispositif a permis la mise en place d'une véritable politique de lutte contre l'IN [4].

Mode de transmission

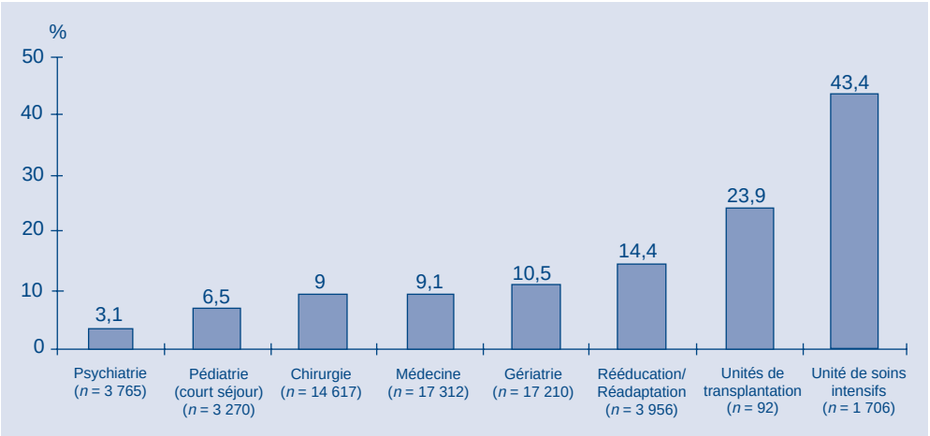
La transmission des IN se produit dans 90 % des cas par contact de personne à personne (transmission croisée). Les micro-organismes présents chez les malades sont ainsi le plus souvent transportés par les mains des soignants au cours des soins, ou par des instruments ou dispositifs médicaux présents dans l'environnement immédiat du malade. Plus rarement, la transmission se fait par voie aérienne, à partir de réservoir humain de micro-organismes (tuberculose). Très rarement, la transmission des IN se fait à partir de réservoirs situés dans l'environnement hospitalier tels que l'eau ou l'air, et en général au cours de bouffées épidémiques (légionellose, mycobactéries atypiques, aspergillose). On considère que 45 % des IN surviennent chez les patients porteurs de dispositifs invasifs (sondes, cathéters) ou subissant un acte invasif (interventions chirurgicales, endoscopies), dont la moitié environ seraient évitables. Au total, on peut espérer une réduction de 20 à 30 % des IN par une meilleure efficacité des mesures d'hygiène au cours des procédures.

Coût et létalité des infections nosocomiales
Les IN ont un coût à la fois humain (morbidité, mortalité) et économique. La létalité par IN, dans les hôpitaux de plus de 500 lits, est estimée à 3,3 % des patients infectés, la proportion de décès directement attribuable à l'IN étant de 0,5 %. Les pneumopathies et les septicémies représentent la première cause de létalité par IN. En France, le surcoût économique attribuable aux IN est estimé entre 3 et 5 milliards de francs par an. Le surcoût moyen par patient infecté et par jour est estimé entre 10 000 et 15 000 francs, avec des extrêmes jusqu'à 200 000 francs. Ce surcoût est attribuable, pour les trois quarts, à l'accroissement de la durée de séjour, qui est en moyenne de 5 jours. La consommation d'antibiotiques représente environ 20 % du coût total. Les examens de laboratoire (prélèvements bactériologiques, dosage des antibiotiques) représentent la part restante du surcoût (2 à 5 %).

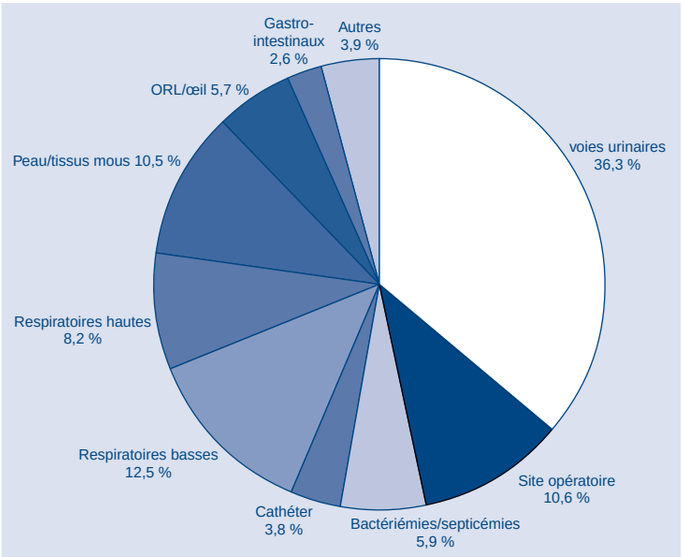
Épidémiologie

Selon l'enquête nationale de prévalence réalisée en 1996 [1], la prévalence des IN se situe, en France, dans la moyenne des autres pays d'Europe, à 8 %, soit un peu moins d'un malade sur dix présentant une IN un jour donné. Selon les études d'incidence américaines, trois à cinq malades pour 100 admis développeraient une IN au cours de leur séjour à l'hôpital. Les IN sont plus fréquentes dans les hôpitaux universitaires (CHU) que dans les centres hospitaliers non universitaires et dans les hôpitaux de grande taille (plus de 800 lits). Le taux d'IN varie en fonction de la spécialité, étant quatre

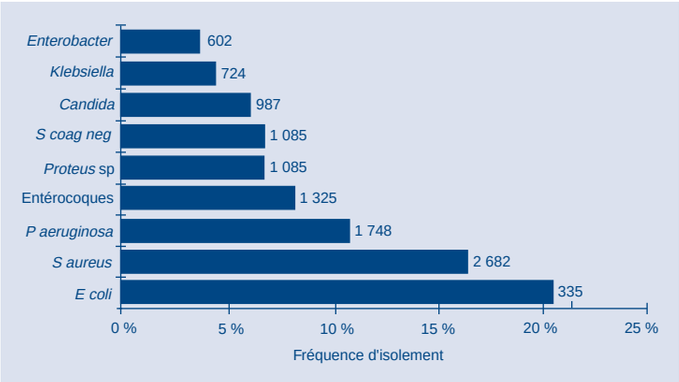
© Elsevier, Paris



1 *Taux de prévalence des infections nosocomiales selon la spécialité (enquête nationale de prévalence, interrégion Paris-Nord, France, 1996).*



2 *Principaux sites anatomiques de l'infection nosocomiale (enquête nationale de prévalence, France, 1996). ORL : oto-rhino-laryngologie.*



3 *Principaux micro-organismes de l'infection nosocomiale (enquête nationale de prévalence, France, 1996). S coag neg : staphylocoque à coagulase négative.*

fois supérieur dans les services de réanimation que dans les services de médecine ou de chirurgie *(fig 1)*. Cette variation s'observe également entre les différentes spécialités médicales ou chirurgicales, les services d'hématologie, de néphrologie, de cancérologie, de gériatrie et de chirurgie cardiaque, vasculaire, urologique et de neurochirurgie étant les plus à risque.

Le risque de développer une IN est plus élevé chez les patients immunodéprimés (séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], pathologies malignes, traitements immunosuppresseurs), chez les patients qui ont été opérés depuis moins de 1 mois, chez des patients transférés d'un hôpital ou d'un service à un autre et chez les patients porteurs d'un dispositif invasif (cathéter intravasculaire, sonde urinaire ou endotrachéale). Le risque d'IN augmente avec l'âge. Ainsi, la prévalence de l'IN est faible en pédiatrie (5 à 6 %), alors qu'elle est élevée dans les services de gériatrie long et moyen séjour (plus de 10 %).

Caractéristiques des infections nosocomiales

Principaux sites anatomiques de l'infection

Les sites anatomiques le plus fréquemment infectés représentant les trois quarts des IN sont, par ordre décroissant :

- l'appareil urinaire ;
- les voies respiratoires inférieures ;
- les sites opératoires ;
- les bactériémies ;
- les infections sur cathéter.

Certains sites anatomiques sont plus souvent en cause dans certaines spécialités : pneumopathie chez les malades ventilés en réanimation, infection urinaire en médecine court et long séjour, infection du site opératoire en chirurgie *(fig 2)*.

Caractéristiques microbiologiques

Les micro-organismes isolés dans les IN concernent avant tout les bactéries (deux tiers des cas), plus rarement les virus, les organismes fongiques et les parasites. Les bactéries le plus souvent en cause sont, par ordre décroissant *(fig 3)* :

- *Escherichia coli ;*
- *Staphylococcus aureus ;*
- *Pseudomonas aeruginosa ;*
- staphylocoque à coagulase négative.

Certaines de ces bactéries posent, avant tout, le problème des multirésistances aux antibiotiques , en particulier *S aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Les infections dues aux autres micro-organismes surviennent volontiers dans des circonstances particulières : les infections virales épidémiques à *Rotavirus* ou à virus respiratoire syncytial en pédiatrie, les aspergilloses invasives en hématologie (en particulier les greffés de moelle) ou les épidémies de gale en secteur de long séjour.

Depuis ces dernières années, des cas de transmission nosocomiale de certains virus tels que le VIH ou les virus des hépatites B et C ont été décrits. Il s'agit soit de cas de transmission chez des patients opérés par des chirurgiens porteurs de ces virus (VIH et hépatites B et C), soit de transmission croisée entre les patients par du matériel mal désinfecté ou des procédures exposant au sang (hémodialysés, endoscopies, cathétérismes vasculaires).

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) est actuellement la cible privilégiée des programmes de lutte contre les bactéries multirésistantes. On estime qu'entre 40 et 60 % des souches de staphylocoques isolées dans un hôpital en France sont résistantes à la méticilline, taux parmi les plus élevés d'Europe. Ainsi, environ un malade hospitalisé sur 200 est porteur de SARM.
Les infections à SARM sont particulièrement fréquentes chez les patients de réanimation ou de chirurgie, en particulier dans les infections du site opératoire.
Les politiques de lutte visent à limiter la dissémination intra- ou extrahospitalière de cette bactérie. Elles comprennent des mesures d'isolement, de dépistage et de signalisation des patients porteurs.

Diagnostic et prévention

Les caractéristiques et les facteurs de risque des IN sont résumés dans le *tableau I*.

Infection urinaire

L'infection urinaire représente 40 % des IN *(fig 2)*. La fréquence des formes paucisymptomatiques ou asymptomatiques, en particulier chez les patients sondés, la fait souvent méconnaître si un dépistage à la bandelette et, en cas de positivité, une uroculture ne sont pas pratiqués systématiquement. *E coli* est le micro-organisme le plus souvent isolé (20 %), suivi des entérocoques, de *P aeruginosa* et des entérobactéries. En plus des facteurs de risque habituels de l'infection urinaire communautaire, le principal facteur de risque de l'infection urinaire nosocomiale est l'existence d'une sonde urétrale. Le risque d'infection urinaire nosocomiale est multiplié par plus de dix en cas de sondage à demeure et augmente avec la durée du sondage [8]. Le risque infectieux existe cependant lors d'un simple sondage évacuateur. La prévention de cette infection repose avant tout sur un dispositif de sondage en système clos qui ne doit jamais être déconnecté lors de son utilisation.

Pneumopathies

La fréquence des pneumopathies nosocomiales est environ de 10 à 15 % *(fig 2)*. Dans les services de réanimation, elles sont très fréquentes, représentant en moyenne 30 % des IN. Le diagnostic repose sur des signes cliniques ou radiologiques de pneumopathie, associés à la mise en évidence d'une bactérie dans des prélèvements in situ. Les techniques invasives par fibroscopie avec brosse télescopique protégée ou lavage bronchoalvéolaire et culture quantitative (seuil de positivité supérieur ou égal à 1 000 unités formant colonies/mL) semblent être les plus spécifiques pour le diagnostic [3]. Les infections à bacilles à Gram négatif représentent près de 70 % des bactéries isolées dans les infections respiratoires nosocomiales, avec un accroissement des infections à *P aeruginosa* qui pourraient être favorisées par l'existence d'une antibiothérapie préalable. Les cocci à Gram positif représentant 10 à 30 % des cas.

La source principale d'infection est la flore oropharyngée et les bactéries d'origine digestive qui colonisent les voies respiratoires par voie ascendante et rétrograde. Les facteurs posturaux tels que le décubitus, qui favorise les micro-inhalations par reflux, l'existence d'une sonde gastrique et les antiacides, qui altèrent la barrière gastrique, favorisent cette colonisation. L'instrumentation du carrefour aérodigestif représente, bien sûr, le facteur de risque principal d'infection, le risque étant multiplié par quatre chez les malades ventilés. L'existence d'une sinusite secondaire à une intubation par voie nasale joue également un rôle favorisant. Des facteurs de terrain tels que l'âge, l'obésité et les antécédents d'insuffisance respiratoire prédisposent également à ce type d'infection.

La prévention des infections respiratoires nosocomiales repose avant tout sur la prévention des micro-inhalations et le contrôle des circuits des respirateurs chez les malades ventilés (filtres antibactériens) [9].

Tableau I. – Caractéristiques et facteurs de risque selon le type d'infection nosocomiale.

Site anatomique	*Premier lieu d'acquisition*	*Facteurs de risque*	*Micro-organisme principal*
Voies urinaires	*Médecine*	*Sonde urétrale*	*Escherichia coli*
Poumons	*Réanimation*	*Ventilation*	*Pseudomonas aeruginosa*
Sang (bactériémie)	*Transplantation* *Immunodéprimés*	*Cathéter intravasculaire*	*Staphylocoque à coagulase négative*
Site opératoire	*Chirurgie*	*Durée et type d'intervention* *Score ASA*[1]	*Staphylococcus aureus*

[1] Score de risque mis au point par l'American Society of Anesthesiologists (ASA), qui prend en compte l'état pathologique préopératoire des patients en les classant selon cinq catégories de gravité croissante.

Bactériémies/septicémies

Les bactériémies/septicémies nosocomiales représentent entre 5 et 10 % des IN *(fig 2)*. En 10 ans, l'incidence de ces infections a triplé dans les grands hôpitaux universitaires américains [6]. Les bactériémies sont la première cause de mortalité attribuable à l'IN, bien que la létalité par bactériémie ait diminué au cours des dernières années. Les dispositifs intravasculaires sont la source principale, représentant environ un tiers des bactériémies nosocomiales. Un foyer infectieux à distance peut également être associé à une bactériémie nosocomiale, en particulier un foyer urinaire, pulmonaire ou digestif (translocation bactérienne chez l'aplasique). Les cathéters veineux centraux sont les dispositifs les plus à risque, et le risque infectieux augmente avec la durée de maintien et la fréquence d'utilisation du cathéter. Le site d'implantation jugulaire versus sous-clavier et le type de matériau utilisé (polychlorure de vinyle) semblent augmenter le risque d'infection sur cathéter [7]. Les bactériémies associées à des dispositifs intravasculaires à demeure, de type tunnellisés ou chambres implantables, sont les IN les plus fréquentes chez les patients immunodéprimés (hémato-oncologie, VIH). Le diagnostic d'infection sur cathéter repose sur les cultures semi-quantitatives (méthode de Maki) ou quantitatives (méthode de Brun-Buisson).

Staphylocoque à coagulase négative et *S aureus* représentent 40 à 50 % des bactériémies, en particulier celles associées aux cathéters. Leur fréquence témoigne du rôle joué par les manipulations de la voie veineuse et par la colonisation progressive du point de pénétration cutanée du cathéter par la flore cutanée résidente, qui paraît être aujourd'hui l'un des éléments les plus importants dans la survenue des sepsis. Les entérobactéries, *P aeruginosa* et *Candida* sp jouent également un rôle, le nombre d'antibiotiques reçus par le patient étant un facteur de risque important pour la survenue d'une infection fongique.

La réduction des bactériémies nosocomiales repose avant tout sur la prévention des infections sur cathéter veineux : limitation des manipulations de la ligne veineuse, restriction des indications de pose, ablation de la ligne dès que possible ou changement toutes les 48 à 72 heures pour les lignes périphériques, antisepsie cutanée régulière (chlorhexidine ou polyvidone iodée) au moment de la pose et lors de l'entretien du cathéter.

Infection du site opératoire

Les infections du site opératoire sont définies comme des infections survenant dans les 30 jours après l'intervention ou dans l'année qui suit l'intervention s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant. L'infection du site opératoire survient chez 3 à 7 % des opérés [5]. Les infections sont superficielles dans 50 à 60 % des cas, mais dans environ 20 à 30 % des cas, elles sont profondes et nécessitent une reprise chirurgicale. Le premier micro-organisme isolé est *S aureus*, suivi des entérobactéries, de *P aeruginosa* et des entérocoques.

Le taux d'infection du site opératoire augmente avec l'index du National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) (0 pour le risque le plus faible à 3 pour le risque le plus élevé) qui combine le risque préanesthésique du patient (score ASA), le type de chirurgie correspondant à la classe de contamination (classification d'Altemeier) et la durée de l'intervention [2].

La prévention des infections du site opératoire repose à la fois sur le respect des protocoles de préparation cutanée de l'opéré (en particulier, éviter le rasage préopératoire, utiliser une antisepsie cutanée appropriée) et sur une chimioprophylaxie appropriée et préopératoire immédiate.

Risque particulier du personnel de soins lors des AES

Depuis la survenue de l'épidémie d'infection à VIH, la conscience d'un risque potentiel de contamination du personnel soignant par le sang des patients est devenue réelle [10]. Ce risque concerne tous les virus transmissibles par le sang. Les virus les plus impliqués sont le VIH et les virus des hépatites B et C. Une vingtaine de cas de séroconversion VIH professionnelle après accident exposant au sang (AES) sont actuellement répertoriés en France. Les personnels les plus exposés aux AES sont principalement les infirmières, les accidents survenant principalement par piqûres au moment des prélèvements sanguins ou des injections. Les chirurgiens sont également exposés au risque d'AES lors des interventions.

Si pour le virus de l'hépatite B on dispose d'un vaccin efficace, pour les autres virus transmis par le sang, seules les mesures de prévention visant à réduire la fréquence des AES peuvent être appliquées. De cette réflexion est né le concept de « précautions universelles ». Ces précautions sont les mesures qui visent à réduire le risque d'exposition au sang pour tout personnel en contact avec un malade, que le malade soit connu ou non comme porteur d'un virus. Éviter certains gestes à risque (recapuchonnage des aiguilles), porter des gants et éventuellement des vêtements de protection lors des soins, et éliminer les objets coupants ou tranchants dans des conteneurs spécifiques adaptés, sont les principales mesures recommandées.

Conclusion

L'épidémiologie des IN est avant tout dominée par les risques liés aux procédures invasives. La prévention de ces infections repose donc sur un meilleur respect des précautions d'hygiène au cours des procédures ou des soins. Seule l'assimilation par les soignants d'une culture de l'hygiène intégrée aux soins permettra de diminuer efficacement et durablement les coûts humains et économiques engendrés par ces infections.

Pascal Astagneau : Médecin des Hôpitaux,
centre interrégional de lutte contre l'infection nosocomiale Paris-Nord, (C-CLIN Paris-Nord), institut des Cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Astagneau. Infections nosocomiales.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0970, 1998, 4 p

Références

[1] Comité technique national des infections nosocomiales. Ministère de la Santé. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 ; 36 : 161-163

[2] Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 1991 ; 91 (suppl 3B) : 152S-157S

[3] Griffin JJ, Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994 ; 78 : 1091-1122

[4] Ministère de la Santé. Circulaire DGS/VS/V2 - DH/EO1 N°17 du 19 avril 1995 relative à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé publics ou privés participant à l'exécution du service public. *Bull Epidemiol Hebd* 1995 ; 28 : 125-127

[5] Nichols RL. Surgical wound infections. *Am J Med* 1991 ; 91 (suppl 3B) : 54S-64S

[6] Pitet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1177-1184

[7] Réanis. Guide pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation. Paris : Arnette, 1994 : 71-86

[8] Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991 ; 91 (suppl 3B) : 65S-71S

[9] Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, Mc Neil MM. The hospital infection control practices advisory committee. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 ; 15 : 588-627

[10] Tarantola A, Fleury L, Astagneau P, Bouvet E, Brücker G. Résultats de 3 ans de surveillance des accidents exposant au sang dans 65 hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord. Rapport C-CLIN Paris-Nord, 1998

Infections respiratoires supérieures

P Gehanno

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, les infections respiratoires supérieures représentent une part majeure de la pratique médicale, probablement le plus important motif de consultation chez l'enfant au-dessous de 3 ans. Dans toutes les tranches d'âge, plus particulièrement chez l'enfant, elles représentent la principale cause de prescription d'antibiotiques en pratique de ville. Nous envisagerons essentiellement les infections aiguës, les pathologies chroniques étant plus particulièrement prises en charge par les spécialistes oto-rhino-laryngologistes.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *otites, angines, sinusites, infections respiratoires supérieures communautaires, infections oto-rhino-laryngologiques.*

Agents infectieux

Les infections respiratoires supérieures sont virales ou bactériennes. Dans la majorité des cas, au moins pour ce qui concerne les infections des cavités annexées au rhinopharynx et aux fosses nasales (oreilles et sinus), il y a une connivence étroite entre virus et bactérie, l'infestation virale étant un préalable habituel à l'infection bactérienne. L'agression virale, rhinopharyngite de l'enfant et rhume commun de l'adulte, est inductrice d'infections bactériennes (otite et sinusite) en réalisant un véritable mordançage de la muqueuse de type respiratoire qui est abrasée par les virus et perd ainsi son pouvoir de clairance mucociliaire. En effet, la détersion de l'épithélium fait disparaître, jusqu'au moment de leur régénérescence qui va se faire en une douzaine de jours, les glandes à mucus et les cellules ciliées. Les bactéries résidentes, commensales, modifient ainsi leur rapport avec la muqueuse et deviennent pathogènes.

Au niveau du rhinopharynx et des fosses nasales

Le rhinopharynx de l'enfant est colonisé très vite après la naissance par *Hæmophilus influenzae*, par *Streptococcus pneumoniae* (surtout de sérotype 23) et par *Branhamella catarrhalis*. Ces trois espèces vont persister avec des variations quantitatives entre elles et avec l'acquisition d'autres sérotypes selon un *turn over* qui dépend des antibiothérapies reçues et des « fréquentations » de l'enfant. Elles sont associées à d'autres espèces bactériennes qui sont rarement responsables d'otites, tandis qu'elles-mêmes, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, sont susceptibles de le devenir, déterminant des infections de voisinage à l'occasion des rhinopharyngites virales.

Trois bactéries sont ainsi quasi exclusivement responsables de l'infection des cavités annexées aux fosses nasales. Ce sont *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *B. catarrhalis*. *B. catarrhalis* est peu virulente. Les otites à *Branhamella* guérissent volontiers spontanément, ne sont pas dangereuses, ne se compliquent pas de méningite. Restent donc essentiellement *H. influenzae* et *S. pneumoniae* qui, au cours de cette dernière décennie, ont été fortement marqués par une diminution in vitro de leur sensibilité aux antibiotiques habituellement utilisés dans les infections respiratoires : bêtalactamines et macrolides. L'incidence clinique de cette diminution de sensibilité est variable en fonction de l'âge du patient et de l'espèce bactérienne considérée. Elle est donc envisagée successivement dans le cadre de chaque pathologie.

Au niveau de l'oropharynx

Au niveau de l'oropharynx (partie médiane du pharynx qui est accessible à l'inspection avec un abaisse-langue), *Hæmophilus* et *Pneumococcus* n'ont plus de rôle pathogène. Une espèce bactérienne est principalement impliquée : il s'agit de streptocoques bêtahémolytiques, essentiellement du groupe A (*Streptococcus pyogenes*). La résurgence, pour des raisons de moindre protection vaccinale, d'angines diphtériques dans certaines régions d'Europe, doit nous rendre à nouveau vigilants vis-à-vis de cette pathologie. Mais au niveau de l'oropharynx, comme nous le verrons ultérieurement, ce sont les étiologies virales qui représentent la principale cause des angines, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Otites de l'enfant

Principale maladie infectieuse de l'enfant, les otites moyennes aiguës comportaient jadis un taux de morbidité et de mortalité important en raison des complications locales (mastoïdite) et locorégionales méningoencéphaliques. Leur pronostic a été transformé par l'antibiothérapie. Les otites s'observent surtout avant l'âge de 3 ans, avec un maximum de fréquence entre 12 et 24 mois. Leur pronostic en termes de durée d'évolution et de fréquence des récurrences est d'autant plus péjoratif qu'elles surviennent plus tôt dans l'âge de l'enfant. Si la première otite survient avant l'âge de 6 mois, des récidives sont quasi inéluctables. Elles sont d'autant moins fréquentes que l'enfant est plus grand, mais elles représentent de toutes les façons un des problèmes de cette pathologie.

Épidémiologie bactérienne

Soixante-dix pour cent des otites moyennes aiguës de l'enfant sont indiscutablement bactériennes. La signification des 30 % restants n'est pas univoque : étiologie virale exclusive ? germe intracellulaire ? *H. influenzae* représente 40 % des étiologies bactériennes, *S. pneumoniae* 30 %, *B. catarrhalis* environ 10 %. Diverses espèces (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*...) se partagent les autres étiologies bactériennes. Le fait marquant de ces 10 dernières années, concernant les otites, a été la diminution de sensibilité aux antibiotiques des deux principales espèces responsables. Le mécanisme quasi exclusif de la résistance d'*Hæmophilus* à l'amoxicilline, actuellement, est la production d'une bêtalactamase, enzyme de dégradation qui scinde les pénicillines A. Ce phénomène, qui a d'abord été identifié aux États-Unis, a été remarqué en France au milieu de la décennie 1980. Il a concerné 30 % des espèces d'*Hæmophilus* de façon stable de 1990 à 1996, pour croître brutalement à partir de 1996 jusqu'à atteindre 70 % des souches d'*Hæmophilus* isolées d'otite de l'enfant dans la région parisienne. L'utilisation d'une association d'antibiotiques permettant de bloquer les bêtalactamases (association amoxicilline-acide clavulanique) ou l'utilisation de céphalosporines d'abord faiblement résistantes aux bêtalactamases (céphalosporines de première génération : céfaclor, céfatrizine, céfadroxil) puis de céphalosporines fortement résistantes aux bêtalactamases (deuxième génération : céfuroxime axétil ou troisième génération : céfixime et cefpodoxime proxétil) a permis de contrôler l'incidence clinique de ce mécanisme de résistance, de telle sorte que la diminution de sensibilité d'*Hæmophilus* aux antibiotiques est actuellement plus une donnée de bactériologie qu'un véritable problème en clinique. L'apparition de souches de pneumocoque de sensibilité anormale pose davantage de problèmes. Les pneumocoques ayant une sensibilité diminuée à la

pénicilline ont concerné prioritairement, dans tous les pays où ils ont été isolés, des souches de pneumocoque de portage rhinopharyngé, principalement à l'origine le sérotype 23. Cela explique que ces souches de pneumocoques « résistants » ont été identifiées essentiellement chez l'enfant et quasi exclusivement, soit au niveau de prélèvements rhinopharyngés, soit dans le pus de l'otorrhée purulente d'une otite moyenne aiguë. Ultérieurement, d'autres sérotypes ont été concernés par le phénomène de résistance (6, 14, 19...). Les infections respiratoires basses de l'adulte ont été plus tardivement et restent encore moins concernées que les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) de l'enfant. La résistance du pneumocoque est liée à la modification sur sa capsule de la protéine de liaison à la pénicilline. Cette résistance concerne non seulement la pénicilline, mais à des degrés divers toutes les bêtalactamines. Certaines sont très touchées par le phénomène, comme les céphalosporines de première génération, d'autres comme l'amoxicilline, le céfuroxime axétil ou le cefpodoxime proxétil conservent une efficacité sur les pneumocoques de bas niveau de résistance, alors que les céphalosporines de troisième génération injectables (ceftriaxone et céfotaxime) sont encore efficaces sur les pneumocoques de haut niveau de résistance. Le phénomène de résistance est croisé avec les macrolides, il ne l'est pas avec les synergistines (pristinamycine). Des échecs cliniques sont observés lors des otites à pneumocoques ; ils sont corrélés au niveau de résistance de la souche isolée. Ces échecs sont significativement plus élevés lorsque la souche a une concentration minimale inhibitrice (CMI) à la pénicilline supérieure ou égale à 2 mg/L. De ces considérations vont dépendre les choix antibiotiques que nous détaillerons ultérieurement.

Diagnostic d'otite moyenne aiguë

L'otite se discute habituellement au cours ou au décours immédiat d'une rhinopharyngite virale, si banale chez l'enfant, et qui a été reconnue sur l'association d'une obstruction nasale, d'un jetage mucopurulent, d'une toux fréquente associée à une fièvre. S'il s'agit d'un grand enfant, il exprime spontanément l'existence d'une otalgie ; chez le nourrisson, elle est évoquée lorsqu'il porte fréquemment la main à son oreille et devant l'existence de cris répétitifs et de pleurs nocturnes. Même en l'absence de symptomatologie fonctionnelle, évoquée ou exprimée, il faut rappeler que l'examen des tympans doit être systématique chez tout enfant enrhumé, fébrile. Il est bien entendu la clef du diagnostic. Chez le grand enfant, l'examen est plus facile que chez le nourrisson. Il montre un tympan soit épaissi, infiltré, comme il est classique de le dire, qui a perdu sa coloration gris rosé et sa transparence pour prendre une couleur rouge lie-de-vin. Le relief du manche du marteau oblique en haut et en avant a disparu et la courte apophyse du marteau, qui termine ce relief dans le quadrant antérosupérieur du tympan, est elle-même noyée dans l'épaississement de la membrane. À un stade ultérieur, le tympan est bombé dans son quadrant postéro-inférieur, voire d'une façon semi-lunaire, réalisant un croissant concave vers le haut. Chez le nourrisson, l'approche du tympan est difficile car le conduit est étroit, encombré de débris cérumineux, d'un nettoyage fastidieux et mal commode. Les modifications du tympan sont plus nuancées et une collection rétrotympanique peut exister alors que le bombement de la membrane n'est pas évident. Cependant, elles doivent être suffisamment franches et distinctes d'un tympan simplement rosé ou rouge mais sans diminution de transparence, tel que l'on peut l'observer au cours d'une banale rhinopharyngite chez un enfant qui pleure. Plus l'enfant est jeune, et c'est habituellement le cas en dessous de 18 mois, plus fréquemment l'otite est bilatérale. La conviction résultant de l'examen otoscopique que l'on a de l'existence d'une authentique otite moyenne aiguë doit entraîner la prescription d'une antibiothérapie.

Traitement antibiotique

Il est certes probabiliste, mais il doit être actuellement largement guidé, d'une part par l'existence de corrélations bactériocliniques, d'autre part par la connaissance de facteurs de risque qui ont été dégagés, d'avoir affaire à un pneumocoque de sensibilité diminuée.

Les *corrélations bactériocliniques* sont au nombre de deux :

– la coexistence chez le même enfant d'une conjonctivite purulente et d'une otite doit faire suspecter, comme responsable des deux sites infectieux, un *H. influenzae* ;

– la possibilité que cet *Hæmophilus* soit producteur de bêtalactamases doit inciter à prescrire soit une association amoxicilline-acide clavulanique, soit une céphalosporine hautement résistante aux bêtalactamases, du type céfixime.

Les *otites fébriles* avec une fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C, et d'autant plus si elles sont très algiques, doivent faire suspecter l'implication d'un pneumocoque.

Il existe des facteurs de risque d'avoir affaire à un pneumocoque de sensibilité diminuée. Ce sont :

– l'âge de l'enfant, inférieur ou égal à 18 mois ;

– la fréquentation d'une crèche ;

– l'administration d'antibiotiques pour quelque raison que ce soit dans les 3 mois précédents ;

– l'existence d'une otite en situation d'échec déjà traitée.

Lorsque ces facteurs de risque sont réunis, il faut privilégier l'administration d'un antibiotique encore efficace sur les pneumocoques de bas niveau de résistance, comprenant les pneumocoques dits de sensibilité intermédiaire (CMI à la pénicilline comprise entre 0,125 et 1 mg/L). Trois produits peuvent être retenus : l'association amoxicilline-acide clavulanique comportant 80 mg/kg d'amoxicilline, le cefpodoxime proxétil ou le céfuroxime axétil.

Bien entendu, un traitement symptomatique antalgique et antipyrétique doit être administré. À défaut d'une nouvelle consultation, un contact téléphonique doit être ménagé avec la famille 4 jours après l'institution du traitement. Si l'enfant présente toujours des signes généraux (fièvre, troubles digestifs éventuels), il doit être revu afin que l'état du tympan soit vérifié.

Échecs de ces traitements primaires

Lorsque l'otite persiste, à partir de 4 jours après l'institution du traitement, idéalement une paracentèse doit être réalisée pour identification bactériologique du germe responsable. De la mise en culture du pus de l'otorrhée ressortent trois possibilités :

– culture stérile : aucun relais antibiotique n'est justifié, il faut se contenter d'un traitement symptomatique ;

– mise en évidence d'un *H. influenzae* : prescription de céfixime ou d'une association amoxicilline-acide clavulanique (si l'enfant bien entendu ne recevait pas déjà ce traitement) ;

– culture montrant un pneumocoque : le traitement de substitution doit tenir compte des données de l'antibiogramme. Si l'on a affaire à un pneumocoque ayant une CMI inférieure à 2 mg/L, il peut être prescrit, en l'absence de vomissements, de l'amoxicilline à la dose de 150 mg/kg/j. Si l'on a affaire à un pneumocoque de haut niveau de résistance avec une CMI supérieure ou égale à 2 mg/L, il faut privilégier la ceftriaxone en injection intramusculaire quotidienne unique à la dose de 50 mg/kg/j pendant au minimum 3 jours.

Otites récidivantes

Les récidives sont favorisées par la persistance de cet épanchement réputé aseptique dans l'oreille moyenne, que l'on appelle otite séreuse, qui est d'une grande banalité dans les suites immédiates de l'otite, pour disparaître spontanément dans 95 % des cas dans le mois qui suit. Lorsque cette otite séreuse persiste au-delà de 1 mois, les enfants concernés voient leur risque de faire d'autres otites moyennes aiguës bactériennes multiplié par 5.

Quelle attitude doit-on avoir face à ces otites récidivantes ?

S'il existe une otite séreuse persistante, il faut la traiter en réalisant une adénoïdectomie, et si cela ne suffit pas, mettre en place un aérateur transtympanique. Chez les enfants qui fréquentent une crèche, le retrait de la crèche est une mesure recommandée, mais bien entendu, elle n'est pas toujours réalisable. L'antibiothérapie de longue durée, à dose infrathérapeutique, qui a longtemps été recommandée, ne se justifie plus actuellement, notamment dans le contexte de l'accroissement des résistances bactériennes. Bien souvent, on est amené à traiter plusieurs épisodes d'otite bactérienne successifs. Parents et médecins, dans ce cas, doivent s'armer de patience en attendant que la maturation du système immunitaire, allant de pair avec la croissance de l'enfant, diminue spontanément les récurrences otitiques.

En conclusion, les otites de l'enfant sont très fréquentes, et la reconnaissance de cette donnée épidémiologique ne doit pas entraîner des traitements par excès. Le diagnostic doit être fondé sur un bon examen otoscopique. Dès lors que le diagnostic a été bien posé, une antibiothérapie s'impose, dont l'objectif essentiel est de mettre l'enfant à l'abri des complications méningoencéphaliques. Actuellement, dans le contexte que nous connaissons des résistances bactériennes, le choix de l'antibiotique doit être affiné en fonction des corrélations bactériocliniques que nous avons évoquées et de l'existence de facteurs de risque d'avoir affaire à un pneumocoque résistant.

Sinusites de l'enfant

Les sinus de la face, cavités paranasales, présentent un continuum muqueux avec les fosses nasales. Ils sont revêtus par la même muqueuse respiratoire ciliée, caliciforme. Ils sont tous en libre communication avec les fosses nasales. La perméabilité de cette communication est le garant de l'absence de pathologie au niveau des sinus. À l'inverse des otites, les sinusites sont rares chez l'enfant, très fréquentes chez l'adulte. Cependant, deux catégories de sinusites peuvent s'observer chez l'enfant : les sinusites ethmoïdales, aux alentours de 2 à 3 ans et à partir de 3-4 ans, et les sinusites maxillaires qui sont beaucoup moins caractéristiques et moins dangereuses que les sinusites ethmoïdales.

Sinusites ethmoïdales de l'enfant

Chez un enfant de 2 à 3 ans, succédant à un rhume banal, apparaît un mouchage purulent unilatéral, des céphalées et une tuméfaction œdémateuse à l'angle interne de l'œil. La fièvre est aux alentours de 38,-38,5 °C. La suspicion d'ethmoïdite, pathologie dangereuse, impose sa confirmation par la pratique d'une tomodensitométrie qui va montrer une opacité ethmoïdale unilatérale et entraîner l'hospitalisation pour mise en route d'un traitement par voie parentérale. *H. influenzae* et *S. aureus* sont les deux germes principaux de l'ethmoïdite de l'enfant. Deux dangers sont possibles : l'un local, orbitaire, soit par irruption du pus dans l'orbite, créant ainsi un abcès extrapériosté qui va comprimer le contenu orbitaire et compromettre rapidement la fonction visuelle s'il n'est pas évacué d'urgence, soit par survenue d'une cellulite susceptible de s'accompagner d'abcédation dans le cône orbitaire limité par les muscles oculomoteurs ou en dehors du cône entre les muscles et le périoste. Dans les deux cas, le pronostic visuel est très gravement en jeu. Ces complications orbitaires vont cliniquement se manifester par l'apparition d'un important œdème palpébral avec parfois chémosis (bourrelet conjonctival sous la forme d'une ligne rosée qui apparaît sous le rebord ciliaire). Il faut soulever la paupière pour rechercher une exophtalmie et une limitation des mouvements orbitaires qui sont un indice pronostique péjoratif.

Dans tous les cas, la répétition des scanners permet :

– de dépister et de suivre ces complications orbitaires en association avec l'examen ophtalmologique ;

– de poser les indications thérapeutiques ;

– une évacuation chirurgicale d'urgence en cas d'abcès extraorbitaire ;

– la chirurgie endo-orbitaire ophtalmologique, éventuellement en cas d'abcédation intraorbitaire résistant à l'antibiothérapie et s'accompagnant d'une dégradation de la fonction visuelle.

Le deuxième danger de ces ethmoïdites est la possibilité de survenue d'une thrombophlébite du sinus caverneux et/ou d'une méningite. Le pronostic de la thrombophlébite du sinus caverneux est redoutable, aussi bien sur le plan vital que pour ce qui concerne les séquelles visuelles.

Sinusites maxillaires de l'enfant

Leur réalité est par période discutée, tant il est difficile d'imputer à une opacité radiologique du sinus maxillaire, chez l'enfant, une signification pathologique. En effet, les sinus maxillaires, qui apparaissent chez l'enfant vers 2-3 ans, sont une évagination des fosses nasales avec lesquelles ils communiquent largement. Ils se remplissent donc très facilement de sécrétions nasales lors des pleurs. C'est en définitif la clinique qui permet surtout de les suspecter. Elle est relativement paucisymptomatique. Il s'agit d'une rhinopharyngite traînante qui reste longtemps fébrile, avec un mouchage purulent qui dure plus de 15 jours et s'accompagne d'une toux surtout nocturne. C'est dans cette éventualité que l'opacité radiologique d'un ou des deux sinus maxillaires prend toute sa signification et permet d'entreprendre une antibiothérapie, essentiellement dirigée contre *H. influenzae* et *S. pneumoniae*. Les sinusites frontales chez l'enfant n'apparaissent que vers la douzième année et sont alors semblables, dans leur sémiologie et leur évolution, à celles de l'adulte.

Sinusites de l'adulte

Sinusites maxillaires

Elles sont fréquentes chez l'adulte. On estime que les prescriptions d'antibiotiques pour sinusites maxillaires en France sont de l'ordre de 3 millions par an. Un certain nombre a probablement été diagnostiqué en excès, et l'on peut approximativement estimer les sinusites maxillaires aiguës entre 2 et 2,5 millions par an. Ce chiffre élevé n'est pas étonnant si l'on considère que chaque adulte fait environ trois rhumes communs par an, et que 1 à 2 % d'entre eux vont se compliquer de sinusite.

Le diagnostic de sinusite maxillaire est facile lorsque dans le cadre d'un rhume avec rhinorrhée claire puis purulente bilatérale, accompagnée d'obstruction nasale et de céphalées, survient une unilatéralisation des signes. Le mouchage ne se fait plus que d'un seul côté ; il est franchement purulent et s'accompagne de douleurs sous-orbitaires du côté du mouchage qui s'intensifient la nuit. En revanche, si la symptomatologie demeure bilatérale, avec un mouchage purulent persistant des deux côtés accompagné de douleurs sous-orbitaires, il est difficile de faire le partage entre une rhinite traînante et une rhinosinusite maxillaire bilatérale. Dans ce cas, le diagnostic doit être étayé par un examen fibroscopique des fosses nasales qui va montrer l'origine du pus sous le cornet moyen (siège de drainage du sinus maxillaire dans les fosses nasales). Si un tel examen ORL ne peut être effectué, on peut se contenter d'une radiographie des sinus en incidence de Blondeau (nez-menton-plaque) qui va montrer trois types d'images : soit un niveau liquide qui est l'image la moins discutable de sinusite, soit une opacité totale, soit un épaississement en cadre de la muqueuse, dessinant un triangle supérieur à 5 millimètres d'épaisseur en dedans du triangle osseux du contour sinusien. Un traitement antibiotique de 5 à 8 jours, dirigé contre pneumocoque et *Hæmophilus* est souhaitable pour hâter la guérison et éviter la survenue de complications méningoencéphaliques, peu fréquente certes dans cette variété de sinusites, mais qui reste une hypothèse toujours possible. Les « résistances » d'Hi et de Sp chez l'adulte sont moins fréquentes que chez l'enfant. Elles sont de l'ordre de 30 % pour Hi et de 50 % pour Sp. Au traitement antibiotique doivent être associés des vasoconstricteurs locaux et généraux et des antalgiques. La prescription de corticoïdes pendant 3 à 4 jours est un adjuvant qui paraît intéressant dans la mesure où il contribue à diminuer l'œdème qui obstrue les ostiums de drainage sinusiens. Cette reperméabilisation des ostiums va permettre plus facilement l'évacuation du pus endosinusien.

Sinusites frontales et ethmoïdofrontales

Elles se manifestent, outre un mouchage purulent, par l'existence d'une douleur frontale sus-orbitaire maximale en fin de matinée et en fin d'après-midi. Elles présentent un potentiel de risques oculaires identiques dans leur sémiologie, leur modalité évolutive et leur traitement à ceux des ethmoïdites de l'enfant. Elles sont également susceptibles de se compliquer de méningite et de suppuration endocrânienne, qu'ils s'agissent d'abcès extradural, d'empyème sous-dural ou d'abcès intracérébral. Les méningites sont fréquemment, dans ce cadre, des méningites à pneumocoque. Les abcès sont soit des abcès à germes anaérobies, soit des abcès à *S. pyogenes*. *Hæmophilus* et pneumocoque sont les pathogènes habituels des sinusites frontales.

Sinusites sphénoïdales

Le sphénoïde est le plus postérieur des sinus de la face, profondément enchâssé à la jonction du tiers antérieur et du tiers moyen de la base du crâne. Les sinusites sphénoïdales se caractérisent par une sémiologie évocatrice, une bactériologie particulière, et un potentiel de complications endocrâniennes particulièrement redoutables.

Signes cliniques

Les sinusites sphénoïdales se manifestent par des céphalées profondes rétro-orbitaires irradiant au vertex, un certain degré d'obnubilation et une absence de mouchage antérieur. Celui-ci est remplacé par un écoulement postérieur, purulent, bien décrit par le malade et visible lors de l'examen à l'abaisse-langue de l'oropharynx, sous la forme d'un rideau de pus qui tapisse la paroi pharyngée postérieure entre les piliers postérieurs de l'amygdale. La bactériologie des sinusites sphénoïdales, à côté des germes habituels, comporte un important pourcentage de *S. aureus* et de bactéries anaérobies. Il faut en tenir compte dans la prise en charge antibiotique.

Complications méningoencéphaliques

Elles sont dominées par les thrombophlébites du sinus caverneux qui vont se manifester fréquemment par des crises convulsives inaugurales, et surtout par un syndrome du sinus caverneux associant un œdème palpébral, une exophtalmie et des paralysies oculomotrices, ainsi qu'une atteinte de la branche ophtalmique du trijumeau, entraînant une hypoesthésie cutanée au-dessus du sinus frontal. La thrombophlébite du sinus caverneux est plus fréquemment unilatérale que bilatérale. Des signes neurologiques déficitaires en foyer, labiles dans le temps, vont survenir. Il existe habituellement un syndrome méningé. Le pronostic vital est extrêmement sévère, une issue fatale étant observée dans plus de 50 % des cas. Chez les patients survivants, des séquelles visuelles sont habituelles.

Le diagnostic de sinusite sphénoïdale n'est pas fait par les examens radiographiques conventionnels ; il faut d'emblée donner la préférence à l'examen tomodensitométrique dès lors qu'il y a une suspicion clinique de sinusite sphénoïdale. Dans le cadre des sinusites sphénoïdales, nous prescrivons volontiers une association amoxicilline-acide clavulanique combinée à l'administration de fluoroquinolones. Un scanner de contrôle doit être effectué aux alentours du dixième jour de traitement. En l'absence d'amélioration de l'image radiologique, ou si une complication survient, il faut effectuer un drainage du sinus sphénoïdal par voie endonasale sous guidage endoscopique.

Angines

Elles réalisent une situation inflammatoire, d'origine infectieuse, atteignant l'oropharynx. Elles se manifestent par des douleurs spontanées, constrictives, d'où le terme d'angine, et par des douleurs déclenchées lors de la déglutition (odynophagie), douleurs qui irradient souvent vers l'oreille. La fièvre est d'intensité variable. Les modifications du pharynx à l'inspection distinguent les angines érythémateuses où l'ensemble du pharynx est rouge vif, des angines érythématopultacées où les amygdales sont recouvertes par plages d'un enduit crémeux. Les angines pseudomembraneuses sont

caractérisées par le développement d'une sorte de couenne qui tapisse les régions latérales de l'oropharynx.

Angines bactériennes

Les angines liées au streptocoque bêtahémolytique, essentiellement du groupe A, sont celles qui ont monopolisé l'attention sur la pathologie pharyngée d'origine infectieuse. Elles représentent environ 30 % des angines chez l'enfant et 10 à 15 % chez l'adulte. Leur présentation peut être celle d'une angine érythémateuse ou érythématopultacée. En revanche, si elles s'accompagnent d'adénopathie, ce qui n'est pas très discriminant, elles ne comportent pas de signes rhinopharyngés ou de toux associée. Les risques de complications locorégionales persistent, phlegmon périamygdalien, abcès péripharyngé et cellulite cervicomédiastinale diffuse, à l'inverse du risque de maladies post-streptococciques, et notamment du rhumatisme articulaire aigu (RAA) qui s'est, dans nos régions, considérablement raréfié. Une enquête récente a montré que l'on observait en France, actuellement, dix cas de rhumatisme articulaire chaque année. L'amélioration du niveau socioéconomique de la population, autant que l'antibiothérapie systématique de toutes les angines, sont responsables de cette régression, ainsi que la quasi-disparition en France des souches rhumatogènes. En effet, toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* ne sont pas susceptibles de déterminer l'apparition d'un RAA, et seules les souches mucoïdes de type M sont impliquées. Elles sont peu isolées en France, ce qui n'exclut pas leur réapparition bien entendu. Finalement, actuellement, c'est ce risque hypothétique de RAA qui justifie la persistance d'une position dogmatique qui consiste à traiter toutes les angines dans la crainte de leur étiologie streptococcique, alors même qu'elles ne représentent, adultes et enfants confondus, que 15 à 20 % de l'étiologie de l'ensemble des angines. Compte tenu de ce faible risque d'étiologie streptococcique, minoré par un risque devenu exceptionnel de RAA, nous sommes nombreux en France à militer pour une stratégie d'antibiothérapie minimaliste dans les angines, visant à ne traiter que les angines streptococciques. Cette attitude ferait chuter la prescription d'antibiotiques dans l'angine de 9 millions actuellement à environ 2,5 millions par an. Le bénéfice de cette désinflation serait considérable en termes de coût de la santé et en termes d'écologie bactérienne, dans une période où l'émergence des résistances devient préoccupante. La reconnaissance des angines streptococciques est actuellement facilitée par l'existence de kits d'identification rapide qui permettent, au terme d'une manipulation inférieure à 10 minutes, de mettre en évidence, sur un prélèvement pharyngé, l'antigène streptococcique. Dès lors que de tels kits, dont le coût unitaire devrait se situer aux alentours de 15 francs, seraient pris en charge par des organismes de sécurité sociale, cette nouvelle stratégie thérapeutique dans l'angine pourrait devenir une réalité. En attendant ce moment, il faut certainement privilégier, si l'on continue à traiter toutes les angines comme si elles étaient streptococciques, la possibilité de traitements raccourcis. Trois antibiotiques sont actuellement reconnus par l'agence du médicament comme ayant fait la preuve de leur possibilité d'éradication de *S. pyogenes* lors de traitements courts. Ce sont l'amoxicilline en 6 jours, la josamycine en 5 jours et l'azithromycine en 3 jours. Ces possibilités viennent se substituer au traitement dogmatique de l'angine en 10 jours par la pénicilline V qui, il faut bien le reconnaître, n'est guère prescrite habituellement.

Angines diphtériques

L'absence ou la diminution de protection vaccinale les ont fait resurgir dans les pays d'Europe de l'Est et très récemment, dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire, deux décès ont été rapportés au Danemark. De tels cas, s'ils demeurent rares, doivent nous inciter à une particulière vigilance pour redonner son actualité à la nécessité d'une protection vaccinale régulièrement reconduite. Une injection de rappel (diphtérie-tétanos) est nécessaire tous les 10 ans. Quant aux signes de l'angine diphtérique, ils doivent être connus de tous afin que cette maladie redoutable soit immédiatement identifiée et traitée.

L'angine diphtérique se manifeste par des signes fonctionnels modérés, des adénopathies sous-angulomaxillaires, un jetage nasal, fréquemment unilatéral, et à l'inspection du pharynx, signe cardinal, une angine pseudomembraneuse avec une fausse membrane blanc nacré adhérente qui enchatonne les piliers du voile du palais, recouvre l'amygdale et se prolonge sur le voile et dans le rhinopharynx. Devant un tel tableau, une diphtérie doit être immédiatement évoquée. Il faut éliminer, en demandant un MNI-test et une numération formule sanguine (NFS), une mononucléose infectieuse. La mononucléose étant éliminée, il convient de faire un prélèvement de gorge à la recherche du bacille de Klebs-Loeffler et d'entreprendre immédiatement une sérothérapie antidiphtérique à la dose de 20 000 unités (0,1 mL par voie sous-cutanée suivie, 15 minutes plus tard, par 0,25 mL, et enfin, s'il n'y a pas de réaction, par la totalité de la dose administrée pour moitié par voie sous-cutanée, pour moitié par voie intramusculaire). L'hospitalisation est bien entendu nécessaire. Un traitement antibiotique par pénicilline est institué. L'entourage est également traité soit par pénicilline, soit par macrolide. La protection vaccinale est recherchée.

Angines fusospirillaires

Elles sont classiquement illustrées par une angine unilatérale comportant une exulcération reposant sur une base souple sur une amygdale. En fait, cette étiologie fusospirillaire peut être retrouvée dans des angines érythémateuses banales. Elle est sensible à l'association de pénicilline et de Flagyl®.

Angines virales

Parmi les angines virales qui représentent l'immense majorité des angines et qui sont liées à l'adénovirus, le virus coxsakie et l'herpès virus, nous retiendrons essentiellement la mononucléose infectieuse, détermination pharyngée de l'Epstein-Barr virus.

L'angine de la mononucléose infectieuse s'observe surtout chez les sujets jeunes. Elle est marquée par un syndrome général intense avec une fièvre élevée aux alentours de 39-40 °C, une asthénie profonde, parfois un *rash* cutané. Localement, il y a des adénopathies sous-angulomaxillaires bilatérales volumineuses et sensibles. À l'inspection de l'oropharynx, l'haleine est fétide et, là encore, il existe une fausse membrane qui n'est pas blanc nacré, mais grisâtre nécrotique. L'examen général montre en outre fréquemment une hépatosplénomégalie. Le diagnostic repose sur un MNI-test dont le résultat est obtenu en quelques heures et la NFS montre une lymphocytose faite de mononucléaires hyperbasophiles. Le bilan hépatique montre fréquemment un syndrome de cytolyse. Le traitement antibiotique n'est pas nécessaire, et si l'on souhaite malgré tout en prescrire, il faut éviter d'administrer de l'amoxicilline qui risque d'entraîner un *rash* cutané intense. Une corticothérapie en cure courte peut réduire la symptomatologie fonctionnelle.

Pierre Gehanno : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service,
service d'oto-rhino-laryngologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Gehanno. Infections respiratoires supérieures.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0860, 2000, 4 p

Infections urinaires

F Lecomte

La très grande fréquence des infections urinaires justifie d'autant plus une prise en charge rationnelle de ce problème quotidien. Reposant sur une définition rigoureuse, s'appuyant sur des connaissances physiopathologiques précises, les infections urinaires nécessiteront, selon les circonstances, les explorations indispensables qui guideront au mieux traitements anti-infectieux, conseils hygiénodiététiques, voire geste chirurgical.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Les infections urinaires, deuxième site infectieux en fréquence, sont remarquables par leurs variétés cliniques liées aux différents sites topographiques de l'infection. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection urinaire pose surtout un problème de santé publique. La conduite à tenir doit tenir compte de la bénignité et de la grande fréquence de certaines infections comme la cystite, de la richesse des examens complémentaires et des possibilités thérapeutiques aboutissant à une stratégie devant réduire les coûts thérapeutiques.

De la physiopathologie à la clinique

Physiologie

Les moyens de défense de l'appareil urinaire sont limités et parfois altérés par des anomalies morphologiques ou fonctionnelles. De plus, les bactéries possèdent des facteurs de virulence bien adaptés à la situation. La plupart des infections urinaires sont ascendantes à partir de la flore fécale. La voie hématogène est due à des bactériémies à staphylocoques ou à salmonelles, ou à des candidémies.

Les moyens de défense de l'organisme sont d'efficacité modérée. Il s'agit du flux mictionnel constant au niveau urétral, de la composition de l'urine (pH acide, osmolarité faible), de la présence de la protéine de Tamm et Horsfall ou uromucoïde, qui agit comme un leurre en fixant les bactéries avant qu'elles n'adhèrent à la paroi vésicale, du rôle bactéricide du mucus vésical et de la présence d'immunoglobulines (Ig) A sécrétoires, enfin de la mise en jeu de réactions inflammatoires (afflux de cellules phagocytaires) et immunitaires.

Les facteurs d'uropathogénicité des bactéries sont les pili ou fimbriae qui permettent l'adhérence bactérienne à la muqueuse vésicale (fimbriae favorisant la pyélonéphrite et fimbriae de type 1, dit mannose sensible, aggravant le tableau clinique), le lipopolysaccharide (antigène [Ag] O), les antigènes capsulaires (Ag K), les hémolysines et l'aérobactine.

Les facteurs cliniques favorisant l'infection doivent être recherchés. Il s'agit des obstructions sur les voies excrétrices (lithiase, sténose), du résidu postmictionnel, des reflux vésico-urétéraux, des anomalies anatomiques urétrales (bifidité avec implantation vésicale basse ectopique). Les facteurs généraux sont le diabète compliqué de neuropathie, l'âge (au-delà de 65 ans, 10 % des hommes et 20 % des femmes feront une infection urinaire) et, à un degré moindre, l'immunodépression.

Chez la femme, les infections urinaires sont plus fréquentes en raison de l'anatomie périnéale : périnée court, voies génitales proches du méat urinaire et urètre court et large.

Conséquences cliniques

Les variétés cliniques résultent de ces aspects physiopathologiques selon que l'infection survient sur un appareil urinaire sain ou non, ou si la bactérie est compétente, c'est-à-dire pourvue en facteurs d'uropathogénicité.

Si l'infection survient sur un appareil sain, le tableau clinique est celui d'une infection primitive. Si la bactérie est peu compétente, l'infection se résumera à une cystite se manifestant par un syndrome urinaire (brûlures mictionnelles, pollakiurie et pesanteur pelvienne), sans syndrome infectieux (fièvre et douleur). Si la bactérie est plus compétente, il y aura une atteinte parenchymateuse fébrile, soit une pyélonéphrite avec douleur abdominolombaire, soit une prostatite avec douleur pelvienne. Ces tableaux peuvent évoluer vers un syndrome septicémique.

Si l'infection survient sur un appareil urinaire lésé morphologiquement ou fonctionnellement, le diagnostic d'infection urinaire compliquée est alors retenu. Il peut s'agir alors soit d'infections urinaires basses compliquées, soit d'infections parenchymateuses. Les infections sur sonde à demeure ou sur vessie neurologique appartiennent à cet ensemble d'infections. Parmi les formes cliniques, certaines entités sont à part, telles que les infections chez l'immunodéprimé, le diabétique ou la femme enceinte et les bactériuries asymptomatiques définies par une colonisation des urines avec réaction cellulaire, sans aucun signe d'infection.

Bactériologie

Épidémiologie bactérienne

Les entérobactéries représentent la grande majorité des souches uropathogènes, en particulier *Escherichia coli (tableau I)*. **La résistance de ces entérobactéries aux bêtalactamines et au cotrimoxazole augmente, alors que les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération restent constamment actives**. Les autres bacilles à Gram négatif sont les aérobies stricts, comme *Pseudomonas aeruginosa*. Leur présence traduit une complication iatrogène d'un sondage ou d'un geste urologique. Les cocci à Gram positif sont surtout représentés par *Staphylococcus saprophyticus*, responsable d'infection urinaire basse chez la femme jeune, *Staphylococcus aureus* étant plutôt retrouvé chez les malades de plus de 50 ans. Les seuls streptocoques responsables d'infection urinaire sont les entérocoques et les streptocoques du groupe B, ces derniers n'étant impliqués que dans les cystites.

Quand demander un examen des urines ?

Place des bandelettes urinaires

La pratique des bandelettes urinaires permet d'orienter le diagnostic d'infection. Ces bandelettes réactives utilisent des méthodes biochimiques pour déceler la présence des deux stigmates essentiels de l'infection : la leucocyturie et la bactériurie. La présence de leucocytes se traduit par l'excrétion d'une enzyme, la leucocyte estérase. Cette leucocyte estérase réagit avec la bandelette lorsque la leucocyturie est supérieure à 10/mm³. La mise en

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Répartition des espèces uropathogènes et de leurs résistances moyennes aux antibiotiques.

Espèces	*Fréquence dans les primo-infections (%)*	*Fréquence dans les récidives (%)*	*Pourcentage de résistance aux antibiotiques*
Escherichia coli	*75*	*68*	*32 à 40 % ampi R* *20 % amoxiclav R* *25 % cotrimoxazole*
Klebsiella	*4*	*8*	*100 % ampi R* *10 % amoxiclav R*
Proteus	*9*	*9*	*50 % ampi R*
Autres entérobactéries	*1*	*2*	*20 % ampi R*
Pseudomonas et autres aérobies	*< 1*	*2*	*100 % amoxiclav R* *98 % céphalo R*
Staphylococcus aureus	*2*	*2*	*20 % fluoroquinolone R*
Staphylococcus saprophyticus	*5*	*4*	*20 % fluoroquinolone R*
Autres staphylocoques	*< 1*	*< 1*	
Streptocoques du groupe D (entérocoque)	*2*	*4*	*5 % ampi R*
Autres streptocoques (groupe B)	*< 1*	*1*	*100 % céphalo R* *2 % ampi R*

Ampi : ampicilline ; amoxiclav : amoxicilline + acide clavulanique ; céphalo : céphalosporine ; R : résistant.

évidence des bactéries utilise la présence de nitrites. Seules les bactéries possédant une nitrate réductase sont capables d'élaborer des nitrites dans les urines. Il s'agit des entérobactéries, responsables de la grande majorité des infections urinaires. En revanche, les cocci à Gram positif et les bacilles à Gram négatif aérobies stricts, comme le pyocyanique, sont dépourvus de cette enzyme. Pour que ces réactions se positivent correctement, il est nécessaire de laisser les urines stagner dans la vessie pendant au moins 2 à 3 heures.

L'interprétation de ces bandelettes se fait en combinant les deux résultats. Si on demande un résultat positif pour les deux tests, on améliore la spécificité de la méthode (supérieure à 90 %), mais la sensibilité est médiocre. Si on considère qu'il y a infection si l'un des deux tests est positif, on améliore la sensibilité. Dans ce cas, la valeur prédictive négative est bonne (supérieure à 96 %), si les conditions d'examens sont bien respectées. Ainsi, la pratique des bandelettes urinaires est un bon test de dépistage. On considère qu'un résultat négatif élimine le diagnostic d'infection. En cas de cystite, les bandelettes urinaires et les données cliniques suffisent pour le diagnostic.

Examen cytobactériologique des urines : des indications précises

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé au mieux sur des urines du matin. L'infection est déterminée par une leucocyturie supérieure à 10/mm³ et une bactériurie supérieure à 10^4/mL pour les entérobactéries et 10^3/mL pour les aérobies stricts et les cocci à Gram positif. Un résultat discordant doit faire rechercher soit une erreur dans la technique de prélèvement, soit une leucocyturie aseptique, soit une situation non infectieuse. Lorsqu'il existe des stigmates de l'infection, un antibiogramme doit être réalisé afin de préciser l'état de résistance de l'agent pathogène. Cet antibiogramme détermine le phénotype de résistance vis-à-vis des aminopénicillines, des céphalosporines de première et de troisième génération, et des quinolones fluorées ou non (une résistance à l'acide nalidixique traduit une première mutation et doit conduire à une association initiale si la fluoroquinolone est choisie).

Les indications de l'ECBU sont maintenant définies. La cystite aiguë n'en est pas une, sauf en cas d'échec thérapeutique. Au cours d'une infection parenchymateuse, l'ECBU permet le diagnostic et la surveillance bactériologique de l'infection par des prélèvements pratiqués avant la mise en route de l'antibiothérapie, au deuxième ou troisième jour de traitement, 1 semaine après son arrêt et 4 à 6 semaines après le traitement.

Formes cliniques

Piège à éviter : la leucocyturie aseptique

Devant une leucocyturie isolée, plusieurs diagnostics doivent être évoqués. Le plus souvent, il s'agit d'une infection traitée ou décapitée par une antibiothérapie préalable, connue ou autoprescrite par la malade. Ensuite, il faut rechercher un syndrome urétral caractérisé par une symptomatologie mictionnelle et une leucocyturie isolée, traduisant une infection due à un agent pathogène ne poussant pas sur les milieux usuels, comme *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ou *Candida*. Les causes exceptionnelles de leucocyturie aseptique sont la tuberculose urinaire et les néphropathies interstitielles. Enfin, chez les patients âgés, une leucocyturie aseptique peut correspondre à une tumeur vésicale.

Bactériurie asymptomatique : faut-il la traiter ?

La bactériurie asymptomatique est définie par la présence, à l'ECBU, d'une leucocyturie supérieure ou égale à 10/mm³ et par une bactériurie supérieure ou égale à 10^4/mL, sans signes cliniques évocateurs d'une infection. Cette bactériurie asymptomatique ne se rencontre en fait que dans un nombre limité de situations : la personne âgée, le diabétique, la femme enceinte (dont la conduite à tenir sera traitée ultérieurement), le contrôle à distance d'une infection urinaire traitée, le malade neurologique et le sondé vésical à demeure.

■ **Chez la personne âgée**, la conduite à tenir est simple : il ne faut pas traiter ces bactériuries asymptomatiques. En effet, un traitement antibiotique n'empêche pas la récidive de cette bactériurie dans les 6 semaines. Surtout, cette antibiothérapie aurait un effet délétère sur l'écologie bactérienne en sélectionnant des souches toujours plus résistantes. En fait, la question qu'on pourrait se poser est : pourquoi a-t-on fait un ECBU chez ces patients puisqu'il n'y a pas de signes évocateurs d'infection ?

■ **Chez le sondé à demeure**, il ne faut pas traiter non plus la bactériurie asymptomatique. La colonisation de la sonde survenant dès les premiers jours qui suivent le sondage, une bactériurie chez le sondé à demeure est donc normale. En revanche, si l'infection « sort » de l'appareil urinaire, elle se manifeste alors par de la fièvre, des douleurs abdominales et des signes biologiques d'infection. Il faut alors traiter, en tenant compte des résultats du dernier ECBU réalisé, en pariant que le germe isolé est le responsable de l'épisode actuel. La pratique d'un ECBU est donc envisageable de façon systématique dans cette situation, tout en sachant que l'indication thérapeutique restera clinique. Le respect de l'écologie bactérienne est essentiel pour ne pas conduire le malade vers une impasse thérapeutique. Chez le malade neurologique, le diagnostic différentiel entre infection urinaire ou bactériurie asymptomatique est souvent difficile, les signes cliniques pouvant être absents du fait du déficit neurologique. Il faut alors s'aider des signes biologiques (vitesse de sédimentation, CRP [*C reactive protein*], hyperleucocytose).

■ Enfin, situation clinique la plus compliquée et pourtant fréquente, la **bactériurie asymptomatique du diabétique** est un problème non résolu.

Actuellement, cette bactériurie asymptomatique est considérée comme potentiellement pathologique, en raison du risque de pyélonéphrite pouvant se développer à bas bruit, si elle se développe chez un malade ayant une neuropathie diabétique, se traduisant par un résidu postmictionnel ou des troubles urodynamiques. Il est donc recommandé de traiter toute bactériurie asymptomatique par 10 jours d'une antibiothérapie ayant une diffusion tissulaire.

Cystite récidivante : une stratégie difficile

La cystite récidivante est définie par la notion d'au moins quatre épisodes de cystite dans l'année, quel que soit le germe isolé. Cette définition ne donne pas d'orientation physiopathologique pour expliquer cette symptomatologie. Il en résulte que le bilan pratiqué devant cette situation n'est pas codifié. Les facteurs pouvant expliquer ces cystites récidivantes sont multiples. Il peut s'agir d'anomalies urologiques du bas appareil urinaire, comme de résidu postmictionnel, de sténoses urétrales, de lithiases vésico-urétrales ou de méats urinaires ectopiques. Ce peut être également des dysfonctionnements de l'appareil urinaire. Ce sont enfin des facteurs d'uropathogénicité des bactéries qui permettent la colonisation. Le bilan à réaliser devant une cystite récidivante va donc varier en fonction de chaque situation.

Le bilan d'une cystite récidivante comprend :

– un interrogatoire où l'on cherche à préciser le rythme mictionnel, le volume approximatif de la diurèse, les mesures d'hygiène corporelle existantes, l'existence d'une constipation et le mode de contraception utilisé (dispositifs intravaginaux) ;

– un examen gynécologique, plus à la recherche d'un méat ectopique que des rares brides hyménéales.

Ensuite, la décision de poursuite du bilan complémentaire à la recherche d'une anomalie anatomique ou fonctionnelle se prend surtout en fonction des antécédents généraux (diabète, maladie neurologique) ou urologiques de la patiente. L'**anomalie la plus fréquente** est le résidu postmictionnel qui peut être recherché par une échographie. Les autres anomalies urologiques sont accessibles à la cystographie rétrograde pratiquée en dehors de toute infection urinaire, ou à la cystoscopie qui a l'intérêt de pouvoir entreprendre un traitement éventuel de cette anomalie.

En l'absence d'une cause à ces cystites récidivantes, le traitement repose sur l'antibiothérapie dont les modalités sont nombreuses. Il faut rappeler les bonnes règles hygiénodiététiques avec une seule toilette quotidienne, le port de sous-vêtements en coton et surtout une diurèse faite de quatre à cinq mictions régulièrement espacées. L'antibiothérapie peut être faite au coup par coup, ou surtout de façon préventive. **Il s'agit soit d'une antibiothérapie continue, soit surtout d'une antibiothérapie séquentielle, en utilisant un antibiotique à demi-dose, deux à trois fois par semaine**. L'antibiotique ainsi utilisé à dose subinhibitrice a pour effet d'empêcher l'adhérence bactérienne et de réduire le risque infectieux. La durée de cette antibiothérapie doit être d'au moins 6 mois. À l'arrêt de celle-ci, près de la moitié des patientes récidivent, ce qui conduit souvent à reprendre ce traitement pour une durée indéterminée. **Les antibiotiques utilisables sont les quinolones de première génération ou fluorées, le cotrimoxazole, les furanes et la fosfomycine trométamol**. Enfin, lorsque la cystite survient après un rapport sexuel, il faut conseiller une miction postcoïtale et éventuellement prescrire une dose d'antibiotique (cotrimoxazole ou quinolone) après chaque rapport.

Infection urinaire de la femme enceinte

Les **infections urinaires** semblent exposer un **risque de prématurité** ou de **petit poids à la naissance**. Il est donc nécessaire de dépister ces infections et de les traiter de façon systématique.

La fréquence des bactériuries asymptomatiques est estimée entre 6 et 10 % des grossesses. Cette fréquence augmente avec le terme. Le dépistage doit donc être précoce et poursuivi, au rythme d'un ECBU par trimestre (ce rythme peut être intensifié, à l'aide des bandelettes urinaires, à un dépistage par mois s'il existe des antécédents d'infection urinaire). Les possibilités thérapeutiques sont limitées par la grossesse et un antibiogramme est nécessaire. Le contrôle bactériologique, 1 semaine après la fin du traitement, permet de vérifier son efficacité.

La fréquence des pyélonéphrites au cours de la grossesse a diminué grâce au traitement systématique des bactériuries asymptomatiques. Cette pyélonéphrite peut se compliquer dans 10 % des cas d'une septicémie et dans 20 % des cas d'une insuffisance rénale modérée transitoire. Le bilan comprend, outre l'ECBU initial, au troisième jour et post-thérapeutique, une échographie rénale et un contrôle de la fonction rénale. La récidive est possible dans 10 à 20 % des cas, d'où la nécessité de surveiller l'évolution par un ECBU tous les 15 jours, jusqu'à l'accouchement. En cas d'anomalie échographique, un uroscanner pratiqué dans les 3 mois qui suivent l'accouchement permet de s'assurer de l'absence de lésions séquellaires.

Sur le plan thérapeutique, les antibiotiques qui peuvent être utilisés sans danger sont les bêtalactamines, la nitrofurantoïne et la colistine. Les quinolones de première génération (acide pipémidique) peuvent être prescrites durant le deuxième trimestre de la grossesse. **Les fluoroquinolones et le cotrimoxazole sont contre-indiqués au cours de la grossesse**. Les aminosides sont théoriquement contre-indiqués mais peuvent être utilisés en cure courte, devant un tableau infectieux sévère. La durée du traitement de la cystite et de la bactériurie asymptomatique est de 7 à 10 jours. Le traitement de la pyélonéphrite est dominé par les bêtalactamines pendant 14 jours. En cas de récidive, une prophylaxie par de l'amoxicilline (2 g/j) ou de la nitrofurantoïne (100 mg/j) permet de contrôler la situation jusqu'à l'accouchement.

Thérapeutique

À ne pas oublier : les règles hygiénodiététiques

Le maintien d'une diurèse de bonne qualité (cinq mictions régulièrement espacées) assure une clairance bactérienne permettant de réduire le risque infectieux. De même, une hygiène corporelle simple, comprenant une seule toilette quotidienne avec un savon alcalin, conserve un périnée sain ne favorisant pas l'infection urinaire. Il faut éviter tout risque de pullulation microbienne du périnée en préférant les sous-vêtements en coton et les habits non moulants.

Antibiotiques possibles

Parmi les antibiotiques, on distingue ceux ayant une concentration urinaire permettant le traitement de la cystite (quinolones de première génération, fosfomycine trométamol, nitrofurane, nitroxoline) et ceux ayant en plus une diffusion tissulaire étendant leurs indications aux infections tissulaires (fluoroquinolones, bêtalactamines avec ou sans inhibiteurs de bêtalactamases, cotrimoxazole, aminoglycosides). Compte tenu de la résistance des souches uropathogènes vis-à-vis des bêtalactamines, ces dernières ne sont plus à utiliser en première intention.

Quelle durée de traitement pour une cystite ?

Devant une cystite non compliquée, le bilan initial doit être simplifié. L'ECBU n'est plus demandé initialement. En cas d'échec, il reprend tout son intérêt. L'antibiotique idéal de la cystite est un médicament pris par voie orale, bien toléré et régulièrement efficace. Les molécules répondant à ces critères sont essentiellement les quinolones, le cotrimoxazole et la fosfomycine trométamol et, à un degré moindre, les furanes. La durée de traitement permet de distinguer trois attitudes correspondant à trois présentations de la cystite. Le traitement monodose ou à dose unique est possible avec des antibiotiques ayant une élimination urinaire efficace d'au moins 72 heures (fluoroquinolones, cotrimoxazole et fosfomycine trométamol). Il est indiqué au cours de cystite de la femme de moins de 65 ans, sans antécédents urologiques ou d'immunodépression. Il est indispensable de prescrire ce traitement après avoir rappelé que les signes urinaires ne disparaissent que 24 ou 48 heures après la prise, afin d'éviter de nouvelles consultations. Le traitement de 3 jours a été proposé pour éviter les inconvénients psychologiques du traitement monodose. Il permet également de prescrire des antibiotiques ayant une élimination urinaire brève. Le traitement conventionnel est indiqué chez la femme de plus de 65 ans ou ayant des antécédents urologiques ou généraux. Tous les antibiotiques ayant une diffusion urinaire peuvent être utilisés. La durée de ce traitement conventionnel est d'au moins 5 jours et ne devrait pas dépasser 10 jours.

Pyélonéphrite : une prise en charge bien codifiée

En cas de pyélonéphrite, le bilan initial comprend un ECBU et une échographie rénale réalisée dans les 48 premières heures, à la recherche d'un abcès ou d'une dilatation. L'urographie intraveineuse n'est pas à faire en première intention. En cas d'anomalie échographique ou de récidive précoce, il est important de rechercher une suppuration rénale ou une obstruction urétérale par un uroscanner. La cystographie rétrograde reste l'examen de choix dans le bilan d'une récidive tardive. Le traitement de la pyélonéphrite aiguë repose sur des antibiotiques à diffusion tissulaire comme les céphalosporines de troisième génération, les fluoroquinolones, les aminopénicillines associées à un inhibiteur de bêtalactamase, le cotrimoxazole ou les aminosides. Le traitement de la pyélonéphrite primitive peut être entrepris en ambulatoire et en monothérapie, pour une duré de 10 à 14 jours. La pyélonéphrite compliquée nécessite un traitement plus lourd, avec association de deux antibiotiques diffusibles, des investigations spécialisées et une surveillance qui sont réalisées au mieux en milieu hospitalier. La durée de traitement est prolongée, au moins égale à 21 jours.

Piège classique : le traitement de la prostatite

Il n'y a pas d'infection urinaire basse chez l'homme sans participation parenchymateuse. Le bilan complémentaire d'une prostatite doit être minutieusement entrepris à la phase initiale de l'infection. Il repose sur l'ECBU et sur l'échographie prostatique endorectale. Le traitement de la prostatite doit être adapté afin d'éviter le passage à la chronicité qui correspond à des épisodes initiaux insuffisamment traités ou passés inaperçus. La diffusion intraprostatique des antibiotiques est difficile. **À la phase aiguë, les céphalosporines de troisième génération et les aminoglycosides sont utilisables**. **En revanche, à la fin de la première semaine de traitement, les meilleures concentrations tissulaires sont obtenues par les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, les tétracyclines, les macrolides et apparentés, et la rifampicine.** L'antibiogramme est donc indispensable afin de choisir le meilleur antibiotique. **La durée minimale du traitement est de 3 à 4 semaines**, voire plus, en fonction de l'échographie de contrôle et de l'ECBU. En cas de prostatite chronique, un traitement prolongé d'au moins 3 mois peut être nécessaire.

Frédéric Lecomte : Praticien hospitalier,
département de médecine interne (Pr Courtois), hôpital de Bois-Guillaume, 147, avenue du Maréchal-Juin, 76031 Rouen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Lecomte. Infections urinaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0880, 1999, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Anonymous. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans en dehors de la grossesse. Recommandations et Références Médicales (Les résumés de l'ANDEM), Assurance Maladie, 1996 : 170-172

[2] Consensus sur l'antibiothérapie des infections urinaires. *Med Mal Infect* 1991 ; 21 (2bis) : 59-82

[3] Nicolle LE. Practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997 ; 53 : 583-592

[4] Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1996 ; 329 : 1328-1334

[5] Urinary tract infections (revue complète comprenant 15 articles de synthèse). *Med Clin North Am* 1997 ; 11 : 499-750

Méningite infectieuse aiguë de l'adulte

M Jouan

La prise en charge d'un syndrome méningé repose sur une conduite précise et rapide : reconnaître une méningite infectieuse, approcher ou affirmer son origine bactérienne, repérer ses éventuels critères de gravité. Le choix de l'antibiothérapie en urgence s'est compliqué ces dernières années, en raison de l'extension des pneumocoques résistant ou moins sensibles à la pénicilline. Le choix repose toujours sur la suspicion des germes responsables, essentiellement dépendants du terrain et de l'âge.

© Elsevier, Paris.

Introduction

La mise en évidence, par le clinicien, d'un syndrome méningé fébrile fait craindre une méningite infectieuse sous-jacente et redouter une origine bactérienne. La confirmation du diagnostic passe par la réalisation sans délai d'une ponction lombaire pour apprécier les caractéristiques cytologique, chimique et bactériologique du liquide céphalorachidien (LCR). Si les étiologies virales sont les plus fréquentes, la seule mise en évidence d'un LCR trouble ou purulent justifie une antibiothérapie précoce à doses efficaces tenant compte de l'épidémiologie des principaux agents bactériens responsables de méningite bactérienne.

Quand évoquer le diagnostic ?

Cliniquement, l'association d'un syndrome méningé et d'un syndrome infectieux doit faire suspecter une méningite infectieuse. Chez le jeune enfant, le sujet âgé et les sujets immunodéprimés, la présentation clinique peut être atypique.

Syndrome méningé

Dans sa forme aiguë fébrile, la méningite est dominée par l'apparition d'un syndrome méningé fébrile, habituellement facile à reconnaître chez l'adulte immunocompétent, associant classiquement des céphalées violentes, généralisées, des vomissements brutaux en « jet », une photophobie. L'examen confirme la raideur de nuque, suspectée sur l'attitude en « chien de fusil » du malade couché sur le côté, les jambes repliées, associée ou non à un signe de Kernig ou de Brudzinski. À ce tableau peut s'associer une hyperesthésie cutanée non spécifique.

Chez le sujet âgé, la présentation peut être atypique et se limiter à des troubles du comportement, des céphalées, des convulsions. En contexte postopératoire, ou chez des sujets polytraumatisés, les symptômes peuvent se limiter à une fièvre.

Dans les formes sévères, le diagnostic de syndrome méningé peut être plus difficile lorsque la présentation clinique est dominée par des troubles de la conscience, des signes d'hypertension intracrânienne.

Syndrome infectieux

Il est d'intensité variable selon l'âge, le terrain et l'agent pathogène. Il peut être marqué, associant fièvre, frissons, tachycardie, faciès vultueux, splénomégalie dans le cadre des méningites purulentes, ou être d'intensité modérée dans les méningites virales.

Reste de l'examen clinique

La mise en évidence de signes de gravité (cf infra) est une étape essentielle dans toute suspicion de méningite avec la recherche d'un purpura extensif des membres inférieurs, de troubles de la conscience, d'un état de choc, d'un coma. L'examen clinique précise également l'existence d'une porte d'entrée éventuelle (chirurgie, traumatisme, angine, sinusite, otite), le terrain de survenue (diabète, éthylisme, immunodépression) et enfin, des signes de localisation pouvant évoquer une complication infectieuse intracérébrale (abcès).

Comment confirmer le diagnostic ?

Étude du liquide céphalorachidien

L'existence d'un syndrome méningé fébrile sans signes de localisation conduit à la réalisation, sans délai, d'une ponction lombaire afin de préciser les caractéristiques du LCR. Cette étude sera rapidement entreprise, ce d'autant qu'existent des signes de gravité.

Signes de gravité cliniques et biologiques en présence d'une méningite

- ✔ ***Troubles de la conscience (score de Glasgow inférieur à 8).***
- ✔ ***Purpura nécrotique rapidement extensif avec plaques ecchymotiques et parfois vésicules.***
- ✔ ***État de choc hémodynamique sévère.***
- ✔ ***Signes d'encéphalite.***
- ✔ ***Faible réaction cellulaire au cours d'une méningite à Cryptococcus neoformans.***
- ✔ ***Thrombopénie, coagulation intravasculaire disséminée.***

Faut-il réaliser un fond d'œil ou un scanner avant la ponction lombaire ?

En cas de signes de localisation ou de coma, la ponction lombaire sera précédée d'un scanner cérébral pour éliminer une pathologie expansive avec effet de masse intracérébrale. Dans les autres situations, la ponction lombaire sera réalisée sans délai.

Quelles analyses demander en première intention ?

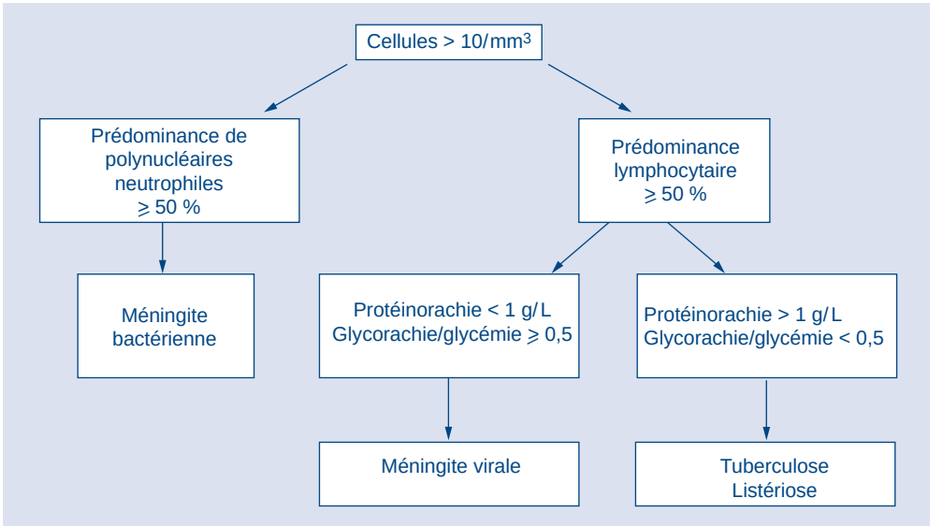
Dans tous les cas, une analyse cytologique, bactériologique et chimique du LCR, la mesure de la glycorachie étant couplée à une analyse de la glycémie, prélevée en théorie 1 heure avant. Il est également recommandé de conserver un prélèvement supplémentaire de LCR au réfrigérateur pour compléter si besoin le bilan précité (recherche d'antigènes solubles, VDRL [*venereal disease research laboratory*], sérologie herpétique, étude par PCR [*polymerase chain reaction*]).

Chez le sujet immunodéprimé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), on ajoute une analyse mycologique du LCR avec coloration à

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Principales étiologies des méningites infectieuses de l'adulte.

Virales
Oreillons *Entérovirus* *Virus varicelle-zona*
Bactériennes
Neisseria meningitidis 20 % *Streptococcus pneumoniae 15 %* *Listeria monocytogenes 6 %* *Hæmophilus influenzae* *Bacilles à Gram négatif 10 % (entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa)* *Mycobacterium tuberculosis 1 %*
Mycosiques
Cryptococcus neoformans



1 *Étiologies selon les résultats de l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR).*

l'encre de Chine et recherche d'antigène cryptococcique, puis mise en culture sur gélose ou milieu de Sabouraud. Des prélèvements supplémentaires de LCR sont gardés au réfrigérateur afin de permettre la réalisation ultérieure de PCR.

Quelles analyses demander en seconde intention ?

Les dosages de l'acide lactique, des lacticodéshydrogénases (LDH), de l'interféron alpha, des cytokines (TNFα, IL6, IL8), de la procalcitonine, dans le LCR, ont été proposés dans le diagnostic différentiel des méningites bactériennes et virales. Ces examens sont en général peu utilisés car ils sont soit de mauvaise sensibilité ou spécificité, soit non disponibles en pratique.

Selon la formule cytologique et les résultats chimiques du LCR chez les sujets immunodéprimés, on peut compléter le bilan étiologique par une analyse par amplification génomique (PCR) portant sur *Mycobacterium tuberculosis*, le Cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus Ebstein-Barr (EBV), *Toxoplasma gondii*, les Herpès simplex virus 1 et 2.

Quels autres examens demander ?

Les hémocultures sont systématiquement réalisées dans le bilan d'une méningite bactérienne. Elles sont positives dans 30 à 60 % des méningites bactériennes, plus rarement avec le méningocoque. Les prélèvements pharyngés sont de peu d'intérêt. Les prélèvements au niveau de portes d'entrée (oto-rhino-laryngologiques [ORL], examen cytobactériologique des urines...) ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique.

Comment interpréter le liquide céphalorachidien ?

L'aspect macroscopique du LCR puis son analyse chimique, cytologique et microbiologique *(tableau I)* vont permettre de différencier plusieurs situations *(fig 1)*.

LCR clair sans hypercellularité

Il n'y a pas, a priori, de méningite. C'est le plus souvent un tableau de méningisme accompagnant fréquemment une infection ORL, parfois une infection urinaire. Un tel liquide doit cependant être mis en culture. De plus, l'existence d'une immunodépression doit faire rechercher une méningite à *Cryptococcus neoformans* débutante.

LCR clair à prédominance de lymphocytes

C'est la situation clinique la plus fréquente. Le LCR d'aspect clair avec une cellularité modérée à prédominance lymphocytaire oriente, si la protéinorachie est modérée, inférieure à 1g/L, et le rapport glycorachie/glycémie supérieur ou égal à 0,5, vers une méningite virale. La numération formule sanguine (NFS) est normale ou présente une hyperlymphocytose.

En faveur d'une origine virale, on retiendra également le contexte clinique avec la notion de recrudescence épidémique saisonnière, l'âge du sujet, les antécédents de symptomatologie digestive associée, l'existence d'un syndrome pseudogrippal, le début progressif du syndrome méningé, la notion d'un herpès récidivant ou concomitant à l'épisode méningé.

L'examen clinique doit, dans ce cas, rechercher avec attention l'existence ou non de signes d'encéphalite. Au moindre doute, un électroencéphalogramme (EEG) pourra être réalisé, à la recherche d'ondes lentes temporales, ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM), à la recherche d'anomalies en région temporale qui orientent alors vers de la diagnostic d'encéphalite herpétique.

En l'absence de signe d'encéphalite, l'existence d'une méningite virale ne justifie pas de traitement spécifique.

LCR purulent ou clair à prédominance de polynucléaires neutrophiles

Les méningites à liquide purulent sont le plus souvent liées à une origine bactérienne. L'analyse du LCR révèle habituellement une population cellulaire augmentée (supérieure à dix éléments/μL) à prédominance de polynucléaires (plus de 50 %) avec une glycorachie abaissée (inférieure à 0,4 g/L [2 mmol]), un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,3 et une hyperprotéinorachie supérieure à 1 g/L.

En faveur d'une origine bactérienne, on retiendra également le contexte clinique avec un syndrome méningé de début brutal, la notion d'angine précédente, de sinusite, l'absence de contexte épidémique. L'existence d'un purpura fulminans et de signes de gravité est également en faveur d'une origine bactérienne. À ce stade, le traitement sera probabiliste, selon l'âge du patient, ses antécédents (sujets sains ou terrain particulier) *(tableau II)* et le caractère secondaire ou non de la méningite (traumatisme, infection nosocomiale). Certaines formes de méningite purulente peuvent être liées à un processus expansif intracrânien. L'examen clinique, à la recherche de signes de localisation, et l'examen tomodensitométrique cérébral, permettent de confirmer cette étiologie.

LCR clair à formule panachée

Un LCR avec une formule panachée, une glycorachie abaissée, une protéinorachie supérieure à 1g/L, un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,5, oriente vers une méningite tuberculeuse, une listériose ou une méningite bactérienne décapitée.

La NFS présente habituellement une polynucléose à neutrophiles dans le cas d'une méningite à pyogènes, une possible inversion de formule dans le cas d'une méningite tuberculeuse ou d'une listériose.

Une altération de l'état général, l'absence de vaccination par le bacille bilié Calmette-Guérin (BCG), une atteinte des paires crâniennes plaident en faveur d'une tuberculose. Des signes de rhombencéphalite et un terrain favorisant (immunodéprimé, grossesse) font craindre une listériose.

LCR clair et immunodépression par le VIH

Au cours de l'immunodépression par le VIH, les principales étiologies des méningites à liquide clair sont les infections à *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes*.

Tableau II. – Étiologie bactérienne suspectée en fonction du terrain (d'après Decazes).

Terrain	*Bactérie(s)*
Alcoolisme	*Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes*
Diabète	*Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus*
Cancer	*Entérobactéries, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes*
Immunodépression	*Listeria monocytogenes*
Splénectomie	*Streptococcus pneumoniae, Hæmophilus influenzae*
Fracture de la base du crâne ouverte	*Staphylococcus aureus, bacilles à Gram négatif*
Otorrhée, rhinorrhée	*Streptococcus pneumoniae, entérobactérie, Staphylococcus aureus*
Otite aiguë	*Streptococcus pneumoniae, Hæmophilus influenzae*
Otite chronique	*Streptococcus pneumoniae, Proteus, anaérobies, Pseudomonas*
Neurochirurgie	*Staphylococcus aureus, bacilles à Gram négatif*
Valve atrioventriculaire	*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus*

La cryptococcose méningée doit être systématiquement éliminée dans ce contexte. Sa prévalence est de 5 à 8 % au cours du sida. Cliniquement, le syndrome méningé est inconstant et peut se limiter à des céphalées. Il peut s'y associer une altération de l'état général, une fébricule. Des signes de souffrance encéphalitique sont présents dans 10 à 30 % des cas (troubles de la conscience, confusion). Des signes de localisation, des crises généralisées ou partielles peuvent également conduire à la recherche du crytococcoque dans le LCR. Dans 50 à 70 % des cas, sont associées des localisations extraneurologiques (pulmonaire, septicémique, médullaire, urinaire).

L'analyse du LCR révèle une lymphocytose modérée, une hypoglycorachie, une hyperprotéinorachie souvent inférieure à 1 g/L. Le diagnostic est confirmé par la présence de levures encapsulées après coloration à l'encre de Chine et par la positivité des cultures. Dans certains cas, l'antigène cryptococcique est positif dans le LCR et permet d'évoquer le diagnostic en l'absence de levures à l'examen direct.

Quels sont les diagnostics différentiels ?

Tous les syndromes méningés cliniques ne sont pas synonymes de méningite infectieuse. Au terme de l'examen clinique et de l'étude du LCR, d'autres causes peuvent être mises en évidence :

– une méningite purulente aseptique liée à un processus expansif au contact de la méninge infectieuse (abcès cérébral, empyème sous-dural, anévrisme mycotique) ou non (tumoral) ;

– une méningite carcinomateuse, caractérisée par la présence de cellules anormales à l'analyse cytologique ;

– une hémorragie méningée : syndrome méningé de début brutal, initialement apyrétique, avec un LCR hémorragique ;

– une origine médicamenteuse (carbamazépine, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], immunoglobuline, postinjection intrathécale) ;

– une réaction postvaccinale ;

– enfin, un méningisme avec syndrome méningé clinique mais un LCR normal.

Quelle est la place de l'imagerie ?

L'imagerie est le plus souvent inutile dans le bilan d'une méningite aiguë classique et ne doit pas retarder la réalisation de la ponction lombaire. La pratique d'un scanner cérébral n'est justifiée avant la ponction lombaire qu'en présence de signes neurologiques focalisés ou de signes d'hypertension intracrânienne. Deux autres circonstances imposent la réalisation d'une imagerie neurologique :

– en cas de mauvaise réponse clinique au traitement antibiotique d'une méningite bactérienne, l'IRM est alors l'examen le plus sensible pour dépister les différentes complications des méningites purulentes : abcès, empyème, infarctus cérébraux, thrombophlébites et hydrocéphalie ;

– dans le cadre des méningites bactériennes récidivantes, le scanner de haute définition (en coupes millimétriques axiales et frontales) permet la recherche d'une brèche ostéodurale congénitale ou post-traumatique. L'utilisation du transit isotopique du LCR est devenue moins fréquente dans cette indication.

Quelle conduite thérapeutique adopter ?

La décision thérapeutique devra, dans certains cas, être prise en l'absence de document bactériologique encore disponible.

Le choix du traitement antibiotique probabiliste d'une méningite bactérienne repose alors :

– sur l'analyse du terrain : immunocompétent ou immunodéprimé *(tableau II)* ;

– sur les circonstances de survenue : épidémie, pathologie ORL, traumatismes faciaux ou de la base du crâne, postopératoire ;

✔ Quand faut-il administrer une antibiothérapie avant les résultats bactériologiques ?
– En cas de purpura fulminans, l'administration d'amoxicilline (2 g) ou de ceftriaxone (1 g) par voie intraveineuse avant l'acheminement vers l'hôpital.
– Devant un LCR trouble ou purulent, avec ou sans critères de gravité.
✔ Quel(s) antibiotique(s) en première intention ?
– S'il existe des signes de gravité et des arguments cliniques en faveur d'une méningite à méningocoque ou d'une listériose ⇒ amoxicilline.
– S'il existe des signes de gravité et/ou un facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) ⇒ céphalosporines de troisième génération + vancomycine.
– S'il existe des signes de gravité sans éléments cliniques d'orientation ⇒ amoxicilline + céphalosporines de troisième génération.
– S'il n'existe pas de signes de gravité ni d'éléments cliniques d'orientation ⇒ céphalosporines de troisième génération.

– sur les premiers résultats de l'analyse du LCR *(fig 1)* ;

– sur l'existence de facteurs de risque d'acquisition d'une infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP).

Posologie des antibiotiques dans le traitement des méningites de l'adulte
✔ Amoxicilline 150 à 200 mg/kg/j en quatre à six perfusions.
✔ Ceftriaxone 70 à 100 mg/kg/j en une ou deux injections.
✔ Céfotaxime 200 à 300 mg/kg/j en quatre perfusions.
✔ Vancomycine 40 à 60 mg/kg/j en quatre perfusions ou en perfusion continue.
✔ Cotrimoxazole-triméthoprime 8 mg/kg/j + sulfaméthoxazole 40 mg/kg/j.
✔ Rifampicine 15 mg/kg/j.

S'il s'agit d'une méningite purulente

L'actuelle diminution de sensibilité des souches de pneumocoque à la pénicilline, la résistance acquise d'*Hæmophilus* à l'amoxicilline et celle naturelle de *Listeria monocytogenes* aux céphalosporines de troisième génération, justifie certains choix de traitement de première intention qu'il convient d'adapter en fonction des variations de l'épidémiologie en France.

Si l'analyse bactériologique du LCR révèle des **diplocoques à Gram positif** évocateurs d'une méningite à pneumocoque, le choix thérapeutique varie selon l'existence de signes de gravité ou de facteurs de risque de PSDP.

Facteurs de risque d'acquisition d'un PSDP
- ✔ ***Âge inférieur à 5 ans.***
- ✔ ***Acquisition nosocomiale.***
- ✔ ***Antécédent de méningite.***
- ✔ ***Infection par le VIH.***
- ✔ ***Utilisation de bêtalactamines préalable.***

L'antibiothérapie initiale tiendra compte, dans un second temps, de l'étude des concentrations minimales inhibitrices (CMI) permettant de distinguer les pneumocoques sensibles à l'amoxicilline (CMI inférieure à 0,1 mg/L), ceux de sensibilité diminuée (CMI de l'amoxicilline supérieure ou égale à 0,125 mg/L et inférieure à 1 mg/L) et ceux résistants (CMI de l'amoxicilline supérieure ou égale à 1 mg/L).

Pour les souches sensibles à l'amoxicilline, le traitement peut être poursuivi par de l'amoxicilline. Pour les souches de sensibilité diminuée, le traitement recommandé est basé sur une céphalosporine de troisième génération. Pour les souches résistantes, on préconise une céphalosporine de troisième génération, en tenant compte des résultat de la CMI de la céphalosporine. Si la CMI de la céphalosporine est inférieure à 0,5 mg/L, on utilise le céfotaxime 200 mg/kg/j ou la ceftriaxone. Si la CMI de la céphalosporine est supérieure ou égale à 0,5 mg/L, l'association vancomycine + céphalosporine de troisième génération est conseillée.

En cas d'échec clinique et/ou bactériologique à 36 ou 48 heures avec des souches à CMI de la céphalosporine supérieure ou égale à 0,5 mg/L, malgré l'association vancomycine + céphalosporine de troisième génération, différents antibiotiques seront discutés, selon les données de l'antibiogramme, en privilégiant le plus souvent une association parmi la vancomycine, la rifampicine, l'imipénème et la fosfomycine. Des doses majorées de céfotaxime (supérieures à 20 g/j) ont également été proposées, sans être validées sur de larges séries.

Dans les méningites à pneumocoque, la durée conseillée du traitement antibiotique est au minimum de 10 jours.

Si l'examen direct révèle des **diplocoques à Gram négatif**, l'hypothèse la plus probable est celle d'une méningite à méningocoque pour lequel les résistances à l'amoxicilline sont peu fréquentes en France. L'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions) est alors recommandée. La durée du traitement pour les méningites non graves reste comprise entre 7 et 10 jours. Les traitements de courte durée (4 jours) ne font pour l'instant l'objet d'aucun consensus. Quel que soit le traitement antibiotique utilisé, il est toujours admis de compléter ce dernier par l'administration orale de rifampicine (600 mg deux fois/j chez l'adulte), pour éradiquer le portage ORL du méningocoque.

Si l'examen direct révèle des **bacilles à Gram positif** ou si l'examen bactériologique direct reste négatif avec ou sans signes d'atteinte rhombencéphalitique, l'hypothèse principale est celle d'une listériose. *Listeria monocytogenes* représente la quatrième cause bactérienne de méningite chez l'adulte immunocompétent. La mortalité élevée (32 %) et les risques importants de séquelles (30 %) justifient la prescription sans délai d'amoxicilline (200 mg/kg/j), ce d'autant plus qu'existe une composante épidémique ou un facteur de risque individuel (grossesse, leucémie, sida, greffe rénale). Cet antibiotique est parfois associé, dans les formes sévères, à un aminoside à spectre étroit (gentamycine, le plus souvent 3 à 6 mg/kg/j). En cas d'allergie connue à la pénicilline, le cotrimoxazole peut être utilisé seul, ainsi que le chloramphénicol.

Les méningites listériennes doivent être traitées de façon prolongée pendant 3 semaines chez les sujets immunocompétents et 6 semaines chez les sujets immunodéprimés.

Si l'examen direct révèle des **bacilles à Gram négatif**, les germes responsables de méningites sur des terrains particuliers (sujets âgés, immunodéprimés, splénectomisés) ou lors de méningites secondaires (traumatisme ou iatrogène) sont *Escherichia coli*, les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et plus rarement *Hæmophilus influenzae*. L'antibiothérapie repose, en cas de méningite primitive à bacilles à Gram négatif, sur une céphalosporine de troisième génération de type céfotaxime (150 à 200 mg/kg/j) ou ceftriaxone (50 à 70 mg/kg/j).

Les méningites à bacilles à Gram négatif sont traitées de façon prolongée pendant 3 à 6 semaines.

Enfin, la mise en évidence d'un **LCR trouble** ou **purulent** à l'examen bactériologique négatif chez un adulte ayant, dans les jours précédents, reçu une antibiothérapie, fait craindre une méningite bactérienne décapitée et conduit le plus souvent à la prescription d'une antibiothérapie de type céphalosporine de troisième génération.

Comment évaluer l'efficacité du traitement d'une méningite purulente ?

L'efficacité thérapeutique est essentiellement mesurée par la réponse clinique. La régression des signes neurologiques et l'amendement du syndrome infectieux témoignent de l'efficacité thérapeutique. Il n'est donc pas nécessaire de recontrôler systématiquement le LCR dans les formes cliniques évoluant favorablement. Seules les présentations cliniques sévères ou évoluant défavorablement, ou les formes liées à des PSDP, justifient un contrôle du LCR à la trente-sixième ou quarante-huitième heure. Les méningites tuberculeuses et listériennes nécessitent un contrôle du LCR plus tardif. Outre une étude cytologique, biochimique et bactériologique, sont réalisés un dosage de l'antibiotique, ainsi qu'une étude de la CMI des antibiotiques sur le LCR. La négativité de l'examen direct et de la culture, ainsi que la normalisation de la glycorachie, sont les éléments les plus précoces de l'efficacité thérapeutique.

Faut-il prescrire une corticothérapie dans les méningites bactériennes de l'adulte ?

Les études cliniques ont montré, chez les enfants traités par dexaméthasone, une réduction des séquelles lors des méningites à *Hæmophilus influenzae* et à pneumocoque, à condition d'être administrée précocement, avant la première dose d'antibiotique et pendant une durée brève (48 heures). Chez l'adulte, il n'existe pas d'études permettant de retenir l'indication des corticoïdes, tant pour réduire la mortalité que pour prévenir les séquelles des méningites bactériennes non tuberculeuses. De plus, l'administration de corticoïdes risque de gêner l'analyse des paramètres cliniques d'évaluation de l'efficacité des antibiotiques.

La place des corticoïdes dans le traitement des méningites bactériennes de l'adulte reste donc limitée aux méningites tuberculeuses avec forte protéinorachie, afin de limiter les risques d'hydrocéphalie secondaire.

Quand prescrire une chimioprophylaxie ?

La chimioprophylaxie ne concerne que deux situations : les méningites bactériennes confirmées à méningocoque et celles à *Hæmophilus influenzae*.

En cas de méningite à méningocoque, la chimioprophylaxie est réalisée dans l'entourage proche du sujet (famille) ou pour les sujets contacts proches du malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation, c'est-à-dire les sujets vivant dans le même domicile ou exposés aux sécrétions oropharyngées du malade, les camarades de classe, de jeu ou de réfectoire, les voisins de dortoir en cas de vie en internat. Cette mesure s'applique à tous les enfants en cas d'enfant fréquentant une crèche, une pouponnière ou une école maternelle, quel que soit le nombre de cas. Elle concerne l'ensemble de la classe s'il existe plus de deux cas dans la même classe, et à l'ensemble de l'établissement s'il existe plus de deux classes concernées *(fig 2)*. Elle repose sur la rifampicine (1 200 mg chez l'adulte, 20 mg/kg chez l'enfant de 1 mois à 15 ans, 10 mg/kg en dessous de 1 mois) administrée en deux fois/j, pendant 48 heures. En cas d'allergie, la spiramycine peut être utilisée (3 MUI deux fois/j pendant 5 jours).

Elle s'associe à la vaccination uniquement en cas de méningite à méningocoque du groupe A ou C. Celle-ci est administrée pour tous sujets de plus de 6 mois en cas de méningocoque du groupe A et de plus de 18 mois en cas de groupe C, sans contre-indication, y compris lors de la grossesse. Elle confère une protection en 5 à 8 jours chez plus de 90 % des sujets et est efficace pendant environ 3 ans. Toute méningite à méningocoque doit faire l'objet d'une déclaration à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (Ddass). Enfin, une prophylaxie « secondaire » par rifampicine est conseillée pour le patient au terme du traitement d'attaque de la méningite pour éradiquer les foyers ORL de méningocoque.

En cas de méningite à *Hæmophilus influenzae*, la prophylaxie repose sur la rifampicine pendant 4 jours pour les sujets contacts non vaccinés et est

possible dès l'âge de 1 mois. La vaccination anti-*Hæmophilus* permet une prévention primaire de ces formes de méningites.

Enfin, une mise à jour et un contrôle de l'immunité postvaccinale sont recommandés dans l'entourage d'une méningite tuberculeuse.

S'il s'agit d'une méningite à liquide clair, lymphocytaire, normoglycorachique

Les méningites à liquide clair et à prédominance lymphocytaire, normoglycorachique, de l'adulte immunocompétent ne nécessitent le plus souvent pas de traitement. D'origine virale, dominée par les virus des oreillons et les Entérovirus, cette forme de méningite doit cependant faire rechercher la possibilité d'une autre étiologie en cas de formes prolongées ou sévères. Elles sont habituellement rencontrées chez les adultes jeunes et plus rares chez les sujets de plus de 60 ans. Il faut savoir rechercher la possibilité d'un contage virale (oreillons) dans les semaines précédentes ou une notion d'épidémie dans la collectivité (Entérovirus). La recherche du virus est généralement décevante dans le LCR. Celle-ci peut être envisagée en cas d'épidémie, de doute sur une poliomyélite, à partir de prélèvements de gorge ou de selles. En l'absence de signe d'encéphalite, la prescription d'aciclovir n'est pas justifiée. Il n'est pas non plus nécessaire de réaliser une ponction lombaire de contrôle.

La possibilité d'un contage par le VIH dans les 2 à 3 semaines précédentes conduit à pratiquer, dans certains cas, une antigénémie P24. En cas de confirmation d'une primo-infection par le VIH, la mise sous traitement antirétroviral est indiquée.

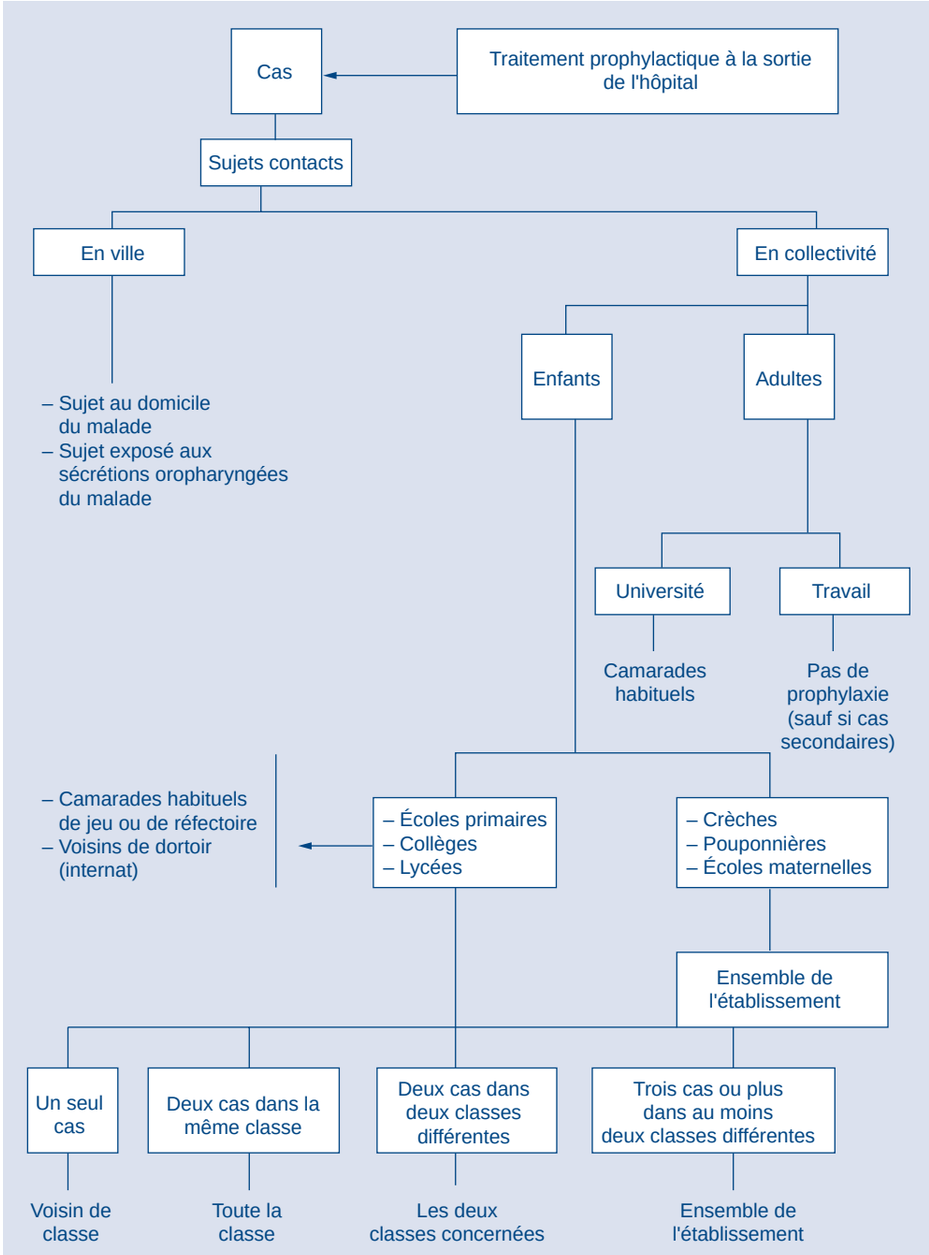
Une méningite lymphocytaire peut également accompagner une éruption de zona. Cette réaction méningée est habituellement peu symptomatique. La place de l'aciclovir dans les méningites lymphocytaires au cours du zona reste à définir chez les sujets immunocompétents.

Un syndrome méningé associé à une méningite lymphocytaire, normoglycorachique, peut parfois dominer la présentation clinique au cours de la leptospirose. L'interrogatoire doit donc rechercher la possibilité de baignade en eaux douces, un ictère, une splénomégalie, une atteinte cutanéomuqueuse. Le bilan biologique recherche des signes de souffrance hépatique ou rénale. La recherche d'anticorps (microagglutination, réaction de Martin et Petit), et plus rarement la mise en évidence de leptospires dans le LCR ou le sang (5 premiers jours) permettent d'affirmer le diagnostic.

Plus rarement observée, la poliomyélite doit cependant être recherchée chez des sujets venant de zones d'endémie ou non vaccinés. Le syndrome méningé précède habituellement l'apparition des paralysies musculaires.

Les autres agents plus rares de méningites lymphocytaires volontiers chroniques sont les borrélioses, responsables de la maladie de Lyme dans sa phase secondaire, la syphilis et la brucellose.

La méningite cryptococcique chez l'immunodéprimé peut se révéler par un syndrome méningé isolé fébrile ou associé à des signes d'encéphalite (comitialité, troubles de la conscience) ou d'hypertension intracrânienne.



2 *Application des mesures prophylactiques en cas de méningites à méningocoque (BEH 1990 ; 7 : 27).*

La mise en route du traitement se fait dès l'obtention du résultat de l'examen direct du LCR ou en cas de positivité de l'antigène cryptococcique dans le LCR. Le traitement repose sur l'amphotéricine B (1 mg/kg/j) seule dans les formes simples, ou associée à la flucytosine (150 mg/kg/j) dans les formes graves. La durée recommandée du traitement d'attaque est en moyenne de 6 semaines, incluant le relais par le fluconazole par voie orale (400 à 800 mg/j) dès le quinzième jour, suivi, en cas de bonne réponse clinique et de culture du LCR négative, par un traitement d'entretien par le fluconazole (200 mg/j). Les critères de guérison sont cliniques (disparition de la fièvre et du syndrome méningé) et biologiques (négativation de la culture du LCR). Ce dernier critère est d'obtention tardive (3 semaines) et peut être complété par la surveillance du titre antigène dans le sérum et le LCR.

S'il s'agit d'une méningite lymphocytaire, hypoglycorachique

Lorsque cette méningite associe à l'augmentation du nombre de lymphocytes une hypoglycorachie et/ou une élévation importante de la protéinorachie (supérieure à 1 g/L), et/ou des signes neurologiques (rhombencéphalite, atteintes des nerfs crâniens...), deux diagnostics sont à évoquer : une listériose ou une tuberculose neuroméningée. En l'absence de résultats bactériologiques positifs, un traitement présomptif contre la listériose est débuté. En cas de signes de gravité clinique, on y associera un traitement antituberculeux en attendant les résultats des cultures bactériennes. La mise en culture sur milieu de Löwenstein du LCR doit donc être systématique. L'amplification génique pour *Mycobacterium tuberculosis* (PCR) sur le LCR est dotée d'une mauvaise sensibilité.

S'il s'agit de méningites récidivantes

Les méningites bactériennes récidivantes de l'adulte immunocompétent font rechercher des antécédents de traumatisme crânien, d'intervention ORL ou neurochirurgicale pouvant occasionner une brèche ostéodurale. Ces anomalies sont recherchées par un examen tomodensitométrique de la base du crâne avec coupes fines (cf supra).

En cas de méningites virales récidivantes de l'adulte immunocompétent, la principale étiologie reconnue est l'Herpèsvirus type 2, que l'on recherchera par PCR sur le LCR. Un certain nombre d'entre elles ne trouve pas d'étiologie, ni infectieuse, ni dysimmunitaire (maladie lupique, maladie de Behçet, sarcoïdose...). Elles sont désignées sous le terme de méningites lymphocytaires de Mollaret.

Conclusion

La présence d'un syndrome méningé fébrile fait redouter une méningite bactérienne et justifie la pratique rapide d'une étude du LCR. La confirmation d'un liquide trouble ou purulent conduit à rechercher l'existence de critères cliniques et biologiques de gravité et à débuter, sans délai, un traitement antibiotique, en tenant compte des circonstances de survenue du bilan clinique et biologique et des données de l'examen direct du LCR. La précocité de ce traitement est un élément important de succès thérapeutique et diminue le risque de séquelles neurologiques.

L'existence d'une méningite lymphocytaire évoque en premier lieu une cause virale et ne nécessite pas de traitement antiviral en l'absence de signes d'encéphalite. La constatation d'un syndrome rhombencéphalitique, associé au syndrome méningé, oriente vers une listériose et requiert un traitement antibiotique sans délai.

Marc Jouan : Chef de clinique-assistant,
service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Jouan. Méningite infectieuse aiguë de l'adulte.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0850, 1999, 6 p

Références

[1] Association des Professeurs en pathologie infectieuse et tropicale. Les méningites purulentes communautaires. *Med Mal Infect* 1996 ; 26 (suppl) : 1-8

[2] Circulaire DGS/PGE/1C du 5 février 1990. Prophylaxie des infections à méningocoque. *Bull Epidemiol Hebd* 1990 ; nº 7 : 25-27

[3] Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features and risk factors for infection by Streptococcus pneumoniae strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a french survey. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 63-72

[4] Capek L, Salamon J. Méningites à méningocoque et méningococcémie. *Bull Epidemiol Hebd* 1995 ; nº 33 : 152-153

[5] Chuck S, Sande M. Infection with cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 794-799

[6] Dabernat H, Delmas C. Activité du centre national de référence pour *Hæmophilus influenzae* : bilan 1994-1995. Les débuts de l'après vaccination. *Med Mal Infect* 1996 ; 26 : 698-703

[7] Decazes J. Méningites purulentes. *Rev Prat* 1995 ; 45 : 607-616

[8] Do Carmo G, Cabral T, Gomes M, Proença A, Xavier R. Méningite tuberculeuse. Étude prospective de 11 ans (1983-1993). *Med Mal Infect* 1995 ; 25 : 785-790

[9] Hubert B, Goulet V, Riou JY. Surveillance des infections à méningocoque en France, 1990-1997. *Med Mal Infect* 1998 ; 28 : 225-226

[10] Quagliarello V, Scheld W. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 708-716

Neutropénies fébriles

S. Choquet

Les neutropénies fébriles représentent une complication fréquente des chimiothérapies actuelles. Leur prise en charge précoce permet de limiter la mortalité à moins de 10 % des cas. L'utilisation de facteurs pronostiques justifie parfois de proposer un traitement antibiotique à domicile, sous la surveillance du médecin généraliste. Dans tous les autres cas, l'hospitalisation est de règle pour débuter une antibiothérapie à large spectre. Un germe n'est isolé que dans un tiers des cas.

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Neutropénie fébrile ; Antibiothérapie ; Vancomycine ; Voie veineuse centrale

Plan

- **Introduction** 1
- **Définition** 1
- **Facteurs de risque** 2
- **Germes impliqués** 2
  - Cocci à Gram positif 2
  - Bacilles à Gram positif 2
  - Bacilles à Gram négatif 2
  - Germes anaérobies 2
  - Champignons 2
- **Examens à pratiquer** 2
- **Groupes à risque** 2
- **Choix de l'antibiothérapie de première ligne** 3
  - Antibiothérapie à domicile, per os 3
  - Biantibiothérapie intraveineuse 3
  - Monothérapie 3
  - Indications de la vancomycine 3
- **Modifications de l'antibiothérapie** 3
  - Critères de changement 3
  - Choix de l'antibiothérapie 4
  - En cas d'apyrexie 4
  - Utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) 4
- **Utilisation des voies centrales** 4
  - Épidémiologie 4
  - Soins 4
  - Arguments évocateurs d'une infection de la voie centrale 4
  - Indications de retrait 4
- **Conclusion** 5

Introduction

Rançon des progrès de l'oncologie et de l'hématologie, les neutropénies fébriles font partie du lot quotidien de ces spécialités et sont devenues une situation fréquemment rencontrée en ville. Le pronostic vital étant mis en jeu, une attitude empirique rapide est nécessaire, elle permet d'abaisser la mortalité à moins de 10 % des cas [1]. Elle s'appuie en grande partie sur deux réunions de consensus des sociétés américaine, allemande et japonaise des maladies infectieuses, en 1997, [2] 2002, [3] 2003 [4] et 2004 [5]. Hormis cet aspect humain essentiel, les neutropénies fébriles constituent un enjeu de santé publique important, avec un coût moyen de prise en charge de près de 20 000 dollars par hospitalisation [1].

Définition (Tableau 1)

On parle de neutropénie fébrile lorsqu'un patient a un taux de neutrophiles inférieur à 500/mm^3 (grade 4 de la toxicité définie par l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), ou compris entre 500 et 1 000/mm^3, et prochainement en dessous de 500/mm^3, et une température supérieure ou égale à 38,3 °C ou deux fois supérieure ou égale à 38 °C dans les 12 heures. Il est fréquent d'ajouter les monocytes aux neutrophiles, et de garder le seuil de 500/mm^3.

Certaines fièvres du neutropénique peuvent parfois être respectées, notamment lors d'un traitement par Aracytine® à fortes doses, ou dans les 6 heures suivant une transfusion, toutefois la décision d'abstention ne doit être prise que par un spécialiste.

À l'inverse, des douleurs abdominales sans fièvre peuvent être d'origine infectieuse (notamment à *Clostridium septicum*). Enfin les patients sous antipyrétique (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], corticoïdes) voient souvent leur diagnostic retardé et constituent des patients à risque élevé d'infection grave.

Tableau 1.
Définition de la neutropénie fébrile.

Neutrophiles	Température
< 500/mm^3	≥ 38,3 °C
< 1000/mm^3 et prochainement < 500/mm^3	≥ 38 °C à 2 reprises en moins de 12 h

Facteurs de risque

Les neutropénies n'ont pas toutes le même risque d'être compliquées d'une fièvre. Les principaux facteurs pronostiques sont :

- le type de chimiothérapie utilisée, les traitements hématologiques étant habituellement plus agressifs ;
- une éventuelle corticothérapie associée ;
- la présence et la manipulation pendant l'aplasie d'une voie centrale (cathéter simple ou chambre implantable) ;
- une aplasie survenue à l'hôpital, souvent associée à l'émergence de germes hospitaliers, multirésistants ;
- la maladie sous-jacente : dans ce cadre, les leucémies aiguës sont associées au risque le plus élevé ;
- le taux de neutrophiles est également important, une neutropénie inférieure à 100/mm^3 étant un facteur de risque majeur.

Germes impliqués (Tableau 2)

Lors des neutropénies fébriles, un germe est isolé uniquement dans un tiers des cas. De 1960 à 1980, les bacilles à Gram négatif étaient les plus fréquemment retrouvés, et principalement le *Pseudomonas aeruginosa*. Avec l'utilisation large des voies centrales, des fluoroquinolones, et de par la fréquence des mucites chimio-induites, les cocci à Gram positif représentent de nos jours 70 % des hémocultures positives.

Cocci à Gram positif

Le germe le plus souvent isolé est le staphylocoque coagulase négatif. Sa fréquence et sa bénignité ont conduit à recommander deux hémocultures positives à ce germe avant tout traitement : plus de 50 % de ces staphylocoques résistent à la méticilline et les septicémies à ce germe ne sont jamais mortelles.

Les autres cocci à Gram positif fréquemment retrouvés sont le *Staphylococcus aureus*, les streptocoques et les entérocoques.

Parmi les streptocoques, *Streptococcus viridans* est particulièrement agressif, associé à une mortalité oscillant entre 6 et 30 % des cas, et source de 10 % des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec ou sans choc septique. Le pneumocoque est en revanche exceptionnel ; la neutropénie n'étant pas un facteur de risque, on le trouve davantage chez les patients atteints de myélome, de leucémie lymphoïde chronique ou traités par corticothérapie.

Les entérocoques sont rarement isolés lors d'un premier épisode fébrile et proviennent le plus souvent de la colonisation du patient. *Enterococcus faecium* est plus souvent isolé qu'*Enterococcus faecalis*, et ils sont tous deux le reflet de lésions digestives et muqueuses.

Tableau 2.
Germes isolés et facteurs de risque.

Germes	Facteur de risque
Cocci à Gram positif	
Staphylocoque coagulase négatif	VVC, mucite
Staphylococcus aureus	VVC, lésions cutanées
Streptococcus viridans	Mucite, Aracytine® à hautes doses, antiacides, prophylaxie par FQ ou Bactrim®
Entérocoques	Lésions muqueuses intestinales
Bacilles à Gram positif	
Corynebacterium	VVC, lésions cutanées
Bacilles à Gram négatif	
Escherichia coli	
Klebsiella	
Pseudomonas aeruginosa	
Anaérobies	
Fusobacterium	Mucite
Peptococcus	Mucite
Capnocytophaga	Mucite
Champignons	
Candida	ATB à large spectre, mucites
Aspergillose	
Fusariose	Neutropénie > 3 semaines

VVC : voie veineuse centrale ; FQ : fluoroquinolones ; ATB : antibiothérapie.

Bacilles à Gram positif

Les corynébactéries représentent l'essentiel des bacilles à Gram positif isolés chez le neutropénique. Elles proviennent surtout de lésions cutanées, au premier rang desquelles se trouvent les cathéters centraux.

Bacilles à Gram négatif

Escherichia coli est le bacille à Gram négatif le plus fréquent, il devance *Klebsiella* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Pseudomonas aeruginosa reste le germe associé à la mortalité la plus élevée dans toutes les séries. Son taux de mortalité a toutefois baissé à moins de 10 % grâce aux antibiothérapies empiriques et il représente moins de 10 % des bactériémies.

Germes anaérobies

Les anaérobies sont rarement la cause de septicémies chez le neutropénique : ils représentent moins de 3 % des bactériémies. Les infections à *Fusobacterium*, *Peptococcus* ou *Capnocytophaga* sont habituellement le reflet de mucites importantes.

Champignons

Ils compliquent les neutropénies et les corticothérapies prolongées, surtout lors du traitement des leucémies aiguës.

Les *Candida* sont favorisés par les antibiothérapies à large spectre ainsi que les mucites. *Candida albicans* est le champignon le plus souvent isolé, toutefois les traitements prophylactiques par fluconazole ont favorisé l'émergence de *Candida krusei* et *glabrata*.

Aspergillus provoque des infections invasives associées à une mortalité élevée, classiquement de plus de 50 % [6].

Les fusarioses sont plus rares, surviennent dans les aplasies de plus de 3 semaines, et sont responsables d'atteintes cutanées comme de septicémies.

Examens à pratiquer

Devant toute neutropénie fébrile, il est recommandé d'effectuer les examens suivants :

- hémocultures sur voie centrale et en périphérique ;
- prélèvement de tout écoulement ;
- ECBU (examen cytobactériologique urinaire) en cas de signes cliniques ou de sonde urinaire ;
- en cas de diarrhée : coproculture et recherche de toxine de *Clostridium difficile* ;
- radiographie du thorax.

Groupes à risque

Afin de pouvoir traiter certaines aplasies fébriles à domicile, certains auteurs se sont attachés à établir des groupes à risque.

Pour Talcott [7], il existe deux populations :

- à bas risque : fièvre apparue au domicile et absence de comorbidité ;
- à haut risque : hypotension, détresse ventilatoire, altération des fonctions supérieures, pneumopathie, hémocultures positives.

Pizzo [8] a affiné ces groupes :

- à bas risque :
  - neutropénie inférieure ou égale à 7 jours ;
  - tumeur solide ou entretien d'une leucémie aiguë ;

Tableau 3.
Score de la *Multinational association of supportive care in cancer.*

Critères	Score
Pas ou peu de symptômes	5
Pas d'hypotension	5
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou absence d'ATCD d'infection fongique si tumeur hématologique	4
Pas de déshydratation	3
Symptômes modérés	3
Fièvre à domicile	3
Âge < 60 ans	2

≥ 21 : faible risque ; ≤ 20 : haut risque. ATCD : antécédents ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

- absence de critère de gravité ;
- fièvre d'origine indéterminée ;

• à risque élevé :
- neutropénie prévue supérieure à 7 jours ;
- induction de leucémie aiguë ou greffe ;
- facteurs de gravité :
  - hypotension ;
  - altération des fonctions supérieures ;
  - détresse respiratoire ;
  - déshydratation ;
  - douleurs abdominales ;
  - hémorragie ;
  - troubles cardiaques ;
  - infection sur cathéter ;
  - cellulite ;
  - insuffisance rénale ;
- bactériémie ;
- pneumopathie ;
- fièvre pendant l'hospitalisation.

Enfin l'Association internationale de réanimation en cancérologie (*Multinational association of supportive care in cancer*) propose un score (Tableau 3) pour établir le degré de risque de la neutropénie fébrile [9].

■ Choix de l'antibiothérapie de première ligne (Fig. 1)

Le choix de l'antibiothérapie empirique de première ligne se base sur l'état du patient, son groupe de risque et les éventuels points d'appel infectieux. Il doit avant tout cibler les *Pseudomonas* et les streptocoques.

Antibiothérapie à domicile, per os

Les patients à faible risque peuvent être traités à domicile. La persistance de la fièvre à 72 h ou l'apparition de signes de gravité nécessite une hospitalisation.

Le traitement le plus utilisé est l'association amoxicilline-acide clavulanique et fluoroquinolone (surtout la ciprofloxacine). En cas d'allergie aux bêtalactamines, on peut utiliser la clindamycine ou un macrolide.

Cette attitude, nécessitant des patients comprenant les directives et surtout un suivi par le médecin généraliste, ne semble pas associée à une mortalité augmentée par rapport à une hospitalisation [10, 11].

Biantibiothérapie intraveineuse

La biantibiothérapie intraveineuse est l'attitude classiquement utilisée dans la majorité des cas. Elle doit prévaloir au moindre signe de gravité. Elle a l'avantage de la synergie, d'un moindre niveau de résistance, et d'une meilleure vitesse de bactéricidie.

Les associations sont diverses, mais comprennent habituellement une bêtalactamine à large spectre et un aminoside. Les uréidopénicillines et les carboxypénicillines, la ceftazidime ou les nouvelles céphalosporines de 3e génération sont le plus souvent utilisées.

L'aminoside peut être arrêté après 72 h en l'absence de bacille à Gram négatif isolé.

En cas d'insuffisance rénale, la ciprofloxacine remplace habituellement l'aminoside.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, l'aztréonam est souvent employé, il faut alors y ajouter la vancomycine pour élargir le spectre aux cocci à Gram positif.

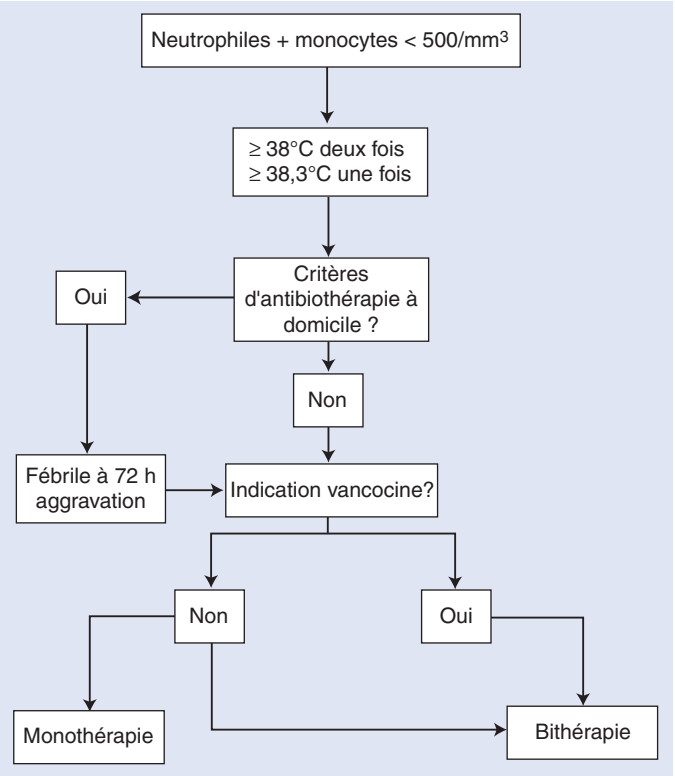


Figure 1. Arbre décisionnel. Choix de l'antibiothérapie.

Monothérapie

Longtemps décriée, la monothérapie semble intéressante, tant sur le plan financier que toxique, en évitant l'emploi des aminosides. Aucune étude n'a montré de supériorité de la biantibiothérapie sur la monothérapie.

Le choix se porte habituellement sur une uréidopénicilline, une carboxypénicilline ou une céphalosporine de 3e génération à large spectre (cefpirome, céfépime).

Indications de la vancomycine

La vancomycine doit être évitée autant que possible, afin de prévenir l'émergence d'entérocoques résistants.

Son emploi retardé n'augmente ni la mortalité ni la morbidité.

Toutefois, certaines indications sont reconnues comme nécessitant l'emploi de cet antibiotique (cf. encadré page suivante).

■ Modifications de l'antibiothérapie

Critères de changement

Le changement d'antibiothérapie est indiqué après 3 à 5 jours de fièvre persistante sous antibiotiques, délai nécessaire pour juger de l'efficacité d'un traitement.

En cas d'aggravation clinique, le changement ne doit pas attendre.

Les causes d'échec sont diverses (cf. encadré).

“ Conduite à tenir

Indication de la vancomycine
Hémoculture positive à un germe sensible.
Infection de la voie centrale.
Malade porteur ou service infecté par un staphylocoque méti-R.
Insuffisance cardiaque.
Choc septique.
Antécédent de prophylaxie par fluoroquinolone.
Mucite sévère.
Risque d'endocardite.
Utilisation de l'Aracytine® à forte dose.

Les dosages des antibiotiques doivent être vérifiés, ainsi que l'état du cathéter central ou de la chambre implantable.

Une radiographie de thorax est nécessaire, voire un scanner thoracique et une échographie abdominale au moindre doute.

“ Points importants

Causes de fièvre persistante sous antibiotiques
Causes infectieuses
Taux d'antibiotiques insuffisants.
Surinfection.
Résistance.
Foyer infectieux.
Infection non bactérienne.
Causes non infectieuses
Phlébite.
Embolie pulmonaire.
Atélectasie.
Cause iatrogène (fièvre aux antibiotiques).

Choix de l'antibiothérapie

En cas d'indication reconnue, il convient d'associer de la vancomycine.

Pour les autres cas, il faut élargir le spectre en visant le *Pseudomonas aeruginosa*, en général grâce à la ceftazidime ou à l'ajout d'un aminoside en cas de monothérapie initiale.

La tiénamycine est généralement réservée à la troisième ligne.

Les antifongiques sont habituellement introduits après 7 jours de fièvre, sauf si la sortie est attendue dans les 5 jours. La référence est l'amphotéricine B mais actuellement sa toxicité lui fait souvent préférer le voriconazole ou la caspofungine, voire les formes liposomales de l'amphotéricine B.

En cas d'apyrexie

En cas d'aplasie persistante il faut poursuivre l'antibiothérapie à large spectre, même si un germe multisensible est isolé.

Dans les faibles risques (cf. supra), le relais per os est possible.

L'antibiothérapie, en l'absence de germe isolé durant l'hospitalisation, est arrêtée à la sortie d'aplasie.

Si l'aplasie persiste, il est recommandé d'arrêter les antibiotiques après 14 jours, sauf en cas de mucite, de neutropénie inférieure à 100/mm^3 ou de site infectieux.

Utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) [12]

Les G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) (Neupogen®, Neulasta®, Granocyte®) ne sont pas systématiquement utilisés.

Les indications habituelles sont les pneumopathies, les hypotensions, les cellulites, les sinusites, les infections fungiques systémiques et les défaillances multiviscérales.

“ Conduite à tenir

Indications du G-CSF
En prophylaxie primaire
Chimiothérapie donnant plus de 20 % d'aplasies fébriles.
En prophylaxie secondaire
Antécédent d'aplasie fébrile avec une cure de chimiothérapie identique.
Âge > 65 ans.
Mauvais état général.
Radiochimiothérapie.
Cytopénie par envahissement médullaire.
Infection active.
Comorbidités importantes.
En curatif
Pneumopathie.
Hypotension.
Défaillance multiviscérale.
Cellulite.
Sinusite.
Infection fungique systémique.
Aplasie estimée à plus de 10 jours.
Neutrophiles < 100/mm^3.
Fièvre apparue en cours d'hospitalisation.

■ Utilisation des voies centrales

Épidémiologie

Les infections des voies centrales représentent 75 % des infections du neutropénique.

Dans les 10 premiers jours, l'infection est d'origine cutanée : 40 % de staphylocoques coagulase négative, 26 % de staphylocoques *aureus*, 15 % de bacilles à Gram négatif et 11 % de *Candida*.

Après 10 jours, l'origine est habituellement la lumière du cathéter ou la chambre implantable : 25 % de staphylocoques coagulase négatif, 45 % de bacilles à Gram négatif, 2 % de *Candida*.

Soins

Le meilleur antiseptique semble être la chlorexidine.

Le changement des voies doit se faire tous les trois jours.

L'intérêt de la Coumadine® (1 mg/j) est discuté, il semble important en oncologie.

Arguments évocateurs d'une infection de la voie centrale

Les éléments généraux sont représentés par : un choc septique, une apparition brutale, l'inflammation du point d'entrée de la voie centrale.

Les germes impliqués sont : le staphylocoque doré ou coagulase négatif, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Candida*, *Malassezia*.

Indications de retrait

Le retrait est indiqué en cas de :
- éléments généraux : un point d'entrée sale, une endocardite, une thrombose septique ;
- bactéries : *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, entérocoque vancomicyne-résistant, *Acinetobacter*, mycobactéries ;

- champignons : champignon filamenteux, *Malassezia*, *Candida* ;
- fièvre en sortie d'aplasie.

La sortie d'aplasie, avec l'apparition des neutrophiles, peut exacerber, l'espace de quelques jours, une infection, notamment pulmonaire.

En cas de fièvre persistante, l'antibiothérapie est arrêtée après 4 à 5 jours. En l'absence de foyer évident, une échographie ou un scanner abdominal sont recommandés, notamment à la recherche d'une candidose hépatosplénique.

Les causes habituelles de fièvre persistante sont la fièvre aux antibiotiques, les thromboses, les pneumopathies, les infections fongiques et virales.

Conclusion

Grâce à ces attitudes empiriques, la prise en charge des aplasies fébriles a permis de diminuer considérablement leur mortalité. L'arrivée de nouveaux antifongiques a récemment bouleversé le traitement des infections systémiques à champignons.

Ces progrès permettent actuellement de limiter les complications des aplasies, et par là même, d'utiliser des chimiothérapies intensives plus efficaces.

Références

[1] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;**106**:2258-66.

[2] Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:551-73.

[3] Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:730-51.

[4] Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:358-66.

[5] Guidelines and recommendations of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;**82**(suppl2):S105-S117.

[6] Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;**39**(suppl1): S32-S37.

[7] Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;**10**:316-22.

[8] Freifeld AG, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients. *Oncology* 1996(10):599-606 (611-2).

[9] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3038-51.

[10] Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;**341**:305-11.

[11] Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;**341**:312-8.

[12] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; **24** (sous presse).

S. Choquet, Praticien hospitalier (sylvain.choquet@psl.aphp.fr).
Service d'hématologie clinique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Choquet S. Neutropénies fébriles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-0920, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Prise en charge des infections opportunistes en dehors de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

L Sailler, B Marchou

Les progrès thérapeutiques effectués depuis 30 ans en cancérologie, techniques de greffe et immunopathologie, se sont accompagnés d'un accroissement important du nombre de patients immunodéprimés, souvent de façon chronique.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

La principale complication de cette immunodépression est le risque d'infection par des germes soit non pathogènes pour un organisme sain, soit pathogènes habituels, mais dont la gravité et la fréquence sont accrues du fait d'un terrain immunodéficient. Ces infections, apparaissant à la faveur d'une immunodépression, ont été qualifiées d'opportunistes. Souvent graves, elles nécessitent des hospitalisations prolongées indispensables pour en assurer le diagnostic et le traitement.

Leur présentation clinique atypique et leur relative rareté pour un médecin généraliste peuvent être source de retards diagnostique et thérapeutique. L'amélioration de leur pronostic passe par un diagnostic plus précoce et une prévention plus efficace, tâches dans lesquelles le médecin généraliste de proximité joue un rôle clé.

Différents types de déficit immunitaire et risques infectieux respectifs

Généralités

Les mécanismes de défense anti-infectieuse mettent en jeu des moyens mécaniques (barrière cutanéomuqueuse, épithélium ciliaire bronchique...) empêchant l'invasion des tissus par les germes, et des moyens relevant du système immunitaire à proprement parler. Ces derniers sont assurés par des facteurs humoraux (anticorps, système du complément), les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques, et les cellules spécialisées dans la phagocytose (polynucléaires et macrophages). L'altération de ces moyens spécifiques définit respectivement les déficits de l'immunité humorale, cellulaire et de la phagocytose. À ces différents déficits de l'immunité correspondent des risques infectieux bien caractérisés.

Les circonstances dans lesquelles sont rencontrés ces différents déficits sont indiquées au tableau I.

Déficits de l'immunité humorale

Déficits en immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) jouent un rôle essentiel dans la défense antibactérienne en permettant l'opsonisation des germes, tout particulièrement des bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp). Un déficit en Ig ou en certaines sous-classes d'Ig se traduit par des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL), respiratoires et digestives récidivantes, et par des infections invasives dues à des germes pyogènes qui peuvent être fulminantes. Les agammaglobulinémies congénitales exposent au risque d'infection chronique par des virus non enveloppés, comme les entérovirus, ainsi qu'au risque de pneumocystose.

Déficits en fractions du complément

Le déficit en C3 entraîne une diminution de l'activité chimiotactique et opsonisante du sérum, avec une fréquence accrue des infections à germes pyogènes. Les déficits en C5, C6, C7, C8, facteur B, et properdine, se traduisent par une perte de l'activité bactéricide du sérum, avec une susceptibilité accrue vis-à-vis des *Neisseria*.

Splénectomie

Elle est responsable d'un déficit de production d'anticorps (IgM surtout), et d'un défaut d'épuration de résidus cellulaires et microbiens. Les germes « opportunistes » sont des bactéries extracellulaires encapsulées : avant tout *Streptococcus pneumoniae*, plus rarement *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp.

Déficits de l'immunité cellulaire

La coopération lymphocyte T-macrophage est indispensable au contrôle des infections par les germes à développement intracellulaire. La fonction T cytotoxique intervient de façon déterminante pour le contrôle des infections virales, tout particulièrement celles dues aux *Herpesvirus*.

Les infections auxquelles sont exposés les patients présentant un déficit sévère de l'immunité cellulaire sont nombreuses *(tableau II)*.La plupart correspondent à la réactivation d'une infection contractée plusieurs années auparavant. La localisation intracellulaire des micro-organismes rend leur éradication définitive difficile. Ceci explique le risque élevé de rechutes, tant que persiste le déficit immunitaire.

Déficits de la phagocytose

Déficits quantitatifs

Le risque infectieux apparaît quand le taux de polynucléaires est inférieur à 500/mm³. Le risque infectieux est d'autant plus grand que la neutropénie est profonde (polynucléaires neutrophiles <100/mm³) et prolongée (>7 jours). Au cours des agranulocytoses, des bactériémies à point de départ digestif, buccopharyngé, voire cutané, peuvent rapidement donner lieu à des sepsis graves par des germes extracellulaires de la flore endogène : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, streptocoques, et par des champignons comme *Aspergillus* et *Candida*.

Déficits qualitatifs

Ils sont liés à des anomalies du chimiotactisme ou de la lyse des bactéries phagocytées. Ils se traduisent par des infections cutanéomuqueuses récidivantes, des abcès profonds, et une plus grande fréquence des bactériémies et septicémies.

Déficits immunitaires multifactoriels

Le plus souvent, on observe chez un même patient plusieurs causes d'immunodépression : lupus avec insuffisance rénale sous traitement immunodépresseur, myélome et chimiothérapie. La corticothérapie prolongée, la dénutrition profonde, la cirrhose hépatique, sont responsables d'une atteinte des trois types d'immunité. Dans ces situations fréquentes, il faut tenir compte des différents types de susceptibilité à l'infection.

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Types de déficit immunitaire en fonction de la situation clinique.

Situation clinique	*Immunité cellulaire*	*Immunité humorale*	*Phagocytose*
Déficits congénitaux :			
- agammaglobulinémie		+++	
- Déficit immunitaire commun variable	+	+	
- Déficit immunitaire combiné sévère	++	+++	
- déficits en complément		++	
- granulomatose chronique familiale			+
Déficits iatrogènes			
- greffe d'organe	+++	±	+
- greffe de moelle	+++	+	+
- corticothérapie prolongée	+	+	+
- cyclophosphamide	++	+	+
- azathioprine	+		+
- méthotrexate	++		+
- plasmaphérèses		±	
- ciclosporine	++		
- chimiothérapie	+		+++
Néoplasies			
- maladie de Hodgkin	++		
- lymphomes malins	+	±	±
- leucémie aiguë	+		++
- leucémie à tricholeucocytes			+
leucémie lymphoïde chronique		++	
- myélome		++	
- maladie de Waldenström		++	
Maladies de système			
- lupus systémique	+	+	+
- polyarthrite rhumatoïde			+
- sarcoïdose	+		
Divers			
- cirrhose hépatique	+	+	+
- insuffisance rénale			+
- syndrome néphrotique		++	
- alcoolisme			+
- dénutrition	+	+	+
- neutropénie cyclique			++
- neutropénie auto-immune			++
- aplasie médullaire			+++
- myélodysplasie			++

Tableau II. – Risque d'infection opportuniste en fonction du type de déficit immunitaire.

Germes	*Immunité cellulaire*	*Immunité humorale*	*Phagocytose*
Parasites	*Toxoplasma* *Leishmania* *Anguillules* *Cryptosporidies* *Microsporidies*	*Cryptosporidies* *Microsporidies*	
Bactéries	*mycobactéries ++* *Listeria ++* *Legionella +* *Salmonella* *Nocardia* *Rhodococcus*	*Germes encapsulés :* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Neisseria meningitidis*	*Entérobactéries* *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylocoques* *Streptocoques*
Champignons	*Pneumocystis +++* *Cryptococcus* *Histoplasma capsulatum*	*Pneumocystis*	*Aspergillus* *Candida* *(Mucor)*
Virus	*CMV +++* *HSV, VZV ++* *EBV* *HHV6* *Papovavirus (virus JC)* *Papillomavirus*	*Entérovirus*	

CMV : cytomégalovirus ; HSV : *herpes simplex virus ;* VZV : virus zona-varicelle ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; HHV 6 : *human herpesvirus 6.*

Déficits immunitaires congénitaux

Déficits de l'immunité humorale

Agammaglobulinémie congénitale liée au chromosome X (maladie de Bruton)

Elle touche exclusivement les garçons. Sa fréquence est de l'ordre de 1/100 000 naissances. Ce déficit est caractérisé par une absence totale de lymphocytes B et un déficit complet de toutes les classes d'Ig. Il se révèle à partir de l'âge de 6 mois, avec la disparition des anticorps d'origine maternelle, par des infections ORL, pulmonaires, digestives, et des infections invasives à germes pyogènes. Ces patients peuvent aussi développer des infections chroniques à entérovirus, dont les localisations méningocérébrales sont redoutables, et des pneumocystoses. Le traitement substitutif prolongé par Ig intraveineuses permet une survie prolongée.

Hypogammaglobulinémie d'expression variable

Cette pathologie est plus fréquente, moins sévère, et de révélation plus tardive (souvent entre 20 et 30 ans) que la maladie de Bruton. Elle est due à des anomalies fonctionnelles diverses des lymphocytes B. La répétition des infections ORL et pulmonaires, l'évolution possible vers une dilatation des bronches, la survenue d'infections invasives, justifient le recours au traitement substitutif par Ig intraveineuses. Dans les formes moins sévères, une antibioprophylaxie peut être proposée (cotrimoxazole, amoxicilline-acide clavulanique, macrolide). Bien que moins efficaces que dans la population générale, les vaccinations antipneumococcique, anti-*Haemophilus* et antiméningococcique sont justifiées.

Autres déficits en immunoglobulines

D'autres déficits en Ig se compliquent de façon significative par des infections graves et récidivantes à pyogènes. Ce sont :

– les déficits en sous-classes d'Ig (IgG3 et IgG2 + IgG4 surtout), qui peuvent être associés à un déficit en IgA et à l'ataxie-télangiectasie ;

– le déficit en IgG et IgA, avec augmentation des IgM ;

– les hypogammaglobulinémies survenant au cours du syndrome de Purtilo.

Cette maladie, liée au chromosome X, est caractérisée par ailleurs par le risque de mononucléose infectieuse fatale et une grande fréquence des lymphomes.

Le déficit en IgA, fréquent, ne se traduit pas par des infections opportunistes. Il doit être systématiquement recherché chaque fois qu'un traitement substitutif en Ig est envisagé chez un patient ayant encore une production résiduelle d'Ig. Il existe en effet un risque de réaction anaphylactique lors des perfusions d'Ig chez les patients déficitaires en IgA. Des préparations pauvres en IgA doivent alors être utilisées.

Déficits en complément

La question des déficits en complément a été abordée (cf supra). Le risque d'infection fatale à méningocoque doit être prévenu par le vaccin antiméningococcique, qui ne protège toutefois pas contre le sous-type B, le plus fréquent en France.

Déficits de l'immunité cellulaire

Les déficits congénitaux de l'immunité cellulaire sont complexes et graves. Les déficits immunitaires combinés sévères associent des déficits profonds de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections dont le traitement repose sur la greffe de moelle osseuse. D'autres déficits sont également accessibles à la greffe de moelle osseuse : syndrome de Di George, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, ataxie-télangiectasie...

Déficits de la phagocytose

Granulomatose chronique familiale

La granulomatose chronique familiale (GCF), encore appelée granulomatose septique chronique, est due à un déficit de la formation des dérivés actifs de l'oxygène (O_2), nécessaires à la destruction des bactéries phagocytées par les polynucléaires et les macrophages. Cette maladie récessive liée au sexe débute dans l'enfance par des infections à germes pyogènes, à salmonelles et à champignons (*Aspergillus* et *Candida*) touchant le poumon, le foie, la peau et les ganglions. Le diagnostic repose sur le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium, la mesure de l'activité bactéricide, de la chémoluminescence et de la consommation d'O_2 des polynucléaires. Le traitement de fond fait appel à l'interféron gamma (Imukin®).

Neutropénie chronique congénitale et neutropénie cyclique

Elles sont responsables d'infections cutanées et périorificielles à staphylocoque doré et à bacilles à Gram négatif, et parfois d'infections invasives par ces mêmes germes. Un traitement par *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) est justifié dans les formes sévères.

Candidose mucocutanée chronique

Cette affection est caractérisée par des infections à répétition à *Candida*. Elle serait liée à un défaut de dégradation complète des polymannanes, polysaccharides d'origine candidosique qui ont la capacité d'inhiber la réponse immunitaire T.

Autres déficits

On ne fera que citer le syndrome des leucocytes paresseux, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou en myéloperoxydase, la maladie de Chediak-Higashi, le syndrome de Buckley, la périondotopathie localisée juvénile, le défaut d'expression des protéines adhésives leucocytaires.

Déficits immunitaires acquis

Néoplasies

Tumeurs solides

Les infections observées dans ce contexte sont en relation avec l'organe atteint, ou secondaires à l'aplasie chimio-induite. Elles n'ont pas de spécificité, si ce n'est d'être dues à des germes pyogènes souvent nosocomiaux, multirésistants, en raison des séjours hospitaliers fréquents et des prescriptions répétées d'antibiotiques.

Syndromes lymphoprolifératifs : leucémie lymphoïde chronique, maladie de Kahler et maladie de Waldenström

Elles sont toutes trois caractérisées par la survenue possible d'une hypogammaglobulinémie sévère touchant les classes d'Ig non concernées par l'expansion clonale maligne. Le risque infectieux est lié aux germes pyogènes, dominé par les infections à pneumocoques (sinusites, pneumopathies, septicémies, méningites...). Il est majoré par les traitements et la présence de cathéters intravasculaires. Il peut être prévenu par les Ig intraveineuses.

Certaines chimiothérapies (fludarabine, 2-chlorodéoxyadénosine) sont responsables de déficits majeurs de l'immunité cellulaire, avec risque important de pneumocystose. Ce risque doit être prévenu systématiquement par le cotrimoxazole, ou en cas d'allergie, par les aérosols mensuels de pentamidine.

Leucémie à tricholeucocytes

Elle s'accompagne volontiers d'une neutropénie qui peut être sévère et d'une susceptibilité aux infections à germes pyogènes. Ces anomalies sont réversibles sous l'effet du traitement.

Maladie de Hodgkin

C'est l'exemple type de la maladie entraînant un déficit de l'immunité cellulaire, qui peut se compliquer de zona, pneumocystose, listériose, légionellose, mycobactériose... Ce déficit persiste après la guérison de la maladie, parfois pendant plusieurs années. Il ne fait toutefois l'objet d'aucune recommandation de prévention spécifique.

Aplasie fébrile

Il s'agit d'une situation extrêmement fréquente au décours des chimiothérapies. Le risque infectieux est le même en cas de neutropénie sévère d'autre cause : envahissement médullaire, neutropénie auto-immune, aplasie médullaire idiopathique, agranulocytose toxique...

Il est usuel de distinguer les situations à faible risque (entre 100 et 500 polynucléaires/mm³, pour une durée prévisible de moins de 7 jours), des situations à haut risque (moins de 100 polynucléaires/mm³, pour une durée prévisible de plus de 7 jours). Le risque infectieux varie donc en fonction des protocoles de chimiothérapie utilisés et de la tolérance médullaire propre au patient.

La nécessité d'un traitement antibiotique institué immédiatement devant toute fièvre (38,3 °C) sans signe de localisation viscérale, est unanimement reconnue. Au cours des neutropénies à faible risque, en l'absence de signes de gravité (frissons intenses, polypnée supérieure à 30/min, tachycardie supérieure à 120/min, hypotension artérielle, marbrures, troubles de la conscience), un traitement antibiotique par voie orale est institué en première intention. Il fait appel à une association de type amoxicilline-acide clavulanique (ou céphalosporine orale de deuxième ou troisième génération), plus fluoroquinolone.

L'hospitalisation s'impose dans les situations suivantes :

– devant des signes de gravité, afin de mettre en œuvre les mesures de réanimation et un traitement par voie parentérale associant une β-lactamine à activité antipyocyanique, un aminoside, et

éventuellement un glycopeptide lorsqu'une infection staphylococcique est suspectée (infection de cathéter, septicémie à point de départ cutané) ;

– lorsque des signes de localisation viscérale, notamment pulmonaires, sont présents ;

– chez les patients à haut risque, en raison de la fréquence élevée d'infections par le bacille pyocyanique ;

– en cas de persistance de la fièvre au bout de 72 heures de traitement de première intention.

En ambulatoire, la prévention des infections chez le patient aplasique repose sur une hygiène stricte de la peau, des muqueuses (soins de bouche antifongiques), et des cathéters et sites implantables, et fréquemment sur la prescription (par le médecin hospitalier) de facteurs de croissance hématopoïétiques. Bien qu'ils ne semblent pas diminuer la mortalité, ils permettent une réduction du nombre d'épisodes fébriles en raccourcissant la durée de l'aplasie, et le maintien des doses et du rythme d'administration des chimiothérapies.

Maladies de système

Les déficits immunitaires sont complexes au cours des maladies de système, et associent le plus souvent un déficit de l'immunité cellulaire, de l'immunité humorale, et de la phagocytose. Les situations particulièrement à risque sont le lupus érythémateux en poussée ou sous traitement immunosuppresseur, la polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate, les vascularites nécrosantes traitées par corticoïdes et cyclophosphamide. On se méfie particulièrement chez ces patients de la varicelle et du zona, de la listériose, de la pneumocystose, et de la tuberculose, ainsi que des infections à germes pyogènes évoluant de façon torpide sous immunosuppresseurs.

Les plasmaphérèses, l'azathioprine prescrite au cours de la maladie de Crohn, accroissent peu le risque infectieux. La sarcoïdose s'accompagne d'une anergie tuberculinique fréquente, témoin d'un certain degré de déficit de l'immunité cellulaire. Cependant, les complications infectieuses sévères sont rares.

Asplénie

Les patients aspléniques à risque infectieux élevé sont ceux ayant dû subir une splénectomie dans l'enfance, pour une hémopathie maligne ou une maladie auto-immune, et les drépanocytaires homozygotes. Des infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) et à bacilles à Gram négatif peuvent évoluer en quelques heures vers le choc septique et le décès. Les salmonelloses non typhiques sont responsables d'abcès profonds et d'ostéomyélite chez le drépanocytaire.

Dans le contexte d'asplénie, une fièvre avec purpura doit toujours faire craindre l'évolution vers le choc septique avec purpura fulminans. La mise en place d'une voie veineuse, pour commencer un remplissage volémique, et la prescription à domicile d'un antibiotique injectable (amoxicilline ou ceftriaxone : 50 mg/kg, sans dépasser 1 g) est justifiée. Le transfert en milieu de réanimation par moyen médicalisé est impératif dans les plus brefs délais.

Le risque infectieux ne diminue pas avec le temps. Il justifie la vaccination antipneumococcique et anti-*Haemophilus* systématique. Chez l'enfant, l'antibioprophylaxie au long cours par pénicilline est systématique. Le patient et son entourage proche doivent être informés du risque infectieux encouru, et le port permanent d'un document précisant l'antécédent de splénectomie est recommandé. En cas d'éloignement d'une structure médicalisée, le patient doit emporter une pénicilline ou une céphalosporine injectable qui sera administrée devant tout état fébrile.

Greffes de moelle et d'organes solides

Les patients ayant subi une greffe de moelle ou d'organe sont ceux chez qui les infections opportunistes sont les plus fréquentes, les plus graves, et dont la présentation clinique est la plus trompeuse. Ils présentent un déficit de l'immunité cellulaire profond, et souvent un déficit de l'immunité humorale et de la phagocytose. Ces déficits sont dus au traitement immunosuppresseur, et au délai de plusieurs mois nécessaire à la reconstitution hématologique après greffe de moelle. Le risque d'infections opportunistes est maximal du deuxième au sixième mois, et durant les phases d'immunodépression accrue, de rejet de greffe d'organe, et de réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

La fréquence et les particularités cliniques des infections présentées par ces patients justifient d'en préciser les principaux tableaux cliniques. Ceux-ci peuvent aussi se rencontrer, avec une fréquence moindre, chez des patients présentant un déficit de l'immunité cellulaire en dehors d'une greffe.

Autres pathologies

Le diabète, l'alcoolisme, la cirrhose quelle qu'en soit la cause, l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique, les états myélodysplasiques, la dénutrition, la corticothérapie s'accompagnent d'altérations plus ou moins profondes et combinées des différents types d'immunité, qu'il est difficile de systématiser. Le risque infectieux principal est celui d'infections graves par des germes pyogènes. Une vigilance particulière est donc nécessaire vis-à-vis de toute fièvre survenant sur ces terrains fragilisés.

Tableaux cliniques favorisés par un déficit de l'immunité cellulaire

En présence de symptômes respiratoires

Pneumopathie interstitielle diffuse

Le principal signe d'appel est une dyspnée d'installation subaiguë, parfois perçue seulement à l'effort, accompagnée fréquemment d'une toux sèche. À l'examen, la polypnée (fréquence respiratoire supérieure à 24/min) est un excellent signe d'alerte, qui a d'autant plus de valeur sémiologique que le patient est peu fébrile. Ce n'est que dans les formes déjà évoluées qu'apparaissent la cyanose et des râles crépitants secs bilatéraux. La radiographie du thorax est l'examen clé qui permet de confirmer le diagnostic, mettant en évidence un syndrome interstitiel bilatéral et symétrique. Initialement, la radiographie peut être ou sembler normale. Dans ce cas, la présence d'une hypoxie-hypocapnie permet d'orienter le diagnostic.

Devant une pneumopathie interstitielle, l'hospitalisation est impérative et un lavage bronchoalvéolaire indispensable au diagnostic microbiologique. Les agents les plus fréquents sont *Pneumocystis carinii* et le cytomégalovirus. Un retard diagnostic peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, et augmente le risque de décès ou de séquelles définitives à type de fibrose pulmonaire.

Parmi les diagnostics différentiels, on citera les pneumopathies immunoallergiques (méthotrexate, cyclophosphamide...) et postradiques, la GVH pulmonaire, l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique.

Pneumopathies localisées

Devant un tableau d'installation brutale avec fièvre, syndrome de condensation pulmonaire et image alvéolaire, le pneumocoque reste la première cause à évoquer. La légionellose peut réaliser un tableau similaire, souvent associé à des manifestations digestives, neurologiques ou musculaires.

L'embolie pulmonaire doit être évoquée de principe au regard de la fréquence des phlébites observées chez les patients atteints de maladies néoplasiques ou inflammatoires.

Devant une toux d'évolution subaiguë, sans dyspnée, peut être mise en évidence une pneumopathie localisée, éventuellement excavée. Les diagnostics évoqués sont alors ceux de tuberculose ou nocardiose, plus rarement d'infection à *Rhodococcus equi*. L'aspergillose est aussi fréquente chez les patients greffés, en raison de la corticothérapie prolongée. Le scanner peut révéler des aspects évocateurs (signe du « halo », présence d'un « croissant » gazeux). Dans ce contexte, la survenue d'une hémoptysie doit conduire à une hospitalisation en urgence, du fait du risque d'hémoptysie massive.

En présence de signes neurologiques

Plusieurs tableaux cliniques doivent être différenciés : méningites, encéphalites avec ou sans signes de focalisation, démence. Les deux premiers correspondent à des urgences diagnostiques et thérapeutiques imposant une hospitalisation sans retard. La démence est le plus souvent rapportée à une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), due à un papovavirus (virus JC). Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique encéphalique et la recherche du virus dans le liquide céphalorachidien par une technique de *polymerase chain reaction* (PCR).

Les principaux diagnostics différentiels des infections du système nerveux central sont les accidents vasculaires cérébraux, les néoplasies, la microangiopathie thrombotique et les complications du traitement (coma hyperosmolaire sous corticoïdes, « folie cortisonique », insuffisance rénale aiguë sous ciclosporine, parfois avec hypertension artérielle maligne).

En présence de signes cutanés

Varicelle - zona

La varicelle est une complication gravissime chez l'enfant présentant un déficit de l'immunité cellulaire. Le tableau associe une fièvre élevée, une éruption vésiculeuse nécroticohémorragique diffuse, avec atteintes viscérales multiples (pulmonaires, hépatiques, encéphaliques...). Le pronostic en a été amélioré de façon spectaculaire depuis l'avènement des antiherpétiques.

Le zona est une complication fréquente, volontiers étendue, multimétamérique, d'évolution

prolongée, et représente une porte d'entrée pour des germes pyogènes. Il peut se généraliser secondairement en varicelle. Les algies postzostériennes sont fréquentes.

Varicelle et zona doivent être reconnus tôt et traités dans les premières 72 heures par aciclovir intraveineux (10 à 15 mg/kg toutes les 8 heures) en milieu hospitalier. La prescription d'antiviraux par voie orale (valaciclovir, famciclovir) n'a pas encore reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

Herpès cutanéomuqueux

L'*herpes simplex virus* (HSV) peut être responsable d'ulcérations buccales, cutanées digitales (faux panaris herpétiques), ou anogénitales très douloureuses, ou encore d'éruptions disséminées par auto-inoculation (éruption varicelliforme de Kaposi-Juliusberg). Le traitement repose sur les antiherpétiques oraux (valaciclovir, famciclovir), ou intraveineux dans les formes disséminées ou rebelles.

Autres manifestations cutanéomuqueuses

Nous citerons :

– les nodules sous-cutanés au cours de la candidose disséminée, de la cryptococcose ou de la nocardiose ;

– les abcès froids des mycobactérioses tuberculeuses ou atypiques ;

– la candidose buccopharyngée ;

– les efflorescences de verrues et molluscum contagiosum...

En présence de signes digestifs

Œsophagite

Elle est suspectée en présence d'une dysphagie basse avec douleur rétrosternale plus ou moins intense. Le diagnostic repose sur la fibroscopie œsogastrique. Les agents responsables sont les *Candida*, plus rarement l'HSV et le cytomégalovirus. En cas de récidive d'œsophagite mycotique, la fibroscopie œsogastrique n'est pas systématique. Un traitement d'épreuve par antifongiques imidazolés (kétoconazole 200 mg/j, fluconazole 100 à 200 mg/j) pendant 10 à 15 jours peut suffire.

Entérocolite

Elle est suspectée devant une fièvre associée à une diarrhée parfois hémorragique, des douleurs abdominales, des vomissements. Chez le greffé, une infection à cytomégalovirus est toujours redoutée. Les salmonelloses se compliquent volontiers d'une diffusion septicémique. Les infections par des virus habituels (entérovirus, adénovirus...) peuvent connaître des évolutions prolongées et sévères. Un tableau d'entérocolite peut aussi correspondre à une anguillulose maligne débutante.

Colite à Clostridium difficile

Elle doit être systématiquement évoquée devant toute diarrhée, et recherchée par la culture sur milieu adapté et la recherche de toxines dans les selles.

Autres tableaux cliniques

Il faut se rappeler que les affections intra-abdominales comme les diverticulites, cholécystites, appendicites, voient leur symptomatologie souvent transformée par le contexte d'immunodépression, et que la GVH a une expression digestive propre.

Se rappeler que :
✔ les infections chez le sujet immunodéprimé ont souvent une présentation trompeuse, en raison d'une réponse inflammatoire, clinique et biologique atténuée : fièvre peu élevée ou absente, douleurs vagues, faible élévation de la CRP (C-reactive protein), difficultés d'interprétation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, modifications de l'hémogramme induites par les traitements ;
✔ devant tout symptôme peut se cacher une ou plusieurs infections opportunistes ;
✔ l'absence d'amélioration clinique significative dans les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement anti-infectieux ambulatoire doit conduire à un avis spécialisé en milieu hospitalier.

Devant des signes oculaires

Chez le greffé, une baisse de l'acuité visuelle récente ou une amputation du champ visuel, même minime, fait craindre la survenue d'une rétinite à cytomégalovirus ou d'une toxoplasmose oculaire. Les rétinites nécrosantes à HSV et virus zona-varicelle (VZV) sont plus rares, mais redoutables. Lorsque la baisse d'acuité visuelle est très progressive, il s'agit le plus souvent d'un glaucome ou d'une cataracte cortisonique.

Devant des douleurs ostéoarticulaires localisées

Les diagnostics d'ostéomyélite, de spondylodiscite ou d'arthrite septique doivent être envisagés. Du fait d'une réponse inflammatoire atténuée et de la faible pathogénicité des germes responsables (*Candida*, *Aspergillus*, salmonelles, bacille pyocyanique, staphylocoques à coagulase négative, mycobactéries...), il n'est pas rare que les douleurs aient initialement une présentation aspécifique. Les signes radiologiques peuvent être retardés de 2 à 3 semaines. La ponction osseuse ou articulaire doit être systématiquement envisagée pour l'identification de l'agent responsable.

Dans ce contexte, il n'est pas toujours aisé de différencier une arthrite septique d'une arthrite microcristalline favorisée par la corticothérapie, un tassement vertébral ostéoporotique d'une spondylodiscite, une ostéonécrose aseptique d'une ostéomyélite débutante.

Devant un syndrome tumoral, quelle qu'en soit la localisation

Il peut s'agir d'une lymphoprolifération induite par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Le diagnostic repose sur la biopsie de la tumeur.

Devant des signes généraux isolés

Une infection opportuniste grave peut se présenter sous les traits d'une altération rapide et non spécifique de l'état général. Les agents infectieux sont multiples. Le diagnostic repose toujours sur l'identification de l'agent dans le sang, ou sur un prélèvement tissulaire (myéloculture, biopsie ganglionnaire, hépatique...).

Prévention des principales infections opportunistes au cours des déficits de l'immunité cellulaire

Toute recommandation de prévention doit s'appuyer sur les résultats d'études cliniques contrôlées, seules à même d'évaluer le rapport bénéfice-risque-coût d'une prescription systématique dans une population homogène de patients. De telles études ont été à ce jour menées essentiellement chez des patients ayant reçu une greffe d'organe ou de moelle osseuse, ou traités pour hémopathie maligne. Leurs conclusions ne sont pas toujours extrapolables aux autres situations. Nous ne développerons que les aspects de la prophylaxie dans lesquels le médecin généraliste se trouve directement impliqué.

La prophylaxie des infections au cours des déficits de l'immunité humorale et des déficits de la phagocytose a déjà été envisagée (cf supra).

Prévention de la varicelle, du zona et des récurrences herpétiques

– Le vaccin antivaricelleux est un vaccin vivant atténué. De ce fait, il est contre-indiqué chez le patient greffé non immunisé. En revanche, il est recommandé chez l'enfant atteint d'hémopathie maligne ou de tumeur solide, à distance de la chimiothérapie, ainsi que dans sa fratrie.

– Les patients non immunisés ayant un déficit de l'immunité cellulaire doivent éviter tout contage varicelleux. En cas de contage, les sujets non immunisés pourraient bénéficier d'Ig polyvalentes intraveineuses (150 mg/kg) dans les 72 à 96 premières heures suivant le contage (à défaut de ne pouvoir utiliser les Ig spécifiques qui ont été retirées du commerce, en France, en 1994).

– L'aciclovir par voie orale (400 mg deux fois par jour) est efficace dans la prévention primaire et secondaire des récurrences herpétiques. La prévention primaire et secondaire du zona par de plus fortes doses d'aciclovir n'est proposée que chez les patients greffés. La sévérité de certaines manifestations liées au VZV (rétinite, myélite) et le risque de récurrence incitent à proposer, dans certains cas, une prophylaxie secondaire dont les modalités sont mal définies. À l'avenir, le valaciclovir et le famciclovir, de biodisponibilité supérieure à celle de l'aciclovir, devraient trouver leur place dans la prévention des récurrences herpétiques et zostériennes chez le sujet présentant un déficit de l'immunité cellulaire.

Prévention de la pneumocystose

La nécessité d'une prophylaxie de la pneumocystose chez les patients greffés ne prête pas à discussion. Elle repose habituellement sur le cotrimoxazole (l'équivalent de un comprimé de Bactrim® adulte par jour). Chez le greffé rénal, cette molécule diminue aussi le risque d'infection bactérienne sur le greffon, de listériose, de nocardiose et de toxoplasmose.

Dans le cadre des maladies systémiques, la question de la prévention de la pneumocystose chez les patients sous corticoïdes et cyclophosphamide

Infections opportunistes : urgences diagnostiques et thérapeutiques

✔ En cas d'agranulocytose, toute fièvre supérieure à 38 °C doit faire redouter une septicémie à germes pyogènes. Une antibiothérapie à large spectre (type bêtalactamine + fluoroquinolone) est urgente.

✔ En cas d'asplénisme ou d'hypogammaglobulinémie, toute fièvre d'installation brutale doit évoquer une infection à *Streptococcus pneumoniae*, ***plus rarement à*** *Haemophilus influenzae* ***ou*** *Neisseria meningitidis*, ***que la fièvre soit isolée ou associée à des signes de souffrance viscérale (pulmonaire, méningée...).***

✔ En cas de purpura ou de sepsis grave (tachypnée supérieure à 30/min, tachycardie supérieure à 120/min, marbrures cutanées, confusion avec ou sans hypotension artérielle), une antibiothérapie par amoxicilline ou ceftriaxone (50 mg/kg sans dépasser 1 g) doit être instituée au domicile, avant transfert médicalisé en secteur de soins intensifs.

✔ En cas de déficit de l'immunité cellulaire :

– une dyspnée rapidement progressive, même peu fébrile, doit évoquer une pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis carinii*, ***ou à cytomégalovirus chez le greffé. La radiographie thoracique et le lavage bronchoalvéolaire permettent de confirmer le diagnostic, au mieux en milieu hospitalier ;***

– des signes neurologiques en foyer, une crise comitiale, un syndrome confusionnel, doivent évoquer une encéphalite à toxoplasme. Plus rarement, il s'agit d'abcès cérébraux à *Aspergillus* ***ou*** *Nocardia*. ***Un scanner cérébral doit être réalisé en urgence ;***

– une baisse de l'acuité visuelle doit évoquer une rétinite à cytomégalovirus, plus rarement à *Toxoplasma gondii*, ***VZV ou HSV. L'examen spécialisé du fond d'œil est urgent. Un retard diagnostique peut conduire à la cécité ;***

– une éruption vésiculeuse nécroticohémorragique diffuse fait poser le diagnostic de varicelle. Le traitement par aciclovir intraveineux doit être débuté dans les plus brefs délais.

n'est pas résolue. L'efficacité du cotrimoxazole vis-à-vis de *Pneumocystis carinii* et des germes pyogènes, observée dans d'autres situations, a conduit de nombreux cliniciens à prescrire ce produit chez les patients sous traitement immunosuppresseur ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mL. Cependant, aucune étude n'a jusqu'à présent montré que ce seuil définit une population à risque de pneumocystose chez ces patients, ni que le cotrimoxazole réduit la morbidité ou la mortalité dans cette population. La possibilité d'accidents allergiques graves sous traitement préventif incite donc à la prudence. Une indication privilégiée pourrait être la maladie de Wegener sous traitement immunosuppresseur.

Prévention de la toxoplasmose

Les patients susceptibles de recevoir une prophylaxie vis-à-vis de la toxoplasmose reçoivent en principe une prophylaxie de la pneumocystose. L'utilisation du cotrimoxazole les protège d'une réactivation toxoplasmique. Chez l'individu non immunisé, les mesures d'hygiène usuelles doivent impérativement être mises en œuvre afin de prévenir une primo-infection.

Prévention de la tuberculose

En cas de tuberculose ancienne qui n'aurait fait l'objet que de traitements « historiques », certains auteurs recommandent un traitement prophylactique par 6 mois d'isoniazide (INH), ou 3 mois d'association INH-rifampicine. Bien que non évaluée, cette attitude semble raisonnable face à des séquelles de tuberculose importantes, lorsqu'un traitement immunodépresseur prolongé (y compris une simple corticothérapie) est envisagé.

En cas de contage tuberculeux, les difficultés d'interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine sous traitement immunosuppresseur et la méconnaissance fréquente de la réactivité antérieure aux tests à la tuberculine rendent toute décision de chimioprophylaxie délicate, voire arbitraire.

La prudence incite à proposer un traitement chez une personne présentant un déficit sévère de l'immunité cellulaire ayant été en contact proche avec un sujet bacillifère. Il faut rappeler, en cas de prophylaxie incluant de la rifampicine, le rôle inducteur de ce médicament, qui se traduit par une diminution de près de 50 % de la biodisponibilité des corticoïdes, et d'un abaissement des taux de ciclosporine.

Conclusion

Les situations d'immunodépression sont multiples et correspondent à des risques infectieux distincts qu'il importe de connaître car certaines présentations cliniques sont trompeuses et correspondent à des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Une bonne collaboration entre médecin traitant et équipes hospitalières doit permettre de minimiser le délai diagnostique et d'améliorer le pronostic de ces affections.

Laurent Sailler : Chef de clinique.
Bruno Marchou : Professeur des Universités, chef de service adjoint.
Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Purpan, place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Sailler et B Marchou. Prise en charge des infections opportunistes en dehors de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0960, 1999, 6 p

Références

[1] Bastides F. Les infections chez le patient splénectomisé. *Pyrexie* 1997 ; 1 : 5-11

[2] Fischer A, Griscelli C. Déficits immunitaires. In : Bach JF éd. Traité d'immunologie. Paris : Flammarion, 1993 ; 48 : 1051-1071

[3] Les complications infectieuses des transplantations d'organes. *Lettre Infect* 1989 ; 4 : 275-322

[4] Prophylaxie des infections opportunistes chez les immunodéprimés. *Ann Méd Interne* 1997 ; 148 : 218-279

[5] Revillard JP. Immunologie des infections virales, bactériennes, fongiques, et parasitaires. In : Revillard JP éd. Immunologie. Bruxelles : De Boeck Université, 1995 : 18, 19, 20

[6] Taillan B, Peyrade F, Dujardin P. Principes du traitement antibiotique chez l'immunodéprimé granulopénique. *Pyrexie* 1998 ; 2 : 115-119

Bartonelloses

I Bournerias

Une reclassification du genre Bartonella a permis de mieux appréhender la pathologie due à ces bactéries. De la maladie des griffes du chat (MGC) à la fièvre des tranchées (FT), en passant par l'angiomatose bacillaire (AB), ces pathologies se révèlent à ce jour plus faciles à situer, plus aisées à diagnostiquer et à traiter.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

Le genre *Bartonella* est actuellement constitué de 11 espèces dont quatre sont pathogènes pour l'homme (*B bacilliformis*, *B henselae*, *B quintana*, *B elizabethae*). Il regroupe les anciens genres *Rochalimaea* et *Grahamella*. Le genre *Bartonella* appartient au groupe des alphaprotéobactéries et est très proche, entre autres, des genres *Brucella* et *Rickettsia*. Ce reclassement est fondé sur des études génotypiques et phénotypiques.

Les bactéries appartenant au genre *Bartonella* sont responsables de diverses maladies infectieuses. Certaines sont bien connues des cliniciens, mais leur identification bactériologique est récente (MGC, endocardites à hémocultures négatives, fièvres récurrentes). D'autres ont été décrites plus récemment (AB). D'autres, enfin, comme la maladie de Carrion (MC) ou la FT, considérées comme exotiques ou anachroniques, sont provoquées par des agents pathogènes appartenant au même genre bactériologique. Ces affections, a priori disparates, ont été rapprochées en raison de certaines caractéristiques cliniques ou épidémiologiques particulières, et l'agent pathogène responsable identifié grâce à de nouvelles techniques de diagnostic bactériologique. Il existe des similitudes cliniques frappantes entre les formes disséminées de MGC et l'AB, entre les lésions cutanées de l'AB et la verruga peruana (VP), entre la FT et les bactériémies rapportées chez les sans domicile fixe (SDF).

Ces infections sont toutes possibles actuellement en France et ne surviennent pas seulement chez des sujets immunodéprimés. On a observé un regain de fréquence chez les sujets en condition précaire.

Leur diagnostic est possible grâce à la sérologie et à la mise en évidence de *Bartonella* en utilisant des milieux de culture spéciaux et des méthodes d'amplification génique *(tableau I)*.

Le traitement antibiotique optimal des bartonelloses reste encore à définir [6].

Différents tableaux cliniques

Maladie des griffes du chat

La MGC est individualisée depuis 1950 par un tableau clinique particulier survenant dans un contexte épidémiologique évocateur. À côté de la forme typique, plusieurs autres formes cliniques sont bien connues. Son incidence annuelle est estimée, dans le Connecticut, à 3,7/100 000 personnes [2].

Forme typique de maladie des griffes du chat

La MGC est le plus souvent évoquée devant une adénopathie, en présence d'une possible lésion d'inoculation, cutanée ou plus rarement conjonctivale, et sur des arguments anamnestiques (contact avec un chat).

Elle atteint préférentiellement les enfants et les adultes jeunes (85 % des sujets atteints ont moins de 18 ans, fréquence maximale avant 10 ans), sans distinction de sexe. Il n'existe pas de répartition géographique particulière. Un maximum saisonnier, d'août à octobre, est noté, sans véritables épidémies. Des cas familiaux sont rapportés (3 %).

L'anamnèse retrouve, dans plus de 90 % des cas, un contact direct avec un chat, le plus souvent jeune (moins de 1 an) et porteur de puces, avec notion de griffures, morsures ou simple léchage. Des cas anecdotiques après contact avec d'autres animaux (chien, singe...) sont mentionnés. Il n'existe pas de transmission interhumaine.

La lésion d'inoculation est présente dans plus de 90 % des cas. Elle apparaît 3 à 10 jours après celle-ci,

Tableau I. – Tableau épidémiologique et bactériologique.

	Sujet immunocompétent	
Maladie des griffes du chat	*Chat (puces ?)* *Cas sporadiques*	*Bartonella henselae* *(Afipia felis, Bartonella quintana ?)*
Maladie de Carrion	*Vallées andines (Phlebotomus verrucarum)* *Endémique (± épidémique cas sporadiques)*	*Bartonella bacilliformis*
Fièvre des tranchées	*Guerre (déjections poux)* *Épidémique*	*Bartonella quintana*
Fièvres récurrentes, septicémies	*? Sans domicile fixe, (poux ?)* *Cas sporadiques*	*Bartonella quintana* *Bartonella henselae*
Endocardites	*? Cas sporadiques*	*Bartonella quintana* *Bartonella elizabethae* *Bartonella henselae* *Bartonella vinsonii ?*
Angiomatose bacillaire	*Possible ?*	
	Sujet immunodéprimé	
Angiomatose bacillaire **Péliose hépatique** **Et toutes les formes du sujet immunocompétent**	*?* *Cas sporadiques*	*Bartonella henselae* *Bartonella quintana*

© Elsevier, Paris

siège par ordre de fréquence décroissante sur les membres supérieurs, le visage, les membres inférieurs. Il s'agit d'une papule cutanée érythémateuse ou d'une pustule de quelques millimètres. Elle est parfois très discrète. Elle dure de quelques jours à 3 semaines et disparaît sans cicatrice. Plus rarement, elle est muqueuse.

L'adénopathie satellite apparaît 1 à 2 semaines après la lésion d'inoculation, dans le territoire adjacent. Dans la moitié des cas, elle siège aux membres supérieurs (axillaire, épitrochléenne), dans un quart des cas dans la région cervicale ou sous-maxillaire, puis dans les autres localisations. Elle est unique dans 85 % des cas. Elle atteint quelques centimètres en 2 à 3 semaines, reste stable 2 à 3 semaines, et peut persister jusqu'à 3 mois, parfois plus. Elle est peu sensible, non fixée, le plus souvent non inflammatoire. Un érythème et une suppuration surviennent tardivement dans 10 % des cas.

La MGC est bénigne dans plus de 75 % des cas. Dans plus de 30 % des cas, il existe une fièvre, rarement supérieure à 39 °C, avec malaises, céphalées, arthralgies et myalgies. Un énanthème et une parotidite sont décrits.

Le diagnostic de MGC doit également être envisagé devant une adénopathie isolée persistante.

Forme systémique sévère

Des formes sévères, systémiques et prolongées, ont été décrites (5 % des cas). Ces formes atypiques touchent essentiellement les adultes, non immunodéprimés. Elles peuvent durer plusieurs mois et s'accompagnent de fièvre à 38 °C ou plus, pendant plus de 15 jours, d'altération importante de l'état général (amaigrissement), de céphalées, de myalgies, d'arthralgies. L'atteinte ganglionnaire est diffuse, touchant plusieurs territoires ganglionnaires superficiels ou profonds, associée le plus souvent à celle d'autres organes. Ces autres atteintes peuvent être au premier plan. Hépatosplénomégalie, atteinte pleuropulmonaire, lésions ostéolytiques sans réaction périostée, atteinte du système nerveux central sont possibles. Ont également été décrits un purpura (avec plaquettes normales ou basses), une éosinophilie et différents types d'atteintes cutanées (éruption maculopapuleuse généralisée, érythème noueux, érythème polymorphe, urticaire, vascularite...). Le diagnostic de ces formes est plus difficile, d'autant plus que la lésion d'inoculation n'est plus présente [4].

Des formes particulières, viscérales (notamment abcès ou granulomes hépatospléniques) sans adénopathie périphérique, et des formes ganglionnaires fébriles récurrentes ont été rapportées.

Syndrome oculoganglionnaire de Parinaud

La MGC en est la principale étiologie. Ce syndrome associe une conjonctivite unilatérale avec adénopathie(s) préauriculaire(s) homolatérale(s) spontanément régressive(s) en plusieurs semaines. L'inoculation est probablement indirecte, et la lésion d'inoculation une papule rouge jaunâtre de quelques millimètres sur la semi-muqueuse palpébrale. Ces formes représentent 5 % des MGC.

Complications neurologiques

La fréquence de l'atteinte du système nerveux est estimée de 0,2 à 2 % des cas. Elle s'observe chez les enfants plus âgés (âge scolaire), les adolescents et les adultes. La fièvre et les autres signes ne sont pas plus fréquemment associés.

Cette atteinte survient brusquement quelques jours à 2 mois après l'apparition de l'adénopathie. Elle est à type d'encéphalopathie ou de radiculomyélite (atteinte des paires crâniennes ou radiculaires). Des convulsions sont observées dans 46 % des cas, des troubles du comportement (attitude belliqueuse), des céphalées, une confusion, un coma, rarement des atteintes déficitaires centrales. Le liquide céphalorachidien (LCR) est normal dans 69 % des cas, ou montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire. Protéinorachie et glycorachie sont le plus souvent normales. Il n'y a pas d'hyperleucocytose sanguine le plus souvent, mais la vitesse de sédimentation peut être élevée. L'imagerie (scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM]) n'est pas contributive et l'électroencéphalogramme (EEG) montre un tracé ralenti dans 80 % des cas, se normalisant secondairement. La guérison est totale à 1 an (78 % en 1 à 3 mois). Le mécanisme de cette atteinte reste discuté (vascularite ?).

Une neurorétinite, avec rétinopathie maculaire en étoile, se traduisant par une brusque perte de la vision unilatérale le plus souvent, indolore, avec aspect caractéristique au fond d'œil, entièrement régressive en 1 à 3 mois, survient dans 13 % des cas de MGC avec complications neurologiques, mais peut être aussi isolée. Le diagnostic étiologique est méconnu car le plus souvent il n'y a pas d'adénopathie.

Angiomatose bacillaire et péliose hépatique

L'AB et la péliose hépatique (PH) sont décrites essentiellement chez les sujets immunodéprimés (virus de l'immunodéficience humaine [VIH] surtout, plus rarement immunosuppression thérapeutique). Il peut exister une confusion entre MGC systémique et AB, mais dans l'AB, le rôle épidémiologique du chat n'est retrouvé que dans un tiers des cas, la lésion d'inoculation est absente, les lésions cutanées sont angiomateuses et diffuses [2, 3, 5].

Angiomatose bacillaire

C'est une infection systémique fébrile (38 °C ou plus), avec signes généraux plus ou moins marqués (asthénie, anorexie, amaigrissement, frissons). Des adénopathies sont présentes, souvent diffuses, superficielles et/ou profondes, mais difficiles à attribuer à l'AB chez les patients VIH positifs. Les lésions cutanées, polymorphes, sont souvent révélatrices : placards infiltrés érythémateux, papules rosées avec desquamation en collerette, nodules cutanés ou sous-cutanés recouverts d'une peau normale, ulcérations traînantes, lésions bourgeonnantes angiomateuses et peu fermes. Leur nombre est très variable, ainsi que leur taille et leur topographie (cutanée ou muqueuse, génitale, digestive, oto-rhino-laryngologique...). Elles sont indolores ou sensibles, parfois hémorragiques. Elles sont isolées ou associées à d'autres atteintes : osseuses, en regard de masses sous-cutanées ou à distance, musculaires, hépatiques, spléniques, pleuropulmonaires, neurologiques, médullaires... avec leur symptomatologie propre (douleurs osseuses, myosites et masses musculaires, douleurs et masses abdominales, diarrhées, vomissements, ascite, hépatosplénomégalie, syndrome néphrotique, démence ou confusion, anémie, thrombopénie, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]...). Les lésions cutanées peuvent être absentes. Un syndrome rétentionnel et cytolytique hépatique, des images hypodenses à l'échographie hépatique sont fréquentes, de même que les lésions ostéolytiques sans condensation périphérique radiologique.

Les autres méthodes d'imagerie (scanner, IRM, scintigraphie), et l'endoscopie pour les lésions muqueuses, les précisent.

Péliose hépatique

La PH, dont la définition est histologique (lésions kystiques hépatiques intraparenchymateuses correspondant à des cavités vasculaires remplies de sang, avec prolifération et dilatations endothéliales) se traduit par une fièvre à 39 °C persistante, un amaigrissement, des douleurs abdominales et des troubles gastro-intestinaux, une hépatomégalie, et avant tout une augmentation des phosphatases alcalines. Elle peut être associée à une péliose splénique, des adénopathies abdominales. D'autres causes sont possibles : tuberculose, cancer avancé, médicaments (stéroïdes anabolisants), mais chez les sujets VIH positifs, son origine infectieuse a été démontrée.

Maladie de Carrion (bartonellose)

Cette bartonellose non contagieuse présente trois phases : une phase aiguë également appelée « fièvre de la Oroya », une phase asymptomatique, et une phase chronique ou verruga pervana (VP). Elle est endémique dans les hautes vallées de la Cordillère des Andes (entre 500 et 3 200 mètres), au Pérou, en Colombie, en Bolivie et à l'Équateur, avec poussées épidémiques. Quelques cas sporadiques au retour de voyage sont rapportés (une seule nuit passée dans des « quebradas », défilés profonds, peu ventés, chauds, avec cours d'eau calme, est suffisante pour l'inoculation, les indigènes étant moins réceptifs que les voyageurs).

L'incubation moyenne est de 3 semaines (1 à 14). À la phase septicémique, fièvre irrégulière et anémie hémolytique sévère s'accompagnent de myalgies, d'arthralgies et d'hyperleucocytose. L'évolution dure en moyenne 2 semaines et sans traitement est fatale dans 40 % des cas, après 3 à 4 semaines d'évolution due soit à la gravité de la maladie, soit aux complications infectieuses (salmonellose).

La phase asymptomatique dure de quelques semaines à plusieurs mois. L'éruption de la phase chronique est diffuse mais prédomine à la face et aux membres. Elle peut être muqueuse. Elle peut être précédée de fièvre et d'arthralgies. Elle est facultative et a été rapportée sans phase aiguë. Les tumeurs cutanées sont nombreuses, rouges, verruqueuses, angiomateuses et hémorragiques, non prurigineuses, de plusieurs millimètres à plusieurs centimètres, parfois à type de nodules sous-cutanés. Une deuxième poussée est possible. Les lésions durent 2 semaines à plusieurs mois et régressent sans cicatrices. L'immunité est durable [1].

Fièvre des tranchées

La fièvre récurrente ou « fièvre des 5 jours » a été et est toujours épidémique en période de guerre et de conditions d'hygiène précaires (déjections de poux du corps, linge non changé, froid et humidité...). Elle n'est pas fatale, contrairement au typhus, mais peut lui être associée. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

L'incubation moyenne est de 15 à 25 jours (4-7 à 35 jours). Les épisodes fébriles aigus (fièvre à

38,5-40 °C), s'accompagnent de céphalées avec douleurs rétro-orbitales précoces, d'injection conjonctivale, de malaises, de frissons, de myalgies et de douleurs osseuses (membres inférieurs surtout), puis d'un exanthème maculopapuleux du tronc et de l'abdomen. Une splénomégalie est possible. Une dizaine d'épisodes fébriles de 2 à 3 jours se succèdent tous les 5 jours environ. Leur intensité s'atténue progressivement (contrairement aux douleurs prétibiales), mais ils peuvent se répéter sur 1 an [1, 5].

Endocardites, bactériémies récurrentes avec fièvre

Des endocardites et bactériémies récurrentes ont été rapportées chez des sujets immunocompétents ou immunodéprimés, VIH négatifs aussi bien que positifs. Elles touchent des sujets vivant dans des conditions défavorables (hygiène, promiscuité, absence de domicile). L'alcoolisme chronique semble être un facteur prédisposant. Un tableau proche de celui de la FT est réapparu récemment dans les pays développés (côte ouest des États-Unis, France) chez les sujets en condition précaire.

Les **bactériémies** se traduisent par une fièvre supérieure à 38 °C, un syndrome grippal sans signes respiratoires et une perte de poids. Elles durent une dizaine de jours à 8 semaines. Une splénomégalie est rarement observée.

Les **endocardites** surviennent sur valve pathologique ou saine et font partie des « endocardites à hémocultures négatives ». La symptomatologie est banale (souffle, insuffisance cardiaque). Les hémocultures peuvent être négatives, après 24 à 48 heures d'antibiothérapie aveugle. Elles nécessitent 28 à 42 jours pour se positiver, sur milieux spéciaux uniquement. L'hyperleucocytose est inconstante, de même que la thrombopénie. L'anémie et une vitesse de sédimentation élevée ont toujours été présentes. Une ou deux valves sont atteintes à l'échographie et leur remplacement considéré comme nécessaire dans tous les cas [2, 5].

Diagnostics différentiels

Ils sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. – Principaux diagnostics différentiels.

Maladie des griffes du chat
Adénopathie (localisation en fonction de la porte d'entrée) *- adénopathie bactérienne à germes banals (staphylocoque, streptocoque, etc), syphilis et autres MST (chancre mou, lymphogranulomatose vénérienne, HSV), à mycobactéries (BK et atypiques), pasteurellose, tularémie, rouget du porc, à mycoplasmes, actinomycose, sporotrichose, peste etc* *- adénopathie métastatique ou lymphomateuse, anomalies embryonnaires* ***Formes diffuses*** *- adénopathies virales (adénovirus, entérovirus, EBV, CMV, HSV, VZV, rubéole, rougeole, VIH)* *- tuberculose, infection à mycobactéries atypiques* *- toxoplasmose* *- sarcoïdose* *- maladies systémiques* *- lymphomes hodgkiniens ou non* *- syndrome de Kawasaki* *- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (anticomitiaux)* ***Formes neurologiques*** *- comitialité* *- encéphalites aiguës, tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, virales non spécifiques (EBV, CMV, VZV), VIH, à rickettsies, à mycoplasme, légionellose, brucellose, leptospirose, toxoplasmose, mycosiques (cryptococcose, histoplasmose...)* *- encéphalites métaboliques, toxiques* *- maladie de Behçet* *- lupus érythémateux aigu disséminé*
Angiomatose bacillaire
Lésions cutanées *- maladie de Kaposi* *- pyodermites infectieuses à germes intracellulaires (mycobactéries,...)* *- granulomes pyogéniques, hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, maladie de Kimura, angiomes capillaires éruptifs* *- tumeurs angiomateuses (lymphome, angiosarcomes, hémangiome histiocytoïde)* ***Lésions osseuses (radiologiques)*** *- histiocytose X* *- ostéomyélite aiguë, chronique* *- infection granulomateuse* *- tumeur osseuse primitive ou secondaire*
Maladie de Carrion
- phase aiguë : fièvres tropicales *- phase chronique : tumeurs bénignes infectieuses (verrues, molluscum contagiosum, mycoses exotiques) ou non (hémangiomes, botryomycomes), tumeurs malignes cutanées et sous-cutanées (sarcomes, maladie de Kaposi)*
Fièvre des tranchées
fièvres éruptives dues à Rickettsia (typhus...)
Endocardites à « hémocultures négatives »
endocardites dues à C. Burnetti, Brucella sp., Francisella tularensis

BK : bacille de Koch ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; HSV : virus herpès simplex ; MST : maladies sexuellement transmissibles ; VZV : virus zona-varicelle.

Rappels bactériologiques. Physiopathologie. Diagnostic

Bartonella est une bactérie à Gram négatif, à croissance difficile. Elle est responsable de maladies chez l'homme uniquement *(tableau III)*. Le chat ne développe pas de maladie, mais est réservoir et vecteur de *B henselae*. Celle-ci a été isolée dans le sang, surtout chez le jeune chaton (bactériémies persistantes asymptomatiques), et à partir des puces. Des anticorps peuvent être présents. L'inoculation expérimentale est possible. La transmission à l'homme se fait par les griffes. Certains phlébotomes servent de réservoir et vecteur à *B bacilliformis* et les poux du corps à *B quintana*.

L'examen histologique (ganglion, lésion cutanée, viscérale, notamment osseuse ou hépatique) est évocateur soit par la présence d'une image granulomateuse (MGC), soit par une image de prolifération vasculaire (AB, VP). L'aspect observé peut s'expliquer par le stade évolutif de l'atteinte et par les caractéristiques propres aux différentes espèces. Ainsi, le tropisme particulier des espèces serait responsable du type d'atteinte de l'AB (osseuse et sous-cutanée en cas de *B quintana*, hépatique et ganglionnaire en cas de *B henselae*), de la production d'un facteur stimulant l'angiogenèse (*B bacilliformis*), de l'aspect clinique de tumeurs angiomateuses de la VP. Le terrain (impossibilité à former une réaction granulomateuse en cas d'immunodépression sévère) peut expliquer la diffusion des lésions de l'AB. Dans la MGC, l'examen anatomopathologique, le plus souvent d'un ganglion, montre à un stade précoce une hyperplasie lymphoïde, puis à un stade plus tardif des lésions inflammatoires aiguës ou granulomateuses sans nécrose caséeuse, avec formation de microabcès. La coexistence d'abcès et de granulomes sur une même coupe est évocatrice de MGC. Dans l'AB, à l'examen anatomopathologique d'une lésion, cutanée le plus souvent, il existe une prolifération diffuse, parfois nodulaire, du derme profond, faite de petits vaisseaux bien différenciés, bordés par un endothélium turgescent. Un infiltrat inflammatoire polymorphe est présent entre les capillaires. Il n'y a pas de prolifération fibroblastique, ni de cellule endothéliale atypique.

La coloration argentique de Warthin-Starry met en évidence de façon inconstante les bacilles. L'étude ultrastructurale les confirme, bacilles à Gram négatif, pléomorphes, de 0,3 à 1 µm de large sur 0,6 à 3 µm de long, dans la paroi des capillaires et des macrophages bordant ceux-ci. Celle-ci n'est pas utilisée en routine. Les bacilles sont le plus souvent présents dans les zones de nécrose (lésions récentes), plus rarement en association à des cellules géantes et des granulomes.

Tableau III. – Diagnostic des bartonelloses.

	GB	Isolement Bartonella	Sérologie[1]	Histologie, WS
MGC	*N*	*- Peau* *- **gg***	*+* *- IgM* *- IgG* *- IFI, B. henselae*	*- peau* *- gg*
AB	*- N, leucopénie*	*Sang, peau, gg, moelle, foie, os...*	*+/-*	*Organes atteints*
PH	*id*	*foie*	*id*	*Foie*
MC **Phase aiguë** **Phase chronique**	 *HleucoPN* *N*	 *sang* *frottis : 90 % GR* *peau (sang, moelle)*	 *+* *agg, fix C, B. bacilliformis* *+*	 *-* *peau*
FT	*HleucoPN*	*sang*	*+, IFI... B. quintana*	*-*
Bactériémies	*N*	*sang ?*	*+/-*	*-*
Endocardites	*N, leucopénie*	*sang, végétations, cœur*	*+*	*valve cœur*

AB : angiomatose bacillaire ; FT : fièvre des tranchées ; GB : globules blancs ; gg : ganglion ; GR : globules rouges ; HleucoPN : hyperleucocytose à polyneutrophiles ; MC : maladie de Carrion ; MGC : maladie des griffes du chat ; N : valeur normale ; PH : péliose hépatique ; WS : coloration de Warthin-Starry.
[1] La sérologie peut être négative chez les sujets VIH$^+$; agg : méthode d'agglutination ; fix C : méthode de fixation du complément ; IFI : méthode d'immunofluorescence indirecte (rarement).
En gras : moyen diagnostique de référence.

Tableau IV. – Antibiothérapie (propositions thérapeutiques).

Indication		Nature, posologie	Durée
MGC typique	**?**		
Syndrome de Parinaud	**?/+**	*érythromycine 2-3 g/j PO* *ou doxycycline 200 mg/j PO*	*15 j* *15 j*
MGC systémique **et** **MGC neurologique**	**+** **?/+**	*érythromycine 2-3 g/j PO* *ou doxycycline 200 mg/j PO* *ou quinolones ou antituberculeux ? (INH, rifampicine, éthambutol)*	*15 j ?* *15 j ?*
AB, PH	**+**	*Monothérapie id* *ou gentamicine 2 mg/kg × 2/j IM ? et érythromycine ou cyclines PO*	*30-60 j ?* *30-60 j ?*
Bactériémies **Fièvre récurrente**	**+** **?**	*érythromycine 2-3 g/j PO*	*30-60 j ?*
Endocardites	**+**	*érythromycine 2-3 g/j* *ou gentamicine 2 mg/kg × 2/j IM ? et cyclines PO ou ceftriaxone 2 g/j IV ?*	*60 j ?* *30-60 j*
Fièvre des tranchées **(et désinfection)**	**+**	*doxycycline 200 mg/j PO* *ou érythromycine 2 g/j PO* *ou gentamicine 2 mg/kg × 2/j IM ?*	*15 j-21 j* *30 j* *15 j*
Maladie de Carrion **phase aiguë (fièvre de la Oroya)** **Verruga peruana**	**+** **?**	*Monothérapie* *chloramphénicol ?* *cyclines* *cyclines*	*8-15 j*

AB : angiomatose bacillaire ; IM : intramusculaire ; MGC : maladie des griffes du chat ; PH : péliose hépatique ; PO : per os.

L'intradermoréaction à l'antigène de la MGC est abandonnée (*B henselae* a été isolée dans l'antigène utilisé).

Les sérologies de bartonellose sont un outil diagnostique précieux. Elles peuvent être demandées dans des laboratoires spécialisés. On utilise différentes techniques (Elisa, immunofluorescence pour *B henselae* et *B quintana*, agglutination ou fixation du complément pour *B bacilliformis*...). Certains problèmes existent encore : réaction croisée avec sérologie de *Chlamydia* avec certaines méthodes, négativité pour *B henselae* en raison des variétés génotypiques et donc antigéniques de certaines souches. Leur sensibilité est près de 85 % et leur spécificité de 95 % (chiffres pour *B henselae*). En pratique, on détecte des immunoglobulines (Ig)G surtout, le seuil de positivité étant variable suivant la technique. Les anticorps ne sont pas protecteurs et leur taux diminue avec le temps.

La culture de *Bartonella* est actuellement possible dans certains laboratoires seulement et reste difficile. Le laboratoire doit être prévenu et les cultures doivent être gardées longtemps (6 semaines). Les prélèvements sanguins sont au mieux recueillis sur milieu Bactec®. On peut également cultiver des prélèvements cutanés, ganglionnaires, valves cardiaques et autres tissus. Les milieux adaptés sont enrichis en sang, à température de 30 à 37 °C, en atmosphère humide avec 5 % de CO_2. Les résultats peuvent être obtenus dès le 15e jour. L'identification se fait par méthode d'amplification génique (*polymerase chain reaction* [PCR]) utilisant la séquence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ribosomal 16S [5, 6].

Traitement

La plupart des antibiotiques sont efficaces in vitro, mais il existe une discordance avec l'efficacité clinique. Il n'y a pas d'essais thérapeutiques disponibles. Il ne semble pas y avoir de résistance secondaire en cas de récidive. Une antibiothérapie très courte, à l'aveugle, peut négativer les hémocultures. L'effet thérapeutique est rapide (48 heures) et spectaculaire sur la fièvre, mais les cultures sont lentes à se négativer, ce qui justifie les traitements prolongés proposés. Les indications de l'antibiothérapie et sa durée sont résumées dans le tableau IV. Il ne semble pas y avoir de bénéfice supplémentaire dans la plupart des cas à utiliser des quinolones ou de l'azithromycine [1, 2, 5, 6].

Irina Bournerias : Attaché-consultant, dermatologue,
service des maladies infectieuses et de médecine interne 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France ;
service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : I Bournerias. Bartonelloses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1120, 1999, 5 p

Références

[1] Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections : I. Bartonellosis and trench fever. *Pediatr Infect Dis J* 1997 ; 16 : 2-10

[2] Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections : II. Cat scrath disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997 ; 16 : 163-179

[3] Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, Whitfeld MJ, Chen FM, Berger TG et al . Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1876-1883

[4] Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease: report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 390-402

[5] Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 273-292

[6] Piermont Y, Heller R. Infections à *Bartonella*. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996 ; 123 : 757-765

Brucellose

F Janbon

Zoonose sévissant dans le monde entier, la brucellose a cependant reculé dans les pays développés. Elle demeure une maladie professionnelle, à la symptomatologie suffisamment variée pour que le diagnostic en soit difficile. Les traitements antibiotiques recommandés procurent une efficacité satisfaisante, mais la prise en charge de cette infection doit sans doute encore se perfectionner.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Bien qu'ayant considérablement reculé dans beaucoup de pays industrialisés, la brucellose touche encore plus de 500 000 humains chaque année. Les moyens modernes de diagnostic devraient favoriser une thérapeutique rapide, seul moyen de réduire les conséquences fonctionnelles d'une infection caractérisée par sa durée parfois désespérante.

Épidémiologie : une pathologie avant tout professionnelle

Zoonose endémique et mondiale, la brucellose sévit essentiellement chez les ruminants (bovins, caprins, ovins et même camélidés), et à un degré moindre, chez les porcins. Beaucoup plus rare est la brucellose canine [1]. Étroitement liée à la maladie animale, la brucellose humaine résulte donc de contacts, surtout professionnels, avec les animaux ou avec les produits qui en sont issus. Les portes d'entrée sont cutanéomuqueuses, digestives, voire respiratoires.

Au premier chef, sont atteints les éleveurs, les bergers, les tondeurs de brebis, les vétérinaires et leurs aides, ainsi que les ouvriers d'abattoirs, les bouchers et les tripiers, sans omettre les techniciens bactériologistes. Il s'y ajoute les cultivateurs (notamment les maraîchers) utilisant les fumiers et les litières comme engrais naturel. Ce caractère professionnel rend compte d'une importante dominance masculine. Compte tenu du tropisme génital de *Brucella*, la période des mises bas est particulièrement favorable à la transmission humaine.

En second lieu, la fréquence des infections chroniques mammaires est responsable de la contamination lactée qui étend le risque à tous les consommateurs de lait cru et de fromages, en particulier de fromages frais et non fermentés (mais les préparations sèches ne sont pas pour autant exemptes de danger, car *Brucella* peut y survivre de 3 semaines à 4 mois). Cette consommation alimentaire explique la possibilité de contamination de citadins. De surcroît, dans les pays industrialisés, les amateurs de promenades et de randonnées sont exposés au contact avec les troupeaux (pathologie des loisirs).

La notion d'affinité de chaque espèce de *Brucella* pour une espèce animale reste majoritairement vraie : *Brucella abortus* est un contaminant des bovins, *Brucella melitensis* est présent chez les petits ruminants et *Brucella suis* sévit chez le porc. Cependant, on assiste depuis plusieurs années, et en France en particulier, à une contamination des bovins par *Brucella melitensis*. Cet échange se produit particulièrement lors des transhumances qui favorisent la mixité des troupeaux en réunissant gros et petits ruminants.

En France, il faut souligner une indéniable réduction de l'enzootie [2] et, par conséquent, de la maladie humaine. Alors que pendant les années 1960, 800 cas étaient déclarés chaque année, depuis 1995, moins de 100 cas annuels sont notifiés aux directions de la santé. Encore faut-il tenir compte de l'habituelle sous-déclaration dont se rend coupable le corps médical. Un facteur de multiplication compris entre trois et cinq doit être appliqué aux chiffres officiellement connus.

L'éventualité d'une brucellose humaine est donc aujourd'hui beaucoup plus rare mais reste possible. À ce risque autochtone résiduel se rajoute celui des voyages et des mouvements migratoires : des personnes arrivant ou revenant du Maghreb, du Proche-Orient, de Grèce, de Turquie, des péninsules Ibérique ou Italique, peuvent révéler, en France, une contamination acquise dans un pays où l'incidence est élevée.

Une symptomatologie protéiforme

Septicémie lymphatique issue d'une adénite satellite de la porte d'entrée, la brucellose humaine, dite de primo-invasion, reste asymptomatique dans 90 % des cas, surtout lorsque *Brucella abortus*, moins virulente, est en cause. Ce silence inaugural n'exclut cependant pas, au terme d'un délai parfois prolongé, une expression plus bruyante, et souvent focale.

Un début souvent banal

Les formes patentes de primo-invasion prennent classiquement l'aspect d'une fièvre ondulante sudoroalgique, survenant 1 à 2 semaines, au plus 21 jours, après le contage. Un malaise général d'installation sournoise, mais parfois plus brutale, conduit à la constatation d'une fièvre n'excédant pas 39 °C, plus souvent oscillant autour de 38 °C. Des sueurs nocturnes, pas toujours constantes ni bien entendu spécifiques, sont classiques, comme le sont, mais avec plus de fréquence, des douleurs à type d'arthromyalgies ou de courbatures rachidiennes, dépourvues de signe objectif, souvent erratiques. La persistance de ces symptômes durant plusieurs jours, leur amendement partiel et temporaire suivi de reprises, bref, l'évolution ondulante de cette pathologie, jointe à l'un des facteurs de risques évoqués ci-dessus et, le cas échéant, à des perturbations biologiques inhabituelles dans les pathologies responsables de fièvre prolongée, doivent faire envisager la brucellose, d'autant plus qu'un examen attentif peut retrouver, une fois sur deux, une splénomégalie modeste, voire une hépatomégalie et quelques adénopathies périphériques. L'état général reste cependant peu altéré, et nombreux sont les ruraux qui poursuivent leur métier en dépit de leur maladie.

Rares sont, dans les tout débuts, les foyers métastatiques : articulaires (genoux, sacro-iliaques...), testiculaires, ou très exceptionnellement méningés.

Laissée à son évolution spontanée par négligence du patient ou par absence de diagnostic, la brucellose aiguë va s'éteindre après plusieurs semaines d'évolution et plusieurs ondulances (trois ou quatre), dont l'une, parfois, prendra un aspect pseudotyphoïdique (fièvre élevée en plateau, parfois pouls dissocié…). La fièvre une fois résolue, il s'ensuit une période d'asthénie, peut-être plus intense que celle de la période fébrile, et qui perdurera plusieurs semaines pour s'estomper lentement. Bien

© Elsevier, Paris

évidemment, le traitement antibiotique coupera court à cette évolution, et raccourcira aussi la période d'asthénie seconde. Exceptionnellement, des formes graves ou malignes peuvent se développer sur des terrains fragiles (diabétique, cirrhotique), ou déterminer, chez des porteurs de valvulopathie, une endocardite bactérienne redoutable.

Une évolution secondaire émaillée d'incidents parfois tardifs

Non traitée, plus rarement si elle l'a été, la brucellose comporte les risques d'une reprise fébrile septicémique, quelques semaines ou quelques mois après. Surtout, la période postsepticémique est possiblement celle de la révélation de foyers [3, 4], parmi lesquels les plus fréquents sont ostéoarticulaires (72 % des foyers secondaires) : spondylodiscite (lombaire dans deux tiers des cas [surtout L5-S1], plus rarement dorsale ou cervicale) et sacro-iliite (révélée par une sciatique plus ou moins tronquée) ; orchite ; accidents méningocérébraux ou méningomyéloradiculaires au contact d'un foyer vertébral. Ces foyers sont à juste titre redoutés car ils sont torpides, longs à guérir et potentiellement invalidants. La fièvre manque souvent.

Un devenir lointain aléatoire

Les neuf dixièmes des primo-infections brucelliennes restent donc cliniquement muettes, ce qui ne leur dénie pas la possibilité d'être suivies, à plus ou moins long terme, de manifestations focalisées comme énoncé ci-dessus. Mais surtout, après un délai parfois très long, peut s'installer un état dont la réalité est niée par certains, mais que ceux qui en ont une riche expérience reconnaissent aisément, et qui porte le nom de brucellose chronique afocale ou de « patraquerie » brucellienne.

Avec une asthénie traînante, exagérée au moindre effort, des polyalgies erratiques, un décalage thermique, et des sueurs disparaissant au repos, cet état, très riche dans le discours du patient, ne s'accompagne d'aucun signe objectif, ce qui le fait parfois considérer comme fonctionnel, sinistrosique, voire psychiatrique. Cette pathologie est interprétée comme résultant de la mal-tolérance d'un parasitisme bactérien persistant, même en dépit d'une antibiothérapie initiale. Une nouvelle cure antibiotique n'y change rien, et seule une antigénothérapie spécifique, aujourd'hui irréalisable par manque de produit, améliorait trois fois sur quatre cet état. Cette période s'accompagne de réactions d'hypersensibilité cutanée aux antigènes (intradermoréaction à la mélitine ou à la brucelline qui, elle non plus, ne peut plus être effectuée, par manque de réactifs).

Des moyens diagnostiques performants

Au cours de la **primo-invasion**, les données standards sont peu spécifiques, mais cependant susceptibles de guider le praticien. Une nette et habituelle leuconeutropénie, une vitesse de sédimentation globulaire et une CRP (*C reactive protein*) peu augmentées ne manquent pas d'attirer l'attention, surtout si la fièvre évolue depuis plusieurs jours. L'absence d'autres causes et la notion de profession incitent à envisager l'hypothèse brucellienne. En pareil cas, la démarche habituelle conduit à demander une sérologie classique (Card-test et séroagglutination de Wright). Sa positivité est toujours une indication, mais n'est pas forcément déterminante, surtout si les taux sont modestes (anticorps agglutinants à 1/80e ou 1/160e), comme cela est habituel en début d'infection. Deux autres informations sont indispensables. D'abord l'hémoculture, malheureusement très souvent négligée, et même délibérément rejetée sous prétexte d'inutilité, est pourtant irremplaçable, et aujourd'hui facile à réaliser. De surcroît, son résultat est acquis en quelques jours, grâce aux milieux de culture enrichis (mieux vaut, cependant, que le bactériologiste soit averti de cette hypothèse diagnostique). Un résultat positif n'est pas constant, mais la présence du germe a une valeur absolue. En second lieu, l'immunodiagnostic doit être précisé, car le Card-test (ou épreuve au rose bengale) et la séroagglutination de Wright peuvent rester positifs longtemps, et sont de surcroît susceptibles de se repositiver sous l'influence d'une pathologie immunostimulante (infection autre, néoplasie, maladie inflammatoire). L'étude des différents isotypes d'anticorps antibrucelliens, effectuée par immunofluorescence indirecte ou Elisa [3, 4], est aujourd'hui réalisée par de nombreux laboratoires. Ainsi, la présence d'anticorps immunoglobulines (Ig) M traduit, dans la règle, une infection en cours ou récemment éteinte. L'existence d'IgA, et surtout leur persistance ou leur réapparition après apparente guérison, témoignent d'une évolution persistante (foyer évolutif, même encore asymptomatique). De surcroît, ces deux techniques ont une sensibilité plus grande, et surtout une spécificité qui permet de pallier des réactions immunologiques croisées (coagglutinines), dont les plus fréquentes résultent d'infections dues aux entérobactéries, particulièrement *Yersinia enterocolitica* O:9 qui, ces dernières années, en France, a été à l'origine de diagnostics erronés de brucellose.

Tableau I. – Utiliser tous les moyens de la biologie.

	Primo-invasion	*Phase secondaire (facalisée ou non)*	*Phase tardive*
Hémogramme *Vitesse de sédimentation* *Creactive protein*	*Neutropénie* *Modérée* *Subnormale*	*Idem ou discrète polynucléose* *Accélérée* *Modeste*	*Normale ou leucopénie* *Normale* *Normale*
Hémoculture	++	±	-
Rose bengale	+	+	±
Séroagglutination de Wright	+ ++	+++ +	±
Immunofluorescence indirecte ou Elisa			
IgG	± +	++	±
IgA	+ +	+ (++ si foyer)	- (+ si foyer)
IgM	+ ++	+	-

La **période secondaire postsepticémique** ne comporte plus, en principe, d'hémoculture positive. La séroagglutination de Wright est alors souvent à son taux maximal (⩾ 1/640e). Les anticorps IgG sont présents en grande quantité, les IgM décroissent en quelques mois. La persistance ou la réascension d'IgA vient parfois témoigner d'un foyer évolutif, même encore cliniquement muet.

Longtemps après, ne persisteront souvent que de faibles taux d'anticorps : Card-test positif à une croix, séroagglutination de Wright inférieure à 1/80e, et persistance exclusive d'IgG. Les données biologiques standards sont normales. Cette situation biologique est celle observée chez le sujet apparemment guéri, mais aussi chez celui exprimant les troubles de la brucellose chronique afocale. Seule la révélation d'un foyer osseux ou viscéral aura pour conséquence une réascension des taux d'IgG et la résurgence possible d'IgA spécifiques *(tableau I)*.

Un traitement encore en quête de perfection

Principes

Les antibiotiques utilisés doivent, à l'évidence, être efficaces in vitro, mais surtout posséder une bonne diffusion dans les cellules, étant donné la situation intracellulaire de *Brucella* (encore faut-il que l'antibiotique soit véritablement présent dans les organites hébergeant la bactérie, et que les conditions de pH soient favorables à l'activité de la drogue). Enfin, la nécessité d'une association antibiotique et le maintien suffisamment prolongé du traitement font aujourd'hui l'objet d'un consensus.

Antibiotiques tétracycliques

Ils représentent la base difficilement contournable du traitement. Les aminosides, d'abord la streptomycine, puis la gentamycine, la tobramycine ou la nétilmicine, sont très fréquemment utilisés, en association avec les tétracycliques, car actifs sur la part circulante de l'inoculum. D'autre part, on leur reconnaît aujourd'hui une lente mais indéniable

pénétration intracellulaire. La rifampicine est souvent proposée, compte tenu de sa diffusion endocellulaire, mais elle est entachée de trois défauts :

– 20 % des souches de *Brucella* ne sont que peu ou même pas sensibles à cet antibiotique ;

– celui-ci est un puissant inducteur enzymatique qui accélère la dégradation hépatique des tétracycliques, et réduit de 50 % leur taux sérique résiduel ;

– de surcroît, en particulier dans les pays en voie de développement, une co-infestation tuberculeuse ignorée risque d'exposer une mycobactérie à une monothérapie toujours dommageable.

Enfin, le cotrimoxazole est certainement le moins brillant. Il possède une bonne diffusion cellulaire (surtout le triméthoprime), mais il est en principe insuffisant (30 à 40 % de rechutes en cas de monothérapie de courte durée).

En pratique

En cas de brucellose aiguë, symptomatique ou non, mais repérée du fait d'un cas identifié dans l'entourage, une biantibiothérapie s'impose selon deux protocoles :

– doxycycline (200 mg/j), de loin la plus prescrite, durant 45 jours, associée à un aminoside (streptomycine ou autre) durant les premiers jours du traitement *(tableau II)* ;

– un deuxième protocole, prôné par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), peut-être plus simple car administré par voie orale, associe doxycycline et rifampicine (900 mg/j), durant 45 jours. Éventuellement, si la souche a pu être isolée et testée, la rifampicine sera ou non maintenue.

Tableau II. – Traitement reposant toujours sur une association.

1 - Doxycycline 200 mg/j *Rifampicine 15 mg/kg/j*	*45 jours*	
2 - Doxycycline 200 mg/j	*45 jours*	
	+	
Streptomycine	*1 g/j IM de 14 à 21 jours*	
	ou	
Gentamicine	*3 mg/kg/j*	*IM, 5 à 7 jours*
	ou	
Tobramycine	*3 mg/kg/j*	
	ou	
Nétilmicine	*4 à 5 mg/kg/j*	
En appoint : cotrimoxazole, fluoroquinolones		

IM : intramusculaire.

L'efficacité est rapide, et l'apyrexie est atteinte en quelques jours, parfois précédée, durant les 24 à 48 premières heures, d'une exacerbation liée à une lyse bactérienne. Le résultat à long terme est satisfaisant dans plus de 90 % des cas.

Quelle que soit la modalité choisie, il existe en effet un culot incompressible de rechutes n'excédant pas 8 à 9 %, mais qui semble plus modeste avec l'association doxycycline-aminoside. Les monothérapies avec rifampicine ou cotrimoxazole sont entachées d'un pourcentage de rechutes inadmissible, sauf si le cotrimoxazole est maintenu pendant plusieurs mois (jusqu'à 6 mois).

L'enfant de moins de 7 ans et la femme enceinte ne doivent pas, en principe, recevoir de tétracycliques, du moins en cure prolongée, et les aminosides ne sont jamais souhaitables en cours de grossesse. Chez l'enfant, le cotrimoxazole plus la rifampicine sont une possibilité acceptable, mais souvent récusée en cours de grossesse.

Le **traitement des focalisations secondaires** [3, 4], en particulier ostéoarticulaires, procède des mêmes modalités, à la différence près qu'une durée de 2 mois, souvent 3, voire 4, est nécessaire, en fonction de l'importance des destructions osseuses. Une attitude superposable sera adoptée pour les exceptionnelles mais menaçantes endocardites ou localisations neurologiques.

Des essais ont été conduits avec des fluoroquinolones ou les macrolides de dernière génération. Leurs performances en clinique sont mauvaises ou médiocres, leur coût est prohibitif et, sauf exception (fluoroquinolones en association au cours des endocardites brucelliennes), elles ne font pas partie de la panoplie du thérapeute.

Conclusion

Une thérapeutique aujourd'hui très souvent performante permet de limiter les conséquences humaines de la brucellose. Cependant, en l'absence de vaccination efficace et facile, seule une action vétérinaire permettant l'éradication de l'enzootie conduira à une élimination de la pathologie humaine.

François Janbon : Professeur de pathologie infectieuse et tropicale,
service des maladies infectieuses et tropicales, centre médicochirurgical Gui-de-Chauliac,
2, avenue Bertin-Sans, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Janbon. Brucellose.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1140, 1999, 3 p

Références

[1] Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis.World health organization - Technical report series 740 Geneva, 1986

[2] Garin-Bastuji B. Brucellose animale. Situation épidémiologique en France après 20 ans de prophylaxie réglementée. *Sci Vet Med Comp* 1992 ; 94 : 187-206

[3] Janbon F. Brucellose. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-038-A-10, 1993 : 1-10

[4] Janbon F. La brucellose en 1993. *Lettre Infectiol* 1993 ; 8 : 623-627

[5] Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Saez L et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycine in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 2061-2067

Coqueluche

S Muller, JP Dommergues

La vaccination anticoquelucheuse n'a pas fait disparaître la coqueluche. Avec le temps, la baisse de l'immunité chez les vaccinés, la circulation du bacille, sont source de résurgence de cette maladie contagieuse qu'il faut savoir évoquer et confirmer, ce qui n'est guère facile.
Les modifications épidémiologiques justifient une révision des propositions du calendrier vaccinal, facilitée par la mise au point de nouvelles préparations de vaccins acellulaires.
© Elsevier, Paris.

Introduction

La coqueluche est une maladie infectieuse très contagieuse, à déclaration obligatoire (n° 22), causée par *Bordetella pertussis* ou bacille de Bordet et Gengou. Cette bactérie est très agressive pour l'épithélium respiratoire en raison de nombreux facteurs de virulence et d'adhésivité : c'est une véritable « toxi-infection ». La transmission est strictement interhumaine, par voie aérienne.

On assiste actuellement à une résurgence de la maladie chez le nourrisson, particulièrement menacé de faire une forme grave et contaminé par des adultes ou des grands enfants anciennement vaccinés, mais qui ont perdu progressivement leur immunité vaccinale.

Diagnostic

Sujet non vacciné : coqueluche maladie

Après une incubation de 7 à 15 jours, suivent deux phases classiques :

– la **phase catarrhale**, période de contagiosité maximale qui dure 5 à 10 jours, n'a malheureusement aucune spécificité et se présente comme une infection banale des voies respiratoires hautes ;

– la **phase des quintes**, caractéristique de la maladie, marquée par des accès paroxystiques de toux, au cours desquels l'inspiration ne peut être efficace ; la fin de l'accès s'accompagne d'une reprise inspiratoire sonore (chant du coq) et souvent de vomissements. Les quintes sont plus fréquentes la nuit, augmentent en fréquence pendant une dizaine de jours et durent en moyenne de 3 à 4 semaines. La contagiosité diminue.

Cette phase est suivie d'une longue convalescence pouvant durer 2 à 3 mois. La fièvre est absente ou modérée. Élevée, elle doit faire rechercher une surinfection. L'état général est conservé. La seule anomalie biologique, non constante ni spécifique, est une hyperlymphocytose supérieure à 10 000/mm^3, présente dès le début de maladie. Les anomalies radiologiques sont non spécifiques (syndrome bronchique) ou traduisent des complications (atélectasies, par exemple).

Avant l'âge de 6 mois, et surtout avant l'âge de 3 mois, la maladie est grave en raison des complications respiratoires : les quintes sont moins typiques (absence de « chant du coq ») et mal tolérées, quintes asphyxiantes et apnées survenant isolément ou en fin de quintes entraînant un risque vital, imposant l'hospitalisation, voire un séjour en réanimation. Par ailleurs, les quintes entraînent des vomissements et gênent l'alimentation, pouvant induire une dénutrition.

Chez l'enfant ou l'adulte anciennement vaccinés : coqueluche infection

La maladie est moins sévère et moins typique, se limitant souvent à une toux prolongée, pénible, trompeuse et le diagnostic de coqueluche est rarement fait. Il n'existe en général pas d'hyperlymphocytose. La forme ne redevient typique que lorsque l'immunité a complètement disparu.

Il faut donc aujourd'hui repenser à la coqueluche devant une toux paroxystique et prolongée chez un grand enfant ou un adulte : ces formes sont contagieuses et dangereuses pour les petits nourrissons.

Confirmation biologique

La mise en évidence de la bactérie par **culture** est le critère majeur. *Bordetella pertussis* est un coccobacille à Gram négatif, qui pousse en aérobiose à 36 °C. La culture est difficile et elle demande 4 à 6 jours. Elle se fait sur les mucosités obtenues par aspiration nasopharyngée qui doivent être rapidement portées au laboratoire, mais elle est difficile et une réponse négative du laboratoire est très fréquente, même dans des tableaux cliniquement très évocateurs. La sérologie ne donne une réponse qu'au bout de 3 à 4 semaines d'évolution de la maladie, car l'ascension des anticorps est tardive. L'interprétation est délicate chez le nourrisson qui est porteur des anticorps maternels, ainsi que chez l'enfant récemment vacciné. Il ne faut pas qu'il y ait eu de vaccination dans les 6 mois précédents.

Un examen, mis au point plus récemment mais qui n'est pas encore du domaine de la routine, est la mise en évidence de l'infection par amplification génique (PCR [*polymerase chain reaction*]), à partir du prélèvement nasopharyngé ; c'est une méthode de diagnostic rapide, sensible et spécifique.

© Elsevier, Paris

Complications

Elles surviennent surtout chez le jeune nourrisson et font toute la gravité de la maladie : surinfections pulmonaires et troubles de ventilation.

La **mort subite du nourrisson** peut avoir pour origine une forme apnéisante de coqueluche, l'apnée mortelle pouvant être inaugurale de la maladie. La mortalité de la coqueluche est estimée à 0,2 %.

Les autres complications sont neurologiques : convulsions (3 %), encéphalopathies (0,15 %) dont le mécanisme n'est pas élucidé (anoxie, rôle des toxines).

De véritables **formes malignes** sont possibles chez le tout-petit : elles sont à craindre devant une pâleur intense, une adynamie, des apnées sévères, une tachycardie importante, une hyperleucocytose ou une hyperplaquettose majeures, une hyponatrémie.

Traitement

Il a pour but essentiel de **réduire la contagiosité**. La maladie peut être écourtée si l'antibiothérapie est débutée à la phase catarrhale. Un patient non traité est contagieux pendant 30 jours après le début de la maladie (ou 3 semaines après le début des quintes). S'il est traité, la contagiosité, et donc l'éviction des collectivités, est réduite à 5 jours. L'antibiothérapie de choix est un macrolide (érythromycine, josamycine : 50 mg/kg/j en quatre prises) pendant 14 jours. Les bêtalactamines sont inefficaces. Ce traitement est également conseillé pour l'entourage familial proche. L'autre versant de la prise en charge consiste en la mise à jour de la vaccination du patient et si possible de son entourage.

Nécessité d'avoir, dans la chambre d'hospitalisation d'un enfant de moins de 6 mois atteint de coqueluche, le matériel d'aspiration, de ventilation au masque et d'intubation et une surveillance cardiorespiratoire monitorisée.

Vaccins

Premiers vaccins

Actuellement toujours utilisés en France et dans la plupart des pays, ce sont des vaccins à germes entiers, préparés à partir de plusieurs souches de *Bordetella pertussis* inactivées. Leur efficacité a été largement démontrée, mais leur tolérance n'est pas toujours excellente en raison de la constitution antigénique complexe et de substances réactogènes qu'il n'est pas possible d'éliminer lors de la préparation : réactions locales à type de douleur, œdème et induration au point d'injection (30 à 50 %) ; réactions générales (50 % des cas), fièvre supérieure à 38,5 °C dans 30 % des cas dans les 48 heures qui suivent l'injection et parfois responsable de convulsions d'évolution favorable (1/2 000 à 1/10 000 vaccinations). Les hyperthermies dépassant 40 °C sont exceptionnelles. Les « cris persistants » sont des pleurs perçants, inhabituels et continus, qui surviennent 3 à 6 heures après l'injection, dont la signification est mal connue. Enfin, il a été rapporté des états de choc dans les 10 heures suivant l'injection (1/100 000), à type d'hypotonie, d'hyporéactivité chez un nourrisson pâle et fébrile, durant de quelques minutes à quelques heures et guérissant sans séquelle. Aucun lien de causalité entre un vaccin anticoquelucheux et une encéphalopathie aiguë, cause d'atteinte neurologique définitive, n'a pu être établi. Les contre-indications du vaccin coquelucheux à germes entiers sont les encéphalopathies évolutives et de fortes réactions à une injection préalable (température supérieure à 40 °C, choc, convulsion fébrile). Des antécédents familiaux ou personnels de convulsions fébriles non liées à la vaccination ne sont pas une contre-indication, mais l'injection devra être faite sous couvert d'un traitement antipyrétique et anticonvulsivant.

Nouveaux vaccins

Dits acellulaires, ils sont préparés à partir des principaux antigènes de virulence de *Bordetella pertussis* (toxines et adhésines). Leur tolérance est très améliorée. Les réactions fébriles intenses ne s'observent que dans 0 à 1,6 % des cas et les réactions locales dans 2 à 10 % des cas. Ces vaccins ont déjà été combinés avec les anatoxines tétanique, diphtérique et le vaccin poliomyélitique tué. La réponse immunologique est bonne chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois. Néanmoins, la réponse anticorps varie selon la préparation des antigènes et le nombre d'antigènes présents dans le vaccin. En pratique, en France, les vaccins coquelucheux acellulaires combinés viennent d'être disponibles. L'ancienne combinaison DTCP (diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite) reste indiquée pour la primovaccination à 2, 3 et 4 mois de vie, selon le calendrier 1998. Les vaccins acellulaires ont une indication pour les rappels.

Une stratégie vaccinale, recommandant chez l'adulte jeune un rappel par les vaccins acellulaires, paraît à l'heure actuelle à préconiser du fait de leur bonne tolérance et de leur excellente immunogénicité.

Stéphanie Muller : Chef de clinique-assistant.
Jean-Paul Dommergues : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.
Service de pédiatrie, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Muller et JP Dommergues. Coqueluche.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1270, 1998, 2 p

Références

[1] Grimpel E, Guiso N, Baron S, Bégué P. Critères diagnostiques et définition de la coqueluche. *Med Mal Infect* 1995 ; 25 (n° spécial) : 1256-1262

[2] Mouzard A, Godon N. Conduite à tenir devant un cas de coqueluche. *Med Mal Infect* 1995 ; 25 (n° spécial) : 1295-1298

Infections à anaérobies

J Reynes

Bien que souvent difficiles à isoler bactériologiquement, les bactéries anaérobies occupent une place majeure en pathologie infectieuse. Responsables isolément ou très volontiers en association à d'autres bactéries, elles provoquent des infections dont la sévérité potentielle oblige à un traitement antibiotique urgent et spécialement orienté.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

Les infections à germes anaérobies sont devenues rares avec l'usage des antibiotiques, mais elles gardent un caractère de gravité justifiant des mesures prophylactiques, un diagnostic plus précoce, et souvent une approche médicochirurgicale agressive.

Bactéries anaérobies

Les anaérobies sont des bactéries hypersensibles à l'oxygène dont elles se dispensent pour se multiplier. On distingue des anaérobies sporulés et non sporulés qui diffèrent dans la pathologie induite.

Les **anaérobies sporulés** du genre *Clostridium*, sont des bacilles à Gram positif retrouvés dans le sol, le tube digestif et l'appareil génital féminin. La production d'exotoxines joue un rôle majeur dans le pouvoir pathogène. Ainsi, la toxine alpha de *Clostridium perfringens*, associée à la gangrène gazeuse, est connue comme responsable de nécrose musculaire, d'hémolyse et d'altérations vasculaires. De façon remarquable, les *Clostridium* produisent de grandes quantités d'acides gras volatiles responsables d'une odeur nauséabonde et d'un dégagement de gaz dans les tissus infectés. *Clostridium perfringens* est associé à deux entités cliniques particulières, la gangrène gazeuse et la bactériémie du post abortum, dont la fréquence a sensiblement diminué.

Les toxines de certaines espèces sont à l'origine d'une pathologie toxinique spécifique (botulisme lié à *Clostridium botulinum*, tétanos déterminé par *Clostridium tetani*, colite pseudomembraneuse liée à *Clostridium difficile*, toxi-infections digestives liées à *Clostridium perfringens*).

Les **anaérobies non sporulés** sont des saprophytes des cavités naturelles de l'homme (flore endogène de Veillon). Ils ne sécrètent pas de toxines et tirent leur pouvoir pathogène de la production d'enzymes et de facteurs antiphagocytaires. On retrouve parmi les anaérobies non sporulés des cocci à Gram positif (*Peptostreptococcus*) ou négatif (*Veillonella*) et des bacilles à Gram positif (*Actinomyces*, *Propionibacterium*) ou négatif (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila*).

La majorité des infections où interviennent des anaérobies non sporulés sont polymicrobiennes et impliquent plusieurs anaérobies et des aérobies. Ces derniers, en diminuant le potentiel d'oxydoréduction locale, favorisent la multiplication de germes anaérobies situés dans un tissu après inoculation cutanée ou effraction muqueuse. La capacité de certains anaérobies à inhiber la phagocytose des aérobies par les polynucléaires contribue à une véritable synergie bactérienne dans ces infections mixtes.

Démarche diagnostique et approche thérapeutique

Tous les événements créant une ischémie tissulaire prédisposent au développement des infections à anaérobies : traumatisme accidentel ou chirurgical, angiopathie diabétique, athérome, lésions œdémateuses, nécrose tumorale, états de choc.

Si certaines situations cliniques doivent faire évoquer une infection à anaérobies *(tableau I)*, le diagnostic précis bactériologique impose des précautions et des mises en œuvre spécifiques. En effet, selon la tolérance à l'oxygène, la survie en atmosphère ordinaire est de quelques minutes à quelques heures, et les conditions de culture sont particulières. Le clinicien doit s'assurer de la réalisation de prélèvements à l'abri de l'air, de l'acheminement rapide à un laboratoire averti.

Le traitement des infections à anaérobies est une urgence associant habituellement au traitement antibiotique *(tableau II)* une approche chirurgicale agressive (excision large des tissus nécrosés, drainage) et parfois des mesures complémentaires lourdes (réanimation, oxygénothérapie hyperbare).

L'indication antibiotique urgente ne peut attendre des résultats bactériologiques incertains (traitement antibiotique préalable, qualité des prélèvements, caractère polymicrobien, difficultés des techniques de cultures et d'évaluation de sensibilité). Le choix empirique de l'antibiothérapie doit tenir compte du siège et du type de l'infection qui orientent sur les germes potentiellement en cause. Un adage ancien voulait que pour les infections situées au-dessus du diaphragme, où *Bacteroides fragilis* est rarement impliqué, la pénicilline G soit l'antibiotique de choix. À l'opposé, les infections abdominopelviennes où *Bacteroides fragilis* est fréquemment en cause, conduisaient au choix d'autres molécules (métronidazole, phénicolés, céfoxitine). La situation s'est compliquée par l'émergence de souches résistantes aux pénicillines, en particulier par la sécrétion de bêtalactamases. Ceci concerne en particulier un grand nombre de souches de *Bacteroides* et *Prevotella* et certaines souches de *Fusobacterium*, *Porphyromonas* et *Clostridium*. Si on souhaite utiliser une bêtalactamine, le choix ne doit plus se porter sur une pénicilline G ou A mais sur une

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Situations devant faire évoquer et rechercher une infection à anaérobies.
Infections où les anaérobies sont très souvent en cause
Infections des tissus mous (cellulites, fasciites, myonécroses) *Infections abdominales (péritonites, abcès, infections postopératoires)* *Abcès cérébraux, pulmonaires, hépatiques* *Infections à point de départ dentaire* *Pneumopathies d'inhalation* *Infections des extrémités chez le diabétique*
Circonstances prédisposantes
Ischémie tissulaire (traumatisme, chirurgie, oedème) *Plaie souillée (sol, morsure)*
État des lésions
Odeur nauséabonde+++ *Présence de gaz* *Aspect du pus (grains jaunes : actinomycose, couleur noire : pigmentée)* *Lésions nécrotiques*
Situations microbiologiques particulières
Pus riche en bactéries de toutes formes, à Gram positif et négatif, pauvre en leucocytes *Absence de culture positive en dépit d'une flore abondante à l'examen direct* *Tableau de bactériémie à hémoculture négative* *Infection persistante après usage d'antibiotiques inactifs sur les anaérobies (aminosides, quinolones)*

Tableau II. – Activité sur les anaérobies des différents agents antibactériens.

Agents antibactériens	*Commentaires*
Presque toujours actifs	
Nitro-imidazolés (métronidazole, ornidazole)	*Activité remarquable sur la majorité des anaérobies. Inactivité sur bacilles à Gram positif (Propionibacterium, Actinomyces) et sur aérobies (association nécessaire pour infections mixtes)*
Phénicolés	
Imipenem	
Pénicilline + inhibiteur de bêtalactamase	
Souvent actifs	
Clindamycine	*Existence de souches résistantes pour Bacteroides fragilis et Clostridium*
Céfoxitine	*Existence de souches résistantes pour Bacteroides fragilis et Clostridium*
Pénicillines anti-Pseudomonas	*Résistance relative aux bêtalactamases de Bacteroides fragilis. Usage de fortes doses*
Activité variable	
Pénicilline G, aminopénicillines (amoxicilline)	*Absence d'activité sur les souches productrices de bêtalactamases (Bacteroides, Prevotella)*
Céphalosporines	*Moindre activité in vitro que pénicillines*
Cyclines	
Macrolides	
Rifampicine	
Vancomycine	*Inactive sur les anaérobies à Gram négatif*
Activité faible ou nulle	
Aminoglycosides	
Quinolones	
Monobactams (aztréonam)	*Les nouvelles fluoroquinolones (gatifloxacine, clinafloxacine) ont un spectre élargi à certains anaérobies*
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	

bêtalactamine peu sensible aux bêtalactamases (pénicillines anti-*Pseudomonas*, imipenem) ou sur une association avec un inhibiteur de bêtalactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam). La possibilité d'une infection mixte aérobie-anaérobie impose souvent le recours à un antibiotique à spectre large, ou à une association d'antibiotiques.

Entités cliniques

Myonécrose à germes anaérobies (gangrène gazeuse)

La gangrène gazeuse est le plus souvent clostridiale, mais peut se voir avec d'autres germes (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*). Elle comporte une atteinte musculaire initiale ; les tissus sous-cutanés et la peau sont atteints de façon secondaire. Contrairement aux cellulites nécrosantes, la contamination se fait rarement par une flore endogène, mais plutôt par une flore exogène d'origine tellurique à partir d'une plaie souillée. On observe des gangrènes gazeuses post-traumatiques, postopératoires et « médicales ». Parmi les causes traumatiques, les fractures ouvertes arrivent nettement en tête. En postopératoire, il convient d'insister sur la fréquence des gangrènes gazeuses dans les suites précoces d'amputation pour artériopathie. Parmi les causes médicales, les troubles trophiques chroniques sont au premier plan. Les injections intramusculaires demeurent une cause notable. Les gangrènes dites spontanées sans cause décelable sont rares.

L'incubation est courte (de quelques heures à 3 jours) et l'évolution aiguë. Le premier signe et le plus constant est la douleur locale qui se majore rapidement pour devenir intolérable. L'extension locale est rapide, avec apparition d'un œdème et d'une crépitation au palper. La peau initialement peu inquiétante prend un aspect « bronzé » avec des zones nécrotiques et des bulles sérosanglantes avec issue de sérosités à l'odeur fétide. Parallèlement, apparaissent des signes généraux évocateurs d'un état septique grave : hyper- ou hypothermie, tachycardie, hypotension, angoisse, agitation, oligurie, ictère, état de choc. Le traitement urgent repose sur la quadruple association : antibiothérapie-chirurgie-oxygénothérapie hyperbare-réanimation générale.

Cellulites polymicrobiennes (ou synergistiques)

Ces cellulites sont des infections des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux pouvant s'étendre aux aponévroses (fasciites) et secondairement aux muscles (myosites). Il s'agit d'infections mixtes à germes anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*…) et aérobies (*Staphylococcus*, bacilles à Gram négatif). Comme la myonécrose anaérobie ou la fasciite streptococcique, elles ont une évolution rapide et nécrosante, mais l'incubation est souvent plus longue (3 à 14 jours). L'approche thérapeutique est proche de celle de la gangrène gazeuse avec deux nuances : l'antibiothérapie doit avoir un spectre large pour prendre en compte la multiplicité des germes et l'oxygénothérapie hyperbare est d'intérêt très discuté.

Deux formes topographiques méritent d'être signalées :

– **cellulites périnéales** (gangrène de Fournier) : de circonstances étiologiques multiples, ces cellulites se caractérisent par un œdème scrotal douloureux, une tuméfaction périnéale, une extension rapide nécrosante aux différents fascias ;

– **cellulites cervicofaciales :** elles font suite le plus souvent à un abcès dentaire ou une extraction dentaire (molaires inférieures surtout), parfois à une infection pharyngée (abcès amygdalien). Elles impliquent quasi constamment des anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*) parfois associés à des aérobies (streptocoques). Ces

cellulites sont particulièrement graves en cas de propagation médiastinale (à rechercher systématiquement par tomodensitométrie).

Infections intra-abdominales

La majeure partie des infections intra-abdominales sont provoquées par des germes provenant du tube digestif. Ce sont donc souvent des infections mixtes, où interviennent des bactéries aérobies et des bactéries anaérobies : *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*. Le traitement curatif des infections intra-abdominales, de même que l'antibioprophylaxie en chirurgie digestive sous-mésocolique, doivent prendre impérativement en compte les anaérobies.

Les infections intra-abdominales à anaérobies peuvent revêtir trois formes cliniques principales : les péritonites, les abcès viscéraux, les infections biliaires. Les péritonites localisées ou généralisées peuvent être spontanées (appendicite, sigmoïdite, cancer colique, infarctus intestinal), post-traumatiques, ou postopératoires. *Bacteroides fragilis* est l'espèce le plus fréquemment isolée localement et en cas de bactériémie compliquant ces infections. Les abcès du foie à pyogènes, consécutifs à une infection du tube digestif propagée par la veine porte, comportent dans plus de la moitié des cas au moins un anaérobie. Les anaérobies sont rarement en cause dans les infections biliaires. Des anaérobies sont retrouvés dans 10 à 20 % des cholécystites aiguës, principalement dans les formes gangréneuses. Ces cholécystites gangréneuses ont souvent une présentation clinique bâtarde. Radiologiquement, la présence de gaz au niveau de la vésicule est évocatrice. *Clostridium perfringens* est le germe le plus souvent retrouvé.

Infections gynécologiques

L'infection à *Clostridium perfringens*, complication d'un avortement clandestin, avec gangrène utérine, hémolyse et septicémie dramatique, est devenue exceptionnelle. Cependant, la présence physiologique au niveau vaginal de nombreux anaérobies explique leur présence dans deux tiers des infections gynécologiques hautes non transmises sexuellement : infections sur stérilet, sur néoplasie, infections après avortement ou césarienne, infections postopératoires. Une thrombophlébite suppurée pelvienne peut compliquer ces infections et conduire à des emboles pulmonaires septiques répétés.

Les anaérobies participent également aux infections sexuellement transmises : vaginose bactérienne (*Gardnerella vaginalis* et anaérobies), salpingites (polymicrobiennes dans environ 60 % des cas).

Infections pleuropulmonaires

Les infections pleuropulmonaires à anaérobies ont des caractéristiques particulières. Elles résultent habituellement de l'aspiration du contenu oropharyngé à l'occasion de troubles neurologiques (troubles de la déglutition et/ou de conscience du sujet âgé ou alcoolique). Les germes en cause, souvent multiples, sont ceux retrouvés au niveau de la cavité buccale ou d'une infection gingivodentaire : *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*. L'installation du tableau clinique est souvent progressive, sur plusieurs jours. Le caractère nécrotique (pneumopathie nécrosante) et abcédé (abcès pulmonaire, empyème) des lésions est orientant. L'odeur fétide est très évocatrice mais parfois tardive.

Abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux

Des anaérobies (*Peptostreptococcus* et autres anaérobies) sont en cause dans près de 85 % des abcès cérébraux, associés entre eux et avec des aérobies. Les foyers d'origine sont sinusiens, otomastoïdiens, dentaires ou bronchopulmonaires.

Actinomycoses

Les *Actinomyces* sont des bactéries très polymorphes avec des aspects filamenteux les faisant confondre avec des champignons. L'agrégation de ces filaments aboutit macroscopiquement à des grains jaunes, qui sans être constants ou pathognomoniques, sont très évocateurs d'actinomycoses. Leur évolution subaiguë ou chronique est trompeuse, orientant souvent vers une infection à mycobactéries ou une néoplasie. Leur caractère de saprophytes des muqueuses buccale, digestive et génitale féminines explique les localisations viscérales observées. La localisation cervicofaciale à point de départ buccodentaire prend souvent l'aspect d'un abcès sous-mandibulaire, avec une évolution lente vers la fistulisation. Les actinomycoses pulmonaires avec extension par contiguïté aux autres structures thoraciques sont liées à une pénétration à partir des voies aérodigestives (fausses routes, fistules). Les actinomycoses abdominopelviennes concernent en particulier la région iléocæcale (sémiologie mimant une tuberculose ou une néoplasie) et l'appareil génital (dispositif intra-utérin souvent en cause). Les *Actinomyces* peuvent par ailleurs être associés à d'autres anaérobies de la cavité buccale dans des infections plurimicrobiennes (abcès du cerveau, suppuration après morsure, abcès du poumon …). La culture étant difficile (lenteur, milieux anaérobies enrichis), les aspects macroscopique et histologique contribuent au diagnostic. Un geste chirurgical et un traitement antibiotique prolongé (2 à 12 mois) sont nécessaires pour limiter les récidives.

Points essentiels

✔ Les infections à anaérobies sont une urgence médicochirurgicale.
✔ L'infection à anaérobies doit être évoquée devant toute infection comportant une situation d'ischémie tissulaire, une plaie cutanée, une effraction de muqueuse, une production de gaz ou une odeur nauséabonde.
✔ Les infections polymicrobiennes et mixtes (aérobies-anaérobies) sont fréquentes.
✔ La bactériologie est difficile et nécessite des précautions (sensibilité à l'oxygène).
✔ L'imagerie actuelle (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) facilite le diagnostic d'extension.
✔ L'acte chirurgical ne doit pas être retardé ni trop timoré.
✔ En cas de risque de cellulite, les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités.
✔ Les nitro-imidazolés (métronidazole, ornidazole) sont des antianaérobies très actifs en préventif et en curatif, mais insuffisants en cas d'aérobies associées.
✔ En dehors des Clostridium et Peptostreptococcus, beaucoup d'anaérobies sont actuellement résistants à la pénicilline G ou à l'amoxicilline par production de bêtalactamase.

Jacques Reynes : Professeur des Universités, praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier universitaire Gui-de-Chauliac, 2, avenue Émile-Bertin-Sans, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Reynes. Infections à anaérobies.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1060, 1999, 3 p

Infections à corynébactéries. Diphtérie et autres infections à bactéries corynéformes

O Patey, S Dellion

Maladie ancienne et très classique, la diphtérie a partout régressé là où la vaccination a été bien effectuée et maintenue dans de bonnes conditions.

L'actualité récente illustre parfaitement la nécessité du maintien d'un respect du calendrier vaccinal. La circulation de la bactérie responsable est source de reprise de ce type d'infection lorsque la population cible est mal ou non protégée.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Les infections à corynébactéries se sont longtemps résumées à la diphtérie, maladie infectieuse épidémique [6]. La généralisation de la vaccination antidiphtérique dans de nombreux pays du monde s'est accompagnée d'une diminution, voire d'une disparition de cette maladie. Parallèlement, le développement des techniques diagnostiques et l'augmentation des techniques invasives et du nombre de patients immunodéprimés ont permis l'émergence de nouvelles infections à corynébactéries. Enfin, le développement de la biologie moléculaire a conduit à des reclassifications des bactéries corynéformes [3].

Diphtérie

Aspects épidémiologiques

Le risque de diphtérie existe-il encore aujourd'hui ?

La diphtérie est une maladie infectieuse contagieuse liée à un bacille à Gram positif. Cette bactérie a un double pouvoir pathogène, lié à la bactérie elle-même et à la production d'une toxine, produit d'un gène acquis à partir d'une lysogénisation par le phage lambda. Ceci expliquera les signes cliniques de la maladie. L'homme représente le seul réservoir bactérien (transmission aérienne par les goulettes de Flügge). La transmission indirecte, à partir d'objets ou d'aliments, est beaucoup plus rare. Elle est connue depuis des siècles et évolue par cycles séparés d'une centaine d'années [6].

Quelle est l'épidémiologie actuelle de la diphtérie ?

Trois grandes situations sont observées à travers le monde [2].

Tableau I. – Localisations des épidémies et endémies les plus récentes [2, 6].

Nouveaux États indépendants de l'ex-URSS (surtout la Russie et l'Ukraine)	*1991*
Algérie	*1993-1996*
Thaïlande	*1994*
Nigeria	*1996*
Madagascar	*1996*
États-Unis (northern planis indian community)	*1996*
Inde	
Népal, Laos, Indonésie	*1995*
Brésil, Équateur	*1996*

La diphtérie a disparu de la plupart des pays développés sous sa forme endémoépidémique. Il persiste cependant régulièrement des cas d'importation dans ces pays, soit à partir de régions où il existe une poussée épidémique (c'est le cas des pays d'Europe de l'Est et de l'épidémie dans l'ex-URSS depuis 1991), soit à partir de zones d'endémie, souvent liées aux relations avec d'ex-colonies (Grande-Bretagne et Inde).

À partir de ces cas, peuvent survenir de petites poussées épidémiques de quelques cas, comme cela a été observé en Grande-Bretagne.

Certains pays sont soumis à des poussées épidémiques relevant toujours des même mécanismes : baisse de la couverture vaccinale, mouvements de populations, destruction sociopolitique, économique et sanitaire à la suite de guerres ou de changements politiques brutaux. Les deux exemples les plus récents sont ceux de l'Algérie, avec plus de 1 000 cas entre 1993 et 1995, et des nouveaux états indépendants de l'ex-URSS, avec plus de 50 000 cas en 1995, principalement en Russie et en Ukraine.

Les autres épidémies sont rapportées dans le *tableau I*.

Malgré la généralisation de la vaccination grâce aux programmes élargis de vaccination de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), **la diphtérie persiste à l'état endémique dans certains pays**, notamment dans le Sud-Est asiatique, comme en Inde.

Aspects cliniques [5]

Quand doit-on penser à une diphtérie ?

■ *Angine diphtérique*

Après une courte **incubation** de 1 à 4 jours, apparaît la classique angine diphtérique, peu fébrile. Les amygdales sont recouvertes de fausses membranes blanchâtres ou grises, voire jaunâtres, adhérant à la muqueuse, pouvant s'étendre au niveau de l'ensemble de l'arbre respiratoire, vers la luette et le nasopharynx, mais surtout vers le larynx et la trachée, avec un risque d'obstruction (croup ou laryngite diphtérique) des voies aériennes imposant une libération en urgence (trachéotomie ou intubation trachéale si elle est possible).

Le croup associe, dans un premier temps, une dysphonie avec toux et voix rauque, puis la voix s'éteint avec persistance de la raucité de la toux, puis extinction de la voix et de la toux s'accompagnant d'une dyspnée qui devient permanente. Cette dyspnée associe cornage et tirage, puis accès de suffocation.

À l'angine s'associent des adénopathies sous-angulomaxillaires et un coryza avec jetage mucopurulent.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, contrairement à la mononucléose infectieuse (MNI), principal diagnostic différentiel, où il existe un syndrome mononucléosique. Le MNI-test et la recherche d'anticorps de type IgM anti-VCA (*viral capsid antigen*) sont alors positifs.

■ *Angine diphtérique maligne*

L'infection peut être d'emblée gravissime. C'est l'angine diphtérique maligne ou hypertoxique, qui associe des signes locaux de gravité (extension rapide des fausses membranes, haleine fétide, muqueuse œdématiée et hémorragique, volumineuses adénopathies cervicales avec périadénites responsables du cou proconsulaire), généraux (fièvre élevée, prostration, pâleur) et toxiniques (cardiaques et nerveux).

■ *Manifestations toxiniques*

Les manifestations toxiniques inconstantes font la gravité de la maladie. La toxine qui peut se fixer aux cellules de presque tous les organes, atteint principalement le cœur et les nerfs.

© Elsevier, Paris

L'**atteinte myocardique** est précoce, dès le huitième ou dixième jour de la maladie. Les signes cliniques sont inconstants (tachycardie ou bradycardie, extrasystoles, syncopes, insuffisance cardiaque) et souvent annoncés par un reflux nasal. Le diagnostic est alors morphologique (électrocardiogramme [ECG] et échocardiographie) et impose une surveillance électrocardioscopique en milieu spécialisé pour dépister d'éventuelles complications (troubles de conduction nécessitant un appareillage). Des débuts tardifs sont plus rares (troisième semaine) et des séquelles tardives, voire définitives, sont possibles.

Les **paralysies** sont plus tardives, survenant après plusieurs semaines, vers le cinquantième jour, dans le cadre d'un syndrome malin tardif de Grenet et Mézard. Il s'agit de paralysies oculomotrices, vélopalatines, les plus fréquentes et précoces. Elles associent une pseudopresbytie, des troubles de la phonation (nasonnement de la voix) et de la déglutition (reflux de liquides par le nez, fausses routes alimentaires) ; le voile du palais est immobile, avec une abolition du réflexe nauséeux.

Le risque vital est majeur lorsqu'il y a une extension aux muscles du larynx et aux muscles respiratoires, imposant une surveillance en milieu de réanimation.

Les membres et les autres nerfs crâniens peuvent également être touchés, réalisant un tableau de polyradiculonévrite bilatérale et symétrique évoluant pour leur propre compte.

Des atteintes précoces, dès le vingtième jour, sont possibles.

Évolution

Elle dépend de la rapidité de prise en charge et est fonction de l'extension des fausses membranes vers le larynx et des manifestations toxiniques. La mortalité, autrefois très élevée, atteignait encore de 3 à 23 % durant l'épidémie de l'ex-URSS, selon les républiques concernées.

Formes cliniques

À côté de l'angine diphtérique, d'autres localisations non toxiniques de la maladie sont possibles. Les **atteintes cutanées**, portes d'entrée fréquentes dans les pays en développement : dans leur forme typique, il s'agit d'ulcérations recouvertes de fausses membranes. Les lésions sont souvent plurimicrobiennes : association streptocoque bêtahémolytique du groupe A et/ou staphylocoque doré. Des manifestations toxiniques associées sont possibles. Elles se rencontrent dans les pays développés, dans les populations à bas niveau d'hygiène (sans domicile fixe, alcooliques, cirrhotiques).

Des atteintes plus anecdotiques ont été décrites : **otites, conjonctivites, vulvovaginites** *(tableau I)*.

Démarche diagnostique

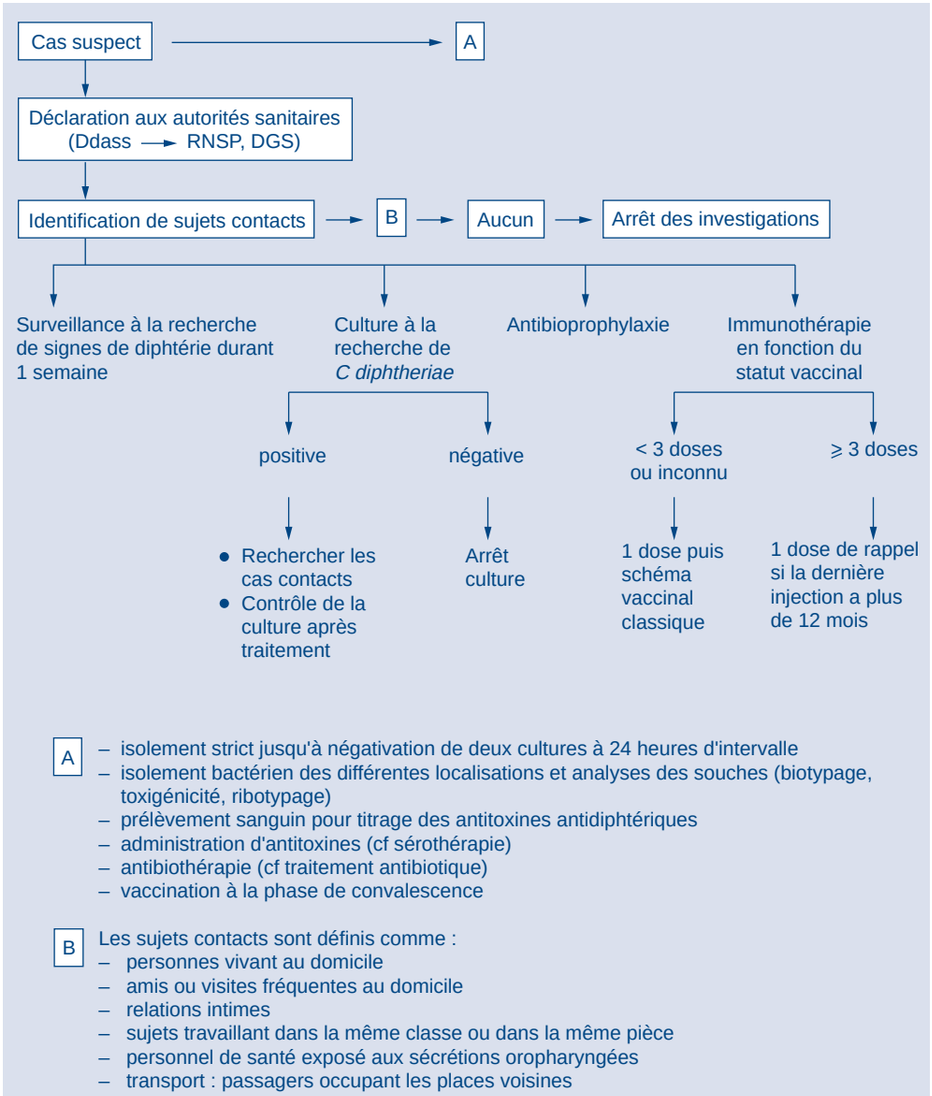
La diphtérie est une urgence diagnostique et thérapeutique [1].

Toute suspicion de diphtérie impose un diagnostic de certitude et un traitement rapide : il s'agit d'une **maladie à déclaration obligatoire**. La démarche pratique impose *(fig 1)* :

– un prélèvement adéquat ;

– dès l'identification, la recherche du pouvoir toxinogène de la souche ;

– la déclaration au niveau de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass).



1 *Conduite à tenir en cas de diphtérie. Ddass : Direction départementale de l'action sanitaire et sociale ; RNSP : Réseau national de santé publique ; DGS : Direction générale de la santé ; C diphtheriae : Corynebacterium diphtheriae.*

La transmission des informations au laboratoire pour la recherche spécifique du bacille diphtérique est indispensable.

L'**isolement** s'effectue à partir d'écouvillons de prélèvements rhinopharyngés sur un milieu spécifique, le milieu de Tinsdale, qui permet un repérage des colonies suspectes noires entourées d'un halo brun. L'examen direct permet d'identifier des bacilles fins groupés en V ou palissade à Gram positif, et l'identification se fait par culture sur milieu de Loeffler et galerie APICoryné® (bioMérieux). Trois biotypes sont ainsi individualisés : mitis, gravis et belfanti *(tableau II)*. Des prélèvements identiques seront effectués selon le site de l'infection (peau...).

Tableau II. – Répartition des biotypes des souches de* Corynebacterium diphtheriae *non toxinogènes isolées en France entre 1987 et 1998.

Mitis	*45*
Belfanti	*27*
Gravis	*13*

L'**envoi immédiat** de la souche au centre national de référence (Institut Pasteur) est indispensable pour la détection du gène de la toxine, par PCR (*polymerase chain reaction*), en quelques heures. Cette technique d'amplification génétique est la technique actuelle de référence, reléguant au second plan le classique test d'immunoprécipitation d'Elek.

L'**antibiogramme** sera systématique, car si toutes les souches sont sensibles in vitro à la pénicilline, il existe quelques souches résistantes aux céphalosporines orales de troisième génération, à l'érythromycine, à la rifampicine et aux cyclines.

Un **prélèvement sérologique** permettra de titrer les anticorps spécifiques.

Des **techniques de biologie moléculaire** (ribotype utilisant des enzymes de restriction pour fragmenter le génome bactérien) permettront de comparer les souches d'un même pays entre elles et d'un pays à l'autre, dans un but épidémiologique.

Pièges à connaître
✔ Les angines à fausses membranes, en France, sont dues au virus d'Epstein-Barr (MNI)... mais ne pas oublier la diphtérie.
✔ La diphtérie se présente habituellement comme une angine à fausses membranes. Elle peut s'exprimer par une angine érythémateuse : importance de l'interrogatoire (voyage récent en zone à risque, absence de vaccination).
✔ En France, circulent des souches dépourvues du gène de la toxine, mais parfois responsables d'angines à fausses membranes. L'isolement de* Corynebacterium diphtheriae *doit alors imposer :
– l'isolement du patient et son traitement ;
– la recherche en urgence du gène de la toxine.

Urgence thérapeutique

Le traitement de la diphtérie est une urgence médicale [1].

Il concerne à la fois le patient atteint, mais également les sujets contacts de l'entourage, afin de rompre la chaîne épidémiologique. Il est double, vis-à-vis de la bactérie par les antibiotiques et vis-à-vis de la toxine par les anticorps spécifiques.

Le patient doit avant tout être **isolé** (isolement respiratoire^{+++}).

Le **traitement antibiotique** est immédiatement débuté, après la réalisation des prélèvements microbiologiques. Il repose sur la pénicilline, en l'absence de contre-indication : pénicilline G intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) (3 MU chez l'adulte et 50 000 à 100 000 U/kg/j chez l'enfant), ou pénicilline A (amoxicilline 3 g/j chez l'adulte, 50 mg/kg/j chez l'enfant). L'activité des céphalosporines de troisième génération injectables est constante (céfotaxime, ceftriaxone), mais les formes orales doivent être proscrites en raison de leur efficacité très inconstante. En cas d'allergie aux bêtalactamines, l'érythromycine doit être employée (50 mg/kg/j chez l'enfant, 2 à 3 g/j chez l'adulte), en s'assurant bien de la sensibilité in vitro de la souche. Le traitement sera de 14 jours et un contrôle microbiologique est indispensable avant l'arrêt du traitement (négativation du prélèvement de gorge).

Une **sérothérapie antitoxinique spécifique** est administrée parallèlement, en urgence, pour neutraliser la toxine diphtérique. Les posologies varient de 20 000 à 100 000 U selon la gravité de la maladie. Elle est injectée en une seule fois (sous-cutanée, IM ou IV) après un test de tolérance (technique de Besredka), en raison du risque d'anaphylaxie (origine équine du sérum).

Une **revaccination** sera systématique au décours de la maladie car il s'agit d'une infection peu immunisante.

Les **sujets contacts** doivent bénéficier d'un prélèvement pharyngé systématique, à la recherche de bacille diphtérique, et être traités par antibiotique, en s'assurant de la négativation des prélèvements de gorge, et revaccinés si nécessaire *(fig 1)*.

Ce traitement spécifique antidiphtérique sera toujours associé à un **traitement symptomatique**, adapté à la gravité de l'infection (réanimation avec trachéotomie). Une surveillance stricte clinique, biologique et électrocardiographique (ECG répétés, électrocardioscope) est indispensable pour dépister les complications toxiniques.

Traitement préventif

Il repose sur la vaccination antitoxinique spécifique, très efficace et génératrice de peu d'effets secondaires. Elle est obligatoire avant l'âge de 6 ans et couplée à d'autres antigènes, le plus souvent tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae*. Après trois injections à 1 mois d'intervalle, il y a un rappel à 1 an, à 6 ans, à 11 ans et entre 16 et 18 ans.

Il n'y a pas de rappel obligatoire chez l'adulte (avec le vaccin dosé avec dix fois moins d'antigènes que pour l'enfant), en dehors du personnel médical. Il n'est pas encore recommandé tous les 10 ans comme le vaccin antitétanique dans la population générale, mais uniquement pour les gens se rendant en zones d'endémie, encore fréquentes et méconnues (pays en voie de développement, nouveaux États indépendants de l'ex-URSS).

La couverture vaccinale des adultes est mauvaise en France. Une étude récente réalisée dans trois centres hospitaliers révèle que, comme dans beaucoup de pays développés, seule la moitié de adultes a un titre protecteur d'anticorps spécifiques. Une surveillance régulière avec revaccination s'impose donc [7].

À côté de *C diphtheriae*, il existe deux autres espèces proches : *C ulcerans* et *C pseudotuberculosis*, d'écologie principalement animale. Elles peuvent être porteuses de gène de la toxine et transmises accidentellement de l'animal à l'homme. Des infections liées à ces bactéries sont ponctuellement rapportées à travers le monde (États-Unis, Grande-Bretagne, France [données personnelles]).

Infections à C diphtheriae non toxinogènes

Malgré la généralisation de la vaccination antidiphtérique, qui n'est d'ailleurs dirigée que contre la toxine diphtérique, les souches de *C diphtheriae* continuent de circuler à travers le monde [6]. En France, aucun cas de diphtérie n'a été notifié depuis 10 ans. Cependant, chaque année, ce type de souches continue à être isolé de sites très variés : peau, gorge, nez, prélèvements respiratoires bas, hémocultures *(tableau III)* [4]. C'est ainsi que près de 40 cas de septicémies ont été colligés depuis 10 ans. Les souches peuvent être responsables d'angines à fausses membranes, évoquant une diphtérie. C'est pourquoi, pour des raisons épidémiologiques et de santé publique, il est urgent de rechercher le gène de la toxine. Ces infections surviennent sur des terrains particuliers : adultes d'âge mur (40 à 60 ans), avec souvent une hygiène précaire, sans domicile fixe, alcooliques et cirrhotiques.

La découverte de cette bactérie est souvent fortuite au niveau des prélèvements pathologiques et elle doit être considérée comme pathogène.

L'isolement et l'identification de la souche sont identiques à ceux des souches toxinogènes, et la recherche du gène de la toxine par PCR systématique. Le traitement antibiotique est similaire, les doses adaptées à l'infection causale. De fortes doses de pénicilline, associées à un aminoside, seront de règle dans le cas d'endocardite. L'érythromycine sera remplacée dans ces circonstances par un glycopeptide (vancomycine ou teicoplanine). La durée sera fonction du site de l'infection (10 jours pour une angine, 6 semaines pour une endocardite simple).

Tableau III. – Répartition par site d'isolement des souches de* Corynebacterium diphtheriae *non toxinogènes isolées en France entre 1987 et 1998.

Peau	*10*
Voies aériennes supérieures	*10*
Voies aériennes inférieures	*19*
Gorge	*8*
Hémocultures	*31*
Liquides ostéoarticulaires	*7*
Autres	*4*

Infections liées aux autres bactéries corynéformes

Existe-t-il un intérêt à identifier une corynébactérie ?

Les corynébactéries ont longtemps été considérées comme des contaminants des prélèvements microbiologiques. Notre attitude à leur égard doit changer : il faut les considérer certes comme commensaux de la peau et des muqueuses, mais aussi comme des opportunistes potentiels chez les patients hospitalisés. D'une part, *C diphtheriae*, réputée être le seul pathogène, classiquement isolée de prélèvement de gorge dans la diphtérie, est responsable d'infections systémiques variées, mais encore de nombreuses autres espèces de corynébactéries se rencontrent en pathologie humaine *(tableau IV)*. Les corynébactéries sont naturellement résistantes à l'aztréonam et à la fosfomycine. Leur sensibilité aux antibiotiques est très variable d'une espèce à l'autre, et est caractérisée par une multirésistance habituelle.

Les localisations les plus graves non spécifiques sont septicémiques, avec fréquence des endocardites associées et des complications de la neurochirurgie. Certaines espèces ont un tropisme particulier [3].

Corynebacterium urealyticum

Elle est essentiellement isolée d'**infections urinaires basses** chez des patients porteurs d'uropathies malformatives, âgés, immunodéprimés, avec des urines alcalines. Les bêtalactamines et les aminosides sont inactifs. Le traitement repose habituellement sur les glycopeptides et les fluoroquinolones.

Arcanobacterium haemolyticum

Elle est responsable de **pharyngites** et d'**angines** chez l'adulte jeune (jusqu'à 2 % chez des sujets de 15 à 25 ans).

Tableau IV. – Taxonomie des corynébactéries [3].

Corynébactéries fermentatives et non lipophiliques
C diphtheriae : *– C diphtheriae mitis, gravis, belfanti* *– C ulcerans* *– C pseudotuberculosis* *C xerosis* *C striatum* *C minutissimum* *C amycolatum* *C glucuronolyticum* *C argentoratense* *C matruchotii*
Corynébactéries non fermentatives non lipophiliques
C afermentans *C pseudodiphtericum* *C propinquum*
Corynébactéries lipophiliques
C jeikeium *C urealyticum* *C accolens* *C macginleyi* *C groupe F1 et G du CDC* *Turicella* *Arthrobacter* *Brevibacterium* *Dermabacter* *Propionibacterium* *Rothia* *Exiguobacterium* *Aureobacterium* *Arcanobacterium* *Actinomyces* *Oerskovia* *Cellulomonas* *Sanguibacter* *Microbacterium*

CDC : Center for Disease Control.

Des échecs thérapeutiques par la pénicilline sont observés par phénomène de tolérance. Macrolides, cyclines, fluoroquinolones et glycopeptides sont efficaces.

Corynebacterium pseudodiphtericum

Pathogène de la cavité buccale, elle est surtout responsable de **pathologies respiratoires** (bronchites, pneumonies). Elle est habituellement sensible aux antibiotiques (pénicilline, aminosides).

Corynebacterium xerosis

Elle est isolée d'**infections** superficielles et profondes **postopératoires**.

Corynebacterium striatum

Elle est habituellement isolée d'**infections sur matériel étranger**. Elle reste sensible aux bêtalactamines et aux glycopeptides, mais résistantes aux macrolides, aux cyclines et aux fluoroquinolones.

Corynebacterium minutissimum

C'est un hôte habituel de la peau et qui est mis en cause dans l'**érythrasma**, pathologie dermatologique particulière.

Turicella

Récemment individualisée, *Turicella otitidis* est responsable d'**otites** chez l'homme. Si les pénicillines sont actives, l'efficacité des macrolides est inconstante.

Conclusion

Les infections à bactéries corynéformes sont responsables de nombreuses pathologies méconnues jusqu'à récemment. La diphtérie, principale manifestation pathologique de ces bactéries, a laissé la place aux *Corynebacterium* non *diphtheriae*, saprophytes de nombreux sites de l'organisme humain et responsables d'infections opportunistes. La découverte d'un bacille à Gram positif ne doit plus être considérée comme une « souillure », mais interprétée en fonction du contexte clinique et traitée comme tel.

Remerciements : M Kiredjian et F Bimet, laboratoire des identifications bactériennes, Centre national de référence, Institut Pasteur.

Renseignements pratiques

✔ Sérum antidiphtérique (IgG spécifiques d'origine équine) disponible auprès de Pasteur Mérieux Connaught. Tél : 04 72 80 40 00 ; fax : 04 72 80 44 00.

✔ Centre national de référence de la diphtérie (laboratoire des identifications bactériennes), Institut Pasteur, M Kiredjian, F Bimet. Tél : 01 45 68 83 36 - 01 40 61 36 75 ; fax : 01 45 68 89 53.

✔ Banque OMS des ribotypes de* C diphtheriae*. Centre national de référence, unité des entérobactéries, Institut Pasteur, PAD Grimont. Tél : 01 45 68 83 44 ; fax : 01 45 68 88 37.

✔ Épidémiologie clinique de la diphtérie. Unité des maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges, O Patey, S Dellion. Tél : 01 43 86 21 72 - 01 43 86 21 61 ; fax : 01 43 86 22 98 - 01 43 86 24 56.

✔ Unité maladies infectieuses du Réseau national de santé publique (RNSP), hôpital Saint-Maurice, J Desenclos. Tél : 01 41 79 67 20 ; fax : 01 41 79 67 69.

✔ Direction générale de la santé, sous-direction de la veille sanitaire, bureau des maladies transmissibles. Tél : 01 40 56 45 40 ; fax : 01 40 56 50 56.

Olivier Patey : Praticien hospitalier.
Sophie Dellion : Chef de clinique-assistant.
Service des maladies infectieuses, 40, allée de la Source, 94195 Villeneuve-Saint-Georges cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : O Patey et S Dellion. Infections à corynébactéries. Diphtérie et autres infections à bactéries corynéformes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1070, 1999, 4 p

Références

[1] Baron S, Bimet F, Lequellec Nathan M, Patey O, Ribierre I, Vachon F. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. *Bull Epidemiol Hebd* 1998 ; 23 : 97-101

[2] Eurosurveillance. 1997 ; 8-9 : 59-68

[3] Funke G, Von Graevenitz A, Claridge JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 125-159

[4] Groupe d'étude sur les infections à *Corynebacterium diphtheriae*. Situation de *C diphtheriae* en France (1987-1995). *Bull Epidemiol Hebd* 1996 ; 17 : 78-79

[5] Mouton Y, Bissagnene E, Deboscker Y. Diphthérie. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-P-10, 1986

[6] Patey O, Dellion S, Halioua B. Diphtérie et infection à *Corynebacterium diphtheriae* en 1995. *Lettre Infectiol* 1996 ; 17 : 539-548

[7] Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A et al. Immunité antidiphtérique de la population française adulte d'après une enquête multicentrique. *Bull Epidemiol Hebd* 1995 ; 15 : 65-66

Infections à mycobactéries : tuberculose, mycobactéries atypiques

F Bani-Sadr, C Perronne

Si la tuberculose reste une maladie parmi les plus répandues dans le monde, il faut insister sur son extension encore accrue en raison de l'épidémie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le nombre croissant de malades immunodéprimés a favorisé l'accroissement du nombre des infections à mycobactéries atypiques.

© Elsevier, Paris.

Tuberculose

Bactériologie

La tuberculose humaine est essentiellement due à *Mycobacterium tuberculosis*, dont le seul réservoir est l'homme, et dans de rares cas à *M bovis* et *M africanum*. Il s'agit de bactéries aérobies, acido-alcoolo-résistantes (BAAR) à la coloration de Ziehl-Neelsen, à croissance lente (2 à 8 semaines) et à développement intra- et extramacrophagique. Un examen direct est pratiqué sur tout prélèvement, après coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine (fluorescente). Il nécessite plus de 5 000 bactéries/mL pour être positif. La mise en culture se fait soit sur milieu solide de Löwenstein, où la croissance bactérienne est détectable en 2 à 6 semaines, soit sur milieu Bactec, où elle est plus rapide, en moyenne dès la fin de la première semaine, par mesure du CO_2 radioactif dégagé. Cette dernière technique est plus coûteuse et peu écologique par la pollution radioactive qu'elle entraîne. La technique de l'amplification génique (PCR [*polymerase chain reaction*]) permet un résultat rapide, en moins de 2 à 3 jours. Elle est plus sensible que l'examen direct puisqu'elle permet la détection de un à dix génomes du bacille, mais moins sensible que la culture. Sa bonne spécificité permet de faire un diagnostic différentiel entre les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres espèces, si l'examen direct est positif. Pour le suivi des patients, elle ne présente pas d'intérêt, car elle ne permet pas de distinguer les bactéries vivantes des mortes. Le diagnostic bactériologique est pratiqué sur tous les liquides de sécrétion et les prélèvements biopsiques. Les hémocultures sont rarement positives et ne doivent pas être demandées systématiquement. Elles n'ont d'intérêt qu'en cas de suspicion de miliaire tuberculeuse et chez les patients à un stade avancé d'immunodépression. Il n'existe pas de diagnostic sérologique validé.

Épidémiologie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 1,7 milliard de personnes, soit le tiers de la population mondiale, sont infectées par *M tuberculosis*, avec pour conséquence une incidence annuelle de la tuberculose-maladie de 7,3 millions de cas par an et une mortalité de 3,3 millions en 1995. L'épidémie du sida a majoré l'incidence et la mortalité liées à la tuberculose, celle-ci constituant le plus souvent la principale infection opportuniste dans les pays pauvres. Dans les pays riches, l'incidence de la tuberculose a connu une décroissance régulière jusque dans le milieu des années 1980. Les États-Unis ont été les premiers à observer une augmentation de l'incidence de la maladie, la survenue d'épidémies, notamment nosocomiales, et l'augmentation de la fréquence d'isolement de bacilles tuberculeux multirésistants. Cet accroissement a été attribué principalement à l'épidémie de sida, mais aussi à la précarité, la toxicomanie, la sous-médicalisation et à l'abandon des programmes de surveillance et de contrôle de la tuberculose. En France métropolitaine, après une stabilisation, puis une augmentation entre 1985 et 1992 du taux d'incidence, celui-ci a diminué de 16,9 à 14,9 cas pour 100 000 habitants entre 1993 et 1995. Cette décroissance moyenne annuelle de -6 % sur 3 ans rejoint actuellement le taux de décroissance observé jusqu'en 1989. En 1996, le plus bas taux d'incidence a été observé (13,2 cas pour 100 000 habitants). Les personnes de plus de 75 ans sont les plus touchées. La proportion de sujets co-infectés par le VIH et la tuberculose est estimée entre 5,7 et 10 %.

Pathogénie

Après pénétration dans le parenchyme pulmonaire, le bacille tuberculeux est phagocyté par les macrophages. Quelques bacilles pénètrent dans le ganglion satellite, créant le complexe gangliopulmonaire de la primo-infection tuberculeuse. Dans 90 % des cas chez les sujets immunocompétents, la lésion primaire évolue vers la nécrose caséeuse, puis vers la calcification et la mort de la grande majorité des bacilles tuberculeux. Quelques bacilles vivants quiescents peuvent persister et parfois se disséminer par voie hématogène et/ou lymphatique et être, à l'occasion d'une baisse de l'immunité, à l'origine d'une tuberculose-maladie, avec un risque estimé à 10 % sur toute la vie. Dans la moitié des cas (5 %), la primo-infection évolue d'emblée vers la tuberculose-maladie, avec un risque maximal dans les 2 ans suivant l'infection. Chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ce risque s'élève à 30 %.

Diagnostic de la tuberculose-maladie

Le début de la tuberculose-maladie est le plus souvent subaigu, avec des signes généraux presque toujours présents : une asthénie, une fébricule, des sueurs nocturnes et un amaigrissement. Les symptômes varient selon la localisation. Ils sont le plus souvent peu spécifiques. Lors de la tuberculose pulmonaire, une toux prolongée, souvent productive, est fréquente. La radiographie de thorax est habituellement contributive. Il s'agit le plus souvent d'opacités infiltratives et nodulaires, parfois excavées, siégeant préférentiellement dans les lobes supérieurs. L'existence de cavernes est le plus souvent associée à une positivité de l'examen direct des expectorations. Plus rarement, des adénopathies hilaires ou un syndrome interstitiel réalisant l'aspect de miliaire tuberculeuse sont observés. Chez l'immunodéprimé profond porteur d'une tuberculose bacillifère, la radiographie thoracique peut être normale, du fait de l'absence de réaction granulomateuse. L'examen direct de l'expectoration spontanée, collectée au réveil à jeun, constitue le meilleur examen pour déceler une tuberculose pulmonaire bacillifère. Chez les patients ne pouvant produire une expectoration, des tubages gastriques

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Antituberculeux de première ligne.

	Posologie	*Effets secondaires*	*Interaction médicamenteuse*	*Contre-indication*	*Surveillance*
Isoniazide *Rimifon®* *cp à 50 et 150 mg*	*4 mg/kg/j per os-IM-IV*	*- Hépatite* *- Polynévrite* *- Accidents neuropsychiques* *- Algodystrophie*	*Non*		*ASAT, ALAT*
Rifampicine *Rifadine®* *Rimactan®* *cp à 300 mg*	*10 mg/kg/j per os-IV*	*- Augmentation de l'hépatotoxicité liée à l'isoniazide* *- Allergie*	*Inactivation par induction enzymatique hépatique :* *- œstroprogestatifs* *- antivitamine K* *- méthadone* *- sulfamides hypoglycémiants* *- fluconazole*		*ASAT, ALAT*
Pyrazinamide *Pirilène®* *cp à 500 mg*	*20 mg/kg/j per os*	*Hépatite toxique avec risque d'hépatite fluminante* *- Allergie* *- Élévation de l'uricémie*	*Non*	*Femme enceinte*	*ASAT, ALAT*
Éthambutol *Myambutol®* *cp à 400 mg* *Dexambutol®* *cp à 250 et 500 mg*	*15 mg/kg/j per os-IM-IV*	*Névrite optique avec trouble de la vision des couleurs*	*Non*	*Enfant*	*Examen ophtalmologique*

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse.

réalisés au réveil, à jeun, ou une fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire seront demandés.

Dans les formes extrapulmonaires, le diagnostic est le plus souvent histologique, avec la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes centrés par une nécrose caséeuse. Ainsi, dans la tuberculose miliaire qui correspond à la dissémination hématogène du bacille, l'examen direct des expectorations est le plus souvent négatif et le diagnostic est posé généralement sur la biopsie hépatique ou médullaire. Certains aspects sémiologiques doivent faire évoquer une tuberculose :

– épanchement riche en protides et lymphocytaire dans les localisations séreuses de la tuberculose (pleurésie, péricardite, péritonite) ;

– réaction méningée lymphocytaire, hypoglycorachique et riche en protides, nécessitant un traitement antituberculeux en urgence au cours de la méningite tuberculeuse.

Les patients immunodéprimés, notamment VIH, ont plus souvent des tuberculoses ganglionnaires, neuroméningées et disséminées. L'atteinte extrapulmonaire est plus souvent associée à une atteinte pulmonaire par rapport aux patients non immunodéprimés.

Traitement

Le traitement doit être actif sur les bacilles intra- et extracellulaires et doit associer plusieurs antibiotiques, en raison de la sélection rapide de mutants résistants lors des monothérapies, et en raison de la nécessité d'éradiquer les bacilles intracellulaires quiescents responsables des rechutes de la maladie. La réalisation d'un antibiogramme est nécessaire pour détecter une éventuelle résistance à un ou plusieurs antibiotiques majeurs. La résistance primaire est définie par la résistance des bacilles avant tout traitement et la résistance secondaire par la sélection d'un mutant résistant en cas de traitement non correctement suivi. Une résistance primaire sera suspectée chez les patients immunodéprimés et/ou ayant été en contact avec des patients porteurs d'une tuberculose multirésistante. Une résistance secondaire sera suspectée chez les patients ayant une rechute de leur tuberculose. Parmi les antituberculeux de première ligne, trois sont bactéricides (la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide) et un est bactériostatique (l'éthambutol) *(tableau I)*.

Le traitement classique de la tuberculose pulmonaire chez le patient non immunodéprimé dure 6 mois et associe rifampicine (10 mg/kg/j), isoniazide (4 mg/kg/j) et pyrazinamide (20 mg/kg/j) en une prise par jour pendant les 2 premiers mois. On poursuit ensuite la rifampicine (10 mg/kg/j) et l'isoniazide (4 mg/kg/j) pendant les 4 mois suivants. Pour améliorer l'observance au traitement, des formes combinées peuvent être proposées : Rifater® (isoniazide 50 mg, rifampicine 120 mg, pyrazinamide 300 mg), soit un comprimé par 12 kg de poids, sans jamais dépasser six comprimés/j, et Rifinah® (isoniazide 150 mg et rifampicine 300 mg), soit un comprimé par 30 kg/j. L'éthambutol est ajouté au traitement d'attaque en cas de suspicion de résistance primaire ou secondaire, en attendant le résultat de l'antibiogramme. En cas de non-utilisation du pyrazinamide, le traitement associera l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol pendant 2 mois, puis l'isoniazide et la rifampicine pendant 7 mois.

La durée du traitement est prolongée à 9 mois chez les patients immunodéprimés et dans les tuberculoses ganglionnaires. Elle est de 12 mois dans les tuberculoses osseuses et méningées.

En cas de tuberculose résistante, le malade doit être confié à un centre spécialisé où l'on utilisera, selon les résultats de l'antibiogramme, des antituberculeux de seconde ligne : l'ofloxacine, bactériostatique, la sparfloxacine, bactéricide, l'amikacine, bactéricide, la rifabutine (mais qui présente souvent une résistance croisée avec la rifampicine), bactéricide, l'éthionamide, la cyclosérine, la capréomycine, la clofazimine et la thiocétazone. La durée minimale de traitement est de 24 mois. Il est à noter que *M bovis* présente une résistance naturelle au pyrazinamide.

Le bénéfice d'une corticothérapie initiale est démontré lors des tuberculoses méningées et péricardiques. Il est probable dans les formes graves de tuberculose pleurale, péritonéale, miliaire et hématopoïétique.

Surveillance du traitement

L'apyrexie est obtenue en 7 à 10 jours en moyenne. Les expectorations se négativent en 10 à 15 jours en moyenne. Un échec du traitement est défini par la persistance de la positivité des cultures au bout de 3 mois. Il conviendra dès lors de rechercher une résistance primaire par l'antibiogramme, une malabsorption et/ou une mauvaise observance par un dosage sérique des antituberculeux. Avant le traitement, les transaminases et la créatininémie devront être contrôlées pour adapter les posologies des antibiotiques. Une surveillance des transaminases, bihebdomadaire la première semaine, hebdomadaire pendant le premier mois et bimensuelle pendant le deuxième mois, est nécessaire. Si, pour une raison exceptionnelle, le pyrazinamide devait être prolongé au-delà de 2 mois, il faudrait poursuivre la surveillance mensuelle des transaminases. Un taux de transaminases supérieur à six fois la normale impose l'arrêt immédiat du pyrazinamide et de l'isoniazide. L'isoniazide sera represcrit ultérieurement à une posologie moindre, avec une surveillance étroite des transaminases. L'élévation de l'uricémie sous pyrazinamide permet de vérifier l'observance du traitement. Elle est exceptionnellement à l'origine de crises de goutte et ne nécessite donc pas l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant ou une surveillance particulière. En cas d'utilisation de l'éthambutol, la vision des

couleurs et le fond d'œil doivent être contrôlés en début de traitement, puis tous les 2 mois. Les interruptions de traitement ne doivent pas conduire à laisser une monothérapie qui risquerait de sélectionner un mutant résistant.

L'hospitalisation et l'isolement s'imposent pour tout patient ayant une tuberculose pulmonaire bacillifère. La levée de l'isolement se fait après une dizaine de jours, sous réserve d'une évolution favorable jugée sur la surveillance de la température, de l'état général et de la concentration des bacilles dans l'expectoration.

La tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire n° 27, auprès de la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (DDASS) du domicile du patient, pour toute tuberculose-maladie mise au traitement curatif, même en l'absence de preuve bactériologique. Elle donne droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale (affection de longue durée), qui doit être demandée à la caisse primaire d'assurance maladie. En cas de non-couverture sociale, le traitement est donné gratuitement.

Vaccination par le bacille bilié Calmette-Guérin (BCG)

Le BCG est un vaccin vivant atténué, culture de *M bovis* dont la virulence a été atténuée. Vaccination la moins efficace des vaccinations actuellement pratiquées, son intérêt demeure dans les pays dont l'endémicité de la tuberculose est forte ou moyenne. Son intérêt disparaît progressivement dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible. Le BCG ne protège pas contre l'infection, mais contre la dissémination après infection. Son effet préventif sur la tuberculose pulmonaire est très variable selon les études, mais estimé à 50 %. En revanche, il diminue de 70 à 80 % les formes graves de l'enfant (méningite et miliaire). Il a également un effet protecteur contre les adénites à mycobactéries non tuberculeuses et contre la lèpre. L'OMS recommande une dose unique de BCG à la naissance dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée. Plusieurs pays européens et les États-Unis recommandent une vaccination sélective des groupes « à risque ». En France, la vaccination est obligatoire chez les enfants de moins de 6 ans, et plus tôt en cas de prise en charge en collectivité. Elle est contre-indiquée définitivement en cas d'immunodépression et temporairement au cours des dermatoses évolutives. Deux vaccins sont disponibles :

– le Vaccin BCG Pasteur® intradermique. La dose de vaccin à injecter est de 0,1 mL (0,05 mL chez les enfants de moins de 1 an), par voie intradermique à la face externe du tiers moyen du bras gauche. Au bout de 2 à 4 semaines, une induration inflammatoire apparaît, laissant place à une cicatrice indélébile ;

– le vaccin sous forme d'une suspension pour multipunctures, commercialisé sous le nom de Monovax®.

La réaction d'hypersensibilité retardée après vaccination par multipunctures étant inférieure à celle obtenue après vaccination par voie intradermique, l'injection intradermique est sans conteste la plus efficace. La vaccination par multipunctures n'est donc pas recommandée et n'est acceptée que pour les enfants de moins de 3 ans.

Le contrôle de l'efficacité vaccinale par une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine doit se faire au plus tôt 3 mois après la vaccination. En cas d'IDR négative, il est recommandé de revacciner une seule fois, sans contrôle ultérieur systématique des tests tuberculiniques. Les complications de la vaccination sont rares et représentées essentiellement par des adénites, le plus souvent spontanément résolutives, ou des BCG-ites généralisées nécessitant un traitement antituberculeux.

Tableau II. – Interprétation des résultats de deux intradermoréactions (IDR) à la tuberculine faites à 2 ou 3 mois d'intervalle chez un sujet contact d'un cas de tuberculose contagieuse, lorsque la première IDR est négative ou faiblement positive, que le sujet contact ait été ou non vacciné par le bacille bilié Calmette-Guérin (BCG).

Première IDR	*Seconde IDR à 2 ou 3 mois*	*Primo-infection*
Négative $\phi_1 = 0$ *à 4 mm*	$\phi_2 \geq 10$ *mm*	*Oui*
Faiblement positive $\phi_1 = 5$ *à 9 mm*	$\phi_2 \geq \phi_1 + 10$ *mm*	*Oui*

ϕ : diamètre d'induration de la réaction.

Tests tuberculiniques

Deux tests tuberculiniques sont disponibles :

– l'IDR ;

– les multipunctures.

La technique de l'IDR consiste en l'injection de 0,1 mL de tuberculine par voie intradermique, à la face antérieure de l'avant-bras. Les multipunctures sont constituées d'une bague hérissée de neuf pointes recouvertes d'un tubule contenant 0,05 mL de tuberculine. La lecture de ces deux tests se fait à la 72e heure. Le seuil de positivité est une induration de 5 mm pour l'IDR et de 2 mm pour les multipunctures. Cependant, un diamètre d'induration faible de l'IDR, entre 5 et 9 mm, est d'interprétation douteuse. Une IDR positive avec un diamètre d'induration de 10 mm est, en l'absence de vaccination par le BCG, le témoin de l'infection tuberculeuse. Chez un sujet vacciné par le BCG depuis plus de 10 ans, une IDR positive, avec un diamètre supérieur ou égal à 10 mm, reste le témoin d'une authentique infection tuberculeuse dans près de 90 % des cas. L'IDR n'est pas contributive pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse lorsque le test est réalisé moins de 10 ans après la vaccination BCG (un diamètre supérieur ou égal à 10 mm pouvant être dû au BCG). Du fait d'une plus faible sensibilité des tests par multipunctures, comparé à l'IDR, ceux-ci ne sont pas recommandés et sont acceptés uniquement pour les enfants de moins de 2 ans. Un test positif par multipunctures, chez un enfant non vacciné, doit toujours être vérifié par une IDR.

Les autres tests tuberculiniques, notamment le timbre tuberculinique, de sensibilité et de spécificité médiocres, sont proscrits.

Risques de transmission

La tuberculose est contagieuse uniquement dans sa forme pulmonaire. Le risque de transmission est élevé chez les patients ayant des bacilles tuberculeux à l'examen microscopique direct de leur expectoration (soit au moins 5 000 bacilles/mL). Il est réduit en cas d'examen microscopique direct négatif avec culture positive, et négligeable en cas de négativité de l'examen microscopique et de la culture. Un effort de toux et un éternuement produisent respectivement jusqu'à 3 500 et 10^6 particules contenant des bacilles qui, en se desséchant, restent en suspension dans l'air. Le risque de transmission est donc estimé en fonction des caractéristiques du cas contagieux et des cas exposés, de la proximité et du temps passé entre ceux-ci. Les enfants, les adolescents et les patients immunodéprimés ont une plus grande réceptivité, avec un risque plus élevé de développer une tuberculose-maladie après une primo-infection. Un cas contaminateur doit être recherché lorsqu'une tuberculose-maladie est diagnostiquée chez des enfants de moins de 5 ans, et même chez des adolescents. Cette recherche doit aussi être effectuée pour des malades n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux et porteurs de bacilles résistants à au moins deux antituberculeux majeurs. L'enquête autour d'un cas est assurée, à la demande du médecin traitant, par les services de lutte antituberculeuse du département. Le dépistage repose sur les tests tuberculiniques. Les délais de positivation de l'IDR sont en général de 6 à 8 semaines après la contamination. Un second contrôle de l'IDR doit être proposé entre 2 mois et 3 mois chez les patients ayant une première IDR négative ou faiblement positive. L'interprétation des tests tuberculiniques, chez les patients non immunodéprimés vaccinés ou non par le BCG est résumée dans le *tableau II*. Celle-ci est plus difficile chez les patients immunodéprimés. En effet, les patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4 /mm³ peuvent présenter une tuberculose pulmonaire bacillifère avec une IDR négative, secondaire à une anergie.

Une radiographie pulmonaire est réalisée chez les sujets contacts en cas de tests tuberculiniques positifs, et systématiquement chez les sujets à risque de développer une tuberculose maladie : enfants de moins de 5 ans, sujets âgés et immunodéprimés. Elle est également réalisée pour dépister le cas contaminateur.

Une chimioprophylaxie est recommandée chez les sujets contacts, en cas de primo-infection asymptomatique : sujets positivant leur IDR et sujets ayant une IDR négative mais à risque de développer une tuberculose maladie, enfants, vieillards,

immunodéprimés. Elle repose soit sur l'isoniazide en monothérapie pendant 6 mois, soit sur l'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois. Elle permet de réduire l'incidence de la tuberculose-maladie de 50 à 65 %.

Mycobactéries atypiques

Les mycobactéries atypiques sont des bacilles acido-alcoolo-résistants qui n'appartiennent pas aux espèces ayant un parasitisme strict et un pouvoir pathogène naturel bien établi, comme les mycobactéries responsables de la tuberculose humaine ou de la lèpre. Il s'agit de bactéries ubiquitaires (sol, eau, animaux, alimentation...), transmises par inhalation, ingestion ou inoculation. Il n'existe pas de risque de transmission interhumaine. Plus de 45 espèces sont décrites, les plus fréquentes étant *M avium*, *M intracellulare*, *M xenopi*, *M kansasii* et *M marinum*.

M xenopi et *M kansasii* sont le plus souvent responsables d'infections pulmonaires, avec une symptomatologie similaire à celle de la tuberculose. Une pathologie pulmonaire sous-jacente est généralement retrouvée. Les antituberculeux classiques, à l'exception du pyrazinamide, sont actifs sur *M kansasii*, mais la sensibilité globale est diminuée. *M xenopi* est habituellement résistante aux antituberculeux classiques.

M avium et *M intracellulare* sont responsables d'une atteinte disséminée chez les patients immunodéprimés, essentiellement les sidéens. La porte d'entrée est respiratoire et digestive, avec envahissement secondaire du système réticuloendothélial. Le diagnostic doit être évoqué devant une fièvre, un amaigrissement, des sueurs nocturnes, une hépatosplénomégalie et une polyadénopathie, le plus souvent rétropéritonéale, chez un patient ayant moins de 50 lymphocytes CD4/mm^3. Il repose sur l'isolement de la mycobactérie dans les hémocultures ou dans la myéloculture. Ces mycobactéries sont résistantes aux antituberculeux standards. Le traitement associe la clarithromycine ou l'azithromycine, la rifabutine et l'éthambutol. L'amikacine et la ciprofloxacine sont également actives. Une prophylaxie primaire est recommandée chez les patients ayant moins de 75 lymphocytes/mm^3 soit par la rifabutine (300 mg/j), soit par clarithromycine (1 g/j) ou azithromycine (1 200 mg/semaine) .

M marinum est à l'origine de lésions cutanées, le plus souvent des extrémités. L'infection fait suite à un traumatisme souvent mineur, dans les aquariums, les piscines ou avec des arêtes de poisson. L'infection demeure en général localisée et se manifeste sous forme de papules qui évoluent vers la suppuration et l'ulcération. La rifampicine, l'éthambutol, les cyclines et le cotrimoxazole peuvent être actifs. De nouvelles stratégies thérapeutiques incluant la clarithromycine sont à l'étude.

Firouzé Bani-Sadr : Chef de clinique-assistant.
Christian Perronne : Professeur des Universités, chef de service.
Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Bani-Sadr et C Perronne. Infections à mycobactéries : tuberculose, mycobactéries atypiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1090, 1999, 4 p

Références

[1] Dautzenberg B, Pariente R, Gicquel B, Bergogne-Bérézin E. À propos du BCG. *Presse Med* 1997 ; 26 : 11-14

[2] Hubert B, Desenclos JC, Schwoebel V, Marchal G, Heym B, Cole ST et al. La tuberculose. *Med Ther* 1995 ; 1 : 6-55

[3] Synthèse et recommandations des groupes de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Tuberculose. Traitement et prévention. *Bull Epidemiol Hebd* 1997

Infections dues aux streptocoques

J Frottier

Les infections streptococciques demeurent l'un des grands chapitres de la pathologie infectieuse. Certains de leurs aspects restent permanents en dépit de la bonne sensibilité habituelle de ces germes aux antibiotiques. Des tableaux caractérisés par leur gravité, imposant un diagnostic très précoce, doivent aujourd'hui être soulignés : les fasciites nécrosantes, les pyomyosites streptococciques et le choc toxique streptococcique.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

Les infections streptococciques sont variées et polymorphes. Les unes sont localisées et généralement bénignes, d'autres sont graves du fait de leur diffusion dans l'organisme ou de leurs particularités épidémiologiques.

Rappel bactériologique

Les streptocoques sont des bactéries ubiquitaires dont la classification s'appuie sur leurs propriétés antigéniques : la plupart possèdent un polysaccharide pariétal (polyoside C) dont la spécificité permet de classer les streptocoques dits groupables en 19 groupes (classification de Lancefield), désignés par des lettres A, B, C… Ce sont les streptocoques le plus souvent en cause dans les infections humaines. D'autres streptocoques ne possèdent pas ce polyoside C : ce sont les streptocoques non groupables, essentiellement commensaux.

Il s'agit de coques à Gram positif, groupés en « chaînettes » plus ou moins longues, aéroanaérobies facultatifs. Leurs caractères culturaux varient d'un groupe à l'autre.

Les streptocoques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) sont des bactéries strictement humaines qui se localisent essentiellement au niveau des amygdales et du pharynx. Ils présentent des exigences nutritives particulières ; sur gélose au sang de cheval ou de mouton, les colonies sont petites, transparentes, entourées d'une zone d'hémolyse totale de type bêta, d'où le terme de streptocoques hémolytiques donné aux streptocoques du groupe A, bien que d'autres groupes (C, G…), et même certains streptocoques ingroupables puissent être également bêtahémolytiques. Leur structure antigénique comporte, outre une capsule superficielle qui s'oppose à la phagocytose, une paroi avec plusieurs composants. Le polysaccharide C est spécifique de chaque groupe streptococcique. Parmi les protéines M, R et T, la protéine M, spécifique de sérotype (on distingue plus de 60 sérotypes), constitue le facteur majeur de virulence ; elle intervient, en outre, dans l'attachement des streptocoques aux cellules épithéliales et confère une immunité spécifique durable. Le peptidoglycane, comme chez toutes les bactéries, est formé de polyosides et de peptides ; antigénique et immunogène, il s'oppose à la phagocytose et à la migration des macrophages. En outre, les streptocoques du groupe A élaborent de nombreuses substances dont certaines sont antigéniques et déterminent l'apparition d'anticorps spécifiques utilisés pour le diagnostic. Les toxines érythrogènes, de nature protéique, sont responsables de l'éruption de la scarlatine ; elles sont synthétisées par certains streptocoques du groupe A qui ont subi une conversion lysogénique par un bactériophage spécifique. La streptolysine O est une hémolysine à effet cardiotoxique et antigénique ; lors d'une infection à streptocoques du groupe A, l'élévation du titre des antistreptolysines O (ASLO) constitue un diagnostic sérologique rétrospectif utilisé pour le diagnostic des complications postinfectieuses. La streptolysine S est une hémolysine cytotoxique non antigénique qui rend compte de l'hémolyse bêta entourant les colonies streptococciques A, C et G. La streptodornase B suscite des anticorps utilisés pour le diagnostic sérologique des complications poststreptococciques (antistreptodornases). Les streptokinases ou fibrolysines dégradent la fibrine ; ce sont des protéines antigéniques qui induisent l'apparition d'antistreptokinases. Les streptocoques du groupe A élaborent encore d'autres substances (strepto-NADase, hyaluronidase, protéinases…) dont le rôle est moindre.

Infections à Streptococcus pyogenes (streptocoques du groupe A) [1]

Généralités

Ces bactéries sont responsables de nombreuses infections aiguës, mais aussi de complications non suppurées appelées poststreptococciques.

Parmi les infections aiguës, les unes ne sont pas spécifiques : angines érythémateuses et érythématopultacées, sinusites, otites moyennes suppurées, adénites cervicales, infections cutanées telles que l'impétigo, les surinfections de plaies et de brûlures, les cellulites. Toutes ces infections peuvent se compliquer de bactériémies. D'autres sont spécifiques à ces germes : érysipèle et scarlatine.

Les complications poststreptococciques s'observent au décours d'infections à streptocoques du groupe A : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), érythème noueux. Si tous les sérotypes peuvent être responsables de complications rhumatismales, seuls certains ont un potentiel néphritogène. Le mécanisme des complications poststreptococciques est essentiellement immunoallergique.

Toutes les infections streptococciques du groupe A sont à transmission strictement humaine, à partir de gouttelettes de salive ou d'une infection cutanée. Elles sont exceptionnelles avant l'âge de 2 ans et sont plus nombreuses dans les collectivités. Il existe, dans la population, des porteurs sains de streptocoques au niveau du pharynx, avec une recrudescence en hiver et au printemps. Le RAA, fréquent dans les pays en voie de développement, est devenu exceptionnel en France en raison du traitement antibiotique systématique des angines streptococciques. Les GNA, dues plus particulièrement à certains sérotypes et qui résultent du dépôt de complexes immuns circulant au niveau des membranes basales glomérulaires, surviennent par petites épidémies.

Manifestations cliniques et traitement

Angine streptococcique

L'angine à streptocoques du groupe A (les groupes C et G en sont plus rarement responsables) a un début brutal, marqué par une dysphagie fébrile, habituellement sans frissons. L'examen de la gorge met en évidence un pharynx congestif, des amygdales hypertrophiées et érythémateuses, sur lesquelles peut s'observer un enduit blanc crémeux, se décollant facilement (angine érythématopultacée). La présence d'adénopathies sous-angulomaxillaires est habituelle. À l'inverse, on ne note ni toux, ni rhinite, ni signes bronchiques. Les principaux symptômes disparaissent spontanément en 3 à 4 jours, même sans traitement, mais l'angine streptococcique peut néanmoins progresser vers la scarlatine, une bactériémie, un bubon cervical et surtout être à l'origine d'un RAA ou d'une glomérulonéphrite. Le diagnostic de certitude est difficile. Le prélèvement de gorge peut mettre en évidence des streptocoques bêtahémolytiques. Certains tests biologiques rapides devraient permettre, dans un avenir proche, d'affirmer, avec une bonne sensibilité et une spécificité suffisante, la responsabilité

© Elsevier, Paris

de ces streptocoques devant un tableau d'angine. La sérologie (ASLO) n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif.

En l'absence d'arguments cliniques spécifiques, le traitement antibiotique des angines aiguës, dirigé contre le streptocoque du groupe A, reste systématique : pénicilline V ou aminopénicilline, ou céphalosporine de première génération pendant 10 jours. Si le sujet est allergique aux bêtalactamines, un macrolide sera prescrit pendant également 10 jours, sauf si l'azithromycine est choisie (3 jours seulement). Certaines céphalosporines orales en traitement court (4 à 5 jours) ont la même activité que les bêtalactamines plus anciennes, mais elles ne font pas encore l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans les angines streptococciques. L'antibiothérapie prévient la survenue des syndromes poststreptococciques qui atteignent surtout les enfants de plus de 4 ans et les adolescents, alors que les adultes y sont peu exposés.

Scarlatine

Elle est due aux streptocoques du groupe A (exceptionnellement C ou G) qui sécrètent une toxine érythrogène (avec trois sous-types antigéniques), sous l'influence d'un bactériophage.

C'est une maladie évoluant sur un mode sporadique ou par petites épidémies, pendant la saison froide. Elle affecte surtout l'enfant de 5 à 10 ans, alors qu'elle est rare chez le nourrisson et chez l'adulte.

La transmission est le plus souvent directe, par voie aérienne. L'incubation est de 2 à 5 jours. À partir du pharynx ou, beaucoup plus rarement, d'une porte d'entrée cutanée ou génitale, la toxine diffuse dans l'organisme et provoque l'éruption cutanée et muqueuse.

Le début de la scarlatine est brutal par une fièvre à 39-40 °C, des douleurs pharyngées et abdominales, des vomissements. L'examen met en évidence une angine érythémateuse ou érythématopultacée et des adénopathies sous-angulomaxillaires sensibles.

La période d'état s'installe en 2 jours et associe un exanthème et un énanthème.

L'**exanthème** débute sur le thorax et à la racine des membres, puis s'étend en 2 à 3 jours sur le tronc. Au niveau des extrémités, il respecte les paumes et les plantes, ainsi que la région péribuccale. Il prédomine au niveau des plis de flexion. C'est un érythème diffus, en « nappe », sans intervalles de peau saine, qui s'efface à la pression et peut être légèrement prurigineux. À la palpation, la peau est sèche, chaude, donnant une impression de granité.

Il n'y a pas d'exanthème lorsque la porte d'entrée est cutanée (plaie infectée) ou génitale, mais celle-ci est érythémateuse.

L'**énanthème** associe l'angine et une glossite : la langue, initialement saburrale, va desquamer de la périphérie vers le centre pour devenir rouge (langue dite framboisée par mise à nu des papilles), vers le sixième jour.

Les signes généraux comportent une fièvre élevée avec tachycardie. Sous antibiothérapie, ils régressent rapidement. L'exanthème disparaît en 8 à 10 jours, laissant persister une desquamation, fine sur le tronc, plus large aux extrémités. La langue redevient normale vers le 15e jour.

À côté de cet aspect typique, les formes frustes sont plus fréquentes, avec des signes généraux atténués et un exanthème limité dans son intensité et sa diffusion. Seul l'énanthème reste caractéristique. À l'inverse, les formes malignes sont très rares.

Les **complications** ne s'observent qu'au cours des scarlatines non traitées :

– infections ORL **:** adénite cervicale, otite, mastoïdite, sinusite, laryngite ;

– complications précoces d'origine toxinique **:** glomérulonéphrite précoce, guérissant sans séquelle, rhumatisme scarlatin toujours résolutif, exceptionnelles complications viscérales ;

– complications tardives **:** elles correspondent aux syndromes poststreptococciques.

Le diagnostic de scarlatine repose sur la clinique et sur l'éruption, en particulier l'énanthème, toujours présent, même dans les formes frustes.

Les anomalies biologiques se limitent à une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et à l'isolement d'un streptocoque A, C ou G au prélèvement de gorge. Quant à l'augmentation des anticorps antistreptococciques, elle est tardive et inconstante.

Le **traitement** repose sur une antibiothérapie antistreptococcique : pénicilline V orale, 50 000 UI/kg/j chez l'enfant, 3 000 000 UI/j chez l'adulte, ou benzathine benzylpénicilline intramusculaire. En cas d'allergie à la pénicilline, un macrolide tel que l'érythromycine est prescrit. La durée du traitement est de 10 jours avec un repos au lit jusqu'à l'apyrexie. Chez l'enfant, la réadmission en milieu scolaire est subordonnée à la présentation d'un certificat médical attestant qu'il a été soumis à une thérapeutique appropriée. Il n'y a pas d'éviction des sujets au contact du malade ; chez ceux-ci, la prévention de la maladie repose sur la prescription de pénicilline V ou d'un macrolide pendant 7 jours.

La scarlatine confère une solide immunité contre le sous-type antigénique du streptocoque en cause.

Infections dermoépidermiques [2]

Érysipèle

C'est une dermoépidermite aiguë localisée, succédant à un foyer infectieux, le plus souvent cutané, à *Streptococcus pyogenes*. Il est favorisé par une stase veineuse ou lymphatique (lymphœdème), l'obésité, le diabète.

L'érysipèle de la face se caractérise par un début brutal avec des frissons, une fièvre élevée, un malaise général. Quelques heures plus tard, autour de la porte d'entrée, la peau devient rouge, chaude, indurée et douloureuse. Cette infiltration concentrique est limitée en périphérie par un bourrelet bien visible ; la peau est parfois recouverte de petites vésicules. Il s'y associe des adénopathies prétragiennes ou sous-maxillaires, sensibles à la palpation.

L'érysipèle des membres inférieurs est plus fréquent que celui de la face. La porte d'entrée est représentée par une plaie ou un eczéma surinfecté, un intertrigo des orteils, un ulcère variqueux. Le début est brutal comme dans l'érysipèle de la face. Le tableau est celui d'une grosse jambe rouge aiguë fébrile ; la peau est chaude, tendue, indurée, luisante, rouge vif, mais sans bourrelet périphérique. Les douleurs sont vives, exagérées par la mobilisation. La recherche d'une thrombose veineuse associée à l'érysipèle doit être systématique.

Les autres localisations sont très rares.

Sous antibiothérapie, l'évolution de l'érysipèle est favorable avec une apyrexie en 3 à 4 jours et une régression plus lente des signes locaux. Les complications ne concernent que les formes méconnues ou traitées avec retard. Il s'agit essentiellement de complications infectieuses locales : suppuration des lésions cutanées, adénophlegmon, phlébite, pouvant être à l'origine d'une bactériémie. La complication la plus grave est la cellulite aiguë ou fasciite nécrosante, souvent favorisée par la prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien par voie générale ou locale, sans antibiothérapie associée. La survenue d'une glomérulonéphrite est rare. Chez le diabétique, l'érysipèle peut être à l'origine d'une décompensation acidocétosique.

Les récidives représentent la complication la plus fréquente de l'érysipèle des membres ; elles sont favorisées par l'obésité, une stase veineuse ou lymphatique, une ulcération chronique, une plaie ou une mycose cutanée récidivante.

Le **traitement de l'érysipèle**, qui justifie fréquemment l'hospitalisation du patient, est représenté par l'antibiothérapie : pénicilline G, 10 à 20 000 000 U/j en perfusion veineuse continue pendant 5 à 7 jours, avec un relais possible dès l'apyrexie par l'amoxicilline per os, 50 mg/kg/j ou la pénicilline V, 4 à 6 000 000 U/j pendant 10 jours. Lorsque les pénicillines sont contre-indiquées, il convient de choisir soit un macrolide, soit une synergistine, 50 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours. Devant une hypodermite des membres inférieurs succédant à une plaie ou une ulcération cutanée suppurée, lorsque l'association staphylocoque doré-streptocoque du groupe A ne peut être exclue, une pénicilline M ou une synergistine sera préférée à la pénicilline G. Le traitement anticoagulant n'est justifié qu'en cas de phlébite associée.

L'érysipèle récidivant nécessite une antibiothérapie à chaque poussée. Il convient surtout de traiter tout facteur favorisant : ulcère, plaie cutanée chronique ou récidivante, stase veineuse ou lymphatique des membres inférieurs, foyer streptococcique chronique oto-rhino-laryngologique (ORL) ou dentaire... Une antibiothérapie préventive peut être proposée sous forme d'une injection de benzathine benzylpénicilline 2 400 000 UI par voie intramusculaire tous les 21 jours, ou de la prise de pénicilline V, 2 000 000 U/j ou de roxithromycine, 300 mg/j.

Impétigo streptococcique

C'est une pyodermite aiguë superficielle, fréquente chez l'enfant d'âge scolaire, contagieuse, en particulier dans les collectivités. Elle se traduit par des vésicules qui s'ulcèrent rapidement, puis se recouvrent d'une croûte épaisse dite mellicérique. Ces lésions siègent, le plus souvent, autour du nez et de la bouche ou sur le cuir chevelu où elles peuvent revêtir l'aspect de placards circinés ou arrondis, ou encore au niveau des extrémités. L'état général est bien conservé. Le traitement comporte des soins locaux (badigeonnage avec un antiseptique ou application de compresses imbibées d'un liquide ou de pommade antiseptique pour faire tomber les croûtes) et une antibiothérapie générale : pénicilline V (50 000 à 100 000 U/kg/j), amoxicilline (50 mg/kg/j) ou macrolide (50 mg/kg/j) pendant 10 jours. Il est essentiel d'y associer certaines mesures d'hygiène : douche quotidienne, lavage fréquent des mains, respect des lésions cutanées, linge de toilette de l'enfant infecté lavé à part. L'enfant doit être isolé et sa réadmission scolaire est subordonnée à la présentation d'un certificat médical attestant qu'il a été soumis à une thérapeutique appropriée.

Les streptocoques du groupe A peuvent aussi être responsables de l'impétiginisation de certaines dermatoses telles que l'eczéma, la gale, la varicelle…

En l'absence de traitement, l'impétigo peut évoluer vers des complications locales (adénite suppurée …) ou générales (bactériémie, glomérulonéphrite poststreptococcique).

L'impétigo staphylococcique revêt le plus souvent l'aspect de bulles à contenu purulent. Mais *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*

peuvent être associés et justifier une antibiothérapie dirigée contre les deux espèces bactériennes (oxacilline, synergistine).

Syndromes poststreptococciques

Ils représentent des complications secondaires non suppurées d'une infection à *Streptococcus pyogenes*. Ce sont le RAA, la GNA et l'érythème noueux poststreptococciques.

Les lésions des syndromes poststreptococciques sont de type inflammatoire. Le streptocoque intervient indirectement dans leur genèse, par des mécanismes immunologiques liés à des communautés antigéniques entre certains composants streptococciques et les tissus intéressés. Le foyer infectieux responsable est uniquement pharyngé pour le RAA, pharyngé ou parfois cutané ou même dentaire pour la GNA. Le syndrome poststreptococcique débute habituellement 15 à 20 jours après l'infection initiale.

Rhumatisme articulaire aigu

Si le RAA a presque complètement disparu dans les pays industrialisés, la maladie reste endémique dans toute la zone intertropicale et dans les pays en voie de développement. Récemment, dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord, des cas groupés de RAA ont été observés, associés à certains sérotypes (streptocoques M1, 3, 5, 6, 18). Le foyer streptococcique initial semblerait avoir été méconnu et non traité.

Le RAA est plus fréquent chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent que chez l'adulte.

Les manifestations articulaires intéressent les grosses articulations, sous la forme d'une polyarthrite aiguë migratrice ; l'inflammation aiguë ne dure que quelques jours, disparaissant sans séquelle, mais d'autres localisations surviennent alors sans systématisation. Il est plus rare qu'il s'agisse d'une oligoarthrite inflammatoire. Les symptômes se limitent parfois à des arthralgies. La durée de la poussée de RAA non traitée est d'environ 1 mois.

Les manifestations cardiaques dominent le pronostic immédiat et à long terme, par le risque de séquelles valvulaires. Elles sont d'autant plus fréquentes que le sujet est plus jeune. Il peut s'agir de l'atteinte des trois tuniques ou de lésions limitées à l'une d'entre elles :

– l'endocardite se traduit au début par l'apparition d'un souffle d'insuffisance, plus souvent mitral qu'aortique, dont l'organicité est affirmée par l'échographie cardiaque ;

– la myocardite est révélée par la survenue de signes d'insuffisance cardiaque, avec assourdissement des bruits du cœur et galop. Les troubles du rythme, de la repolarisation et/ou de la conduction sont fréquents : allongement de l'espace PR, bloc auriculoventriculaire complet ou incomplet, périodes de Luciani-Wenckebach ;

– la péricardite, plus rare, est suspectée devant des précordialgies, un frottement péricardique, une augmentation de volume du cœur ou des troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme (ECG). Elle est confirmée par l'échographie.

Aux manifestations cardiaques peuvent s'associer :

– des **signes cutanés :** nodosités de Meynet, érythème marginé sous forme de macules non prurigineuses siégeant sur le tronc ou sur les membres, disparaissant en quelques heures ;

– des **manifestations neurologiques :** chorée de Sydenham, généralement tardive et se révélant par des mouvements involontaires, désordonnés, bilatéraux des membres.

La fièvre est habituelle, d'intensité variable, cédant sous anti-inflammatoires. Elle s'associe à une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et à un syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm à la première heure).

En pratique, on distingue les syndromes poststreptococciques majeurs (polyarthrite aiguë, manifestations cardiaques, chorée) et les syndromes poststreptococciques mineurs, beaucoup plus fréquents, tels que la survenue de polyarthralgies fébriles, de troubles du rythme ou de la conduction, ou encore la persistance d'un syndrome inflammatoire au décours d'une angine streptococcique ou d'une scarlatine non traitée.

Dans tous les cas, l'élévation significative du titre des anticorps antistreptococciques vient confirmer le diagnostic. La présence de streptocoques du groupe A au prélèvement de gorge constitue un argument supplémentaire.

En l'absence de traitement, les complications cardiaques (myocardite, pancardite) dominent le pronostic immédiat. Ultérieurement, le risque majeur est celui des rechutes liées à des réinfections streptococciques généralement pharyngées. Enfin, les séquelles valvulaires de l'endocardite rhumatismale exposent le patient à la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une endocardite bactérienne.

Outre le repos au lit pendant plusieurs semaines, le traitement du syndrome poststreptococcique majeur repose sur la corticothérapie, à la dose initiale de 2 mg/kg/j, sans dépasser 80 mg/j, qui sera réduite progressivement en 8 à 10 semaines en fonction de la clinique et de la régression du syndrome inflammatoire. On y associe la prise quotidienne de pénicilline V à la posologie de 1 à 2 000 000 d'U/j, pendant 10 jours, afin de stériliser un éventuel foyer pharyngé. Le syndrome poststreptococcique mineur, plus fréquent chez l'adulte, est traité par les salicylés (acide acétylsalicylique : 50 mg/kg/j), associés à la pénicilline V.

Ultérieurement, une antibiothérapie préventive est instituée afin de prévenir une rechute du RAA consécutive à une angine. On utilise soit la benzathine benzylpénicilline (une injection toutes les 3 semaines), soit la pénicilline V ou un macrolide en prise quotidienne. Cette antibioprophylaxie est poursuivie classiquement pendant 5 ans en cas de forme majeure et moins longtemps dans les formes mineures.

Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique

Seules certaines souches sont néphritogènes. La GNA survient 10 à 20 jours après une infection streptococcique pharyngée ou cutanée. Il est rare que le tableau clinique soit très aigu : fièvre, douleurs abdominales, pâleur, oligurie, œdèmes d'abord palpébraux puis des membres inférieurs, parfois hypertension artérielle modérée. Le tableau clinique est souvent beaucoup plus discret, marqué par un état subfébrile et une prise de poids rapide.

Les examens biologiques mettent en évidence une hématurie microscopique, une protéinurie modérée, une élévation de l'urée et de la créatininémie et une baisse de la natriurèse. Il est fréquent d'observer une diminution du complément total et plus précisément de la fraction C3.

Le diagnostic de GNA poststreptococcique repose sur les antécédents récents d'infection streptococcique ORL ou cutanée et l'élévation secondaire des anticorps antistreptococciques.

Un repos strict au lit, associé à un régime désodé de courte durée, sous surveillance du poids, de la diurèse, de la protéinurie, est indiqué. Le rôle de l'antibiothérapie se limite à l'éradication du foyer streptococcique.

Les formes les plus graves peuvent justifier la prescription d'un diurétique, d'un traitement antihypertenseur ou faire entreprendre une dialyse.

Le pronostic de la GNA poststreptococcique est généralement favorable en quelques mois, sans séquelles. Si une surveillance clinique et biologique régulière du patient s'impose, la prescription d'une antibiothérapie préventive, semblable à celle du RAA, n'est pas justifiée.

Érythème noueux poststreptococcique

Il réalise un tableau de dermohypodermite aiguë nodulaire, sous forme de nouures inflammatoires, fermes, sensibles, évoluant par poussées successives, qui siègent sur la face d'extension des membres et sont fréquemment associées à des arthralgies. Elles régressent spontanément en 10 à 15 jours.

Le diagnostic d'érythème noueux poststreptococcique repose sur des antécédents récents d'angine, l'élévation des ASLO et des autres enzymes streptococciques, et fait discuter les autres étiologies de l'érythème noueux. La persistance du foyer ORL initial peut être à l'origine de récidives, plus fréquentes qu'avec les autres causes d'érythème noueux. Le traitement associe la prescription d'un antibiotique (pénicilline ou macrolide) destiné à stériliser le foyer infectieux responsable. En présence d'un érythème noueux suspect d'être streptococcique, il importe de rechercher un foyer muqueux (ORL ou dentaire) en particulier chez l'adulte, et de le traiter.

Infections graves à streptocoques du groupe A [3]

Elles comprennent des bactériémies et des infections localisées mais rapidement extensives telles que les cellulites qui peuvent se compliquer du syndrome de choc toxique avec défaillance de plusieurs fonctions vitales. En dépit des traitements (antibiothérapie, chirurgie, réanimation), le décès du patient survient encore dans 25 à 30 % des cas.

Épidémiologie

Les souches de sérotypes M1 et M3, avec présence d'une capsule, semblent le plus fréquemment responsables des syndromes de choc toxique et des infections streptococciques graves, tant aux États-Unis qu'en Europe. De plus, 90 % des souches associées à un syndrome de choc expriment le gène de l'exotoxine de type A ou plus rarement de type C (exotoxine pyrogène *Spe A* et *Spe C*) dont les gènes sont codés par des bactériophages, qui lysogénisent les souches streptococciques. Ces toxines se comportent comme des superantigènes qui stimulent les lymphocytes T et peuvent induire ainsi la production de lymphokines de l'inflammation, notamment d'interleukine (IL) 1, IL6 et de *tumor necrosis factor* α (TNFα). Toutefois, certaines souches isolées au cours de chocs toxiques ne possèdent ni le gène *Spe A*, ni le gène *Spe C* mais le gène *Spe B ;* ce gène de la toxine *Spe B* intervient dans la synthèse de l'IL1-bêta, qui va induire l'état de choc. L'exotoxine F (*Spe F*) est également un superantigène susceptible de jouer un rôle dans le déterminisme de ce choc. La streptolysine O, inductrice de TNFα et d'IL1β, contribuerait aussi aux lésions tissulaires. Enfin, certains facteurs liés à l'hôte sont aussi impliqués dans le déterminisme des formes graves, plus fréquentes chez les sujets âgés ou atteints de déficiences immunitaires. L'absence d'anticorps anti-M1 ou anti-M3 faciliterait la diffusion bactériémique et l'invasion des tissus, à l'origine du syndrome de choc toxique.

Clinique et traitement

Fasciites nécrosantes

Encore appelées cellulites nécrosantes streptococciques ou gangrènes streptococciques, elles ont une incubation courte (1 à 4 jours) et succèdent à une lésion cutanée, souvent minime (plaie, dermatose, brûlure, piqûre d'insecte…), parfois d'origine infectieuse (varicelle…). Après un début banal par un placard d'allure érysipélatoïde autour de la porte d'entrée, un œdème des parties molles se développe, la peau devient érythémateuse, cartonnée et se couvre de lésions purpuriques et nécrotiques ainsi que de bulles à contenu sérosanglant. Ce placard inflammatoire, qui intéresse à la fois les plans cutanés et les fascias, s'étend rapidement tandis que l'état général du malade s'altère. Plusieurs espèces bactériennes sont souvent en cause, à côté des streptocoques A : staphylocoques pathogènes, anaérobies. Les hémocultures isolent le streptocoque chez environ la moitié des patients. Un tel tableau implique à la fois un débridement et un drainage chirurgical, ainsi qu'une antibiothérapie. En l'absence d'intervention, l'évolution se ferait vers la gangrène cutanée, le développement de fusées purulentes le long des fascias et l'apparition de signes généraux graves (choc, défaillances viscérales…). En dépit du traitement, le taux de mortalité reste élevé, de l'ordre de 30 %.

Pyomyosites streptococciques [4]

Le streptocoque du groupe A est à l'origine de 1 à 4 % des pyomyosites. Succédant à une porte d'entrée cutanée, les premiers symptômes sont plus progressifs qu'au cours des cellulites. Après une incubation de 1 à 3 semaines, la maladie débute par une fièvre associée à des douleurs musculaires localisées. En quelques jours, le muscle augmente de volume tandis qu'un œdème dur et ligneux se développe en regard. L'échographie confirme le diagnostic de myosite aiguë suppurée. Le traitement associe une antibiothérapie générale, la ponction évacuatrice et/ou le drainage chirurgical de la collection suppurée. En l'absence de traitement, les signes locaux, marqués par des douleurs de plus en plus vives, vont s'accentuer avec une fréquence élevée de bactériémie et de signes généraux graves : choc, coma. Seule la précocité du traitement (antibiothérapie, chirurgie) peut ainsi atténuer la gravité du pronostic. Qu'il s'agisse des fasciites ou des pyomyosites, un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est susceptible de masquer les premiers symptômes d'atteinte des parties molles et de faciliter le développement de lésions tissulaires.

Syndrome de choc toxique streptococcique [5, 6]

Il associe un état de choc et au moins deux des syndromes suivants : syndrome de détresse respiratoire, érythème et nécrose des parties molles, insuffisance rénale, troubles de l'hémostase. Il s'observe à tous les âges mais en particulier chez l'adulte, sans facteur de risque particulier. Dans 80 % des cas, il succède à une infection des parties molles évoluant le plus souvent vers une fasciite nécrosante ou une pyomyosite. Le choc est associé à un état infectieux grave et à des signes viscéraux : insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire, collapsus vasculaire. Diverses localisations de l'infection à streptocoque A peuvent se développer, périhépatite, endophtalmie, péritonite, etc. Les hémocultures sont positives dans 60 % des cas. Un tel syndrome de choc toxique peut survenir, exceptionnellement, au cours d'une scarlatine ou d'une angine. Le traitement associe une antibiothérapie antistreptococcique, telle qu'une pénicilline ou la clindamycine, la prise en charge de diverses défaillances viscérales en unité de soins intensifs, et parfois une intervention chirurgicale de drainage, en cas de fasciite nécrosante, de pyomyosite ou d'une localisation suppurée profonde. En dépit de ces traitements, le pronostic reste grave (35 à 45 % de mortalité). D'autres thérapeutiques ont été préconisées sans avoir fait l'objet d'études contrôlées : immunoglobulines, échanges plasmatiques, antagonistes du TNFα et de l'IL1.

Bactériémies à streptocoques

À côté des streptocoques du groupe A, d'autres espèces peuvent être à l'origine de bactériémies : streptocoques C et G avec une porte d'entrée le plus souvent cutanée ; streptocoques B, responsables de bactériémies secondaires à une infection urogénitale et/ou du postpartum ; streptocoques D, à porte d'entrée digestive, biliaire ou urinaire. Une bactériémie à streptocoques D, à entérocoques ou à streptocoques non groupables impose la recherche d'une endocardite. La porte d'entrée est alors soit oropharyngée ou dentaire, soit digestive.

Les bactériémies à streptocoques des groupes A, C et G succèdent le plus souvent à une porte d'entrée cutanée, parfois pharyngée. La dissémination peut s'effectuer à partir d'une thrombophlébite, plus rarement d'une lymphangite infectée. Ces bactériémies se caractérisent par un tableau aigu fébrile avec température élevée, frissons, altération de l'état général et splénomégalie.

Certaines manifestations peuvent faire évoquer l'étiologie streptococcique :

– **manifestations cutanées :** exanthème scarlatiniforme, placards érysipélatoïdes, vésicules ou pustules cutanées, purpura pétéchial, nouures hypodermiques ;

– **signes articulaires :** arthralgies, arthrite sérofibrineuse ou purulente ;

– **phlébite** : elle siège le plus souvent aux membres inférieurs, d'évolution parfois prolongée ou récidivante (septicémie veineuse subaiguë de Vaquez).

Les hémocultures isolent facilement la souche de streptocoques responsable. En l'absence d'antibiothérapie, des localisations tissulaires peuvent s'observer : pleuropulmonaires, hépatiques, plus rarement ostéoarticulaires, musculaires ou péritonéales. Une septicémie à streptocoques du groupe A peut être associée à une fasciite nécrosante ou à une pyomyosite. Le diabète, la corticothérapie, les syndromes myéloprolifératifs représentent des facteurs favorisants.

Le traitement des streptococcémies repose sur les perfusions intraveineuses de pénicilline G : 500 000 U/kg/j sans dépasser 30 000 000 U/j chez l'adulte pendant 20 à 30 jours pour les septicémies à streptocoques A, C et G. Vis-à-vis des autres groupes streptococciques ou des streptocoques non groupables, une association pénicilline G, ou amoxicilline + aminoside est indispensable. Pour les patients sensibilisés aux bêtalactamines, on aura recours soit à un glycopeptide, soit à la clindamycine, la fosfomycine ou la rifampicine, associée à un aminoglycoside.

Si le pronostic des bactériémies à streptocoques est généralement favorable sous antibiothérapie, il convient de ne pas méconnaître une localisation suppurée qui justifierait un drainage chirurgical. Chez les splénectomisés, on observe des formes fulminantes rapidement mortelles.

Conclusion

En dépit de leur sensibilité conservée aux antibactériens, les streptocoques, en particulier *Streptococcus pyogenes*, sont susceptibles d'induire des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital. Il importe d'en poser rapidement le diagnostic sur les symptômes cliniques, afin d'entreprendre les traitements qu'elles requièrent : antibiothérapie, mesures de réanimation, geste chirurgical éventuel.

Jacques Frottier : Professeur des Universités, chef du service des maladies infectieuses et tropicales, pavillon A Lemierre, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Frottier. Infections dues aux streptocoques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1040, 1999, 4 p

Références

[1] Anonyme. Maladies infectieuses. Infections à streptocoques et entérocoques. (E. Pilly) Associations des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale. Montmorency : 2M2, 1997 : 250-252

[2] Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 240-245

[3] Bouvet A. Infections sévères dues à *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A. *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 803-808

[4] Hansmann Y, Christmann D. Les pyomyosites à streptocoque du groupe A. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 110-112

[5] Mofredi A. Le syndrome de choc toxique streptococcique. *Sem Hôp Paris* 1995 ; 71 : 978-986

[6] Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995 ; 1 : 69-78

Légionellose

D Bouhour, C Chidiac, D Peyramond

L'association à une pneumonie de signes extrarespiratoires doit attirer l'attention.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : légionellose, « Legionella pneumophila », pneumonie, antigène soluble, infections nosocomiales, macrolides.

Introduction

Du 21 au 24 juillet 1976, se déroula à Philadelphie la 58e convention annuelle de l'American Legion de Pennsylvanie. Cent quatre-vingt-deux des 4 400 participants à ce congrès d'anciens combattants furent atteints d'une maladie respiratoire aiguë et fébrile. Trente-quatre patients décédèrent. Seize autres présentèrent des formes asymptomatiques qui furent mises en évidence a posteriori. Après une longue enquête, il fut enfin possible d'identifier l'agent responsable : une bactérie dénommée, pour la circonstance, « bactérie de la maladie des légionnaires ». Depuis, d'autres bactéries de ce type ont été découvertes, d'où le terme « légionellose » pour désigner toutes les infections dont elles sont responsables. De nombreux travaux précisèrent la clinique, les complications, la microbiologie, l'immunologie, les méthodes diagnostiques et le traitement de cette infection.

Qu'est-ce que la légionellose ?

Les légionelloses sont des infections provoquées par des bactéries du genre *Legionella* (comprenant 39 espèces et plus de 50 sérogroupes). *Legionella* est un bacille à Gram négatif, ubiquitaire et de croissance lente et difficile (difficultés diagnostiques). *L. pneumophila* sérogroupe 1 est le plus fréquemment retrouvé en pathologie humaine (plus de 80 %), suivi du sérogroupe 6. D'autres espèces (*L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae*...) ont été isolées, principalement chez des personnes immunodéprimées. L'habitat naturel de cette bactérie est hydrique (rivières, lacs, eaux thermales contaminées). *Legionella* a pour particularité d'être à développement intracellulaire, ce qui complique le traitement et facilite en partie sa survie dans la nature (en étant hébergé par certains protozoaires ciliés ou certaines amibes). *L. pneumophila* peut survivre plusieurs mois dans de l'eau distillée et plus de 1 an dans un robinet à température ambiante. En outre, certains éléments utilisés en plomberie (fer, zinc, potassium, certains constituants du caoutchouc) stimulent sa croissance. Les sources de contamination incriminées dans les épidémies sont le plus souvent des installations provoquant une multiplication de *Legionella* dans l'eau (température optimale : 37 °C) et une aérosolisation : circuits de distribution d'eau chaude sanitaire (à l'origine de contamination intrahospitalière), systèmes de climatisation et tours aéroréfrigérantes, bassins utilisés pour la détente, la balnéothérapie, le thermalisme, équipements médicaux pour traitements respiratoires par aérosols, fontaines décoratives. Parmi toutes ces sources, les circuits d'eau chaude sanitaire représentent la cause la plus fréquente d'infection. La transmission à l'homme se fait par voie aérienne par inhalation d'eau contaminée diffusée en aérosols (douche, vapeur...). Aucun cas de transmission interhumaine n'a été jusqu'alors rapporté. D'autres modes de transmission sont possibles (ingestion) mais n'ont pas été prouvés. Les épidémies provoquées sont en règle explosives sur quelques jours ou quelques semaines. Elles ont été décrites dans des hôtels, des hôpitaux. Certaines épidémies récurrentes décrites suggèrent la persistance d'un réservoir.

Quand évoquer une légionellose ?

Après une période asymptomatique de 2 à 10 jours (incubation) se développe un tableau clinique en règle sévère, associant :

– un syndrome infectieux (fièvre, tachycardie, frissons) ;

– un syndrome respiratoire (toux productive, douleurs thoraciques, syndrome de condensation à l'auscultation, épanchement pleural) ; l'aspect radiologique est souvent celui d'une pneumonie extensive ;

– des signes extrarespiratoires qui doivent attirer l'attention car inhabituels dans une pneumonie : digestifs (douleurs abdominales, diarrhée), neurologiques (céphalées, confusion, troubles neuropsychiques), biologiques (insuffisance rénale, atteinte hépatique), algiques (myalgies).

La légionellose affecte surtout l'homme d'âge moyen ou âgé. Des facteurs de risque sont reconnus : voyage, tabagisme (risque multiplié par un facteur 2 à 3), alcoolisme (risque multiplié par un facteur allant jusqu'à 8), immunodépression (cancer, diabète, corticothérapie...), affections respiratoires chroniques.

Comment faire le diagnostic spécifique ?

Différentes méthodes permettent le diagnostic :

– la recherche de *Legionella* par cultures (cultures de sécrétions bronchiques, cultures de liquide pleural, hémocultures) ;

– des techniques rapides par immunofluorescence directe mettant en évidence *L. pneumophila* dans les sécrétions bronchiques ou sur le parenchyme pulmonaire après biopsies ;

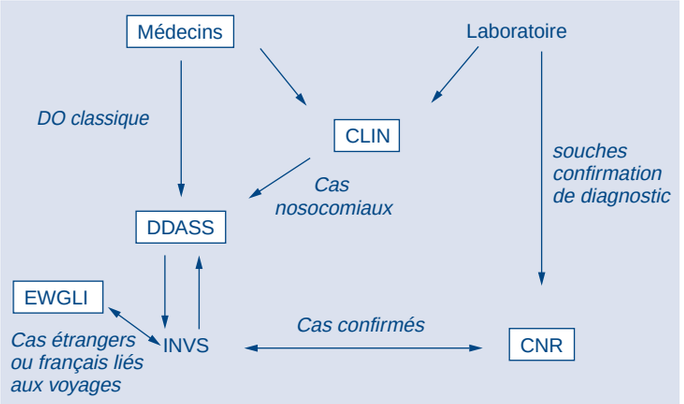
– la détection d'antigènes solubles de *L. pneumophila* dans les urines : cette méthode rapide (réalisation en moins de 24 heures) permet à l'heure actuelle un diagnostic précoce dès le début des signes, et tardive (jusqu'à 2 mois), même après un traitement antibiotique adapté ;

– la sérologie : augmentation significative des titres d'anticorps (multipliés par quatre) mesurés par immunofluorescence indirecte en deux sérums prélevés, le premier dès les premiers jours de la maladie, le second après 3 à 6 semaines d'évolution ; la sérologie permet d'affirmer le diagnostic de manière rétrospective.

Comment traiter ?

En pratique, la gravité du tableau, les facteurs de risque, les difficultés diagnostiques expliquent

l'hospitalisation fréquente des patients atteints de légionellose sévère et/ou préoccupante. Le traitement de référence repose sur les macrolides (éventuellement associé à la rifampicine dans les formes graves, avec en alternative l'association fluoroquinolone + rifampicine) pendant 14 à 21 jours. La difficulté repose sur le caractère probabiliste du traitement des pneumonies et la dualité du choix entre bêtalactamines (actives sur le pneumocoque) et macrolides. En cas de suspicion de légionellose, le choix du clinicien se porte sur un m acrolide. En cas de traitement initial par bêtalactamines, l'échec clinique constaté lors de la réévaluation systématique à 48 heures conduit à prescrire un macrolide à la place ou en association au traitement initial.



1 *Modalités de surveillance de la légionellose en France. EWGLI : European working group for legionella infection ; DDASS : Direction départementale d'action sanitaire et sociale ; CLIN : comité de lutte contre l'infection nosocomiale ; CNR : centre national de référence ; INVS : institut national de veille sanitaire ; DO : déclaration obligatoire.*

Comment la légionellose est-elle surveillée en France ?

La surveillance de la légionellose en France repose sur plusieurs systèmes complémentaires représentés sur la figure *1*.

La déclaration obligatoire, instituée en 1987, a pour objectif de suivre l'évolution de l'incidence, de détecter les cas groupés et d'orienter les mesures de prévention. La déclaration se fait aux médecins inspecteurs de santé publique de la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (DDASS). Depuis le début de l'année 1996, ce système est coordonné au niveau national par l'Institut de veille sanitaire (INVS). Un laboratoire bactériologique a par ailleurs été nommé par le ministre chargé de la Santé comme centre national de référence (Laboratoire central de microbiologie, professeur Étienne, hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03). Il a des missions d'expertise biologique, d'entretien d'une collection bactérienne et d'une sérothèque, de fourniture d'antigènes de référence et de contribution à la surveillance épidémiologique. À ce titre, il reçoit des souches et des sérums accompagnés d'informations sur les cas ayant eu un diagnostic de laboratoire.

Dans chaque établissement hospitalier, des comités de lutte contre les infections nosocomiales (acquises à l'hôpital) sont chargés de surveiller et de prévenir ces infections. Enfin, s'ajoute au système français un réseau européen de surveillance des légionelloses acquises lors des voyages (European working group for legionella infection [EWGLI]).

Conclusion

Devant la gravité potentielle de cette infection, les professionnels impliqués dans la distribution d'eau chaude sanitaire, les systèmes de climatisation et les tours aéroréfrigérantes, dans le thermalisme et dans l'utilisation de dispositifs médicaux de traitements respiratoires se doivent de connaître les mesures de lutte et de prévention. Les mesures immédiates sont des mesures de désinfection massive visant à faire disparaître les contaminations du milieu par *Legionella*. Cependant, ces mesures ponctuelles ne sont pas suffisantes car elles ne permettent qu'une éradication provisoire, suivie d'une rapide recolonisation. Elles doivent donc être complétées par des mesures de prévention au long cours permettant une réduction durable de la flore.

Damien Bouhour : Assistant-chef de clinique.
Christian Chidiac : Professeur, chef de service adjoint.
Dominique Peyramond : Professeur, chef de service.
Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : D Bouhour, C Chidiac et D Peyramond. Légionellose.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1130, 2001, 2 p

Leptospiroses

P. Abgueguen, É. Pichard

La leptospirose est l'une des plus fréquentes anthropozoonoses avec une distribution mondiale. Elle est responsable de près de 100 000 cas et 1 000 décès chaque année dans le monde. Les agents responsables sont les leptospires avec de très nombreux sérovars. Les réservoirs principaux sont les rongeurs mais d'autres espèces animales sont parfois incriminées. L'homme est alors contaminé, soit directement au contact d'un rongeur ou de ses excréments, ou le plus souvent indirectement par contact avec de l'eau souillée. La voie de contamination principale est la peau, par l'intermédiaire d'excoriations cutanées, plus rarement par voie muqueuse et exceptionnellement par voie respiratoire ou digestive. Le diagnostic clinique est difficile. Les formes inapparentes sont en fait très fréquentes et il s'agit globalement d'une maladie peu grave. Un syndrome grippal hors du contexte d'épidémie de grippe, avec des myalgies intenses, des anomalies du bilan hépatique et de la bandelette urinaire et une thrombopénie est le tableau le plus fréquent. La forme clinique expressive la plus courante reste, en France, l'atteinte hépatique et rénale mais d'autres localisations ne sont pas rares et notamment les formes méningées, cardiaques et respiratoires. Finalement, c'est devant un contexte épidémiologique évocateur, des signes cliniques et biologiques compatibles, que le diagnostic de leptospirose doit être évoqué. Le diagnostic de certitude est la plupart du temps obtenu plusieurs semaines plus tard, par une sérologie répétée 15 jours à 3 semaines après la première. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie précoce par amoxicilline ou tétracyclines en cas d'allergie mais la guérison spontanée est la règle. Le traitement préventif recommande l'éviction ou la limitation des facteurs d'exposition, indiquée surtout pour les professions à risque, ainsi que la vaccination.

© 2006 *Elsevier SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Leptospirose ; Zoonose ; Vaccination

Plan

- **Introduction** 1
- **Agent responsable** 2
- **Physiopathologie** 2
- **Réservoir** 2
- **Épidémiologie** 2
- **Diagnostic** 2
- **Signes cliniques** 3
  - Signes généraux 3
  - Atteintes viscérales 3
- **Diagnostic biologique** 4
  - Examens biologiques standards 4
  - Examens biologiques spécifiques 4
- **Traitement préventif** 4
  - Éviction ou limitation des facteurs d'exposition 4
  - Vaccination 4
- **Traitement curatif** 5
- **Déclarations** 5
- **Conclusion** 5

Introduction

La leptospirose est l'une des plus fréquentes anthropozoonoses avec une distribution mondiale. Elle est responsable de près de 100 000 cas et 1 000 décès chaque année dans le monde [1]. Les noms qu'elle a portés à travers les âges et selon les lieux illustrent le nombre de formes cliniques liées à des habitats, des réservoirs et des sérotypes différents : fièvre ictérohémorragique appelée également maladie de Weil caractérisant la forme la plus fréquente mais aussi fièvre canicolaire, fièvre des jeunes porchers, fièvre des champs, fièvre des marais, fièvre des rivières, fièvre de la canne à sucre, fièvre automnale, leptospirose sejrolque, grippe d'été etc.

Aujourd'hui, de nouveaux outils biologiques permettent de revenir à un concept synthétique de la maladie répondant à la diversité des signes cliniques rencontrés. Il n'existe aucun syndrome spécifique de sérovar et la pathogenèse de toute leptospirose est la même, tout type de sérovar pouvant être responsable d'une forme bénigne, sévère ou mortelle. Les modifications des habitats de l'homme, son avancée sur des territoires jusque-là vierges et surtout les loisirs en pleine expansion font de cette maladie une préoccupation bien réelle, nécessitant d'en faire un diagnostic précoce afin d'éviter l'évolution vers des formes sévères.

Agent responsable

Les leptospires sont des bactéries à Gram négatif spiralées, mobiles, extracellulaires, appartenant à l'ordre des *Spirochaetales*. Elles ont de 4 à 25 µm de long et 0,1 µm de large. Il s'agit de bactéries aérobies strictes qui ne métabolisent pas les sucres et de culture lente entre 8 à 12 heures. Au sein du genre *Leptospira (L)*, on distingue deux espèces, *L. biflexa*, saprophyte et *L. interrogans*, pathogène. Actuellement, l'analyse phylogénique des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) ribosomal a permis de distinguer trois groupes de leptospires : les saprophytes (trois espèces), les pathogènes (sept espèces) et un groupe intermédiaire (deux espèces). Il y a au total 23 sérogroupes et 244 sérovars. L'espèce pathogène *L. interrogans* est la plus représentée avec 15 sérogroupes et 81 sérovars. Parmi les sérogroupes, on peut noter *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. bataviae*, *L. pomona*, *L. pyrogenes*, *L. sejroë* et *L. icterohemorrhagiae*. Les formes graves peuvent s'observer avec tous les sérogroupes même si le sérogroupe *L. icterohemorrhagiae* est responsable des leptospiroses les plus graves. Tous les sérogroupes et tous les sérovars pathogènes pour les animaux peuvent être également pathogènes pour l'homme [2].

Physiopathologie

La voie de contamination principale est la peau, par l'intermédiaire d'excoriations cutanées, plus rarement par voie muqueuse et notamment par la conjonctive. La contamination respiratoire par inhalation de microgouttelettes est possible de même que la voie digestive. Après pénétration et diffusion dans l'organisme, les leptospires pathogènes échappent à la phagocytose et se développent rapidement dans le sang et tous les sites de l'organisme, y compris le système nerveux central et l'humeur aqueuse, leur mobilité étant favorisée par une paire de flagelles. Les bactéries sont alors responsables de lésions de vascularite, par l'intercalation d'une toxine glycoprotéique, entraînant une rupture des cellules endothéliales des petits vaisseaux. Les lésions pétéchiales qui s'ensuivent peuvent expliquer certaines complications graves comme les hémorragies alvéolaires, les lésions ischémiques du cortex rénal conduisant à la nécrose des cellules épithéliales des tubules rénaux ainsi que la destruction de l'architecture hépatique responsable de jaunisse. D'autres toxines peuvent être synthétisées comme des hémolysines, une hyaluronidase, une phospholipase etc. [3].

Les leptospires possèdent également sur leur membrane externe un lipopolysaccharide. Celui-ci possède une activité antiphagocytaire et permet de déterminer les sérogroupes. C'est lui qui est à l'origine de la réponse immunitaire humorale avec production des immunoglobulines (Ig) M et des IgG. La durée de la persistance des anticorps est inconnue et ceux-ci protègent donc seulement contre un seul type de sérovar. Des manifestations chroniques, telles que l'uvéite, peuvent s'observer après des infections modérées ou sévères et seraient médiées par des complexes antigènes-anticorps, ceci même en l'absence de germes.

Réservoir

Les leptospires pathogènes ont pour habitat naturel les tubules rénaux des animaux réservoirs de la bactérie. Certains sérovars sont fréquemment associés à une espèce animale particulière (Tableau 1). Les rongeurs constituent en France et dans la grande majorité des pays du monde le réservoir principal. Ces animaux peuvent être malades mais bien souvent ils restent asymptomatiques et répandent des bactéries par leurs urines durant leur vie entière. Les leptospires peuvent survivre longtemps (des mois) dans des milieux aqueux pour peu que le pH soit neutre ou légèrement alcalin et que l'environnement soit protégé du soleil. Les humains sont généralement des hôtes accidentels et il n'a jamais été prouvé qu'ils pouvaient être une source importante d'infection, même si certains peuvent excréter des leptospires par leurs urines pendant plus de 1 an. L'infection humaine résulte donc d'une exposition directe à l'urine d'un mammifère contaminé ou le plus souvent indirecte, par l'exposition de souillures ou d'eau contaminée. La prévalence de la leptospirose dans une population dépend finalement du nombre d'animaux présents constituant le réservoir, du ou des sérovars qu'ils véhiculent ainsi que de l'environnement local, des activités humaines, professionnelles ou de loisirs [4].

Tableau 1.
Principaux réservoirs animaux des sérovars les plus fréquents.

Réservoir animal	Sérovars
Cochons	*pomona, tarassovi*
Bétail	*hardjo, pomona*
Chevaux	*bratislava*
Chiens	*canicola*
Moutons	*hardjo*
Ratons laveurs	*grippotyphosa*
Rats	*icterohaemorrhagiae, copenhageni*
Souris	*ballum, arborea, bim*
Marsupiaux	*grippotyphosa*
Chauve-souris	*cynopteri, wolffi*

Épidémiologie

La leptospirose est une infection bactérienne de répartition mondiale. C'est vraisemblablement la première anthropozoonose du monde. Les infections surviennent préférentiellement dans les zones tropicales mais les zones tempérées sont également atteintes et elles touchent les pays industrialisés comme les pays en développement. Les niveaux d'incidence sont sous-estimés en raison de la fréquence des formes bénignes et des tests diagnostiques trop peu utilisés et insuffisamment rapides. Son incidence est maximale en Asie à cause des rizières où elle peut atteindre jusqu'à 3 % par an au Vietnam, elle est élevée dans le Pacifique, en Australie, dans l'Océan Indien, en Amérique Centrale et du Sud. En Afrique, son incidence reste mal connue. La maladie a considérablement régressé en Europe, sauf en France qui est probablement un des pays d'Europe de l'Ouest les plus touchés avec la Grande-Bretagne et elle est rare aux États-Unis avec une incidence 30 fois inférieure à celle de la France. En France, la surveillance de cette pathologie est actuellement effectuée par le Centre national de référence (CNR) des leptospires. Le nombre de cas annuels est d'environ 600 à 700, dont un peu plus de la moitié dans les départements et territoires d'outre-mer (DOM-TOM), soit une incidence de 0,44 pour 100 000. Les régions les plus touchées sont la Basse-Normandie, la Champagne-Ardenne et les Pays de la Loire.

Il existe une recrudescence saisonnière des cas durant la période estivo-automnale. Cependant, le système de surveillance n'est pas évalué et sous-estime vraisemblablement de façon importante la réalité de l'infection. Si le risque professionnel existe, en France, c'est l'exposition au cours d'activités de loisirs qui prédomine par exposition à de l'eau souillée par des urines d'animaux contaminés. La pratique du canoë-kayak notamment, le contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages et l'existence de lésions cutanées sont des facteurs de risque de leptospirose témoignant de l'importance des activités de loisir dans cette infection, tout au moins en France métropolitaine [5, 6].

Diagnostic

La leptospirose reste une maladie de diagnostic difficile. Les signes cliniques sont très variés, parfois discrets et inconstants,

> **À retenir**
>
> **Expositions à risque.**
> Professions exposées :
> • égoutiers
> • employés de station d'épuration
> • employés d'entretien des canaux, berges, voies navigables et voieries
> • activités de pisciculture en eau douce
> • piégeurs
> • gardes-chasse
> • gardes-pêche
> • employés d'animalerie
> • vétérinaires
> • employés des abattoirs
> Activités à risque :
> • baignade
> • pêche
> • canoë-kayak, rafting, autres sports d'eau douce
> • chasseurs
> • propriétaires d'animaux de compagnie et notamment de rongeurs (rats, souris, cobayes etc.)

toujours non spécifiques. Les signes biologiques sont peu spécifiques et également inconstants. C'est devant certains signes, cliniques et/ou biologiques, compatibles avec une leptospirose, qu'un contexte épidémiologique doit être recherché. C'est sur le trépied : contexte épidémiologique évocateur, signes cliniques et biologiques compatibles, que le diagnostic de leptospirose doit être évoqué. Le diagnostic de certitude est la plupart du temps obtenu plusieurs semaines plus tard, par une sérologie.

Signes cliniques

Après pénétration des leptospires dans l'organisme, le temps d'incubation est généralement de 5 à 14 jours mais des incubations prolongées de plus de 30 jours sont décrites.

La leptospirose a des manifestations protéiformes et les signes cliniques imitent bien d'autres maladies. Les manifestations cliniques peuvent rester infracliniques ou se limiter au simple syndrome grippal, dans la majorité des situations, ou aller jusqu'au choc septique avec défaillance multiviscérale. Tous les organes peuvent être touchés, avec certaines préférences selon les sérovars [7].

Signes généraux

Les principaux signes généraux sont la fièvre, quasi constante, souvent élevée, atteignant 38 °C à 40 °C. Les myalgies sont très fréquentes, souvent intenses, surtout nettes en région lombaire et au niveau des mollets, pouvant rendre la marche difficile. L'asthénie, un abattement, des céphalées rebelles aux antalgiques habituels complètent fréquemment le tableau. Un peu moins souvent, on peut noter des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), une suffusion conjonctivale ou un épistaxis, à la période de début. Plus rarement, une pharyngite ou une éruption maculopapuleuse, érythémateuse ou purpurique, peuvent être notées.

Atteintes viscérales

Les principaux signes cliniques sont reportés dans le Tableau 2.

Tableau 2.
Principaux signes cliniques.

	Fréquence %
Fièvre	> 90
Céphalées	> 95
Frissons	> 75
Myalgies/lombalgies/crampes	> 80
Anorexie	> 80
Ictère	40-80
Nausées/vomissements	40-70
Diarrhée/douleurs abdominales	30-60
Suffusion conjonctivale	30-40
Oligoanurie	25
Arthralgies	20-40
Syndrome méningé	20-30
Toux	20
Hépatosplénomégalie	10-40
Exanthème	10-40

L'atteinte hépatique est la plus fréquente. Elle est parfois très discrète, découverte sur les examens biologiques systématiques, avec une discrète augmentation des transaminases ou une petite cholestase, ou franche, révélée par un ictère. L'ictère peut être considéré comme un élément de gravité car, si la mort est exceptionnellement liée à l'insuffisance hépatique, la majeure partie des complications rénales, pulmonaires, cardiaques et hémorragiques graves surviennent chez les malades ictériques.

L'atteinte rénale est la complication la plus sérieuse et la cause de mortalité la plus fréquente en pays d'endémie. Si l'augmentation sérique de l'urée et de la créatinine sont les marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë, il faut penser à réaliser une bandelette urinaire pour rechercher une protéinurie ou une leucocyturie qui sont des signes fréquents et parfois isolés. L'atteinte rénale est le plus souvent non oligoanurique. L'oligoanurie est un facteur prédictif de décès.

L'atteinte méningée se voit dans un quart des leptospiroses. Elle peut se présenter comme une méningite avec céphalées, fièvre, photophobie, vomissements et raideur de nuque. Souvent, les céphalées sont intenses et conduisent à réaliser une ponction lombaire qui retrouve alors une méningite le plus souvent lymphocytaire mais parfois à polynucléaires neutrophiles avec une glycorachie normale et une protéinorachie modérée. Des cas d'encéphalite sont décrits.

L'atteinte pulmonaire a une incidence qui est très variable selon les séries variant de 20 à 70 %. Elle est rare en France métropolitaine. Les patients peuvent présenter des symptômes allant de la toux, de la dyspnée, des hémoptysies, jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation assistée. La sévérité de l'atteinte respiratoire est généralement secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire ou à un œdème pulmonaire lésionnel [8].

L'atteinte cardiaque est sans doute plus fréquente que les quelques cas rapportés car elle est rarement diagnostiquée. Les anomalies les plus décrites sont des blocs auriculoventriculaires du premier degré et des péricardites, plus rarement des troubles de la repolarisation et des troubles du rythme variés. Des cas de myocardite ou de myopéricardite sévère sont également retrouvés.

Les manifestations hémorragiques, de fréquence très variable selon les séries, sont rares en France métropolitaine. Elles sont généralement attribuées à des lésions vasculaires et favorisées par la thrombopénie. Les saignements peuvent se produire au niveau des tractus respiratoire, digestif, rénal, génital et des surrénales. Les hémorragies massives peuvent entraîner la mort.

L'atteinte musculaire, se manifestant par des myalgies, est parfois responsable de rhabdomyolyses sévères. L'atteinte oculaire se manifeste principalement par des suffusions conjonctivales mais une uvéite ou une choriorétinite sont des complications parfois décrites. Quelques cas de mononévrites ou de polyradiculonévrites sont rapportés.

■ Diagnostic biologique

Examens biologiques standards

Les principaux signes biologiques sont reportés dans le Tableau 3. Ce sont souvent des signes biologiques simples qui permettent d'orienter le diagnostic en conduisant à rechercher un contexte épidémiologique évocateur en association avec certains signes cliniques. A contrario, c'est souvent parce que des examens biologiques simples ne sont pas réalisés que le diagnostic de leptospirose n'est pas évoqué. La présence de ces anomalies biologiques est inconstante et varie beaucoup selon les pays et donc les sérovars.

Examens biologiques spécifiques

La sérologie est l'examen le plus utilisé pour faire le diagnostic de leptospirose. Il s'agit donc le plus souvent d'un diagnostic rétrospectif. Plusieurs techniques sont disponibles qui n'ont pas toutes les mêmes sensibilité et spécificité. La technique de référence est le *microscopic agglutination test* (MAT). Le test consiste à incuber le sérum du patient avec une batterie de différentes souches de leptospires. L'agglutination est visualisée au microscope à fond noir avec différentes dilutions. Cette technique requiert une expérience importante pour l'analyse des résultats, et des variations de résultats entre laboratoires sont fréquentes. Elle présente surtout l'inconvénient d'être une technique lourde car nécessitant l'utilisation d'une vingtaine de souches de référence, ainsi qu'une positivité tardive. D'autres techniques plus simples comme l'*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) peuvent aussi être utilisées. Les réactions sont précoces et spécifiques mais elles manquent de sensibilité pour un certain nombre de sérovars. Elles sont donc généralement utilisées comme test de dépistage et le test de référence MAT comme test de confirmation réalisé par les laboratoires de référence. En pratique, la sérologie reste d'interprétation difficile. La première sérologie est négative une fois sur deux. Par ailleurs, les sérologies peuvent rester négatives en cas de traitement précoce. Une sérologie négative n'exclut donc pas le diagnostic et elle doit être impérativement répétée 15 jours à 3 semaines plus tard. En cas de sérologie positive, l'interprétation du test dépend également de l'épidémiologie de la leptospirose dans la zone où le test est réalisé : un titre ≥ 1/100 est significatif en zone géographique de faible incidence mais des titres plus élevés ≥ 1/400 sont nécessaires pour être significatifs en zone de forte incidence.

La mise en évidence des leptospires à l'examen direct est en théorie possible au microscope à fond noir dans le plasma, les urines ou le liquide céphalorachidien (LCR). En pratique cette mise en évidence est exceptionnelle et le diagnostic ne repose pas sur l'identification des bactéries. La mise en cultures de certains prélèvements est parfois plus rentable. Les procédures de culture des leptospires ont changé depuis quelques années. Les leptospires peuvent être isolés du sang ou du LCR durant les 7-10 premiers jours de la maladie et des urines durant la deuxième et troisième semaine de la maladie. La culture reste difficile et longue. Les leptospires poussent lentement, à 30 °C et à l'obscurité. Les cultures ne doivent être considérées négatives qu'au bout de 6 à 8 semaines.

De nouvelles techniques de diagnostic sont actuellement en cours de développement. La PCR semble être prometteuse avec un diagnostic rapide et fiable. Elle est réalisable par certains laboratoires de référence dans le sérum, les urines, le LCR et l'humeur aqueuse.

Tableau 3.
Principaux signes biologiques.

Organe atteint	Anomalies biologiques	Fréquence (%)
Rein	Augmentation de l'urée sanguine	25-70
	Augmentation de la créatininémie	25-70
	Protéinurie modérée	25-70
	Hématurie microscopique	30-70
	Leucocyturie aseptique	35-60
Foie	Augmentation des transaminases	70-80
	Augmentation des phosphatases alcalines	70-80
	Augmentation de la bilirubine conjuguée	70-80
Hématologie	Thrombopénie	70-80
	Anémie	30
	Hyperleucocytose	70

■ Traitement préventif

Il peut être recommandé dans certaines situations professionnelles à risque, particulièrement exposées, avec des lieux infestés par des rongeurs. Ces situations sont présentées dans le Tableau 4.

Le traitement préventif repose sur les mesures suivantes.

Éviction ou limitation des facteurs d'exposition

Les mesures individuelles de protection comportent : le port de gants, de lunettes antiprojections, de bottes, de cuissardes et de vêtements protecteurs. Par ailleurs, une désinfection à l'eau potable ou à l'aide d'une solution antiseptique de toute plaie ou égratignure est recommandée ainsi que la protection ultérieure de cette plaie ou égratignure par un pansement imperméable.

Cependant, en France métropolitaine où les situations les plus à risque sont les activités de loisir comme les baignades, la pêche, les sports nautiques, la prévention reste illusoire et seule l'information du grand public peut permettre une prise en charge plus précoce des formes symptomatiques.

Vaccination

Une vaccination est disponible en France. Elle n'est dirigée que contre un seul sérogroupe, *L. icterohaemorraghiae*, responsable d'un quart des infections. Ses indications sont posées au cas par cas par le médecin du travail, après une évaluation individualisée. Elle doit prendre en compte certains critères dont l'existence d'une activité professionnelle (Tableau 4), l'existence de cas documentés de la maladie pour des personnes ayant occupé le même poste dans des conditions et pour des activités identiques, l'existence sur le lieu de travail de protections collectives ou de lutte contre les rongeurs ainsi qu'une prédisposition individuelle du travailleur tendant à majorer le risque

Tableau 4.
Activités professionnelles à risque.

Curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges
Activités liées à la pisciculture en eaux douces
Travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration
Certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche
Certaines activités spécifiques aux Dom-Tom

Tableau 5.
Vaccination par Spirolept®.

	Schéma vaccinal	Effets indésirables	Contre-indications
Première injection	j 0	Réactions locales ou locorégionales à type de douleur, induration, scapulalgies	En cas d'allergie à l'un des composants du vaccin
Deuxième injection	j15	Réactions systémiques rares : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies ; éruptions cutanées urticariennes	Ne doit pas être utilisé en cas de grossesse
Troisième injection	m4 - 6		Pas de données chez l'enfant
Rappels	Tous les 2 ans		

Un traitement après une exposition avérée peut être proposé. Irréaliste dans la plupart des cas, il peut être indiqué chez des voyageurs ou des militaires visitant une zone d'endémie ou en cas d'exposition accidentelle de laboratoire. Le traitement proposé est alors de la doxycycline à la posologie de 200 mg, de façon hebdomadaire, sur de courtes périodes.

d'exposition et/ou sa sensibilité à la maladie. Elle peut être aussi indiquée chez certains voyageurs en pays de forte endémie et lors des activités sportives très exposantes liées à l'eau douce.

Le vaccin contre la leptospirose est un vaccin inactivé. Il contient 1 ml d'une suspension de 2×10^8 *Leptospira icterohaemorraghiae* inactivées par le formaldéhyde. Le vaccin est commercialisé en France sous la dénomination Spirolept®. Le schéma vaccinal et les effets indésirables sont résumés dans le Tableau 5.

Un traitement après une exposition avérée peut être proposé. Irréaliste dans la plupart des cas, il peut être indiqué chez des voyageurs ou des militaires visitant une zone d'endémie ou en cas d'exposition accidentelle de laboratoire. Le traitement proposé est alors de la doxycycline à la posologie de 200 mg, de façon hebdomadaire, sur de courtes périodes.

“ *À retenir*

Recommandations de prévention.
Mesures générales de lutte.
Limitation de la pullulation des rongeurs par :
- la dératisation en milieu urbain ;
- le contrôle de leurs proliférations en milieu rural.

Mesures individuelles de protection.
Équipements de protection contre l'eau et les urines d'animaux :
- gants ; bottes ; cuissardes ;
- combinaisons ou vêtements de protection ;
- lunettes antiprojections pour certaines professions.

En cas de plaie, il faut :
- laver abondamment à l'eau potable et au savon ;
- désinfecter avec une solution antiseptique ;
- protéger la plaie avec un pansement imperméable.

Vaccination.
- Elle est indiquée surtout dans certaines professions exposées.
- Elle peut être aussi indiquée chez certains voyageurs en pays de forte endémie et lors des activités sportives très exposantes liées à l'eau douce.
- Elle n'est dirigée que contre un seul sérogroupe, *L. icterohaemorraghiae*, responsable d'un quart des infections.
- Elle ne dispense en aucun cas des équipements de protection.

Traitement postexposition.
- Un traitement après une exposition avérée peut être proposé. Irréaliste dans la plupart des cas, il peut être indiqué chez des voyageurs ou des militaires visitant une zone d'endémie ou en cas d'exposition accidentelle de laboratoire.
- Doxycycline à la posologie de 200 mg, de façon hebdomadaire, sur de courtes périodes.

Tableau 6.
Traitement antibiotique.

	Molécule	Posologie/j	Durée
Traitement de première intention	Amoxicilline	3 g	7 jours
Si nécessité de voie veineuse	Pénicilline G	6 – 10 MU	7 jours
	Ampicilline	50 – 100 mg/kg	7 jours
En cas d'allergie	Doxycycline	200 mg	7 jours

Traitement curatif

Il est vraisemblable que la majorité des cas de leptospiroses guérissent spontanément mais dans ces situations, le médecin n'est alors pas sollicité.

Aucune étude ne permet de démontrer le bénéfice d'un traitement antibiotique en termes de réduction de la durée des symptômes et en termes de pronostic. Cependant, l'antibiothérapie est très probablement efficace, que ce soit pour les formes mineures, sévères ou compliquées. De plus, il serait plus efficace administré précocement.

Enfin, il faut rappeler que le diagnostic de certitude de leptospirose est un diagnostic rétrospectif. Le traitement antibiotique est donc généralement un traitement empirique, le diagnostic étant évoqué devant un contexte épidémiologique, des arguments cliniques et biologiques.

Les antibiotiques préconisés sont présentés dans le Tableau 6.

Une réaction de Jarisch-Herxheimer, situation exceptionnelle en pratique, peut se voir à l'initiation de l'antibiothérapie. Elle résulte de la libération d'une exotoxine des leptospires lysés. Elle survient 6 à 8 heures après l'administration de l'antibiotique et se manifeste pendant 12 à 24 heures par des frissons, un malaise général, de la fièvre et des myalgies.

Les formes graves de leptospirose nécessitent également des traitements symptomatiques de réanimation adaptés aux défaillances d'organes.

Déclarations

Il ne s'agit plus d'une maladie à déclaration obligatoire depuis 1987.

La leptospirose est reconnue comme maladie professionnelle et désignée dans le Tableau n° 19 du Régime général (Tableau 7) et dans le Tableau n° 5 du Régime agricole (Tableau 8).

Conclusion

Pour faire le diagnostic de leptospirose, il faut savoir rechercher un contexte épidémiologique évocateur devant des signes cliniques et/ou biologiques compatibles. Un syndrome grippal hors du contexte d'épidémie de grippe, avec des myalgies intenses, des anomalies du bilan hépatique et de la bandelette urinaire et une thrombopénie est le tableau le plus fréquent. Le diagnostic est plus facile dans les régions ou la prévalence de la maladie est élevée. La sérologie répétée, malgré ses limites, permet un diagnostic de certitude.

Tableau 7.
Régime général tableau n° 19. Spirochétoses (à l'exception des tréponématoses).

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A - Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Leptospira interrogans* La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif	21 jours	**A – Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans les lieux humides, susceptibles d'être souillés par les déjections de ces animaux :** - Travaux effectués dans les mines, carrières (travaux au fond), les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains ; travaux du génie ; - Travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais ; - Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage ; - Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques et stations d'épuration ; - Travaux de drainage, de curage des fossés, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques ; - Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail ; - Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, travaux de récupération et exploitation du cinquième quartier des animaux de boucherie ; - Travaux exécutés sur les bateaux, les péniches, les installations portuaires ; travaux des mariniers et dockers ; - Travaux de dératisation ; - Travaux de soins aux animaux vertébrés ; - Travaux dans les laboratoires de bactériologie ou de parasitologie

Tableau 8.
Régime agricole tableau n° 5. Leptospiroses.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Leptospira interrogans* La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif	30 jours	**Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans des lieux humides susceptibles d'être souillés par leurs déjections :** -Travaux effectués dans les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains ; -travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais ; -Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage ; -Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques ; -Travaux de drainage, de curage des fossés, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques ; -Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail ; -Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers équarrissage, travaux de récupération et d'exploitation du 5e quartier des animaux de boucherie ; -Travaux de dératisation ; -Travaux de soins aux animaux vertébrés

Références

[1] Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:757-71.

[2] Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:296-326.

[3] Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1-8.

[4] Tappero JW, Ashford DA, Paerkins BA. Leptospira species (Leptospirosis). In: *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 2495-501.

[5] Nardone A, Campèse C, Capek I. *Les facteurs de risque de leptospirose en France métropolitaine. Une étude cas-témoin, juillet 1999 – février 2000*. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2002.

[6] Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:447-52.

[7] Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory-confirmed cases. *Am J Trop Med Hyg* 2002;**66**:61-70.

[8] Courtin JP, Di Francia M, Du Couedic I, Poubeau P, Mahe C, Bapteste J, et al. Respiratory manifestations of leptospirosis. A retrospective study of 91 cases (1978-1984). *Rev Pneumol Clin* 1998;**54**:382-92.

Pour en savoir plus

http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/lepto.pdf.
http://www.invs.sante.fr/publications/2003/leptospirose/index.html.
http://www.invs.sante.fr/publications/2004/leptospirose/rap_leptosirose.
http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/leptospirose.pdf.

P. Abgueguen (piabgueguen@chu-angers.fr).
É. Pichard.
Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Abgueguen P., Pichard É. Leptospiroses. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1161, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Listériose

O Rogeaux

La listériose fait partie de ces infections d'actualité, dans un contexte où la sécurité agroalimentaire devient de plus en plus importante. La gravité potentielle de certaines formes cliniques, neurologiques surtout, chez des sujets fragilisés notamment, justifie de savoir la rechercher en vue d'un traitement anti-infectieux adapté urgent.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Enjeux

La listériose, bien que rare, est une maladie grave, particulièrement au cours de la grossesse, par son risque de transmission à l'enfant, et chez l'adulte par ses présentations trompeuses, plus fréquentes chez l'immunodéprimé, pouvant atteindre en particulier le système neuroméningé.

Germe

L'agent causal de la listériose, *Listeria monocytogenes*, est un bacille à Gram positif de petite taille à tropisme intracellulaire.

Il peut infecter l'homme et de nombreuses espèces animales. Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire que l'on trouve dans le milieu extérieur au niveau du sol, dans l'eau et dans la végétation. Il s'agit d'une bactérie remarquable par sa possibilité de multiplication à basse température (+ 4 °C) et sa résistance à de nombreux agents physiques et chimiques.

Le portage de cette bactérie par l'homme ou l'animal peut être asymptomatique. Le réservoir du germe est donc le milieu extérieur, mais également les porteurs sains animaux ou humains.

Le mode principal de transmission de la listériose est la consommation d'aliments contaminés par ce germe.

Physiopathologie de la maladie

Il s'agit d'un pathogène intracellulaire facultatif capable de se multiplier dans les macrophages et dans la plupart des cellules des tissus de l'hôte infecté.

Après pénétration dans les cellules, les bactéries sont capables d'échapper aux phagosomes et se multiplient dans le cytoplasme.

Chez l'hôte infecté, les bactéries ingérées oralement vont traverser l'intestin par l'intermédiaire des plaques de Peyer pour gagner le système lymphatique et la circulation sanguine.

L'organe cible principal est le foie où les bactéries vont se multiplier à l'intérieur des hépatocytes. Dans un deuxième temps, se produit une libération des bactéries intracellulaires et une bactériémie prolongée qui expose le placenta et le système nerveux central.

Le système naturel de défense contre l'infection, via les monocytes, tue 90 % des bactéries. Dans un certain nombre de cas, le système défense est dépassé et l'infection est symptomatique.

Le plus souvent, chez l'immunocompétent, la maladie est donc bien contrôlée et les infections passent souvent inaperçues ou sont peu importantes. Cependant, si l'inoculum a été massif ou chez les femmes enceintes et/ou les patients immunodéprimés (sida, patients sous chimiothérapie ou neutropéniques, anomalies hépatiques), l'infection hépatique n'est pas contrôlée et des localisations métastatiques sont possibles.

L'infection maternofœtale s'effectue par voie transplacentaire. La mère ne présente en général qu'une symptomatologie mineure de type pseudogrippal et le diagnostic est donc souvent rétrospectif chez l'enfant. Si l'infection est précoce, le risque est celui d'un avortement spontané. À partir du troisième trimestre, le risque est celui d'une mort in utero ou celui d'un accouchement prématuré avec un enfant infecté.

Le risque de contamination au cours de l'accouchement est plus rare (inférieure à 10 %).

L'autre tropisme de la bactérie est neuroméningé, avec une atteinte préférentielle du tronc cérébral dont le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé et pourrait être lié à la richesse vasculaire de cette zone.

Maladie à déclaration obligatoire

En raison de sa gravité et de son risque épidémique, la listériose est à déclaration obligatoire depuis mars 1998.

Quelques chiffres.
Les infections à Listeria surviennent de façon sporadique, parfois sur un mode épidémique ou de cas groupés. Les données sur le nombre de cas, à partir du Centre national de références, estiment le nombre de cas annuels français entre 220 et 500 par an. En 1997, 228 cas ont été rapportés, soit une incidence de 3,9 par million d'habitants. Les formes périnatales représentent 23 %. Ce nombre de cas est plutôt en diminution ces dernières années et fonction d'éventuels cas groupés.

Ceci permettra une meilleure évaluation des caractéristiques de la listériose en France.

Mode de contamination

La consommation d'aliments contaminés constitue le mode principal de transmission de la listériose. La durée d'incubation est variable, de quelques jours à 2 mois.

Origine de la contamination

Listeria monocytogenes peut être retrouvé soit dans l'environnement, soit chez des animaux qui sont parfois porteurs de bactéries sans être malades. Le lait constitue un milieu favorable à la multiplication de *Listeria*. La contamination de celui-ci peut se faire par une vache présentant une mammite, très souvent asymptomatique, soit plus fréquemment par l'environnement de la ferme au moment de la traite.

© Elsevier, Paris

De la même façon, la viande crue peut être contaminée lors de l'abattage. *Listeria monocytogenes* est détruite lors de la cuisson ou lors de la pasteurisation des aliments, mais la recontamination de ceux-ci est possible s'ils sont à nouveau manipulés après traitement.

Les fromages peuvent être ainsi contaminés, soit parce que réalisés à partir d'un lait contaminé non pasteurisé, soit par l'environnement de la laiterie ou par manque d'hygiène.

Il en est de même pour tout aliment subissant une manipulation ou une transformation.

Les végétaux peuvent également être contaminés par le sol ou par les engrais.

Présentation clinique de la maladie

Chez l'adulte

Atteintes neuroméningées

Elles sont les plus fréquentes et peuvent se présenter sous diverses formes :

– **forme méningée pure**, dont la symptomatologie est celle d'une méningite bactérienne. Le liquide céphalorachidien présente une formule variable. Le liquide est le plus souvent clair, paucicellulaire, avec soit une prédominance lymphocytaire, soit une formule panachée, soit parfois une prédominance de polynucléaires neutrophiles.

L'hypoglycorachie est présente dans la moitié des cas. La protéinorachie est le plus souvent comprise entre 1 et 3 g ;

– **méningoencéphalites**, qui sont les plus fréquentes. Elles associent à la fièvre et au syndrome méningé des signes neurologiques centraux variables : convulsions, troubles de conscience, paralysies diverses où prédominent les atteintes des structures bulboprotubérentielles et des nerfs crâniens. Là aussi, le liquide céphalorachidien est de présentation variable ;

– **rhombencéphalites**, qui sont plus rares et plus difficiles à diagnostiquer. Le syndrome méningé et infectieux est plus discret, le liquide céphalorachidien peu modifié, le tableau clinique est dominé par des paralysies des nerfs crâniens, souvent à prédominance unilatérale, parfois associées à un déficit moteur (hémiplégie), et des troubles sensitifs controlatéraux (syndrome alterne).

Présentation bactériémique

Il s'agit d'une forme plus rare, essentiellement chez les sujets à défense immunitaire altérée. Des localisations secondaires infectieuses peuvent être rencontrées.

Beaucoup plus rarement, il peut s'agir de formes localisées pulmonaires, hépatiques, cardiaques.

Chez la femme enceinte

La grossesse favorise la survenue de la listériose. Généralement, les signes cliniques sont bénins pour la femme elle-même : syndrome pseudogrippal (fièvre, céphalées, myalgies), associé parfois à des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées).

La présentation peut être paucisymptomatique et ne se révéler que par les conséquences obstétricales. En effet, en l'absence de traitement, les conséquences pour l'enfant sont redoutables : avortement précoce, accouchement prématuré ou infection néonatale.

Chez le nouveau-né

En cas de contamination précoce, la conséquence est celle d'un avortement septique. Après l'accouchement, la symptomatologie est essentiellement une forme septicémique, se révélant très précocement, quelques heures après la naissance, avec symptomatologie respiratoire et forme plus évoluée à type de granulomatose septique infantile avec granulomes listériens disséminés dans la plupart des organes. Des signes cutanés peuvent être associés.

Les **formes méningées pures** sont rares et ne se démasquent souvent qu'après la première semaine. Le mode de contamination pourrait alors être une éventuelle contamination perpartum ou postnatale.

Les **formes asymptomatiques** sont dépistées par la recherche systématique du germe en cas d'infection maternelle. La mortalité des formes néonatales varie de à 0 à 30 %.

Les **séquelles** sont essentiellement liées à l'atteinte méningée.

Comment faire le diagnostic ?

Il est essentiellement bactériologique, reposant sur l'isolement du germe. Celui-ci peut être isolé à partir des hémocultures qui doivent être réalisées systématiquement lors de toute fièvre inexpliquée chez la femme enceinte.

Le germe peut également être isolé à partir du liquide céphalorachidien ou d'un éventuel autre organe infecté.

Lors d'un accouchement fébrile, les examens macroscopiques et bactériologiques du placenta doivent être analysés, de même que des prélèvements multiples chez le nouveau-né.

La sérologie n'apporte pas d'aide significative. En effet, selon les réactifs utilisés, elle est soit trop peu sensible, soit trop peu spécifique.

Quel traitement utiliser ?

Le traitement antibiotique est fondamental. *Listeria monocytogenes* est sensible principalement à la pénicilline A avec un effet bactériostatique et bactéricide si cet antibiotique est associé à un aminoside.

Les autres antibiotiques utilisables sont essentiellement le cotrimoxazole et éventuellement la vancomycine ou les macrolides.

Il faut rappeler la résistance naturelle du germe à toutes les céphalosporines.

Les schémas thérapeutiques sont représentés dans le tableau I.

Quelle prévention proposer ?

Des recommandations ont été émises par le ministère de la Santé pour une meilleure prévention chez les personnes à risque que sont les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés.

Il s'agit d'éviter la consommation des aliments le plus fréquemment contaminés et de respecter un ensemble de règles d'hygiène autour de l'alimentation. Ces recommandations sont liées à la nature de l'agent infectieux, de son habitat et de sa résistance *(tableau II)*.

La vigilance des services vétérinaires, des médecins et la déclaration obligatoire devraient permettre d'éviter de nombreux cas de Listeria, de les traiter précocement, et de dépister rapidement d'éventuelles épidémies.

***Tableau I. – Traitement des infections à* Listeria (L.) monocytogenes.**

	Premier choix	*Alternative*	*Durée*
Adulte			
Infections neuroméningées	*Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) + gentamicine (3 à 6 mg/kg/j) ou amoxicilline IV (200 mg/kg/j) + cotrimoxazole IV* [1]	*Cotrimoxazole IV* [1]	*21 jours* [2]
Abcès cérébraux	*idem*	*idem*	*6 semaines*
Septicémies	*Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) ± gentamicine*	*Vancomycine IV (2 g/j)*	*14 jours*
Femme enceinte			
Fièvre non documentée	*Amoxicilline 4 g/j per os*	*Érythromycine per os*	*14 jours*
Bactériémie à Listeria monocytogenes	*Amoxicilline IV (200 mg/kg/j) + gentamicine 3 à 5 jours*	*Érythromycine 4 g/j IV*	*14-21 jours* [3]
Listériose néonatale			
Forme septicémique	*Amoxicilline IV + gentamicine*		*10 à 15 jours*
Méningite	*Amoxicilline IV + gentamicine*		*15 à 21 jours*

[1] Cotrimoxazole : 8 mg/kg/j de triméthoprime, 40 mg/kg/j de sulfaméthoxazole.
[2] Certains proposent un traitement de 6 semaines chez l'immunodéprimé.
[3] Certains recommandent de poursuivre l'amoxicilline seule jusqu'à la fin de la grossesse.
[4] Chez le nouveau-né, les posologies en mg/kg dépendent du poids et de l'âge.
IV : intraveineux.
Gentamicine durant 3 à 7 jours selon la gravité.

Tableau II. – Information des personnes à risque (d'après* [1]*).

1. Listeria monocytogenes résiste au froid mais est sensible à la chaleur. *Or, parmi les aliments le plus fréquemment contaminés par L. monocytogenes, certains sont consommés sans cuisson.*
La consommation de ces aliments à risque consommés en l'état doit être évitée :
- éviter de consommer des fromages au lait cru (ainsi que le fromage vendu rapé) ;
- éviter la consommation de poissons fumés, de coquillages crus, de surimi, de tarama... ;
- éviter de consommer crues des graines germées telles que les graines de soja
L. monocytogenes, peut également contaminer, lors de leur fabrication, des produits qui subissent une cuisson au cours de leur préparation mais sont ensuite en l'état. Si la contamination de ces produits intervient après l'étape de cuisson, ces produits présentent le même risque des produits crus contaminés. Il s'agit pour l'essentiel de produits de charcuterie :
- éviter des produits de charcuterie cuite tels que les rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée... ;
- préférer, pour les produits de charcuterie type jambon, les produits préemballés qui présentent moins de risque d'être contaminés.
2. L. monocytogenes est ubiquitaire, *les aliments sont contaminés par contact avec environnement :*
- enlever la croûte des fromages ;
- laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques ;
- cuire les aliments crus d'origine animale (viande, poissons, charcuterie crue telle que les lardons).
Ces mesures sont suffisantes pour éliminer les germes qui se trouvent en plus grande quantité en surface de ces aliments. Les steaks hachés, qui sont des aliments reconstitués (et pour lesquels cette notion de contamination en surface ne peut être retenue), doivent impérativement être cuits à cœur.
3. Afin d'éviter des contaminations croisées *(d'un aliment à l'autre) :*
- conserver les aliments crus (viandes, légumes, etc) séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés ;
- se laver les mains, après la manipulation d'aliments non cuits, et nettoyer les ustensiles de cuisine qui ont été en contact avec ces aliments.
4. Règles habituelles d'hygiène devant également être respectées :
- réchauffer soigneusement les restes alimentaires et les plats cuisinés avant consommation immédiate ;
- nettoyer fréquemment et désinfecter ensuite avec de l'eau javellisée son réfrigérateur.

La meilleure prévention pour les personnes à risque que sont les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés consiste à éviter la consommation des aliments le plus fréquemment contaminés et à respecter certaines règles lors de la manipulation et la préparation des aliments.
Ces recommandations sont liées à la nature même de *Listeria monocytogenes*, son habitat et sa résistance.

Olivier Rogeaux : Chef de service,
service des maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier de Chambéry, BP 1125, 73011 Chambéry, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : O Rogeaux. Listériose.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1170, 1999, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Anonyme. Circulaire relative à la déclaration obligatoire de la listériose. DGS n° 98/240 du 15 avril1998

[2] Armstrong D. *Listeria monocytogenes*. In : Mandell GL, Benett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone, 1995 : 1880-1885

[3] Jacquet CH, Saint-Cloment C, Brouille F et al. La listériose humaine en France en 1997. *Bull Épidémiol Hebd* 1998 ; 33 : 142-143

[4] Struillou L, Raffi F. Listérioses. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-R-10, Thérapeutique, 25-039-A-10, 1997 : 1-7

Maladie de Lyme

J. Salomon, J. Clarissou, F. Ader, C. Perronne

La maladie de Lyme est une anthropozoonose. Son réservoir est constitué de mammifères sauvages et d'oiseaux. Elle est due à un spirochète, Borrelia burgdorferi sensu lato, *dont l'arthropode vecteur est la tique* Ixodes. *L'érythème chronique migrant, phase précoce de la maladie, est décrit depuis un siècle. La phase secondaire disséminée, qui survient quelques semaines après la morsure, a permis la description nosologique de la maladie par le docteur Burgdorfer à la suite d'une épidémie d'arthrites à Lyme dans le Connecticut en 1982. Lorsqu'un traitement antibiotique adapté n'est pas délivré précocement, l'évolution peut se faire sur plusieurs mois vers la chronicité. Le cadre nosologique de la phase tertiaire est moins bien défini. Il n'existe pas de test diagnostique formel. La sérologie est d'interprétation délicate en Europe du fait d'importantes limites en termes de sensibilité et de spécificité. Un traitement antibiotique précoce adapté réduit les symptômes et diminue le risque de passage à une phase chronique marquée par l'atteinte neurologique.*

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Maladie de Lyme ; Borrelia burgdorferi ; Maladies à tiques Ixodes ; Érythème chronique migrant

Plan

- **Historique** 1
- **Bactérie** 1
- **Vecteur** 1
- **Épidémiologie** 2
- **Physiopathologie** 2
- **Clinique** 2
  - Phase primaire 2
  - Phase secondaire 3
  - Phase tertiaire 3
- **Diagnostic** 4
- **Traitement** 4
- **Lyme chronique : la controverse** 4

Historique

En 1909, en Suède, le docteur Afzeluis décrit l'érythème chronique migrant (ECM) dû à un agent inconnu transmis par une morsure de tique du genre *Ixodes reduvius*. Dans les années 1920-1930, certains symptômes neurologiques et cutanés furent décrits comme étant des séquelles d'ECM. Dans les années 1940-1950, l'efficacité de la pénicilline sur l'ECM fut prouvée. En 1968, les premiers cas d'ECM avec séquelles neurologiques, décrits en Amérique du Nord, furent traités avec succès. En 1975, dans la ville de Lyme, Connecticut, fut décrite une épidémie d'arthrites chez des enfants ayant en commun une morsure de tique dans les jours précédents, avec apparition secondaire d'un rash. Ces arthrites étaient associées pour certains à des symptômes neurologiques et cardiaques. Cet ensemble de symptômes fut regroupé sous le nom de « maladie de Lyme ». Trois ans plus tard, *Ixodes dammini,* le vecteur de la maladie de Lyme fut identifié.

En 1981, le docteur Burgdorfer mit en évidence l'agent bactérien causal, un spirochète nommé *Borrelia burgdorferi* [1]. Par la suite, différentes sous-espèces furent mises en évidence, correspondant chacune à une région. Depuis, la biologie moléculaire a permis d'identifier des protéines de surface immunogènes, de mettre au point une sérologie et de préparer un vaccin.

Bactérie

Les *Borrelia* appartiennent à la famille des *Spirochaetaceae,* décrite en 1907 par Swellengrebel. Reconnaissables par leur morphologie hélicoïdale et leur mobilité, elles mesurent de 8 à 30 µm de longueur et de 0,2 à 0,5 µm de diamètre et sont d'isolement délicat. De nombreuses espèces, toutes transmises par l'intermédiaire d'un arthropode vecteur, constituent le genre *Borrelia*. La taxonomie a évolué. Au sein du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* dix espèces ont été isolées, dont seulement trois sont retrouvées chez l'homme. Ainsi ont été isolées *B. burgorferi sensu stricto* en Amérique du Nord et en Europe, *B. garinii et B. afzelii* en Europe, en Scandinavie et en Asie.

Vecteur

Seule la famille des *Ixodidae* (tiques dures) a un rôle dans la pathologie humaine en tant que vecteur. *Ixodes* a un corps large (2 à 30 mm), quatre paires de pattes pour les nymphes et les adultes, ne possède pas d'antenne et, contrairement aux autres insectes, n'a pas de division distincte entre la tête, le thorax et l'abdomen. La partie antérieure du corps comprend la bouche avec ses organes sensoriels, ses organes de section et un organe médian mobile appelé « hypostome », recouvert latéralement de

crochets incurvés qui permettent d'ancrer la tique à la peau de l'hôte. Lorsque la tique se fixe, elle anesthésie la peau avec sa salive puis coupe celle-ci avant de planter son hypostome comme un harpon. Le corps rigide est capable d'expansion durant le repas. Aux États-Unis, le vecteur est *Ixodes scapularis* ou *dammini,* dans l'est et *Ixodes pacificus* dans l'ouest. En Europe, le vecteur de *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii* est *Ixodes ricinus*. Le cycle de vie d'un *Ixodes* dure 2 ans et passe par trois stades, avec à chacun de ces stades un seul repas. Le premier été, la femelle gravide pond ses œufs dans l'herbe, qui deviennent des larves 4 à 6 semaines plus tard. La contamination transovarienne étant rare, les larves ne sont pas infectées. Elles vont faire un premier repas sanguin en se fixant sur un petit mammifère ou un oiseau et peuvent alors récupérer les agents pathogènes. Le printemps suivant, en 4 à 6 semaines, elles deviennent des nymphes. À ce stade, le risque est élevé car les nymphes sont souvent infectées et de petite taille donc peu visibles, ce qui peut prolonger le temps de contact avec l'hôte. C'est à la fin du repas sanguin, lorsque la tique est « engorgée » que survient le risque de transmission. L'été suivant, les nymphes deviennent adultes et font leur dernier repas. La reproduction a lieu et, au printemps suivant, les femelles pondent leurs œufs dans l'herbe. Un nouveau cycle débute alors. De nombreux animaux sont infectés par *Borrelia* à la suite de piqûres de tiques et certains deviennent des réservoirs. On a identifié des infections chez le daim, le cerf, les petits rongeurs, le bétail (moutons surtout) mais aussi chez les souris et les chiens. Les oiseaux sont souvent infectés, permettant la dissémination du pathogène sur de longues distances. Les oiseaux sont réservoirs de *B. garinii* alors que les rongeurs le sont pour *B. afzelii*.

■ Épidémiologie

La maladie de Lyme sévit partout aux États-Unis, mais surtout sur la côte est. Elle a été décrite dans plus de 50 pays. En Europe, elle touche les pays scandinaves et l'Europe centrale (l'Autriche, l'Allemagne et la Suisse) avec une répartition croissante d'ouest en est. En France, le vecteur est retrouvé sur l'ensemble du territoire, exception faite d'une bande côtière méditerranéenne et des reliefs où l'altitude dépasse 1 200 m. La répartition sur le territoire se fait selon un gradient décroissant du nord vers le sud. L'estimation de l'incidence et de la prévalence est rendue difficile par la sous-déclaration et les erreurs diagnostiques. Le center of diseases control (CDC), aux États-Unis, a répertorié près de 100 000 cas en 10 ans (de 1982 à 1992) mais le nombre réel serait de 7 à 10 fois plus élevé. En zone d'endémie, l'incidence est de 20 à 100 cas/100 000 habitants avec des régions d'hyperendémie, comme le Connecticut où l'incidence atteint 1 000/100 000 [2]. On constate une incidence plus forte chez les enfants de 5 à 10 ans et les adultes de 45 à 54 ans. En Europe, l'incidence varie de moins de 5/100 000 en Irlande à 30 à 350/100 000 habitants en Autriche. En France, l'incidence moyenne est de 20/100 000 habitants mais des foyers d'endémie sont décrits (Alsace, Limousin) [3]. Les facteurs de risque sont :

- la vie dans une zone à risque : dans le nord-est des États-Unis, 10 à 20 % des nymphes et 30 à 40 % des tiques adultes sont infectées et ce pourcentage peut monter jusqu'à 80 % dans les zones de très forte endémie ;
- une activité en contact avec les tiques : une méta-analyse de 91 articles [4] a montré que l'activité régulière professionnelle ou de loisirs en forêt, ainsi que le fait d'habiter près de bois augmente la séroprévalence ;
- la durée du contact : plusieurs heures sont nécessaires pour que les mâchoires de l'insecte s'implantent et environ 12-24 heures pour que la tique soit engorgée et présente un risque de transmission.

En termes de prévention, il est conseillé de porter des vêtements épais et longs. Les extrémités du pantalon devront être rentrées dans les chaussettes afin d'empêcher le passage des tiques, le pull ou la chemise rentrés dans le pantalon et les vêtements type « imperméables » sont conseillés tout comme les couleurs claires et vives. De retour au domicile, il est important d'inspecter ses téguments afin d'y détecter précocement une tique fixée et surtout de faire inspecter par un tiers les zones non accessibles comme le cuir chevelu et le dos. Il existe des insecticides efficaces, à appliquer sur la peau en zones exposées, et sur les vêtements.

■ Physiopathologie

Une fois dans la peau de l'hôte, la bactérie se multiplie et progresse de « proche en proche », créant ainsi la lésion annulaire typique. Dans un second temps, la dissémination est hématogène avec des localisations secondaires préférentielles suivant l'espèce bactérienne (cutanées, articulaires, cardiaques, neurologiques). La réponse précoce du système immunitaire se fait par l'arrivée de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Leur action reste limitée et relativement inefficace dans le contrôle de l'infection. Ces cellules libèrent des cytokines responsables des symptômes généraux observés dans la phase précoce [5]. In vitro, il a été démontré que la *Borrelia* stimule la production d'interleukine 1 et de *« tumor necrosis factor »* (TNF), cytokines qui semblent être à l'origine des symptômes inflammatoires observés dans la phase secondaire comme les rashs cutanés, les méningites, les myocardites et les arthrites. La réponse immunitaire spécifique n'a lieu que des semaines plus tard avec les immunoglobulines de type IgM qui atteignent un pic en 3 à 6 semaines, mais peuvent persister longtemps, puis les IgG et les IgA plusieurs semaines après. Cette réponse immunitaire entraîne une diminution notable du nombre de bactéries. Ces dernières pourraient demeurer en petit nombre dans certains sites, ce qui expliquerait la persistance des symptômes chez les patients non traités à la phase précoce. Cette survie dans des sanctuaires, malgré la réponse immunitaire, serait d'origine multifactorielle. *B. burgdorferi* exprime à sa surface une protéine (VlsE) connue pour subir des variations antigéniques. Ainsi, quand des anticorps sont formés contre son épitope immunogène, cette protéine mute et échappe à la réponse immunitaire établie. Un second mécanisme est la persistance dans des sanctuaires où la réponse immunitaire ne parvient pas ou peu, tel le système nerveux central. Un troisième mécanisme récemment étudié consiste en une régulation négative de l'expression des antigènes sous la pression des anticorps, ce qui favorise la sélection de bactéries qui n'expriment pas cet antigène.

■ Clinique

Chez l'homme (Tableau 1), il semble qu'il existe une certaine spécificité clinique selon le génotype : *B. burgdorferi* ss. atteint préférentiellement les articulations et provoque des arthrites, *B. afzelii* donne surtout des atteintes cutanées et *B. garinii* atteint le système nerveux.

Phase primaire

Elle est précoce et localisée. Elle consiste le plus souvent en un érythème migrant qui débute au point d'inoculation, 3 à 30 jours après la morsure. On le retrouve chez 90 % des patients contaminés dans un délai moyen de 7 à 17 jours après la morsure. Chez l'adulte, on le retrouve préférentiellement sur les zones de striction des vêtements et sur les membres inférieurs alors qu'il touche surtout l'extrémité céphalique chez l'enfant [6]. Sa description classique est celle d'une macule ou papule érythémateuse se transformant progressivement en lésion annulaire par extension centrifuge avec une zone centrale claire. Au centre, persiste souvent le site de la morsure pouvant prendre l'aspect d'une papule, d'une macule ou même d'un nodule érythémateux ou violacé parfois vésiculeux ou nécrotique. L'anneau est constitué d'un érythème vif, chaud, peu surélevé et le siège d'une desquamation bulleuse ou purpurique. Son plus grand diamètre en fin d'évolution atteint 15 à 20 cm. Dans 50 % des cas, ces lésions sont asymptomatiques. Peuvent s'y associer un prurit, des brûlures, des douleurs. Il existe des adénopathies satellites dans 7 à 41 % des cas et des signes

Tableau 1.
Clinique.

Phase primaire
Érythème chronique migrant (ECM) : 3 à 30 jours après inoculation
Macule ou papule centrée sur la piqûre
Évolution centrifuge, bordure périphérique active
Diamètre atteignant 20 cm
Durée : 3-4 semaines
Phase secondaire
Après quelques semaines ou mois
Manifestations cutanées (ECM multiples) et générales
Arthralgies précoces, oligoarthrite des grosses articulations
Myocardite (bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque), péricardite
Méningoradiculite, atteinte des nerfs crâniens, méningite lymphocytaire
Phase tertiaire
Des années plus tard
Acrodermite chronique atrophiante
Lymphocytome cutané bénin
Oligoarthrite chronique des grosses articulations, respect des poignets et des mains
Troubles neurologiques ou psychiatriques divers

généraux dans 55 % des cas. L'évolution sans traitement se fait spontanément vers la guérison en quelques semaines mais avec des risques de lésions récurrentes ou de dissémination et donc de passage à la forme secondaire.

Phase secondaire

Elle résulte de la diffusion hématogène de *Borrelia* et survient en moyenne 3 à 9 semaines plus tard. On retrouve à ce stade des atteintes cutanées comme l'érythème migrant multiple avec des lésions annulaires disséminées dont la sémiologie est identique à l'ECM initial mais de taille plus limitée et sans tendance migratrice. Le lymphocytome borrélien est un nodule dermique ferme et lisse, d'aspect pseudotumoral. Il survient de quelques semaines à 10 mois après l'inoculation. Fréquent en Europe, on le trouve chez 1 à 2 % des adultes malades et environ 7 % des enfants. Il siège classiquement sur l'extrémité céphalique chez l'enfant et particulièrement le lobule de l'oreille, et au niveau des aréoles des mamelons et des organes génitaux externes chez l'adulte, et est associé à une ou plusieurs adénopathies satellites. Il existe des formes disséminées de micronodules d'évolution confluante. La sérologie à ce stade est positive dans trois cas sur quatre, et la biopsie cutanée retrouve un infiltrat dermique dense polymorphe nodulaire contenant une majorité de lymphocytes B, des plasmocytes, des macrophages, des éosinophiles et des mastocytes, autour d'un centre germinatif. La culture ou l'amplification par *polymerase chain reaction* (PCR) est alors positive.

La neuroborréliose aiguë correspond à l'atteinte précoce du système nerveux central et associe de la fièvre, des myalgies, des céphalées, des douleurs cervicales et une photophobie, parfois même une confusion mentale. Le liquide céphalorachidien (LCR) n'est pas contributif. La méningite lymphocytaire est la complication la plus fréquente à ce stade. Le LCR retrouve une pléiocytose moyenne (100 à 200 cellules/mm^3) à prédominance lymphocytaire mimant une méningite virale, une protéinorachie entre 1 et 3 g/l avec une élévation des immunoglobulines. On peut retrouver des immunoglobulines spécifiques de *B. burgdorferi*. Une méningoradiculite surviendrait au décours de 20 % des cas d'ECM. Elle débute souvent par des douleurs dorsales hautes, puis surviennent des radiculalgies avec ou sans atteinte motrice, des réflexes ou de la sensibilité. L'atteinte des myotomes ou des dermatomes est le plus souvent asymétrique et l'étude électrophysiologique montre une atteinte axonale prédominante. Le LCR est inflammatoire et présente une pléiocytose. Toutes les paires crâniennes peuvent être atteintes (à l'exception de la première) mais la plus fréquente est celle du nerf facial.

L'atteinte articulaire est variable dans sa présentation, ainsi que dans son intensité, allant des arthralgies simples, aspécifiques et fréquentes (50 à 70 % des cas) jusqu'à la synovite chronique invalidante. L'atteinte la plus typique est l'arthrite du genou ou une oligoarthrite asymétrique, survenant quelques semaines après la morsure. Le genou est inflammatoire mais le plus souvent modérément douloureux.

Les atteintes cardiaques sont décrites depuis 1980 aux États-Unis, et respectivement en 1982 et 1984, en Australie et en Europe. L'incidence de cette atteinte est de 4 à 10 % avec un sex-ratio de trois hommes pour une femme. Histologiquement, les autopsies et les biopsies effectuées ont démontré que toutes les couches du cœur peuvent être atteintes, l'atteinte type étant un infiltrat inflammatoire diffus transmural. L'atteinte valvulaire est extrêmement rare. Le plus souvent, les symptômes cardiaques s'associent à une altération de l'état général, des arthralgies et des troubles neurologiques, mais ils peuvent parfois être isolés. Les symptômes révélateurs sont les douleurs thoraciques, la dyspnée, la syncope et les palpitations. Dans une étude réalisée par le CDC sur 84 patients, on retrouvait : 69 % de palpitations, 19 % de troubles de la conduction, 10 % de myocardites, 5 % de dysfonction ventriculaire systolique. Le bilan peut retrouver des troubles de la repolarisation ou de la conduction, une cardiomégalie, une dysfonction ventriculaire gauche et, dans certains cas, une insuffisance cardiaque gauche sévère, mais la plupart du temps, l'atteinte myocardique est modérée et limitée.

Phase tertiaire

Elle survient plusieurs mois à années après la morsure. Il existe à ce stade différentes présentations cliniques, le plus souvent centrées sur un pôle (neurologique, articulaire, cutanée). Aux États-Unis, c'est le plus souvent un tableau de mono- ou polyarthrite des grosses articulations lié à *B. burgdorferi sensu stricto*. En Europe est décrit un tableau à expression essentiellement cutanée avec un ECM récidivant et une acrodermite chronique atrophiante (maladie de Pick-Herxheimer), liée à *B. afzelii*. La première description a été faite en 1883 en Europe. Chez une femme âgée apparaît une plaque érythémateuse cyanotique infiltrée, siégeant sur la face d'extension de membres (surtout inférieurs), dans les régions acrales ou autour des articulations. Après une multiplication progressive des lésions en direction des extrémités, les lésions deviennent très infiltrées et œdémateuses, souvent associées à un prurit et des sensations de brûlures. Ultérieurement survient une atrophie dermoépidermique séquellaire, avec une peau dont l'aspect devient celui du papier à cigarette, un réseau veineux sous-cutané visible, des plages de dépigmentation ou d'hyperpigmentation, et parfois des zones de desquamation. Le tissu cutané fibreux et sclérosé a perdu son élasticité. On retrouve souvent des adénopathies régionales, une asthénie et une perte de poids. On constate souvent une polyneuropathie sensitive plus symptomatique dans le territoire de l'acrodermatite chronique atrophiante (30 à 45 % des cas). Un signe clinique a une grande valeur sémiologique : l'hyperesthésie au choc des saillies osseuses sur le siège de la lésion. Parfois, les articulations sous-jacentes sont le siège d'arthrites, de luxations ou d'un épaississement de la corticale osseuse, après environ 3 ans d'évolution. L'examen de référence est la culture ou l'amplification par PCR à partir d'une biopsie cutanée, dont l'histologie montrera un infiltrat dermique lymphoplasmocytaire périvasculaire ou périannexiel.

Différentes présentations neurologiques sont possibles. L'encéphalomyélite progressive survient essentiellement en Europe et reste une complication rare. Tous les signes déficitaires centraux ont été décrits, diffus ou locaux, avec ou sans troubles de la vigilance. La sérologie dans le LCR est fréquemment positive. L'électroencéphalogramme est perturbé et l'imagerie par résonance magnétique montre des lésions de la substance blanche périventriculaire proches de celles observées dans la sclérose en plaques. Dans le LCR, on observe parfois une hyperprotéinorachie. L'encéphalopathie tardive associe des

Tableau 2.
Examens.

Biologie
Normale
Sérologie
Sensibilité et spécificité variables (nombreux faux positifs et faux négatifs)
Faire Elisa et Western-Blot en cas de positivité
Liquide céphalorachidien
Méningite lymphocytaire (environ 100 cellules/mm^3), normoglycorachie, protéinorachie élevée, augmentation oligoclonale des gammaglobulines intrathécales, détection d'anticorps spécifiques
Polymerase chain reaction
Dans les tissus (peau, synovie) ou dans le LCR. Utilisation non consensuelle et pas en routine

LCR : liquide céphalorachidien ; Elisa : *enzyme linked immunoabsorbent assay*.

troubles mnésiques, une irritabilité importante, une labilité émotionnelle, voire un véritable état dépressif et des troubles du sommeil.

Diagnostic

Les méthodes indirectes (*immunofluorescence assay* [IFA], *enzyme linked immonoabsorbent assay* [Elisa]) utilisent des cellules infectées par *B. burgdorferi*, lysées et partiellement purifiées comme antigènes afin de capturer des anticorps dirigés contre la bactérie (Tableau 2). Ces méthodes ont comme avantage de dépister des IgM comme des IgG mais la technique Elisa est la plus utilisée car elle est reproductible et permet de tester plusieurs échantillons. Le risque majeur est celui de faux positifs IgM (désordres auto-immuns, infections à virus d'Epstein-Barr, endocardites bactériennes, ehrlichiose et babésiose) et en IgG (syphilis, *Helicobacter pylori*, lupus érythémateux disséminé).

Dans les méthodes directes (immunoblot ou Western-Blot), des antigènes de *Borrelia* sont séparés sur un gel par électrophorèse puis exposés au sérum. Après fixation, on détecte des bandes correspondant à différents anticorps. La bande correspondant à un poids de 41 kD est précoce, mais interagit avec beaucoup d'autres spirochètes et avec *Treponema pallidum*. Les bandes de 18 kD, 23-25 kD (Osp C), 31 kD (Osp A), 34 kD (Osp B), 39 kD, 83 kD, et 93 kD, sont les plus spécifiques mais apparaissent un peu plus tard. Ces tests sont valables dans la détection des IgM et des IgG. En Europe et en Asie, il n'existe pas de critères consensuels de positivité du fait de la grande hétérogénéité des sous-espèces et des réactions croisées partielles. Actuellement, les recherches s'orientent vers une sérologie applicable partout en Europe et contenant des antigènes recombinants des trois espèces (protéines PKo pour *B. afzelii*, PBi pour *B. garinii*, PKA ET B31 pour *B. burgdorferi sensu stricto*). En Europe doit donc primer la probabilité clinique et la recherche de critères majeurs. On s'oriente comme aux États-Unis vers une stratégie diagnostique sérologique en « palier » avec un test Elisa plus sensible puis un Western-Blot en cas de positivité [7].

La PCR a été utilisée pour détecter de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de *Borrelia burgdorferi* dans divers tissus (peau, LCR, urine, liquide synovial et sang). La sensibilité de cet examen est variable et le coût ne permet pas d'en faire un examen diagnostique de routine.

Traitement

La dissémination de *B. burgdorferi* peut être rapide dans les tissus, ce qui justifie l'utilisation d'un agent antibiotique bactéricide, à posologie adaptée et à bonne pénétration tissulaire, même dans les infections très précoces (Tableau 3). Le but est de guérir les manifestations cliniques initiales et d'empêcher

Tableau 3.
Traitement.

ECM isolé
Amoxicilline : 3 à 6 g/j ou doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours chez l'adulte
ECM avec signes de diffusion septicémique ou phase secondaire
Ceftriaxone 2 g/j par voie i.m. ou i.v., ou amoxicilline 6 à 8 g/j pendant au moins 21 jours
Phase tertiaire
Ceftriaxone 2 g/j par voie i.v. pendant au moins 1 mois
Remarques
Adapter la posologie au poids et à la fonction rénale
Les cyclines sont contre-indiquées chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans
Il n'est pas justifié de traiter toutes les piqûres de tiques
Toutefois, chez la femme enceinte, un traitement par amoxicilline est souhaitable en raison du risque d'infection fœtale

ECM : érythème chronique migrant.

l'évolution vers une forme chronique. De nombreux antibiotiques sont efficaces in vitro, en particulier les β-lactamines, les macrolides, les cyclines [8]. En cas d'ECM isolé, une posologie quotidienne de 4 g d'amoxicilline ou de 200 mg de doxycycline (contre-indiquée chez l'enfant et la femme enceinte) est recommandée pendant au moins 2 semaines. Pour les formes avec diffusion articulaire ou neurologique rapide, il faut 6 à 8 g/j d'amoxicilline ou une céphalosporine injectable pendant au moins 3 semaines [9, 10].

Lyme chronique : la controverse

La neuroborréliose secondaire et tertiaire est une réalité européenne, la prévalence y étant bien supérieure à celle observée aux États-Unis [11]. Le tropisme de *Borrelia* pour le système nerveux central est désormais bien démontré chez l'homme : atteinte cérébrovasculaire, méningite chronique mais aussi sur des modèles de primates. Chez l'homme, l'évolution est fréquente vers des symptômes chroniques et souvent subjectifs, notamment l'apparition de troubles neuropsychologiques sur le long terme. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer la symptomatologie chronique :

- une persistance des *Borrelia* sous forme kystique quiescente avec des poussées cycliques de la maladie à la faveur de réactivations ;
- des manifestations dysimmunitaires évoluant pour leur propre compte ;
- des co-inoculations lors de la morsure de tique avec transmission d'autres pathogènes, sources de co-infection(s) évolutive(s) associées aux infections à *Borrelia* : *Babesia microti*, responsable de la babésiose humaine mais aussi *Rickettsia, Erhlichia, Bartonella, Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella, Legionella*, et autres pathogènes intracellulaires associés probablement à des virus et à des champignons.

La place des antibiotiques dans la maladie de Lyme chronique fait depuis des années l'objet d'une controverse [12-15]. Plusieurs études thérapeutiques ont porté sur les symptômes chroniques. Dès 1993, une antibiothérapie parentérale empirique a été proposée aux patients présentant une fatigue chronique ou des fibromyalgies et une sérologie de Lyme positive. Deux études ouvertes, comprenant de petites séries consécutives de patients ciblés sur des symptômes neurologiques tardifs documentés, montraient une amélioration sous traitement parentéral pendant 1 mois. Deux autres études ouvertes, non contrôlées, menées par Donta évaluaient l'impact d'une antibiothérapie orale prolongée. Les résultats sont cohérents avec les études précédentes : 80 % des patients ont présenté une amélioration d'au moins 50 %. Néanmoins, trois études ont eu des résultats négatifs ou partiels. La première évaluait l'évolution de symptômes subjectifs dans un essai randomisé, en double-aveugle, sous traitement antibiotique pendant 90 jours

versus placebo. Cette étude a été arrêtée à la moitié des inclusions prévues faute de différence significative entre les deux groupes. La deuxième étude est un essai contrôlé randomisé, en double insu avec une antibiothérapie de 90 jours versus placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur les symptômes cognitifs. Enfin, un essai contrôlé randomisé, en double insu, avec antibiothérapie parentérale pendant 28 jours versus placebo, conclut à une diminution de la fatigue sans impact sur les fonctions cognitives. Les difficultés de synthèse de ces travaux sont liées à l'imprécision et à l'hétérogénéité des populations de patients au regard de la vraisemblance de l'hypothèse d'une étiologie microbienne, à la réponse variable aux antibiotiques selon les individus, à la variabilité des traitements testés et à une méthodologie contestable. La recherche fondamentale et clinique doit être renforcée. De nouveaux essais thérapeutiques bien conduits sont nécessaires.

Références

[1] Burgdorfer W. How the discovery of *Borrelia burgdorferi* came about. *Clin Dermatol* 1993;**11**:335-8.

[2] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;**345**:115-25.

[3] *La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance en Alsace*. St Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2004 (41p).

[4] Piacentino JD, Schwartz BS. Occupational risk of Lyme disease: an epidemiological review. *Occup Environ Med* 2002;**59**:75-84.

[5] Burrascano JJ. *Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illness*. ILADS; 2002.

[6] Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med* 2002;**195**:415-22.

[7] Wormser GP, Aguero-Rosenfeld ME, Nadelman RB. Lyme disease serology: problems and opportunities. *JAMA* 1999;**282**:79-80.

[8] Brouqui P, Badiaga S, Raoult D. Eucaryotic cells protect *Borrelia burgdorferi* from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:1552-4.

[9] Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;**31**: 533-42.

[10] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; **31**(suppl1):1-4.

[11] Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;**362**:1639-47.

[12] Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;**138**:697-704.

[13] Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; **345**:85-92.

[14] Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;**60**:1916-22.

[15] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;**60**:1923-30.

J. Salomon, Médecin des Hôpitaux (jerome.salomon@rpc.aphp.fr).
J. Clarissou, Chef de clinique.
F. Ader, MCU-PH.
C. Perronne, Chef de service.
Unité de maladies infectieuses et tropicales, département de médecine aiguë spécialisée, CHU Raymond Poincaré, AP-HP, Faculté de médecine Île-de-France-Ouest, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Salomon J., Clarissou J., Ader F., Perronne C. Maladie de Lyme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1151, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Rickettsioses

P Parola, D Raoult

Infections traditionnelles, les rickettsioses restent d'actualité. La liste des rickettsioses éruptives est longue et continue à s'enrichir. La fièvre Q reste très répandue. Ehrlichioses et bartonelloses ont surtout repris de l'importance, rendues responsables de pathologies connues telles que la maladie des griffes de chat, ou source d'endocardite chez des sujets en situation sociale précaire.

© Elsevier, Paris.

Qu'est-ce qu'une rickettsiose ?

Une rickettsiose est une maladie infectieuse causée par une rickettsie, bactérie appartenant à l'ordre des *Rickettsiales* et à la famille des *Rickettsiaceae*. Les rickettsies avaient été initialement décrites comme des bactéries intracellulaires à Gram négatif et colorées en rouge par la coloration de Gimenez. En fait, ces dernières années, l'avènement des techniques de biologie moléculaire appliquées à la microbiologie a entraîné des remaniements considérables dans la classification de ce groupe hétérogène de bactéries. Ainsi, les vraies rickettsioses sont les maladies déterminées par les bactéries des genres *Rickettsia*, responsables des rickettsioses éruptives transmises par des arthropodes, principalement les tiques, *Orientia* dont le seul membre, *Orientia tsutsugamushi*, est responsable du typhus des broussailles, et *Ehrlichia*, responsable des ehrlichioses. Si la fièvre boutonneuse méditerranéenne et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses sont les plus connues des rickettsioses éruptives, de nombreuses autres rickettsies transmises par les arthropodes ont été décrites ces dernières années, si bien qu'une quinzaine de rickettsioses éruptives sont actuellement connues [4]. Deux facteurs ont vraisemblablement contribué à l'émergence de ces rickettsioses : l'augmentation du contact homme-tique (voyages, séjours en forêt) et le développement des méthodes de diagnostic et d'identification des agents infectieux, en particulier l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. De plus, de nombreuses rickettsies ont pour l'instant été isolées de tiques uniquement mais pourraient, dans l'avenir, s'avérer pathogènes pour l'homme. Dans ce chapitre, nous examinerons également, les « ex-rickettsioses », causées par des bactéries récemment exclues de l'ordre des *Rickettsiales* : la fièvre Q, zoonose due à *Coxiella burnetii*, et les bartonelloses.

Rickettsioses éruptives

Rickettsioses à tiques

Fièvre boutonneuse méditerranéenne

Elle est endémique en France, dans le sud-est. Endémique dans les pays du pourtour méditerranéen, on la rencontre également en Afrique subsaharienne, en Inde, autour de la mer Noire et même jusqu'à Vladivostock. Elle est due à *Rickettsia conorii* et est transmise par la tique du chien, *Rhipicephalus sanguineus*, dont la piqûre est indolore *(fig 1)* [4]. C'est une maladie saisonnière, estivale, pouvant survenir de mai à octobre, principalement de juillet à septembre, ce qui correspond à la période d'activité des formes immatures des tiques, plus petites. La tique *Rhipicephalus sanguineus* est fréquemment infectée par des rickettsies (15 % à Marseille). Cependant, elle a très peu d'affinités pour l'homme et doit d'autre part rester fixée au moins 20 heures pour transmettre la maladie, ce qui explique une incidence relativement faible (environ 48/100 000 habitants dans le sud-est). Si *Rhipicephalus sanguineus*, à la fois vecteur et réservoir de *Rickettsia conorii*, n'est présente que dans les zones de climat méditerranéen et subméditerranéen, elle est particulièrement apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel, principalement en milieu urbain, après avoir été transportée par des chiens, ce qui

1 *La tique du chien Rhipicephalus sanguineus.*

© Elsevier, Paris

2 *Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne.*

explique l'émergence de cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne en dehors des zones et/ou des périodes habituelles [4].

Après une incubation muette d'environ 6 jours, le début est volontiers brutal, et associe une fièvre supérieure à 39 °C, des frissons, des myalgies et des céphalées. Le diagnostic peut alors être orienté par la découverte du chancre d'inoculation, la tache noire, présente dans 50 à 75 % des cas. Typiquement, c'est une lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0,5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux *(fig 2)*. Elle est souvent atypique : aspect de furoncle simple ou croûte grisâtre de petit diamètre. Il faut la rechercher attentivement dans les plis et dans le cuir chevelu. L'examen permet parfois de retrouver la tique encore située sur cette zone. Rarement, l'escarre est remplacée par une conjonctivite unilatérale, traduisant une contamination après manipulation de tiques infectées. À la phase d'état, 4 jours en moyenne après le début, se produit une éruption érythémateuse maculopapuleuse, qui débute en tous points du corps, se généralise en 1 à 3 jours, s'étend aux paumes des mains, à la plante des pieds, mais épargne en général la face. Une asthénie et des algies diffuses sont associées.

Si l'évolution est le plus souvent spontanément favorable en quelques jours, il existe une forme maligne, rare (6 à 7 % des cas), mortelle une fois sur trois, et survenant sur certains terrains favorisants : sujets âgés, diabétiques, cirrhotiques, ou immunodéprimés ou ayant un déficit en G-6-PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Les modifications biologiques aspécifiques sont fréquentes (augmentation des transaminases, thrombopénie, leucopénie ou hyperleucocytose, anémie).

Rickettsiose à Rickettsia slovaca en France et en Europe

Le premier cas d'infection à *Rickettsia slovaca* a été récemment rapporté chez une patiente piquée par une tique *Dermacentor marginatus* lors d'un séjour dans les Pyrénées.

Le tableau clinique associait une escarre du cuir chevelu entourée d'un halo rougeâtre, une adénopathie cervicale, une asthénie très profonde qui a duré plusieurs semaines et des céphalées intenses. Le tableau avait, au départ, évoqué une maladie de Lyme. Quatre autres cas ont depuis été confirmés, trois en Hongrie et un en France. Les tableaux neurologiques ou d'érythème migrant faisant évoquer une maladie de Lyme, mais dont la sérologie est négative, doivent faire suspecter une infection à *Rickettsia slovaca* [4].

Fièvre à tique africaine

Elle est due à *Rickettsia africae* et est l'une des rickettsioses le plus récemment décrites et probablement l'une des plus fréquentes dans le monde [4]. Les vecteurs sont les tiques *Amblyomma variegatum* en Afrique de l'Ouest, en Afrique centrale et au nord-est de l'Afrique, et *Amblyomma hebraeum* dans le sud de l'Afrique. Ces tiques du bétail tolèrent, en fait, une très grande variété d'hôtes mammifères, sauvages ou domestiques, qu'elles attaquent véritablement, et sont responsables de la très grande majorité des piqûres de tique chez l'homme en Afrique subsahelienne. Les études de séroprévalence en Afrique témoignent d'une forte présence de la maladie partout où ces tiques se trouvent. Du fait de son caractère bénin, elle est probablement sous-estimée. Des cas importés ont été décrits, chez des touristes, lors de safaris en Afrique du Sud ou au Zimbabwe, ou chez des participants du « Raid Gauloise 1997 ». La maladie associe une ou plusieurs escarres noirâtres témoignant des piqûres de nombreuses *Amblyomma*, ce qui n'arrive jamais avec *Rhipicephalus sanguineus,* vecteur de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. L'éruption n'est présente que dans 20 % des cas et peut prendre un aspect vésiculeux. Nous avons pu récemment décrire un cas d'infection et mettre en évidence la présence de *Rickettsia africae* dans les Antilles, où *Amblyomma variegatum* a été introduite avec des zébus importés du Sénégal au XIXe siècle.

Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses

Elle sévit en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), en Amérique centrale et en Amérique du Sud [4]. Elle est due à *Rickettsia rickettsii*. Si les signes cliniques sont comparables à ceux de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, elle a la réputation d'être la plus sévère des rickettsioses, avec une mortalité qui reste préoccupante (5 % environ) et la possibilité de gangrène distale qui n'est pas observée dans les autres rickettsioses à tique. Dans l'ouest des États-Unis, le vecteur est la tique des bois, *Dermacentor andersoni,* tandis que *Dermacentor variabilis,* une tique du chien, est le vecteur principal dans l'est. *Rickettsia rickettsii* peut également infecter d'autres espèces de tiques dont certaines piquent l'homme et sont des vecteurs potentiels. Environ 10 % des formes sont anéruptives.

Autres

D'autres rickettsioses à tique existent à travers le monde [4], dont le tableau clinique est comparable à celui de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Le **typhus sibérien à tique** ou rickettsiose nord-asiatique, dû à *Rickettsia sibirica* et transmis par les tiques *Dermacentor nuttali, Dermacentor marginatus et Haemophysalis concinna,* a été décrit en Sibérie, au Pakistan et en Chine.

La **fièvre à tique japonaise** ou fièvre à tique orientale, due à *Rickettsia japonica*, a été récemment décrite au Japon. De nombreuses espèces de tiques japonaises sont vectrices, et plus d'une centaine de cas ont été rapportés.

La **fièvre d'Astrakhan**, en Russie, prés de la mer Caspienne, et la fièvre boutonneuse d'Israël sont dues à deux rickettsies proches mais différentes de *Rickettsia conorii* et sont transmises par des tiques de chiens, *Rhipicephalus pumilio* et *Rhipicephalus sanguineus* respectivement. L'escarre d'inoculation est peu fréquente dans les deux cas.

En Australie, on a décrit la **fièvre à tique du Queensland** dans le nord du pays, due à *Rickettsia australis* et transmise par les tiques *Ixodes holocyclus,* et la **fièvre à tique des îles Flinders** (entre l'Australie et la Tasmanie), due à *Rickettsia honei*.

Enfin, *Rickettsia mongolotimonae*, qui avait été identifiée à partir de tiques *Hyalomma asiaticum* collectées en Mongolie intérieure (Chine), a été isolée chez une patiente vivant à Marseille et présentant une fièvre boutonneuse au mois de mars. La patiente avait récemment manipulé de la terre dans un lieu de passage d'oiseaux migrateurs. L'hypothèse émise était une transmission par piqûre de tique transportée par des oiseaux migrateurs.

Autres rickettsioses éruptives

Typhus épidémique

Il est dû à *Rickettsia prowazekii* [4]. Il est transmis par les déjections des poux de corps (Pediculus humanus corporis), par contact avec le sang des lésions de grattage dues au prurit déclenché par les piqûres, ou par voie conjonctivale ou respiratoire. Les facteurs favorisants sont le froid, la pauvreté et le manque d'hygiène. Actuellement, dans le monde, le typhus à pou reste un problème dans les hautes terres d'Afrique, d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud et d'Asie. Plus de 100 000 personnes, la plus grande épidémie depuis la Seconde Guerre mondiale, ont été infectées au Burundi durant la guerre civile qui touche la région depuis 1993.

L'incubation dure 1 semaine environ et le début est brutal. L'invasion associe un frisson solennel à des céphalées intenses, des myalgies et une fièvre à 40 °C. Il n'y a pas d'escarre d'inoculation. Une

éruption maculopapuleuse apparaît ensuite, dans 20 à 60 % des cas. Les complications neurologiques ou cardiaques font la gravité de la maladie et 30 % des patients sans traitement décèdent. Sous antibiothérapie spécifique, l'apyrexie est obtenue en 48 heures.

Récemment a été décrit le typhus autochtone des États-Unis, pour lequel des parasites des écureuils volants ont été impliqués. Il apparaît moins sévère que le typhus historique. L'exanthème est fugace et n'est noté que dans 50 % des cas.

Typhus murin ou typhus endémique

Il est dû à *Rickettsia typhi* [4]. Les rats sont réservoirs et leurs puces, *Xenopsylla cheopis*, transmettent la maladie à l'homme par les déjections inhalées ou pénétrant la peau par des lésions de grattage ou par la piqûre. Aux États-Unis, le rôle des opossums et des puces de chats a été évoqué dans certaines régions. La répartition du typhus murin est mondiale.

L'incubation varie de 7 à 14 jours. La maladie est peu sévère et les signes sont peu spécifiques : fièvre et céphalées sont fréquentes mais l'éruption, souvent transitoire ou non remarquée, est absente dans la moitié des cas. Des signes biologiques non spécifiques sont fréquents. Moins de la moitié des patients rapportent un contact avec des puces ou des rats. Sans traitement, la fièvre disparaît en 7 à 15 jours et en 48 heures sous antibiotique.

Rickettsiose californienne à puce

Elle n'a pas été clairement cliniquement décrite [4]. Son agent, *Rickettsia felis*, a été isolé de puces de chats, *Ctenocephalides felis,* en Californie, et détecté chez un patient fébrile et céphalagique au Texas.

Fièvre vésiculeuse ou rickettsiose varicelliforme ou « rickettsial pox »

Elle est due à *Rickettsia akari* et transmise par *Allodermanysus sanguineus,* acarien ectoparasite des souris [4].

L'incubation est de 7 à 10 jours. Au niveau du site d'inoculation apparaît en général une papule rouge et indolore devenant vésiculeuse. Une adénopathie satellite est parfois retrouvée. Le début est brutal avec une fièvre élevée, accompagnée de frissons, de myalgies, d'anorexie et de photophobies. L'éruption apparaît en 3 jours mais peut être concomitante aux premiers signes. Elle est d'abord maculopapuleuse, puis vésiculeuse, et enfin croûteuse. La guérison se fait en général en 3 semaines en l'absence de traitement et la décrustation ne laisse aucune cicatrice. La maladie a été décrite à New York, en Ukraine, en Corée et en Slovénie.

Typhus des broussailles ou « scrub typhus »

Il est dû à *Orientia tsutsugamushi* dont il existe plusieurs souches [5]. 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. Les vecteurs de la maladie sont des acariens du genre *Leptotrombidium*.

Leurs piqûres peuvent être plus ou moins douloureuses, selon l'espèce, et on peut retrouver plusieurs sites de piqûres. L'incubation varie de 5 à 20 jours. La maladie débute brutalement et associe fièvre, céphalées et myalgies. L'examen peut alors retrouver une petite plaie ou vésicule au lieu d'inoculation, qui deviendra l'escarre, 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 retrouver une escarre (50 %), une injection conjonctivale. En revanche, l'éruption est inconstante (34 %). Elle apparaît vers le troisième jour de la maladie, atteint le tronc, les membres et la face, et disparaît vers le septième jour. Elle est maculeuse ou maculopapuleuse. Une hépatosplénomégalie peut exister (30 %). Des signes biologiques non spécifiques sont fréquents. 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. L'antibiothérapie précoce permet une guérison rapide et sans séquelle.

Savoir y penser devant toute fièvre éruptive en zone endémique ou au retour de voyage

Le diagnostic de rickettsiose éruptive est avant tout présomptif, basé sur les éléments cliniques (fièvre élevée, céphalées violentes, éruption, et/ou escarre) et le contexte épidémiologique (piqûre d'arthropode, particulièrement de tique, fièvre au retour de voyage). Le diagnostic spécifique repose sur la sérologie et l'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence. La présence d'immunoglobulines (Ig)M sur le premier test, ou une augmentation du titre d'IgG à 10 à 15 jours d'intervalle, affirme le diagnostic. Cependant, le traitement doit être prescrit avant les résultats de la sérologie. Il repose sur la doxycycline 200 mg en une prise unique (renouvelée au septième jour dans le typhus des broussailles). Les fluoroquinolones, par exemple ciprofloxacine 750 mg deux fois par jour pendant 5 jours, ont été utilisées avec succès, notamment dans des formes sévères de fièvre boutonneuse méditerranéenne. La josamycine (3 g/j chez l'adulte ou 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 8 jours) peut être utilisée en cas de contre-indication (femme enceinte et enfant).

Ehrlichioses

Ehrlichiose monocytique humaine

Elle est due à *Ehrlichia chaffeensis* [1]. Décrite en 1987, elle représente quelques centaines de cas annuels aux États-Unis, essentiellement dans le sud-est, l'été, et n'a pour l'instant pas été identifiée formellement ailleurs. *Amblyomma americanum* est un vecteur potentiel. Une fièvre supérieure à 39 °C et des céphalées intenses dominent. Des signes biologiques non spécifiques sont fréquents : thrombopénie, cytolyse hépatique, leucopénie.

Ehrlichiose granulocytique humaine

Elle est due à une *Ehrlichia* (HGE [*human granulocytic Ehrlichia*]), parasitant les polynucléaires, très proche de deux autres *Ehrlichiae* pathogènes pour les bovins ou les équidés [1]. Elle est responsable, chez l'homme, d'un syndrome pseudogrippal fébrile. Les tiques *Ixodes scapularis* sont les vecteurs potentiels aux États-Unis, où la maladie a été rapportée en 1993. Des études séroépidémiologiques laissaient supposer que la maladie existait en Europe et un cas a été décrit en Slovénie en 1997. Le vecteur semble être la tique *Ixodes ricinus,* vecteur de la maladie de Lyme en Europe. Thrombopénie, cytolyse hépatique et leucopénie sont fréquentes.

Ehrlichiose japonaise ou fièvre ganglionnaire

Elle est due à *Ehrlichia sennetsu* [1]. Cette maladie, responsable d'un syndrome mononucléosique, avait été décrite dans les année 1950 au Japon, mais semble avoir actuellement disparu. Rétrospectivement, il semble que les patients étaient contaminés en mangeant du poisson cru, de l'espèce mulet gris, qui était infecté par des helminthes, eux-mêmes infectés par *Ehrlichia sennetsu*.

Le diagnostic des ehrlichioses humaines repose sur la sérologie (deux prélèvements à 10 à 15 jours d'intervalle) et le traitement est basé sur les tétracyclines.

Fièvre Q

La fièvre Q est une zoonose de répartition mondiale due à *Coxiella burnetii* [2]. La maladie est transmise à l'homme par le bétail, principalement ovins et caprins, même si des animaux familiers ont pu être impliqués dans certaines épidémies urbaines. La contamination est essentiellement respiratoire, par inhalation d'aérosols au contact d'animaux nouveau-nés infectés, de liquides biologiques, de placentas ou de laine contaminés. La contamination alimentaire par produits laitiers infectés non pasteurisés est plus rare. La fréquence de la maladie est sans doute sous-estimée. La séroprévalence est variable (5 % à Marseille, 30 % dans un village des Alpes françaises).

La fièvre Q aiguë est fréquemment asymptomatique [2]. Après une incubation de 3 semaines en moyenne, elle peut se présenter sous la forme d'un syndrome pseudogrippal fébrile, d'une pneumopathie interstitielle ou d'une hépatite.

La fièvre Q chronique survient dans environ 5 % des cas et se développe dans les mois ou les années suivant la forme aiguë [2]. L'endocardite est la forme la plus fréquente. Les facteurs de risque sont une valvulopathie préexistante (95 % des cas) et une immunosuppression, pathologique ou physiologique comme la grossesse. Les endocardites à *Coxiella burnetii*, se présentent comme des endocardites à hémocultures négatives et représentent environ 5 % des endocardites infectieuses (40 cas/an en France) et jusqu'à 15 % à

Marseille, où les médecins sont sensibilisés et recherchent la maladie. Les infections d'anévrisme et de prothèse vasculaire sont la deuxième forme chronique la plus fréquente. Les atteintes chroniques hépatiques ou osseuses sont exceptionnelles.

Le diagnostic repose sur la sérologie par immunofluorescence [2]. En cas de fièvre Q aiguë, la séroconversion pouvant être tardive, un deuxième sérum doit être prélevé 10 à 15 jours après un premier sérum négatif. Le diagnostic de fièvre Q chronique repose sur un seul test sérologique en immunofluorescence montrant la présence d'anticorps à titre élevé contre la phase I de la bactérie.

Le traitement de la fièvre Q aiguë est basé sur les tétracyclines (doxycycline : 200 mg/j pendant 3 semaines). En cas de facteur de risque, pour une forme chronique, le traitement associe doxycycline (200 mg/j) et hydroxychloroquine (600 mg/j) pendant 6 mois au minimum. Cette association est utilisée pendant 18 mois au moins dans les formes chroniques. Une surveillance des dosages plasmatiques d'hydroxychloroquine est nécessaire afin d'en ajuster la posologie, ainsi que la surveillance des effets secondaires rétiniens. En cas de contre-indication, si l'association doxycycline-ofloxacine est utilisée, la durée du traitement est de 3 ans au minimum. La surveillance sérologique guide l'arrêt du traitement.

Bartonelloses

Bartonella quintana a été décrite initialement comme l'agent de la fièvre des tranchées transmise par les déjection des poux de corps pendant la Première Guerre mondiale [3]. Cette maladie a récemment été redécouverte chez les « sans domicile fixe » (SDF) en France. Fièvre, céphalées et douleurs des membres inférieurs dominent le tableau clinique. Les accès sont classiquement périodiques, en moyenne tous les 5 jours. Le patient guérit en général en 4 à 6 semaines. Cette bactérie est également responsable d'endocardite à hémoculture négative, essentiellement chez des SDF, d'angiomatose bacillaire, prolifération vasculaire atteignant le plus souvent la peau chez des patients immunodéprimés, de bactériémie chez des patients fébriles, ou de lymphoadénopathie chronique.

Bartonella henselae est un des principaux responsables de la maladie des griffes du chat ou lymphogranulomatose bénigne d'inoculation [3]. Elle est responsable d'angiomatose bacillaire ou de la péliose hépatique (prolifération vasculaire) chez des immunodéprimés, principalement sidéens. Un variant sérotypique de *Bartonella henselae* a été impliqué dans une endocardite.

Bartonella elisabethae a été responsable d'une endocardite.

Enfin, dans les régions andines d'Amérique du Sud, *Bartonella bacilliformis*, transmise par des piqûres de phlébotomes, est responsable de la fièvre d'Oroya, état fébrile septicémique caractérisé par une anémie sévère et une polyadénopathie et dont la mortalité atteint 40 %, et de la verruga du Pérou, tumeurs cutanées violacées apparaissant plusieurs semaines ou années après [3].

Le diagnostic repose sur la sérologie. Les hémocultures sont réalisées en laboratoire spécialisé. Le traitement n'est pas codifié. La maladie des griffes du chat guérit en général spontanément. Les aminosides et/ou les tétracyclines peuvent être utilisés dans les formes sévères ou pour les autres bartonelloses [3].

Philippe Parola : Interne des Hôpitaux.
Didier Raoult : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Unité des rickettsies, faculté de médecine, CNRS UPRES A620, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Parola et D Raoult. Rickettsioses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1110, 1999, 4 p

Références

[1] Brouqui P. L'ehrlichiose humaine. Une maladie infectieuse émergente. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 : 256-266

[2] Marrie TJ, Raoult D. Q fever - a review and issues for the next century. *Int J Antimicrob Agent* 1997 ; 8 : 145-161

[3] Maurin M, Birtles R, Raoult D. Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1997 ; 16 : 487-506

[4] Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new and emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 694-719

[5] Thiebaut MM, Bricaire F, Raoult D. Scrub typhus after a trip to Vietnam. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1613-1614

Salmonelloses

B. Terrier, V. Martinez

Les salmonelloses, infections dues à des bactéries à Gram négatif de la famille des Entérobactéries, sont responsables d'infections à tropisme digestif de présentation clinique et d'épidémiologie variable. En effet, la fièvre typhoïde est un problème majeur de santé publique dans les pays en développement, alors qu'elle est rare et majoritairement importée dans les pays industrialisés. Les salmonelloses non typhiques sont des maladies endémiques avec poussées sur le mode épidémique, en augmentation constante, responsables dans plus de 50 % des cas de toxi-infections alimentaires collectives. On assiste depuis une vingtaine d'années à l'émergence et à la diffusion de S. typhi *et* typhimurium *multirésistantes aux antibiotiques. L'identification des germes repose sur les examens bactériologiques (hémocultures, coproculture). Le traitement, indiqué formellement en cas de fièvre typhoïde ou quelle que soit la forme chez les sujets à risque, repose sur une antibiothérapie (essentiellement fluoroquinolones ou azithromycine en cas de souches résistantes) et des mesures sanitaires.*

© 2006 *Elsevier SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Salmonellose ; Fièvre typhoïde ; Toxi-infection alimentaire collective

Plan

- **Introduction** 1
- **Ce qu'il faut comprendre** 1
  - Microbiologie 1
  - Épidémiologie 2
  - Pathogénie 3
- **Quand y penser et comment les reconnaître ?** 3
  - Fièvre typhoïde 3
  - Salmonelloses non typhiques 4
- **Comment les traiter ?** 4
  - Fièvre typhoïde 4
  - Salmonelloses non typhiques 5
- **Quelle est l'évolution ?** 5
  - Fièvre typhoïde 5
  - Salmonelloses non typhiques 6
- **Conclusion** 6

Introduction

Les salmonelloses, infections dues aux bactéries du genre *Salmonella,* sont actuellement représentées par les salmonelloses majeures (fièvres typhoïdes et paratyphoïdes) et les salmonelloses mineures ou non typhiques dues à de nombreux autres sérotypes de salmonelles, pour lesquelles l'épidémiologie et le tableau clinique sont différents.

La fièvre typhoïde, problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement, est une toxi-infection généralisée avec endotoxinémie à point de départ lymphatique mésentérique, provoquée par *Salmonella enterica,* sérotype *typhi* (bacille d'Eberth) ou *paratyphi* A, B et C.

Les salmonelloses non typhiques dites mineures ou salmonelloses digestives sont une cause croissante de diarrhée aiguë habituellement dans le cadre de toxi-infections alimentaires. Rarement, elles peuvent être responsables d'infections systémiques avec localisations viscérales, surtout chez le sujet immunodéprimé [1-5].

Ce qu'il faut comprendre

Microbiologie

Les salmonelles sont des **bacilles à Gram négatif**, non sporulés, mobiles car munis de flagelles, aéro-anaérobies, dont la température optimale de croissance est de 37 °C, possédant une nitrate réductase et fermentant le glucose et non le lactose. Elles appartiennent à la **famille des Entérobactéries**. Elles peuvent vivre en milieu hydrique mais résistent au froid et à la dessiccation, et sont tuées par la chaleur et les acides. Il s'agit de bactéries **intracellulaires** facultatives portant des **motifs antigéniques** : des flagelles (**antigène H**) et une paroi contenant une endotoxine (**antigène O**). Les *Salmonella typhi* et *paratyphi* peuvent porter un antigène capsulaire (**antigène Vi**) utile pour la vaccination. Le genre *Salmonella* comporte deux espèces : *S. enterica* et *S. bongori* (cette dernière espèce étant très rare). L'espèce *Salmonella enterica* comprend six sous-espèces, elles-mêmes subdivisées en de très nombreux sérotypes (plus de 2500 décrits à ce jour). La sérotypie repose sur l'analyse de cette mosaïque antigénique : antigène somatique O de nature glucidolipidique correspondant à l'endotoxine et provoquant l'apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades, antigène capsulaire Vi de surface (que possèdent *S. typhi, S. paratyphi C* et *S. dublin*), antigène flagellaire H de nature protéique. *S. enterica* sérotype *typhi* est sérologiquement positive pour les antigènes O9 et O12, Hd et Vi. Tous les sérotypes peuvent être pathogènes chez l'homme et l'animal.

Quatre-vingt dix-neuf pour cent des souches isolées dans les infections à salmonelles non typhiques appartiennent à la sous-espèce 1 de l'espèce *Salmonella enterica*, dont les principaux sérotypes sont *S. enteritidis et S. typhimurium*.

> **“ *Point essentiel***
>
> Salmonelles = bacilles à Gram négatif de la famille des Entérobactéries, intracellulaires, portant des motifs antigéniques caractéristiques (antigènes H, O, Vi)

Concernant les salmonelles majeures, on assiste depuis la fin des années 1980, à l'émergence et à la diffusion de *S. typhi* multirésistantes aux antibiotiques habituellement utilisés dans les traitements de première intention (chloramphénicol, sulfonamides, tétracyclines, streptomycine, cotrimoxazole, ampicilline et plus rarement ceftriaxone). Plus récemment, des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones apparaissent dans des épidémies survenues dans le Sud-Est asiatique et le sous-continent indien.

Concernant les salmonelles mineures, il a été découvert en Angleterre en 1984 que *Salmonella typhimurium* DT104 était résistante aux antibiotiques (ampicilline, chloramphénicol, streptomycine, sulfonamides et tétracyclines). Cette souche a été retrouvée assez communément dans la production animale et également chez les humains. Sa prévalence était de 7 % aux États-Unis en 1998. Depuis le début des années 1990, ces souches de salmonelles résistantes sont plus nombreuses et menacent d'entraîner un grave problème de santé publique. Cette résistance résulte de l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme et en médecine vétérinaire. Les souches multirésistantes de salmonelles, y compris aux fluoroquinolones, émergent un peu partout dans le monde. Bien que la résistance aux fluoroquinolones apparaisse souvent comme conséquence de mutations dans le génome bactérien (ADN), la résistance aux autres antibiotiques se propage fréquemment par transfert d'ADN entre les souches bactériennes. Lorsque les fluoroquinolones ont été autorisées pour les animaux d'élevage, la fréquence de détection de salmonelles résistantes aux fluoroquinolones chez les animaux et dans les aliments, puis chez l'homme atteint de salmonellose, a augmenté rapidement dans plusieurs pays. La pression de sélection résultant de l'emploi d'antibiotiques est l'une des principales causes d'apparition de cette résistance avec le commerce national et international d'animaux infectés. Néanmoins, certains sérotypes de salmonelles sont plus enclins à développer une résistance que d'autres comme *S. typhimurium* DT104.

> **“ *Point essentiel***
>
> Émergence et diffusion de *S. typhi* et *typhimurium* multirésistantes aux antibiotiques.

Épidémiologie

Fièvre typhoïde

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont ubiquitaires. *S. typhi* est cosmopolite, tandis que la répartition des salmonelles de type paratyphoïde est inégale. Les *S. paratyphi* A sont surtout répandues en Afrique, les *S. paratyphi* B en Europe et les *S. paratyphi* C en Extrême-Orient. Elles sont **endémiques dans les pays en développement** à faible niveau d'hygiène (Asie, Afrique, Amérique du Sud). Dans les pays en développement, la fièvre typhoïde pose un **problème majeur de santé publique** avec 17 millions de cas annuels et 600 000 morts, selon les données mondiales les plus récentes (incidence : 730 cas/100 000 vs 0,2 cas/100 000 dans les pays tempérés). Dans les régions les plus touchées, le pic d'incidence survient parmi les enfants et les adolescents âgés de 4 à 19 ans.

En France métropolitaine et dans les autres **pays industrialisés**, elles sont **rares** et majoritairement **sporadiques**, la plupart des cas sont **importés**, contractés lors d'un voyage en zone d'endémie. En France en 2001, 92 cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes ont été déclarés (82 cas d'infection à *Salmonella typhi*, 7 cas à *Salmonella paratyphi* A, 2 cas à *Salmonella paratyphi* B et 1 cas à *Salmonella paratyphi* C). En 2002, 108 cas ont été déclarés. L'incidence annuelle était de 0,15 cas/100 000 (métropole et DOM) et elle est en constante diminution depuis le dernier pic épidémique observé en 1949, elle est inférieure à 1 cas/100 000 depuis la fin des années 1980. Quatre-vingt-trois pour cent des cas déclarés en 2001 et 79 % en 2002 survenaient au retour d'un séjour en pays d'endémie (Afrique du Nord et zones tropicales essentiellement). En France, une épidémie en 1997 dans les Alpes-Maritimes a nécessité l'hospitalisation de 26 personnes et est probablement due à la consommation de charcuterie lors d'un banquet préparé par un porteur sain du bacille. Une autre épidémie est intervenue en 1998 à Villeneuve-Saint-Georges où, après consommation d'un repas commun, 20 personnes ont présenté une fièvre typhoïde et 95 une gastroentérite précoce. En 2003, un foyer de sept cas groupés liés à un lieu de restauration, a été détecté à Paris. La source de la contamination a été identifiée, il s'agissait d'un porteur sain travaillant en cuisine. Ces cas groupés de fièvre typhoïde viennent rappeler que *S. typhi* peut aussi être à l'origine de foyers de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) autochtones. Un foyer de TIAC est défini par la survenue d'au moins deux cas groupés, d'une symptomatologie similaire, en général digestive, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire. Les TIAC doivent obligatoirement être déclarées aux directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) ou aux directions des services vétérinaires (DSV) par les médecins, les biologistes, les responsables d'établissements ou les particuliers. La surveillance des salmonelloses d'origine humaine repose sur la déclaration obligatoire des TIAC centralisée à l'Institut de veille sanitaire et sur le Centre national de référence des salmonelles à l'Institut Pasteur (Paris). Elle est complétée par la surveillance des salmonelles d'origine animale, alimentaire et environnementale réalisée par le Laboratoire d'études et de recherches sur l'hygiène et la qualité des aliments de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Les facteurs favorisants sont bien connus comme le non-respect de la chaîne du froid, les erreurs dans le processus de préparation des repas, les délais importants entre la préparation et la consommation des aliments, la contamination des ustensiles et souillure des matières premières, le défaut d'hygiène individuelle.

Le **réservoir de germes est strictement humain** (sauf pour *Salmonella paratyphi* B type Java qui a un réservoir animal), avec une dissémination des germes assurée par les sujets infectés malades, les éliminant en grande quantité dans leurs selles, accessoirement dans leurs vomissements et dans leurs urines, soit par les porteurs chroniques apparemment sains mais hébergeant le pathogène dans leur vésicule pendant des mois ou des années et dont le rôle épidémiologique est particulièrement important s'ils manipulent des aliments. La transmission est le plus souvent indirecte orofécale par ingestion d'eau de boisson ou d'aliments souillés par les déjections de sujets infectés (rôle évoqué des mouches comme vecteur), plus rarement directe dans l'entourage des malades et des porteurs sains par contact avec des selles infectées ou des objets souillés. La transmission orofécale explique la survenue des cas le plus souvent dans les pays en voie de développement où l'hygiène reste précaire.

> **“ Point important**
>
> Fièvre typhoïde = problème majeur de santé publique dans les pays en développement, rare et majoritairement importée dans les pays industrialisés.
> Réservoir de germes strictement humain.

Salmonelloses non typhiques

Les salmonelles non typhiques sont en **augmentation constante**, en particulier dans les **pays industrialisés**, suite à l'évolution des comportements alimentaires caractérisée par le recours croissant à la préparation industrielle des repas et à la restauration collective. Plus de 2500 sérotypes différents de *Salmonella* non typhiques ont été identifiés jusqu'en 2004. Certains sérotypes sont cosmopolites comme *S. typhimurium* et *S. enteritidis*. Bien que tous les sérotypes puissent être pathogènes pour l'homme, ils sont souvent classés en fonction de leur adaptation aux hôtes animaux. Quelques sérotypes ont un spectre d'hôtes limité n'affectant qu'une ou que quelques espèces animales. Toutefois, la plupart des sérotypes ont un large spectre d'hôtes. Habituellement, les sérotypes à large spectre d'hôtes provoquent des gastroentérites, qui, dans la plupart des cas, ne s'accompagnent d'aucune complication et ne nécessitent aucun traitement, mais qui peuvent être graves chez les sujets jeunes, les personnes âgées et les patients immunodéprimés. Ce groupe comprend en particulier ***S. enteritidis*** et ***S. typhimurium***, les deux principaux sérotypes responsables de salmonelloses transmises de l'animal à l'homme. Les salmonelloses sont des **anthropozoonoses**. Les principaux **réservoirs de salmonelles** sont des **animaux sauvages ou domestiques** (poulets, dindes, grenouilles, escargots, canards, rongeurs, chiens, chats et tortues). L'homme se contamine en ingérant des aliments (consommation d'œufs, de laitages, viande crue ou peu cuite, charcuterie, poissons et coquillages, etc.) ou de l'eau de boisson (pollution d'eau potable) souillés de matières fécales infectées, humaines ou animales. La contamination peut aussi être interhumaine (10 %), surtout chez l'enfant de moins de 1 an et les personnes âgées, favorisée par le portage asymptomatique (rôle des mains). La transmission à partir des animaux de compagnie est moins fréquente (3 %).

La dissémination du germe peut être favorisée par une infection par le virus d'immunodéficience humaine, un déficit immunitaire acquis ou secondaire à un traitement, une maladie digestive préexistante ou une hémoglobinopathie.

Il s'agit de **maladies endémiques avec des poussées sur le mode épidémique**, responsables dans **plus de 50 % des cas de TIAC** du fait de la rupture de la chaîne du froid qui permet la multiplication des bactéries. En 1994 aux États-Unis, par exemple, une épidémie provoquée par une crème glacée a touché 224 000 personnes. En France, une des plus importantes épidémies, dont la source n'a pu être identifiée, survenue fin 1985, aurait touché environ 25 000 personnes. En France toujours en 2001, 559 foyers de TIAC répondant aux critères de la déclaration obligatoire ont été retenus. L'agent étiologique responsable a été confirmé dans 49 % (272/559) des cas. *Salmonella* était l'agent le plus fréquemment isolé dans le cadre des TIAC (174/272 soit 64 %) et le sérotype *enteritidis* était prédominant (52 % des TIAC à *Salmonella*) suivi du sérotype *typhimurium* (17 %). Les aliments responsables, lorsqu'ils étaient identifiés, étaient pour 61 % (107/174) des œufs ou des préparations à base d'œufs (pâtisseries, mayonnaise). Il est difficile d'avoir une idée précise du nombre réel de cas annuels de salmonelloses, mais on estime que les cas déclarés peuvent être multipliés par 20 à 100. Les gastroentérites à salmonelles du nourrisson surviennent quant à elles par petites épidémies dans les collectivités (crèches).

> **“ Point important**
>
> Salmonelles non typhiques = maladie endémique avec poussées sur le mode épidémique, en augmentation constante, responsables dans plus de 50 % des cas de TIAC.
> Deux principaux sérotypes : *S. enteritidis* et *S. typhimurium.*
> Réservoir de germe animal.

Pathogénie

Fièvre typhoïde

La survenue des **manifestations cliniques** est **dépendante de la quantité de l'inoculum**. Cet inoculum infestant est dépendant de la souche considérée et des capacités de défense du système immunitaire mais environ 10^5 bactéries doivent être ingérées pour engendrer une fièvre typhoïde. Après l'ingestion, les bacilles typhiques adhèrent sur les entérocytes et les follicules lymphoïdes (cellules M des plaques de Peyer), sont internalisés et accèdent à la lamina propria où ils sont phagocytés par les macrophages dans lesquels ils se multiplient puis rejoignent les ganglions mésentériques. C'est au niveau des plaques de Peyer que les premières manifestations inflammatoires apparaissent, sources de douleurs abdominales. Les germes disséminent ensuite par voie lymphatique vers la circulation sanguine (bactériémie à point de départ lymphatique). Quelques bacilles gagnent le courant sanguin mais la plupart sont détruits dans les ganglions lymphatiques. La lyse des germes provoque la libération de l'endotoxine jouant un rôle dans les manifestations viscérales, imprégnant les terminaisons nerveuses du système neurovégétatif abdominal, créant des lésions intestinales qui sont secondairement colonisées par les salmonelles éliminées dans la bile. L'endotoxine diffuse dans tout l'organisme et se fixe sur les centres nerveux diencéphaliques et sur d'autres organes en particulier le myocarde. **Deux facteurs de virulence** ont un rôle prédominant : le **lipopolysaccharide**, constituant essentiel de l'endotoxine et l'**antigène Vi**. Ils expliquent la résistance à l'activation de la voie alterne du complément. La gravité des symptômes dépend de l'importance de l'inoculum et des possibilités de défense de l'hôte.

Salmonelloses non typhiques

Les *Salmonella* non typhiques sont **entéro-invasives**. Après adhésion à la bordure en brosse de la muqueuse digestive, elles provoquent la rupture des microvillosités et envahissent les entérocytes par un processus d'endocytose. La salmonelle, à l'intérieur de la vacuole de phagocytose, migre au pôle apical et est expulsée vers la lamina propria où elle induit une réponse inflammatoire. Les bactéries vont attirer les macrophages, se faire phagocyter et se multiplier. En effet, les salmonelles survivent à l'intérieur des macrophages car elles sont capables d'augmenter le pH des phagosomes et elles sont protégées de la phagocytose par les polynucléaires et par leur siège dans les vacuoles intracellulaires d'endocytose. Elles entraînent une diarrhée par production d'une entérotoxine, comme dans le choléra. Elles ne donnent habituellement pas de bactériémie prolongée, car elles sont rapidement captées par les phagocytes et tuées, sauf pour *S. typhimurium* et *S. enteritidis* qui donnent des infections systémiques chez les sujets à risques (nouveau-nés, enfants drépanocytaires, immunodéprimés).

■ Quand y penser et comment les reconnaître ?

Fièvre typhoïde

La période d'**incubation** dure de **7 à 15 jours** (extrêmes de 3 à 60 jours). Une diarrhée fugace peut parfois être présente très

précocement après l'ingestion bactérienne. La période d'incubation est prolongée jusqu'à 21 jours en cas d'antibiothérapie préalable.

La fréquence des différents signes est très variable selon les séries. Le seul symptôme constant au début de la maladie est la **fièvre**, plus ou moins associée à des **signes digestifs** (diarrhée ou constipation) et à une obnubilation. Après une période d'incubation variant de 1 à 3 semaines, la maladie évolue progressivement avec le regroupement de différents signes : fièvre élevée avec dissociation tardive du pouls, céphalées, asthénie, insomnie, troubles digestifs (anorexie, nausées, crampes abdominales, constipation plus fréquemment que diarrhées), myalgies et arthralgies. Cette phase peut aussi apparaître brutalement sous forme de gastroentérite pouvant simuler un tableau chirurgical aigu. Plus tardivement, la fièvre se maintient en plateau entre 39 °C et 40 °C avec pouls dissocié associée à l'émission de selles diarrhéiques (classiquement diarrhées « jus de melon »), à une somnolence pouvant évoluer vers une prostration dans les formes graves (tuphos) et à une splénomégalie. L'infection peut également provoquer une éruption cutanée érythémateuse au niveau du tronc (taches rosées lenticulaires) et une amygdalite (angine de Duguet). Des complications peuvent apparaître tardivement : perforations et hémorragies digestives, cholécystite, myocardite, ostéomyélite, encéphalite et glomérulonéphrite. Ces complications sont dues à la libération d'endotoxines lors de la lyse des salmonelles. Les rechutes, chez les malades non traités, sont fréquentes (10 à 20 %) ainsi que le portage chronique (5 %) favorisé par la présence d'une lithiase vésiculaire.

Biologiquement, il n'y a pas d'hyperleucocytose et la vitesse de sédimentation ou la CRP sont souvent normales. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de la bactérie dans les **hémocultures** (positives dans 90 % des cas en l'absence d'antibiothérapie), la peau, la moelle et plus tardivement dans les **coprocultures**. La sérologie de Widal-Felix peut être utile, dans de rares cas, pour faire le diagnostic des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes quand le patient est vu tardivement ou quand un traitement antibiotique a déjà été administré, à condition de bien l'interpréter. Le principe du sérodiagnostic de Widal-Felix est la recherche des agglutinines O et H. Un sérodiagnostic négatif ne permet pas d'éliminer un diagnostic de salmonellose, en particulier en cas de salmonelloses mineures. Les agglutinines O apparaissent vers le 8e jour et disparaissent en 2-3 mois. Les agglutinines H apparaissent vers le 10-12e jour et persistent plusieurs années. La présence d'anticorps anti-O à titre élevé, sans anti-H signe une infection récente. Une élévation isolée des anti-H signifie une salmonellose très ancienne. On effectue systématiquement une recherche des anticorps vis-à-vis de *Salmonella typhi* et des fièvres paratyphoïdes A et B. Une seule de ces recherches doit être positive. Deux prélèvements à 15 jours d'intervalle sont nécessaires. La découverte d'anticorps anti-H vis-à-vis de *S. typhi* et *paratyphi* A et B signifie une vaccination ancienne. Des réactions croisées sont possibles entre les salmonelles et les autres germes comme *Yersinia pseudotuberculosis*.

De 5 à 10 % des patients continuent à excréter les bacilles, 2 ou 3 mois après le début de la maladie.

> **“ *Point important***
>
> Présentation clinique variable.
> Deux signes cliniques principaux : fièvre, troubles digestifs.
> Importance des examens bactériologiques : hémocultures, coproculture.

Salmonelloses non typhiques

Salmonelloses digestives

Elles peuvent être asymptomatiques, définissant les porteurs sains.

Le tableau le plus fréquent est celui d'une **diarrhée aiguë fébrile**, souvent dans le cadre d'une **toxi-infection alimentaire collective** ou familiale, provoquée par l'ingestion d'un aliment contaminé. L'**incubation** est **courte** (6-72 h) mais peut se prolonger jusqu'à 12 jours selon la quantité de l'inoculum et d'endotoxine présente dans l'aliment contaminé. Le tableau clinique est très variable, modéré dans la grande majorité des cas, sous la forme d'une gastroentérite d'installation progressive ou brutale avec nausées, vomissements, malaise général, céphalées, douleurs abdominales périombilicales ou de la fosse iliaque droite associés à des diarrhées fétides, hydriques, rarement sanglantes, durant au moins 5 jours. La fièvre (38,5-40 °C) est présente dans 50 à 90 % des cas, souvent accompagnée de céphalées.

Chez le nourrisson, le tableau est souvent bruyant avec une fièvre élevée, des selles nombreuses associées à des vomissements et à un refus d'alimentation. L'évolution est spontanément résolutive avec disparition de la fièvre en 2-3 jours et de la diarrhée en 1 semaine.

Dans certains cas, et en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes âgées, la déshydratation associée peut être sévère et parfois mortelle, de même que les manifestations viscérales chez les sujets fragilisés. Une colite est possible avec diarrhée sanglante ou syndrome dysentérique fébrile. La rectosigmoïdoscopie, en montrant une muqueuse congestive, granuleuse et ulcéreuse est évocatrice du diagnostic. Les biopsies rectales montrent des polynucléaires neutrophiles, des abcès cryptiques. La durée de la colite est de 3 semaines en moyenne, allant de 1 semaine à 3 mois. Les complications peuvent être le mégacôlon toxique, la perforation et l'hémorragie digestive.

Les examens bactériologiques apportent un diagnostic de certitude mais la coproculture est inconstamment positive.

Salmonelloses extradigestives et septicémiques

Les formes extradigestives à type de bactériémie sont **rares chez le sujet sain**, mais plus **fréquentes chez** le **jeune enfant**, les **sujets immunodéprimés** (infection par le virus de l'immunodéficience humaine), à l'occasion d'une affection intercurrente (rougeole, leptospirose, typhus exanthématique, brucellose, paludisme) ou chez le sujet atteint de drépanocytose. La porte d'entrée est digestive. Le tableau associe un syndrome infectieux sévère (fièvre, altération de l'état général, parfois tuphos), une splénomégalie et des localisations suppurées secondaires. Tous les organes peuvent être atteints : méningite, abcès cérébraux, endocardite, ostéomyélite, arthrite septique, abcès profond, abcès splénique, pneumopathie abcédée ou non, pleurésie, surinfection d'anévrysme ou de prothèse artérielle. Les examens bactériologiques apportent un diagnostic de certitude avec la positivité des hémocultures dans les formes bactériémiques, ou du pus profond en cas de localisations viscérales profondes.

> **“ *Point important***
>
> Diarrhée aiguë fébrile ou asymptomatique chez un sujet sain.
> Risque de formes graves et/ou disséminées chez le nourrisson, le sujet âgé ou immunodéprimé.

■ Comment les traiter ?

Fièvre typhoïde

L'hospitalisation en **chambre seule** est nécessaire.

Le traitement repose sur une **antibiothérapie bactéricide**, à forte **pénétration lymphatique**, **intracellulaire** (surtout intramacrophagique) et **biliaire**. La **voie orale** doit être privilégiée, la voie intraveineuse étant utile en cas d'intolérance digestive.

Les molécules utilisables sont dans les pays en voie de développement les phénicolés, le cotrimoxazole et l'amoxicilline :

- chloramphénicol, thérapeutique de choix dans de nombreux pays du monde en raison de son prix très réduit, mais expose au risque d'aplasie médullaire. La posologie est de 2 à 3 g/j (50 mg/kg/j), poursuivie 14 jours après la défervescence thermique. Par rapport au chloramphénicol, le thiamphénicol partage les mêmes inconvénients (taux de rechute élevé, défervescence tardive), mais aucun cas d'aplasie médullaire mortelle n'a été rapporté, justifiant ainsi la préférence accordée au thiamphénicol ;
- ampicilline à la dose de 100 mg/kg/j, poursuivie 15 jours après l'apyrexie ;
- le cotrimoxazole reste une alternative thérapeutique. La dose de 2 comprimés en 2 prises orales quotidiennes pour une durée totale de 15 jours permet d'obtenir la guérison.

Dans les pays industrialisés, le traitement repose sur les **fluoroquinolones** chez l'adulte et les céphalosporines de 3e génération chez l'enfant, pour une durée de 5 à 10 jours, ou de 10 à 14 jours en cas de formes compliquées :

- les céphalosporines, dont la plus utilisée est la ceftriaxone. A la dose unique quotidienne de 2 g/j par voie parentérale (60 mg/kg/j), l'apyrexie est habituelle en 3 à 4 jours mais, surtout, la durée du traitement est réduite. Il existe cependant un risque d'échec clinique et de rechute car la pénétration intracellulaire des β-lactamines est faible ;
- les fluoroquinolones ont les mêmes avantages que les céphalosporines de 3e génération (durée de traitement réduite, diminution des effets secondaires). De nombreuses fluoroquinolones ont fait la preuve de leur efficacité : ciprofloxacine 1 à 1,5 g/j, ofloxacine 400 mg/j, pefloxacine 800 mg/j ;
- l'azithromycine est aussi efficace que les fluoroquinolones dans les formes non sévères à la dose de 1 g per os le premier jour, puis 500 à 1000 mg/j, à utiliser en cas de souches résistantes aux fluoroquinolones.

En cas de portage chronique, l'ampicilline à la dose 100 mg/kg/j pendant 6 semaines est efficace. Les fluoroquinolones sont également efficaces dans cette indication à la dose 1 g/j de ciprofloxacine pendant 4 semaines chez l'adulte. La cholécystectomie chez les sujets porteurs de lithiase biliaire en cas d'échec de l'antibiothérapie peut être proposée.

Les **autres mesures** thérapeutiques sont : la déclaration obligatoire, le régime sans résidu, la réhydratation, la corticothérapie en cas de signes toxiniques neurologiques ou cardiaques, la chirurgie en cas de perforation digestive, la transfusion en cas d'hémorragie, les antidiarrhéiques sont à proscrire car ils augmentent la durée du portage.

La **surveillance** est clinique et biologique avec notamment la réalisation de deux coprocultures à 48 h d'intervalle à la fin du traitement pour dépister les porteurs sains.

Le traitement repose également sur la **prévention**. La prophylaxie générale comporte l'isolement des patients infectés, la désinfection du linge et de la chambre, le lavage des mains. La prévention repose aussi sur la surveillance épidémiologique, la lutte contre le péril fécal avec l'épuration des eaux de boisson et le traitement des eaux usées, l'éducation sanitaire, le dépistage et le traitement des porteurs de germes, le respect de la chaîne du froid, la surveillance des produits alimentaires (le contrôle des zones de récolte des coquillages, la pasteurisation des aliments), permettant d'enrayer la dissémination des salmonelles. La prophylaxie individuelle repose sur la vaccination, assurée par un vaccin polyosidique capsulaire (Typhim Vi®, Typherix®), qui protège contre *S. typhi* mais pas contre *S. paratyphi* A ou B (qui n'ont pas d'antigène Vi). Une seule dose est nécessaire par voie intramusculaire. La tolérance est bonne et l'efficacité est de 75 % pendant 3 ans. Le vaccin est réalisable à partir de 2 ans et les réinjections se font tous les 3 ans en cas de risque d'exposition. Il est obligatoire pour les personnels de laboratoire, et conseillé pour les voyageurs et les personnels de santé.

Salmonelloses non typhiques

L'antibiothérapie n'est pas recommandée dans les formes habituelles car elle augmente le risque de portage chronique du germe et le taux de rechute, ne raccourcit pas l'évolution et expose au risque d'émergence de résistance. Les antibiotiques par voie orale sont réservés aux gastroentérites des immunodéprimés, aux formes graves de l'adulte (colite) ou du nourrisson, chez les porteurs d'une valvulopathie, aux âges extrêmes de la vie et aux porteurs chroniques. Les fluoroquinolones sont particulièrement efficaces ainsi que le cotrimoxazole, l'ampicilline ou le chloramphénicol. La durée du traitement est souvent limitée à la durée de la diarrhée. Le traitement est par ailleurs symptomatique : antipyrétiques si besoin, réhydratation et régime sans résidu. Les antidiarrhéiques sont contre-indiqués, exposant au risque de colite grave.

L'**hygiène alimentaire** industrielle et domestique est primordiale pour la prévention et repose sur le contrôle bactériologique des boissons et des aliments, et par le dépistage et l'éviction des porteurs chroniques asymptomatiques travaillant dans l'alimentation collective ou industrielle. La meilleure protection contre le risque de salmonellose reste une cuisson suffisante des aliments, en particulier des viandes, à au moins 65 °C pendant 5 à 6 minutes. Il est conseillé de conserver les œufs au réfrigérateur, de maintenir au froid les préparations à base d'œufs sans cuisson (mayonnaise, crèmes, pâtisseries) et de les consommer rapidement. De plus, les personnes les plus vulnérables (personnes âgées, nourrissons, femmes enceintes) devraient éviter la consommation d'œufs crus ou peu cuits. Une prophylaxie par cotrimoxazole peut être prescrite chez les sujets immunodéprimés, à risque élevé.

■ Quelle est l'évolution ?

Fièvre typhoïde

La guérison spontanée peut survenir en 3 à 4 semaines, mais le pronostic peut être aggravé par la survenue de complications. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement avec un retour à l'apyrexie en 2 à 6 jours. Une fatigue et un amaigrissement peuvent persister.

L'évolution peut cependant être émaillée de complications :

- digestives : hémorragies, perforations intestinales ;
- toxiniques dues à la libération d'endotoxines :
  - cardiaques : myocardite, insuffisance cardiaque, voire choc endotoxinique,
  - neurologiques : encéphalite, méningite, myélite, névrite du nerf VIII ;
- dissémination bactérienne (ostéomyélites et ostéoarthrites à distinguer des arthrites réactionnelles bien que d'authentiques syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter aient été décrits, abcès spléniques, cholécystites, glomérulonéphrites).

Malgré les traitements classiques, les rechutes et le portage chronique restent possibles. Les rechutes sont fréquentes (5 à 20 %) et surviennent préférentiellement chez les malades non traités ou chez les malades traités, 8 à 30 jours après l'arrêt du traitement ou après la disparition spontanée de la symptomatologie, sous forme d'une reprise thermique. Les rechutes imposent la recherche d'un gîte à *Salmonella typhi* qui est le plus souvent biliaire. Le portage chronique de salmonelles complique environ 5 % des fièvres typhoïdes et 20 % des salmonelloses non typhiques. L'incidence augmente avec l'âge, l'existence d'une lithiase vésiculaire essentiellement ou urinaire. Un porteur chronique se définit comme une personne excrétant dans ses selles ou dans ses urines *S. typhi* depuis au moins 1 an. Le taux de mortalité de la fièvre typhoïde est de 1,5 %. Sa fréquence décroît du fait de la généralisation de la vaccination antityphoïdique chez le voyageur, qui ne confère néanmoins qu'une protection partielle.

Salmonelloses non typhiques

Des complications sont possibles, en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes âgées : déshydratation, colite exposant au risque de mégacôlon toxique, de perforation et d'hémorragie digestive. Les formes extradigestives, également plus fréquentes aux âges extrêmes de la vie, chez les sujets immunodéprimés ou chez le sujet drépanocytaire, sont polymorphes : méningite, abcès cérébraux, endocardite, ostéomyélite, arthrite septique, abcès profond, abcès splénique, pneumopathie abcédée ou non, pleurésie, surinfection d'anévrisme ou de prothèse artérielle. Les atteintes pulmonaires ou pleurales sont au premier rang des manifestations extradigestives (15 % des localisations). Les manifestations ostéoarticulaires représentent environ 11 % des cas et sont souvent associées à une hémoglobinopathie.

Le portage chronique affecte 20 % des individus, il est favorisé par l'existence d'une lithiase vésiculaire ou d'une lithiase urinaire.

Conclusion

Les salmonelloses sont des infections bactériennes de gravité et de fréquence variables, devant être évoquées systématiquement devant une fièvre au retour d'un pays tropical. Les formes majeures sont rares dans les pays industrialisés mais possiblement graves. Les formes mineures, moins graves, sont beaucoup plus fréquentes et en augmentation constante posant un problème de santé publique.

Références

[1] Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale. « Fièvre typhoïde » et « Salmonelles non typhiques ». In: *APPIT. Montmorency: Édition E PILLY*. 2004. p. 318-22.

[2] Haeghebaert S, Le Querrec F, Bouvet P, Gallay A, Espié E, Vaillant V. Les toxi-infections alimentaires collectives en France en 2001. *Bull Epidémiol Hebd* 2002(n°50):249-53.

[3] Haeghebaert S, Bouvet P, de Valk H. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France en 2001. *Bull Epidémiol Hebd* 2003(n°14): 77-9.

[4] Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;**347**:1770-82.

[5] Roger PM, Dellamonica P. Typhoid and paratyphoid fever. Epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis, course, treatment. *Rev Prat* 2000;**50**:335-9.

B. Terrier.
V. Martinez (valerie.martinez@psl.ap-hop-paris.fr).
Service des maladies infectieuses et tropicales, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Terrier B., Martinez V. Salmonelloses. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1050, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Stomatites infectieuses

JP Ragot

La pathologie infectieuse de la cavité buccale est souvent insuffisamment connue des non-spécialistes. Elle est pourtant importante par la multiplicité des atteintes, la sévérité de certaines et par le risque de porte d'entrée qu'elles constituent dans des infections systémiques potentiellement graves comme les endocardites.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'infection en stomatologie peut être bactérienne, virale ou mycosique. L'infection bactérienne domine très largement, aussi bien au niveau des dents que des parties molles de la face et du cou. Ses conséquences sur l'état général sont capitales à connaître pour le clinicien.

Stomatites bactériennes

Périodontite

C'est l'infection dentaire principale. Elle fait suite à la perte de la vitalité pulpaire dont les principales causes sont la carie et les traumatismes dentaires, qu'ils soient physiques ou chimiques. Elle se manifeste par des douleurs violentes, aggravées par la pression. La dent est mobile, extrusée, avec une impression de dent longue. La pression de la muqueuse en regard de l'apex de la dent est souvent douloureuse. Les tests de vitalité pulpaire sont négatifs. La radiographie rétroalvéolaire montre un élargissement ligamentaire et une image radioclaire au niveau du périapex. Le traitement consiste en urgence à ouvrir la chambre pulpaire et à cathétériser les canaux jusqu'à l'apex, complété par un lavage à l'eau oxygénée et au Dakin. La chambre pulpaire doit rester ouverte. Une antibiothérapie est prescrite, ainsi que des antalgiques. L'amoxicilline reste l'antibiotique de choix, en dehors des allergies aux bêtalactamines où la pristinamycine est recommandée. Dans les jours qui suivent, les canaux radiculaires de la dent doivent être obturés jusqu'à l'apex.

La prévention est essentielle en surveillant la vitalité pulpaire des dents traitées par des tests de vitalité et des radiographies. Il en est de même pour les dents ayant fait l'objet d'un traumatisme. Ce schéma correspond à des périodontites aiguës, mais cette infection peut passer au stade chronique, sans autre manifestation que radiologique, sous la forme d'un granulome apical. Elle constitue un foyer infectieux d'origine dentaire à prendre en compte dans l'infection focale.

Erreurs à éviter
- ✔ ***Ne pas confondre une pulpite, stade inflammatoire de l'atteinte pulpaire, avec une périodontite.***
- ✔ ***Ne pas ouvrir la chambre pulpaire.***
- ✔ ***Ne pas prolonger les soins endodontiques pendant des semaines sans obturer les canaux.***
- ✔ ***Ne pas utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens en première intention.***

Parodontites chroniques de l'adulte

Ce sont également des atteintes infectieuses fréquentes. Elles touchent le tissu de soutien des dents, le « parodonte ». Elles sont d'étiologie complexe, en dehors des facteurs prédisposants : facteurs héréditaires, diabète, malpositions dentaires, traumatismes occlusaux ou prothétiques, mauvaise hygiène buccodentaire. La maladie parodontale est une maladie bactérienne avec une mauvaise réponse immunitaire et leucocytaire. Le signe essentiel est la présence de poches parodontales qui sont explorées avec des sondes spécialisées. Elles sont de profondeur variable, mais sont retrouvées dans tous les secteurs dentés dans la maladie parodontale. Une mobilité des dents s'installe après un certain temps ; cette dernière est cotée. Le bilan radiologique, comprenant panoramique et long cône, permet d'évaluer l'importance de la résorption de l'os alvéolaire et de noter l'importance des encoches angulaires qui permettent d'apprécier l'évolutivité de la maladie.

L'antibiothérapie associant spiramycine et métronidazole ou amoxicilline et métronidazole, a une place importante, étant donné l'étiologie infectieuse de la maladie. Les tétracyclines sont utilisées dans les parodontites juvéniles. Cette antibiothérapie peut être associée à des irrigations des poches par de la chlorhexidine, mais le traitement de fond est chirurgical, associant des curetages, des surfaçages radiculaires, des gingivectomies et des gingivoplasties, ainsi que des opérations à lambeaux.

Accidents d'éruption dentaire

Ils sont également une source importante d'infection d'origine dentaire. Les plus fréquents concernent la dent de sagesse inférieure. C'est un accident de désinclusion dû à l'impossibilité de la dent de sagesse de se mettre en totalité sur l'arcade et à l'ouverture du sac péricoronaire dans la cavité buccale. C'est une infection surtout de l'adulte jeune. Elle se manifeste par des douleurs violentes unilatérales et proches du pilier du voile, une dysphagie, une gêne à la mastication et une fébricule. À l'examen, gêné par un léger trismus, on découvre dans la région rétromolaire inférieure une muqueuse œdématiée et érythémateuse. La pression de cette zone peut laisser sourdre une sérosité purulente. La radiographie panoramique confirme la présence d'une dent de sagesse en désinclusion, surmontée en haut et en arrière d'une image radioclaire plus ou moins importante, caractéristique d'un granulome marginal postérieur. Le traitement est basé sur une antibiothérapie : amoxicilline associée au métronidazole ou spiramycine associée au métronidazole. Des antalgiques sont prescrits, ainsi que des bains de bouche. Dans les semaines qui suivent, l'extraction chirurgicale de la dent de sagesse doit être réalisée, sous anesthésie locorégionale ou générale.

Cette infection peut devenir chronique et constituer un foyer entrant dans le cadre de l'infection focale. La prévention consiste à pratiquer, vers l'âge de 14 ans, une germectomie des dents de sagesse. L'indication doit être portée lors d'un bilan orthodontique. La germectomie évite les accidents précédemment décrits et les complications postopératoires des extractions de dents de sagesse matures, liées aux rapports étroits pouvant exister entre les racines de ces dents et le nerf alvéolaire inférieur.

Cellulites cervicofaciales

Ce sont les principales complications locorégionales des infections qui viennent d'être décrites. Ces infections, surtout à partir des périodontites ou des infections du sac péricoronaire des dents de sagesse, vont diffuser au niveau du tissu celluleux de remplissage de la face et du cou.

Ce dernier est compartimenté en régions par des cloisons aponévrotiques et communique avec des coulées cervicales, elles-mêmes en continuité avec le

médiastin antérieur et postérieur. Les atteintes aiguës de ces tissus viennent au premier plan des urgences de notre spécialité.

Cellulites circonscrites aiguës

Ce sont les plus fréquentes. Elles se présentent sous la forme d'une tuméfaction faciale en regard de la dent responsable, chaude, douloureuse, non mobilisable sur le plan profond, passant de la phase séreuse à la phase collectée et à la fistulisation. Il existe un trismus, d'autant plus serré que la dent responsable est postérieure. Elles sont accompagnées de fièvre (38-39 °C) et d'un malaise général. Les formes topographiques dépendent de la dent et de la position des apex par rapport aux tables osseuses et aux insertions musculoaponévrotiques. Les localisations dues à la dent de sagesse inférieure sont les plus nombreuses. Au stade séreux, le traitement est essentiellement basé sur l'antibiothérapie, associant la pénicilline à 15 MUI /24 heures et le métronidazole à trois flacons de 500 mg par 24 heures en intraveineux. En cas d'allergie, la pristinamycine est prescrite ou la téicoplanine.

> ***Erreur à éviter***
> ***Prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens en première intention.***

Au stade collecté, il faut pratiquer un drainage de la collection large avec la pose d'une lame pour éviter un sphacèle cutané. Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire, à la recherche d'épisodes infectieux dentaires, et sur le panoramique qui met en évidence la dent responsable. Lors des trismus très serrés, une anesthésie générale est nécessaire pour faire le diagnostic et un drainage d'urgence s'impose lors d'un phlegmon para-amygdalien par exemple.

> ***Erreur à éviter***
> ***Oublier la dent causale qui doit être trépanée et ouverte pour lutter contre l'anaérobiose. Si elle n'a pas d'avenir, elle doit être extraite après 24 heures d'antibiothérapie.***

Cellulites gangreneuses diffuses

Elles constituent une entité propre. À partir d'une flore polymicrobienne où prédomine la flore anaérobie, un écosystème s'installe où les toxines et les gaz dégagés par certaines bactéries permettent la diffusion de l'infection. Cette infection à point de départ dentaire touche l'adulte jeune, sans terrain particulier, et peut être mortelle par compression des voies aériennes supérieures ou par diffusion au médiastin. La cellulite est d'emblée diffuse, sans limite topographique, atteignant par exemple tout le plancher buccal sus- et sous-mylohyoïdien de façon bilatérale. Le tableau général est celui d'une toxi-infection maligne avec fièvre à 39-40 °C. Il faut rechercher des crépitations sous-cutanées, signe d'une diffusion gazeuse de l'infection. L'œdème est rapidement extensif à d'autres régions faciales, puis cervicales, et enfin vers le médiastin. Les examens complémentaires sont importants, panoramique et radiographie pulmonaire. L'imagerie moderne (scanners et imagerie par résonance magnétique [IRM]) permet de visualiser la diffusion de l'infection et l'atteinte médiastinale. Le pronostic grave (30 % de mortalité) impose la prise en charge urgente dans un service spécialisé, capable d'assurer les soins et la réanimation. Le geste d'urgence est l'intubation trachéale, pour lever la compression des voies aériennes supérieures lorsque le plancher buccal est atteint. L'antibiothérapie est prescrite à hautes doses, en perfusion continue : 20 000 U/kg de pénicilline, associée au métronidazole 20 à 30 mg/kg en trois perfusions lentes. En cas d'allergie aux bêtalactamines, la téicoplanine à la dose de 400 mg intraveineux est utilisée. Les drainages sont la deuxième priorité. Ils sont larges, multiples, étagés le long de la région cervicale pour éviter l'atteinte médiastinale. Devant un tel tableau, la dent causale est extraite. L'oxygénothérapie peut être utilisée pour lutter contre l'anaérobiose.

Cellulites circonscrites

L'évolution de certaines d'entre elles peut se faire vers la chronicité à la suite d'un traitement étiologique mal conduit. Un nodule s'installe, ferme, sans zone de fluctuation, adhérant à l'os. Sans traitement, son évolution va se faire vers une fistule qui va être liée par un trajet fistuleux à la table externe en regard de l'apex de la dent causale.

> ***Erreur à éviter***
> ***Prendre ces fistules d'origine dentaire pour des affections dermatologiques. Le traitement de ces fistules est chirurgical.***

Actinomycoses cervicofaciales

Elles évoluent sur un mode subaigu mais sont devenues rares. Elles sont dues à la multiplicité des foyers dentaires. Les germes en cause sont des actinomyces dont le plus répandu est l'*Israeli*. Sur le plan clinique, la tuméfaction est particulière : il s'agit d'un placard de dureté néoplasique sur lequel vont s'installer successivement des tuméfactions donnant un aspect mamelonné à l'ensemble. Ces tuméfactions vont se fistuliser, laissant sourdre un pus rempli de grains jaunes. La culture de ces grains jaunes permettant de mettre en évidence les actinomyces est très souvent difficile et l'on peut avoir recours à un examen anatomopathologique pour faire le diagnostic. Le traitement est basé sur une antibiothérapie au long cours où les macrolides semblent plus efficaces que les ampicillines. La durée de traitement doit être de 8 semaines.

Gingivostomatites odontiasiques

Le facteur déclenchant le plus fréquent est la péricoronarite de la troisième molaire inférieure. À la péricoronarite va succéder la gingivostomatite ulcéronécrotique, après être passée par les stades d'une gingivostomatite érythématopultacée. Les ulcérations siègent au sommet des languettes gingivales interdentaires et sont œdématiées, érythémateuses et décapitées. Le fond des ulcérations est gris sanieux. Elles s'étendent au collet des dents qui deviennent mobiles et douloureuses à la mastication. Elles s'accompagnent d'une température à 38-38,5 °C et d'un malaise général. Elles restent unilatérales, débordant légèrement la ligne médiane pour s'arrêter à la canine opposée. Mais ces lésions peuvent s'étendre à la muqueuse buccale sous forme d'ulcérations nécrotiques. Une angine de Vincent unilatérale peut également s'y associer, avec une polyadénopathie. Le traitement est local et général, basé essentiellement sur l'antibiothérapie.

Gingivostomatites gangreneuses

Elles se rencontrent chez les patients immunodéprimés par des chimiothérapies, ou chez des patients atteints du sida. Elles se manifestent par des ulcérations profondes, dont le fond est gris sanieux, irrégulier, et qui siègent sur n'importe quelle région de la muqueuse buccale. Ces lésions peuvent être multiples et le traitement est difficile, nécessitant des antibiothérapies à fortes doses et prolongées.

Le **noma** est la forme gravissime que l'on retrouve dans certaines régions du monde, sur les hauts plateaux de l'île de Madagascar, l'Afrique occidentale ou l'Afghanistan. L'ulcération gangreneuse mobilise les dents, dénude les maxillaires pour traverser les joues et atteindre la peau. Les signes généraux et fonctionnels sont graves. L'évolution avant l'antibiothérapie était mortelle dans 80 % des cas, par thrombopénie de la veine faciale, méningite, septicémie ou atteinte pulmonaire.

Thrombophlébites faciales et craniofaciales

Ce sont des complications excessivement rares, mais très graves, des foyers infectieux dentaires. Les signes cliniques sont variables en fonction du système veineux concerné et les signes généraux sont ceux d'une septicémie. Comme pour les cellulites graves, le scanner et l'IRM, mais aussi l'angiographie, aident au diagnostic et permettent de visualiser l'extension des thromboses. Lorsque l'on suspecte ce genre d'infection, un bilan dentaire précis doit être fait. Le traitement de ces thrombophlébites est voisin de celui des cellulites gangreneuses et une surveillance neurologique s'impose.

Infections périapicales dentaires

Étant donné la proximité des apex des molaires et prémolaires supérieures avec la muqueuse sinusienne, elles peuvent être responsables de sinusites. La recherche de la cause dentaire nécessite des clichés rétroalvéolaires, un panoramique, et dans certains cas un scanner. Le traitement est médical, basé sur l'antibiothérapie, et dentaire. Mais souvent, un traitement chirurgical est nécessaire, sous la forme d'une intervention de Caldwell-Luc.

Ostéites secondaires à une infection dentaire

Elles ne se rencontrent pratiquement qu'à la mandibule. Leur symptomatologie s'est transformée au cours des 20 dernières années. Les ostéites typiques évoluant sur plusieurs mois, voire sur plusieurs années, avec d'importants séquestres pouvant dépasser la ligne médiane, sont en régression. Actuellement, les ostéites évoluent sur un mode chronique, dont une forme est l'ostéopériostite dite de Garré, caractérisée par une périostite d'apposition évoluant sur des mois et guérie après la suppression de la cause dentaire, une antibiothérapie et des décortications. Une forme particulière semble échapper aux thérapeutiques actuelles : l'ostéomyélite sclérosante diffuse mandibulaire. Elle est marquée par une évolution chronique sur des années, sans aucune suppuration, entrecoupée de

poussées aiguës avec douleur, œdème et trismus. La cause dentaire est difficile à retenir et certaines formes s'apparentent au Sapho (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite). Devant ces ostéites chroniques mandibulaires, il est donc important de demander une scintigraphie.

Complications générales

Septicémies

Tous les foyers dentaires qui ont été cités sont susceptibles de déclencher des bactériémies lors des gestes effectués au niveau des dents, aussi bien lors des soins d'endodontie, des détartrages, des extractions de la chirurgie stomatologique ou de la chirurgie parodontale. Mais ces bactériémies peuvent aussi être spontanées lors de la mastication comme l'a montré un auteur suédois. Il s'agit le plus souvent d'une septicémie aiguë. Toute septicémie doit faire rechercher une porte d'entrée dentaire. Des hémocultures sont pratiquées en insistant sur les conditions très strictes de la mise en culture si l'on veut mettre en évidence la flore anaérobie.

Infection focale

L'atteinte à distance d'un organe à partir d'un foyer infectieux dentaire par des mécanismes étiopathologiques encore imprécis est indiscutable. La bactériémie est la plus évidente, mais l'immunologie semble avoir une place prépondérante dans la préparation de l'organe cible. La bactériémie est proportionnelle à la multiplicité des gestes, après des traitements endodontiques multiples par exemple, ou lors des extractions : extraction d'une seule dent 15 % de bactériémie, extractions multiples 64 %. Enfin, l'atteinte secondaire semble possible si l'organe a subi un traumatisme local avec la présence d'un tissu cicatriciel : un cœur ayant été atteint d'une endocardite a beaucoup plus de risque de subir une nouvelle greffe bactérienne. Sur le plan immunologique, les antigènes diffusent à partir des dents infectées et vont sensibiliser l'organe cible. La richesse en facteurs antigéniques de la maladie parodontale explique sa place importante dans la maladie focale.

Endocardites infectieuses et foyers infectieux dentaires

Le rôle des foyers infectieux dentaire est primordial dans l'installation d'une endocardite infectieuse. La conférence de consensus sur la prophylaxie de l'endocardite infectieuse, en 1992, a permis de situer la place de la porte d'entrée buccodentaire présumée ou prouvée à 36 % des 1 300 endocardites annuelles françaises, avec une mortalité de 10 %. Cette conférence de consensus a permis de faire un classement du risque d'endocardite en fonction des lésions cardiaques préexistantes.

Les cardiopathies à haut risque sont les suivantes :

– les prothèses valvulaires, un quart des endocardites infectieuses, avec une mortalité lourde, 20 à 30 %, l'étiologie dentaire représente 50 % des endocardites tardives et ceci quel que soit l'orifice porteur d'une prothèse ou le type de prothèse ;

– les cardiopathies congénitales cyanogènes, même après un *shunt* palliatif ou une correction incomplète ;

– enfin, les antécédents d'endocardite infectieuse.

Les cardiopathies à risque d'endocardite sont : les valvulopathies aortique et mitrale, les cardiopathies congénitales non cyanogènes, les communications interventriculaires et les cardiopathies obstructives.

Les cardiopathies sans risque sont : les communications interauriculaires, le prolapsus mitral sans fuite, les cardiopathies ischémiques, les porteurs de stimulateurs et de défibrillateurs implantables, les valvuloplasties percutanées, les prothèses endocoronaires, les infections vasculaires périphériques.

La conférence de consensus a également permis de fixer des règles au niveau des gestes buccodentaires pouvant entraîner une endocardite. Chez les patients présentant un haut risque ou un risque d'endocardite, il faut prescrire une antibioprophylaxie. Cette dernière doit être prescrite chaque fois qu'un geste sanglant buccodentaire est réalisé chez ces patients. Lorsque les soins sont pratiqués en ambulatoire, la prescription est la suivante : amoxicilline 3 g per os 1 heure avant le geste. En cas d'allergie aux bêtalactamines, pristinamycine 1g per os avant le geste. La dose pédiatrique est calculée en fonction du poids. En cas d'intervention sous anesthésie générale, la dose est de 2 g d'amoxicilline en perfusion intraveineuse, une demi-heure avant l'intervention, avec 1 g per os 6 heures après. En cas d'allergie aux bêtalactamines, on peut utiliser la téicoplanine à la dose de 400 mg intraveineux en direct, sans deuxième dose.

Autres localisations de la maladie focale

Les abcès du cerveau d'origine dentaire ne sont pas exceptionnels. Ils sont secondaires à des thrombophlébites ou à des embolies septiques. Les lésions ophtalmiques peuvent être en continuité. En ce qui concerne la maladie focale, il semble que l'on ne retienne que 2 à 5 % d'uvéite pouvant être d'origine dentaire. Les infections rénales, telles que les glomurélonéphrites, peuvent aussi être d'origine dentaire, aussi bien par bactériémie que par des phénomènes immunoallergiques. Enfin, il faut citer certaines affections dermatologiques telles que la pelade, la rosacée et les allergies microbiennes.

Foyers infectieux et prothèses d'organe

Les prothèses valvulaires cardiaques tiennent la première place, avant les prothèses de hanche et les dérivations en cas d'hydrocéphalie. À retenir : le bilan dentaire doit faire partie du bilan préopératoire avant toute prothèse.

Foyers infectieux dentaires et transplantation d'organe

Les foyers infectieux dentaires vont pouvoir entraîner des greffes bactériennes à distance au niveau d'un organe qui n'est pas l'organe transplanté en raison du traitement immunosuppresseur et de la corticothérapie associée. L'attitude à l'égard des foyers infectieux dentaires dépend des immunosuppresseurs utilisés. Pour l'aziathropine, qui détruit les macrophages et les granulocytes, permettant la diffusion des infections bactériennes, l'attitude est très stricte au niveau des foyers dentaires, semblable à celle des patients à haut risque d'endocardite. Pour les patients sous ciclosporine, l'attitude est beaucoup plus conservatrice étant donné le moindre risque de diffusion bactérienne. Il faut faire une réserve pour les transplantations de moelle, où la période d'aplasie médullaire permet une diffusion des infections d'origine dentaire pouvant compromettre la transplantation. En stomatologie, l'inconvénient de la ciclosporine est le développement d'hypertrophie gingivale. Le Néoral®, nouvelle commercialisation de la ciclosporine, qui tend à remplacer le Sandimmum® entraînant des taux sériques plus constants, permettra peut-être de voir le nombre de ces hypertrophies diminuer. Quant aux nouveaux immunosuppresseurs, le FK 506 ou Prograf®, ainsi que le mycophénolate mofétil ou Cellcept®, ce sont des immunosuppresseurs puissants qui nécessitent une vigilance accrue au niveau des foyers infectieux dentaires. Il faut retenir qu'un bilan dentaire est indispensable avant toute transplantation d'organe, en sachant que l'attitude sera plus conservatrice chez les patients sous ciclosporine.

Infections d'origine salivaire

Lithiases salivaires de la glande sous-mandibulaire

Elles peuvent se compliquer d'incidents infectieux évoluant sur un mode aigu. Les warthonites et périwarthonites caractérisent une infection du canal de Warthon autour d'une lithiase. Cela se manifeste par une inflammation douloureuse de la crête salivaire située à distance de la table interne de la mandibule et par une gêne à l'élocution et à l'alimentation. La palpation de la tuméfaction fait sourdre du pus au niveau de l'orifice du canal de Warthon. La palpation de la région sous-mandibulaire met en évidence une glande augmentée de volume, douloureuse et rétentionnelle. À ce stade, la palpation ne permet pas de retrouver de lithiase. Une radiographie du plancher est donc obligatoire, en pratiquant des films occlusaux antérieur et postérieur. Le traitement est local par évacuation d'une collection si elle est constituée, et médical par antibiothérapie.

Erreurs à éviter
✔ Ne pas prescrire de sialogogues.
✔ Ne pas confondre cette infection avec une cellulite du plancher d'origine dentaire.

Sous-maxillite

Elle succède à des lithiases postérieures, le plus souvent du bassinet de la glande. La tuméfaction siège cette fois dans la région sous-mandibulaire. Le traitement est identique au précédent. Le traitement de la cause est chirurgical : exérèse de la lithiase ou sous-mandibulectomie.

Erreur à éviter
Prendre cette sous-maxillite pour une cellulite d'origine dentaire. L'anamnèse et le bilan radiologique permettent de faire le diagnostic.

Parotidites lithiasiques

Elles sont beaucoup moins fréquentes. En revanche, les parotidites aiguës peuvent survenir dans un tout autre contexte : chez l'enfant, sous forme de parotidite récidivante à bascule ; chez les personnes âgées, lors d'une infection grave, une parotidite aiguë extrêmement douloureuse, avec un érythème des téguments peut s'installer. C'est en

général un signe de mauvais pronostic. Chez les personnes âgées, les parotidites aiguës sont dues à des infections ascendantes chez des patients déshydratés. Le signe essentiel est la présence de pus à l'orifice du Sténon lors de l'expression de la glande.

Stomatites virales

Infections à herpès simplex

La primo-infection herpétique est le plus souvent latente et son expression clinique ne se voit que chez 1 à 5 % des sujets. Elle se présente sous la forme d'une gingivostomatite aiguë vésiculeuse. Elle prédomine à l'âge de 1 à 4 ans et peut apparaître plus tardivement chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte. Le diagnostic positif se fait sur l'aspect clinique, sur l'isolement du virus après ponction d'une vésicule, sur les titrages des anticorps sériques au début de l'infection et 20 jours plus tard, et surtout sur le cytodiagnostic qui est déterminant à partir d'un simple frottis de l'ulcération. Le traitement est basé sur l'aciclovir. La prescription d'une antibiothérapie est indispensable pour éviter une surinfection.

Herpès récidivant

Il touche essentiellement les lèvres, survient à la suite d'une infection buccodentaire, d'une exposition au soleil, lors du froid, d'une émotion ou des règles. Le traitement est local, à base de iododexocitidine ou d'aciclovir en pommade.

Zona

Il se présente sous la forme d'une éruption muqueuse unilatérale, constituée de plaques érythémateuses séparées par une muqueuse saine, sur lesquelles apparaissent des vésicules de la grosseur d'une tête d'épingle. Il est intéressant de connaître les localisations du zona. Selon les atteintes d'une des branches du trijumeau, l'atteinte du nerf maxillaire supérieur intéresse l'hémilèvre supérieure, l'hémivoûte palatine, l'hémivoile, l'hémicrête alvéolaire, et sur le plan cutané, la joue, la paupière inférieure et l'orifice narinaire homolatéral. L'atteinte du nerf maxillaire inférieur intéresse la muqueuse jugale, l'hémilangue du même côté, en avant du V lingual, et sur le plan cutané, l'hémilèvre inférieure, la commissure, l'hémimenton, surtout au point d'émergence du trou mentonnier et la région prétragienne. L'atteinte du nerf intermédiaire de Wrisberg intéresse sur le plan muqueux le bord de la langue, à l'union du tiers postérieur et des deux tiers antérieurs, le pilier antérieur du voile du palais, et sur le plan cutané, la conque de l'oreille, le conduit auditif externe et le tympan.

Le zona relève du même traitement que l'herpès, associé à une corticothérapie par voie générale à la dose de 0,25 mg/kg de prednisone pendant 10 jours.

Herpangine

Elle atteint l'enfant avant 4 ans lors d'épidémies saisonnières limitées. Elle est due au virus *Coxsackie* groupe A. Après un érythème siégeant sur le pilier antérieur du voile et de la luette, s'installent de petites vésicules distantes les unes des autres, douloureuses, entourées d'un halo inflammatoire. Rapidement, elles laissent place à de petites ulcérations qui guérissent spontanément en quelques jours. Il n'y a pas d'éruption cutanée. En revanche, il existe un contexte infectieux général : fièvre et myalgie. Le pronostic est bénin et l'abstention thérapeutique est la règle.

Syndrome main-pied-bouche

Cette infection, due au virus *Coxsackie* groupe A atteint l'enfant de 1 à 5 ans lors de petites épidémies. L'incubation est de 24 à 48 heures. Le début est marqué par un état subfébrile, puis par des sensations de brûlures de la cavité buccale et une dysphagie qui traduisent une stomatite érythémateuse, vésiculeuse, puis érosive, qui intéresse toute la muqueuse buccale sauf les gencives. L'éruption cutanée siège uniquement au niveau des mains et des pieds dans les espaces interdigitaux, la face palmaire des doigts et les bords latéraux des pieds et, plus rarement, les paumes et les plantes, sous forme de vésicules indolores de 5 mm de diamètre en moyenne, reposant sur un érythème. Les vésicules fragiles font place à une croûte qui tombe sans laisser de cicatrice. Ce syndrome est bénin et l'abstention thérapeutique est la règle.

Pour les patients VIH positifs et atteints du sida

L'aspect stomatologique est important à connaître. Il existe des manifestations buccales du sida (candidose aiguë, lésion ulcéronécrotique de la muqueuse buccale, aphte géant, gingivite aiguë, sarcome de Kaposi et leucoplasie chevelue). Ces manifestations signent une évolutivité de la maladie. Il existe également des atteintes dentaires : polycaries, destruction des couronnes dentaires chez les toxicomanes. Ces problèmes dentaires posent un problème de stratégie au niveau des soins et des prothèses en fonction du stade de la maladie.

Stomatites mycosiques

Stomatites candidosiques

Les candidoses buccales connaissent depuis 20 à 30 ans une progression constante liée au développement des thérapeutiques modernes, en particulier la radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures, les drogues neuropsychotropes, la chimiothérapie carcinologique, qui déséquilibrent la flore buccale, entraînent des hyposialies et modifient le pH salivaire. Il existe quatre formes de candidoses buccales.

Formes aiguës

Elles correspondent au muguet et constituent la forme classique de l'enfant, la forme habituelle rencontrée chez les patients VIH positifs. Après un stade érythémateux, s'installent des taches d'un blanc crémeux en surélévation sur la muqueuse qui prennent avec le temps un aspect pseudomembraneux jaunâtre. Au début, elles siègent à la face interne des joues, sur le dos de la langue et peuvent s'étendre au palais et à la paroi postérieure du pharynx.

Formes érythémateuses érosives

Elles marquent le début des candidoses d'origine iatrogène et associent un érythème et des zones érosives en taches isolées ou confluantes suivant la même localisation que précédemment.

Formes subaiguës

Ce sont les formes le plus couramment rencontrées, annonçant le passage à la chronicité, où s'associent des lésions kératosiques de faible adhérence aux plans sous-jacents et des lésions érosives se juxtaposant les unes aux autres, groupées par plages. Cette forme peut prêter à confusion avec un lichen, mais aussi avec d'autres kératoses. Les localisations habituelles sont importantes à connaître. Ce sont : la commissure labiale (perlèche), la région rétrocommissurale de la face interne de la joue, la face dorsale de la langue et le palais. Elles sont rarement isolées et se présentent plutôt sous la forme de candidose à foyers multiples. Ces localisations sont importantes à connaître pour le diagnostic.

Formes chroniques : candidose végétante

Avec le temps, la candidose s'organise et prend un aspect granulomateux et végétant qui aboutit au granulome moniliasique dont le siège habituel est la région rétrocommissurale. Son aspect est trompeur et peut évoquer un carcinome verruqueux.

Diagnostic de mycose

Il doit être confirmé par un examen de laboratoire. Le prélèvement est fait à distance de toute utilisation d'antiseptiques locaux. Sur ce prélèvement est réalisé un examen direct, mais surtout des cultures qui permettent de compter le nombre de colonies et d'identifier les levures. Le diagnostic est positif si les colonies sont très nombreuses et au-dessus de 100 par tube. Un examen histologique peut être pratiqué, surtout dans les formes chroniques kératinisées, et permet de mettre en évidence les hyphes et les spores mycéliens PAS positifs.

Traitement

Il faut replacer la candidose dans son contexte iatrogène ou général, supprimer ou remplacer les thérapeutiques responsables quand cela est possible, éviter l'utilisation prolongée des antiseptiques locaux, des corticoïdes et des antibiotiques, équilibrer un diabète, lutter contre l'hyposialie et éliminer un tabagisme éventuel. Il faut mettre l'appareil dentaire en état et régler la dimension verticale des prothèses mobiles complètes, responsables de perlèche. Le traitement est essentiellement local, en utilisant des antifongiques classiques : nystatine (la forme gynécologique, en se délitant lentement, est d'une grande efficacité). En cas de xérostomie, la suspension d'amphotéricine B permet de faire des bains de bouche prolongés. En cas de candidose dans un contexte de sida, il faut associer le miconazole ou le fluconazole. Dans les granulomes moniliasiques, il faut pratiquer une exérèse chirurgicale avec un contrôle histologique. Lorsque la bénignité de la lésion est assurée, la cryothérapie donne d'excellents résultats en évitant les brides cicatricielles.

Aspergilloses

Les aspergilloses sinusiennes maxillaires se rencontrent en stomatologie. Elles sont la conséquence d'une projection de la pâte

d'obturation canalaire dans le sinus maxillaire à la suite de l'obturation des canaux des molaires et des prémolaires supérieures. Ce corps étranger intrasinusien est souvent sans conséquence, mais dans un certain nombre de cas, il constitue un point d'appel à la formation d'une truffe aspergilaire. La manifestation clinique est une gêne, type sinusite chronique. L'expression radiologique est une image double, très radio-opaque pour le corps étranger qui est entouré d'un halo radio-opaque plus clair qui s'étend à tout le sinus avec le temps. Il faut savoir qu'il existe des formes invasives détruisant les structures osseuses avec extension vers l'orbite, la base du crâne et l'endocrâne chez les patients immunodéprimés ou présentant une hémopathie maligne. La recherche d'une telle affection doit être faite avant une chimiothérapie, avant toute transplantation d'organe, et chez les patients VIH$^+$. Le traitement est chirurgical. Il permet de faire l'exérèse de la truffe aspergillaire d'aspect noirâtre caractéristique.

Jean-Pierre Ragot : Praticien hospitalier,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de chirurgie maxillofaciale, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JP Ragot. Stomatites infectieuses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1010, 1999, 5 p

Références

[1] Descrozailles JM, Descrozailles CH, Zeilig G, Ragot JP, Boy-Lefevre ML, Maman L et al. Prophylaxie des endocardites infectieuses à porte d'entrée bucco-dentaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-043-R-10, 1993

[2] Dubertret L. Thérapeutiques dermatologiques. Paris : Médecine Sciences Flammarion, 1991

[3] Gaillard A. Cellulites et fistules d'origine dentaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-033-A-10, 1989 : 1-12

[4] Mascres C. L'infection focale d'origine dentaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-043-C-10, 1988 : 1-10

[5] Piette E, Reychler H. Traité de pathologies buccales et maxillofaciales. Bruxelles : édition de Boeck Université, 1991

Syndrome septicémique

P Longuet

D'origine thrombophlébitique, de type lymphatique ou endocarditique, les septicémies imposent une démarche rigoureuse allant d'un diagnostic microbiologique précis au traitement complet de la porte d'entrée et des éventuelles localisations secondaires. Seule la stérilisation de l'ensemble des éléments par l'antibiothérapie ou par des gestes complémentaires est à même de réaliser cet objectif.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Définitions

Le sepsis, le syndrome septique et le choc septique ne sont pas des désordres différents mais représentent des stades de sévérité croissante d'un même désordre. Ces stades ne représentent pas une gravité croissante d'infection mais une sévérité croissante de la réponse systémique à l'infection.

La **septicémie** résulte de l'invasion brutale de la circulation sanguine par des germes ou leur toxine. Elle est confirmée par l'isolement d'un micro-organisme pathogène dans les hémocultures.

Le **syndrome de réponse inflammatoire systémique** (SRIS) traduit la réponse inflammatoire générale en rapport avec l'invasion des tissus par des micro-organismes. Il comporte au moins deux des anomalies suivantes :

– température supérieure à 38 °C ou inférieure à 36 °C ;

– fréquence cardiaque supérieure à 90/min ;

– fréquence respiratoire supérieure à 20/min ou Pa CO_2 inférieure à 32 mmHg ;

– leucocytose supérieure à 12 000/mm³.

Le **sepsis** ou **syndrome septique non sévère** associe un SRIS et une infection définie.

Le **sepsis sévère** associe un sepsis et la dysfonction d'au moins un organe définie par :

– une tension artérielle (TA) systolique inférieure à 90 mmHg ou une réduction d'au moins 40 mmHg par rapport aux chiffres habituels en l'absence d'autre cause d'hypotension ;

– une acidose lactique ;

– une oligurie ;

– une encéphalopathie aiguë ;

– une hypoxémie inexpliquée ;

– une coagulopathie.

Le **choc septique** constitue un sepsis sévère avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d'utiliser des drogues inotropes ou vasoactives.

Étiologies

Les septicémies peuvent survenir avec toutes les classes d'organismes : bactéries à Gram positif, bactéries à Gram négatif, virus (fièvre hémorragique, virus de l'herpès), parasites (*P. falciparum*), champignons (levures opportunistes).

Les bactériémies dues à des bactéries à Gram négatif se compliquent de choc septique chez près de 40 % des patients, alors qu'il ne survient que chez 5 à 15 % des patients ayant une septicémie à pneumocoque ou à staphylocoque.

Physiopathologie

Dans un **premier temps**, il y a libération dans le sang de substances d'origine microbienne :

– le plus souvent des composants de la paroi, libérés par la lyse du germe : acides teichoïques ou peptidoglycanes pour les bactéries à Gram positif, lipopolysaccharides de la membrane externe (= LPS ou endotoxines) pour les bactéries à Gram négatif ;

– plus rarement, des exotoxines comme celles produites par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Dans un **deuxième temps**, ces substances microbiennes vont déclencher une série d'activations en cascade faisant intervenir de façon intriquée :

– le système de la voie alterne du complément ;

– le système de la coagulation et des kinines, avec survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;

– les polynucléaires qui libèrent des enzymes lysosomiales, des dérivés de l'acide arachidonique et des radicaux oxygénés, entraînant une cytotoxicité au niveau des cellules endothéliales avec fuite capillaire et vasodilatation ;

– les cellules endothéliales et les monocytes-macrophages qui libèrent des cytokines *tumor necrosis factor* (TNF), interleukine (IL)1, IL6, IL8...

L'intensité et la localisation préférentielle de ces réactions cellulaires à tel ou tel organe conditionnent le stade clinique, la symptomatologie et la réversibilité des lésions.

Il en résulte :

– une hypovolémie par vasodilatation et extravasation capillaire ;

– des troubles de la perfusion capillaire par effet *shunt* avec anoxie tissulaire, glycolyse anaérobie responsable d'une acidose lactique.

Les **conséquences cliniques** sont :

- des signes d'adaptation avec :
  – tachypnée pour lutter contre l'acidose métabolique ;
  – tachycardie pour essayer de compenser l'hypovolémie par une augmentation du débit cardiaque ;
- des signes de souffrance viscérale :
  – précoces avec troubles de la conscience, oligurie, marbrures ;
  – différés avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), insuffisance rénale aiguë, CIVD, ictère.

Le but du traitement est d'interrompre et d'inverser les processus physiopathologiques du sepsis en conservant les organes viables.

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Porte d'entrée orientant vers le germe responsable.	
Porte d'entrée extrahospitalière	
Peau	*Staphylocoque, streptocoque*
ORL	*Streptocoque, pneumocoque*
Tube digestif	*Entérobactéries*
Voies biliaires	*Entérocoque, anaérobies*
Poumons	*Pneumocoque*
Voies urinaires	*Entérobactéries (Escherichia coli), entérocoque*
Endocardite	*Streptocoque, staphylocoque, entérocoque*
Porte d'entrée hospitalière	
Cathéter veineux	*Staphylocoque, entérobactéries*
Sonde urinaire	*Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, entérocoque*
Ventilation artificielle	*Pseudomonas aeruginosa*
Chirurgie digestive	*Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, anaérobies*

ORL : oto-rhino-laryngologie.

Tableau II. – Antibiothérapie de première intention dans les états infectieux graves, selon le germe présumé (en l'absence de localisation méningée).

Germe présumé	*Antibiothérapie proposée*	*Solution alternative*
Staphylocoque		
Infection communautaire	*Pénicilline M (100 mg/kg/j en 4 inj IV) + aminoside*	*Glycopeptide ± acide fucidique*
Infection nosocomiale	*Glycopeptide + (acide fucidique ou rifampicine ou fosfomycine)*	*Céfotaxime + fosfomycine*
Pneumocoque, méningocoque	*Aminopénicilline intraveineuse (100 à 150 mg/kg/j)*	*Ceftriaxone ou cefotaxime* *Glycopeptide si allergie*
Streptocoque non D	*Aminopénicilline 100 à 150 mg/kg/j ± aminoside*	*Glycopeptide si allergie*
Streptocoque D, entérocoque	*Aminopénicilline 150 à 200 mg/kg/j + aminoside*	*Glycopeptide + aminoside*
Entérobactéries		
Origine urinaire communautaire	*C3G + aminoside* *Fluoroquinolone + aminoside*	
Origine digestive communautaire	*Pipéracilline-tazobactam + aminoside*	*C3G ou fluoroquinolone + imidazolé + aminoside*
Origine nosocomiale	*C3G + amikacine + imidazolé si origine digestive*	*Pipéracilline-tazobactam ou imipenem + amikacine*
Pseudomonas aeruginosa		
Origine communautaire	*Pipéracilline + amikacine*	*Ciprofloxacine + amikacine*
Origine nosocomiale	*Ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam ou imipenem + amikacine*	*Ciprofloxacine + amikacine*
Salmonella sp	*Fluoroquinolone ± aminoside*	*Ceftriaxone ± aminoside*

C3G : céphalosporine de troisième génération.

Conduite à tenir devant un sepsis

Envisager systématiquement le diagnostic

Devant :

– une fièvre, des frissons, associés à un malaise général ;

parfois devant une hypothermie brutale ou des troubles de la conscience.

Rechercher systématiquement un site infectieux

Par l'anamnèse, un examen clinique soigneux, et des examens radiologiques appropriés, rechercher :

– soit une porte d'entrée cutanée, urinaire, digestive, biliaire, pulmonaire, veineuse. La nature de la porte d'entrée peut orienter vers le microorganisme responsable du sepsis *(tableau I)* ;

– soit des localisations secondaires métastatiques cutanées, rénales, pleuropulmonaires, ostéoarticulaires, neurologiques, intra-abdominales, cardiaques, hépatiques.

Toujours pratiquer des prélèvements bactériologiques avant toute antibiothérapie

– Toujours pratiquer des hémocultures, idéalement prélevées lors des pics thermiques et/ou des frissons, répétées au moins trois fois avant le début du traitement.

– Dans la mesure du possible, pratiquer des prélèvement locaux à la recherche d'une porte d'entrée ou d'une métastase septique.

Apprécier la gravité du tableau

L'appréciation se fait sur :

– le terrain : âge, maladies sous-jacentes, immunodépression ;

– la nature de la porte d'entrée et des localisations secondaires ;

– l'état hémodynamique, neurologique.

Initier rapidement un traitement en milieu hospitalier

Ce traitement comporte plusieurs aspects :

■ un **traitement symptomatique** avec correction rapide de l'hypovolémie, de l'hypoxie, des désordres métaboliques ;

■ une **antibiothérapie** instaurée dès le diagnostic posé :

– antibiothérapie initiale empiriquement choisie en fonction du germe présumé par rapport à la porte d'entrée *(tableau II)* ;

– administrée par voie parentérale ;

– utilisant des antibiotiques bactéricides plutôt que bactériostatiques ;

– utilisant une association dans les circonstances suivantes :

– élargissement du spectre antibactérien jusqu'aux résultats des cultures ;

– augmentation de la vitesse de bactéricidie ;

– limitation de l'apparition de mutants résistants ;

– synergie démontrée pour certains germes (*P. aeruginosa*, entérocoque) ;

– patients immunodéprimés ou neutropéniques.

■ un **traitement de la porte d'entrée** ou des **localisations secondaires :**

– ablation d'un cathéter infecté ;

– évacuation d'un abcès ;

– ablation d'un obstacle lithiasique.

L'efficacité du traitement sera jugée sur l'évolution de la température, de l'état général, la disparition des sites infectieux, de la leucocytose, la négativation des prélèvements bactériologiques de contrôle.

Après résultats des prélèvements bactériologiques

– Réévaluer le traitement antibiotique initial en fonction du germe isolé, de son antibiogramme, de sa localisation.

– Recontrôler systématiquement les hémocultures sous antibiothérapie afin d'évaluer leur délai de négativation.

En cas de persistance de la fièvre avec persistance d'hémocultures positives

– Même germe avec même antibiogramme : rechercher un sous-dosage en antibiotique, une mauvaise diffusion de l'antibiotique au niveau du site infecté, une interaction médicamenteuse.

– Même germe avec apparition d'une résistance à l'antibiotique prescrit (monothérapie le plus souvent) : réadapter l'antibiothérapie au nouvel antibiogramme.

– Germe différent : c'est une surinfection ; adapter un nouveau traitement.

Conduite à tenir devant un sepsis sévère avec choc septique

Reconnaître les signes cliniques du choc aux premières heures :

– tachypnée supérieure à 20/min ;

– tachycardie supérieure à 90/min avec pouls filant ;

– angoisse, agitation, précédant l'apparition des troubles de la conscience ;

– marbrures cutanées au niveau des genoux ;

– TA systolique inférieure à 90 mmHg.

Plus tardivement, apparition de signes de défaillance viscérale : cyanose, coma, râles crépitants diffus, galop, signes hémorragiques, ictère, oligoanurie.

Éliminer les principales causes non infectieuses du choc *(tableau III)*.

Instaurer les mesures d'urgence :

– oxygénothérapie par sonde nasopharyngée ;

– mise en place d'un cathéter veineux central pour remplissage sous contrôle de la pression veineuse centrale ;

– mise en place d'une sonde urinaire pour surveillance de la diurèse ;

– mesure très régulière de la pression artérielle ;

– prélèvements de la gazométrie, de la lactatémie, de l'ionogramme sanguin, de la numération formule sanguine, de l'hémostase complète, du bilan hépatique, des prélèvements à visée bactériologique ;

Tableau III. – Diagnostic différentiel du choc infectieux.

Mécanisme du choc	*Étiologie*	*Arguments cliniques*	*Examens nécessaires*
Hypovolémique	*Déshydratation extra-cellulaire* *Hémorragie* *Anaphylaxie*	*Pli cutané* *Pertes excessives* *Pâleur* *Saignement extériorisé* *Contexte* *Œdème de Quincke*	*Protides, hématocrite* *Hématocrite*
Cardiogénique	*Infarctus du myocarde* *Rupture de cordage* *Troubles du rythme* *Tamponnade* *Embolie pulmonaire grave*	*Douleur thoracique* *IVG* *IVG* *Douleur thoracique* *IVD* *Phlébite*	*ECG* *ECG* *ECG, RP* *GDS,* *Scintigraphie pulmonaire* *Angiographie pulmonaire*

IVG : insuffisance ventriculaire gauche ; IVD : insuffisance ventriculaire droite ; ECG : électrocardiogramme ; RP : radiographie pulmonaire ; GDS : gaz du sang.

– radiographie thoracique, électrocardiogramme (ECG) ;

– selon le contexte, échographie et ou tomodensitométrie abdominale.

Le traitement d'urgence nécessite une **surveillance en milieu de réanimation médicale** :

– corriger l'hypovolémie en utilisant des macromolécules ;

– corriger l'acidose avec du bicarbonate sodique à 4,2 % ;

– traiter l'infection par une antibiothérapie probabiliste instituée immédiatement après les prélèvements à visée bactériologique. Elle comportera une bêtalactamine à spectre élargi et un aminoside. Un glycopeptide sera utilisé en cas de suspicion d'infection à Gram positif ;

– éradiquer la porte d'entrée est fondamental : retrait d'un cathéter infecté ou d'une sonde urinaire en cas de pyurie, levée d'obstacle ou drainage d'une collection suppurée.

Pascale Longuet : Praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales du Pr Vildé, hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri-Huchard 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Longuet. Syndrome septicémique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1020, 1999, 3 p

Références

[1] États septiques et choc infectieux . *La Revue du Praticien*. 1er janvier 1993

Tétanos

A. Foucher, V. Martinez

Le tétanos est une maladie neurologique, caractérisée par des contractures musculaires associées à des paroxysmes, provoquée par la tétanoplasmine, une puissante toxine protéique fabriquée par Clostridium tetani. *Rare dans les pays développés du fait de la vaccination, le tétanos demeure un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement, en particulier le tétanos néonatal, qui reste l'une des premières causes de mortalité périnatale. Dans ces pays, le tétanos atteint un million de personnes par an, touchant les sujets n'ayant pas été vaccinés et la mortalité directement imputable est évaluée à 500 000 décès par an. La quasi-disparition de cette maladie dans tous les pays qui appliquent un programme vaccinal efficace confirme l'extraordinaire efficacité de la vaccination antitétanique.*

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Tétanos ; Trismus ; Vaccination ; Prophylaxie ; *Clostridium tetani*

Plan

- **Introduction** 1
- **Épidémiologie** 1
  - Évolution de l'incidence 1
  - Répartition par âge et par sexe 1
  - Distribution saisonnière 1
  - Porte d'entrée 2
  - Pronostic de la maladie 2
- **Caractères bactériologiques** 2
- **Habitat** 2
- **Porte d'entrée** 2
- **Développement du tétanos** 2
- **Signes cliniques** 3
- **Diagnostics différentiels** 3
- **Diagnostic bactériologique** 3
- **Prophylaxie** 3
  - Traitement de la porte d'entrée 3
  - Vaccination 3
  - Sérothérapie 4
  - Cas particulier de la prévention du tétanos maternel et néonatal 4
- **Traitement** 4
  - Traitement à visée étiologique 4
  - Traitement à visée symptomatique 4
- **Pronostic** 4
- **Conclusion** 5

Introduction

Le tétanos est une maladie neurologique, caractérisée par des contractures musculaires associées à des paroxysmes, provoquée par la tétanoplasmine, une puissante toxine protéique fabriquée par *Clostridium tetani*.

Rare dans les pays développés du fait de la vaccination, le tétanos demeure un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement, en particulier le tétanos néonatal qui reste l'une des premières causes de mortalité périnatale dans ces pays. La quasi-disparition de cette maladie dans tous les pays qui appliquent un programme vaccinal efficace confirme l'extraordinaire efficacité de la vaccination antitétanique.

Épidémiologie [1]

Le tétanos s'observe de façon sporadique, presque toujours chez des personnes non ou partiellement immunisées. Bien que cette maladie puisse être complètement prévenue par la vaccination, elle reste encore largement répandue dans le monde.

En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. La déclaration permet de suivre l'évolution de l'incidence et d'en connaître les principales caractéristiques épidémiologiques. Seul le tétanos généralisé doit être déclaré.

Évolution de l'incidence

En 2001, 26 cas ont été déclarés. L'incidence des cas de tétanos survenus en 2001 est de 0,44 par million d'habitants. On note une décroissance de l'incidence du tétanos de 1993 à 1999 puis une phase de plateau ces dernières années.

Répartition par âge et par sexe

Les cas sont principalement des personnes âgées (87 % des cas ont 70 ans ou plus) avec un âge médian de 78 ans (extrêmes : 52-93 ans). L'incidence annuelle par sexe en 2001 est de 0,78 cas par million pour les femmes, de 0,17 pour les hommes. Les cas surviennent généralement chez des personnes non ou mal vaccinées ou qui ont perdu leur immunité spécifique.

Distribution saisonnière

Il existe un pic estival avec 45 % des cas survenant les mois d'été.

Tableau 1.
Risques de tétanos en fonction du mécanisme de la plaie et de son délai de prise en charge.

	Faible risque	Haut risque
Délai de prise en charge	Inférieur à 6 heures	Supérieur ou égal à 6 heures
Mécanisme de la plaie	Coupure par objet tranchant	Écrasement, brûlure, gelure, morsure animale
Aspect macroscopique	Absence de signes de : – infection – dévitalisation – contamination visible (terre, selles, salive) – ischémie	Présence de signes de : – infection – dévitalisation – contamination visible (terre, selles, salive) – ischémie

Porte d'entrée

En 2000-2001, les plaies chroniques ont été à l'origine de 14 % des tétanos (escarres, ulcères variqueux, dermatoses sous-jacentes). Dans tous les autres cas, il s'agissait de blessures.

Pronostic de la maladie

En 2000-2001, la létalité a été de 31 et 8 % respectivement.

Dans les *pays en voie de développement*, le tétanos atteint un million de personnes par an, touchant les sujets n'ayant pas été vaccinés. Le taux d'incidence est de 10 à 50/100 000 habitants par an. La mortalité liée au tétanos est de 500 000 décès par an.

Dans ces pays, toute effraction cutanéomuqueuse comporte un risque non négligeable de transmission du tétanos : injection intramusculaire (matériel non ou mal stérilisé), accouchement ou avortement (tétanos du post-partum ou post-abortum), section du cordon ombilical avec des instruments souillés (tétanos néonatal). Plus de 40 000 mères contractent le tétanos au cours de l'accouchement et 15 000 à 30 000 décès maternels par an lui sont directement imputables. Le tétanos néonatal reste l'une des principales causes de mortalité périnatale. Le nombre de décès par tétanos néonatal est de 450 000 par an. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que seulement 5 % des cas de tétanos néonatal sont actuellement notifiés.

■ Caractères bactériologiques [2]

Clostridium tetani est un bacille à Gram$^+$, généralement très mobile, anaérobie stricte qui produit une spore terminale, ovale, incolore lui donnant une forme de raquette de tennis ou de baguette de tambour. Toutes les souches possèdent un antigène O et un antigène H qui permettent de distinguer 10 sérotypes différents. La survie des spores dans le milieu extérieur dépend des conditions physicochimiques et de l'action conjointe de l'air et de la lumière. Les spores ont une résistance élevée à la dessiccation et à la chaleur. Les bacilles tétaniques sont facilement inactivés et sensibles à différents antibiotiques comme la pénicilline et le métronidazole. La culture nécessite un milieu enrichi ou sélectif en condition d'anaérobiose stricte. La température optimale de croissance est 37 °C, la croissance est modérée à 30 °C et nulle à 25 ou à 45 °C. Typiquement, les souches de *Clostridium tetani* produisent deux toxines protéiques, mais il existe des variants non toxinogènes qui ne sont pas distinguables des souches toxinogènes.

■ Habitat

Clostridium tetani est une bactérie tellurique, de répartition géographique mondiale même s'il est plus rare dans les pays nordiques et en altitude, plus fréquent dans les régions chaudes, cultivées et fertiles. Les sols à pH neutre, humides et dont la température est d'au moins 20 °C sont les plus favorables à la croissance de *Clostridium tetani*. Cette bactérie est présente dans le sol, dans les dépôts vaseux des rivières et des mers et dans les poussières des rues ou des habitations lorsqu'elle est transportée par le vent ou entraînée par les eaux. Elle est également présente dans le tube digestif des animaux et de l'homme (notamment chez les individus en contact permanent avec les chevaux). Par l'intermédiaire du sol, des fèces, des poussières, *Clostridium tetani* peut contaminer des objets (y compris du matériel médical ou chirurgical insuffisamment stérilisé), la peau ou les muqueuses des vertébrés. Les spores introduites dans l'intestin sont inoffensives. Le tétanos ne peut être contracté par voie orale tant que le tube digestif est intact.

■ Porte d'entrée

La maladie survient lorsqu'une plaie est contaminée par les spores de *Clostridium tetani*. Les plaies profondes, renfermant des tissus nécrosés, des caillots, de la terre ou des corps étrangers sont particulièrement favorables à la survenue du tétanos car les lésions tissulaires apportent les nutriments nécessaires à la croissance du *Clostridium* et les corps étrangers empêchent la phagocytose des spores. De même, les plaies profondes avec faible ouverture sur le milieu extérieur sont favorables au développement de *Clostridium tetani*.

Différentes portes d'entrée sont possibles, ce sont :

- plaies souillées par de la terre, le plus souvent après une blessure, une brûlure, même s'il s'agit d'une plaie minime ;
- pratiques traditionnelles : circoncision, excision, percing, scarification, si les mesures d'asepsie ne sont pas respectées ;
- contamination ombilicale : c'est la principale cause de tétanos néonatal par section du cordon ombilical par du matériel souillé ou par application ultérieure de pansements à base de terre ou de végétaux souillés ;
- contamination lors d'interventions chirurgicales : en particulier la chirurgie digestive, les fractures ouvertes ;
- injections intramusculaires ou toute injection avec du matériel souillé ;
- plaies non traumatiques : ulcères, maux perforants, escarres.

Dans environ 10 % des cas, aucune porte d'entrée n'est retrouvée. Dans ces cas-là, la porte d'entrée est considérée comme digestive.

Le risque de développer la maladie va dépendre du délai de prise en charge de la plaie, de son aspect et de son mécanisme. Toute plaie doit être évaluée pour le risque de tétanos, ce qui conditionne la prise en charge ultérieure. L'évaluation du risque est résumée dans le Tableau 1.

■ Développement du tétanos

Après germination des spores, la bactérie se multiplie et synthétise une neurotoxine, la tétanospasmine, très puissante, qui se fixe au niveau des terminaisons nerveuses du motoneurone α, pénètre dans l'axone et migre par transport intra-axonal rétrograde vers les interneurones régulateurs situés dans la moelle épinière et le tronc cérébral. La toxine migre alors dans la synapse jusqu'à la terminaison nerveuse présynaptique où elle bloque la libération des neuromédiateurs inhibiteurs : glycérine et acide-γ-aminobutyrique (GABA). Le blocage de la libération des neurotransmetteurs par la tétanoplasmine, une métalloprotéase zinc-dépendante, implique le clivage des protéines essentielles pour un fonctionnement adéquat des systèmes de libération des vésicules synaptiques. Cette désinhibition entraîne une augmentation du potentiel d'action de repos du motoneurone, provoquant une hypertonie musculaire.

L'inhibition des réflexes polysynaptiques entraîne un recrutement plutôt qu'une inhibition des muscles agonistes et antagonistes, ce qui produit des spasmes. La désinhibition peut aussi toucher les neurones sympathiques préganglionnaires au niveau de la substance grise latérale de la moelle épinière, cela entraînant une hyperactivité sympathique associée à une élévation des taux de catécholamines circulantes. Dans le tétanos localisé, seuls les nerfs destinés aux muscles impliqués sont touchés. Le tétanos généralisé survient lorsque la toxine libérée au niveau de la plaie pénètre dans la circulation sanguine et atteint les terminaisons nerveuses, la barrière hématoencéphalique bloquant l'accès direct au système nerveux central. Dans l'hypothèse où le temps de conduction nerveuse est le même pour tous les nerfs, les nerfs les plus courts seront touchés avant les nerfs les plus longs. Ceci expliquant l'atteinte séquentielle du tétanos généralisée : atteinte des nerfs céphaliques, du tronc puis des membres. Il existe une homologie de composition en acides aminés des toxines tétanique et botulique, qui sont les deux plus puissantes toxines connues d'origine bactérienne.

Signes cliniques

Le tétanos apparaît 5 à 10 jours après la contamination (extrêmes : 1-50 jours). Le tableau clinique est d'autant plus grave que la durée d'incubation est courte et que la porte d'entrée est proche de la tête. La maladie peut se présenter sous trois formes :

- généralisée, la plus fréquente et la plus grave, représentant 80 % des cas ;
- localisée à la région anatomique proche de la plaie ;
- céphalique avec atteinte des nerfs crâniens : paralysie faciale (tétanos de Rose), ophtalmoplégie (tétanos de Worms) du côté de la porte d'entrée.

Dans la forme généralisée, on observe :

- une augmentation du tonus musculaire avec spasme localisé et sensation de brûlures au niveau de la porte d'entrée ;
- un trismus : contracture des masséters bloquant initialement l'ouverture buccale lors des efforts de mastication, puis permanent, parfois douloureux, irréductible et invincible, sans fièvre. Il impose l'arrêt immédiat de l'alimentation ;
- une extension aux quatre membres avec contracture du cou et du rachis, contracture du pharynx responsable d'une dysphagie, contracture spastique des muscles faciaux entraînant un rictus convulsif, des sourcils froncés, une réduction des fentes palpébrales, une accentuation des rides et des lèvres serrées. La contracture prolongée des muscles de la face donne au faciès un aspect grimaçant ou « rire sardonique ». Les mains et les pieds sont relativement épargnés. Des paroxysmes peuvent être déclenchés par les stimuli externes comme le bruit ou la lumière ou spontanément, ce qui peut exagérer les contractures pendant quelques secondes, réalisant parfois une attitude en opisthotonos (le malade « fait le pont » couché sur le dos). Ces paroxysmes représentent un risque permanent de troubles de la ventilation, d'apnées ou de laryngospasme. Le patient est le plus souvent apyrétique. Les fonctions supérieures ne sont pas affectées. Les réflexes ostéotendineux peuvent être vifs ;
- des désordres neurovégétatifs compliquent habituellement les formes les plus graves et se caractérisent par une hypertension artérielle labile ou persistante, une tachycardie, une arythmie, une fièvre, des sueurs profuses, une vasoconstriction périphérique. Des épisodes de bradycardie et d'hypotension sont possibles.

Des complications peuvent émailler l'évolution du tétanos : pneumopathies, fractures, ruptures musculaires, accidents thromboemboliques, ulcères de décubitus et rhabdomyolyses.

La mort survient par paralysie des muscles respiratoires, spasme laryngé ou hémorragie digestive.

Le tétanos néonatal est une forme généralisée survenant chez le nouveau-né. Il apparaît en moyenne 12 jours après la naissance et se traduit initialement par une difficulté à la succion.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels du trismus tétanique sont :

- trismus de cause locale : pathologie dentaire ou de l'amygdale, traumatisme maxillaire, arthrite temporomandibulaire ;
- trismus neurologiques : pathologie du tronc cérébral, consommation de neuroleptiques (le trismus est souvent associé à des crises oculocéphalogyres ou des clonies et cède de façon quasi immédiate à l'administration intraveineuse d'un antiparkinsonien) ;
- trismus hystérique ;
- intoxication à la strychnine ;
- tétanie hypocalcémique.

Les autres maladies infectieuses pouvant être confondues avec le tétanos sont la rage, les méningites, les encéphalites et le botulisme.

Diagnostic bactériologique

Les prélèvements à visée bactériologique ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic. En effet, le diagnostic du tétanos est avant tout clinique : association d'un statut vaccinal défectueux, effraction cutanée ou muqueuse, trismus et faciès caractéristiques. Le tableau clinique devient en général évident en 24 à 48 heures.

La recherche de *Clostridium tetani* est négative dans 75 % des cas car les prélèvements sont effectués tardivement et *Clostridium tetani* est supplanté par d'autres bactéries. De plus, *C. tetani* peut être isolé de la plaie d'un patient n'ayant pas le tétanos. Par ailleurs, l'examen du liquide céphalorachidien est normal, les enzymes musculaires peuvent être élevées et l'électromyogramme peut montrer une décharge continue des unités motrices et un raccourcissement ou une absence d'intervalle silencieux normalement observé à la suite d'un potentiel d'action. Un taux sérique d'anticorps antitoxine supérieur ou égal à 0,01 unités internationales (UI)/ml est considéré comme protecteur et rend le diagnostic de tétanos peut probable. Le diagnostic sérologique n'est pas réalisable car le tétanos ne provoque pas de réponse immunitaire.

Prophylaxie

Traitement de la porte d'entrée

Toutes les plaies doivent être nettoyées et désinfectées et, si nécessaire, faire l'objet d'un parage chirurgical avec élimination des tissus nécrosés et des corps étrangers. Les interventions chirurgicales doivent s'effectuer dans des conditions d'asepsie stricte. L'administration d'antibiotiques (pénicilline G ou métronidazole) prévient le risque de tétanos.

L'essentiel de la prophylaxie médicale est fondé sur la vaccination et le sérum antitétanique.

Vaccination

Elle est efficace à 100 % et il n'existe aucune contre-indication. Le vaccin existe depuis plus de 60 ans et fait partie des vaccins obligatoires en France depuis 1940. Le vaccin est fondé sur l'anatoxine tétanique qui correspond à la neurotoxine tétanique, traitée durant 1 mois dans le formol à une température de 38° C, et qui perd sa toxicité tout en gardant son immunogénicité et sa spécificité antigénique et devient une anatoxine.

Chez les nourrissons et les enfants, le calendrier vaccinal prévoit une primovaccination avec trois doses de vaccin à 1 mois d'intervalle dès l'âge de 2 mois, complétée par un rappel 1 an plus tard puis des rappels tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 18 ans [3]. À l'âge adulte, les rappels sont effectués tous les 10 ans. L'immunité contre le tétanos, après vaccination, semble diminuer avec l'âge. En France, on estime à 10 millions le nombre de personnes non immunisées.

Tableau 2.
Guide de prise en charge du tétanos après une plaie.

Situation vaccinale	Risque modéré*	Risque important**
Vaccination complète et certaine :	Rien	Rien
– dernier rappel < 5 ans	Rien	Rappel
– dernier rappel de 5 à 10 ans	Rappel	Rappel + immunoglobulines 250 UI
– dernier rappel > 10 ans		
Vaccination incomplète	Rappel***	Rappel*** + immunoglobulines 250 UI
Vaccination absente ou douteuse	Vaccin*** + immunoglobulines 250 UI	Vaccin*** + immunoglobulines 500 UI

*Plaie minime, ulcère, intervention chirurgicale ; **Plaie étendue, souillée avec corps étranger ou vue tardivement ; brûlures, gangrène, avortement septique ; ***compléter ultérieurement la vaccination. UI : unités internationales.

Chez les adultes non vaccinés, la primovaccination comporte deux doses à 1 mois d'intervalle, avec un rappel 1 an plus tard puis tous les 10 ans. La vaccination de la femme enceinte protège la femme mais aussi l'enfant à naître.

Sérothérapie

Elle est fondée sur l'injection de gammaglobulines humaines antitétaniques. Les immunoglobulines contre le tétanos sont des anticorps obtenus à partir de plusieurs donneurs. Dans la majorité des cas, elles ne provoquent aucun effet indésirable. Parfois, elles entraînent une sensibilité au point d'injection, de la fièvre ou une sensation de malaise. Les réactions allergiques sont très rares. La protection conférée dure 30 jours. Le sérum antitétanique hétérologue de cheval est moins cher mais sa demi-vie est plus courte et le risque d'hypersensibilité et de maladie sérique est important.

Les indications françaises de prophylaxie du tétanos, en cas de plaie, se fondent sur l'interrogatoire du patient aux urgences et sur son statut vaccinal. La valeur prédictive positive de cet interrogatoire est estimée à 50 %. Pour savoir s'il est intéressant de réaliser les immunoglobulines, il existe un test en cours d'évaluation réalisable aux urgences qui permet de connaître le statut vaccinal d'un patient. Il s'effectue après prélèvement sur le doigt d'une goutte de sang déposée sur le tétanos Quick test® [4]. Ce test immunologique est fondé sur le principe de l'immunochromatographie. Il réagit en 20 minutes. Il permet de déterminer l'intérêt de la prescription d'immunoglobulines antitétaniques.

Devant toute plaie souillée chez un sujet non correctement vacciné, on pratiquera une injection de gammaglobulines humaines antitétaniques selon le risque vaccinal évalué. La stratégie de prise en charge est résumée dans le Tableau 2 [5, 6].

Cas particulier de la prévention du tétanos maternel et néonatal [7]

Les mesures de prévention comprennent la vaccination des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes par au moins deux injections d'anatoxine tétanique avant l'accouchement, ainsi que le respect des règles d'hygiène pendant l'accouchement et les soins du cordon. Si, lors de l'accouchement, le cordon n'a pas été coupé ou lié stérilement, ou si la plaie ombilicale est souillée, on nettoiera l'ombilic avec un désinfectant et on pratiquera une injection de gammaglobulines humaines chez le nouveau-né en injectant la moitié de la dose en périombilical.

■ Traitement

Le but du traitement est d'éliminer la source de la toxine, de neutraliser la toxine libre, d'empêcher les contractures musculaires et les paroxysmes, d'assurer un traitement symptomatique, en particulier des troubles respiratoires jusqu'à la guérison. Les patients doivent être hospitalisés en réanimation quelle que soit la gravité de leur état, dans une chambre seule, au calme, dans l'obscurité. On évitera au maximum les manipulations et les stimulations par le bruit ou la lumière. Une surveillance continue avec monitoring cardiopulmonaire doit être mise en place. Le traitement est à la fois étiologique et symptomatique.

Traitement à visée étiologique

Il comprend :

- *traitement de la porte d'entrée* : nettoyage, désinfection et parage chirurgical ;
- *antibiothérapie générale* : elle vise à inhiber le développement de *C. tetani*. On utilise le plus souvent la pénicilline G, à la posologie de 3 à 6 mUI par jour chez l'adulte pendant 5 à 7 jours. Les alternatives sont nombreuses, par exemple, métronidazole ou macrolide en cas d'allergie à la pénicilline ;
- *sérothérapie* : elle a pour but de neutraliser la toxine circulante et la toxine libre au niveau de la plaie et de diminuer la mortalité. En effet, la toxine déjà fixée sur les neurones n'est pas concernée par ce traitement. Les immunoglobulines antitétaniques spécifiques d'origine humaine représentent la sérothérapie idéale. Elles sont administrées à la dose de 500 à 1 000 UI par voie intramusculaire. L'inflation des doses et la voie intrathécale n'ont pas démontré d'efficacité supérieure. Il est préférable d'administrer la sérothérapie avant de manipuler la plaie ;
- *vaccin antitétanique*. Une dose est systématiquement injectée. Elle permet de réactiver la réponse immunitaire spécifique et la vaccination débutée doit être poursuivie.

Traitement à visée symptomatique

Il comprend :

- la réanimation respiratoire : intubation ou trachéotomie avec assistance respiratoire ;
- les substances décontracturantes : myorelaxant à forte dose comme les benzodiazépines (diazépam, hypnovel) ou le phénobarbital, voire la curarisation prolongée si les benzodiazépines seules ne contrôlent pas les paroxysmes ;
- l'alimentation par sonde nasogastrique et réhydratation ;
- les traitements β- et α-adrénergiques dans les formes sévères s'accompagnant de manifestations dysautonomiques comme des variations rapides et importantes de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle ;
- le traitement anticoagulant préventif ;
- la prévention des escarres ;
- le traitement des comorbidités.

La maladie dure 2 à 6 semaines. C'est une maladie non immunisante. Une récidive est toujours possible si le sujet n'est pas vacciné.

■ Pronostic

Le pronostic est fonction de la durée d'incubation, de la rapidité de la généralisation du tableau clinique, de la gravité des signes et de la possibilité de thérapeutique adaptée. Le terrain joue un rôle majeur (âge et comorbidités). Un score pronostique peut être établi au 3e jour de la maladie et est

Tableau 3.
Score pronostique à établir au 3e jour d'évolution du tétanos.

n°	Facteurs pronostiques	1 point	0 point
1	Durée d'incubation	< 7 jours	≥ 7 jours ou inconnue
2	Durée d'invasion	< 2 jours	≥ 2 jours
3	Porte d'entrée	Ombilic, utérus, brûlures, fractures ouvertes complexes, interventions chirurgicales, injection intramusculaire	Porte d'entrée autre ou inconnue
4	Paroxysmes	Présents	Absents
5	Température rectale	> 38,4	≤ 38,4
6	Pouls :		
	– adulte	> 120/min	≤ 120
	– nouveau-né	> 150/min	≤ 150

défini dans le Tableau 3 [8]. Le pronostic est d'autant plus défavorable que le nombre de points dans ce score est élevé.

La mortalité est d'environ 20 % dans les pays développés. Elle est souvent liée à des complications infectieuses, respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques et de décubitus chez des sujets âgés. Des séquelles sont possibles : raideur articulaire, difficulté à la marche, atrophie musculaire, ostéome, complications de décubitus.

Conclusion

Le tétanos reste un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement, en particulier le tétanos néonatal et maternel. La quasi-disparition de cette maladie dans les pays appliquant un programme vaccinal correct montre l'efficacité de la vaccination qui doit être associée à des mesures d'hygiène lors des soins et à une bonne prise en charge des plaies à risque (sérothérapie, vaccination, soins de la plaie), de la grossesse et de l'accouchement.

Références

[1] Antona D. Le tétanos en France en 2000 et 2001. *Bull Epidémiol Hebd* 2002:197-9 (n°40).

[2] Euzéby JP. *Dictionnaire de bactériologie vétérinaire*. École Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2005.

[3] Calendrier vaccinal 2005. *Bull Epidémiol Hebdo* 2005 (n°29/30).

[4] Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ, Coudert B, Chatellier G, Espinoza P, et al. Diagnosis of tetanus immunization status: multicenter assessment of a rapid biological test. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; **12**:1057-62.

[5] Rutchmann O. Prophylaxie antitétanique aux urgences. In: *Urgences 2004. Conférences médecins*. Paris: éditeur L&C; 2004. p. 415-24.

[6] *Maladies infectieuses et tropicales*. Montmorency: E. Pilly; 2004.

[7] *Manuel d'application pratique pour l'élimination du tétanos néonatal*. Geneva: OMS-WHO/V&B/99; 1999.

[8] Rogeaux Y. *Le tétanos. Développement et santé*. 1989 (n°82).

A. Foucher.
V. Martinez (valerie.martinez@psl.ap-hop-paris.fr).
Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Foucher A., Martinez V. Tétanos. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1180, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Arboviroses et fièvres hémorragiques virales

MM Thiébaut

En expansion d'un point de vue géographique, les arboviroses sont très répandues sous diverses formes cliniques. Bénignes dans la grande majorité des cas, elles peuvent être responsables de formes graves, qu'il s'agisse de la fièvre jaune, prévenue par une vaccination, ou de formes hémorragiques de la dengue, et sont imprévisibles.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

Les arbovirus sont transmis par des arthropodes. Plus d'une centaine d'entre eux sont pathogènes pour l'homme [2]. Ils sont répartis en plusieurs familles : *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*.

Des virus apparentés, les Arénavirus et Filovirus, non transmis par des arthropodes, y sont rattachés, dans la mesure où leur expression clinique peut être similaire à certaines arboviroses.

Épidémiologie

Les arboviroses sont des zoonoses communes à l'homme et à de nombreux vertébrés. L'arthropode vecteur hématophage s'infecte sur un homme ou un animal virémique, puis inocule le virus par ses glandes salivaires à un homme ou un animal réceptif.

La transmission est transstadiale ou transovarienne, ce qui rend le vecteur également réservoir du virus.

Les arboviroses sont plus fréquentes dans les pays tropicaux, mais elles existent aussi en zone tempérée ou froide *(tableau I)* [1].

Trois virus pathogènes pour l'homme ont été isolés en France :

- virus *West Nile* ;
- virus de l'encéphalite européenne à tiques ;
- virus *Tahyna*.

Tableau I. – Répartition géographique des arboviroses.

Bassin méditerranéen *Moyen-Orient*	*West Nile* *Fièvre à phlébotomes*
Afrique tropicale	*Fièvre jaune* *West Nile* *Wesselsbron, Zika* *Fièvre hémorragique de Crimée-Congo* *Fièvre de la vallée du Rift* *Fièvre à phlébotomes* *Bunyamwera, Bwamba* *Chikungunya* *O'Nyong Nyong*
Extrême-Orient *Pacifique*	*Dengue (formes hémorragiques)* *Encéphalite japonaise* *Encéphalite de la vallée de la Murray* *Fièvre à phlébotomes* *Chikungunya* *Ross River*
Europe non méditerranéenne *Pays de l'ex-URSS* *Inde*	*West Nile* *Encéphalite à tiques* *Maladie de la forêt de Kyasanur* *Fièvre hémorragique d'Omsk* *Fièvre hémorragique de Crimée-Congo* *Tahyna*
Amérique	*Fièvre jaune* *Dengue* *Encéphalite de Saint-Louis* *Méningoencéphalites équines* *Encéphalite de Californie* *Fièvre à tiques du Colorado* *Oropouche* *Mayaro*

Symptomatologie

Caractères communs

L'incubation silencieuse dure de 1 à 10 jours (en moyenne 7 jours).

La phase d'invasion correspond à un syndrome pseudogrippal à début brutal mais cédant en quelques jours :

- fièvre élevée, frissons, céphalées, malaise général ;
- courbatures et myalgies, douleurs rétro-orbitaires ;
- souvent, conjonctivite, congestion de la face.

À ce stade, la biologie non spécifique montre souvent une leucopénie et une thrombopénie.

Dans certains cas, après un intervalle libre court (12 à 36 heures) et inconstant, peuvent apparaître des signes plus spécifiques, isolés ou associés *(tableau II)* :

- syndrome fébrile algique ;
- syndrome hémorragique ;
- syndrome méningoencéphalitique ;
- syndrome hépatique ou rénal.

L'évolution est variable selon le virus en cause : la guérison avec ou sans séquelles, après une convalescence habituellement longue, ou la mort dans un pourcentage de cas non négligeable.

Les formes inapparentes asymptomatiques sont les plus fréquentes en pays tropical. Elles entraînent une immunité solide ; la plupart des adultes ont des anticorps spécifiques contre un ou plusieurs arbovirus.

Syndrome fébrile algique (dengue-« like »)

Les symptômes majeurs de ces pathologies sont [3] :

- une fièvre à 39-40 °C en plateau ;
- des douleurs intenses : myalgies, arthralgies, céphalées et douleurs rétro-orbitaires ;

© Elsevier, Paris

Tableau II. – Principaux tableaux cliniques dus aux arbovirus.

Famille et Genre	*Syndrome algoéruptif*	*Syndrome hémorragique*	*Syndrome méningoencéphalique*	*Syndrome hépatique et/ou rénal*
Togoviridae ***Alphavirus***	*Chikungunya* *O'Nyong Nyong* *Mayaro* *Ross River*	*Chikungunya*	*Encéphalite équine de l'Est* *Encéphalite équine de l'Ouest* *Encéphalite équine du Venezuela*	
Flaviviridae ***Flavivirus***	*Dengue 1, 2, 3, 4* *West-Nile* *Fièvre jaune* *Wesselsbron*	*Fièvre hémorragique d'Omsk* *Fièvre hémorragique de la forêt de Kyasanur* *Dengue 1, 2, 3, 4* *Fièvre jaune*	*Encéphalite japonaise* *Encéphalite de la vallée de la Murray* *Encéphalite de Saint-Louis* *West-Nile* *Encéphalite eurasiatique à tiques*	*Fièvre jaune*
Bunyaviridae ***Bunyavirus*** ***Phlébovirus*** ***Nairovirus*** ***Hantavirus***	*Bunyamwera* *Oropouche* *Bwamba* *Guama, Catu* *Fièvre à phlébotomes* *Fièvre de la vallée du Rift* *Hantaan*	 *Fièvre de la vallée du Rift* *Fièvre hémorragique de Crimée-Congo* *Fièvre hémorragique avec syndrome rénal*	*Encéphalite de Californie* *La Crosse* *Tahyna*	 *Fièvre hémorragique avec syndrome rénal*
Rhabdoviridae	*Stomatite vésiculeuse*			
Reoviridae	*Fièvre à tiques du Colorado*		*Fièvre à tiques du Colorado*	
Arenaviridae	*Fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie*	*Fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie* *Fièvre de Lassa*	*Fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie* *Chorioméningite lymphocytaire*	*Fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie* *Fièvre de Lassa*
Filoviridae	*Marburg* *Ebola*	*Marburg* *Ebola*		*Marburg* *Ebola*

– un *rash* érythémateux fugace, inconstant, suivi d'une desquamation ;

– des adénopathies.

L'évolution est spontanément favorable vers une guérison sans séquelles, mais les douleurs et l'asthénie peuvent persister longtemps.

Le diagnostic est sérologique (deux sérums à 15 jours d'intervalle).

Le traitement est symptomatique : analgésiques, antipyrétiques et repos.

Flaviviroses

■ *Dengue*

Le virus de la dengue est un Flavivirus transmis par un moustique du genre *Aedes*. Il en existe quatre sérotypes qui n'entraînent aucune immunité croisée durable entre eux.

La dengue sévit de manière endémoépidémique dans la zone intertropicale (Amérique latine, Caraïbes, Sud-Est asiatique et Pacifique), en dehors de l'Afrique où elle est exceptionnelle.

Formes classiques

L'incubation moyenne est de 5 à 8 jours.

Des prodromes peuvent être observés : céphalées, courbatures, pharyngite et *flush* du visage.

Le début est souvent brutal, avec fièvre élevée à 40 °C, frissons, douleurs intenses rétro-orbitaires et photophobie, douleurs ostéoarticulaires et rachialgies. Une hépatomégalie et des adénopathies peuvent être retrouvées, mais il n'y a pas de splénomégalie.

Après 12 à 36 heures de rémission survenant vers le troisième ou quatrième jour, la fièvre et les douleurs réapparaissent, associées à un exanthème maculeux typiquement ascendant.

La guérison sans séquelles s'observe à partir du septième jour, mais l'asthénie et les douleurs peuvent persister plusieurs semaines.

Les formes frustes ou asymptomatiques sont fréquentes.

Biologie : leucopénie avec lymphocytose secondaire, thrombopénie et cytolyse hépatique modérées.

Formes hémorragiques

Elles surviennent sous forme d'épidémies dans le Sud-Est asiatique, en Océanie et dans les Caraïbes. Leur mortalité varie entre 2 et 15 %.

Le début de la maladie est celui d'une forme classique, mais avec des troubles digestifs plus marqués et des douleurs abdominales. Vers le troisième ou quatrième jour, on observe une brusque altération de l'état général du patient, l'apparition d'un purpura pétéchial et ecchymotique, voire d'hémorragies des muqueuses ou d'hémorragies digestives mettant en jeu le pronostic vital par collapsus cardiovasculaire. Des atteintes myocardiques, pleuropulmonaires ou encéphaliques ont été décrites.

Au cours de ces épidémies, la mortalité atteint 15 à 50 % des cas ; sinon la guérison est rapide.

Biologie : leucocytose normale ou augmentée, thrombopénie marquée, augmentation du temps de saignement, hémoconcentration, hypoprotidémie, hyponatrémie, cytolyse hépatique et insuffisance rénale.

■ *« West Nile »*

Ce virus, transmis par piqûre de moustiques, sévit en France (Camargue), en Inde et en Afrique. Il détermine une fièvre à début brutal qui dure de 3 à 7 jours, accompagnée de céphalées, vertiges et parfois d'un exanthème scarlatiniforme, d'angine avec adénopathies.

La forme atypique réalise un syndrome méningoencéphalitique sévère chez les personnes âgées.

Les formes inapparentes semblent particulièrement fréquentes.

■ *Virus « Spondweni », « Wesselsbron », « Zika »*

Ces virus provoquent en Afrique noire une pathologie dengue-*like* ou le plus souvent une forme asymptomatique.

Togaviroses

■ *Virus « Chikungunya »*

Transmis par des moustiques, il détermine, par vagues épidémiques en Afrique, en Inde et en Asie du Sud-Est, un syndrome dengue-*like* caractérisé par une fièvre de 5 à 10 jours, des douleurs ostéoarticulaires particulièrement intenses, un exanthème et des adénopathies. Des rechutes sont possibles.

Des formes hémorragiques existent en Asie, mais sans les critères de gravité de la dengue.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes.

■ *Virus « O'Nyong Nyong »*

Il est responsable d'épidémies en Afrique où il est transmis par des anophèles. Comme la dengue, il provoque une affection caractérisée par la tétrade fièvre-douleurs-éruption-adénopathies, mais il n'y a jamais d'hémorragie.

■ *Virus « Mayaro »*

Il est responsable d'épidémies en Amérique du Sud, se traduisant par une fièvre, des douleurs ostéoarticulaires, des céphalées, un *rash* et un ictère.

■ *Virus « Ross River »*

Il sévit en Océanie et provoque une polyarthrite épidémique de forme très prolongée.

Bunyaviroses

■ *Fièvre à phlébotomes ou « fièvre des 3 jours »*

Elle correspond à de petites épidémies estivales sur tout le pourtour du bassin méditerranéen, en Asie (Inde, Chine, Asie centrale) et en Afrique tropicale.

Après une incubation de 3 à 6 jours, la fièvre s'élève brutalement, avec un érythème pharyngé et conjonctival, des douleurs diffuses. Elle disparaît après le troisième jour.

Une pathologie similaire existe en Amérique, provoquée par des virus voisins.

■ *Fièvre de la vallée du Rift*

Il s'agit d'une maladie endémoépidémique dans presque toute l'Afrique au sud du Sahara. Elle provoque un syndrome pseudogrippal (fièvre brutale, céphalées, myalgies), associé fréquemment à une baisse de l'acuité visuelle, provisoire ou définitive.

Il existe des formes neurologiques avec syndrome méningé, convulsions ou coma, et des formes hémorragiques.

■ *Genre Bunyavirus*

Ces virus déterminent un syndrome pseudogrippal (fièvre, céphalées, rachialgies), le plus souvent bénin, ou une fièvre isolée, voire des formes asymptomatiques.

Ils sévissent :

– en Afrique : virus *Bunyawera*, virus *Bwamba* ;

– en Amérique latine : virus *Guama* et *Catu*, virus *Oropouche*, *Bunyavirus* du groupe C.

Rhabdoviroses : stomatite vésiculeuse

Cette maladie est transmise aux animaux par des phlébotomes, mais l'homme est atteint par contact ou inhalation d'aérosols. On retrouve le syndrome grippal, accompagné d'éventuelles vésicules orales ou digitales et parfois de diarrhée.

Syndrome hémorragique

Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Cette affection due au virus *Hantaan* est très répandue, notamment en Corée et en Chine, mais aussi en Europe. Elle est transmise par voie respiratoire ou cutanée à partir des excreta des rongeurs : il ne s'agit donc pas d'une arbovirose au sens strict [6].

Après une incubation longue de 2 à 3 semaines, le début est brutal et s'apparente à un syndrome pseudogrippal sévère, associé à un purpura et rarement à une myopie aiguë évocatrice. L'atteinte rénale est marquée, vers le cinquième jour, par une protéinurie massive suivie d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique dont l'évolution est spontanément favorable après une polyurie prolongée.

Un état de choc contemporain de la fuite protéique est possible, aggravé par un syndrome hémorragique viscéral, le cumul de ces défaillances pouvant engager le pronostic vital. L'évolution est habituellement favorable sans séquelles.

Les formes les plus graves ont été décrites en Asie, tandis que la maladie est souvent bénigne en Europe.

Fièvre de Lassa

Le virus est initialement transmis à l'homme par l'urine d'un rongeur, puis la contamination est interhumaine (urines et sang). Il sévit en Afrique occidentale.

L'incubation est longue (3 à 16 jours) et le début insidieux par une fièvre, des douleurs thoraciques, abdominales et musculaires, une conjonctivite et un œdème de la face, mais surtout une association évocatrice : angine purulente et protéinurie. Le syndrome hémorragique est discret. La deuxième semaine est critique, marquée par des complications cardiaques, rénales et pulmonaires. La guérison peut s'accompagner de séquelles définitives, notamment une surdité. Des formes frustes ou asymptomatiques existent.

Maladies à virus « Marburg » et « Ebola »

Ces deux filoviroses ne sont pas des arboviroses. Elles sont caractérisées par la méconnaissance du réservoir animal du virus et leur transmission interhumaine. Le virus *Marburg* a été décrit de l'Ouganda à l'Afrique du Sud. Le virus *Ebola* a provoqué des épidémies au Soudan et au Zaïre [7].

L'incubation dure 4 à 9 jours (jusqu'à 18 pour *Ebola*). Le début est brutal, associant fièvre, myalgies, céphalées, pharyngite, vomissements et diarrhée mucosanglante. Une éruption survient après 1 semaine, alors que la fièvre reste élevée, avec une dissociation du pouls.

La mort peut survenir au huitième ou neuvième jour après des complications hémorragiques, rénales et hépatiques, ou neurologiques.

La mortalité est très élevée, de 30 % (*Marburg*) à 50 à 80 % (*Ebola*).

Maladie de la forêt de Kyasanur (Inde) - Fièvre hémorragique d'Omsk (Russie)

Ces deux maladies transmises par des tiques sont cliniquement superposables : début brutal associant fièvre, rachialgies, céphalées et troubles digestifs, puis apparition de purpura, épistaxis et hémorragies digestives, entraînant la mort par collapsus dans 1 à 10 % des cas [5].

Fièvre hémorragique de Crimée-Congo

En Asie, la maladie est grave, pouvant comporter un syndrome hémorragique et une méningoencéphalite.

En Afrique, l'affection est bénigne.

Fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie

Ces deux affections, contractées au contact des rongeurs, ne sont pas des arboviroses au sens strict.

L'incubation est longue (7 à 20 jours). Le début est progressif, associant fièvre, céphalées, douleurs rétro-orbitaires et musculaires. L'examen retrouve un érythème congestif de la face et du tronc, un énanthème associant vésicules et pétéchies du voile, un purpura pétéchial et des adénopathies. L'atteinte encéphalique (syndrome cérébelleux, convulsions, coma), de même que les hémorragies diffuses ou un choc par fuite extravasculaire, sont responsables de la mortalité élevée (10 à 30 %).

Biologie : leuconeutropénie, hémoconcentration, protéinurie massive.

Syndrome méningoencéphalique

Encéphalites dues à des Flavivirus

Il s'agit de polioencéphalites (sans démyélinisation) évoluant en deux phases : les signes neurologiques apparaissent après un syndrome infectieux isolé. Des séquelles, notamment motrices, sont possibles [4].

■ *Encéphalites eurasiatiques à tiques*

Encéphalite à virus RSSE

Elle sévit dans les pays de l'ex-URSS et se caractérise par des paralysies flasques prédominant aux épaules et par sa gravité (25 % de mortalité, séquelles motrices).

Encéphalite à virus CEE

Elle sévit en Europe, de la Pologne à l'Autriche et l'Allemagne, provoquant divers tableaux cliniques : méningite lymphocytaire, encéphalite bénigne ou fièvre ondulante.

Looping ill

Maladie des moutons en Écosse et en Irlande, elle peut provoquer chez les bergers une encéphalite bénigne à forme cérébelleuse.

■ *Encéphalites asiatiques*

Encéphalite japonaise

Transmise en été par des piqûres de moustiques dans les régions de rizières, elle existe en Inde, dans le Sud-Est asiatique, en Chine et en ex-URSS.

La forme typique débute brutalement par une fièvre élevée, des frissons et des céphalées intenses. Puis s'installent un syndrome méningé franc et des troubles neuropsychiques : délire, convulsions, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, syndrome cérébelleux ou atteinte des paires crâniennes.

L'accentuation des troubles peut entraîner la mort au dixième jour. La guérison peut s'accompagner de séquelles psychiques transitoires.

Des formes frustes fébriles et des formes asymptomatiques sont décrites.

Encéphalite de la vallée de la Murray

Cette encéphalite australienne est voisine de l'encéphalite japonaise.

■ *Encéphalites américaines*

Encéphalite de Saint-Louis

Transmise par piqûre de moustique, cette maladie survient par épidémies dans tous les États-Unis. Après une longue incubation (1 à 3 semaines), le début est brutal, associant fièvre, frissons et nausées puis céphalées et vomissements.

Les troubles neurologiques sont inconstants : syndrome méningé franc, troubles de conscience ou convulsions, mais ils régressent sans séquelles. La fièvre s'amende à partir du septième jour.

Les formes graves n'existent que chez les personnes âgées.

Les formes asymptomatiques sont très fréquentes.

Encéphalite à virus « Rocio »

Elle est consécutive à une piqûre de moustique et sévit au Brésil (état de São Paulo).

Méningoencéphalites équines américaines dues à des Alphavirus

■ *Méningoencéphalite équine type Ouest*

Elle détermine de petites épidémies estivales dans l'Ouest des États-Unis, au Canada et en Argentine. Il s'agit d'encéphalites sévères, parfois mortelles ou laissant des séquelles psychiques.

■ *Méningoencéphalite équine type Est*

Elle sévit plutôt dans l'Est des États-Unis. La forme patente est rare mais grave (mortalité de l'ordre de 65 % ou séquelles), les formes latentes sont fréquentes.

■ *Méningoencéphalite équine du Venezuela*

Il s'agit d'une encéphalite épidémique dans toute l'Amérique tropicale, rarement mortelle.

Encéphalite de Californie

Le virus *La Crosse* peut provoquer une méningoencéphalite avec convulsions, parfois mortelle, mais le plus souvent, l'affection est asymptomatique ou s'apparente à un syndrome pseudogrippal.

Chorioméningite lymphocytaire d'Armstrong

Cette affection n'est pas transmise par un arthropode. Elle est acquise au contact de souris domestiques. Elle se manifeste par une méningite à liquide clair ou une méningoencéphalite, associée parfois à des adénopathies, une éruption, une atteinte cardiaque ou articulaire.

Syndrome hépatique ou rénal

Fièvre jaune

Le virus Amaril est un Flavivirus transmis par des moustiques, dans une zone intertropicale limitée à l'Afrique et l'Amérique.

■ *Forme typique*

La forme classique est celle d'une hépatonéphrite hémorragique.

Après une incubation de 3 à 6 jours, la maladie débute extrêmement brutalement par une fièvre élevée (39-40 °C), des frissons et d'intenses douleurs.

La *phase rouge* se constitue en quelques heures : faciès vultueux, injection des conjonctives, œdème des lèvres et des paupières, langue rouge et haleine fétide. La fièvre reste élevée, avec dissociation du pouls. Le malade est agité et délire. Les premiers signes hémorragiques apparaissent.

Une rémission brève peut survenir vers la fin du troisième jour.

La *phase jaune* débute au quatrième ou cinquième jour par une réascension thermique (40 °C), avec rapide altération de l'état général, obnubilation, troubles digestifs, ictère, oligurie et syndrome hémorragique (hémorragies digestives, rénales ou des muqueuses, purpura).

Un état de choc hémorragique, de coma hépatique ou urémique, est responsable de la mort entre le quatrième et le onzième jour. Une évolution favorable peut conduire à la guérison sans séquelles.

■ *Formes cliniques*

La gravité de la fièvre jaune est très variable, des formes frustes (fièvre, rash et/ou atteinte hépatique ou rénale) ou même asymptomatiques aux formes suraiguës, mortelles en quelques jours.

Des atteintes viscérales isolées sont plus rares : hépatite, hémorragie sévère, coma urémique, collapsus cardiovasculaire ou troubles neuropsychiques.

Viroses apparentées

Des signes spécifiques hépatiques ou rénaux peuvent apparaître au premier plan au cours d'affections non transmises par des arthropodes et qui ne sont donc pas des arboviroses au sens strict :

– fièvre hémorragique avec syndrome rénal ;
– fièvre de Lassa ;
– maladies à virus Marburg et Ebola.

Diagnostic

Le diagnostic virologique d'une arbovirose repose essentiellement sur la sérologie spécifique.

En effet, la virémie est brève et précoce, pendant les 4 à 8 premiers jours de la maladie ; l'isolement viral réalisé sur lignées cellulaires est difficile.

Les techniques sérologiques les plus utilisées sont l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) et la méthode immunoenzymatique (Elisa [*enzyme linked immunosorbent assay*]).

L'apparition ou l'élévation du taux sérique des anticorps en IHA ou Elisa sur une paire de sérums prélevés à 15 jours d'intervalle, donne le diagnostic de genre. Les techniques de fixation du complément et de séroneutralisation sont plus spécifiques.

La réalisation d'une immunocapture en Elisa permet de détecter des immunoglobulines IgM dès le septième jour de la maladie.

Un diagnostic histopathologique est possible uniquement dans le cas de la fièvre jaune, par l'observation de lésions hépatiques pathognomoniques lors de l'autopsie.

Prophylaxie et traitement

L'**isolement rigoureux** de tout malade suspect de fièvre de Lassa, de maladies de Marburg ou Ebola, est impératif en raison de sa grande contagiosité. De même, des précautions strictes doivent être prises par le personnel.

Les prélèvements doivent être acheminés sous triple emballage vers des laboratoires de haute sécurité (P4), pour éviter la contamination nosocomiale.

Une vaccination est possible pour certaines arboviroses dans les zones d'endémie :

– méningoencéphalites équines type Est et Ouest ;
– encéphalite à tiques ;
– encéphalite japonaise ;
– fièvres hémorragiques d'Argentine et de Bolivie ;
– fièvre de la vallée du Rift ;
– fièvre jaune.

Il faut noter que l'immunisation qui suit toute arbovirose n'entraîne pas d'immunité croisée vis-à-vis des autres virus de la même famille ni du même genre.

Le traitement est toujours symptomatique : antalgiques, antipyrétiques dans les formes algoéruptives, rééquilibration hydroélectrolytique et transfusions dans les formes hémorragiques, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale, en plus des mesures non spécifiques de réanimation.

Diagnostic différentiel

La diversité des tableaux cliniques doit toujours faire discuter d'autres étiologies de « fièvres hémorragiques », en fonction de l'origine du patient *(tableau III)*.

Tableau III. – Étiologies des fièvres hémorragiques.

	Afrique	***Amérique***	***Asie***	***Océanie***
Parasitoses	*Paludisme* *Leishmaniose*	*Paludisme* *Leishmaniose*	*Paludisme* *Leishmaniose*	
Bactérioses	*Septicémies (méningocoques)* *Peste* *Borréliose* *Leptospirose* *Typhoïde* *Typhus exanthématique*	*Septicémies (méningocoques)* *Peste* *Borréliose* *Leptospirose* *Typhoïde* *Typhus exanthématique* *Bartonellose*	*Septicémies (méningocoques)* *Peste* *Borréliose* *Leptospirose* *Typhoïde* *Typhus exanthématique*	*Septicémies (méningocoques)* *Borréliose* *Leptospirose* *Typhoïde* *Typhus exanthématique*
Viroses ubiquitaires	*Rougeole* *Hépatites virales*	*Rougeole* *Hépatites virales* *Fièvre hémorragique avec syndrome rénal*	*Rougeole* *Hépatites virales*	*Rougeole* *Hépatites virales*
Arboviroses	*Fièvre jaune* *Fièvre de la vallée du Rift*	*Fièvre jaune* *Dengue*	*Dengue* *Maladie de la forêt de Kyasanur* *Fièvre hémorragique d'Omsk* *Fièvre hémorragique de Crimée-Congo* *Chikungunya*	*Dengue*
Viroses apparentées	*Fièvre de Lassa* *Marburg* *Ebola*	*Fièvres hémorragiques de Bolivie et d'Argentine*		

Marie-Marthe Thiébaut : Ancien interne des Hôpitaux, ancien chef de clinique-assistant, unité de maladies infectieuses et tropicales, 20, rue Armagis, 78105 Saint-Germain-en-Laye, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : MM Thiébaut. Arboviroses et fièvres hémorragiques virales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1220, 1999, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Groupe d'auteurs. Arboviroses et viroses apparentées. In : Gentilini M, Caumes E, Danis M ed. Médecine tropicale. Paris : Flammarion, 1993 : 410-435

[2] Hannoun C, Rodhain F. Arboviroses. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-062-A-10, 1980

[3] Monath TP. Viral febrile illnesses. In : Strickland GT ed. Hunter's tropical medicine. Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 200-219

[4] Monath TP. Viral encephalitis. In : Strickland GT ed. Hunter's tropical medicine. Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 219-233

[5] Monath TP. Viral hemorrhagic fevers. In : Strickland GT ed. Hunter's tropical medicine. Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 233-255

[6] Sohier R. Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal dues aux hantavirus. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-063-B-10, 1990 : 1-4

[7] Sureau P, Rollin PE. Les fièvres hémorragiques virales (à l'exception des arboviroses). *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-063-A-10, 1987 : 1-12

Grippe

S. Bouvresse, F. Bricaire, P. Bossi

La grippe est une pathologie fréquente, très contagieuse et en général bénigne dont l'agent pathogène est un myxovirus à ARN caractérisé par un potentiel génétique très évolutif. Cette particularité rend compte de l'originalité de l'épidémiologie grippale : les glissements antigéniques sont corrélés aux épidémies annuelles et les cassures antigéniques - qui correspondent à un changement complet d'une des molécules de surface du virus (hémagglutinine ou neuraminidase) - sont responsables de l'émergence de nouveaux sous-types viraux à l'origine des grandes pandémies parfois dévastatrices. Ces dernières années ont vu le développement d'un arsenal thérapeutique, tant préventif que curatif, qui reste toutefois limité à quelques molécules. En France, l'amantadine, dérivé de l'adamantane possède l'AMM pour le traitement de la grippe A et pour la prophylaxie antigrippale (qu'elle soit saisonnière ou postcontact). Plus récemment, l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir et oseltamivir) a été démontrée à visée curatrice et préventive. Cependant l'émergence de résistances à ces différents antigrippaux doit inciter à respecter leurs indications respectives : le recours aux antiviraux ne doit pas être systématique et ne devrait pas être entrepris plus de 48 heures après le début des symptômes. La vaccination annuelle par le vaccin vivant inactivé fait partie intégrante de la stratégie de lutte contre la grippe à titre individuel et collectif. Depuis 2003, l'émergence du virus aviaire A H5N1 potentiellement transmissible à l'homme fait craindre la perspective d'une nouvelle pandémie grippale en cas de recombinaison avec un autre virus humain.

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Grippe ; Mutation ; Pandémie ; Vaccination ; Inhibiteurs de la neuraminidase

Plan

- **Introduction** 1
- **Épidémiologie** 1
  - Virologie 1
  - Caractéristiques épidémiques 3
- **Signes cliniques** 4
  - Formes simples 4
  - Formes graves 4
- **Diagnostic** 5
- **Traitement** 5
  - Traitement symptomatique 5
  - Traitements antigrippaux 5
  - Vaccination 6
- **Conclusion** 7

Introduction

La grippe est une maladie infectieuse, d'origine virale, le plus souvent bénigne, qui est caractérisée par une grande contagiosité interhumaine. Le virus responsable de la grippe est un myxovirus à ARN dont le potentiel génétique évolutif très important peut ainsi être associé à un fort risque d'endémie.

Une incidence et un taux d'attaque conséquents font de cette pathologie un véritable problème de santé publique à la fois par les coûts qu'elle génère pour la collectivité mais également en raison d'une mortalité parfois lourde observée parmi les populations considérées comme étant à risque.

Alors que l'arsenal thérapeutique, tant préventif que curatif, reste modéré, l'émergence récente d'un virus aviaire depuis 2003 potentiellement virulent et transmissible à l'homme (A H5N1) fait craindre la perspective d'une nouvelle pandémie grippale en cas de recombinaison avec un autre virus humain.

Épidémiologie

Virologie [1]

Description

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, dans le genre *Influenzavirus*. Les *Orthomyxoviridae* sont des virus à ARN simple brin de polarité négative, dont le nom provient de l'affinité particulière qu'ils entretiennent avec le mucus. Ils comprennent quatre genres de virus grippaux : A, B, C et D (ou Thogotovirus). Une nomenclature permet de décrire chaque souche grippale selon l'identité de la souche, l'hôte infecté (en cas de virus d'origine humaine, l'indication n'est pas mentionnée), le lieu d'isolement, le numéro de la souche et son année d'isolement et enfin la nature de ses antigènes de surface caractérisant les sous-types (exemple : A/Poulet/Ecosse/5 (H5N1). Les caractéristiques des principaux

Tableau 1.
Virus grippaux des groupes A, B et C.

	Morphostructures				Propriétés	Clinique
	Nombre de brin ARN	Taille (nm)	Protéine de surface spiculée	Protéine de la bicouche lipidique		
Virus A	8	80-100	HA NA	M2	Cassures et glissements antigéniques	Hôte humain ou animal Pandémie, épidémie
Virus B	8	80-100	HA NA	NB	Glissements antigéniques	Hôte humain Épidémie Symptomatologie moins sévère que virus du groupe A
Virus C	7	100-120	HEF	CM2	Glissements antigéniques	Hôte humain Cas sporadiques Rare cause de grippe Symptomatologie plutôt évocatrice de rhume banal

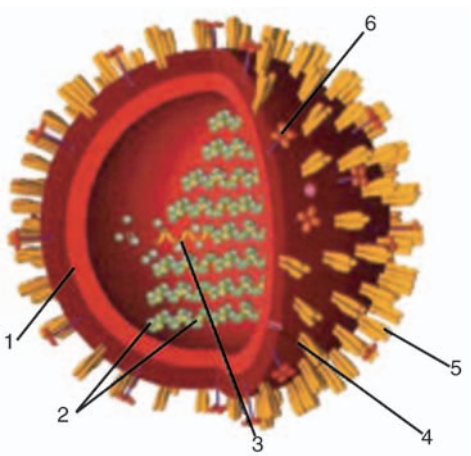


Figure 1. Virus de la grippe. 1 : Enveloppe ; 2 : nucléoprotéines ; 3 : ARN ; 4 : protéine M2 ; 5 : hémagglutinine ; 6 : neuraminidase.

virus responsables de grippe chez l'homme sont rapportées dans le Tableau 1. Le virus de la grippe a une forme sphérique ou filamenteuse et mesure environ 80-120 nm de diamètre. Sa surface est constituée par une bicouche d'acides gras hérissée de spicules glycoprotéiques définissant les déterminants antigéniques externes des virus grippaux (Fig. 1). Ces glycoprotéines de surface ou antigènes externes sont constitués par l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) pour les virus A et B, et l'hémagglutinine-estérase-facteur (HEF) de fusion pour les virus C. L'association d'une forme d'hémagglutinine et d'une forme de neuraminidase données définit les sous-types viraux.

Les déterminants microbiologiques de la virulence des souches sont mal connus. Cependant, pour certains virus d'origine aviaire, l'existence d'un motif polybasique au site de clivage de certaines hémagglutinines (H5 ou H7) serait associée à une extrême virulence de ces sous-types A. Chez l'homme, même s'il ne semble pas exister de relation entre sous-type et pouvoir pathogène, le principal facteur déterminant la virulence d'un virus grippal pourrait être le niveau d'immunité préexistante de l'hôte vis-à-vis du virus incriminé.

Hémagglutinine

L'hémagglutinine est la glycoprotéine de surface qui est la plus représentée (5 fois plus que la neuraminidase). Il en existe 16 types différents, classés de H1 à H16. Trois molécules d'hémagglutinine se regroupent afin de former des spicules trimériques à la surface des virus grippaux A et B. Le virus C présente à sa surface une hémagglutinine particulière, l'HEF qui intègre également de façon singulière les fonctions de la neuraminidase.

Le rôle de l'hémagglutinine est d'initier la fixation du virus à la surface des cellules par reconnaissance de certains récepteurs, ainsi que de permettre la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte infectée caractérisant ainsi le pouvoir infectant du virus. L'hémagglutinine a également la propriété d'être un déterminant antigénique puissant, la plupart des anticorps antigrippaux étant dirigés contre elle. Sa plasticité conformationnelle lui confère également une haute labilité génétique, qui se traduit par la possibilité d'acquérir des mutations responsables de modifications ponctuelles modérées ou par la possibilité de réassortiments entre deux virus aboutissant ainsi à l'apparition d'un variant recombinant capable d'échapper totalement au système de défense immunitaire (Cf. infra).

Neuraminidase

Les neuraminidases constituent des spicules homotétramériques à la surface des virus grippaux A et B (elles sont absentes chez les virus C). Leurs propriétés sont moins bien connues que celles des hémagglutinines mais elles sont impliquées dans la diffusion globale des virions. Ces glycoprotéines permettent aux virus de se détacher d'une cellule qu'ils ne peuvent pénétrer, permettant ainsi à ces agents infectieux de trouver une autre cellule où ils peuvent se reproduire. De même, les neuraminidases inhibent l'autoagrégation des virions entre eux et surtout ont un rôle fondamental dans la phase finale de réplication virale, en favorisant la sortie hors de la cellule infectée des nouveaux virus et leur dispersion vers d'autres cellules.

La neuraminidase possède également des propriétés de mutation antigénique, mais ces dernières sont plus lentes et moins virulentes que pour l'hémagglutinine ; on dénombre ainsi neuf types de neuraminidases (N1 à N9). Les anticorps dirigés contre cette glycoprotéine de surface ne sont pas neutralisants et ont donc un pouvoir de protection plus faible que pour l'hémagglutinine.

Cycle viral (Fig. 2)

Les principales cibles des virus grippaux sont les cellules ciliées ou épithéliales de l'arbre respiratoire. Les virus se fixent de façon spécifique à la surface des cellules cibles grâce à l'hémagglutinine qui reconnaît l'acide sialique terminal des sialoglycoprotéines ou des sialoglycolipides de l'enveloppe cellulaire hôte. À ce stade, lorsque la pénétration est impossible (exemple avec le globule rouge), le virus se détache sous l'action de la neuraminidase pour gagner d'autres cellules plus permissives.

La poursuite de la pénétration du virus dans la cellule s'effectue par endocytose. La capside et le génome viral sont alors dans une vacuole d'endocytose qui fusionne avec des lysosomes. Une fusion entre la membrane virale et celle de la

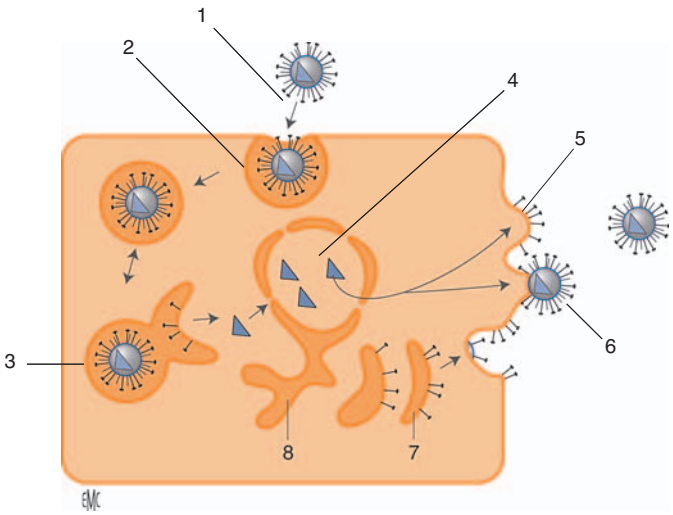


Figure 2. Cycle réplication virale du virus de la grippe. 1 : Adsorption ; 2 : pénétration par endocytose ; 3 : décapsidation dans l'endosome pH 5-6 ; 4 : réplication du génome ; 5 : assemblage ; 6 : bourgeonnement puis libération ; 7 : Golgi ; 8 : réticulum endothélial.

vacuole libère ensuite dans le cytoplasme cellulaire le matériel génétique du virus. L'ARN viral de polarité négative est ensuite transcrit en ARN complémentaire de polarité positive, répliqué et épissé par la machinerie cellulaire au niveau de son noyau. La traduction, l'assemblage et le transport des protéines virales sont effectués dans le cytoplasme. Enfin, le nouveau virion bourgeonne à la surface cellulaire avant d'être libéré et de poursuivre un nouveau cycle. La neuraminidase permet à ce stade la libération des virus.

Caractéristiques épidémiques

Grippe et animaux

Les espèces animales naturellement infectées par le virus A de la grippe sont les oiseaux, et certains mammifères au premier rang desquels figurent les porcs, les équidés et certaines espèces marines (baleines, dauphins, phoques). Les virus influenza B et C n'infectent que l'homme.

Les oiseaux constituent un vaste réservoir de virus A car il existe une grande diversité de déterminants antigéniques parmi les virus aviaires. Les migrations des différentes espèces d'oiseaux ainsi que leurs regroupements dans des espaces géographiques communs assurent un brassage viral important. Les sous-types viraux prédominants varient en fonction de l'espèce, du type de migration et de la période de l'année.

Le porc, quant à lui, a la particularité de pouvoir être infecté par des virus grippaux porcins, aviaires et humains. De plus, cet animal peut également transmettre un virus grippal à l'homme. On comprend donc que le porc soit incriminé dans l'apparition de pandémie en favorisant l'émergence et la transmission à l'homme de virus mutants résultant habituellement d'un réassortiment entre des sous-types du virus A humains et aviaires.

Mécanismes de variation des virus grippaux

On distingue les phénomènes de glissement et de cassure antigéniques.

On désigne par glissement antigénique l'apparition de mutations ponctuelles au sein du génome du virus. Ces mutations peuvent être silencieuses, délétères pour le virus bloquant ainsi sa réplication ou responsables d'une modification d'un site antigénique du virus. Dans ce dernier cas, ce glissement antigénique peut être responsable d'un échappement du virus au système immunitaire de l'hôte infecté. Par exemple, l'analyse du génome de l'hémagglutinine 3, permet d'observer une variation annuelle de 0,6 %. Ainsi, tous les 5 ans, les génomes diffèrent de 3 %. Les glissements antigéniques expliquent l'intérêt d'une révision annuelle de la composition du vaccin antigrippal.

Tableau 2.
Cycles épidémiques et microbiologie.

Phénomènes épidémiologiques	Microbiologie
Pandémie	Virus hybride ou réassortant résultant d'une *cassure* antigénique
Grippe espagnole 1918-1919	Émergence du virus A H1N1
Grippe asiatique 1957	Émergence du virus A H2N2
Grippe de Hong- Kong 1968	Émergence du virus A H3N2
Épidémie	Virus issus de *glissement* antigénique
Grippe russe 1977	Réémergence du virus A H1N1
Grippe aviaire 2004	Émergence du virus A H5N1
Épidémies annuelles actuelles	Deus sous-types viraux : A H1N1 et A H3N2

Les cassures antigéniques sont quant à elles responsables du changement complet d'une des molécules de surface du virus : hémagglutinine ou neuraminidase. Ce mécanisme n'est observé que chez les virus A. La cassure antigénique est liée au réassortiment de deux génomes viraux. Elle aboutit à l'apparition d'un nouveau sous-type viral. Par exemple, un porc co-infecté par un virus humain et un virus aviaire peut être l'hôte d'une cassure antigénique avec émergence d'un virus hybride mi-homme, mi-oiseau éventuellement transmissible à l'homme. Un tel virus réassortant ne peut déterminer une épidémie ou une pandémie que s'il satisfait à au moins deux critères : posséder un système antigénique capable de leurrer l'immunité humorale de l'hôte infecté et bien entendu un pouvoir de réplication virale efficace.

Transmission

La transmission interhumaine de la grippe est aérosolisée, par voie respiratoire, à partir des fines gouttelettes de Pfügge. La capacité qu'ont les virus à survivre dans le milieu extérieur est limitée, réduisant ainsi les risques de transmission indirecte.

La transmission interespèce existe dans certains cas : le porc peut être infecté par l'homme et l'oiseau et les virus grippaux du porc sont transmissibles à l'homme.

La contamination de l'homme par un virus aviaire est exceptionnelle mais néanmoins possible. En effet, en 2003, par exemple, une transmission à l'homme d'un virus aviaire H7N7 a été décrite au cours d'une épizootie dans un élevage de volailles au Pays-Bas [2]. Les sujets contaminés qui travaillaient pour la majorité d'entre eux en contact étroit avec des volailles, ont développé essentiellement une conjonctivite. Cependant, un vétérinaire est décédé. De même, des cas de séroconversion, le plus souvent asymptomatique, ont été rapportés dans l'entourage des sujets contacts. Plus récemment, la « grippe aviaire » liée au virus H5N1, suscite de nombreuses inquiétudes avec la description de transmission directe à l'homme. À la fin 2005, ce virus a été responsable d'environ 160 cas de contamination et de 50 % de décès. La majorité des cas ont été observés en Asie du Sud-Est et en Chine.

Formes épidémiques (Tableau 2)

Pandémies de grippe

La première description de grippe pandémique semble remonter à l'Antiquité. Les pandémies grippales sont liées à l'émergence d'un nouveau sous-type viral par cassure antigénique. La létalité moyenne au cours des pandémies varie de 2,5 à 3 %.

Le XXe siècle a été marqué par trois pandémies : la grippe espagnole en 1918-1919, la grippe asiatique ayant débuté en Chine en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968. La grippe espagnole est la pandémie grippale la plus meurtrière que le monde ait connu : près de la moitié de la population mondiale aurait été contaminée. Elle fut également remarquable par la forte mortalité qu'elle engendra surtout parmi les

jeunes. Les estimations rapportent un nombre total de victimes compris entre 20 et 100 millions, dont environ 250 000 en France. L'agent pathogène, récemment identifié, est un virus influenza A (H1N1) d'origine aviaire pour lequel on n'a pas retrouvé de motifs polybasiques au site de clivage de l'hémagglutinine qui aurait ainsi pu expliquer sa virulence.

Épidémies de grippe saisonnière

Le plus fréquemment, la grippe sévit de façon saisonnière et épidémique. L'agent pathogène qui en est responsable est le plus souvent le virus A (H3N2) ou le virus A (H1N1). Ces épidémies annuelles saisonnières sont responsables d'une morbidité qui varie d'une année à l'autre, entre 5 et 15 %. Quant à elle, la mortalité moyenne est faible, de l'ordre de 0,1 %. Cependant, dans les groupes dits à risques (nourrisson de moins de 1 an, personnes âgées de plus de 65 ans, immunodéprimés, etc.) celle-ci peut atteindre 0,7 %.

Il est à noter enfin, qu'il existe quelques cas sporadiques de grippe et des foyers épidémiques très circonscrits.

Des réseaux de surveillance à l'échelle régionale, nationale et mondiale permettent d'identifier les virus circulants, de suivre l'évolution des épidémies et d'assurer l'adéquation du vaccin annuel aux souches pathogènes isolées [3].

Signes cliniques

Les *Orthomyxoviridae* sont des virus ayant principalement un tropisme respiratoire. Après la contamination par voie aérienne, la phase d'incubation varie de 24 à 48 heures. La phase d'état ou d'invasion se manifeste par des signes généraux d'apparition brutale qui précèdent les symptômes respiratoires. L'évolution est habituellement spontanément favorable en quelques jours avec guérison sans séquelles.

Formes simples

Les symptômes généraux sont les premiers à apparaître. De façon brutale apparaissent une fièvre le plus souvent modérée mais qui peut atteindre 40 °C, des myalgies, des arthralgies et des céphalées parfois associées à des douleurs oculaires avec ou sans conjonctivite.

Puis, dans un second temps apparaissent les premiers symptômes respiratoires qui se manifestent initialement par une pharyngite puis se complètent par un tableau de bronchopneumopathie avec toux sèche pouvant être par la suite productive.

L'examen clinique peut retrouver des adénopathies cervicales et des crépitants à l'auscultation pulmonaire dans moins d'un quart des cas.

La radiographie pulmonaire peut objectiver un aspect de bronchopneumonie prédominant aux lobes inférieurs avec parfois une réaction pleurale.

On appelle « V grippal » la défervescence spontanément observée vers le quatrième jour d'évolution, suivie le cinquième ou le sixième jour d'une recrudescence de la fièvre.

L'évolution est habituellement spontanément favorable avec guérison sans séquelle. Cependant, une asthénie peut persister plusieurs jours à semaines.

À noter la possibilité d'observer un syndrome d'hyperréactivité bronchique transitoire chez les sujets prédisposés. Il est également à noter que les troubles digestifs à type de diarrhée ont été observés chez certains patients infectés par le virus de la grippe aviaire H5N1 ; ce signe est très inhabituel au cours des épidémies de grippe saisonnière.

Les complications de la grippe chez l'homme sont rares et principalement respiratoires [4]. On décrit également un surcroît de mortalité dans les suites d'une infection grippale par survenue d'incidents cardiovasculaires. Les principales complications de la grippe et leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 3.

En cas de grippe saisonnière, il existe le plus souvent une leuconeutropénie, une lymphopénie modérée, voire une thrombopénie. Le syndrome inflammatoire est modéré, créatine phosphokinase CPK et lacticodéshydrogénase (LDH) peuvent être légèrement élevées.

Formes graves

La grippe maligne est liée à la virulence de la souche, et est par conséquent principalement observée au cours des périodes pandémiques. C'est une forme clinique rare de grippe évoluant en quelques jours vers une insuffisance respiratoire aiguë par œdème pulmonaire lésionnel (SDRA). L'insuffisance cardiaque gauche constituerait un facteur de risque de grippe maligne. Ces formes ont également été observées chez des sujets infectés par le virus H5N1 de la grippe aviaire.

Tableau 3.
Principales complications cliniques de la grippe.

Complications		Remarques
Respiratoires	Bronchite aiguë	Complication respiratoire la plus fréquente
	Croup	Laryngotrachéite compliquant principalement les infections à virus A chez les jeunes enfants
	Pneumonie virale	Surtout avec le virus A, pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique
		Plus fréquente chez les sujets âgés ou insuffisants respiratoires
		Forte mortalité liée au développement rapide d'une fibrose et aux phénomènes inflammatoires locaux
	Pneumonie bactérienne par surinfection	Surinfection par *Haemophilus influenzae*, streptocoques notamment pneumocoques, staphylocoques et *Branhamella catarrhalis*,...
		Les symptômes apparaissent après 5 à 7 jours d 'évolution
		Survient préférentiellement chez les sujets âgés ou souffrant d'une affection pulmonaire sous-jacente. La mortalité pourrait s'élever à 7%
	Pneumonie mixte	La mortalité est estimée à 10% mais pourrait s'élever à 42% en cas de surinfection par *S. aureus*
Cardiovasculaires	Incidents cardiovasculaires	Surcroît de mortalité par incident cardiovasculaire dans les 2 semaines suivant la grippe observé notamment au cours des pandémies
		La grossesse pourrait être un facteur de risque des complications cardiovasculaires de la grippe
	Péricardites, myocardites	Souvent asymptomatiques
Diverses	Otite moyenne aiguë	Diagnostiquée chez plus d'un enfant sur trois par une équipe finlandaise
	Complications neurologiques	Encéphalite, méningite, polyradiculonévrite de Guillain-Barré, convulsions hyperthermiques, syndrome cérébelleux
	Syndrome de Reye	Encéphalopathie et dégénérescence graisseuse du foie survenant surtout chez l'enfant (pic entre 5 et 14 ans), plus fréquent avec le virus B et corrélé à l'usage d'aspirine
	Myosites et polymyosites	Avec possible hémoglobinurie et complications néphrologiques survenant plus volontiers avec le virus B

Par ailleurs, la grippe peut revêtir un certain caractère de gravité quand elle atteint les sujets considérés comme étant à risque tels que les nourrissons de moins de 1 an, les personnes âgées de plus de 65 ans, les immunodéprimés quelle qu'en soit l'étiologie... Ces sujets particulièrement vulnérables sont les cibles privilégiées des campagnes de vaccination.

■ Diagnostic

Le contexte épidémiologique est un élément capital dans l'établissement du diagnostic de grippe, ce dernier reposant essentiellement sur la symptomatologie clinique. En période épidémique, les examens virologiques à visée diagnostique n'ont qu'un intérêt très limité. En dehors d'un tel contexte, et essentiellement pour le diagnostic des tout premiers cas de grippe, les prélèvements virologiques représentent une aide diagnostique précieuse.

Les prélèvements viraux doivent être effectués précocement. Le virus grippal peut être détecté directement (par immunofluorescence ou par techniques immunoenzymatiques de type Elisa), après amplification génique (*polymerase chain reaction* [PCR]), ou après culture (sur cellules ou sur œuf embryonné). L'identification du virus fait appel à la méthode d'inhibition de l'hémagglutination.

Le diagnostic sérologique n'a quant à lui qu'un intérêt rétrospectif et surtout épidémiologique. La séroconversion est définie par une augmentation significative du titre des anticorps d'un facteur 4 ou plus, sur deux prélèvements réalisés à 15 jours d'intervalle.

■ Traitement

Traitement symptomatique

Dans tous les cas, celui-ci doit être entrepris. Il associe des antalgiques et des antipyrétiques (en évitant l'aspirine), voire des antitussifs chez les sujets non BPCO. Les antibiotiques non systématiques, ne doivent être prescrits qu'en cas de suspicion de surinfection bactérienne, principalement due aux pneumocoques.

Traitements antigrippaux

Dérivés de l'adamantane : chimioprophylaxie et traitement curatif

Cette classe thérapeutique utilisée à visée préventive et curative comprend l'amantadine et la rimantadine. La cible de ces molécules est la protéine M2 (protéine de structure située sous la membrane lipidique qui en assure la cohésion) des virus A uniquement. Ces antiviraux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, d'allergie aux dérivés de l'adamantane et de grossesse. L'allaitement justifie l'interruption temporaire du traitement. Enfin, en cas d'antécédents de troubles neurologiques tels qu'épilepsie, confusion, hallucination ou état psychonévrotique grave, il est nécessaire d'utiliser ces molécules avec prudence du fait des effets secondaires potentiels.

L'efficacité prophylactique vis-à-vis de la grippe A de l'amantadine et de la rimantadine a été démontrée par de nombreuses études [5]. Il semble que l'amantadine soit un peu moins efficace que la rimantadine. De plus, l'efficacité de ces deux molécules diminue avec l'âge.

Dans 0,5 à 2,4 % des cas, la présence d'un virus résistant est responsable d'échec du traitement prophylactique et, dans une cellule familiale ou une structure de soin telle qu'une maison de retraite, l'exposition à un sujet index traité par amantadine ou rimantadine constituerait un facteur favorisant l'émergence de telle résistance.

À visée curative, et administrés moins de 48 heures après le début de la maladie, les dérivés de l'adamantane permettent de réduire significativement la durée des symptômes (de 24 à 48 heures) et de limiter la sévérité de l'atteinte [5]. Dans la population générale, 0,8 % des virus ont une résistance croisée - généralement de haut niveau - à ces deux molécules. L'émergence de telles résistances survient rapidement, et est observée en particulier chez l'enfant. En 2 à 5 jours, on observe 30 % de résistance chez les patients traités.

Toutefois l'existence d'une résistance aux dérivés de l'adamantane n'est pas corrélée à une virulence plus importante de la souche virale.

L'amantadine est entièrement éliminée par excrétion rénale, ainsi sa dose doit être adaptée à l'âge du patient et la clairance de la créatinine. Ses effets secondaires - plus fréquents que ceux de la rimantadine - s'observent le plus souvent chez les sujets âgés et sont essentiellement d'ordre neurologique à type de malaise, troubles du sommeil et de la concentration, dépression ou céphalées [5]. En France, seule l'amantadine (Mantadix®) est disponible. Ses caractéristiques sont résumées dans le Tableau 4. Elle est indiquée dans plusieurs situations :

- sujets à risque vaccinés trop tardivement par rapport au début de l'épidémie. Dans ce cas la durée du traitement est d'au moins 15 jours ;
- contre-indication vraie à la vaccination chez un sujet à risque : la chimioprophylaxie doit se poursuivre alors pendant toute la durée de l'épidémie dans la région concernée ;
- traitement curatif de la grippe A avec administration dans les 48 heures suivant le début des symptômes ou, au mieux, avant l'apparition des premiers signes cliniques.

La rimantadine, éliminée à 65 % par le foie, a une demi-vie plasmatique deux fois plus longue que celle de l'amantadine. Les effets indésirables de la rimantadine sont rares et surtout digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). Cependant, la rimantadine n'est plus commercialisée en France depuis 1993.

Inhibiteurs de la neuraminidase

Le zanamivir et l'oseltamivir doivent leur activité antigrippale à leur capacité inhibitrice de l'activité de la sialidase des virus grippaux. Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 4.

L'émergence de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase est liée à deux mécanismes : l'apparition de mutations au niveau de l'hémagglutinine et/ou l'existence de mutations de la neuraminidase. Certaines mutations de la neuraminidase sont associées à une moins grande virulence du virus grippal. Les virus résistants au zanamivir par mutation de l'hémagglutinine sont également résistants à l'oseltamivir (résistance croisée) [6].

Dans une étude descriptive analysant l'acquisition de résistance chez 50 enfants traités par oseltamivir pour une infection grippale prouvée, des mutations correspondant à une résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase ont été mises en évidence chez 9 d'entre aux (18 %). Ces mutations apparaissaient dès le quatrième jour de traitement [7].

Seul l'oseltamivir a été responsable chez l'animal (à des doses très supérieures aux recommandations thérapeutiques) d'une toxicité digestive avec irritations gastro-intestinales. Chez l'homme, l'effet indésirable observé le plus fréquent est la survenue de céphalées. Cependant, des cas d'hallucination et de troubles du comportement ont été rapportés.

Un traitement par oseltamivir ou zanamivir débuté dans les 48 heures suivant le début de la grippe permet de réduire significativement la durée et l'intensité des symptômes. Cependant, leur efficacité est directement corrélée à la précocité de leur administration. Les inhibiteurs de la neuraminidase diminuent également la fréquence de survenue de complications (notamment l'otite moyenne aiguë) et certains marqueurs de morbimortalité associés à la grippe (prescription d'antibiotiques, hospitalisation, décès) [8].

L'efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir réside essentiellement dans la chimioprophylaxie antigrippale (virus A et B), elle a été démontrée tant en prévention postcontact qu'en prophylaxie saisonnière [9].

Tableau 4.
Caractéristiques des molécules antigrippales disponibles en France.

	Amantadine Mantadix®	Zanimivir Relenza®	Oseltamivir Tamiflu®
Mode d'action	Inhibiteurs M2	Inhibiteurs de la neuraminidase	
Spectre	Virus A	Virus A et B	
Posologie journalière en prophylaxie			
Post-contact	Idem curatif pendant # 10 jours	Hors AMM	75 mg/j pendant 7-10 jours si >13 ans
Saisonnière	Idem curatif		75 mg/j si >13 ans
Posologie en traitement curatif			
Enfant	5 mg/kg/j (maximum 150 mg/j)	Non admis si < 12 ans	2 mg/kg/j si > 1 an
Adulte	100 mg × 2/j à poursuivre 24-48 heures après disparition des symptômes	10 mg × 2/j pendant 5 jours	75 mg × 2/j pendant 5 jours
Administration	Orale	Inhalation	Orale
Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité Grossesse Allaitement	Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité	Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité
Principaux effets indésirables	Nervosité, anxiété, difficulté de concentration, insomnie Nausées, anorexie, dyspepsie	Toux, céphalées, gêne pharyngée, quelques cas de bronchospasme	Nausées, vomissements, céphalées spontanément résolutifs
Précautions d'emploi	Insuffisance rénale Insuffisance cardiaque ATCD d'épilepsie ATCD psychiatriques	Prévenir chez l'asthmatique le bronchospasme par l'administration préalable d'un β2-mimétique de courte durée d'action	Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale Femme enceinte ou allaitante

ATCD : antécédents.

L'oseltamivir s'utilise par voie orale et possède actuellement l'AMM pour le traitement curatif des sujets âgés de plus de 1 an et pour la chimioprophylaxie chez les patients de plus de 13 ans. Néanmoins, il a obtenu en décembre 2005 son AMM aux États-Unis pour être utilisé de façon prophylactique chez les enfants de plus de 1 an.

Le zanamivir s'administre par inhalation et est indiqué uniquement dans le traitement curatif des sujets âgés de plus de 12 ans. Des bronchospasmes ont rarement été décrits dans les suites de son administration chez des patients prédisposés ; dans ce cas, un cotraitement par β2-mimétiques de brève durée d'action peut être proposé.

Autres thérapeutiques

La ribavirine est un analogue ribonucléosidique exerçant un pouvoir virucide sur tous les virus à ARN (et certains virus à ADN). Son activité antigrippale est moins importante que celle de l'amantadine, elle peut néanmoins être utilisée dans certaines infections respiratoires graves. La voie d'administration préférentielle est la nébulisation par aérosol mais la perfusion intraveineuse est également efficace. Aucune résistance d'un virus grippal à la ribavirine n'a été décrite. Cependant, en pratique courante, son utilisation semble très limitée de par les effets indésirables potentiellement observables.

Les traitements homéopathiques par Oscillococcinum® pourraient réduire la durée d'un épisode grippal de 0,28 jour avec une amélioration ressentie par le patient mais les études actuellement disponibles peu convaincantes, ne permettent pas de les recommander en première intention [10].

Vaccination

En France, le vaccin vivant inactivé est utilisé. Sa composition comprend une souche de virus A (H3N2), une souche de virus A (H1N1) et une souche de type B. Celle-ci est revue annuellement en fonction des données épidémiologiques et virologiques. La vaccination doit être répétée tous les ans. L'immunité antigrippale (corrélée au taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination) n'est acquise que 10 à 15 jours après la vaccination. La répétition annuelle de la vaccination diminue le risque de décès associé à la grippe. La vaccination est recommandée pour les sujets à risque : personnes âgées de plus de 65 ans ou de moins de 1 an, insuffisants respiratoires ou cardiaques, drépanocytaires, immunodéprimés (quelle que soit l'étiologie de cette immunodépression), sujets atteints d'affection neuromusculaire grave ou ayant eu un accident vasculaire cérébral invalidant, individus présentant des maladies métaboliques chroniques invalidantes telles que diabète, insuffisance rénale... La seule contre-indication au vaccin antigrippal est l'allergie à ses constituants, notamment à l'œuf. En outre, le vaccin peut favoriser chez les sujets drépanocytaires le déclenchement d'une crise en cas de réaction hyperthermique postvaccinale. Il est à noter que la vaccination des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm^3 semble inutile car inefficace. Enfin, la vaccination est à éviter au cours du premier trimestre de grossesse. Il existe par ailleurs un vaccin trivalent vivant atténué largement utilisé dans l'ex-Union Soviétique.

Chez les enfants de plus de 2 ans, le vaccin vivant atténué permet une réduction significative du nombre de cas de grippe confirmée et de l'absentéisme scolaire mais diminue peu la durée et l'intensité de la symptomatologie virale. Cette observation pourrait être liée à l'activité spécifique du vaccin sur le virus grippal, autrement dit, il ne prévient pas les syndromes pseudo-grippaux liés à d'autres agents pathogènes [11].

Il est également à noter que la vaccination antipneumococcique paraît utile chez les sujets à risque, diminuant ainsi le risque de complications liées à cette bactérie, en cas de surinfection.

Enfin, il est parfaitement établi que les vaccins actuellement utilisés sont inefficaces vis-à-vis des virus aviaires de type H5N1.

La vaccination engendre une immunité active vis-à-vis des virus grippaux. Elle constitue donc une stratégie supérieure à la démarche métaphylactique, c'est-à-dire usage d'une chimioprophylaxie au moment de l'exposition au risque.

Conclusion

La grippe est une source de préoccupation pour de nombreux acteurs de santé du fait de son incidence importante, d'une mortalité parfois conséquente pour les sujets fragiles et pour les coûts de santé publique engendrés chaque année par les morbidités qui y sont associées.

Les caractéristiques génétiques des virus grippaux et leurs potentiels évolutifs expliquent les particularités de l'épidémiologie grippale et font actuellement craindre l'émergence d'un nouveau sous-type viral qui pourrait être à l'origine d'une nouvelle pandémie.

L'éducation des patients et l'information des praticiens doivent permettre de lutter contre le mésusage des molécules antigrippales qui exposerait au risque accru d'émergence de résistances de haut niveau. Ainsi, les connaissances acquises sur les capacités de mutation des *Orthomyxoviridae* doivent alerter sur la nécessité d'une utilisation rationnelle des antiviraux tant à visée préventive que curative.

Outre la vaccination des individus à risque, il est primordial de sensibiliser l'opinion publique sur l'intérêt de la vaccination annuelle collective. Une couverture vaccinale optimale (pour l'entourage des sujets fragiles, les personnels médicaux et paramédicaux, voire l'ensemble de la population) pourrait permettre d'endiguer la progression d'une épidémie, si tant est que la composition vaccinale soit adaptée à la souche circulante.

L'arsenal thérapeutique antigrippal s'est développé ces dernières années, mais de nombreuses connaissances restent à acquérir sur les *Orthomyxoviridae* (comme les déterminants de la virulence de certains sous-types) et beaucoup de travaux sont actuellement menés afin d'améliorer les stratégies préventives et curatives (amélioration de l'adéquation entre souche vaccinale et virus circulant, développement de nouvelles molécules, ...).

Références

[1] Moorman J. Viral characteristics of influenza. *South Med J* 2003;**96**: 758-61.

[2] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;**363**:587-93.

[3] Manuguerra J. Grippe. *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-069-A-10, 2002:22p.

[4] Khater F, Moorman J. Complications of influenza. *South Med J* 2003; **96**:740-3.

[5] Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3) (CD001169).

[6] McKimm-Breschkin JL. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: detection, incidence, and implications of drug resistance. *Treat Respir Med* 2005;**4**:107-16.

[7] Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;**364**:759-65.

[8] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;**353**:1363-73.

[9] Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;**55**(suppl1):I5-I21.

“ *Point fort*

La grippe aviaire H5N1

On décrit des virus aviaires hautement pathogènes pour les oiseaux, notamment le virus A H5N1 dont la virulence serait liée à un motif polybasique au site de clivage de l'hémagglutinine. Depuis plusieurs années, la capacité de certains sous-types de virus aviaires à franchir la barrière d'espèce pour infecter des êtres humains a été mise en évidence.

En 1997, on décrivait à Hong Kong les premiers cas de pathologies humaines dus à un virus grippal aviaire : le virus A H5N1. Sur 18 patients avec diagnostic confirmé, (seuls) six sont décédés. En 2003, de nouveaux cas ont été rapportés à Hong Kong [12].

De décembre 2003 à août 2005, l'épidémie en Asie du Sud Est, très médiatisée, a été responsable de 112 cas prouvés avec 57 décès. Cette mortalité est sans doute surestimée puisque seuls sont rapportés les cas certains de grippe aviaire c'est-à-dire ceux qui ont nécessité une prise en charge hospitalière. On notera également que les victimes sont majoritairement des sujets jeunes sans antécédent pathologique notable. Par rapport à 1997, il semble que ce virus ait muté et acquis un niveau de virulence plus élevé, étant ainsi responsable d'une mortalité plus élevée.

La grippe aviaire est responsable d'un tableau clinique initial comparable à celui d'une grippe classique avec parfois prédominance de symptômes digestifs à type de diarrhée ; secondairement une détresse respiratoire s'installe rapidement. La numération formule sanguine peut objectiver une lymphopénie et/ou une thrombopénie ainsi qu'une inversion du ratio CD4/CD8, une élévation des CPK et des LDH, et une forte hypoxémie liée à un SDRA.

La durée d'incubation est de 1 à 3 jours en moyenne et l'excrétion virale débute la veille de l'apparition des signes cliniques, puis augmente jusqu'à j3 et perdure jusqu'à j7 [13].

Le virus H5N1 est naturellement résistant aux dérivés de l'adamantane. Le traitement curatif recommandé et la chimioprophylaxie postcontact font appel aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir) à des doses au moins égales à celles employées pour une grippe saisonnière. Le traitement sera initié le plus précocement possible et associé à des mesures d'isolement respiratoire des patients. Cependant, cette molécule semble être plus efficace lorsqu'elle est donnée en prophylaxie, qu'en traitement curatif. Un vaccin spécifique est en cours d'élaboration. Celui-ci ne sera pas efficace en cas de recombinaison avec un autre virus humain. La contamination s'effectue à partir d'un contact rapproché avec principalement les déjections ou les sécrétions respiratoires d'oiseaux infectés.

À ce jour, l'existence d'une transmission interhumaine de H5N1 a été suggérée au sein d'une cellule familiale et de mère à enfant mais n'a jamais pas été formellement démontrée.

Par ailleurs, la capacité de survie du virus H5N1 dans l'environnement rend théoriquement possible d'autres modes de contamination [14].

La circulation d'un virus aviaire virulent A H5N1 accroît la possibilité d'apparition d'un virus hybride par réassortiment génique avec un virus grippal humain A qui pourrait être à l'origine d'une nouvelle pandémie.

[10] Vickers A, Smith C. Homoeopathic Oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1) (CD001957).
[11] Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;**365**: 773-80.
[12] Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;**363**:617-9.
[13] Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;**350**:1179-88.
[14] Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; **353**:1374-85.

Pour en savoir plus

Site Internet du CNR du virus influenzae France-Nord (Grippe) : http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/grippe-index.html.

Site interministériel sur la grippe aviaire : http://www.grippeaviaire.gouv.fr/.

Plan gouvernemental de prévention et de lutte : « Pandémie grippale ». http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_pandemie_grippale_janvier_2006.pdf.

S. Bouvresse.
F. Bricaire.
P. Bossi (philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr).
Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bouvresse S., Bricaire F., Bossi P. Grippe. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1200, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels
Iconographies supplémentaires
Vidéos / Animations
Documents légaux
Information au patient
Informations supplémentaires
Auto-évaluations

Infections à Hantavirus

C. Strady, C. Penalba

Les Hantavirus sont des anthropozoonoses cosmopolites considérées comme maladie émergente responsables de plusieurs milliers de cas d'infection dans le monde. Deux tableaux cliniques ont été rapportés : le syndrome pulmonaire à Hantavirus (HPS), souvent sévère sur le continent américain, et les fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR), de gravité variable, en Asie et en Europe. Le virus Puumala est responsable d'une forme mineure de la maladie qui sévit par foyers dans la partie occidentale de l'ex-URSS, en Scandinavie et dans le reste de l'Europe, notamment dans le nord-est de la France. Une revue de toutes les formes d'hantaviroses et notamment du tableau de FHSR sévissant en France est réalisée dans cet article.

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Hantavirus ; Zoonose ; Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Plan

- **Virologie** 1
- **Physiopathologie** 1
- **Syndrome pulmonaire à Hantavirus** 2
- **Fièvre hémorragique avec syndrome rénal** 2
  - FHSR de forme moyenne à sévère 2
  - Forme modérée ouest-européenne de la FHSR ou nephropathia epidemica 2
- **Prise en charge thérapeutique** 6
- **Prévention** 6
- **Conclusion** 6

Virologie [1-3]

Le genre Hantavirus fait partie de la famille des *Bunyaviridae*. Ce sont des virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité négative avec une enveloppe bilipidique, d'une taille de 90 à 100 nm. L'ARN est segmenté, avec un segment court qui code pour les nucléoprotéines, un segment moyen qui code pour les protéines d'enveloppe, un segment long qui code pour l'ARN polymérase. Le cycle viral a lieu dans le cytoplasme et la morphogenèse par bourgeonnement au niveau des membranes de l'appareil de Golgi (Fig. 1). L'existence d'un génome segmenté permet l'apparition de nouveaux virus par réassortiment comme le virus grippal. Chaque hantavirus est inféodé à une espèce donnée de rongeurs. Un hantavirus ancestral aurait existé depuis le début de la spéciation des rongeurs et son génome a évolué de la même façon que le rongeur qu'il infectait. Trois familles de rongeurs constituent le réservoir (Tableau 1). La famille des Sigmodontinae est le réservoir notamment du virus Sin nombre responsable du syndrome pulmonaire à hantavirus (HPS) survenant sur le continent américain. La famille des Murinae est le réservoir des virus Hantaan, Séoul et Dobrava responsables du tableau de fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) de sévérité grave et moyenne en Asie (Hantaan) mais aussi en Europe Centrale (Dobrava), voire partout dans le monde (Séoul). Enfin, la famille des Arvicolinae est le réservoir du virus Puumala responsable de FHSR de gravité modérée en Europe de l'Ouest. Ces virus sont extrêmement difficiles à isoler [4, 5]. Le diagnostic est basé sur la sérologie.

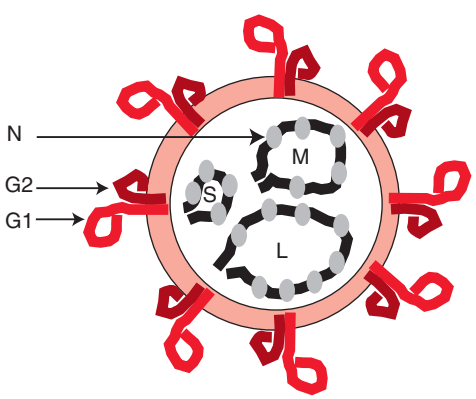


Figure 1. Représentation schématique de l'Hantavirus (Bunyaviridae). N : ARN segmenté ; S : segment court ; M : segment moyen ; L : segment long ; G : glycoprotéines d'enveloppe.

Physiopathologie [1]

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Le manque de modèle animal fait que les données reposent essentiellement sur l'observation de cas cliniques. Toutes les infections à Hantavirus ont en commun la propriété de provoquer une atteinte de l'endothélium capillaire responsable de fuites plasmatiques à l'origine d'hémorragies ou de syndrome de choc. D'énormes quantités d'antigènes viraux sont visualisées par histochimie dans les cellules endothéliales des différents capillaires. Dans la FHSR, c'est principalement au niveau du rein que se déroulent les réactions inflammatoires, alors que dans l'HPS, c'est au niveau pulmonaire [6]. Au cours des différentes

Tableau 1.
Les Hantavirus, leurs hôtes naturels et leur pathogénicité chez l'homme.

Hantavirus	Rongeurs	Région	Syndrome
Type Sin nombre	Sigmodontinae	Amérique	HPS
Type Hantaan	Murinae	Balkans	FHSR
Dobrava	Apodemus flavicollis	Asie, Balkans	FHSR
Hantaan	Apodemus agriarus	Asie, monde	FHSR
Séoul	Rattus norvegicus Rattus rattus		
Type Puumala	Arvicolinae	Europe, Russie, Balkans	FHSR (nephropathia epidemica
Puumala	Clethrionomys glareolus		

phases de la maladie, on va retrouver une dilatation des capillaires, une stase, une augmentation de la perméabilité avec exsudation plasmatique.

■ Syndrome pulmonaire à Hantavirus [1, 7, 8]

Le réservoir du virus de type Sin nombre est une souris, Peromyscus maniculatus, présente uniquement sur le continent américain. Le syndrome clinique typique a été décrit à l'occasion de l'épidémie de 1993 dans la région des Four Corners permettant d'isoler ce nouvel Hantavirus. Il débute par une phase prodromique de 3 à 6 jours, associant fièvre, myalgies, troubles digestifs. Une atteinte respiratoire apparaît rapidement avec toux sèche, progressivement croissante, râles pulmonaires à l'auscultation aboutissant en 7 jours en moyenne à une détresse respiratoire aiguë. Il s'y associe sur le plan cardiaque : tachycardie, hypotension artérielle, troubles du rythme pouvant aboutir à un tableau de choc. Il n'y a pas de manifestations hémorragiques ni d'atteinte rénale spécifique. L'évolution se fait dans 40 à 60 % des cas vers le décès. Depuis la description initiale, ce tableau infectieux s'est développé dans plusieurs États des États-Unis (de la Californie à la côte Atlantique) mais aussi dans plusieurs pays d'Amérique du Sud. Un cas importé en France a été hospitalisé à Compiègne (en pleine zone endémique de FHSR) provenant d'Amérique du Sud ; l'évolution favorable a été récemment décrite.

■ Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

FHSR de forme moyenne à sévère [1, 6, 9]

Cette infection a été décrite en 1932 par les Russes en Sibérie et par les Japonais chez leurs soldats basés en Chine du Nord-Est. Plus de 3 000 soldats des Nations-Unies ont développé la maladie durant la guerre de Corée de 1951 à 1954 sous forme de syndromes grippaux pour les deux tiers et sous forme de manifestations hémorragiques pour un tiers avec une létalité de 10 à 15 %. L'agent causal de la forme coréenne a été isolé par immunofluorescence indirecte en 1976 chez le mulot, en 1978 chez des patients. En 1980, le virus développé en cultures cellulaires, a été dénommé Hantaan virus, du nom de la rivière séparant la Corée du Nord de celle du Sud.

Le sérotype Hantaan est transmis à partir d'un mulot appelé Apodemus agrarius responsable de la forme sévère de la maladie en Asie rurale avec plus de 100 000 cas par an en Chine avec 5 % de mortalité. Le sérotype Séoul est transmis à partir du rat Rattus rattus et/ou Rattus norvegicus responsable d'une forme de sévérité moyenne dans les zones urbaines d'Asie et aussi des cas contractés dans des laboratoires d'Asie et d'Europe. En fait, c'est un sérotype de distribution mondiale (Amérique, Europe). Le sérotype Dobrava ou Belgrade sévit dans les Balkans, responsable d'une forme modérée à sévère ; le réservoir est un mulot (Apodemus flavicollis).

La phase d'incubation est de 10 à 25 jours, avec des extrêmes de 4 à 42 jours. La phase fébrile et algique dure entre 10 et 14 jours ; son début est brutal. Il s'agit d'une fièvre entre 38 et 41 °C avec frissons, sueurs nocturnes profuses, altération de l'état général, asthénie, prostration, anorexie et une soif marquée. La phase algique peut survenir d'emblée ou avant le 5e jour. Elle est semblable à celle décrite ultérieurement dans les formes mineures. La phase hypotensive est surtout observée dans les formes asiatiques survenant au 5e jour et durant 3 à 5 jours. Elle est d'intensité variable, réalisant un état de choc dans les cas les plus sévères responsables d'un quart des décès. La phase oligurique survient entre le 3e et le 9e jour et dure 1 à 6 jours pouvant aller jusqu'à l'anurie témoignant de la sévérité de la maladie. Le syndrome hémorragique est majeur et fréquent en Asie du Sud-Est avec hémoptysie, hématurie, méléna, métrorragie, hémorragie pulmonaire ou cérébrale. Il n'est pas corrélé avec l'importance de la thrombopénie. La phase polyurique débute brutalement entre le 6e et le 20e jour et dure quelques jours. La fonction rénale s'améliore rapidement avec une polyurie d'intensité variable, de 3 à 8 l/j. L'hémodynamique est souvent instable, oscillant entre collapsus et surcharge, responsable d'un tiers des décès. La phase de convalescence qui dure 3 semaines à 3 mois correspond à la guérison clinique. Habituellement il n'y a pas de séquelles, mais quelques patients gardent une hypertension artérielle (HTA), une insuffisance rénale chronique, une protéinurie persistante.

Forme modérée ouest-européenne de la FHSR ou nephropathia epidemica [1, 3]

Elle est due au sérotype Puumala responsable de la forme mineure de la FHSR dans la partie occidentale de l'ex-URSS, en Scandinavie et dans le reste de l'Europe. En Suède, une forme bénigne de FHSR décrite en 1934 a été appelée nephropathia epidemica en 1945. Au cours de la Première Guerre mondiale, Ameuille a décrit en 1916 un syndrome très évocateur de FHSR concernant les troupes militaires de la ville de Verdun et des régions de Champagne et d'Artois. Les auteurs anglo-saxons ont décrit un syndrome similaire appelé « *trench nephritis* ». Lors de la 2e Guerre mondiale, 16 000 cas d'une néphropathie épidémique bénigne ont été observés chez les troupes militaires allemandes et finlandaises stationnées en Laponie. Pour l'Europe de l'Ouest, les premiers cas ont été décrits en Belgique en 1979, en France au début des années 1980. Rétrospectivement, une épidémie datant de 1977, dans la région d'Hirson, a été sérologiquement documentée. Le virus responsable a été identifié en 1980 dans les poumons d'un campagnol roussâtre capturé près d'un lac de Finlande. Isolé en 1983, ce sérotype a été baptisé du nom du lac.

Réservoir [1, 3, 8, 9]

Clethrionomys glareolus, campagnol roussâtre, est le réservoir du virus. Sa reproduction a lieu au printemps et en été, sa durée de vie est de 18 mois. En Europe du nord, il existe des cycles tous les 3 à 4 ans où la densité de population est maximale de l'été à l'hiver 1 an et demi plus tard. Il vit en forêt avec plusieurs étages de végétations, dans les taillis, les talus de bocage, à la lisière des forêts de feuillus, et l'on retrouve de 10 à 100 individus par hectare. Il a une vaste aire de répartition, du nord de l'Espagne jusqu'à la limite de la Toundra en Scandinavie. Les larges forêts continues d'Europe du Nord paraissent plus propices à la transmission virale entre rongeurs que les forêts fragmentées d'Europe de l'Ouest. Dans celles-ci, les fluctuations de population sont plus stables avec néanmoins un pic saisonnier en automne. Le virus est présent dans les

urines, la salive, les fèces et les sécrétions respiratoires des campagnols. La transmission est horizontale, directe par morsure ou indirecte par inhalation au cours du reniflement des excréments (pendant l'été où il y a peu de contacts entre les rongeurs). Le rongeur, une fois infecté, n'a aucun signe apparent clinique de maladie et sécrète toute sa vie le virus. L'excrétion virale est plus importante le premier mois que pendant la phase chronique. Des études ont montré une prévalence très variable chez les campagnols selon les régions, 50 % en Finlande, 11 à 15 % en moyenne en Belgique, 9,8 % dans le massif Ardennais en France avec de fortes différences d'une forêt à une autre pourtant proche géographiquement. Une étude faite dans la région de Chimay montre des variations rapides du taux d'infection d'une population de rongeur : 50,6 % lors d'une pullulation de ces rongeurs puis des taux faibles de 3 et 6,8 % quelques mois plus tard, avec des pics en avril et décembre. Il y a une concordance entre une pullulation de rongeurs très infectés et une épidémie humaine retrouvée aussi bien en Suède qu'en France. Dans cette dernière étude le taux d'infection maximal est simultané chez l'homme et le réservoir, remettant en cause l'hypothèse d'un pic démographique des rongeurs précédant le pic de cas humain. Il semble que la proportion de rongeurs récemment infectés soit plus importante que le taux de séroprévalence global dans cette population pour expliquer le lien avec les cas humains. Une corrélation spatiotemporelle a été observée en Suède entre l'évolution des cas humains et l'évolution dynamique des populations de rongeurs et leur séroprévalence. En France, chez les rongeurs, la surveillance des Hantavirus est effectuée par l'Agence francaise de Sécurité sanitaire des Aliments de Nancy (AFSSA) par l'analyse sérologique des animaux par la technique des captures-marquages-recaptures dans quatre forêts situées en zone endémique. La prévalence moyenne de l'infection par le sérotype *Puumala* était de 39 % en 2003 (année de l'épidémie de cas humains) contre 26,5 % en 2002 et 29,9 % en 2001 (D. Augot, AFSSA Nancy, données non publiées). De plus, le nombre de rongeurs capturés en 2003 était 2 à 3 fois supérieur aux années 2001 et 2002. Les études chez le chat domestique, en Autriche, ont montré que 5 % d'entre eux ont des anticorps dirigés contre les Hantavirus.

Épidémiologie [1, 3, 10-12]

En Europe du Nord, on note en moyenne 3 000 cas par an en Russie dans sa partie occidentale, 1 000 cas par an en Finlande, 100 à 300 cas en Suède et 50 cas en Norvège. L'incidence est en moyenne de 5/100 000 en Russie où des régions sont très touchées avec une incidence pouvant atteindre 58/100 000 (40 % des cas de FHSR en Russie). En Finlande, l'incidence est de 19/100 000. Les enquêtes montrent une séroprévalence au virus Puumala de 6 % en Russie occidentale, 5 % en Finlande (11 % dans sa partie Est), 5 à 9 % dans le Nord de la Suède (très faible dans sa partie Sud).

En Europe de l'Ouest, on note en moyenne 100 cas par an en Allemagne et en Belgique. La séroprévalence est de 1,5 % en Belgique. On note quelques cas par an (en moyenne 10) dans les pays suivants : Pays-Bas, Danemark ; mais aussi dans certains pays des Balkans (Slovénie, Bosnie dus au sérotype Puumala). L'épidémie récente survenue en France en 2005 a été également ressentie en Europe de l'Ouest. En Belgique, 120 cas ont été notifiés au 15 juin 2005 (province du Luxembourg, Liège et Namur), 258 cas en Allemagne (Rhénanie du nord, Westphalie, Basse-Saxe, Bade Wurtemberg, Hesse et Bavière) et 10 cas au Luxembourg (Nord-Est du pays). En Suède, 250 cas ont été recensés durant les 6 premiers mois de l'année (Nord du pays).

En France, plus de 1 000 cas ont été notifiés depuis le premier cas en 1982. Quatre foyers situés dans le quart Nord-Est ont été identifiés ; ils sont fixes dans le temps. Trois foyers sont épidémiques (massif Ardennais, Franche-Comté, Nancy) ; le quatrième est endémique, situé en Picardie, dans une zone délimitée par les vallées de l'Oise, de la Marne, et une ligne allant de Saint-Quentin à Reims en passant par Laon (Fig. 2). Les cycles épidémiques chez l'homme suivent la dynamique des populations des campagnols roussâtres, 2 années calmes suivies de 1 année pleine. Quatre poussées épidémiques ont été décrites de façon récente : en 1990 (85 cas), en 1993 (188 cas), en 1996

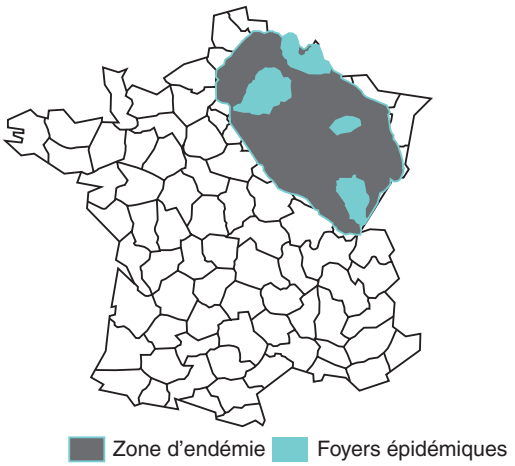


Figure 2. Zone d'endémie comprenant un large quart Nord-Est et foyers épidémiques français.

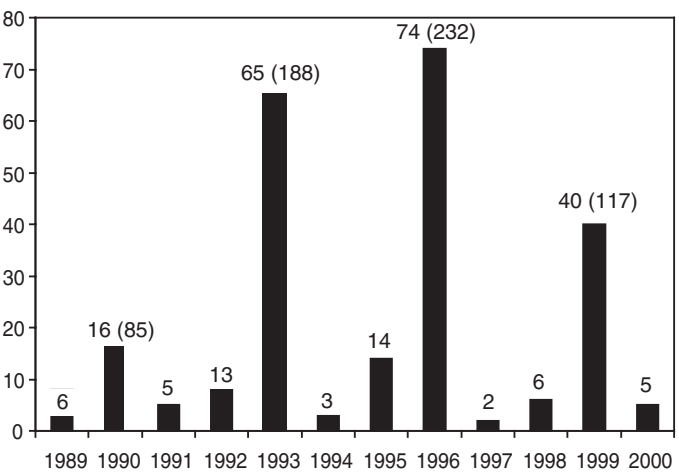


Figure 3. Répartition des 249 cas survenus dans le département des Ardennes pendant la période 1989-2000 (nombre de cas nationaux).

(232 cas), en 1999 (117 cas). Le massif Ardennais représente 40 à 50 % des patients lors des poussées épidémiques (Fig. 3).

Paradoxalement, l'épidémie devant survenir en 2002 n'a pas été ressentie par les praticiens du CHG de Charleville-Mézières et du CHU de Reims prenant en charge les patients ardennais (5 cas), alors qu'en 2001, 24 patients ont été pris en charge. Cette impression a été confirmée par les résultats de l'enquête de surveillance de la FHSR entre 10/2001 et 12/2002 menée par la Cellule interrégionale d'épidémiologie Est en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire et le Centre national de Référence du docteur Hervé Zeller. En effet, la Picardie avec 29 % des cas (n = 80) (16 % entre 1993 et 2000) est la première région atteinte pendant cette période devant la Champagne-Ardenne avec 20 % des cas (36 % entre 1993 et 2000) et la Franche-Comté avec 14 % des cas. Cela est expliqué par une année interépidémique plutôt qu'année épidémique comme attendue où la Picardie constitue le bruit de fond principal des cas sans participer aux vagues épidémiques. Ces chiffres doivent être interprétés avec prudence car il s'agit d'une répartition en fonction de régions administratives et non pas en fonction des zones à risque connues dépendant plus de massifs géologiques. Par exemple le massif Ardennais primaire s'étend jusque dans le nord du département de l'Aisne situé en région Picardie (de même que le foyer picard situé autour de Compiègne). De plus, il existe peut-être une extension des zones à risque avec 2 cas domiciliés au sud de Paris dans les Yvelines et en Essonne. Du recul paraît nécessaire pour confirmer ces éventuelles tendances évolutives.

C'est en 2003 qu'est survenue avec 1 an de retard l'épidémie totalisant 128 cas sur l'année comparée à 61 cas pour l'année 2002. Des clusters importants étaient situés dans les Ardennes

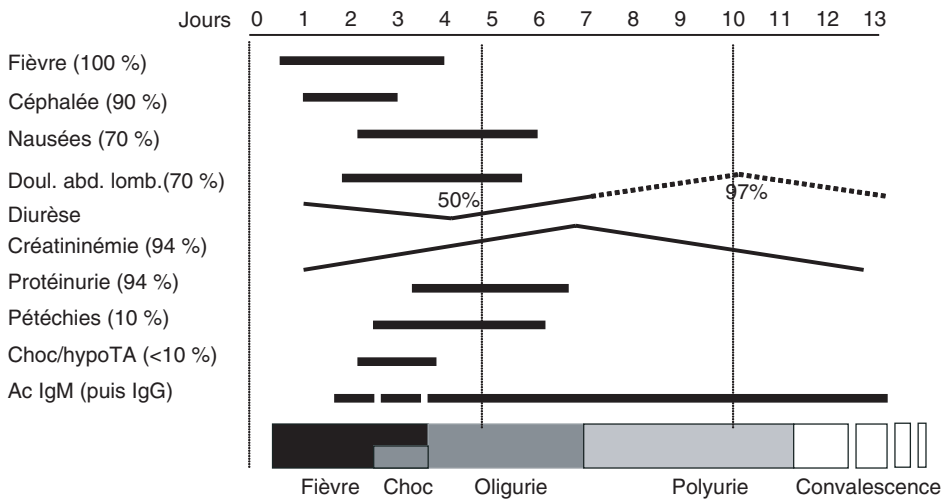


Figure 4. Représentation schématique de l'évolution clinique d'une néphropathie épidémique. D'après [3]. Doul. abd. lomb. : douleur abdominale et lombaire ; hypoTA : hypotension artérielle ; Ac IgM, Ac IgG : anticorps immunoglobuline M, anticorps immunoglobuline G.

et dans l'Oise. Une nouvelle épidémie d'ampleur plus importante est survenue en 2005. Le nombre de cas signalés par le Centre national de Référence au 9 septembre 2005 depuis le début de l'année était de 223 cas, alors qu'il était de 55 cas pour toute l'année 2004. La plupart des cas résident dans les régions connues comme endémiques. Le nombre de cas ardennais est estimé autour de 80 cas pour la même période. Il existe cependant un nombre de cas inhabituel (35 cas) pour les départements du Doubs et du Jura. Le nombre de cas était de 4 en 1996 et 14 en 1999 dans le Doubs et aucun n'avait été décrit dans le Jura depuis le début de la surveillance.

La répartition mensuelle montre une prédominance d'avril à juillet soit 51 % des cas décrits tout au long de l'année. Là encore l'enquête récente menée entre 10/2001 et 12/2002 montrait une évolution avec les 4e trimestres 2001 et 2002 les plus représentés. Cette répartition temporelle des cas en automne et l'hiver a été observée dans les pays scandinaves. L'épidémie actuelle de 2005 retrouve de nouveau un pic estival avec un nombre maximal de cas en juin et une décroissance à partir de juillet.

La répartition des cas est inégale dans le département des Ardennes : 4 % proviennent du Sud agricole, 15 % de la zone intermédiaire des crêtes Ardennaises (boisement de 28 %) et 81 % de la zone Nord le long de la vallée de la Meuse et de la Semois (massif Ardennais avec 78 % de couverture de forêt : 3/4 de feuillus, 1/4 de résineux). La notion de biotope est importante pour expliquer la circulation virale parmi les rongeurs et la transmission à l'homme. Dans cette zone Nord, les contacts entre l'homme et la forêt sont fréquents, renforcés par la pratique de l'affouage. C'est un facteur social et comportemental qui favorise les contacts répétitifs avec les gîtes des rongeurs. En effet, la commune décide d'attribuer une part de bois de chauffage dans une parcelle de la forêt communale pour chaque foyer. Cette pratique remontant au début du siècle a été relancée dans les années 1970 suite à la crise économique touchant durement ce bassin industriel de la vallée de la Meuse.

Une enquête sérologique faite de 1987 à 1989 sur 5 000 militaires du quart Nord-Est a montré 0,1 % de positivité. Une enquête sérologique chez 2 008 donneurs de sang des Ardennes a montré une séroprévalence de 0,45 %. Une autre enquête réalisée dans le second foyer épidémique en Franche-Comté a obtenu un chiffre analogue de 0,45 % sur un échantillon de 5 000 personnes. Ces chiffres représentent le niveau de séroprévalence de la population générale en zone épidémique. Une enquête avec la mutuelle sociale agricole des Ardennes en 1994 et 1995 auprès de 2667 adhérents a montré un chiffre de 1 % avec des disparités cantonales : 0,15 % dans la zone agricole du sud du département, 2,9 % dans l'Argonne, et plus de 5 % en Ardenne primaire. Une étude menée avec le personnel de l'Office national des Forêts (n = 55) a montré une séroprévalence de 14,5 % et pour le groupe le plus sur le terrain (les agents techniques) une séroprévalence de 20 %. Des enquêtes similaires effectuées chez les travailleurs forestiers ont montré des chiffres de séroprévalence de 14 % dans le département de l'Oise et de 4 % dans celui de la Seine-et-Marne et 0 % dans les autres départements de la région Île-de-France.

L'âge médian est voisin pour les deux sexes, 36 et 37 ans, les extrêmes sont de 7 à 90 ans, mais les cas pédiatriques sont exceptionnels (n = 5 dans la série ardennaise). L'âge habituel se situe entre 20 et 50 ans. Le sex-ratio est de 4,1. Les activités exposantes peuvent être professionnelles ou de loisirs. Elles sont multiples : travaux du bâtiment, mais aussi rénovation de maison ancienne, bricolage, nettoyage de maison, cave, grenier, garage, grange ; activités agricoles ; activités forestières, débardage du bois, manipulation du bois stocké ou de terre. La présence de rongeurs dans ou autour de la maison est un facteur de risque si la maison est à proximité de la forêt. Parfois aucune de ces activités n'est mentionnée. Les cas groupés sont exceptionnels parmi l'ensemble des cas pris en charge dans le département des Ardennes.

Dans la plupart des cas, la contamination se fait par voie respiratoire, dans certaines conditions en inhalant des aérosols provenant des excrétions de rongeur. Plus rarement, l'homme se contamine par contact direct dû à une morsure de rongeur ou par manipulation de cadavres de ceux-ci. Une étude sérologique menée par l'AFFSA sur les piégeurs de rongeur lors des études chez l'hôte réalisées dans les Ardennes sur 2 ans (n = 17) ne montre aucun séropositif parmi ceux-ci. Un cas de transmission par transfusion sanguine a été décrit, la patiente ayant donné son sang 8 jours avant le début des symptômes. Aucune transmission aux soignants n'a pu être documentée.

Manifestations cliniques [1, 3, 12, 13]

La durée d'incubation est estimée de 1 à 6 semaines. L'évolution clinique suit classiquement les phases de la FHSR : algique et fébrile puis hypotensive, oligo-urique, polyurique et convalescente (Fig. 4). Mais celles-ci ne sont pas toujours distinctes cliniquement. La description clinique qui suit est tirée de l'analyse des 76 premières observations ardennaises. L'analyse de la série rémoise (n = 34) permet d'observer les mêmes tendances sur la description clinique des formes observées en France. Le Tableau 2 fait la synthèse de 541 observations issues de 126 observations scandinaves, 320 observations françaises, 21 observations croates et 74 observations suédoises.

La présentation initiale du patient est évocatrice d'un problème viral dans 57 %, d'une FHSR dans 18 %. Pour les 25 % restants, le diagnostic est plus difficile car le tableau oriente vers un organe : rein, tube digestif, appareil pulmonaire, neurologique, urgence chirurgicale, bilan de thrombopénie, d'asthénie, de myalgies.

Syndrome algique et fébrile

Le début est le plus souvent brutal, le patient pouvant préciser le jour exact de la poussée fébrile initiale. La fièvre est présente dans 96 % des cas, supérieure à 39 °C chez 83 % des patients, associée à des myalgies (70 %), des céphalées (89 %),

Tableau 2.
Pourcentage des différents symptômes cliniques et des signes biologiques présents dans les infections à virus Puumala (Finlande : *n* = 126, France : *n* = 320, Croatie : *n* = 21, Suède *n* = 74) D'après [3].

Fièvre	90-100
Céphalées	62-90
Douleurs abdominales	64-75
Douleurs lombaires	63-82
Nausées-vomissements	33-83
Vertiges	12-25
Pétéchies	12
Conjonctivites	14
Complications hémorragiques	2
Hypotension	1-2
Myopie transitoire	10-36
Oligurie < 0,5 l/j	54-70
Polyurie > 2 l / j	97-100
Hyperleucocytose > 10 000/mm^3	23-57
Thrombopénie 52 000 à 75 000/mm^3	56-68
Protéinurie	84-100
Hématurie	58-85
Créatininémie > 150 µmol/l	90
Cytolyse hépatique	41-60
Dialyse	5-7

une sensation de malaise (70 %). Ce tableau évoque un syndrome viral respiratoire, surtout lorsqu'il existe une pharyngite (21 %), une toux sèche (27,3 %).

Le syndrome algique suit habituellement le syndrome fébrile de quelques jours, mais il peut le précéder. Les lombalgies arrivent en tête avec 57 % des cas, suivies par les douleurs abdominales (48 %), les dorsalgies (8 %), les douleurs thoraciques (6,5 %) et les cervicalgies. Tout peut se résumer à un syndrome grippal isolé (17 %).

Troubles visuels (« la fièvre floue »)

Les troubles de l'accommodation liés à un œdème des corps ciliaires sont des éléments quasi pathognomoniques de FHSR (38 %). Il faut les rechercher avec soin par l'interrogatoire, car le patient ne les signale pas toujours.

Manifestations rénales

L'atteinte rénale se manifeste par des lombalgies (50 à 80 %), une oligurie (66 %), plus rarement une dysurie ou un œdème des membres inférieurs. L'échographie peut montrer des reins augmentés de volume, hyperéchogènes avec parfois un épanchement périrénal.

Signes hémorragiques

Ils sont habituellement modérés. Il s'agit d'épistaxis (21 %), de pétéchies, d'hémorragies sous-conjonctivales, de saignements aux points de ponction, exceptionnellement des saignements extériorisés : métrorragies, ménorragies, hématurie macroscopique, hémorragie alvéolaire, hémoptysie, saignement digestif. Un cas d'hématome splénique spontané a été décrit.

Atteinte pulmonaire

Les signes fonctionnels respiratoires existent dans 30 % des cas. On retrouve une toux sèche parfois productive, des douleurs thoraciques, une dyspnée, des signes auscultatoires variés (râles bronchiques, foyer de crépitants, frottements pleuraux). La radiographie pulmonaire est anormale une fois sur deux. Dans deux tiers des cas, il s'agit de phénomène de surcharge à type d'épanchements pleuraux ou d'infiltrats alvéolo-interstitiels rapidement régressifs. Dans un tiers des cas, il s'agit de foyers de condensation pulmonaire. Les Scandinaves ont retrouvé une atteinte pulmonaire variable de 16 à 53 % si l'on pratique systématiquement un scanner thoracique. Exceptionnellement, il a été rapporté quelques observations de syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Manifestations digestives

Les douleurs abdominales sont en général en barre, diffuses, mais elles peuvent être au premier plan de la symptomatologie. Elles évoquent alors, selon leur localisation, une sigmoïdite, une appendicite, une cholécystite, une colique néphrétique. Nausées, vomissements sont présents chez 36 % des patients. Les études endoscopiques ont montré un aspect congestif et purpurique pétéchial antral ou fungique quasi constant, une gastrite dans 43 % des cas. L'examen peut montrer une hépatomégalie, voire une splénomégalie.

Atteinte cardiovasculaire

Une bradycardie sinusale (40 % des cas) se manifeste par une dissociation du pouls et de la température, ou survient de façon retardée par rapport à l'épisode fébrile initial. Des hypotensions symptomatiques ont été observées, quelques poussées hypertensives, rarement des troubles de la repolarisation. Les péricardites décelées en échographie sont en général non symptomatiques. Un bloc auriculoventriculaire de premier degré est possible. De rares cardiomyopathies ont été décrites, mais pas dans les séries françaises.

Manifestations neurologiques

Elles sont rares et d'interprétation délicate : anxiété, somnolence, confusion, troubles mnésiques, syndrome méningé. La ponction lombaire est le plus souvent normale. Une hyperprotéinorachie est possible mais modérée ; une méningite lymphocytaire est exceptionnelle. Très rarement ont été observés une crise d'épilepsie, une encéphalite, une encéphalomyélite aiguë disséminée, un syndrome de Guillain-Barré.

Autres atteintes

Polyarthralgies, éruptions maculeuses, polyadénopathie, œdème du visage, atteinte hypophysaire ont été observés.

Signes biologiques [1, 3, 14]

La thrombopénie est présente dans 90 % des cas lorsque le patient est vu tôt, dans les 7 premiers jours. Sa valeur moyenne est de 72 000/mm^3, près de 25 % des cas en ont moins de 50 000. Elle est d'origine périphérique et jamais corrélée au syndrome hémorragique. Une thrombocytose secondaire est observée 11 fois dans la série de 34 observations rémoises. La leucocytose est variable, normale dans 55 % des cas, une hyperleucocytose à moins de 15 000 avec polynucléose modérée dans 36 % des cas, plus élevée dans 9 % des cas. Dans les formes sévères, la leucocytose est supérieure à 30 000. Il existe un syndrome inflammatoire marqué avec une protéine C réactive (CRP) ayant des valeurs comprises entre 5 et 125 mg/l.

L'atteinte rénale est quasi constante, même si elle peut être très discrète : la protéinurie était absente chez 32 % des patients, modérée chez 36 % et élevée chez 33 % (supérieure à 2 g/24 h), survenant habituellement entre le 4e et le 8e jour de la maladie. L'électrophorèse des protéines urinaires montre une origine mixte à prédominance glomérulaire. L'hématurie microscopique est observée chez 34 % des patients. L'élévation de la créatinine est inconstante, notée chez 54,8 % des cas, modérée dans 27 %, moyenne dans 20 %, sévère dans 7 % (> 500 µmol/l). Une corrélation a été établie entre la profondeur de la thrombopénie et le degré d'insuffisance rénale.

L'atteinte hépatique se manifeste par une cytolyse modérée dans 42 % des cas, les gamma-GT sont rarement élevées (8,8 % des cas). Exceptionnellement, il est retrouvé des cytolyses importantes comme noté dans la série ardennaise supérieures à 10 fois la normale.

Évolution [1, 3]

La mortalité de cette forme de FHSR en Europe est très faible : de 0,1 à 0,4 %. En France, il n'a été rapporté que deux décès à notre connaissance. Un patient de la série des 14 observations hospitalisées en Île-de-France avec un terrain d'insuffisance rénale et hépatique est décédé au cours du suivi. Un décès sous forme d'une mort subite est survenu à j14 du début des symptômes à son domicile parmi les patients de la série rémoise. Ce patient était sorti de l'hôpital j7 avec une atteinte rénale (créatinine initiale à 207 µmol/l) et une thrombopénie (54 000/mm^3 à l'entrée) en voie de normalisation. Plusieurs valeurs de tension artérielle (TA) élevées autour de 15/11 mmHg ont été notées chez ce patient sans antécédent d'hypertension artérielle au cours de son séjour. Il a été découvert à son domicile par son médecin traitant avec un coma profond sans

déficit neurologique avec sueurs profuses et une TA à 18/11 mmHg évoluant rapidement vers un arrêt cardiorespiratoire. Une autopsie n'a pas été réalisée pouvant confirmer les causes exactes du décès. Dans trois cas d'une série de quatre cas de décès rapportés, l'autopsie montrait une nécrose hémorragique hypophysaire. De même, le seul patient avec une forme sévère parmi les cas ardennais présentait un choc hypovolémique avec insuffisance anté- et post-hypophysaire. Il a eu des séquelles à type de diabète insipide (régression de l'insuffisance antéhypophysaire) et une insuffisance rénale modérée persistante.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 1 semaine en Europe du Nord. Quelques semaines sont parfois nécessaires à l'obtention d'une guérison complète. En France la surveillance des FHSR entre 10/2001 et 12/2002 a montré un taux d'hospitalisation de 93 % avec une durée moyenne de 6,5 jours (de 1 à 12 jours). Cette hospitalisation survenait en moyenne 6 jours après l'apparition des premiers signes cliniques.

La présence de séquelles à long terme est exceptionnelle. Cinq cas de glomérulonéphrites mésangiocapillaires ont été décrits. Une association entre la FHSR et la maladie rénale hypertensive a été observée. Des signes de lésions tubulaires modérées et une hypertension ont été observés chez quelques patients après un recul de 5 ans. Ces séquelles rénales cliniquement significatives sont discutées par certains. Néanmoins, un suivi de la fonction rénale à distance et de la tension artérielle paraît souhaitable même s'il ne semble pas y avoir d'augmentation d'incidence des insuffisants rénaux dans les régions à haute séroprévalence.

Une immunité protectrice à long terme semble être conférée après un épisode infectieux. La présence d'anticorps est détectée plus de 10 ans après l'épisode infectieux. De même une réponse cellulaire T-cytotoxique spécifique contre la partie médiane de la protéine N est souvent observée des années après. La possibilité d'une immunité croisée avec les autres hantaviroses reste inconnue.

Diagnostic [1, 3]

Devant un syndrome fébrile algique avec thrombopénie et protéinurie, la FHSR est suspectée cliniquement en zone d'endémie, mais le diagnostic formel reste sérologique. Le laboratoire réalise une recherche d'immunoglobulines IgM par Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et une immunofluorescence pour les IgG. Lors de l'hospitalisation, les patients ont déjà fabriqué des anticorps (IgG, IgM) dans 75 % des cas. Les patients vus tôt ont des sérologies strictement négatives (10 %) ou des seules IgM (10 %). Dans quelques cas, seules les IgG sont détectées au premier examen. Un contrôle sérologique est indispensable 15 à 30 jours plus tard. Cela permet de voir la séroconversion dans les formes vues précocement ou une modification des taux d'IgG.

L'isolement du virus à partir du sang du patient infecté par le virus Puumala est très difficile, même sur des prélèvements très précoces.

Les techniques d'amplification génique par RT/PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) ont permis les enquêtes épidémiologiques récentes mais ne sont pas utilisées à visée diagnostique en pratique courante.

Les diagnostics différentiels sont multiples, surtout lorsque le patient est vu au stade d'insuffisance rénale : origine infectieuse (septicémie bactérienne, leptospirose, virose, grippe ou coxsackie), origine médicamenteuse (antibiotique, antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire). Le syndrome douloureux peut faire évoquer une colique néphrétique, un abdomen chirurgical, un syndrome méningé, une urgence cardiologique ou un problème rhumatologique.

La reconnaissance de la FHSR, qui est parfois difficile en région non endémique comme en Île-de-France, évite la prescription de médicaments potentiellement néphrotoxiques et des explorations invasives inutiles, voire une chirurgie. Cela passe par une formation des médecins et des chirurgiens exerçant en région notamment épidémique.

Prise en charge thérapeutique [1, 3, 15]

La prise en charge des hantaviroses repose sur le maintien d'une hémodynamique stable et d'une diurèse efficace dans les formes sévères. L'insuffisance rénale associée à des signes de surcharge impose parfois la dialyse. Le recours à celle-ci est rare en France : une fois sur les 76 premières observations ardennaises, 5 fois sur les 34 observations rémoises sur une période de 13 ans (mais avec un service de néphrologie comme biais de recrutement), un patient sur les 58 cas nationaux documentés entre 10/2001 et 12/2002. Le recours à la dialyse est de 5 % en Europe du Nord.

Le traitement antalgique repose sur le paracétamol en évitant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour leur néphrotoxicité (6 fois prescrits sur les 34 observations rémoises).

Un traitement antiviral par ribavarine a démontré son efficacité en termes de réduction de la mortalité et de la sévérité des symptômes dans un essai contrôlé versus placebo en double aveugle réalisé en Chine sur le syndrome de FHSR. Son emploi ne paraît pas justifié dans les formes dues au sérotype Puumala devant l'absence de gravité habituelle. Un essai récent ne semble pas montrer de bénéfice dans le HPS. Cependant l'objectif du nombre de sujets à inclure n'a pas été atteint.

Prévention [1, 3]

La prévention passe par la lutte contre les rongeurs dans et au pourtour des habitations et par l'évitement des situations à risque d'inhalation de poussières contaminées lors des activités de nettoyage et des situations professionnelles à risque, notamment en diminuant la mise en suspension de poussières (aération des locaux fermés avant nettoyage, humecter la poussière avant balayage, aspiration plutôt que balayage, port de masques).

Un vaccin à virus inactivé (Hantaan et Séoul) est disponible en Chine et en Corée (Hantavax®). Il ne semble pas y avoir de réponse en anticorps neutralisants ni de réponse cellulaire T suffisante contre le virus Puumala. Des vaccins recombinants sont en cours d'étude.

Conclusion

Les hantaviroses sont des anthropozoonoses cosmopolites considérées comme maladie émergente. Quatre types pathogènes pour l'homme faisant partie des *Bunyaviridae* hébergés par les rongeurs ont été isolés. Les virus Sin nombre et apparentés sont responsables de la forme américaine respiratoire sévère (40 % de mortalité) ; les virus Hantaan et apparentés, Séoul du tableau de fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) d'expression sévère (5 % de mortalité) à moyenne en Asie mais aussi dans les Balkans ; les virus Puumala du tableau de FHSR d'expression modérée ou appelée nephropathia epidemica en Europe. Cette dernière forme est présente dans le quart Nord-Est de la France avec un foyer épidémique prépondérant : le massif Ardennais (30 à 40 % des plus de 1000 cas décrits en 2001). Les poussées épidémiques surviennent tous les 3 ans, elles suivent les pullulations des rongeurs, le campagnol roussâtre, réservoir du virus et leur degré d'infection. La notion d'activité à risque chez un homme de 20 à 49 ans (en forêt, agricole, habitat à proximité de la forêt, contact avec le bois) en zone d'endémie n'est pas toujours retrouvée. Sa forme clinique peut être très variable dans sa présentation. Il s'agit avant tout d'un syndrome grippal algique sévère accompagné d'une myopie aiguë dans 38 % des cas mais quasi pathognomonique dans le contexte. L'atteinte respiratoire est fréquente mais peu grave. Le tableau initial peut simuler une urgence chirurgicale abdominale ou urologique source d'erreurs diagnostiques et thérapeutiques. La biologie précoce retrouve une thrombopénie et une protéinurie. Une insuffisance rénale aiguë plus ou moins sévère apparaît ensuite dans un peu plus de 50 % des cas. Si l'évolution vers la guérison sous traitement symptomatique est la règle, quelques patients gardent des séquelles. Les changements environnementaux, la distribution géographique en fonction du biotope, la dynamique et les comportements des rongeurs, la circulation virale entre eux

et la transmission à l'homme et ses facteurs de risque doivent continuer à être étudiés afin de mieux comprendre l'épidémiologie de cette anthropozoonose.

“ Points forts

Les hantaviroses sont des anthropozoonoses cosmopolites.
Quatre types pathogènes pour l'homme faisant partie des *Bunyaviridae* hébergés par les rongeurs ont été isolés : les virus sin nombre responsables de la forme américaine respiratoire sévère ; les virus Hantaan et Séoul responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) d'expression sévère à moyenne en Asie et dans les Balkans ; les virus Puumala responsables de FHSR d'expression modérée ou appelée nephropathia epidemica en Europe.
Le virus Puumala est responsable d'une forme mineure de la maladie qui sévit par foyers dans la partie occidentale de l'ex-URSS, en Scandinavie et dans le reste de l'Europe, notamment dans le Nord-Est de la France. Les poussées épidémiques surviennent tous les 3 ans ; elles suivent les pullulations de campagnol roussâtre, réservoir du virus.
La notion d'activité à risque chez un homme de 20 à 49 ans (contact avec le bois en forêt, entretien d'habitat à proximité de la forêt ...) en zone d'endémie n'est pas toujours retrouvée.
La forme clinique peut être très variable dans sa présentation. Il s'agit avant tout d'un syndrome grippal algique sévère accompagné d'une myopie aiguë dans 38 % des cas, mais quasi pathognomonique dans le contexte. L'atteinte respiratoire est fréquente mais peu grave. Le syndrome initial peut simuler une urgence chirurgicale abdominale ou urologique, source d'erreurs diagnostiques et thérapeutiques.
La biologie précoce trouve une thrombopénie et une protéinurie. Une insuffisance rénale aiguë plus ou moins sévère apparaît ensuite dans un peu plus de 50 % des cas ; parfois aggravée par une prescription inadaptée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Le diagnostic est basé sur la sérologie devant être répétée 15 à 30 jours plus tard.
L'évolution vers la guérison sous traitement symptomatique est la règle.

Références

[1] Strady C, Jaussaud R, Remy G, Penalba C. Infections à hantavirus. *Presse Med* 2005;**34**:391-9.
[2] Bouloy M, Zeller H. Les Hantavirus, données récentes et revue de la littérature. *Bull Soc Pathol Exot* 2000;**93**:177-80.
[3] Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:653-61.
[4] Sauvage F, Penalba C, Vuillaume P, Boue F, Coudrier D, Pontier D, et al. Puumala hantavirus infection in humans and in the reservoir host, Ardennes region, France. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:1509-11.
[5] Olsson GE, Dalerum F, Hörnfeldt B, Elgh F, Palo TR, Juto P, et al. Human Hantavirus infections, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:1395-401.
[6] Sheedy J, Froeb H, Batson H, Conley C, Murphy J, Hunter R, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954;**16**:619-28.
[7] Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong L, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996;**173**:1297-303.
[8] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Two cases of Hantavirus pulmonary syndrome-Randolph County. West Virginia, July 2004. *MMWR* 2004;**53**:1086-9.
[9] Lee HW, Lee PW. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978;**137**:289-308.
[10] Penalba C, Galempoix JM, Lanoux P. Épidémiologie des infections à hantavirus en France. *Med Mal Infect* 2001;**31**(suppl2):272-84.
[11] Mailles A, Vaillant V, Haeghebaert S, Fradet MR, Capek I, Zeller H. Recrudescence des infections à Hantavirus, France 2003. *Med Mal Infect* 2005;**35**:68-72.
[12] Penalba C, Halin P, Lanoux P, Reveil JC, Le Guenno B, Camprasse AM. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR). Aspects épidémiologique et clinique dans le département des Ardennes (76 observations). *Med Mal Infect* 1994;**24**:506-11.
[13] Himberlin C, Jaussaud R, Rouger C, Beguinot I, Strady A, Remy G, et al. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal : analyse de 34 observations. 38e Congrès Nationale de la SNFMI, Bordeaux, Juin 18-20, 1998.
[14] Rasche FM, Uhel B, Kruger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis* 2004;**10**:1420-5.
[15] Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia A, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blinded trial of intravenous ribavarin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1307-13.

Pour en savoir plus

http://www.invs.sante.fr/presse/2005/Le_point_sur/hantavirus/090905/index.htlm.

C. Strady (cstrady@chu-reims.fr).
Service de médecine interne et des maladies infectieuses - CHU Reims, avenue du Général Kœnig, 51092 Reims cedex, France.

C. Penalba.
Service de médecine interne – CHG 08011 Charleville-Mézières cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Strady C., Penalba C. Infections à Hantavirus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1240, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Infections dues aux streptocoques

J Frottier

Les infections streptococciques demeurent l'un des grands chapitres de la pathologie infectieuse. Certains de leurs aspects restent permanents en dépit de la bonne sensibilité habituelle de ces germes aux antibiotiques. Des tableaux caractérisés par leur gravité, imposant un diagnostic très précoce, doivent aujourd'hui être soulignés : les fasciites nécrosantes, les pyomyosites streptococciques et le choc toxique streptococcique.

© 1999 , Elsevier, Paris.

Introduction

Les infections streptococciques sont variées et polymorphes. Les unes sont localisées et généralement bénignes, d'autres sont graves du fait de leur diffusion dans l'organisme ou de leurs particularités épidémiologiques.

Rappel bactériologique

Les streptocoques sont des bactéries ubiquitaires dont la classification s'appuie sur leurs propriétés antigéniques : la plupart possèdent un polysaccharide pariétal (polyoside C) dont la spécificité permet de classer les streptocoques dits groupables en 19 groupes (classification de Lancefield), désignés par des lettres A, B, C… Ce sont les streptocoques le plus souvent en cause dans les infections humaines. D'autres streptocoques ne possèdent pas ce polyoside C : ce sont les streptocoques non groupables, essentiellement commensaux.

Il s'agit de coques à Gram positif, groupés en « chaînettes » plus ou moins longues, aéroanaérobies facultatifs. Leurs caractères culturaux varient d'un groupe à l'autre.

Les streptocoques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) sont des bactéries strictement humaines qui se localisent essentiellement au niveau des amygdales et du pharynx. Ils présentent des exigences nutritives particulières ; sur gélose au sang de cheval ou de mouton, les colonies sont petites, transparentes, entourées d'une zone d'hémolyse totale de type bêta, d'où le terme de streptocoques hémolytiques donné aux streptocoques du groupe A, bien que d'autres groupes (C, G…), et même certains streptocoques ingroupables puissent être également bêtahémolytiques. Leur structure antigénique comporte, outre une capsule superficielle qui s'oppose à la phagocytose, une paroi avec plusieurs composants. Le polysaccharide C est spécifique de chaque groupe streptococcique. Parmi les protéines M, R et T, la protéine M, spécifique de sérotype (on distingue plus de 60 sérotypes), constitue le facteur majeur de virulence ; elle intervient, en outre, dans l'attachement des streptocoques aux cellules épithéliales et confère une immunité spécifique durable. Le peptidoglycane, comme chez toutes les bactéries, est formé de polyosides et de peptides ; antigénique et immunogène, il s'oppose à la phagocytose et à la migration des macrophages. En outre, les streptocoques du groupe A élaborent de nombreuses substances dont certaines sont antigéniques et déterminent l'apparition d'anticorps spécifiques utilisés pour le diagnostic. Les toxines érythrogènes, de nature protéique, sont responsables de l'éruption de la scarlatine ; elles sont synthétisées par certains streptocoques du groupe A qui ont subi une conversion lysogénique par un bactériophage spécifique. La streptolysine O est une hémolysine à effet cardiotoxique et antigénique ; lors d'une infection à streptocoques du groupe A, l'élévation du titre des antistreptolysines O (ASLO) constitue un diagnostic sérologique rétrospectif utilisé pour le diagnostic des complications postinfectieuses. La streptolysine S est une hémolysine cytotoxique non antigénique qui rend compte de l'hémolyse bêta entourant les colonies streptococciques A, C et G. La streptodornase B suscite des anticorps utilisés pour le diagnostic sérologique des complications poststreptococciques (antistreptodornases). Les streptokinases ou fibrolysines dégradent la fibrine ; ce sont des protéines antigéniques qui induisent l'apparition d'antistreptokinases. Les streptocoques du groupe A élaborent encore d'autres substances (strepto-NADase, hyaluronidase, protéinases…) dont le rôle est moindre.

Infections à Streptococcus pyogenes (streptocoques du groupe A) [1]

Généralités

Ces bactéries sont responsables de nombreuses infections aiguës, mais aussi de complications non suppurées appelées poststreptococciques.

Parmi les infections aiguës, les unes ne sont pas spécifiques : angines érythémateuses et érythématopultacées, sinusites, otites moyennes suppurées, adénites cervicales, infections cutanées telles que l'impétigo, les surinfections de plaies et de brûlures, les cellulites. Toutes ces infections peuvent se compliquer de bactériémies. D'autres sont spécifiques à ces germes : érysipèle et scarlatine.

Les complications poststreptococciques s'observent au décours d'infections à streptocoques du groupe A : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), érythème noueux. Si tous les sérotypes peuvent être responsables de complications rhumatismales, seuls certains ont un potentiel néphritogène. Le mécanisme des complications poststreptococciques est essentiellement immunoallergique.

Toutes les infections streptococciques du groupe A sont à transmission strictement humaine, à partir de gouttelettes de salive ou d'une infection cutanée. Elles sont exceptionnelles avant l'âge de 2 ans et sont plus nombreuses dans les collectivités. Il existe, dans la population, des porteurs sains de streptocoques au niveau du pharynx, avec une recrudescence en hiver et au printemps. Le RAA, fréquent dans les pays en voie de développement, est devenu exceptionnel en France en raison du traitement antibiotique systématique des angines streptococciques. Les GNA, dues plus particulièrement à certains sérotypes et qui résultent du dépôt de complexes immuns circulant au niveau des membranes basales glomérulaires, surviennent par petites épidémies.

Manifestations cliniques et traitement

Angine streptococcique

L'angine à streptocoques du groupe A (les groupes C et G en sont plus rarement responsables) a un début brutal, marqué par une dysphagie fébrile, habituellement sans frissons. L'examen de la gorge met en évidence un pharynx congestif, des amygdales hypertrophiées et érythémateuses, sur lesquelles peut s'observer un enduit blanc crémeux, se décollant facilement (angine érythématopultacée). La présence d'adénopathies sous-angulomaxillaires est habituelle. À l'inverse, on ne note ni toux, ni rhinite, ni signes bronchiques. Les principaux symptômes disparaissent spontanément en 3 à 4 jours, même sans traitement, mais l'angine streptococcique peut néanmoins progresser vers la scarlatine, une bactériémie, un bubon cervical et surtout être à l'origine d'un RAA ou d'une glomérulonéphrite. Le diagnostic de certitude est difficile. Le prélèvement de gorge peut mettre en évidence des streptocoques bêtahémolytiques. Certains tests biologiques rapides devraient permettre, dans un avenir proche, d'affirmer, avec une bonne sensibilité et une spécificité suffisante, la responsabilité

© Elsevier, Paris

de ces streptocoques devant un tableau d'angine. La sérologie (ASLO) n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif.

En l'absence d'arguments cliniques spécifiques, le traitement antibiotique des angines aiguës, dirigé contre le streptocoque du groupe A, reste systématique : pénicilline V ou aminopénicilline, ou céphalosporine de première génération pendant 10 jours. Si le sujet est allergique aux bêtalactamines, un macrolide sera prescrit pendant également 10 jours, sauf si l'azithromycine est choisie (3 jours seulement). Certaines céphalosporines orales en traitement court (4 à 5 jours) ont la même activité que les bêtalactamines plus anciennes, mais elles ne font pas encore l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans les angines streptococciques. L'antibiothérapie prévient la survenue des syndromes poststreptococciques qui atteignent surtout les enfants de plus de 4 ans et les adolescents, alors que les adultes y sont peu exposés.

Scarlatine

Elle est due aux streptocoques du groupe A (exceptionnellement C ou G) qui sécrètent une toxine érythrogène (avec trois sous-types antigéniques), sous l'influence d'un bactériophage.

C'est une maladie évoluant sur un mode sporadique ou par petites épidémies, pendant la saison froide. Elle affecte surtout l'enfant de 5 à 10 ans, alors qu'elle est rare chez le nourrisson et chez l'adulte.

La transmission est le plus souvent directe, par voie aérienne. L'incubation est de 2 à 5 jours. À partir du pharynx ou, beaucoup plus rarement, d'une porte d'entrée cutanée ou génitale, la toxine diffuse dans l'organisme et provoque l'éruption cutanée et muqueuse.

Le début de la scarlatine est brutal par une fièvre à 39-40 °C, des douleurs pharyngées et abdominales, des vomissements. L'examen met en évidence une angine érythémateuse ou érythématopultacée et des adénopathies sous-angulomaxillaires sensibles.

La période d'état s'installe en 2 jours et associe un exanthème et un énanthème.

L'**exanthème** débute sur le thorax et à la racine des membres, puis s'étend en 2 à 3 jours sur le tronc. Au niveau des extrémités, il respecte les paumes et les plantes, ainsi que la région péribuccale. Il prédomine au niveau des plis de flexion. C'est un érythème diffus, en « nappe », sans intervalles de peau saine, qui s'efface à la pression et peut être légèrement prurigineux. À la palpation, la peau est sèche, chaude, donnant une impression de granité.

Il n'y a pas d'exanthème lorsque la porte d'entrée est cutanée (plaie infectée) ou génitale, mais celle-ci est érythémateuse.

L'**énanthème** associe l'angine et une glossite : la langue, initialement saburrale, va desquamer de la périphérie vers le centre pour devenir rouge (langue dite framboisée par mise à nu des papilles), vers le sixième jour.

Les signes généraux comportent une fièvre élevée avec tachycardie. Sous antibiothérapie, ils régressent rapidement. L'exanthème disparaît en 8 à 10 jours, laissant persister une desquamation, fine sur le tronc, plus large aux extrémités. La langue redevient normale vers le 15e jour.

À côté de cet aspect typique, les formes frustes sont plus fréquentes, avec des signes généraux atténués et un exanthème limité dans son intensité et sa diffusion. Seul l'énanthème reste caractéristique. À l'inverse, les formes malignes sont très rares.

Les **complications** ne s'observent qu'au cours des scarlatines non traitées :

– infections ORL **:** adénite cervicale, otite, mastoïdite, sinusite, laryngite ;

– complications précoces d'origine toxinique **:** glomérulonéphrite précoce, guérissant sans séquelle, rhumatisme scarlatin toujours résolutif, exceptionnelles complications viscérales ;

– complications tardives **:** elles correspondent aux syndromes poststreptococciques.

Le diagnostic de scarlatine repose sur la clinique et sur l'éruption, en particulier l'énanthème, toujours présent, même dans les formes frustes.

Les anomalies biologiques se limitent à une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et à l'isolement d'un streptocoque A, C ou G au prélèvement de gorge. Quant à l'augmentation des anticorps antistreptococciques, elle est tardive et inconstante.

Le **traitement** repose sur une antibiothérapie antistreptococcique : pénicilline V orale, 50 000 UI/kg/j chez l'enfant, 3 000 000 UI/j chez l'adulte, ou benzathine benzylpénicilline intramusculaire. En cas d'allergie à la pénicilline, un macrolide tel que l'érythromycine est prescrit. La durée du traitement est de 10 jours avec un repos au lit jusqu'à l'apyrexie. Chez l'enfant, la réadmission en milieu scolaire est subordonnée à la présentation d'un certificat médical attestant qu'il a été soumis à une thérapeutique appropriée. Il n'y a pas d'éviction des sujets au contact du malade ; chez ceux-ci, la prévention de la maladie repose sur la prescription de pénicilline V ou d'un macrolide pendant 7 jours.

La scarlatine confère une solide immunité contre le sous-type antigénique du streptocoque en cause.

Infections dermoépidermiques [2]

Érysipèle

C'est une dermoépidermite aiguë localisée, succédant à un foyer infectieux, le plus souvent cutané, à *Streptococcus pyogenes*. Il est favorisé par une stase veineuse ou lymphatique (lymphœdème), l'obésité, le diabète.

L'érysipèle de la face se caractérise par un début brutal avec des frissons, une fièvre élevée, un malaise général. Quelques heures plus tard, autour de la porte d'entrée, la peau devient rouge, chaude, indurée et douloureuse. Cette infiltration concentrique est limitée en périphérie par un bourrelet bien visible ; la peau est parfois recouverte de petites vésicules. Il s'y associe des adénopathies prétragiennes ou sous-maxillaires, sensibles à la palpation.

L'érysipèle des membres inférieurs est plus fréquent que celui de la face. La porte d'entrée est représentée par une plaie ou un eczéma surinfecté, un intertrigo des orteils, un ulcère variqueux. Le début est brutal comme dans l'érysipèle de la face. Le tableau est celui d'une grosse jambe rouge aiguë fébrile ; la peau est chaude, tendue, indurée, luisante, rouge vif, mais sans bourrelet périphérique. Les douleurs sont vives, exagérées par la mobilisation. La recherche d'une thrombose veineuse associée à l'érysipèle doit être systématique.

Les autres localisations sont très rares.

Sous antibiothérapie, l'évolution de l'érysipèle est favorable avec une apyrexie en 3 à 4 jours et une régression plus lente des signes locaux. Les complications ne concernent que les formes méconnues ou traitées avec retard. Il s'agit essentiellement de complications infectieuses locales : suppuration des lésions cutanées, adénophlegmon, phlébite, pouvant être à l'origine d'une bactériémie. La complication la plus grave est la cellulite aiguë ou fasciite nécrosante, souvent favorisée par la prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien par voie générale ou locale, sans antibiothérapie associée. La survenue d'une glomérulonéphrite est rare. Chez le diabétique, l'érysipèle peut être à l'origine d'une décompensation acidocétosique.

Les récidives représentent la complication la plus fréquente de l'érysipèle des membres ; elles sont favorisées par l'obésité, une stase veineuse ou lymphatique, une ulcération chronique, une plaie ou une mycose cutanée récidivante.

Le **traitement de l'érysipèle**, qui justifie fréquemment l'hospitalisation du patient, est représenté par l'antibiothérapie : pénicilline G, 10 à 20 000 000 U/j en perfusion veineuse continue pendant 5 à 7 jours, avec un relais possible dès l'apyrexie par l'amoxicilline per os, 50 mg/kg/j ou la pénicilline V, 4 à 6 000 000 U/j pendant 10 jours. Lorsque les pénicillines sont contre-indiquées, il convient de choisir soit un macrolide, soit une synergistine, 50 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours. Devant une hypodermite des membres inférieurs succédant à une plaie ou une ulcération cutanée suppurée, lorsque l'association staphylocoque doré-streptocoque du groupe A ne peut être exclue, une pénicilline M ou une synergistine sera préférée à la pénicilline G. Le traitement anticoagulant n'est justifié qu'en cas de phlébite associée.

L'érysipèle récidivant nécessite une antibiothérapie à chaque poussée. Il convient surtout de traiter tout facteur favorisant : ulcère, plaie cutanée chronique ou récidivante, stase veineuse ou lymphatique des membres inférieurs, foyer streptococcique chronique oto-rhino-laryngologique (ORL) ou dentaire... Une antibiothérapie préventive peut être proposée sous forme d'une injection de benzathine benzylpénicilline 2 400 000 UI par voie intramusculaire tous les 21 jours, ou de la prise de pénicilline V, 2 000 000 U/j ou de roxithromycine, 300 mg/j.

Impétigo streptococcique

C'est une pyodermite aiguë superficielle, fréquente chez l'enfant d'âge scolaire, contagieuse, en particulier dans les collectivités. Elle se traduit par des vésicules qui s'ulcèrent rapidement, puis se recouvrent d'une croûte épaisse dite mellicérique. Ces lésions siègent, le plus souvent, autour du nez et de la bouche ou sur le cuir chevelu où elles peuvent revêtir l'aspect de placards circinés ou arrondis, ou encore au niveau des extrémités. L'état général est bien conservé. Le traitement comporte des soins locaux (badigeonnage avec un antiseptique ou application de compresses imbibées d'un liquide ou de pommade antiseptique pour faire tomber les croûtes) et une antibiothérapie générale : pénicilline V (50 000 à 100 000 U/kg/j), amoxicilline (50 mg/kg/j) ou macrolide (50 mg/kg/j) pendant 10 jours. Il est essentiel d'y associer certaines mesures d'hygiène : douche quotidienne, lavage fréquent des mains, respect des lésions cutanées, linge de toilette de l'enfant infecté lavé à part. L'enfant doit être isolé et sa réadmission scolaire est subordonnée à la présentation d'un certificat médical attestant qu'il a été soumis à une thérapeutique appropriée.

Les streptocoques du groupe A peuvent aussi être responsables de l'impétiginisation de certaines dermatoses telles que l'eczéma, la gale, la varicelle…

En l'absence de traitement, l'impétigo peut évoluer vers des complications locales (adénite suppurée …) ou générales (bactériémie, glomérulonéphrite poststreptococcique).

L'impétigo staphylococcique revêt le plus souvent l'aspect de bulles à contenu purulent. Mais *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*

peuvent être associés et justifier une antibiothérapie dirigée contre les deux espèces bactériennes (oxacilline, synergistine).

Syndromes poststreptococciques

Ils représentent des complications secondaires non suppurées d'une infection à *Streptococcus pyogenes*. Ce sont le RAA, la GNA et l'érythème noueux poststreptococciques.

Les lésions des syndromes poststreptococciques sont de type inflammatoire. Le streptocoque intervient indirectement dans leur genèse, par des mécanismes immunologiques liés à des communautés antigéniques entre certains composants streptococciques et les tissus intéressés. Le foyer infectieux responsable est uniquement pharyngé pour le RAA, pharyngé ou parfois cutané ou même dentaire pour la GNA. Le syndrome poststreptococcique débute habituellement 15 à 20 jours après l'infection initiale.

Rhumatisme articulaire aigu

Si le RAA a presque complètement disparu dans les pays industrialisés, la maladie reste endémique dans toute la zone intertropicale et dans les pays en voie de développement. Récemment, dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord, des cas groupés de RAA ont été observés, associés à certains sérotypes (streptocoques M1, 3, 5, 6, 18). Le foyer streptococcique initial semblerait avoir été méconnu et non traité.

Le RAA est plus fréquent chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent que chez l'adulte.

Les manifestations articulaires intéressent les grosses articulations, sous la forme d'une polyarthrite aiguë migratrice ; l'inflammation aiguë ne dure que quelques jours, disparaissant sans séquelle, mais d'autres localisations surviennent alors sans systématisation. Il est plus rare qu'il s'agisse d'une oligoarthrite inflammatoire. Les symptômes se limitent parfois à des arthralgies. La durée de la poussée de RAA non traitée est d'environ 1 mois.

Les manifestations cardiaques dominent le pronostic immédiat et à long terme, par le risque de séquelles valvulaires. Elles sont d'autant plus fréquentes que le sujet est plus jeune. Il peut s'agir de l'atteinte des trois tuniques ou de lésions limitées à l'une d'entre elles :

– l'endocardite se traduit au début par l'apparition d'un souffle d'insuffisance, plus souvent mitral qu'aortique, dont l'organicité est affirmée par l'échographie cardiaque ;

– la myocardite est révélée par la survenue de signes d'insuffisance cardiaque, avec assourdissement des bruits du cœur et galop. Les troubles du rythme, de la repolarisation et/ou de la conduction sont fréquents : allongement de l'espace PR, bloc auriculoventriculaire complet ou incomplet, périodes de Luciani-Wenckebach ;

– la péricardite, plus rare, est suspectée devant des précordialgies, un frottement péricardique, une augmentation de volume du cœur ou des troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme (ECG). Elle est confirmée par l'échographie.

Aux manifestations cardiaques peuvent s'associer :

– des **signes cutanés :** nodosités de Meynet, érythème marginé sous forme de macules non prurigineuses siégeant sur le tronc ou sur les membres, disparaissant en quelques heures ;

– des **manifestations neurologiques :** chorée de Sydenham, généralement tardive et se révélant par des mouvements involontaires, désordonnés, bilatéraux des membres.

La fièvre est habituelle, d'intensité variable, cédant sous anti-inflammatoires. Elle s'associe à une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et à un syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm à la première heure).

En pratique, on distingue les syndromes poststreptococciques majeurs (polyarthrite aiguë, manifestations cardiaques, chorée) et les syndromes poststreptococciques mineurs, beaucoup plus fréquents, tels que la survenue de polyarthralgies fébriles, de troubles du rythme ou de la conduction, ou encore la persistance d'un syndrome inflammatoire au décours d'une angine streptococcique ou d'une scarlatine non traitée.

Dans tous les cas, l'élévation significative du titre des anticorps antistreptococciques vient confirmer le diagnostic. La présence de streptocoques du groupe A au prélèvement de gorge constitue un argument supplémentaire.

En l'absence de traitement, les complications cardiaques (myocardite, pancardite) dominent le pronostic immédiat. Ultérieurement, le risque majeur est celui des rechutes liées à des réinfections streptococciques généralement pharyngées. Enfin, les séquelles valvulaires de l'endocardite rhumatismale exposent le patient à la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une endocardite bactérienne.

Outre le repos au lit pendant plusieurs semaines, le traitement du syndrome poststreptococcique majeur repose sur la corticothérapie, à la dose initiale de 2 mg/kg/j, sans dépasser 80 mg/j, qui sera réduite progressivement en 8 à 10 semaines en fonction de la clinique et de la régression du syndrome inflammatoire. On y associe la prise quotidienne de pénicilline V à la posologie de 1 à 2 000 000 d'U/j, pendant 10 jours, afin de stériliser un éventuel foyer pharyngé. Le syndrome poststreptococcique mineur, plus fréquent chez l'adulte, est traité par les salicylés (acide acétylsalicylique : 50 mg/kg/j), associés à la pénicilline V.

Ultérieurement, une antibiothérapie préventive est instituée afin de prévenir une rechute du RAA consécutive à une angine. On utilise soit la benzathine benzylpénicilline (une injection toutes les 3 semaines), soit la pénicilline V ou un macrolide en prise quotidienne. Cette antibioprophylaxie est poursuivie classiquement pendant 5 ans en cas de forme majeure et moins longtemps dans les formes mineures.

Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique

Seules certaines souches sont néphritogènes. La GNA survient 10 à 20 jours après une infection streptococcique pharyngée ou cutanée. Il est rare que le tableau clinique soit très aigu : fièvre, douleurs abdominales, pâleur, oligurie, œdèmes d'abord palpébraux puis des membres inférieurs, parfois hypertension artérielle modérée. Le tableau clinique est souvent beaucoup plus discret, marqué par un état subfébrile et une prise de poids rapide.

Les examens biologiques mettent en évidence une hématurie microscopique, une protéinurie modérée, une élévation de l'urée et de la créatininémie et une baisse de la natriurèse. Il est fréquent d'observer une diminution du complément total et plus précisément de la fraction C3.

Le diagnostic de GNA poststreptococcique repose sur les antécédents récents d'infection streptococcique ORL ou cutanée et l'élévation secondaire des anticorps antistreptococciques.

Un repos strict au lit, associé à un régime désodé de courte durée, sous surveillance du poids, de la diurèse, de la protéinurie, est indiqué. Le rôle de l'antibiothérapie se limite à l'éradication du foyer streptococcique.

Les formes les plus graves peuvent justifier la prescription d'un diurétique, d'un traitement antihypertenseur ou faire entreprendre une dialyse.

Le pronostic de la GNA poststreptococcique est généralement favorable en quelques mois, sans séquelles. Si une surveillance clinique et biologique régulière du patient s'impose, la prescription d'une antibiothérapie préventive, semblable à celle du RAA, n'est pas justifiée.

Érythème noueux poststreptococcique

Il réalise un tableau de dermohypodermite aiguë nodulaire, sous forme de nouures inflammatoires, fermes, sensibles, évoluant par poussées successives, qui siègent sur la face d'extension des membres et sont fréquemment associées à des arthralgies. Elles régressent spontanément en 10 à 15 jours.

Le diagnostic d'érythème noueux poststreptococcique repose sur des antécédents récents d'angine, l'élévation des ASLO et des autres enzymes streptococciques, et fait discuter les autres étiologies de l'érythème noueux. La persistance du foyer ORL initial peut être à l'origine de récidives, plus fréquentes qu'avec les autres causes d'érythème noueux. Le traitement associe la prescription d'un antibiotique (pénicilline ou macrolide) destiné à stériliser le foyer infectieux responsable. En présence d'un érythème noueux suspect d'être streptococcique, il importe de rechercher un foyer muqueux (ORL ou dentaire) en particulier chez l'adulte, et de le traiter.

Infections graves à streptocoques du groupe A [3]

Elles comprennent des bactériémies et des infections localisées mais rapidement extensives telles que les cellulites qui peuvent se compliquer du syndrome de choc toxique avec défaillance de plusieurs fonctions vitales. En dépit des traitements (antibiothérapie, chirurgie, réanimation), le décès du patient survient encore dans 25 à 30 % des cas.

Épidémiologie

Les souches de sérotypes M1 et M3, avec présence d'une capsule, semblent le plus fréquemment responsables des syndromes de choc toxique et des infections streptococciques graves, tant aux États-Unis qu'en Europe. De plus, 90 % des souches associées à un syndrome de choc expriment le gène de l'exotoxine de type A ou plus rarement de type C (exotoxine pyrogène *Spe A* et *Spe C*) dont les gènes sont codés par des bactériophages, qui lysogénisent les souches streptococciques. Ces toxines se comportent comme des superantigènes qui stimulent les lymphocytes T et peuvent induire ainsi la production de lymphokines de l'inflammation, notamment d'interleukine (IL) 1, IL6 et de *tumor necrosis factor* α (TNFα). Toutefois, certaines souches isolées au cours de chocs toxiques ne possèdent ni le gène *Spe A*, ni le gène *Spe C* mais le gène *Spe B ;* ce gène de la toxine *Spe B* intervient dans la synthèse de l'IL1-bêta, qui va induire l'état de choc. L'exotoxine F (*Spe F*) est également un superantigène susceptible de jouer un rôle dans le déterminisme de ce choc. La streptolysine O, inductrice de TNFα et d'IL1β, contribuerait aussi aux lésions tissulaires. Enfin, certains facteurs liés à l'hôte sont aussi impliqués dans le déterminisme des formes graves, plus fréquentes chez les sujets âgés ou atteints de déficiences immunitaires. L'absence d'anticorps anti-M1 ou anti-M3 faciliterait la diffusion bactériémique et l'invasion des tissus, à l'origine du syndrome de choc toxique.

Clinique et traitement

Fasciites nécrosantes

Encore appelées cellulites nécrosantes streptococciques ou gangrènes streptococciques, elles ont une incubation courte (1 à 4 jours) et succèdent à une lésion cutanée, souvent minime (plaie, dermatose, brûlure, piqûre d'insecte…), parfois d'origine infectieuse (varicelle…). Après un début banal par un placard d'allure érysipélatoïde autour de la porte d'entrée, un œdème des parties molles se développe, la peau devient érythémateuse, cartonnée et se couvre de lésions purpuriques et nécrotiques ainsi que de bulles à contenu sérosanglant. Ce placard inflammatoire, qui intéresse à la fois les plans cutanés et les fascias, s'étend rapidement tandis que l'état général du malade s'altère. Plusieurs espèces bactériennes sont souvent en cause, à côté des streptocoques A : staphylocoques pathogènes, anaérobies. Les hémocultures isolent le streptocoque chez environ la moitié des patients. Un tel tableau implique à la fois un débridement et un drainage chirurgical, ainsi qu'une antibiothérapie. En l'absence d'intervention, l'évolution se ferait vers la gangrène cutanée, le développement de fusées purulentes le long des fascias et l'apparition de signes généraux graves (choc, défaillances viscérales…). En dépit du traitement, le taux de mortalité reste élevé, de l'ordre de 30 %.

Pyomyosites streptococciques [4]

Le streptocoque du groupe A est à l'origine de 1 à 4 % des pyomyosites. Succédant à une porte d'entrée cutanée, les premiers symptômes sont plus progressifs qu'au cours des cellulites. Après une incubation de 1 à 3 semaines, la maladie débute par une fièvre associée à des douleurs musculaires localisées. En quelques jours, le muscle augmente de volume tandis qu'un œdème dur et ligneux se développe en regard. L'échographie confirme le diagnostic de myosite aiguë suppurée. Le traitement associe une antibiothérapie générale, la ponction évacuatrice et/ou le drainage chirurgical de la collection suppurée. En l'absence de traitement, les signes locaux, marqués par des douleurs de plus en plus vives, vont s'accentuer avec une fréquence élevée de bactériémie et de signes généraux graves : choc, coma. Seule la précocité du traitement (antibiothérapie, chirurgie) peut ainsi atténuer la gravité du pronostic. Qu'il s'agisse des fasciites ou des pyomyosites, un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est susceptible de masquer les premiers symptômes d'atteinte des parties molles et de faciliter le développement de lésions tissulaires.

Syndrome de choc toxique streptococcique [5, 6]

Il associe un état de choc et au moins deux des syndromes suivants : syndrome de détresse respiratoire, érythème et nécrose des parties molles, insuffisance rénale, troubles de l'hémostase. Il s'observe à tous les âges mais en particulier chez l'adulte, sans facteur de risque particulier. Dans 80 % des cas, il succède à une infection des parties molles évoluant le plus souvent vers une fasciite nécrosante ou une pyomyosite. Le choc est associé à un état infectieux grave et à des signes viscéraux : insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire, collapsus vasculaire. Diverses localisations de l'infection à streptocoque A peuvent se développer, périhépatite, endophtalmie, péritonite, etc. Les hémocultures sont positives dans 60 % des cas. Un tel syndrome de choc toxique peut survenir, exceptionnellement, au cours d'une scarlatine ou d'une angine. Le traitement associe une antibiothérapie antistreptococcique, telle qu'une pénicilline ou la clindamycine, la prise en charge de diverses défaillances viscérales en unité de soins intensifs, et parfois une intervention chirurgicale de drainage, en cas de fasciite nécrosante, de pyomyosite ou d'une localisation suppurée profonde. En dépit de ces traitements, le pronostic reste grave (35 à 45 % de mortalité). D'autres thérapeutiques ont été préconisées sans avoir fait l'objet d'études contrôlées : immunoglobulines, échanges plasmatiques, antagonistes du TNFα et de l'IL1.

Bactériémies à streptocoques

À côté des streptocoques du groupe A, d'autres espèces peuvent être à l'origine de bactériémies : streptocoques C et G avec une porte d'entrée le plus souvent cutanée ; streptocoques B, responsables de bactériémies secondaires à une infection urogénitale et/ou du postpartum ; streptocoques D, à porte d'entrée digestive, biliaire ou urinaire. Une bactériémie à streptocoques D, à entérocoques ou à streptocoques non groupables impose la recherche d'une endocardite. La porte d'entrée est alors soit oropharyngée ou dentaire, soit digestive.

Les bactériémies à streptocoques des groupes A, C et G succèdent le plus souvent à une porte d'entrée cutanée, parfois pharyngée. La dissémination peut s'effectuer à partir d'une thrombophlébite, plus rarement d'une lymphangite infectée. Ces bactériémies se caractérisent par un tableau aigu fébrile avec température élevée, frissons, altération de l'état général et splénomégalie.

Certaines manifestations peuvent faire évoquer l'étiologie streptococcique :

– **manifestations cutanées :** exanthème scarlatiniforme, placards érysipélatoïdes, vésicules ou pustules cutanées, purpura pétéchial, nouures hypodermiques ;

– **signes articulaires :** arthralgies, arthrite sérofibrineuse ou purulente ;

– **phlébite** : elle siège le plus souvent aux membres inférieurs, d'évolution parfois prolongée ou récidivante (septicémie veineuse subaiguë de Vaquez).

Les hémocultures isolent facilement la souche de streptocoques responsable. En l'absence d'antibiothérapie, des localisations tissulaires peuvent s'observer : pleuropulmonaires, hépatiques, plus rarement ostéoarticulaires, musculaires ou péritonéales. Une septicémie à streptocoques du groupe A peut être associée à une fasciite nécrosante ou à une pyomyosite. Le diabète, la corticothérapie, les syndromes myéloprolifératifs représentent des facteurs favorisants.

Le traitement des streptococcémies repose sur les perfusions intraveineuses de pénicilline G : 500 000 U/kg/j sans dépasser 30 000 000 U/j chez l'adulte pendant 20 à 30 jours pour les septicémies à streptocoques A, C et G. Vis-à-vis des autres groupes streptococciques ou des streptocoques non groupables, une association pénicilline G, ou amoxicilline + aminoside est indispensable. Pour les patients sensibilisés aux bêtalactamines, on aura recours soit à un glycopeptide, soit à la clindamycine, la fosfomycine ou la rifampicine, associée à un aminoglycoside.

Si le pronostic des bactériémies à streptocoques est généralement favorable sous antibiothérapie, il convient de ne pas méconnaître une localisation suppurée qui justifierait un drainage chirurgical. Chez les splénectomisés, on observe des formes fulminantes rapidement mortelles.

Conclusion

En dépit de leur sensibilité conservée aux antibactériens, les streptocoques, en particulier *Streptococcus pyogenes*, sont susceptibles d'induire des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital. Il importe d'en poser rapidement le diagnostic sur les symptômes cliniques, afin d'entreprendre les traitements qu'elles requièrent : antibiothérapie, mesures de réanimation, geste chirurgical éventuel.

Jacques Frottier : Professeur des Universités, chef du service des maladies infectieuses et tropicales, pavillon A Lemierre, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Frottier. Infections dues aux streptocoques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1040, 1999, 4 p

Références

[1] Anonyme. Maladies infectieuses. Infections à streptocoques et entérocoques. (E. Pilly) Associations des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale. Montmorency : 2M2, 1997 : 250-252

[2] Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 240-245

[3] Bouvet A. Infections sévères dues à *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A. *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 803-808

[4] Hansmann Y, Christmann D. Les pyomyosites à streptocoque du groupe A. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 110-112

[5] Mofredi A. Le syndrome de choc toxique streptococcique. *Sem Hôp Paris* 1995 ; 71 : 978-986

[6] Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995 ; 1 : 69-78

Infections virales de l'enfant

P Bégué

Les infections virales de l'enfant, sous leurs formes éruptives notamment, demeurent un chapitre essentiel dans la pathologie infectieuse pédiatrique, en dépit de la régression de certaines d'entre elles grâce à la mise en place de programmes vaccinaux efficaces.
C'est peut-être d'ailleurs cette diminution qui justifie aujourd'hui pour le praticien une bonne connaissance des divers aspects de leur présentation et des moyens essentiels de leur diagnostic.

© Elsevier, Paris.

Rougeole

La rougeole est due à un *Paramyxovirus* isolé en 1954 par Enders. Elle a été longtemps, avant la vaccination, la plus fréquente des maladies éruptives et la plus grave. Elle demeure, dans quelques pays du tiers monde, une cause importante de mortalité.

Clinique

La rougeole se déroule toujours selon une séquence clinique caractéristique, ce qui permet de la différencier des autres éruptions morbilliformes. Sa fréquence ayant beaucoup décrû, beaucoup de jeunes médecins n'en ont vu que très peu ou jamais, ce qui nécessite de bien garder en mémoire les différents stades.

L'incubation dure 10 jours et est muette entre le contage et les premiers signes.

La période d'invasion dure 3 à 4 jours.

Syndrome infectieux

Il comporte :
- une fièvre progressive, qui va s'élever à 40 °C ;
- une asthénie, un malaise ;
- une anorexie, particulièrement gênante chez le nourrisson.

Catarrhe indispensable au diagnostic

La conjonctivite sécrétante confère au visage un aspect « pleurnichard » avec yeux bouffis et œdème palpébral.

Le catarrhe respiratoire comporte :
- une rhinorrhée claire puis purulente ;
- une toux sèche et pénible qui traduit le catarrhe trachéobronchique. Des râles bronchiques sont entendus dès ce stade.

La diarrhée, plus fréquente qu'on ne le décrit, est d'origine virale (catarrhe digestif).

Énanthème résumé par le signe de Koplik

Le signe de Koplik s'observe sur une muqueuse buccale et pharyngée très inflammatoire. Il est formé de petites taches, blanc-bleuâtre, de la taille d'une tête d'épingle, en règle peu nombreuses (10 à 20), mais parfois étendues. Il siège dans le sillon gingivojugal d'abord, puis sur la face interne d'une ou des deux joues, en regard des molaires.

Ce signe très précieux est fugace et s'efface dès le début de l'éruption. Il est parfois très étendu dans les formes très intenses, en milieu tropical en particulier. Il faut le distinguer du muguet, des grumeaux de lait et des pseudo-Koplik de certaines adénoviroses.

Période d'état : phase éruptive

Éruption

Elle commence à la fin du catarrhe, au quatrième jour de la maladie, soit 14 jours après le contage.

Elle est faite de maculopapules rouges, parfois nombreuses, mais non confluantes et laissant des intervalles de peau saine.

Elle évolue sur 3 jours **de la tête vers les pieds :** elle débute derrière les oreilles, s'étend au visage le premier jour, au thorax et aux membres supérieurs le deuxième jour, et au tronc et aux membres inférieurs le troisième jour.

Cet exanthème régresse dans le même ordre, prenant une teinte cuivrée et disparaissant en 1 semaine, laissant une fine desquamation bien visible sur la peau noire.

La fièvre diminue progressivement dès le deuxième jour de l'éruption, pour disparaître en 7 jours.

L'état général reste médiocre pendant l'éruption.

La toux persiste et devient grasse. Des râles bronchiques sont fréquents.

La radiographie montrerait, à ce stade, un épaississement péribronchique, des hiles prolongés d'une image réticulée en « ailes de papillon » : c'est le poumon rougeoleux qui fait le lit des surinfections bactériennes redoutables.

La rougeole est une maladie longue, asthéniante, cause d'un amaigrissement fréquent en dehors de toute complication, avec une convalescence de quelques jours.

Diagnostic

La rougeole se reconnaît cliniquement. Cependant, surtout dans les pays où elle est devenue rare, on peut discuter les différents syndromes explicités ci-après.

Éruptions morbilliformes d'origine infectieuse

Adénoviroses, *Entérovirus*, mononucléose infectieuse, mais toujours avec des repères qui manquent :

© Elsevier, Paris

– absence de toux ;
– absence de période invasive catarrhale ;
– éruption d'une seule tenue en 24 heures.

L'absence de ces repères devrait faire immédiatement réfuter le diagnostic de rougeole.

La rubéole et la scarlatine sont très différentes, dénuées de phase catarrhale.

Éruptions allergiques ou toxidermies

Elles sont provoquées par les antibiotiques (pénicillines) administrés pour une virose respiratoire.

Syndrome de Kawasaki

Il représente, aux États-Unis, le premier diagnostic différentiel de la rougeole, en voie de disparition donc peu connue là-bas.

Dans les pays où la rougeole est très rare et doit être déclarée, tels que les États-Unis, la Grande-Bretagne et les pays scandinaves, le diagnostic sérologique est nécessaire. Il est envisagé en France dans les régions où la rougeole est en voie d'élimination.

Complications

Elles justifient l'instauration de la vaccination et sont de degrés variables dans les pays en voie de développement et les pays industrialisés.

Surinfections bactériennes respiratoires survenant en fin d'éruption

La rougeole est une maladie déprimant l'immunité cellulaire. Elle expose donc à des surinfections bactériennes fréquentes, essentiellement respiratoires, dues principalement au pneumocoque, à *Haemophilus influenzae* et au staphylocoque. Il faut en tenir compte pour le choix de l'antibiothérapie.

■ *Bronchopneumonies*

Elles sont très fréquentes et la première cause de mortalité dans les pays en voie de développement. Elles ont bénéficié largement des antibiotiques, bien avant la vaccination.

■ *Laryngites tardives*

– Mortalité : 30 %.

■ *Otites moyennes avec mastoïdite*

Complications dues au virus de la rougeole

– La laryngite striduleuse en fin de période invasive est bénigne.

– Les encéphalites sont de deux sortes : aiguës précoces ou sclérosantes subaiguës.

■ *Encéphalites aiguës précoces*

Leur fréquence est de 1/1 000 (estimation classique), mais on estimait qu'en France, avant la vaccination, 40 à 50 cas survenaient chaque année. Ce sont des leucoencéphalites dues à des lésions démyélinisantes de la substance blanche.

Cliniquement, ces méningoencéphalites :

– surviennent du troisième au septième jour de l'éruption ;
– sont précédées d'une reprise de la fièvre ;
– associent coma, convulsions ou état de mal convulsif, réaction méningée, et parfois signes cérébelleux, myélite ou atteinte rétinienne.

Les troubles de la conscience cèdent en quelques jours (mais peuvent se prolonger quelques semaines). La mortalité est de 10 à 15 %, les séquelles de 30 % à type d'épilepsie, de troubles psychomoteurs et de cécité.

■ *Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) ou encéphalite de Van Bogaert (1945)*

Cette encéphalite dégénérative est due à la persistance du virus sous forme défective incomplète dans le système nerveux central. Elle survient en moyenne 8 ans après la rougeole (entre 1 et 18 ans), surtout après des rougeoles survenues chez des nourrissons (données françaises).

Cette encéphalite survient donc généralement chez de grands enfants scolarisés et débute par des troubles du comportement. Rapidement, apparaissent des myoclonies, des hypercinésies, des chutes précoces et un tracé de l'électro-encéphalogramme évocateur.

Puis une détérioration psychique s'installe, précédant une dégradation générale : sujet grabataire, hypertonique. L'évolution se fait vers la mort en 1 à 2 ans. La survie est exceptionnelle, mais laisse un état de démence et de dépendance complète.

Avant la vaccination, on dénombrait en France une vingtaine de cas chaque année. Grâce à la vaccination, le nombre des PESS s'est nettement infléchi, avec trois cas seulement en 1993. La décroissance, constatée dès 1976 aux États-Unis, a authentifié le rôle direct du virus de la rougeole dans la PESS.

Traitement

La rougeole doit être traitée surtout de façon symptomatique :

– l'hydratation régulière par des boissons abondantes est importante ;

– les antipyrétiques usuels, aspirine ou paracétamol, sont nécessaires à la période d'invasion ;

– les collyres antiseptiques sont utiles pour la conjonctivite afin d'éviter la surinfection ;

– les sédatifs de la toux sont déconseillés.

L'antibiothérapie n'est pas prescrite à titre systématique. Elle est recommandée chez le nourrisson pour prévenir les surinfections respiratoires fréquentes à cet âge, en recourant aux bêtalactamines ou aux macrolides.

En cas de complications bactériennes, l'antibiothérapie repose sur le même choix : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines orales ou parentérales, macrolides.

Traitement préventif

L'isolement est nécessaire, à la chambre, pendant toute la durée de l'éruption.

En cas de contage connu et précis chez un enfant qui n'a jamais eu ni rougeole, ni vaccin, on peut éviter la rougeole en vaccinant dans les 72 heures qui suivent le contage.

Cependant, en collectivité ou en milieu scolaire, il est difficile d'être sûr de la date du « premier contact », et cette mesure de vaccination se solde par des échecs liés à un contage plus ancien, mal repéré.

Chez le nourrisson, la séroprévention n'a plus cours, faute d'immunoglobulines spécifiques, retirées du commerce.

Vaccination

Vaccin

Le vaccin antirougeoleux est un vaccin vivant, dérivé de la souche initiale Edmonston.

Le vaccin isolé (Rouvax®) ainsi que celui associé au vaccin de la rubéole (Rudi-Rouvax®) sont de la souche Schwarz.

Dans le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole (ROR Vax®) la souche est une souche Edmonston, actuellement utilisée aux États-Unis et dans toute l'Europe.

Le vaccin est injecté par voie sous-cutanée. Il peut provoquer des réactions entre le cinquième et le douzième jour après la vaccination, en règle minimes : fièvre dans 5 à 15 % des cas, rarement au-delà de 39 °C et durant 24 à 48 heures, *rash* morbilliforme discret et bref, signes rhinopharyngés. En règle, ce vaccin est très bien toléré.

Calendrier vaccinal et doses de vaccin

■ *Évolution de la vaccination en France*

En 1983, la vaccination a été promue en France avant l'âge de 2 ans, mais la couverture vaccinale n'était que de 40 % en 1987 chez les nourrissons de 24 mois.

L'objectif est d'obtenir une couverture de 95 % pour parvenir à arrêter la circulation du virus rougeoleux. En 1995, l'Organisation mondiale de la santé a fixé deux buts :

– pas de décès pour la rougeole en l'an 2000 ;
– incidence inférieure à 1/100 000 habitants.

Depuis 1990, des campagnes vaccinales ont eu lieu chaque année en France : elles recommandaient de vacciner tous les nourrissons entre 12 et 15 mois et de rattraper les enfants non vaccinés à 6 ans.

■ *Résultat incomplet*

À partir de 1994, la couverture des nourrissons stagne à 80 % (82 % en 1996) et il existe une hétérogénéité régionale de la couverture : près de 95 % dans la région parisienne (par exemple) et moins de 70 % dans certains départements du Sud de la France.

■ *Menace de modification de l'épidémiologie*

Cette insuffisance de couverture laisse persister des foyers de rougeole et le virus circule : le réseau national de surveillance des médecins « sentinelles » constate une nette diminution des cas qui sont passés de 400 000 à 600 000 cas avant la vaccination à 40 000 cas en 1994 ; mais en 1996 ce chiffre remonte à 60 000 cas [6].

Trois populations d'enfants coexistent : ceux qui ont eu la rougeole, ceux qui sont vaccinés, ceux qui ne sont pas vaccinés et n'ont pas eu la rougeole.

Aujourd'hui, l'âge des cas de rougeole vieillit : 30 à 40 % ont plus de 10 ans et les cas d'adolescents sont de plus en plus fréquents. Une seconde dose a donc été instaurée en 1996.

■ *Stratégie révisée en 1997*

Une étude de modélisation mathématique française prévoit la survenue d'une épidémie proche pouvant atteindre 150 000 enfants, dont de nombreux adolescents [7].

La meilleure stratégie pour interrompre la circulation du virus est de faire la seconde dose de vaccin avant 6 ans, ce qui est maintenant recommandé dans le calendrier vaccinal 1998. Il faut continuer à améliorer la couverture vaccinale de la première dose entre 12 et 15 mois.

■ *Seconde dose de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole*

Ce n'est pas un rappel. À la première dose, 5 à 7 % des nourrissons vaccinés ne font pas d'anticorps et ne sont pas protégés. Un simple calcul montre que si 80 % des 750 000 enfants sont vaccinés :

– 20 % ne sont pas vaccinés (150 000 enfants) ;

– 7 % n'ont pas d'anticorps (30 000 à 40 000 enfants ne sont pas protégés).

En 10 ans, environ 1 500 000 enfants n'ont pas été vaccinés et 300 000 à 400 000 vaccinés ne sont pas protégés.

La seconde dose est suivie d'une réponse en anticorps chez 90 % de ceux qui n'ont pas répondu à la première dose.

Cette seconde dose, proposée chez les non vaccinés, sera peut-être acceptée par les parents et par les médecins.

L'effet rappel est très variable et peu important pour la vaccination rougeole.

Rougeole de l'adolescent et de l'adulte

Elle est grave. L'expérience anglo-saxonne, en particulier lors des épidémies américaines de 1987 et 1988, a enseigné que les formes de rougeole observées à l'âge de l'adolescence comportaient de nombreuses formes pulmonaires sévères à type de pneumonie interstitielle, causes de désaturation et nécessitant une hospitalisation.

La Grande-Bretagne, qui a observé ces cas également lors d'une épidémie en 1994, a instauré, dès 1995, une campagne massive de revaccination des enfants de 5 à 15 ans, puis une seconde dose entre 3 et 6 ans : en 1997, ce pays compte à peine quelques dizaines de cas.

Conclusion
La vaccination contre la rougeole est efficace mais elle nécessite une couverture vaccinale très élevée pour arrêter la circulation du virus et ne pas laisser s'accumuler des sujets réceptifs, de plus en plus âgés et de plus en plus nombreux. La surveillance de la stratégie par modélisation est exemplaire de la nécessité d'ajuster régulièrement la politique vaccinale tant que la couverture idéale n'est pas atteinte. Il serait grave que le bénéfice de cette vaccination (plusieurs dizaines d'encéphalites aiguës et de PESS évitées chaque année) soit remis en cause par une modification dangereuse de la pathologie.

RUBÉOLE

La rubéole est une maladie bénigne que contractent la majorité des enfants, mais elle est grave si elle atteint une femme enceinte séronégative et réceptive en début de grossesse, en raison du risque élevé de développer une embryofœtopathie ou rubéole congénitale.

Rubéole : maladie éruptive bénigne

Éruption

C'est un exanthème maculeux assez pâle, s'étendant en 24 heures au visage, au cou, au tronc, puis aux membres. Il peut devenir scarlatiniforme et disparaît en 3 jours, sans desquamation. L'exanthème est peu fébrile et s'accompagne d'adénopathies cervicales occipitales sensibles caractéristiques.

La rubéole est rarement bruyante chez l'adolescent et l'adulte : fièvre élevée, éruption intense scarlatiniforme.

Complications

Elles sont rares :

– arthrites isolées ou polyarthrites, surtout chez l'adulte, régressives en 15 jours ;

– purpura thrombopénique d'origine immunologique 1 semaine après l'éruption, qui en règle guérit sans complication ;

– encéphalites exceptionnelles mais graves.

Rubéole congénitale

Elle a été bien décrite en 1941 par Gregg et est due à l'infection de l'embryon ou du fœtus par le virus de la rubéole lorsqu'une mère n'a pas d'anticorps protecteurs.

Risque d'infection fœtale

Il est de 90 % pendant les 8 à 10 premières semaines et décroît à 25 % durant le deuxième trimestre. Il remonte à 60 %, puis à 100 % pendant le troisième trimestre : c'est le risque infectieux. Il faut bien distinguer le risque infectieux du risque malformatif. En effet, 90 % des enfants infectés les premiers mois ont un risque d'atteinte malformative portant sur plusieurs organes. Ce risque est de 30 % de la neuvième à la douzième semaine. Les cardiopathies sont possibles jusqu'à la douzième semaine, les lésions cérébrales et auditives jusqu'à la dix-huitième semaine.

Malformations

Elles sont souvent multiples, associées entre elles.

■ *Malformations cardiaques*

Ce sont, par ordre de fréquence : le canal artériel, la sténose de l'artère pulmonaire, la sténose pulmonaire orificielle, la sténose aortique, la communication interventriculaire et la tétralogie de Fallot.

■ *Malformations oculaires*

Surtout cataracte congénitale, parfois glaucome.

■ *Surdité de perception isolée*

Elle est due à l'atteinte de la cochlée ou de l'organe de Corti.

■ *Atteinte du système nerveux central*

Elle est très grave par ses séquelles : microcéphalie et retard psychomoteur.

Infection rubéolique néonatale

C'est une fœtopathie associant un purpura thrombopénique, une hépatomégalie avec ictère inconstant et atteinte biologique cellulaire discrète, une splénomégalie, une encéphalite lors des formes graves. Les lésions osseuses (bandes claires métaphysaires à la radiographie), les éruptions et une myocardite sont plus rares.

Plus de 50 % des nouveau-nés ont un retard de croissance intra-utérin. Le virus persiste très longtemps, en particulier dans le cristallin. Cette persistance explique qu'un nouveau-né peut associer des lésions d'embryopathie avec un tableau infectieux de fœtopathie. Cette maladie très grave est la justification de la vaccination contre la rubéole.

Interruption thérapeutique de grossesse

Elle est proposée lorsque l'on décèle une rubéole avec séroconversion dans les premières semaines de la grossesse.

Diagnostic biologique

L'isolement du virus est trop difficile en routine : le diagnostic est sérologique et repose sur l'identification des anticorps spécifiques IgG et IgM.

Les anticorps IgG sont recherchés par inhibition de l'hémagglutination. Ils apparaissent lors de l'éruption et s'élèvent progressivement. Le diagnostic repose sur deux sérums prélevés à 3 semaines d'intervalle : on doit constater soit une séroconversion (négatif →positif), soit une élévation significative du taux d'anticorps.

Le dosage des IgM, plus coûteux, permet un diagnostic rapide. Il est donc recommandé pour la rubéole congénitale et surtout pour la recherche d'une infection rubéolique aiguë chez une femme enceinte.

Vaccination

Le vaccin de la rubéole est un vaccin vivant. La souche RA 27/3 est seule utilisée depuis 1970. Le vaccin est très efficace, avec une séroconversion supérieure à 95 %. Il peut être isolé (Rudivax®) ou associé au vaccin rougeole et/ou au vaccin oreillons (Rudi-Rouvax®, ROR Vax®). Ce vaccin n'est pas transmissible par voie pharyngée du sujet vacciné à un sujet non protégé. Il est bien toléré et peut donner quelques effets indésirables : un exanthème, des adénopathies au quatorzième jour, des arthralgies chez l'adulte, une thrombopénie [1].

Le potentiel tératogène du vaccin est théorique : une surveillance du Center for Disease Control américain, de 1971 à 1986, a permis de rassembler 1 176 cas de femmes enceintes vaccinées par erreur 3 mois avant à 3 mois après la conception. Tous les enfants sont nés sans aucune manifestation de rubéole congénitale.

Par conséquent, il faut maintenir la précaution de ne vacciner une femme qu'en dehors de toute grossesse et en faisant une contraception de 1 mois avant et 2 mois après le vaccin.

En cas de vaccination rubéolique faite en cours de grossesse et sans contraception, il n'y a cependant aucune raison de pratiquer une interruption de grossesse.

Comme pour la rougeole, la vaccination contre la rubéole doit être renforcée.

On assiste en effet à une remontée des cas de rubéole chez les femmes enceintes depuis le début des années 1990, d'après les données du réseau de surveillance « RenaRub » (RNSP).

Des épidémies de rubéole sont survenues en 1993, 1994 et 1996 chez les appelés du contingent de l'armée française. Parallèlement, les infections rubéoleuses chez la femme enceinte se sont élevées de 29 en 1992 à 78 en 1993. Les rubéoles congénitales ont également subi une légère ascension en 1993. Il est donc essentiel de mieux vacciner contre la rubéole et de profiter de toutes les occasions pour immuniser les femmes séronégatives, particulièrement en post-partum avant leur sortie de maternité.

La seconde injection de vaccin rougeole-oreillons-rubéole avant 6 ans devrait permettre de limiter la circulation du virus rubéoleux, à condition de ne pas oublier les rattrapages des enfants de 11 ans et les femmes en âge de procréer et non vaccinées.

Exanthème subit

Appelé également roséole infantile ou sixième maladie, l'exanthème subit est dû à *Herpèsvirus-6* (HVH-6), identifié en 1986 et rattaché à l'exanthème subit en 1988.

La maladie s'observe chez le nourrisson, l'infection étant pratiquement toujours contractée avant 2 ans dans 90 % des cas : 30 % des infections sont symptomatiques et surviennent surtout entre 7 et 13 mois.

L'incubation est de durée imprécise : 5 à 10 jours. La transmission est salivaire, le réservoir étant situé au niveau des glandes salivaires. Une transmission sanguine serait aussi possible. La virémie survient durant la période d'incubation et disparaît très vite après l'éruption. Le virus peut être isolé dans les 2 à 3 premiers jours de la maladie.

Le virus HVH-7 a été également incriminé comme deuxième agent de certains exanthèmes subits.

Clinique

La succession fièvre-éruption permet le diagnostic.

La **fièvre** apparaît brusquement et atteint 39 à 40 °C, bien tolérée en général. Elle est isolée, sans signes respiratoires et peu ou pas de signes digestifs.

Tableau I. – Durée de la fièvre (3).

2 jours	*4/89*	*5 %*
3 jours	*33/89*	*37 %*
4 jours	*32/89*	*36 %*
5 jours	*16/89*	*8 %*
6 jours	*2/89*	*2 %*
7 jours	*2/89*	*2 %*

Elle dure classiquement 3 jours. Chez un jeune nourrisson, on peut déjà évoquer le diagnostic à ce stade.

L'**éruption** apparaît alors, maculeuse, pâle, rosée, débutant au visage et s'étendant rapidement au tronc et aux membres en quelques heures. La fièvre disparaît brusquement lorsque l'éruption survient, cette succession de fièvre de 3 jours et d'éruption signant le diagnostic.

Formes cliniques

Grâce au sérodiagnostic et à l'isolement du virus, les différents aspects cliniques ont pu être vérifiés et des variantes doivent être connues. Une étude d'Asano, publiée en 1991 et portant sur 89 nourrissons, précise les fréquences [3] données dans le *tableau I*.

L'éruption est :

– rubéoliforme (classique, 45/89 : 51 %) ;

– morbilliforme (papules rouges, 44/89 : 44 %).

Ce même travail retrouve une diarrhée modérée chez plus de 50 % des enfants.

Complications

Elles sont exceptionnelles et le pronostic est excellent.

On peut observer :

– des convulsions (4 %) ;

– une hypertension intracrânienne fréquente, limitée à un bombement de la fontanelle. Le liquide céphalorachidien (LCR) peut montrer une réaction cellulaire à mononucléaires ;

– une invagination intestinale aiguë (1 %).

Diagnostic

Il est clinique. Dans les cas douteux ou atypiques, on dispose d'examens de certitude :

– sérodiagnostic : soit dosage des anticorps IgG grâce à deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle pour déceler l'ascension des anticorps, soit dosage des anticorps IgM qui témoignent d'une infection aiguë ;

– culture virale et PCR (*polymerase chain reaction*) sont possibles pour HVH-6, mais elles sont du domaine de la recherche.

Traitement

Il est limité à la thérapeutique symptomatique de la fièvre et, parfois, à la prévention des convulsions.

Mégalérythème épidémique

Appelé également cinquième maladie, le mégalérythème épidémique est dû au *Parvovirus* humain B19.

Physiopathologie

Le *Parvovirus* B19 est un très petit virus à acide désoxyribonucléique non enveloppé, non cultivable, qui se multiplie principalement dans les cellules souches de la lignée érythropoïétique de la moelle osseuse.

La contamination se fait par voie respiratoire. L'incubation silencieuse s'accompagne d'une virémie durant du cinquième au quinzième jour après le contage. Pendant cette période, le virus se multiplie dans les cellules érythropoïétiques de la moelle où se produit une érythroblastopénie avec une anémie. Elle n'est apparente que chez les sujets atteints d'une anémie hémolytique chronique. En effet, chez ces malades, il existe une érythroblastose très importante faisant le lit d'une multiplication très importante du *Parvovirus*. Elle induit chez eux une érythroblastopénie aiguë transitoire. Une réponse immune, du dix-septième au dix-huitième jour, se traduit par l'expression clinique sous forme d'éruption et d'arthralgies.

Épidémiologie

Le mégalérythème procède par épidémies, surtout en hiver et au printemps (d'où son nom), et atteint surtout les enfants d'âge scolaire, après 5 ans : 40 à 60 % des sujets de 20 ans ont des anticorps anti-*Parvovirus* B19 [5].

Signes cliniques

L'éruption évolue en trois phases :

– l'**érythème bilatéral** et **symétrique** des joues donne un aspect soufflété très évocateur : cette phase, peu fébrile, est brève, de 2 à 5 jours ;

– la seconde phase est un **érythème maculeux** de la face, des membres et du thorax. Parfois, la périphérie de l'éruption est plus intense, conférant un aspect annulaire ou en « carte de géographie » (d'où le nom de mégalérythème). Elle dure de 1 à 3 semaines ;

– la troisième phase est marquée par une **éruption** variant selon la température, les émotions, l'exposition au soleil et pouvant durer plusieurs semaines.

Des aspects atypiques, morbilliformes, papuleux, vésiculeux ou purpuriques (purpura vasculaire ressemblant au purpura rhumatoïde) sont décrits.

Les signes articulaires vont des arthralgies à des arthrites typiques, surtout chez l'adolescent et l'adulte (mains, genoux, poignets). Les arthrites guérissent sans séquelles en quelques semaines.

La fièvre est inconstante, soit à la période de virémie prééruptive, soit à la période immunologique éruptive.

Complications

Érythroblastopénie aiguë

Elle survient avant l'éruption, pendant la virémie, et peut toucher tous les sujets atteints d'anémies hémolytiques chroniques : drépanocytose, thalassémie, sphérocytose héréditaire, déficits en G-6-PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) et en pyruvate-kinase.

L'anémie est importante, souvent entre 4 g et 6 g d'hémoglobine, dépendant du taux initial de

l'anémie à l'état basal. Chez le drépanocytaire, chez qui cette érythroblastopénie est fréquente, l'hémoglobine chute de 7-8 g à 3-4 g, souvent sans signes évidents et rarement avec des signes de défaillance cardiaque. La constatation du taux effondré, en général nul, de réticulocytes, permet très facilement de faire ce diagnostic.

On peut parfois observer une atteinte des autres lignées, avec une leuconeutropénie et une thrombopénie.

L'anémie est brève et se répare spontanément, car la crise réticulocytaire survient entre le cinquième et le dixième jour, au moment où les anticorps apparaissent et permettent l'élimination du virus. Cependant, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie, une transfusion peut être nécessaire.

Hypoplasie médullaire chronique

Elle s'observe chez les sujets immunodéprimés, par immunodépression thérapeutique ou congénitale ou en cas de sida. L'infection persistante à *Parvovirus* B19 est due à une insuffisance de la production d'anticorps. Elle comporte une anémie chronique, souvent avec leucopénie, qui peut être améliorée par l'injection d'immunoglobulines intraveineuses.

Infection fœtale

On a récemment démontré que l'infection maternelle par le *Parvovirus* B19 pouvait conduire à une infection du fœtus, responsable d'une anémie in utero : une anasarque fœtoplacentaire liée à l'anémie du fœtus peut entraîner parfois le décès in utero.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude peut se faire aisément par le sérodiagnostic qui met en évidence des anticorps IgG et IgM.

La recherche directe de l'antigène viral se fait aussi par la PCR dans le sérum, mais reste limitée à quelques laboratoires.

Infections à virus varicelle-zona

Varicelle

La varicelle correspond à la primo-infection par le virus varicelle-zona (VZV) qui est un *Herpèsvirus*.

Transmission

Elle est très contagieuse 2 jours avant et 6 jours après l'éruption. L'incubation est de 14 jours. Il y a deux virémies successives, la seconde dans les 5 derniers jours de l'incubation.

Elle se transmet :

– par voie cutanée à partir des vésicules très contagieuses ;

– par voie aérienne jusqu'à 5 m de distance ;

– peut-être par la voie pharyngée.

Le taux d'attaque dans une famille est de 80 %.

La transmission placentaire mère-enfant peut être responsable de fœtopathies et de varicelle néonatale.

Épidémiologie

La varicelle est une infection pédiatrique. En France, l'âge médian est de 4 ans et plus de 90 % des varicelles surviennent avant l'âge de 10 ans. Cependant, il semble exister une tendance au vieillissement. Pour 1996, le réseau des médecins « sentinelles » a évalué le nombre des cas de varicelle à 625 000 en France.

Clinique

■ *Forme commune de l'enfant*

L'incubation est de 14 jours.

L'invasion est de 24 à 36 heures, avec une fièvre fréquente, parfois élevée (39 à 40 °C), une asthénie et des céphalées.

■ *Éruption*

Lésion :

– vésicule sur fond érythémateux ou vésicule posée sur la peau (bulle en peau saine) ;

– claire puis flétrie et trouble en 48 heures (évolution normale, ce n'est pas un liquide purulent) ;

– croûte à partir du troisième jour, stade très prurigineux avec risque de cicatrice indélébile en cas de grattage. La croûte tombe en 4 à 7 jours.

Siège :

– débute souvent sur le tronc et dans les cheveux (siège important pour le diagnostic) ;

– s'étend ensuite aux membres.

Évolution :

– deux à trois poussées successives (24 à 36 heures) aboutissent à la coexistence de lésions d'âge différent ;

– nombre total de vésicules : quelques dizaines à 1 500, en moyenne 100 à 300.

■ *Énanthème*

Des vésicules peuvent siéger sur les muqueuses : bouche (dysphagie), conjonctives, génitales (prurit).

■ *Signes généraux*

Ils sont en règle absents à ce stade, sauf un prurit parfois pénible et une fébricule.

Au stade des croûtes, l'enfant n'est plus contagieux.

Complications

Chez l'enfant, elles sont rares : environ 2 % des varicelles en France.

■ *Complications cutanées*

Les plus fréquentes sont les surinfections avec impétigo secondaire (41 % des complications). Elles sont dues au streptocoque A (++) et au staphylocoque, point de départ de complications : glomérulonéphrite streptococcique, cellulite, ostéomyélites.

Les fasciites nécrosantes à streptocoque A sont peut-être devenues plus fréquentes : causes de choc, de nécrose des extrémités et parfois de décès.

■ *Complications neurologiques*

La **cérébellite**, très classique (1/4 000 varicelles), donne une ataxie aiguë au cours de la varicelle, de type statique, et guérit en 1 à quelques semaines.

La **méningoencéphalite varicelleuse** survient en fin d'éruption, comporte coma, méningite et convulsions. L'évolution est rapidement favorable mais des séquelles (épilepsie) et des décès (5 à 18 %) sont possibles.

Les **pneumopathies :** il s'agit de pneumopathies interstitielles, surtout observées chez l'adolescent et l'adulte.

Les **complications diverses**, purpura thrombopénique, thromboses vasculaires, néphrites et arthrites sont très rares.

Le **syndrome de Reye :** cette encéphalopathie avec atteinte hépatique grave est liée à la prescription d'aspirine qui est contre-indiquée dans la varicelle.

■ *Varicelle selon le terrain*

Varicelle néonatale : le nouveau-né contaminé entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement peut présenter une varicelle grave (bronchopneumopathie, méningoencéphalite, hépatite) dont l'évolution spontanée est mortelle dans 30 % des cas, par défaut d'immunoglobulines maternelles. Lorsque la varicelle de la mère date de plus de 5 jours avant l'accouchement, la mortalité néonatale est nulle. Au contraire, si elle date de 4 jours ou moins, la mortalité peut atteindre 30 %.

La **varicelle du nourrisson** peut être très discrète ou au contraire plus sévère, avec une mortalité quatre fois plus élevée et des complications plus fréquentes (en particulier pulmonaires).

Les **fœtopathies de la varicelle** (lésions cutanées atrophiques et atteintes neurologiques) sont rares, car les primo-infections à VZV sont rares pendant la grossesse.

Immunodéprimés : les causes en sont variées (chimiothérapie, greffe de moelle, corticothérapie prolongée [VIH : peu d'influence en général]).

Les formes les plus sévères concernent les enfants atteints de lymphomes malins, plus que de tumeurs solides.

La varicelle est très grave en raison des pneumonies varicelleuses, des atteintes encéphalitiques, des hépatites, des surinfections et des troubles hémorragiques.

Diagnostic

Hors d'un contexte épidémique évident et devant une éruption vésiculeuse, il faut distinguer un syndrome mains-pieds-bouche et un prurigo.

En cas de surinfection, il faut distinguer eczéma et gale surinfectée.

Traitement

■ *Dans la forme commune*

Prévenir la surinfection par :

– une bonne hygiène : bains à l'eau tiède avec savon dermatologique et séchage léger (tamponnement) ;

– une application, sur chaque lésion, matin et soir, de chlorhexidine en solution aqueuse ou, à défaut, d'éosine à l'eau.

Calmer le prurit par des antihistaminiques de classe anti-H_1 (hydroxyzine, dexchlorphéniramine).

Éviter des erreurs trop souvent commises :

– pas de talc ou de poudre contenant du talc : risque d'extension des lésions et de surinfection grave ;

– pas de pommade, quelle qu'elle soit ;

– pas de topiques locaux antibiotiques, anesthésiques ou antiviraux.

Couper les ongles.

L'**antibiothérapie** est prescrite seulement en cas de surinfection cutanée et par voie orale. L'antibiotique (céphalosporine ou macrolide) doit être actif contre le streptocoque et le staphylocoque et prescrit durant 5 jours.

En cas de fièvre, pas d'aspirine. Éviter l'ibuprofène. Utiliser le paracétamol.

■ *Aciclovir*

Il est inutile dans les formes communes, car en général trop tardivement prescrit (per os, les doses sont beaucoup plus élevées que dans les infections herpétiques) [2].

Il est indiqué seulement par voie veineuse dans la varicelle du nouveau-né, les formes graves du nourrisson et les pneumopathies varicelleuses (250 à 500 mg/m² toutes les 8 heures).

Les immunoglobulines spécifiques ne sont pas disponibles actuellement en France. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses n'ont pas d'efficacité démontrée pour le nouveau-né ou l'immunodéprimé.

■ *Isolement*

L'éviction est réglementaire dans les collectivités jusqu'à la guérison clinique.

À l'hôpital, il est déconseillé d'hospitaliser un enfant atteint de varicelle, sauf en cas de forme compliquée. Dans ce cas, on doit s'assurer d'un isolement strict et éviter les malades à risque.

Vaccination

Le vaccin varicelle est un vaccin vivant (souche OKA). Il est réservé actuellement aux enfants immunodéprimés et à l'entourage (autorisation de mise sur le marché, consensus SPILF 1998).

Zona de l'enfant

La contamination fœtale ou une varicelle dans les premiers mois de la vie peuvent expliquer qu'un zona survienne dans les toutes premières années de vie (avant 2 ans). Le zona reste rare avant 4 ans. Il ne se différencie pas des localisations observées chez l'adulte.

Le traitement obéit aux mêmes règles :

– nécessité d'un traitement par antiviral en cas de zona ophtalmique ;

– même traitement local que dans la varicelle.

Il n'y a pas de séquelles algiques en pédiatrie.

Éruptions virales chez l'enfant : diagnostic

Type d'éruption

On doit essayer de le définir *(tableau II)* :

– érythémateux maculeux ;

– maculopapules ;

– vésicules ;

– en placards érythémateux.

Maladies de référence

Les quatre maladies de référence *(tableau II)* permettent de ne pas passer à côté de ce diagnostic de maladie fréquente (rougeole, rubéole, scarlatine, varicelle) et de pouvoir éliminer rapidement la maladie référente et discuter des diagnostics divers. On procède donc, en général, par « élimination ».

Tableau II. – Diagnostics évoqués devant une éruption chez l'enfant.

Type d'éruption	Maladie de référence	Diagnostics principaux évoqués
Érythème maculeux	*Rubéole*	*Exanthème subit (sixième maladie)* *Mégalérythème (cinquième maladie)* *Mononucléose infectieuse (EBV)*
Érythème maculopapuleux	*Rougeole*	*Cinquième maladie, sixième maladie* *Allergie* *Maladie de Kawasaki* *Mononucléose infectieuse (EBV)* *Adénovirose* *Entérovirus* *Fièvre boutonneuse méditerranéenne*
Érythème en placards	*Scarlatine*	*Toxidermies* *Syndrome toxique streptococcique ou staphylococcique* *Maladie de Kawasaki*
Éruption vésiculeuse diffuse	*Varicelle*	*Éruptions mains-pieds-bouche à Coxsackie A16* *Prurigo* *Eczéma, gale*

EBV : virus d'Epstein-Barr.

Fréquence des éruptions virales

Il faut souligner la fréquence de ces maladies autres que les maladies de base, telles que la mononucléose infectieuse (en distinguant les éruptions directement liées au virus Epstein-Barr des éruptions secondaires à la prise de pénicillines A), les infection à *Entérovirus* (echovirus, Coxsackie), fréquentes au printemps et en été par larges épidémies : les érythèmes (qui sont tous possibles, sans chronologie particulière), le syndrome mains-pieds-bouche qui comporte des vésicules sur une base érythémateuse de 4 à 8 mm, peu nombreuses. Elles siègent sur les mains y compris les paumes, les pieds y compris les plantes, ainsi que dans la cavité buccale (confusion avec des aphtes ou avec une stomatite herpétique).

Elles surviennent au bout de 48 heures de fièvre.

Le virus Coxsackie A16 peut être isolé dans le pharynx ou les vésicules.

L'évolution est favorable en 1 semaine.

Oreillons

Maladie infectieuse fréquente de l'enfance et de l'adolescence, les oreillons sont dus à *Myxovirus parotiditis* [4].

Épidémiologie

La maladie est exclusivement humaine, et seuls les sujets atteints transmettent la maladie, la contamination se faisant par les gouttelettes de salive.

Le malade est contagieux 1 semaine avant les premiers signes et le reste 4 jours durant la parotidite.

Les oreillons s'observent sur toute l'année, mais avec de petites poussées épidémiques en fin d'hiver et au printemps.

Ils atteignent surtout les enfants d'âge scolaire, mais aussi les jeunes adultes, la maladie étant très contagieuse. Avant la vaccination, on dénombrait en France 300 000 à 500 000 cas annuels d'oreillons (formes patentes).

Physiopathologie

Le virus ourlien, après avoir pénétré par voie respiratoire, dissémine probablement par voie sanguine et aussi localement. La multiplication intraparotidienne est classique, mais beaucoup d'oreillons n'ont pas de manifestation salivaire. Il y aurait des localisations dans l'épithélium respiratoire et dans le parenchyme rénal. La virémie expliquerait la multiplication dans de nombreux organes.

Manifestations cliniques

Localisations salivaires

Ce sont les plus connues et elles ont donné leur nom aux « oreillons ».

■ *Parotidite*

Elle survient brusquement, après une longue incubation de 18 à 21 jours. Les parotides sont tuméfiées, donnant au visage un aspect piriforme. Elles sont tendues, très douloureuses, mais la peau en regard n'est pas inflammatoire. Le malade se plaint d'otalgies.

Le diagnostic de parotidite est clinique : l'angle de la mâchoire est non palpable et la glande peut être palpée sous le lobule de l'oreille, qui est projeté en dehors. Les deux doigts qui palpent sont séparés par une glande douloureuse et épaissie qui comble le sillon rétromandibulaire, cela différencie la parotidite des adénopathies, souvent confondues faute de ce signe important.

La canal de Sténon est rouge et saillant lors de l'examen de la cavité buccale. Il existe une fièvre pouvant dépasser 39 °C. La parotidite est d'abord

unilatérale, puis bilatérale, et dure de 4 à 8 jours en régressant, sans aucune suppuration. Les céphalées, qui sont fréquentes, traduisent une réaction méningée.

■ *Autres glandes salivaires*

Elles sont souvent atteintes isolément ou conjointement à la parotidite : surtout les sous-maxillaires qui comblent la région sous-maxillaire et débordent souvent en donnant un aspect boursouflé. Les sublinguales sont aussi atteintes, bien visibles à l'examen du plancher de la bouche.

■ *Autres parotidites*

Elles peuvent être virales (adénovirus, cytomégalovirus, grippe), allergiques ou bactériennes.

Formes méningoencéphaliques

■ *Méningite ourlienne*

Localisation très fréquente, elle peut accompagner la parotidite ou être isolée dans près de la moitié des cas.

La méningite est une méningite franche, avec céphalées intenses et signes méningés francs. Le tableau est d'autant plus net que le sujet est âgé, adolescent ou adulte.

À l'examen du LCR, la réaction cellulaire est souvent importante (plus de 1 000 éléments), de type lymphocytaire, mais en fait associée à des polynucléaires, surtout au tout début. La protéinorachie est modérée (0,5 à 1 g/L) et la glycorachie est normale.

La méningite guérit en 1 semaine environ, sans séquelles. Le virus peut être retrouvé dans le LCR (25 %), mais cette recherche est sans utilité pratique.

Avant la vaccination, on dénombrait en France environ 1 000 méningites par an.

Il faut distinguer cette méningite des réactions méningées décrites fréquemment, associées au cours des localisations salivaires.

■ *Encéphalite ourlienne*

C'est une leucoencéphalite dont la fréquence est faible. Le tableau associe fièvre, troubles de la conscience, convulsions, hallucinations et ataxie. Une méningite est toujours associée. La durée est de quelques jours et des complications sont possibles :

– la surdité séquellaire est la plus importante, justifiant la vaccination contre les oreillons ;

– des séquelles à type d'hémiplégie, de paralysies faciales et de cécité sont très rares.

La mortalité est faible, inférieure à 1 %.

■ *Complications neurologiques*

Elles sont plus rares (myélite, polyradiculonévrite).

Orchite ourlienne

L'orchiépididymite est due à une atteinte directe par le virus et survient 1 semaine après la parotidite.

Elle s'observe après la puberté et se traduit par une augmentation du testicule très douloureux, dans un scrotum douloureux et très œdématié. L'épididyme est gros et sensible.

L'atteinte est unilatérale (75 %) mais peut se bilatéraliser. L'atrophie testiculaire est possible, mais la stérilité est en fait très rare, même dans le cas d'orchite bilatérale.

Pancréatite aiguë

Elle se caractérise, du quatrième au dixième jour de la maladie environ, par des vomissements, des douleurs épigastriques intenses et de la fièvre. L'évolution est favorable en quelques jours (pseudokyste du pancréas exceptionnel).

Localisations diverses

Citons les localisations thyroïdiennes, rénales, articulaires et ovariennes.

Diagnostic biologique

Il n'a d'intérêt que dans les formes sans parotidite. L'amylasémie et l'amylasurie sont élevées en cas de parotidite et de pancréatite.

Le diagnostic sérologique repose sur le dosage des anticorps IgG, mais nécessite deux prélèvements espacés de 15 jours pour capter l'ascension des anticorps.

Le dosage des IgM spécifiques est plus facile, car un seul prélèvement suffit et la réponse en anticorps IgM précoce permet un diagnostic rapide.

L'isolement du virus n'a pas d'application en routine car la culture du virus est lente et délicate.

Traitement

Il se résume aux antalgiques et aux antipyrétiques.

Vaccination

Il existe plusieurs vaccins vivants atténués.

Deux vaccins sont très utilisés : la souche Urabe et la souche Jeryl-Lynn.

Longtemps utilisée en France, la souche Urabe a été remplacée par la souche Jeryl-Lynn en raison des réactions méningées postvaccinales. Elles surviennent entre le quinzième et le vingt et unième jour, sont rapidement réversibles et ne donnent pas de séquelles. Leur fréquence estimée à 1/60 000 a été plus élevée, entre 1/10 000 et 1/20 000 en 1992. Il a été décidé de ne plus utiliser que la souche Jeryl-Lynn, peu ou pas réactogène, dans les pays industrialisés.

Le vaccin est isolé ou combiné dans le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole. Il est administré en France entre le douzième et le quinzième mois et une seconde fois entre 3 et 6 ans.

Les réactions vaccinales se bornent à des parotidites unilatérales, fugaces, indolores entre le dixième et le vingtième jour après le vaccin ourlien (dix-septième jour).

L'efficacité du vaccin est bonne et la durée de l'immunité d'au moins 15 ans.

Utilisé en France depuis 1986, ce vaccin n'a pas une couverture suffisante et, comme pour la rougeole et la rubéole, on pourrait assister à un déplacement de l'âge des oreillons vers l'âge adulte.

Il est donc essentiel que la couverture vaccinale soit supérieure à 90 %, en particulier chez les nourrissons. Les enfants de 11 à 13 ans n'ayant jamais reçu ce vaccin doivent être vaccinés et les diagnostics douteux d'oreillons allégués ne doivent pas dispenser de ce rattrapage, car les erreurs sont fréquentes. Il n'y a aucun risque à vacciner un sujet, enfant ou adulte, même s'il possède déjà une immunité contre les oreillons.

Pierre Bégué : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service de pédiatrie et urgence, hôpital Armand-Trousseau, 8-28, rue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Bégué. Infections virales de l'enfant. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1210, 1998, 7 p

RÉFÉRENCES

[1] Direction générale de la santé. Guide des vaccinations. Paris : CFES, 1995

[2] Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge des infections à VZV. Onzième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse du 25 mars 1998. *Med Mal Infect* 1998 ; 28 (suppl) : 1-8

[3] Asano Y, Nakashima T, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T. Severity of human herpes-virus-6 viremia and clinical findings in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 891-895

[4] Boulloche J, Mallet E. Oreillons. In : Bégué P, Astruc J eds. Pathologie infectieuse de l'enfant. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1988 : 181-201

[5] Chabon Deuversay A, Dossaix E, Bénichou JJ, Ferey MP, Labrune B. Enquête sur la prévalence du *Parvovirus* chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 762-764

[6] Flahault A, Dreau H, Farran N, Carrat F, Chauvin P, Massari V et al. Épidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale : bilan du réseau sentinelle en 1996. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 ; 33 : 149-151

[7] Lévy-Bruhl D, Maccario J, Richardson D, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 ; 29 : 133-135

Prise en charge des hépatites virales en ville

J. Moussalli, V. Ratziu

Les hépatites virales B et C sont des maladies le plus souvent asymptomatiques pendant la plus grande partie de leur évolution. Le dépistage revêt une importance primordiale pour les détecter et éventuellement les traiter avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications : carcinome hépatocellulaire (CHC) et insuffisance hépatique. Pour le virus de l'hépatite C (VHC) les facteurs de risque sont essentiellement liés à un contact sanguin. L'histoire naturelle est caractérisée par une progression de la fibrose pouvant aboutir à la cirrhose à vitesse variable selon les individus et s'accélérant avec l'âge. L'évaluation de la fibrose peut se faire par des méthodes non invasives : FibroTest-Actitest et/ou Fibroscan. L'objectif principal du traitement est la réponse virale prolongée caractérisée par un ARNVHC qui reste indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement. Tous patients confondus cet objectif est atteint chez près de 60 % des patients avec le traitement actuel qui combine l'interféron pégylé et la ribavirine. Ce traitement est susceptible d'entraîner de nombreux effets indésirables. Une nouvelle ère va s'ouvrir avec l'avènement de nouvelles thérapeutiques essentiellement antiprotéases et antipolymérases susceptibles d'augmenter fortement l'efficacité du traitement, notamment pour les génotypes 1 moins bons répondeurs. L'hépatite B est un problème considérable à l'échelle mondiale. Il s'agit d'un virus très infectieux qui se transmet essentiellement de manière verticale et familiale dans les régions de forte endémie. En Occident la transmission est essentiellement sexuelle. Il existe un vaccin sûr et efficace. L'histoire naturelle est caractérisée par plusieurs phases et peut mener à la cirrhose et au CHC. L'objectif du traitement de l'hépatite B est d'arrêter ou de réprimer de manière significative la réplication du virus B pour entraîner une normalisation des alanines aminotransférases (ALAT) et une amélioration histologique. Le traitement est indiqué chez les patients ayant une hépatite active ou qui ont déjà développé une fibrose significative. Les traitements reposent soit sur l'interféron soit sur les analogues actuellement disponibles : lamivudine, entécavir et adéfovir. D'autres drogues prometteuses sont en cours d'évaluation : la telbivudine, la clevudine, l'emtricitabine et le tenofovir.

© 2008 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Hépatite virale ; Hépatite C ; VHC ; Hépatite B ; VHB

Plan

- **Hépatite C** 1
  - Introduction 1
  - Dépistage 1
  - Confirmation 2
  - Histoire naturelle et évaluation 2
  - Conseils aux patients 3
  - Traitement 3
  - Populations particulières 5
  - Perspectives futures 5
- **Hépatite B** 6
  - Introduction 6
  - Transmission 6
  - Histoire naturelle 6
  - Évaluation 7
  - Conseils aux patients 8
  - Traitement 8
  - Vaccination 9
- **Conclusion** 10

Hépatite C

Introduction

La prévalence de l'hépatite C est de 0,8 % soit près de 400 000 personnes positives au virus de l'hépatite C (VHC) en France et l'incidence est estimée à 5 000 nouveaux cas par an [1]. Après contamination, le passage à la chronicité se produit dans 80 % des cas avec le développement d'une hépatite chronique active dont l'évolution peut se faire vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Avec 3000 décès par an, il s'agit de la première cause de mortalité de maladie hépatique et de transplantation hépatique. Avec les traitements dont on dispose actuellement, le virus peut être éradiqué et le patient peut être considéré guéri dans près de 60 % cas.

Dépistage

Le dépistage est primordial puisque la maladie est longtemps asymptomatique. Il repose sur la détection d'anticorps par un test Elisa. Le pourcentage de patients connaissant leur séropositivité a augmenté de 24 % en 1994 à 56 % en 2004 grâce au

Tableau 1.
Personnes à dépister pour le VHC. Recommandations ANAES 2001.

Les sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %)
- Sujets ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992 ou une intervention chirurgicale lourde, un séjour en réanimation, un accouchement difficile, une hémorragie digestive, etc. Une attention particulière doit être portée à repérer les sujets qui ont pu être transfusés du fait de soins en néonatalogie ou en pédiatrie : anciens grands prématurés, enfants nés avec une pathologie grave, antécédents d'exsanguinotransfusion, etc.
- Sujets ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse, quelle que soit la date d'utilisation. De plus, les toxicomanes qui restent actifs doivent être dépistés régulièrement
- Enfants nés de mère séropositive pour le VHC
- Patients hémodialysés
- Sujets découverts séropositifs pour le VIH
Les sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (prévalence < 2 %)
- Des partenaires sexuels de sujets contaminés par le VHC
- Des membres de l'entourage familial des patients contaminés, du fait du risque d'exposition au VHC par le partage d'objets souillés de sang (objets de toilette notamment)
- Des sujets incarcérés ou ayant été incarcérés, du fait des antécédents possibles de toxicomanie et des risques possibles liés à la promiscuité (partage d'objets de toilette par exemple)
- Des sujets ayant eu un tatouage ou un piercing avec du matériel non à usage unique
- Des sujets ayant eu de la mésothérapie sans matériel à usage unique ou de l'acupuncture sans utilisation d'aiguilles personnelles ou à usage unique
- Des sujets chez qui est trouvé un taux élevé d'ALAT sans cause connue
- Des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays réputés ou présumés à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud)

VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immonudéficience humaine ; ALAT : alanines aminotransférases.

> **“ *Point important***
>
> L'hépatite C se transmet essentiellement par voie sanguine. L'hépatite B se transmet de manière verticale et intrafamiliale dans les zones de forte endémie et par voie sexuelle dans les zones de faible endémie. Il existe un vaccin pour prévenir l'infection par le virus de l'hépatite B.

dépistage. La principale source de transmission du VHC est le sang infecté ou les produits sanguins. Avant 1992, date à laquelle les produits sanguins ont été sécurisés, la transfusion était le principal mode de transmission. Actuellement, la toxicomanie est à l'origine de 70 % des nouvelles contaminations. Les transmissions maternofœtale et sexuelle existent mais sont rares. Toute effraction cutanée ou manœuvre invasive constitue un mode potentiel de transmission : nosocomiale, piercing, tatouage, acupuncture... Dans 20 % des cas, les circonstances de la contamination restent inconnues. Environ 24 % des séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont co-infectés par le VHC. L'Agence nationale d'analyse et d'évaluation des soins (ANAES) recommande un dépistage ciblé des populations jugées à risque (Tableau 1).

Confirmation

Sur le plan réglementaire un test sérologique positif doit conduire à la réalisation d'un deuxième test. En pratique, il importe de savoir si le sujet est virémique. Le test de confirmation doit reposer sur la détection qualitative de l'ARN viral dans

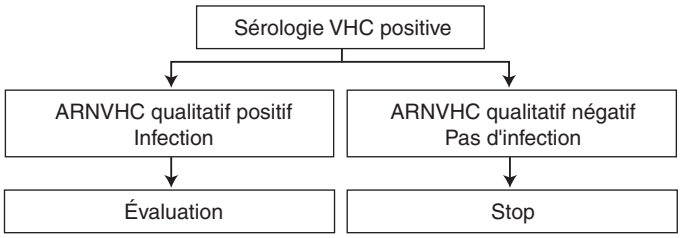


Figure 1. Dépistage et confirmation de l'hépatite C. VHC : virus de l'hépatite C.

le sérum ou *polymerase chain reaction* VHC (PCRVHC). Ce test permet de distinguer les sujets infectés (80 %) des sujets spontanément guéris (20 %) ayant une simple séquelle sérologique. Si la PCRVHC est positive il faut poursuivre l'évaluation (Fig. 1).

Histoire naturelle et évaluation

La contamination est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours. Dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique. L'histoire naturelle de l'hépatite C est caractérisée par le développement d'une réaction inflammatoire chronique, dite hépatite chronique active, consécutive à l'agression virale. Ceci entraîne la production de fibrose par un mécanisme complexe impliquant les cellules étoilées du foie. La fibrose se développe progressivement évoluant par cinq stades de F0 à F4 et peut mener à la cirrhose (F4) puis au cancer (Fig. 2).

Globalement, la durée médiane de progression vers la cirrhose est de 30 ans. Un tiers des sujets ont une durée médiane de progression de moins de 20 ans et un tiers ne parvient jamais à la cirrhose. Parmi les cirrhotiques, l'incidence du CHC est de 3 % par an et le risque de décompensation est de 30 % en 10 ans. La vitesse de progression de la fibrose présente une grande variabilité individuelle. Elle est exponentielle et s'accélère nettement à partir de F2, stade clé dans l'évolution [2]. Les facteurs associés à une progression plus rapide de la fibrose sont : l'existence d'une fibrose hépatique, l'âge du sujet, l'âge au moment de la contamination, le sexe masculin, la consommation d'alcool, le syndrome métabolique (diabète, résistance à l'insuline, stéatose), la co-infection VIH et l'immunodépression. Le génotype et la charge virale n'ont pas d'influence sur la progression de la fibrose.

Diverses méthodes sont disponibles pour évaluer la fibrose. La biopsie hépatique est la méthode historique. C'est sur la base de constatations anatomopathologiques qu'ont été définis les cinq stades de fibrose selon le score dit METAVIR. La biopsie a servi de référence pour l'évaluation des techniques plus modernes qui ont défini des index ou des valeurs pouvant correspondre en équivalents de score de fibrose. Longtemps considérée comme le « gold standard », la biopsie hépatique est largement remise en question actuellement du fait de plusieurs écueils. Il s'agit d'une méthode invasive dont la morbidité varie entre 0,3 et 0,6 % et la mortalité entre 0 et 0,05 %. Elle est douloureuse dans 30 % des cas. La biopsie, considérée comme agressive, est mal acceptée par les patients et par les médecins. Elle représente un frein réel à la prise en charge et à l'accès au soin. Les recommandations de prise en charge auraient dû mener à la réalisation de 166 666 biopsies par an en France depuis 1990. En réalité, 8000 biopsies annuelles ont été réalisées (5 %). Par ailleurs, la fibrose n'étant pas homogène, la biopsie est limitée par des erreurs d'échantillonnage. En effectuant des biopsies simultanées des deux lobes on peut observer des discordances en termes de fibrose dans 33 % des cas. La précision de la biopsie paraît donc liée à sa taille, une longueur de 25 mm étant nécessaire pour évaluer la fibrose correctement. Ce facteur est limitatif puisque en pratique courante la taille moyenne d'une biopsie est de 15 mm. Enfin, elle nécessite une hospitalisation avec un coût conséquent. Un tournant a été observé récemment avec l'avènement de méthodes non invasives, fiables et beaucoup moins coûteuses. La facilité et l'acceptabilité

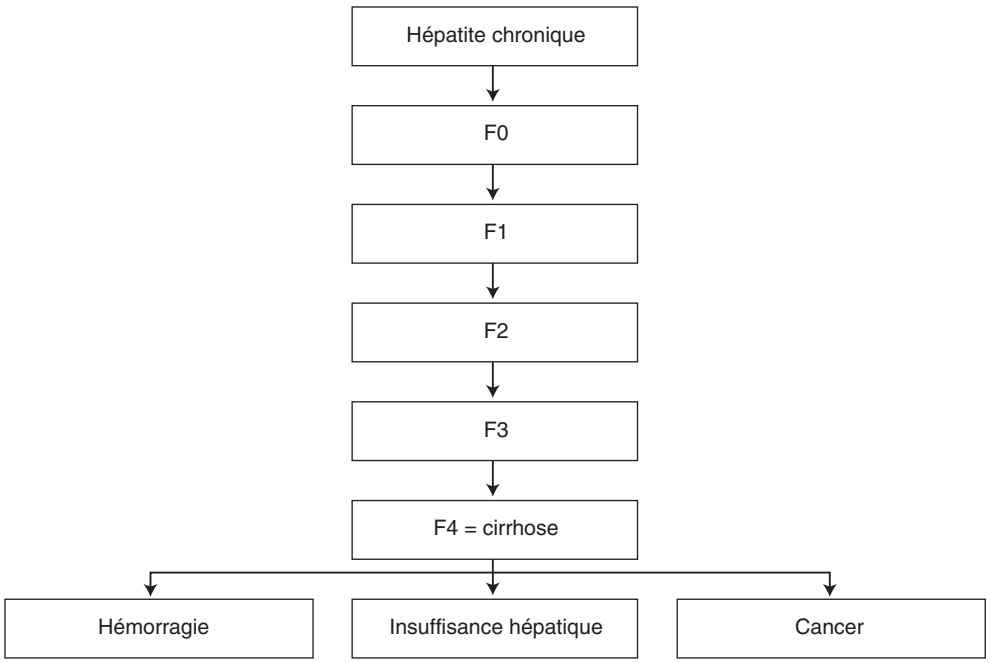


Figure 2. Histoire naturelle de l'hépatite chronique.

de ces méthodes devraient mener à terme à une meilleure prise en charge et à une augmentation du nombre de patients traités. Le FibroTest-Actitest est un test biochimique qui combine les résultats de six tests biochimiques (alanine aminotransférase [ALAT], gamma GT, bilirubine, ApoA1, haptoglobine, alpha 2 macroglobuline) au sein d'un algorithme qui prend en compte l'âge et le sexe et génère deux estimateurs quantitatifs de fibrose et d'activité [3]. Il s'agit du test non invasif le mieux évalué à ce jour (26 publications, étude sur plus de 32 000 tests) dans une démarche industrielle et professionnelle. Il a une très bonne valeur diagnostique dans 95 % des cas et permet une bonne discrimination des scores de fibrose notamment pour la valeur F2 qui constitue un stade important en termes d'histoire naturelle et d'indication thérapeutique. Les facteurs de discordance sont liés à des anomalies biologiques qui sont indépendantes de la maladie du foie, essentiellement la maladie de Gilbert qui augmente la bilirubine, l'hémolyse qui diminue l'haptoglobine, et le syndrome inflammatoire aigu qui augmente l'haptoglobine. L'élastométrie est une méthode basée sur la mesure de l'élasticité hépatique par une impulsion cutanée dont on mesure la vitesse de progression par échographie. L'élasticité est inversement corrélée à la fibrose. Le résultat est délivré en kilopascals. Il s'agit d'une méthode qui obtient de bonnes valeurs diagnostiques pour les stades F3-F4 mais qui paraît moins précise dans la zone de fibrose F0 à F2. De plus, les seuils diagnostiques diffèrent selon les études ce qui induit une certaine confusion. Las facteurs limitants sont liés à l'obésité et la présence d'une ascite.

L'autre versant de l'évaluation est virologique par la détermination du génotype et de la charge virale. Il existe six génotypes. Les plus fréquents en France sont les génotypes 1, 2 et 3. On note une augmentation récente du génotype 4 d'origine migratoire. Le génotype permet d'évaluer les chances de réponse au traitement et intervient dans la durée du traitement. La charge virale préthérapeutique intervient dans la durée du traitement et permet, en comparaison avec la charge virale sous traitement d'en évaluer l'efficacité.

En pratique, on peut proposer l'algorithme de la Figure 3 pour l'évaluation.

Conseils aux patients

Les conseils pour prévenir la transmission du virus à l'entourage visent à éviter le contact avec le sang. En famille, il convient de ne pas partager le matériel à usage dentaire ou tout matériel contondant. Les patients usagers de drogue doivent être informés de la nécessité absolue de ne partager aucun matériel (seringues, aiguilles, eau, coton, filtres, cuillères, pailles...). En revanche, la transmission sexuelle paraît suffisamment négligeable dans des conditions de pratique « classique » pour ne pas imposer l'usage du préservatif à des couples stables et constitués. Il convient de protéger les rapports traumatiques, le contact avec le sang, les rapports en cas d'ulcérations génitales, notamment herpétiques, ou de menstruations.

Les conseils d'ordre hygiénodiététique ont pour but de limiter la progression de la fibrose. Ils portent essentiellement sur l'arrêt de la consommation d'alcool et la lutte contre les facteurs d'insulinorésistance, notamment l'obésité, et la recherche d'un bon équilibre du diabète le cas échéant. Ils convient de recommander la vaccination des patients qui ne sont pas immunisés vis-à-vis des virus A et B.

Points importants

Dans les hépatites virales l'inflammation induit la production progressive de fibrose. Cette fibrose passe par plusieurs stades de F0 à F4 qui correspondent à la cirrhose. Au stade de cirrhose peuvent survenir les complications : cancer du foie, hémorragie par hypertension portale, insuffisance hépatique.

Les tests non invasifs de la fibrose, FibroTest-Actitest et Fibroscan, sont des alternatives à la biopsie hépatique dans les hépatites virales.

Traitement

L'indication de traitement repose essentiellement sur le score de fibrose (Fig. 3). Il existe des situations où le traitement peut être indiqué même en cas de fibrose minime. Il peut s'agir d'une forte activité, d'une progression jugée rapide de la fibrose, de manifestations extrahépatiques invalidantes, d'une infection par les génotypes 2 ou 3 ou d'une hépatite aiguë.

L'objectif du traitement est l'éradication du virus C, appelée réponse virologique soutenue, caractérisée par l'absence de détection de l'ARN du VHC par PCR, plus de 6 mois après l'arrêt du traitement. Ceci entraîne une stabilisation ou une réduction de la fibrose et, en cas de cirrhose, une forte réduction des taux de complications : insuffisance hépatique, hypertension portale et cancer. Des régressions de cirrhose ont été observées. La non-réponse virologique se définit par une baisse insuffisante de l'ARN quantitatif (< 2 log) à 3 mois de traitement ou par la persistance d'un ARN qualitatif positif à 6 mois

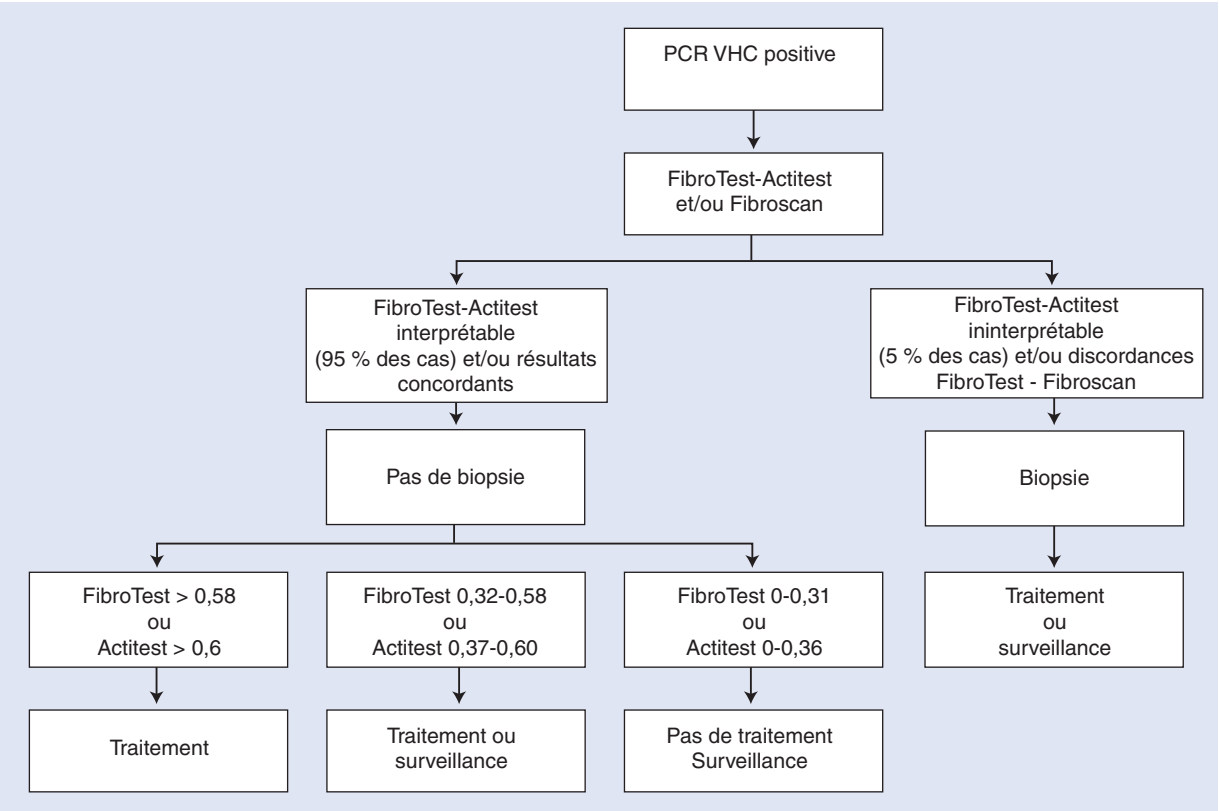


Figure 3. Arbre décisionnel. Évaluation et indications de traitement dans l'hépatite C, basé sur le degré de fibrose. PCR : *polymerase chain reaction* ; VHC : virus de l'hépatite C.

de traitement. La rechute se définit par une réponse virologique pendant le traitement suivie de réapparition de l'ARN après arrêt. Plusieurs études semblent démontrer un effet bénéfique du traitement en termes de réduction des complications et de progression de la fibrose chez les « non-répondeurs » virologiques. Ceci pourrait justifier de traitements d'entretien au long cours chez ces patients.

Le traitement repose sur l'association d'interféron pégylé (ViraféronPeg® 1,5 µg/kg/semaine ou Pegasys® 180 µg/semaine) et de ribavirine (Rébétol® ou Copegus® 800 à 1200 mg/j en fonction du poids). Avec cette association pendant 48 semaines on obtient 54 à 56 % de guérison tous patients confondus, 42 à 46 % pour les génotypes 1 et 76 à 82 % pour les génotypes 2 et 3 [4, 5]. Pour ces derniers des traitements plus courts de 24 semaines sont suffisants pour obtenir des résultats similaires. Il convient néanmoins de nuancer cela par la prise en compte d'autres facteurs associés à la rechute : charge virale initiale élevée > 800 000 UI/l, fibrose ≥ F2, âge > 40 ans et sexe masculin et par la cinétique de réponse au traitement. Pour un patient infecté par un génotype 2 ou 3 il est recommandé de traiter 48 semaines s'il existe plus d'un facteur défavorable associé. A contrario, en cas de réponse rapide avec une PCRVHC négative à 1 mois certaines études sont en faveur de traitements plus courts de 16 semaines chez les génotypes 2 et génotypes 3 à charge virale basse. Pour les génotypes 1, la durée préconisée est de 48 semaines. Pour les génotypes 1 à charge virale basse et réponse précoce un traitement de 24 semaines peut être proposé. À l'inverse pour les génotypes 1 répondeurs lents dont la PCRVHC qualitative est positive au 3e mois, des essais évaluent le bénéfice d'un traitement prolongé de 72 semaines. On peut proposer les algorithmes des Figures 4 et 5 pour la conduite du traitement.

Le traitement de l'hépatite C est un traitement lourd associé à de multiples effets indésirables.

De ce fait il est indispensable de mettre en place une éducation thérapeutique préalable, un accompagnement pluridisciplinaire associant l'hépatologue au généraliste et éventuellement au psychiatre, un suivi rapproché et un soutien associatif et social notamment pour les patients en situation précaire. L'efficacité du traitement étant très dépendante de la dose, il convient de ne réduire les doses d'interféron ou de ribavirine que si l'effet indésirable ne peut être traité autrement.

L'interféron entraîne une fatigue, une anorexie, une perte de poids et un syndrome pseudogrippal maximal les premiers jours après l'injection à traiter par paracétamol. Il entraîne des effets sur le psychisme : insomnie, anxiété, irritabilité et éventuellement dépression qui peut être sévère et mener à des tentatives de suicide. Plus rarement on peut observer des états délirants ou maniaques nécessitant l'arrêt du traitement. Ces symptômes doivent être pris en charge et traités le plus précocement possible. Il est préférable de proposer des antidépresseurs neutres ou sédatifs plutôt que stimulants qui risquent de favoriser les réactions paranoïdes. L'intervention d'un psychiatre peut s'avérer nécessaire pour une évaluation préalable en cas d'antécédents et un suivi éventuellement rapproché. Sur le plan hématologique on peut observer une neutropénie et une thrombopénie. La neutropénie peut nécessiter une prescription de facteurs de croissance des neutrophiles si ces derniers sont < 500/mm^3. En cas de thrombopénie < 50 000/mm^3 la dose doit être réduite de moitié et le traitement interrompu < 30 000/mm^3. Une sécheresse de la peau et des muqueuses, une alopécie modérée et transitoire sont assez fréquentes. La dysthyroïdie survient dans 10 % des cas essentiellement chez les femmes. Il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite d'Hashimoto entraînant une hyperthyroïdie fruste suivie d'une hypothyroïdie. Rarement il peut s'agir d'une maladie de Basedow qui peut nécessiter parfois une interruption transitoire du traitement. La dysthyroïdie peut persister malgré l'arrêt du traitement. Plus rarement on peut observer des troubles de la vision liés à une rétinopathie ischémique réversible, une fibrose pulmonaire interstitielle ou une sarcoïdose.

La ribavirine est responsable d'une hémolyse qui peut entraîner une anémie modérée ou sévère qui s'installe pendant les 2 premiers mois du traitement. En cas d'anémie importante (Hgb < 10 g/dl) ou mal tolérée la prescription d'érythropoïétine est devenue la règle. Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires chez qui l'anémie peut précipiter un accident ischémique aigu. Des manifestations de type « allergique » cutanées à type de rash prurigineux ou respiratoires à type de

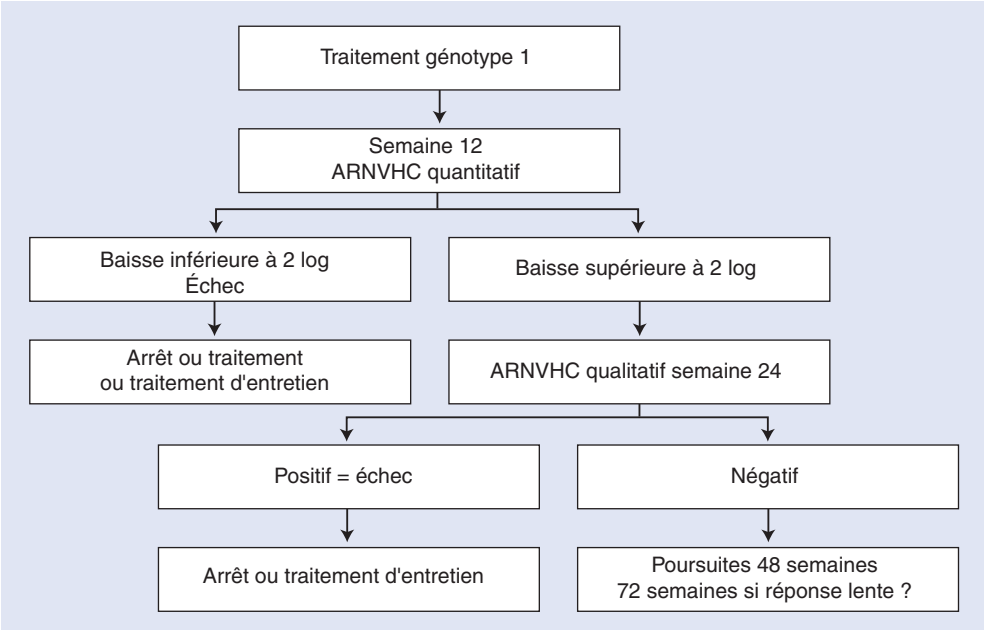


Figure 4. Arbre décisionnel. Traitement génotype 1.

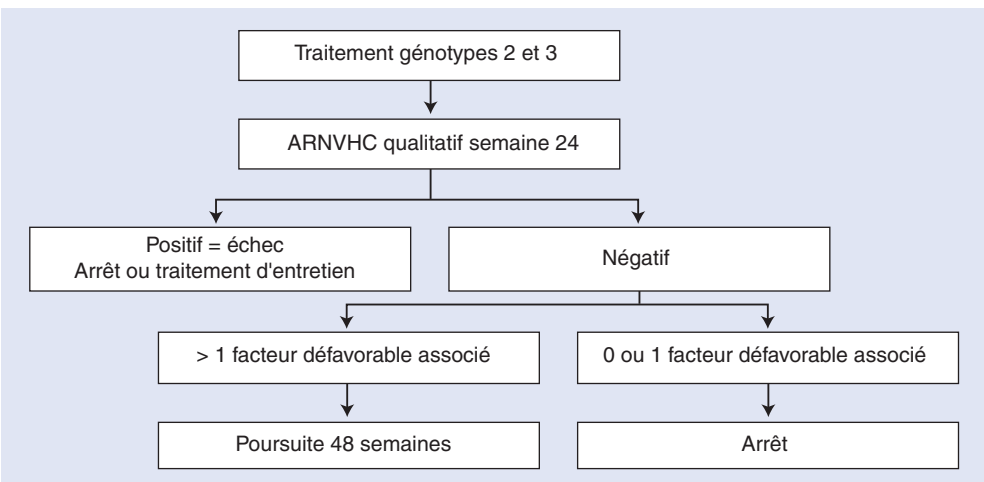


Figure 5. Arbre décisionnel. Traitement génotypes 2 et 3.

toux et d'hyperréactivité bronchique sont fréquemment observées. Elles sont traitées par des antihistaminiques, plus rarement par des corticoïdes topiques. Les troubles gastriques sont facilement contrôlés par les prises pendant les repas, qui favorisent aussi l'absorption de la ribavirine, voire par la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons. La ribavirine a un effet tératogène et clastogène chez l'animal. Sa prescription est soumise à l'adoption d'une méthode de contraception efficace pendant et 4 mois après l'arrêt du traitement chez la femme, 7 mois chez l'homme.

Le bilan avant traitement, la surveillance du traitement et des patients non traités et les contre-indications au traitement sont résumés dans le Tableau 2.

Populations particulières

La toxicomanie est actuellement le principal mode de transmission du VHC. La prise en charge et le traitement des patients toxicomanes restent notoirement insuffisants mais se sont considérablement améliorés depuis l'avènement des traitements de substitution. Moyennant une organisation pluridisciplinaire adaptée et des précautions spécifiques, ces patients peuvent être pris en charge comme les autres avec des résultats similaires.

Les patients co-infectés VHC-VIH paient un lourd tribut au VHC qui est devenu la principale cause de mortalité dans cette population. Selon une étude récente 54 % des patients co-infectés n'étaient pas traités pour le VHC. Le traitement entraîne une guérison du VHC dans près de 40 % des cas et une amélioration histologique. Ils sont sujets à une moins bonne tolérance aux traitements du VHC. Une prise en charge pluridisciplinaire et une gestion rapprochée des effets secondaires, notamment la prise en charge des effets psychiatriques, et l'utilisation de facteurs de croissance permettent d'obtenir de très bons résultats. Il convient de ne pas associer la ribavirine à l'azidothymidine (AZT) en raison du risque d'anémie sévère et au didéoxyinosine (DDI) ou à la stavudine (D4T) en raison du risque accru de toxicité mitochondriale.

Perspectives futures

À court terme, l'albuféron, actuellement en essai de phase III, est une molécule qui combine l'interféron alpha et l'albumine. L'augmentation de demi-vie consécutive ne nécessite plus que une à deux injections mensuelles et pourrait s'accompagner d'une plus grande efficacité et d'une meilleure tolérance. À moyen ou plus long terme, nous allons probablement entrer dans une nouvelle ère dans nos capacités à traiter l'hépatite C. De nombreuses molécules sont à des phases plus ou moins avancées d'évaluation, surtout les antiprotéases, mais aussi les antipolymérases et antihélicases. Les résultats préliminaires observés avec les inhibiteurs de protéase montrent bien qu'ils pourraient révolutionner le traitement du VHC notamment

Tableau 2.

Bilan prétraitement
NFS plaquettes, bilan hépatique, FibroTest-Actitest, génotype VHC, charge virale, créatinine, T_4 TSH, anticorps antithyroïdiens, ferritine, sérologie VHB et VIH, AFP, échographie
Si nécessaire : cryoglobuline, autoanticorps
Surveillance du traitement
Tous les 15 jours les 2 premiers mois : NFS plaquettes
Tous les mois : NFS plaquettes, ALAT, glycémie, créatinine
Tous les 3 mois : T_4 TSH, charge virale VHC (génotype 1et 4) ou PCR-VHC (génotypes 2 et 3)
En cas de cirrhose
Tous les 4 à 6 mois AFP et échographie du foie. Tous les 2 ans gastroscopie
Surveillance patients non traités
Tous les ans FibroTest-Actitest
Contre-indications au traitement
Cirrhose décompensée, dépression majeure non contrôlée, greffe rénale, cardiaque ou pulmonaire. Hépatite auto-immune. Hyperthyroïdie non traitée. Grossesse ou incapacité à obtenir une contraception. Maladie associée sévère non contrôlée : hypertension, insuffisance cardiaque, maladie coronaire, diabète, BPCO. Hypersensibilité aux médicaments du VHC

NFS : numération formule sanguine ; VHC : virus de l'hépatite C ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; AFP : alphafœtoprotéines ; ALAT : alanine aminotransférase ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

> **“ *Point important***
>
> Le traitement de l'hépatite C a pour objectif principal l'éradication virale. Cet objectif est atteint dans presque 60 % des cas avec la combinaison interféron pégylé et ribavirine. Les génotypes 1 et 4, la forte charge virale, le syndrome métabolique, l'âge et la fibrose sont des facteurs de moins bonne réponse au traitement. De nouvelles molécules notamment les antiprotéases sont en développement.

pour le génotype 1 à condition que les diverses étapes des essais thérapeutiques soient franchies avec succès, notamment les problèmes de tolérance et l'absence d'induction de résistances. Tous ces agents seraient susceptibles d'induire des résistances virales et il existe des arguments in vitro et in vivo en faveur de synergie et d'une diminution des résistances en associant l'interféron et les antiprotéases. Il faudra sans doute associer ces molécules à l'interféron pour obtenir les meilleurs résultats.

■ Hépatite B

Introduction

L'hépatite B est un problème considérable à l'échelle mondiale. De 300 à 400 millions d'individus ont une hépatite chronique B et 75 à 160 millions décéderont d'une cirrhose ou d'un carcinome lié au VHB au rythme de 1 million de décès par an. En France, la prévalence est de 0,58 % soit 300 000 individus porteurs de l'AgHbs.

Transmission

Le virus B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH et se transmet de la même manière par contact avec le sang ou avec certains fluides corporels. Dans les zones à forte endémie : Asie et Afrique, le mode de transmission est essentiellement périnatal/vertical et familial d'enfant à enfant. Dans les zones de faible endémie : Europe occidentale et Amérique du Nord la transmission est essentiellement sexuelle. En France 41 % des hépatites aiguës sont associées à un risque sexuel (Tableau 3).

Tableau 3.
Risque de contamination en France, 6 mois avant l'hépatite aiguë B.

Sexuel	41 %
Voyage pays d'endémie	15 %
Nosocomial	10 %
Familial	10 %
Vie en institution	8 %
Toxicomanie	6 %
Tatouage, piercing	3 %
Périnatal	1 %

Histoire naturelle

Le virus B n'est pas directement pathogène pour les hépatocytes. Ces derniers sont agressés par le système immunitaire de l'individu qui se débarrasse ainsi des cellules infectées. Les dégâts occasionnés au foie sont donc tributaires d'interactions entre le virus, les hépatocytes et le système immunitaire. La contamination est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après une période d'incubation de 50 à 150 jours. Chez le nourrisson, l'immaturité du système immunitaire conduit à 90 % de passage à la chronicité. Chez l'enfant ce taux est de 25 à 30 %, chez l'adulte il est inférieur à 5 %. Dans 1 % des cas l'hépatite aiguë se traduit par une hépatite fulminante qui peut entraîner le décès ou nécessiter une transplantation en urgence. L'histoire naturelle de l'hépatite B est un processus dynamique et changeant [6] (Fig. 6, 7). Le stade initial, celui de la tolérance immune, est caractérisé par une très forte réplication virale, la présence de l'AgHbe, des ALAT normales et des lésions hépatiques minimes. Après plusieurs années il s'opère une rupture de tolérance caractérisée, avec des fluctuations, par une diminution de la charge virale qui devient intermédiaire, une augmentation des transaminases et l'apparition de lésions d'hépatite chronique active. C'est pendant cette période que les dégâts commencent à être occasionnés et il est tout à fait possible d'y développer une cirrhose et ses complications. Au terme de cette période, se produit la phase d'immunoélimination avec diminution de la charge virale, normalisation du bilan hépatique et séroconversion dans le système Hbe (disparition de l'AgHbe et apparition de l'anticorps antiHbe). Il s'agit de la période de portage inactif ou peu actif ou de cirrhose inactive chez les sujets ayant développé une cirrhose dans la phase précédente. La dernière phase est caractérisée chez certains sujets par le développement d'un virus B dit mutant pré-C (AgHbe négatif) avec reprise d'activité et de fibrose, augmentation des ALAT et de la réplication virale pouvant mener à la cirrhose ou aggraver une cirrhose préexistante. Le profil évolutif de ces mutants pré-C peut être trompeur puisque l'on peut observer une diminution, voire normalisation transitoire des ALAT et de la réplication virale pouvant faire croire à un portage inactif [7] (Fig. 8). Les marqueurs d'activité et de fibrose revêtent toute leur importance dans ce type de situation.

Le processus d'hépatite chronique induit la production de fibrose dont le stade F4 est la cirrhose (Fig. 2) dont l'incidence est de 2 % par an. L'insuffisance hépatique, l'hypertension portale et le CHC sont les complications de la cirrhose mais il est possible, quoique rarement, de développer un CHC sans cirrhose. L'incidence du CHC est de 3 à 6 % par an parmi les cirrhotiques. Le risque de cirrhose et de CHC est corrélé à la présence de l'AgHbe et au taux d'ADNVHB. La mortalité à 5 ans est de 0-2 % pour l'hépatite chronique, de 14-20 % en cas de cirrhose et de 70-86 % en cas de cirrhose décompensée en l'absence de transplantation. Il existe huit génotypes du virus B (A-H). Les génotypes A et D sont fréquents en Europe, en Afrique et en Inde, les génotypes B et C sont majoritaires en Asie. Le génotype B est associé à une histoire naturelle moins sévère que le génotype C.

Il est important de noter qu'à l'heure actuelle trois quarts des sujets porteurs de l'AgHBs en France sont infectés majoritairement par le variant pré-C, donc ont une hépatite chronique B AgHBee négative.

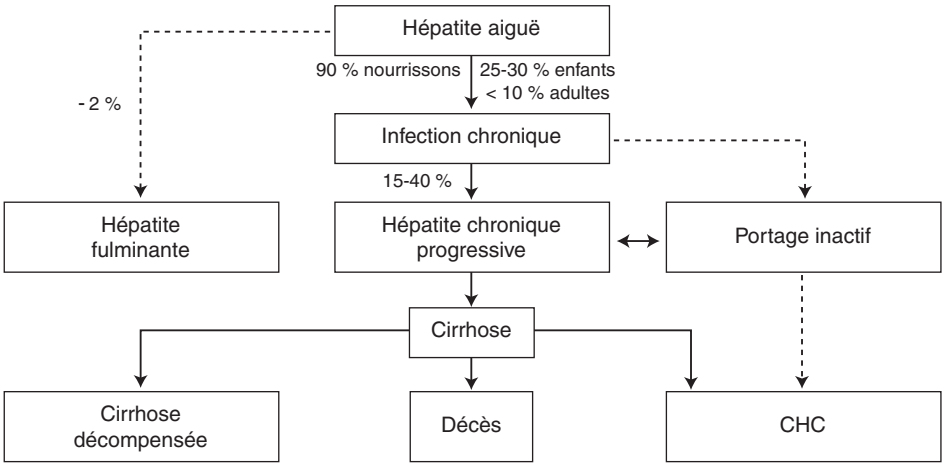


Figure 6. Histoire naturelle de l'hépatite B (d'après EASL Consensus Guidelines. *J Hepatol* 2003 ; Lok, McMahon. *Hepatology* 2004 [AASLD Guidelines]). CHC : carcinome hépatocellulaire.

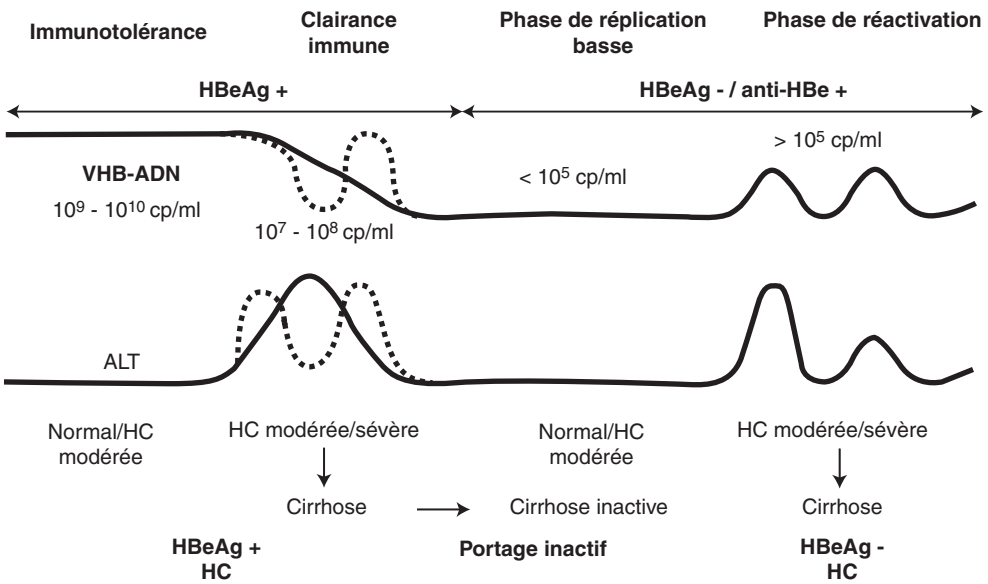


Figure 7. Histoire naturelle de l'hépatite B (d'après Fattovich *Sem Liver Dis* 2003). VHB : virus de l'hépatite B ; ADN : acide désoxyribonucléique ; HC : hépatite C.

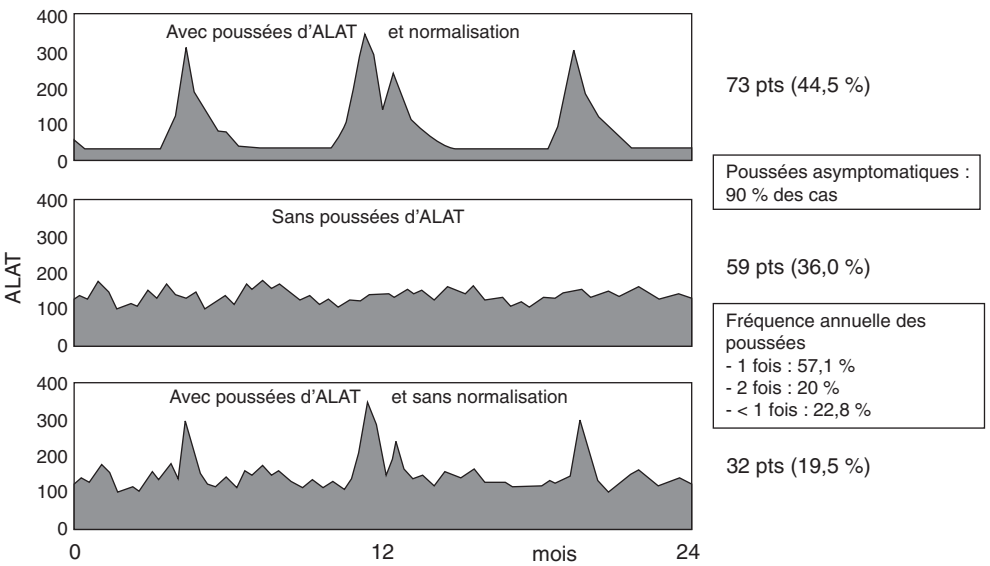


Figure 8. Histoire naturelle des mutants pré-C (d'après Brunetto et al. *J Hepatol* 2002;**36**:263-70). ALAT : alanine aminotransférase.

Évaluation

Elle comprend le dosage des transaminases, la quantification de la réplication virale par la mesure du taux d'ADNVHB par une méthode sensible de type PCR, le dosage de l'AgHbe et de l'AcHbe et la détermination de l'activité et de la fibrose par marqueurs non invasifs, notamment le FibroTest-Actitest, validé

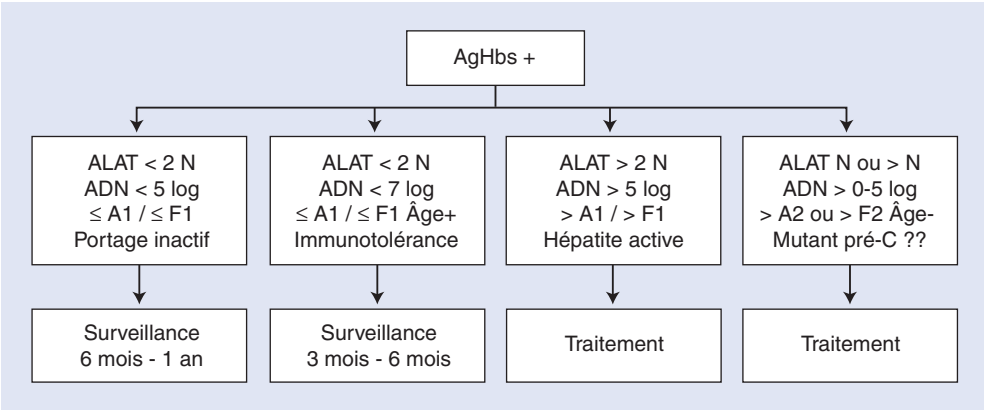


Figure 9. Arbre décisionnel. Profils de patients et indications de traitement. ALAT : alanine aminotransférase ; ADN : acide désoxyribonucléique.

dans l'hépatite chronique B. Cette évaluation permet de déterminer dans quelle phase de l'histoire naturelle se trouve le patient et de déterminer s'il existe une indication thérapeutique. On peut individualiser quatre types de situations en pratique clinique : portage inactif, immunotolérance, hépatite chronique active, mutant pré-C avec signes d'activité intermittents (Fig. 7). Une surveillance échographique pour le dépistage du CHC est à effectuer tous les ans pour les non cirrhotiques et tous les 4 à 6 mois pour les cirrhotiques. Une co-infection par les virus Delta, VIH ou VHC doit être recherchée.

Conseils aux patients

Il est essentiel de procurer une information complète sur l'infectivité et la transmission du virus et de prendre des mesures préventives pour l'entourage, notamment la vaccination de l'entourage familial et des partenaires sexuels, la prévention d'une surinfection par un autre virus notamment la vaccination contre l'hépatite A. Des mesures hygiénodiététiques pour éviter une agression supplémentaire du foie : réduction ou arrêt de la consommation d'alcool et lutte contre les facteurs d'insulinorésistance.

Traitement

L'objectif du traitement de l'hépatite B est d'arrêter ou de réprimer de manière significative la réplication du virus B de manière à arrêter ou réduire la progression de la maladie vers la cirrhose et ses complications. Il s'agit donc de réduire le taux d'ADNVHB et de le maintenir à un niveau le plus bas possible. Ceci peut entraîner une normalisation des ALAT et une amélioration histologique. Chez les patients AgHbe+, la séroconversion antiHbe est un résultat très favorable qui s'accompagne d'une suppression prolongée de la réplication virale, durable après l'arrêt du traitement [8]. La disparition de l'AgHbs et la séroconversion antiHbs représentent le résultat idéal mais ne peuvent être considérées comme un objectif thérapeutique étant donné leur caractère exceptionnel.

Les indications de traitement ou de simple surveillance sont résumées dans la Figure 9. Il n'y a pas d'indication de traitement chez les porteurs inactifs qui sont considérés comme non évolutifs. Une surveillance semestrielle à annuelle est préconisée afin de dépister une éventuelle réactivation. Il n'est pas non plus recommandé de traiter les patients immunotolérants qui ont des transaminases normales, une activité et une fibrose minimes malgré une forte réplication virale. La normalité des transaminases et la forte réplication virale sont des facteurs de mauvaise réponse au traitement et d'apparition de résistances chez ces patients qui sont temporairement non évolutifs, mais il est essentiel de leur proposer une surveillance trimestrielle à semestrielle afin d'identifier la phase de rupture de tolérance et d'hépatite active. La présence d'une hépatite active caractérisée par une élévation des transaminases, une réplication virale et des lésions d'activité ou de fibrose est une indication thérapeutique. Certains cas particuliers peuvent se présenter, notamment des patients qui ont des transaminases normales, une réplication faible ou nulle en association avec des lésions de fibrose significatives ≥ F2, voire une cirrhose. Un traitement est recommandé dans ces cas. Il peut s'agir soit d'une cirrhose inactive susceptible de décompenser à l'occasion d'une réactivation soit d'une hépatite chronique à virus mutant pré-C dont l'activité peut être intermittente mais néanmoins évolutive.

L'interféron, deux analogues nucléosidiques - la lamivudine et l'entecavir - et un analogue nucléotidique - l'adéfovir - sont les médicaments disposant actuellement de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'hépatite B. D'autres molécules : l'emtricitabine, la clevudine, la telbivudine et le ténofovir sont en cours d'évaluation.

Interféron pégylé alpha 2a (Pegasys®)

Après traitement de 48 semaines à la dose de 180 µg par semaine et évaluation à 6 mois post-traitement, on obtient chez les patients AgHbe+ : ALAT normales 41 %, ADNVHB indétectable 14 %, séroconversion antiHbe 32 %, séroconversion antiHbs 3 %. Les résultats sont les meilleurs chez les patients ayant un taux d'ALAT élevé et un ADNVHB plus bas au départ [9]. Chez les patients AgHbE - : ALAT normale 59 %, ADNVHB indétectable 19 %, séroconversion antiHbs 3 %.

Lamivudine (Zeffix®)

La posologie est de 100 mg/j. La réponse augmente avec la durée du traitement. À 1 an ADNVHB indétectable 44 %, séroconversion antiHbe 16 %, qui augmente à 35 % après 5 ans de traitement. Il existe une amélioration histologique. En traitement de maintenance chez les cirrhotiques, la lamivudine réduit l'incidence des complications et du CHC. La réponse est moins durable qu'avec l'interféron. Après l'arrêt du traitement, réactivation virale chez 37 % à 1 an et 49 % à 2 ans et réapparition de l'ADN dans 50 % des cas à 1 an. Chez les patients AgHbe- l'impact thérapeutique est le même. On note une apparition rapide et fréquente de résistance par mutation YMDD qui augmente avec la durée du traitement : 23 % après 1 an pour se stabiliser à 70 % après 4 ans. L'apparition d'une résistance à la lamivudine entraîne une reprise de l'activité de la maladie avec augmentation des ALAT, dégradation histologique et augmentation de la fréquence des complications. Les données récentes qui semblent indiquer que la lamivudine peut favoriser l'apparition d'une résistance à l'entécavir incitent à ne plus l'utiliser si on a la possibilité de prescrire les drogues plus récentes. La lamivudine a un excellent profil de tolérance.

Adéfovir Dipivoxil (Hepsera®)

La posologie est de 10 mg/j. Cette molécule est efficace aussi bien chez les patients naïfs que résistants à la lamivudine. Pour les patients AgHbe+ : ADNVHB indétectable pour 26 % à 48 semaines et amélioration histologique chez 53 %. Une estimation de la séroconversion antiHbe de 12 % à 1 an, 33 % à 2 ans et 46 % à 3 ans. Environ 18 % des patients deviennent résistants à l'adéfovir après 4 ans, alors qu'environ un tiers des sujets résistants à la lamivudine et traités en monothérapie par l'adéfovir ont une réponse antivirale nulle ou partielle. Chez les patients AgHBe- une efficacité similaire a été démontrée avec indétectabilité de l'ADNVHB dans 51 % des cas, ALAT normales

chez 72 % et amélioration histologique chez 64 % à 1 an. Il n'a pas été décrit de toxicité rénale à la dose de 10 mg/j à 1 an. Cependant, à 3 ans, on observe une augmentation réversible de la créatinine chez 2,5 % des patients. Il n'y a pas d'évaluation chez des patients ayant une fonction rénale altérée au départ et il convient de rester prudent notamment chez les patients âgés ou cirrhotiques décompensés chez qui on peut observer une augmentation de la créatinine dans 31 % des cas à 2 ans.

Entécavir (Baraclude®)

La posologie est de 0,5 mg/j chez le patient naïf et de 1 mg/j chez le patient résistant à la lamivudine. Il s'agit d'un médicament très puissant, supérieur à la lamivudine et à l'adéfovir en termes de rapidité d'action et de suppression de l'ADNVHB aussi bien chez les AgHbe+ que AgHBE-. Il est efficace chez les patients résistants à la lamivudine. À 1 an de traitement chez les patients AgHbe+ on observe un ADNVHB indétectable chez 69 %, une séroconversion antiHbe chez 21 % et une amélioration histologique chez 72 %. À 2 ans ADNVHB indétectable chez 81 %. Chez les patients AgHbe-, ADNVHB indétectable chez 91 %, normalisation des ALAT 84 % et amélioration histologique 70 %. Apparition de résistance chez 1,9 % à 1 an et 9 % à 2 ans exclusivement chez des patients ayant déjà deux mutations de résistance à la lamivudine. Le profil de tolérance est excellent.

La telbivudine, la clevudine, l'emtricitabine et le ténofovir sont actuellement en phase d'évaluation. Il s'agit de molécules très efficaces dans la répression du VHB.

Associations thérapeutiques

Il ne semble pas y avoir de bénéfice à associer l'interféron et la lamivudine. L'association lamivudine et adéfovir induit une meilleure réponse et réduit la fréquence des résistances à la lamivudine.

En pratique

Deux questions se posent au clinicien : que proposer comme traitement de première ligne, l'interféron ou les analogues ? Quel(s) analogue(s) prescrire ? La séroconversion antiHbe est un événement très favorable, a fortiori s'il est durable, mais il ne peut être considéré comme le principal objectif du traitement. La réduction de la réplication virale caractérisée par la diminution ou la suppression de l'ADNVHB, associée à une réduction ou normalisation des ALAT et à une amélioration histologique reste l'objectif essentiel. On peut opposer à la logique de la réponse post-traitement, qui étudie la réponse durable après un traitement de durée déterminée, celle de la réponse sous traitement. Les avantages reconnus à l'interféron combinent la possibilité d'un traitement de durée définie, la possibilité d'une séroconversion antiHbe considérée comme durable, la possibilité exceptionnelle d'une séroconversion antiHbs et l'absence de résistance virale. Les inconvénients de l'interféron sont des effets secondaires importants de nature à perturber parfois pour le long terme la vie familiale ou professionnelle des individus après un traitement d'une durée définie mais pas courte, une efficacité limitée à 30 % des patients en termes de séroconversion antiHbe « durable » avec un recul limité à 48 semaines post-traitement. La séroréversion antiHbe est un événement connu à évaluer sur le plus long terme. Cette durée définie imposée par la pénibilité du traitement peut s'avérer aussi un inconvénient, limitant le taux de réussite et la possibilité de « couvrir » les patients pour le long terme. Les analogues présentent plusieurs avantages. La réponse sous traitement est très supérieure à l'interféron (Tableau 4). En clinique, ce surcroît de réponse est précieux chez les patients actifs, avec fibrose marquée ou cirrhotiques. De plus, les taux de réponse ont tendance à augmenter avec la durée du traitement qui n'est pas limitée par les effets secondaires. Au bout du compte, avec le temps, les analogues ont une efficacité supérieure à l'interféron avec un traitement plus long mais certainement mieux toléré. La nécessité de faire des traitements au long cours de durée pratiquement indéfinie est un inconvénient contrebalancé par la bonne tolérance. De plus, la longueur du traitement se transforme en avantage puisque les pourcentages de réponses cumulées augmentent après des années de traitement et qu'elle permet une « couverture » du patient sur le long terme. Les résistances virales constituent l'inconvénient majeur des analogues. Néanmoins l'avènement de molécules de plus en plus puissantes permettant une réduction rapide et importante de la réplication virale et la richesse de la panoplie actuelle et future qui permettra des combinaisons thérapeutiques et/ou des permutations de traitement devraient limiter l'impact de ce phénomène. En pratique clinique on peut proposer la prescription d'interféron en première ligne à des patients bien sélectionnés qui n'ont pas une maladie sévère, qui ont de bonnes chances de réponse, chez qui le préjudice des effets secondaires est limité. Par exemple : patient jeune AgHbe+ avec réplication faible et forte cytolyse, maladie du foie non sévère (< F3) n'ayant pas d'obligations familiales ou professionnelles lourdes avec une mention spéciale pour les jeunes femmes qui souhaitent procréer à moyen terme et pour qui un traitement de durée limitée paraît souhaitable. Dans la majorité des cas, dans notre pratique nous commençons avec les analogues. La lamivudine est d'un maniement très facile, peu coûteuse mais reste limitée par le fort taux de résistance et la possibilité d'induire une résistance à l'entécavir. En pratique on a tendance à ne plus la prescrire si on peut disposer de drogues plus récentes, entécavir ou adéfovir. Pour les patients qui ont peu de chances de réponse au départ ou dont la maladie est active, fibrosante, ou les cirrhotiques surtout s'il existe un risque de décompensation, une molécule puissante et rapide avec un faible taux de résistance comme l'entécavir ou une combinaison thérapeutique d'emblée nous paraissent à privilégier. L'adéfovir et l'entécavir sont efficaces chez les patients résistants à la lamivudine. On peut proposer la prescription d'une combinaison thérapeutique pour les patients qui ont une mauvaise réponse précoce en monothérapie.

Tableau 4.
Réponse sous traitement (résultats non comparatifs).

	IFN pégylé α 24	Lamivudine		Adéfovir		Entécavir	
	S 48	S 48	S 96	S 48	S 96	S 48	S 96
ADN VHB indétectable	25 %	40 %		26 %	46 %	69 %	81 %

IFN : interféron ; ADN : acide désoxyribonucléique ; VHB : virus de l'hépatite B.

Point important

L'objectif du traitement de l'hépatite B est d'arrêter ou de réprimer de manière significative la réplication du virus B pour arrêter ou réduire la progression de la maladie. L'obtention d'une séroconversion antiHBe est une situation très favorable. L'interféron est susceptible de donner ce résultat pour une minorité de patients au prix d'effets secondaires importants. Les analogues, beaucoup mieux tolérés, ont un effet plus rapide et plus puissant sur la réplication virale mais nécessitent un traitement continu.

Vaccination

Il existe un vaccin très efficace contre le virus de l'hépatite B. La politique de vaccination massive des nouveau-nés à Taiwan a permis une réduction de 9 à 1 % de l'incidence du VHB en 10 ans et une diminution significative de l'incidence du CHC. En Suisse, la campagne de vaccination a permis une réduction de l'incidence du VHB de 82 % chez les 15-19 ans et sur 400 000 doses administrées entre 1999 et 2002 chez les 11-16 ans, aucun cas de maladie démyélinisante n'a été signalé. La polémique, largement médiatisée en France, sur le lien entre

le vaccin de l'hépatite B et la sclérose en plaques (SEP), a effrayé l'opinion et les médecins. De ce fait, moins de 30 % des nourrissons sont vaccinés. Plusieurs publications ont démontré l'absence de lien causal entre vaccin et SEP [10]. En 2003, l'ANAES et l'INSERM ont recommandé la vaccination universelle des nourrissons et un programme de rattrapage des enfants et des adolescents en raison du bénéfice attendu collectif et individuel à long terme et de l'absence de données permettant de suspecter un effet indésirable grave. Les enfants nés de mère porteuse d'AgHbs doivent être sérovaccinés dès la naissance. Deux schémas de vaccination peuvent être proposés. Le schéma 0,1,2 et 12 mois confère une protection plus rapide, il permet chez l'enfant l'administration simultanée avec d'autres vaccins de l'enfance. Le schéma 0,1 et 6 mois assure une protection plus tardive mais produit un titre d'anticorps antiHbs plus élevé. La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primovaccination n'est pas établie. Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (hémodialysés, immunodéprimés...) il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps antiHbs > 10 UI/l.

Conclusion

Les traitements des hépatites B et C ont fait des progrès considérables ces 15 dernières années. Grâce aux thérapeutiques disponibles, il est possible d'obtenir chez la majorité des patients une guérison du VHC ou un contrôle prolongé de la maladie pour le VHB. La recherche avance à grands pas et la panoplie thérapeutique va s'enrichir considérablement à moyen terme pour permettre à encore plus de patients d'en bénéficier. La vaccination pour le VHB revêt une importance cruciale vu la grande infectivité de ce virus dont il est pratiquement impossible de se débarrasser à la phase chronique. Les hépatites virales B et C sont des maladies le plus souvent asymptomatiques pendant la plus grande partie de leur évolution. Les campagnes de sensibilisation au dépistage à destination des médecins et de patients revêtent une importance primordiale pour diagnostiquer, prévenir la transmission, et éventuellement traiter ces maladies avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications : carcinome hépatocellulaire et insuffisance hépatique.

> *Point essentiel*
>
> Les hépatites chroniques B et C sont des maladies qui peuvent évoluer de manière asymptomatique vers la cirrhose et le cancer du foie. Le dépistage est primordial pour pouvoir les traiter avant les complications.

Références

[1] Roudot-Thoraval F. Modifications of epidemiological characteristics of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;**26**(suppl2):B138-B143.

[2] Poynard T, Bedossa P, Opolon P, The OBSVIRC. METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;**349**: 825-32.

[3] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;**357**: 1069-75.

[4] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:958-65.

[5] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr. FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;**347**:975-82.

[6] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;**23**:47-58.

[7] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;**36**:263-70.

[8] Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;**25**:472-89.

[9] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;**352**:2682-95.

[10] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:327-32.

J. Moussalli (joseph.moussali@wanadoo.fr).
V. Ratziu (vratziu@teaser.fr).
Service d'hépato-gastro-entérologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Moussalli J., Ratziu V. Prise en charge des hépatites virales en ville. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1271, 2008.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels · Iconographies supplémentaires · Vidéos / Animations · Documents légaux · Information au patient · Informations supplémentaires · Auto-évaluations

Rage

S. Bevilacqua, C. Rabaud, T. May

La rage est une zoonose ubiquitaire, les principaux vecteurs sont : le renard, les mammifères domestiques (chiens, chats, ruminants) et les chauves-souris. La transmission à l'homme se fait par morsure, cette maladie d'origine virale à déclaration obligatoire est toujours mortelle une fois déclarée. Grâce aux campagnes de vaccination animale, la rage terrestre a été éradiquée en France en 2001. Dans les pays d'Europe de l'Est, en Afrique, en Asie et sur le continent américain la rage est toujours d'actualité, le risque lié à l'importation d'animaux contaminés est loin d'être négligeable. Il est donc raisonnable d'envisager ce risque en cas de morsure ou de griffade par un animal suspect et d'adresser le patient exposé au centre antirabique agréé qui peut le cas échéant initier un traitement prophylactique postexposition.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *Rage ; Zoonose ; Renard ; Vaccination ; Prophylaxie*

Introduction

La rage est connue depuis l'Antiquité. On doit à Aristote (322 avant J.-C.) et Celsus (100 avant J.-C.) les premières descriptions cliniques de la rage humaine. Aujourd'hui, si elle a considérablement régressé en Europe occidentale, elle reste une menace bien réelle sur plusieurs continents. Cette zoonose virale affecte principalement les mammifères sauvages (renard, belette, fouine, furet…) ainsi que les chauves-souris et les mammifères domestiques (chien, chat et ruminant). La transmission à l'homme se fait par la salive d'un animal enragé, généralement après une morsure. Elle provoque chez l'animal comme chez l'homme une encéphalomyélite constamment mortelle lorsqu'elle est déclarée. Elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire.

Épidémiologie

Jusqu'à la moitié du xxe siècle, le chien constituait le vecteur et le réservoir majeur du virus rabique dans le monde. En Europe, la rage sylvatique a pour principal réservoir et vecteur le renard roux, probablement originaire de la frontière russo-polonaise où elle apparaît dans les années 1939-1940. L'hypothèse de l'émergence de la rage vulpine repose sur la capacité d'adaptation du virus canin au renard. L'épizoonose s'est rapidement étendue à toute l'Europe occidentale ; elle touche tour à tour la RDA en 1947, l'Autriche en 1948, la RFA en 1950, le Danemark en 1964, la Belgique en 1966, la Suisse en 1967, la France en 1968 et l'Italie en 1980. Le front qui progressait à l'allure annuelle de 30 à 40 km, ne s'arrête que vers 1980.

En Amérique du Nord, la rage vulpine a déferlé sur le Canada et le Nord des États-Unis vers 1945. Le virus s'est adapté à d'autres animaux comme la moufette et le raton laveur co-existant avec la rage des chauves-souris. Une trentaine de ratons laveurs ont été identifiés enragés à New York depuis 2 ans. En Amérique du Sud, la rage est essentiellement canine, elle atteint également des chauves-souris vampires qui ont favorisé sa propagation aux troupeaux de bovins. En Afrique, le virus canin s'est adapté à la mangouste et au chacal. La rage est donc une pathologie ubiquitaire ; elle est responsable chaque année de plusieurs milliers de décès à travers le monde. En l'an 2000, elle reste au 10e rang des maladies infectieuses mortelles.

Grâce à la vaccination orale des renards par les appâts débutée dès 1978 en Suisse et avec la collaboration efficace des pays frontaliers, la rage vulpine va progressivement régresser. En 2001, 16 pays européens étaient indemnes de rage sur mammifères terrestres d'origine autochtone. C'est le cas de la France qui est officiellement indemne depuis 2001 (J.O. n°108 du 10 mai 2001) ; le dernier cas de rage vulpine a été enregistré en 1998 (Fig. 1).

La rage humaine autochtone a disparu en France depuis 1924, mais 19 cas de rage importée ont été déclarés au cours de ces dernières années ; il s'agissait pour la plupart soit de résidents issus de zones d'endémie, soit de touristes. Persiste toutefois le risque que constituent les animaux d'importation ; trois cas de chiens enragés importés clandestinement ou non d'Afrique ont été enregistrés à Nîmes en 1998, en Gironde en 2001 et en Seine-Saint-Denis en août 2002. Entre 1989 et 2001, 14 cas de rage chez des chauves-souris (imputables à *Europan Bat Lyssavirus*), ont été répertoriés dans différents départements français. Il faut y ajouter en 1999 dans le Gard un cas de rage chez une chauve-souris importée d'Égypte. [1]

Virus

Le virus de la rage appartient à la famille des Rhabdoviridae et au genre *Lyssavirus*. C'est un virus à ARN monocaténaire d'une taille de 180 nm sur 75 nm, dont il existe cinq sérotypes et sept génotypes. En Europe le génotype 1 correspond à la rage dite « classique » et les génotypes 5 et 6 (EBL1- EBL2) sont responsables de la rage observée chez les chauves-souris insectivores.

C'est un virus fragile, sensible à la chaleur, à la lumière et à la dessiccation, il est également détruit par le savon de Marseille, les dérivés d'ammonium quaternaire et l'éther.

Mode de contamination et dissémination

La morsure par un animal enragé est le mode de contamination le plus fréquent. L'effraction cutanée permet au virus présent dans la salive de l'animal de pénétrer dans l'organisme. De la même façon, la griffade et le léchage d'une peau érodée ou d'une muqueuse sont des voies de contamination possible. La transmission par voie aérienne a été observée chez des sujets ayant pénétré dans une grotte peuplée de chauves-souris enragées. Des cas de rage après greffe de cornée ont également été rapportés. Enfin, la manipulation d'animaux morts

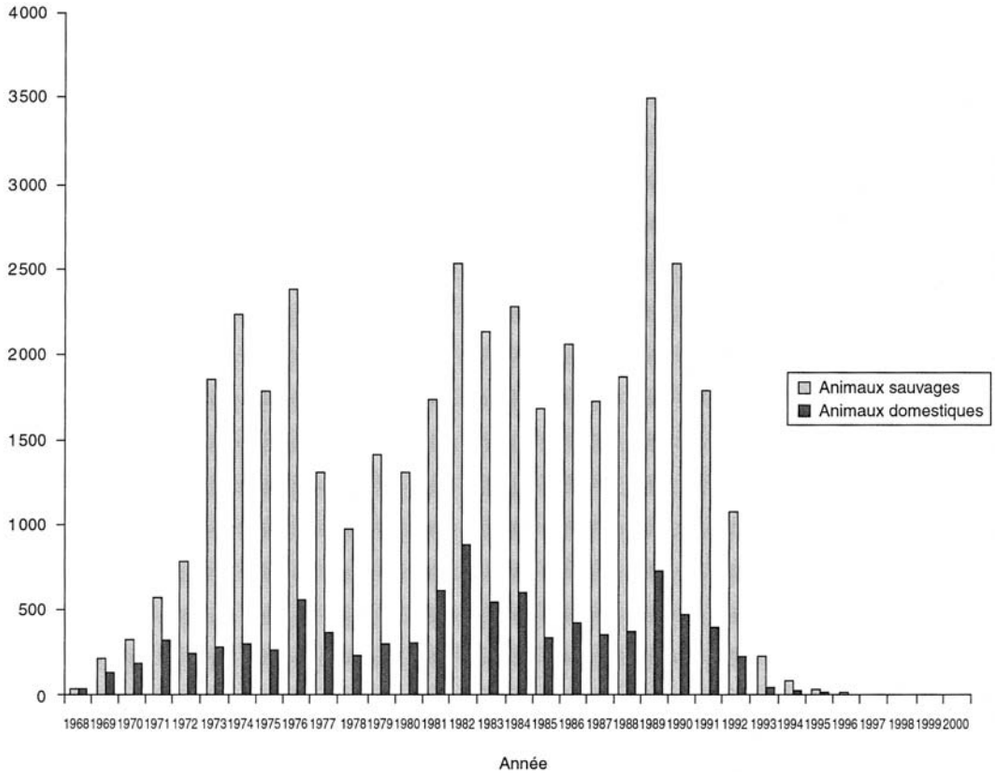


Figure 1 *Rage animale en France de 1968 à 2000. (Source : AFSSA Nancy, Bulletins épidémiologiques mensuels sur la rage animale en France de 1968 à 2000.)*

sans gant constitue aussi un danger. L'animal est contaminant dans les 5 à 7 jours qui précèdent l'apparition des signes cliniques et ce jusqu'à sa mort.

Après une morsure, le virus se multiplie au niveau de la plaie et dans les cellules musculaires avant de migrer vers le système nerveux. Sa présence est détectable pendant 2 à 3 jours au niveau du point d'inoculation. La migration du virus ne se fait pas par dissémination virémique mais par propagation à travers le flux axoplasmique rétrograde. Les neurones et les cellules gliales sont les cibles privilégiées du virus où il se multiplie rapidement. Dans un second temps, il va diffuser de façon centrifuge et atteindre tous les organes dont les glandes salivaires. C'est la destruction progressive des tissus nerveux qui conduit inéluctablement au décès du patient.

Clinique

Incubation

Cette phase est totalement asymptomatique, sa durée est fonction de l'importance de l'inoculum, de la profondeur de la morsure et de la richesse en terminaisons nerveuses ; les extrémités (main, pieds), le visage et le cuir chevelu sont des zones particulièrement innervées. La durée d'incubation varie de 10 jours à 1 an avec une moyenne de 3 à 4 semaines (85 % entre 35 et 90 jours, 10 % des cas inférieurs à 20 jours et 5 % supérieurs à 3 mois).

Phase prodromique

Les premiers signes sont peu spécifiques, avec de la fièvre, une asthénie et des myalgies. Au niveau de la morsure peuvent se manifester une douleur, un prurit et des paresthésies. Des troubles neuropsychiatriques ont été décrits (angoisse, irritabilité, tristesse et insomnie). Ces signes durent en moyenne une semaine et font place à la phase d'état.

Phase d'état

Au cours de cette phase, on note une augmentation des troubles du comportement ainsi qu'une anxiété majeure. Les douleurs irradiantes au niveau de la morsure souvent cicatrisée sont exacerbées et la fièvre s'élève. Deux évolutions cliniques sont possibles : la forme spastique « rage furieuse » ou la forme paralytique.

La rage furieuse est la forme la plus connue et sans doute la plus caricaturale. Le patient présente un tableau d'instabilité psychomotrice majeure avec des hallucinations et des convulsions. Il existe également une hyperesthésie cutanée sensorielle qui explique l'exacerbation des symptômes au moindre stimulus. Le patient hypersalive et a une soif intense. Paradoxalement, la simple vue d'un verre d'eau ou le bruit de l'eau qui coule engendre le spasme hydrophobique pathognomonique de la rage humaine. Le patient présente alors des contractions paroxystiques du pharynx avec une répulsion intense, une contraction des traits, une souffrance extrême ainsi que de l'agressivité et des cris lorsqu'on essaie de le faire boire. La mort survient généralement en une dizaine de jours par paralysie cardiorespiratoire.

La forme paralytique est moins fréquente. Il s'agit d'une paralysie progressive ascendante, atteignant les membres inférieurs, provoquant des troubles sphinctériens puis une atteinte bulbaire, enfin une paralysie des nerfs crâniens. Le patient succombe à un arrêt cardiorespiratoire.

Diagnostic

Le diagnostic ne peut être confirmé que par un laboratoire spécialisé. Les recherches se font sur la salive, le liquide céphalorachidien (LCR), les biopsies de peau, les biopsies cérébrales et les appositions cornéennes. Elles devront être répétées car elles peuvent être négatives dans les premiers temps. Les tests les plus rapides sont l'immunofluorescence directe qui donne un résultat en 2 heures [2] et l'isolement sur culture cellulaire dont le délai d'interprétation est de 24 heures. La sérologie n'a que peu d'intérêt et elle est difficilement interprétable, notamment lorsque le patient a bénéficié d'une vaccination et d'une sérothérapie. Des techniques de biologie moléculaire permettent la mise en évidence de l'ARN viral par polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR) à partir de la salive et du LCR. Elles ont un intérêt dans le diagnostic de rage chez les patients vivants.

Conduite à tenir et prise en charge après exposition

Même si la France est dorénavant considérée comme indemne, le risque est toujours bien réel. Nous avons cité les cas récents de rage d'importation issus du trafic animal et la rage chez les chiroptères. Il convient d'être vigilant et de prendre en charge sans délai les patients victimes de morsure ou de griffade.

Tableau 1. – Prophylaxie antirabique : recommandations en cas de morsure par animal (d'apres Rollin et Sureau)

Nature de l'exposition	État de l'animal mordeur (qu'il ait ou non été vacciné) au moment de l'exposition	pendant les 10 jours suivants [a]	Traitement recommandé
Contact mais pas de lésion	*sain*	*sain*	*pas de traitement*
Contact indirect, pas de contact	*suspect* [b]	*enragé*	
Léchage de la peau, égratignures ou érosions, morsures mineures (parties couvertes des bras, du tronc et des jambes)	*sain*	*sain*	*pas de traitement*
		enragé [c]	*traitement vaccinal* [c]
	suspect [b]	*sain*	*traitement vaccinal ; arrêter le traitement si l'animal reste sain pendant 5 jours* [a, d]
			traitement vaccinal ; terminer série de vaccinations dès qu'on a un diagnostic positif
		enragé	*traitement vaccinal complet*
Léchage des muqueuses, morsures importantes (multiples ou à la face, à la tête, aux doigts ou au cou)	*enragé*		
	animal sauvage [e] *ou animal ne pouvant être mis en observation*		
	animal domestique ou sauvage [e] *suspect* [b]*ou enragé ou animal ne pouvant être mis en observation*		*sérum + vaccin*
			n'arrêter le traitement que dans le cas d'animaux domestiques en observation restés sains pendant 5 jours [a]

[a] Cette période d'observation ne s'applique qu'aux chiens et chats. Les autres animaux domestiques et sauvages suspects de rage devraient être abattus et examinés par la technique des anticorps fluorescents.
[b] Dans les régions d'endémie, en cas de morsure par animal non provoqué, on doit considérer que l'animal est suspect à moins que l'examen de laboratoire de son cerveau ne donne un résultat négatif.
[c] Pendant la période usuelle de 10 jours, commencer un traitement vaccinal aux premiers signes de rage chez un chien ou un chat mordeur. L'animal doit être abattu immédiatement et examiné par la technique des anticorps fluorescents.
[d] Ou si l'examen des coupes du cerveau en immunofluorescence donne un résultat négatif.
[e] En général, l'exposition aux rongeurs, aux lapins et aux lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

Les soins locaux doivent être réalisés en priorité : il faut nettoyer la plaie à l'eau et au savon suivi de l'application d'un antiseptique (chlorhexidine ou solution iodée). La prophylaxie antitétanique ne doit pas être négligée et l'administration d'une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique ou tétracyclines (chez les enfants de plus de 8 ans) pendant 7 jours doit être envisagée au moindre doute d'infection, en cas de plaie délabrée et nécrosée ou s'il s'agit d'un sujet fragile (alcoolique, splénectomisé, immunodéprimé). [3]

Il est important d'essayer d'identifier dans la mesure du possible l'animal mordeur et son propriétaire afin de définir le risque réel de contamination selon les critères suivant (Tableau 1) (liste disponible sur le site www.pasteur.fr/santé/cmed/esrage) :

– la nature du contact (morsure, griffade, léchage) et la gravité des lésions ;

– la présence de rage dans la région où le contact a eu lieu ou dans la région de provenance de l'animal ;

– l'espèce en cause (souris, rat, cobaye, lapin, écureuil et autres rongeurs provenant d'Europe ne sont pas des vecteurs habituels de la rage) ;

– l'état clinique de l'animal, son statut vaccinal et la possibilité ou non de le mettre en observation.

En cas de doute, il est impératif d'adresser le patient dans un des centres antirabiques agréés.

La vaccination curative doit être débutée rapidement en cas de contact infectant afin que l'immunité se développe avant que la maladie se déclare (délai moyen d'incubation de 3 à 4 semaines). Rappelons qu'il n'existe pas de traitement curatif pour une rage déclarée. En France, on utilise le PVRV *(purified verocell rabies vaccine)* préparé sur culture cellulaire qui est un vaccin inactivé. Compte tenu du risque et de la gravité de la maladie il n'existe pas de contre-indication à une vaccination postexposition bien conduite. Actuellement, deux protocoles de vaccination sont couramment utilisés :

– un protocole court « Zagreb » en 2 injections à j0, 1 dose à j7 et j21. Ce protocole a été validé et recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) lorsque la situation ne nécessite pas l'administration concomitante d'immunoglobulines ;

– un protocole long « Essen » en 5 injections en intramusculaire administrées dans le deltoïde à j0, j3, j7, j14 et j28, il est utilisé en cas de morsure de catégorie III ou en cas de morsure par un animal suspect non vacciné et est également indiqué en cas de morsure par une chauve-souris (dans le cas où l'administration d'immunoglobulines antirabiques est nécessaire).

L'administration d'immunoglobulines spécifiques est associée à j0 à un protocole long. Elle est indiquée en cas de morsure de gravité III et en cas de morsure de chauve-souris. La dose totale est de 20 UI/kg de poids pour les immunoglobulines humaines et de 40 UI/kg de poids pour les immunoglobulines équines. Elles sont injectées en partie au niveau de la morsure et le reste en intramusculaire.

Chez les patients préalablement immunisés avec un statut vaccinal sûr, le traitement postexposition comporte 2 injections de rappel à j0 et j3, il n'y a alors pas d'indication d'administration d'immunoglobulines.

Traitement préventif

Certaines professions sont particulièrement exposées comme les vétérinaires, les agents communaux, les agents de l'Office national des Forêts (ONF), taxidermistes, spéléologues, il en va de même pour les voyageurs se rendant dans les pays à haut risque pour des séjours aventureux ou prolongés et isolés. Le vaccin préventif peut être réalisé par tout médecin praticien. Il s'administre à j0, j7 et j28, le rappel se fait 1 an après puis tous les 3 ans, il s'accompagne dans 10 à 15 % des cas d'une réaction bénigne. Ce vaccin préventif est contre-indiqué en cas de grossesse et d'infection évolutive.

Conclusion

Le contrôle de la rage reste une des priorités de l'OMS. Si la vaccination orale du renard va permettre son éradication en Europe occidentale, elle demeure préoccupante en Amérique, en Afrique et en Asie. Il faut évoquer cette possibilité après toute morsure ou griffade par un animal suspect et ne pas hésiter (après avoir assuré la désinfection locale) à adresser le patient exposé au centre antirabique agréé le plus proche afin que soit évalué le risque et éventuellement initié un traitement prophylactique postexposition.

S. Bevilacqua, C. Rabaud, T. May
Adresse e-mail: t.may@chu-nancy.fr
Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpitaux de Brabois - Vandœuvre, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S. Bevilacqua, C. Rabaud, T. May. Rage.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 4-1260, 2004, 4 p

Références

[1] Bruyère-Masson V, Arthur L, Barrat J, Cliquet F. Les données actuellement disponibles sur les populations chiroptères autochtones, leur situation épidémiologique au regard de la rage. *Bull Epidémiol Hebd* 2001(n°39):

[2] Lang J, Cetre JC, Picot N, Lanta M, Briantais P, Vital S et al. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals* 1998; 26: 299-308

[3] Strady C, Rémy G. Piqûre et morsures. Prévention de la rage. *Rev Prat* 2002; 52: 1381-1386

Suivi et prise en charge thérapeutique de l'infection au VIH en 2005

G. Pialoux

L'évolution et la prise en charge de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a considérablement changé depuis 1996 avec l'apparition de trithérapies antirétrovirales. Les principes actuels du traitement antirétroviral reposent sur une prise en charge pluridisciplinaire, sur le recours en cas d'échec à un génotype de résistance, aux dosages pharmacologiques et à une consultation d'observance. La question de savoir quand débuter un traitement antirétroviral tient avant tout compte de l'évolution du taux de lymphocytes T CD4$^+$. L'objectif du traitement initial est de rendre la charge virale plasmatique VIH en dessous du seuil de détection et ce le plus rapidement possible. Le suivi d'un patient traité est dominé par la prévention de la dysobservance et par l'évaluation et la prise en compte des effets secondaires à court ou long terme. La surveillance de la survenue d'effets indésirables est particulièrement importante dans les premières semaines d'initiation du traitement. Plusieurs stratégies sont en cours d'évaluation pour améliorer l'acceptabilité des traitements, dont l'indication/maintenance et les interruptions thérapeutiques programmées. Pour l'heure, la nécessité d'un traitement antirétroviral « à vie » est établie.

© 2005 *Elsevier SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : VIH ; Antiviraux ; Observance ; CD4 ; Immunité

Plan

- **Introduction** 1
- **Principes actuels de la thérapeutique antirétrovirale** 2
- **Quand débuter un traitement antirétroviral ?** 2
- **Quelles molécules antirétrovirales ?** 2
- **Comment initier un traitement antirétroviral ?** 3
- **Comment suivre un patient VIH positif ?** 3
- **Comment modifier la thérapeutique antirétrovirale ?** 4
- **Comment simplifier un traitement antirétroviral ?** 5
- **Quel bilan de surveillance ?** 5
  - Quels examens recommander? 6
- **Quelles stratégies en cours d'évaluation ?** 6

Introduction

La signification et le pronostic de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont considérablement évolué depuis 1996 avec l'apparition des trithérapies antirétrovirales qui ont permis une réduction spectaculaire de la mortalité et de la morbidité dues directement ou indirectement au VIH.

Être infecté par le VIH signifie actuellement devoir vivre avec le virus pendant de très longues années avec une maladie chronique. [1]

La prise en charge pluridisciplinaire, par exemple en réseau ville/hôpital, est un élément majeur de la qualité du suivi ; une relation de confiance facilite le suivi ultérieur, la compréhension et l'adhérence au traitement. L'attente du patient concerne bien des thèmes de sa vie quotidienne : qualité du suivi médical mais aussi informations sur les nouveautés médicales, grande disponibilité, écoute quant aux difficultés thérapeutiques.

Le nouveau dispositif de notification obligatoire d'infection au VIH (Institut de veille sanitaire) a révélé (données 2003 arrêtées à fin septembre) 53 % de contaminations hétérosexuelles, 43 % de contaminations chez les femmes et 33 % de diagnostics faits à un stade où il existe des signes cliniques.

Les avancées très significatives des traitements anti-VIH doivent être tempérées par quelques préoccupations :

- l'échec thérapeutique virologique chez un nombre de patients qui augmente avec le temps et le nombre de thérapeutiques antérieures (5 % en France en 2003) ;
- la survenue de complications métaboliques – syndrome lipodystrophique, anomalies glucidolipidiques – affectant de façon très importante les patients recevant des traitements comportant analogues nucléosidiques et antiprotéases ;
- l'incapacité du traitement antirétroviral, quelle que soit son efficacité, à éradiquer le virus de l'organisme, qui reste

présent dans les cellules mémoires latentes. D'où la nécessité d'un traitement au long cours avec ses contraintes ;
- selon les données DMI 2 (2003) : 50 % des patients pour lesquels il y a une indication de traitement antirétroviral sont vus à un stade tardif (syndrome de l'immunodéficience acquise [sida] ou/et CD4 < 200/mm^3) avec un risque de mortalité 16 fois supérieur dans les 6 mois succédant à l'initiation du traitement antirétroviral ;
- l'émergence de comorbidités jusque-là sous-estimées, au premier rang desquelles figurent la co-infection au virus de l'hépatite C (VHC) ou au virus de l'hépatite B (VHB) et les addictions ;
- la mise à disposition des antirétroviraux pour seulement 10 % de la population vivant avec le VIH dans le monde malgré les efforts récents et partiels du Fonds mondial du G8 et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), etc.

Ainsi ont évolué non seulement les outils thérapeutiques, mais également les concepts qui doivent prévaloir et guider le clinicien, en ville comme à l'hôpital, dans la décision et le choix de la thérapeutique.

Principes actuels de la thérapeutique antirétrovirale

Le virus, dès sa pénétration dans l'organisme, se réplique de façon massive.

La quantification de la charge virale dans le plasma mesure l'intensité de la réplication virale et son corollaire, c'est-à-dire la vitesse de destruction des lymphocytes T CD4.

La valeur absolue du nombre de lymphocytes CD4 renseigne, quant à elle, sur l'état du dommage immunitaire provoqué. Cette valeur permet d'estimer le risque de survenue de manifestations cliniques liées au VIH comme celui des infections opportunistes.

Ces deux paramètres – charge virale et nombre de lymphocytes CD4 – sont complémentaires et indispensables à l'instauration et à la surveillance d'un traitement antirétroviral, même si leurs parts respectives ont changé depuis ces dernières années.

La valeur de la charge virale mesurant la vitesse de progression de la maladie VIH constitue actuellement le marqueur pronostique le plus prédictif d'une évolution clinique défavorable.

Ainsi, le concept essentiel de la thérapeutique antirétrovirale est-il d'abaisser au maximum la charge virale pour freiner, voire arrêter, la progression de la maladie virale et restaurer au mieux l'immunité. C'est également le contrôle de la réplication virale qui permet d'éviter la sélection de souches virales résistantes, facteur essentiel de durabilité de l'effet antiviral.

Pour réduire au maximum la charge virale, il est essentiel de débuter une association de différents antirétroviraux jamais reçus par le patient et dépourvus de résistance croisée entre eux. Ces multithérapies ont conquis le titre de *highly active antiretroviral therapy* (HAART).

Lors de changements thérapeutiques motivés par une efficacité insuffisante comme en attestent les résultats de charge virale, il faut s'efforcer de renouveler un maximum d'antirétroviraux (plutôt que de changer molécule par molécule) afin de limiter le développement des résistances.

Les données les plus récentes suggèrent l'utilité des tests de résistance, tels que les tests génotypiques dans l'aide au choix d'une modification de thérapeutique chez un patient en échec virologique ; la mise à disposition par les laboratoires de virologie hospitaliers des tests de résistance, au moins génotypiques, notamment pour le suivi des patients en situation d'échec thérapeutique, est en cours.

Chaque antirétroviral utilisé dans le cadre d'une association thérapeutique doit être prescrit selon le schéma posologique optimal. Il faut éviter impérativement l'introduction progressive – sauf exception pour des raisons de pharmacocinétique et de tolérance (exemple : la névirapine) – des antirétroviraux.

En cas de nécessité d'interrompre un antirétroviral, il faut privilégier l'interruption de toute la thérapeutique antirétrovirale afin d'éviter le développement de résistance vis-à-vis des antirétroviraux plutôt que des diminutions de doses ou des arrêts partiels.

De même, en cas d'échec, il est recommandé d'éviter d'ajouter la dernière molécule disponible ou « à la mode ». En effet, cette molécule a peu de chances, dans une situation de fait de monothérapie, de conduire à une suppression maximale de la charge virale.

Compte tenu de la variabilité de la progression de la maladie d'un individu à un autre, la décision et le choix du traitement doivent être adaptés à chaque patient. Le traitement antirétroviral doit être adapté à la vie du patient et non l'inverse.

Quand débuter un traitement antirétroviral ?

L'actualisation du rapport d'experts 2004 dit « rapport Delfraissy » [2] pose clairement les bornes de l'indication d'un traitement antirétroviral :
- lymphocytes CD4 < 200/mm^3 (ou < 15 %) ou patients symptomatiques : traitement nécessaire dans tous les cas ;
- entre 200 et 350 CD4/mm^3, le moment de l'initiation du traitement antirétroviral doit être entrepris en fonction de trois critères :
  - état de la demande du patient ;
  - pente de décroissance des lymphocytes CD4 ;
  - valeur de la charge virale plasmatique (notamment > 100 000 copies/ml) ;
- CD4 > 350/mm^3 : traitement non recommandé.

L'objectif du traitement initial est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas et le plus rapidement possible. [3]

Dans le choix des molécules antirétrovirales, plusieurs facteurs sont à prendre en compte :
- âge (> 50 ans) ;
- anticipation des effets secondaires ;
- facteurs de risques cardiovasculaires ;
- projet de procréation ;
- co-infection VHC ou VHB ;
- traitements associés (antituberculeux, substitution, etc.) susceptibles d'interférer avec les antirétroviraux ; [4]
- risque de résistances croisées en cas d'échappement virologique.

Ainsi, la mise en route d'une thérapeutique antirétrovirale doit-elle être :
- longuement expliquée au patient : intérêts, inconvénients, risques, conduite à tenir en cas d'effet secondaire et ce dans l'application de la loi du 4 mars 2002 sur l'information des malades ; d'autant plus que le patient cliniquement asymptomatique sait ne voir aucun bénéfice clinique immédiat à un traitement précoce ;
- débutée seulement après que le patient a exprimé son acceptation du traitement et son souhait d'être traité ;
- adaptée autant que possible aux contraintes et habitudes de vie du patient ;
- personnalisée dans le temps et dans le choix des molécules.

Quelles molécules antirétrovirales ?

- INTR : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase reverse.
- INNTR : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse.
- IP : inhibiteur de protéase.
- IF : inhibiteur de la fusion.

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH :
- inhibition de la *reverse transcriptase*, enzyme permettant la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire

Tableau 1.
Principales toxicités des antirétroviraux. [1]

AZT : toxicité hématologique ; myopathies mitochondriales
ddI : intolérance digestive dont pancréatites aiguës, polyneuropathie périphérique
ddC : polyneuropathie périphérique, ulcérations buccales
d4T : polyneuropathie périphérique, pancréatites aiguës, élévation modérée des transaminases
3TC : effets indésirables de faible intensité et transitoires
Abacavir : réactions d'hypersensibilité
Ténofovir : risque d'hypophosphorémie, d'atteinte tubulaire rénale
Névirapine : toxicité cutanée y compris des formes sévères (Stevens-Johnson; Lyell), hépatites d'hypersensibilité
Éfavirenz : rash, atteintes neurosensorielles
Delavirdine : rash
Indinavir : manifestations digestives, sécheresse cutanée, cristallisation urinaire du métabolite (lithiases et néphropathies interstitielles), hyperbilirubinémie asymptomatique
Saquinavir : manifestations digestives d'intensité faible à modérée
Ritonavir : manifestations digestives parfois intenses, paresthésies péribuccales
Nelfinavir : diarrhée, éruptions cutanées
Amprénavir : rash, diarrhée
Atazanavir : hyperbilirubinémie
Lopinavir : diarrhée

ddI : didanosine ; 3TC : lamivudine ; d4T : stavudine ; ddC : zalcitabine. Des manifestations digestives (nausée, perte d'appétit) sont habituelles et souvent transitoires avec tous les antirétroviraux. Tous les analogues nucléosidiques sont susceptibles, à des degrés divers, d'induire une toxicité mitochondriale. Les anomalies métaboliques (insulinorésistance, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) sont fréquentes et plus intenses sous associations antirétrovirales comportant un inhibiteur de protéase.

à partir de l'acide ribonucléique (ARN) viral et précédant son intégration dans le génome de la cellule-hôte ;
- inhibition de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales. Les inhibiteurs de protéase conduisent à la production de virions immatures non infectieux et donc à l'interruption du cycle viral. Inhibant la phase post-traductionnelle de la réplication virale, ils sont actifs sur les cellules infectées de façon chronique, contrairement aux inhibiteurs de la *reverse transcriptase* ;
- inhibition de la fusion, étape-clé de la pénétration du virus dans la cellule-cible.

Compte tenu de l'ancienneté relative de certains des antirétroviraux abordés ci-après et du grand nombre d'essais thérapeutiques conduits dans le domaine, l'accent est mis sur les données les plus récentes et la bibliographie est nécessairement très sélective. Pour plus d'informations, on peut se reporter aux recommandations actuellement en vigueur en France (cf. Pour en savoir plus). La toxicité et les modes d'administration sont résumés dans les Tableaux 1 et 2.

Comment initier un traitement antirétroviral ?

Un traitement choisi vaut mieux qu'un traitement perçu comme « imposé », lequel conduira plus volontiers à une observance insatisfaisante et donc à une inefficacité au moins partielle et, si cette situation dure quelque temps, au développement de la résistance du virus aux médicaments antirétroviraux.

L'institution d'un traitement antirétroviral chez un patient séropositif n'est jamais une urgence. Débuter dans des conditions optimales, le premier traitement antirétroviral est le meilleur garant d'une observance adéquate et donc d'une efficacité prolongée.

À l'heure actuelle, il y a trois types de stratégies thérapeutiques (Tableau 3) :
- deux analogues nucléosidiques + IP ;
- deux analogues nucléosidiques + INNTR ;
- trois analogues nucléosidiques, dans certaines conditions, permettent d'obtenir une réduction maximale de la charge virale, ce qui doit être l'objectif-clé d'une première ligne de traitement chez un patient naïf de tout traitement antérieur.

Comment suivre un patient VIH positif ?

Il est impératif de contrôler la tolérance immédiate et l'efficacité du traitement antirétroviral initial.

L'institution d'un traitement antirétroviral est un moment important dans la prise en charge de la maladie VIH. Revoir le patient 2 à 4 semaines après le début du traitement permet de :
- s'assurer de la bonne compréhension du traitement, du régime thérapeutique ; c'est à ce moment que l'on peut réajuster le message sur le moment des prises médicamenteuses ;
- apprécier l'observance du traitement en demandant au patient combien de fois le traitement aurait pu être oublié sur la dernière semaine ; la mise en place dans les services cliniques d'approches spécifiquement orientées sur l'observance (consultations non médicalisées) permet aux patients en difficulté dans leur prise de traitement de faire le point quant aux solutions possibles ;
- évaluer la tolérance du traitement : il faut interroger le patient quant aux effets secondaires possibles des traitements (nausées, diarrhée, vomissements, crampes, rash, prurit). Il faut savoir aussi rassurer parfois un patient inquiet en expliquant que bon nombre de désagréments peuvent disparaître avec le temps ; sauf effet secondaire majeur, il faut éviter l'écueil d'un changement trop rapide de molécules ; revoir le patient rapidement permet souvent de dédramatiser la situation ;
- évaluer l'efficacité de la thérapeutique. C'est un temps capital à plusieurs titres. L'évaluation antirétrovirale de l'association thérapeutique choisie de l'activité doit être explicitée au patient, soucieux de voir l'impact du traitement auquel il se soumet depuis quelques semaines ;
- évaluer en permanence les comorbidités (VHC, VHB, alcool, autres dépendances, etc.) et les risques d'interactions médicamenteuses (se rapporter au site gratuit www.theriaque.com). Il ne faut pas perdre de vue que les traitements peuvent être très lourds, associant le traitement de l'infection à VIH, le

Tableau 2.
Médicaments antirétroviraux disponibles, molécules commercialisées ou en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), en France, en 2003. [1]

Nom générique	Nom commercial	Firmes pharmaceutiques	Posologie quotidienne (poids ≥ 60 kg) (nombre total de gélules/j)
Inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase*			
Didanosine (ddI)	Videx®	Bristol-Myers-Squibb	2 gélules à 200 mg × 1/j
Lamivudine (3TC)	Épivir®	Glaxo-Wellcome	1 gélule à 150 mg × 2/j
Stavudine (d4T)	Zérit®	Bristol-Myers-Squibb	1 gélule à 40 mg × 2/j
Zalcitabine (ddC)	Hivid®	Hoffman-La Roche	1 gélule à 0,75 mg × 3/j
Zidovudine (ZDV)	Rétrovir®	Glaxo-Wellcome	1 gélule à 250 mg × 2/j
Abacavir (1592U89)	Ziagen®	Glaxo-Wellcome	1 cp à 300 mg × 2/j
Zidovudine + lamivudine	Combivir®	Glaxo-Wellcome	1 cp à 300/150 mg × 2/j
Zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir ®	Glaxo Wellcome	1 cp à 300/150/300 mg × 2/j
Inhibiteurs nucléotidiques de la *reverse transcriptase*			
Ténofovir	Viread®	Gilead	1 cp à 300 mg/j
Inhibiteurs non nucléosidiques de la *reverse transcriptase*			
Delavirdine (DLV)	Rescriptor® (ATU nominative)	Pharmacia-Upjohn	4 gélules à 100 mg × 3/j (12)
Névirapine (NVP)	Viramune®	Boehringer-Ingelheim	1 gélule à 200 mg × 2/j
Éfavirenz (DMP266)	Sustiva®	Dupont-Merck	600 mg × 1/j
Inhibiteurs de protéase			
Indinavir (IDV)	Crixivan®*	Merck	2 gélules à 400 mg × 3/j
Nelfinavir (NFV)	Viracept®	Agouron-Roche	3 gélules à 250 mg × 3/j
Ritonavir (RTV)	Norvir®	Abbott	6 gélules à 100 mg × 2/j
Saquinavir (SQV)	Invirase®	Hoffman-La Roche	3 gélules à 200 mg × 3/j
Saquinavir capsule molle	Fortovase®	Hoffman-La Roche	6 gélules à 200 mg × 3/j
Lopinavir (+ ritonavir)	Kalétra®	Abbott	3-4 gélules à 133/33 mg × 2/j
Amprénavir	Agénérase®*	Vertex/GSK	8 caspules à 150 mg × 2/j
Atazanavir	Reyataz®	Bristol-Myers-Squibb	2 gélules à 200 mg/j
Fosamprénavir	Telzir®	GSK	2 cp pelliculés à 700 mg/j en deux prises en France

* Ne sont plus prescrits comme seuls inhibiteurs de protéases mais en association au ritonavir à faible dose.

traitement d'une éventuelle co-infection VHC ou VHB, le traitement préventif des infections opportunistes, le traitement de substitution, etc. ;

- expliquer la notion relative d'échec virologique. La mise en évidence d'une charge virale peut rester détectable dans un délai de 4 à 8 semaines, d'autant plus que la charge virale était élevée à l'initiation du traitement. Néanmoins, la persistance d'une charge virale supérieure à 5 000 copies chez un patient n'ayant jamais été antérieurement traité et ayant reçu une trithérapie suffisamment puissante doit faire envisager, soit un défaut d'observance – situation la plus fréquente –, soit des interactions médicamenteuses, voire une erreur de posologie. Un dosage de la concentration plasmatique résiduelle des molécules, surtout IP, est souhaitable pour comprendre la raison de cette activité antirétrovirale suboptimale ;
- discuter avec le patient les conditions et modalités de la surveillance.

Il existe, dans la très grande majorité des cas, un rapport de confiance entre le patient séropositif, l'équipe, et le médecin qui le prend en charge sur le plan VIH ; il est important d'expliquer au patient le mode de fonctionnement des services (consultations, prélèvements sur place : heure, lieu, qui joindre en cas d'urgence ? Fonctionnement hôpital de jour, éventuellement urgences VIH, horaires pharmacie pour la dispensation des médicaments). Seront ensuite précisées les modalités du suivi. Une fois mis en route le traitement et son efficacité vérifiée, le patient doit être revu tous les 3 à 4 mois environ avec un bilan biologique de surveillance comportant au minimum lymphocytes CD4, charge virale et des examens hématologiques ou biochimiques qui dépendront des molécules utilisées (cf. Tableau 1).

■ Comment modifier la thérapeutique antirétrovirale ?

L'institution d'un traitement antirétroviral n'est évidemment pas une procédure facile. Les circonstances dans lesquelles on peut modifier un traitement antirétroviral sont les suivantes :

- en présence d'une intolérance médicamenteuse, il est souvent utile de mesurer une concentration résiduelle plasmatique du médicament (atazanavir, lopinavir, etc.), en particulier si le produit a un index thérapeutique relativement étroit ;
- un ajustement à la baisse d'une posologie trop élevée peut conduire à la disparition des troubles ou tenter d'écarter le produit souvent définitivement pour le patient ;
- les évènements neuropsychiatriques (sommeil, irritabilité, dépression, etc.) liés à la prise d'efavirenz ne doivent pas être sous-estimés ; ils peuvent s'observer après des mois, voire des années d'utilisation du produit ;
- les modifications lipidiques, élévation de la glycémie, du cholestérol, doivent être prises en considération lorsque ces paramètres ont été mesurés strictement à jeun. En cas d'élévation significative, il faut évaluer le régime alimentaire du patient et savoir proposer des conseils nutritionnels ; mesurer des concentrations résiduelles, en particulier si le traitement antirétroviral comporte des IP ; expliquer au patient qu'il ne court pas de risque majeur. En effet, en dehors de très rares cas d'hypertriglycéridémie majeure où existe ce risque théorique, la pancréatite liée à cette étiologie est très inhabituelle au cours de l'infection VIH ; rechercher et attirer son attention sur les autres facteurs de risque souvent associés, et pesant bien plus lourds dans la morbidité, telle une consommation de tabac présente chez environ 50 %

Tableau 3.
Principales possibilités de multithérapies antivirus de l'immunodéficience humaine (VIH). [2] Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral.

Options à préférer				
2 IN		+ 1 INN	Ou	1 IP/r
Zidovudine [1] ou ténofovir ou didanosine ou abacavir [2][3]	Lamivudine [1] ou emtricitabine	éfavirenz [2] ou névirapine [2][3][4][5]		fosamprénavir/r ou indinavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r

[1] La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de deux IN la mieux étudiée.
[2] Il existe des risques de survenue précoce d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance.
[3] L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
[4] Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
[5] Pour certains, rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.

Autres choix possibles
Deux IN (cf. ci-dessus) + nelvinavir [6]
Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (cf. ci-dessus)
Zidovudine + didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (cf. ci-dessus)
Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®) [7]

[6] L'utilisation du nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
[7] Si charge virale inférieure à 10 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part le risque d'une moins bonne réponse virologique et d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme (une fois passé la période de risque d'hypersensibilité à l'abacavir), et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

des patients, l'absence d'exercice physique, la consommation d'alcool ou de bière ;
- les modifications de la répartition des graisses constituent un élément d'inquiétude habituel, que les patients en aient déjà souffert ou non. L'attitude du clinicien doit comme toujours, en face d'une question compliquée non résolue, être attentive, écouter la demande, voire la plainte, expliquer que l'on ne sait pas encore tout, que l'on peut proposer des solutions pour la lipoatrophie du visage, qu'il y a des études de recherche clinique en cours.

Les effets secondaires doivent être suffisamment sévères ou gênants et/ou durables malgré des traitements symptomatiques pour conduire à l'interruption du traitement. Il est important de changer une thérapeutique seulement à bon escient, le nombre de molécules antirétrovirales étant, par famille thérapeutique, relativement limité. Il faut distinguer :
- les effets secondaires immédiats ou liés à une molécule en particulier ;
- les effets secondaires plus souvent liés à une classe thérapeutique ou à la durée du traitement antirétroviral (lipoatrophie, syndrome métabolique, fatigue chronique). Une attention toute particulière est portée actuellement à la toxicité mitochondriale des INTR (Tableau 4).

Le thérapeute doit, à travers l'interrogatoire, bien caractériser l'effet secondaire rapporté par le patient ; il faut essayer au maximum de définir l'imputabilité liée au médicament. En effet, s'il n'est pas question de laisser se prolonger des effets secondaires, même mineurs, des changements trop fréquents risquent d'être préjudiciables au patient.

On peut être amené à tester avec certaines molécules la responsabilité d'un médicament en le suspendant transitoirement d'un régime thérapeutique et en le réintroduisant, si possible, pour confirmer l'effet secondaire si celui-ci avait disparu. Cela constitue une précaution supplémentaire pour vérifier la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire et permet de ne pas l'écarter à tort.

Lorsque des effets secondaires de nature similaire sont attendus avec deux médicaments différents, il est préférable de ne pas les introduire en même temps ; c'est le cas par exemple de l'abacavir et des INNTR (névirapine ou éfavirenz) ; la survenue d'un rash fébrile pouvant conduire à l'arrêt définitif des médicaments.

Tableau 4.
Dysfonctionnements mitochondriaux dus aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Neuromusculaire :
• polyneuropathie d4T, ddI, ddC
• myopathie et cardiomyopathie ZDV
Hépatique :
• stéatose, tous les INTI
Gastro-intestinal :
• pancréatite ddI, d4T, 3TC (+/-)
Hématologique :
• pancytopénie ZDV, ddI, ddC
Rénal tubulaire proximal :
• cidofovir, ténofovir
Métabolique :
• lipoatrophie, tous les ARV
• acidose lactique, stade ultime

ddI : didanosine ; 3TC : lamivudine ; d4T : stavudine ; ddC : zalcitabine ; ZDV : zidovudine.

Comment simplifier un traitement antirétroviral ?

Les traitements ont évolué rapidement, au fil des années, vers une simplification en termes de nombre de gélules et de nombre de prises.

Une trithérapie de deux analogues nucléosidiques + INNTR comporte de 4 gélules à 6 ou 7 – en deux prises (AZT/3TC, D4T/3TC, D4T/ddI + névirapine ou éfavirenz) – ; elle est plus simple et donc moins contraignante qu'une trithérapie comportant un IP bien que l'utilisation des antiprotéases *boostées* par le ritonavir, en réduisant les prises, ait conduit à simplifier ces régimes.

Plusieurs études cliniques ont confirmé l'efficacité du changement d'une trithérapie avec IP vers une trithérapie avec INNTR ou vers une trithérapie d'analogues nucléosidiques avec le maintien d'une charge virale indétectable.

Dans la mesure où l'observance d'un traitement est facilitée par la simplification d'un traitement, il est important de proposer aux patients ces traitements simplifiés avant que ne s'instaure un réel problème d'adhérence au traitement obligeant à des prises plus rapprochées.

L'avènement des nouvelles molécules et de nouvelles galéniques permet d'envisager des traitements en une seule prise quotidienne (*once a day* = OAD) comportant des INTR, des INNTR ou des IP (Tableau 5). Plusieurs arguments plaident en faveur de ce type de traitement antirétroviral :
- une meilleure adhésion au traitement ;
- une simplification des contraintes d'administration ;
- une meilleure adaptation aux conditions de vie du patient.

Quel bilan de surveillance ?

Une consultation 8 à 15 jours après initiation du traitement antirétroviral afin de :
- s'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique ;
- renouveler les conseils d'éducation thérapeutique ;

Tableau 5.
Antirétroviraux en prise unique quotidienne[1].

FDA/AMM	En phase II
Éfavirenz (Sustiva®)	Stavudine (Zérit® PRC)
Didanosine (Videx® EC)	Atazanavir (Reyataz®)
Ténofovir	Emtricitabine (FTC)
Névirapine*	
Lamivudine*	
Abacavir*	
Antiprotéases « boostées »	
rtv/SQV, rtv/APV, rtv/IDV, fos APV/rtv	
rtv/NFV, rtv/LPV...	

[1] : liste non exhaustive, et pour certains hors AMM ; * Traitements *once a day* (OAD) en évaluation Food and Drug Administration (FDA). AMM: autorisation de mise sur le marché ; rtv : ritonavir ; SQV : saquinavir ; APV : amprénavir ; IDV : indinavir ; NFV : nelfinavir ; LPV : lopinavir.

- détecter les difficultés d'observance ;
- analyser la tolérance initiale.

Ce bilan sera réalisé tous les 6 mois si les CD4 sont supérieurs à 500/mm^3, et tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 200 et 500/mm^3, que le patient soit traité ou pas ; ou plus rapprochés en cas de facteurs spécifiques (interactions, complications, etc.).

Quels examens recommander?

- Numération-formule sanguine, plaquettes avec typage lymphocytaire CD3/CD4 et éventuellement CD8.
- Charge virale plasmatique : si inférieure à 10^4 copies/ml, surveillance trimestrielle.
- Détection virologique du cytomégalovirus (CMV) si CD4 inférieurs à 100/mm^3. En revanche, la surveillance régulière du fond d'œil doit être systématique chez les patients ayant moins de 50 CD4 et une sérologie CMV positive.
- Dosages pharmacologiques.
- Génotypes en cas d'échappement.

■ Quelles stratégies en cours d'évaluation ?

- Traitements intermittents : non recommandés en 2005 en raison du risque d'apparition de résistance et de décroissance des CD4 d'autant plus rapide que le nadir de CD4 est bas.
- Traitements d'induction/maintenance : non recommandés actuellement (2005) mais en cours d'expérimentation, notamment avec des traitements d'induction hautement efficaces.
- Associations sans inhibiteur nucléosidique : une première étude pilote semble montrer une moindre efficacité mais sans le risque de toxicité lié à cette classe thérapeutique.
- Interruptions thérapeutiques +/- immunisations : néanmoins, une interruption peut se discuter lorsque les CD4 sont stables (> 500/mm^3), sans nadir inférieur à 350 CD4/mm^3 et dans les situations où le traitement antirétroviral est mal toléré.

■ Références

[1] Girard PM, Katlama C, Pialoux G. *VIH 2004*. Paris: éditions Doin; 2004.

[2] *Rapports d'experts 2004. Prise en charge des personnes infectées par le VIH*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2004.

[3] *Guide infection à VIH. Les dossiers du Praticien*. Impact Médecin; 2001.

[4] Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM. *Infection VIH. Mémento thérapeutique 2003*. Paris: Doin; 2003.

Pour en savoir plus

www.sida-info-service.org (grand public).
www.hivandhepatitis.com.
www.sfls.aci.fr = site de la Société française de lutte contre le sida.
http://aidsinfo.hiv.gov (site officiel américain).
www.theriaque.com (médicaments et interactions médicamenteuses).
http://aactg.org = site grand public des essais thérapeutiques menés aux Etats-Unis.
http://cisih-paris-est.ap-hop-paris.fr = site des CISIH Pitié, Saint-Antoine, Tenon (APHP).
www.cns.sante.fr = site officiel du Conseil national du sida.
www.lecrips.net = site du CRIPS.

G. Pialoux* (gilles.pialoux@tnn.ap-hop-paris.fr).
Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pialoux G. Suivi et prise en charge thérapeutique de l'infection au VIH en 2005. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1255, 2005.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Viroses saisonnières

F Roblot

Lot habituel de la médecine praticienne quotidienne, les infections virales saisonnières recouvrant une pathologie concernent essentiellement l'appareil respiratoire.
Le plus souvent bénignes, elles sont potentiellement source de complications chez des sujets fragilisés. En dépit de leur fréquence, force est de reconnaître que leur prise en charge thérapeutique ne demeure que symptomatique.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Sous le terme de viroses saisonnières, on entend les infections virales des voies aériennes et les tableaux d'allure grippale survenant le plus souvent sur un mode épidémique avec une recrudescence hivernale. De nombreux virus peuvent être impliqués. L'atteinte des voies respiratoires est généralement au premier plan, mais la plupart des organes peuvent être atteints. Si la gravité de ces infections est en règle limitée, elles posent un problème de santé publique par l'absentéisme, les arrêts de travail et les coûts directs et indirects qu'elles engendrent. Elles peuvent aussi être sévères chez les sujets fragilisés et/ou immunodéprimés.

Aspects épidémiologiques et étiologiques

Douze virus et plus de 150 sérotypes peuvent être impliqués au cours des viroses saisonnières.

Grippe

Virus grippal

Myxovirus influenzae appartient à la famille des *Orthomyxoviridae*. Il est pléomorphe, de forme sphérique, à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, à symétrie hélicoïdale. La surface est hérissée de projections glycoprotéiques : neuraminidases et hémagglutinines. Il existe trois types majeurs de virus, selon les caractères antigéniques des protéines d'enveloppe (A, B, C). Il n'existe pas d'antigènes communs à ces groupes. Trois types d'hémagglutinines (H1, H2, H3) et deux types de neuraminidases (N1, N2) ont été identifiés à ce jour. Les *Orthomyxovirus* sont capables de modifier constamment les gènes codant pour leurs protéines de surface, ce qui conduit à une grande variabilité entre les souches, en particulier au sein du groupe A. Les souches sont dénommées selon le type antigénique des protéines d'enveloppe, l'hôte d'origine s'il ne s'agit pas de l'homme, l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement. Pour les souches de type A, on précise par ailleurs, entre parenthèses, la nature des antigènes neuraminidasique et hémagglutinant. Exemple : souche A/ Hong Kong/ 1/ 68 (H3, N2).

Épidémiologie

La contamination se fait par voie aérienne. Elle est interhumaine. La contagiosité est extrême au sein d'une population non immunisée (taux de pénétration de 30 à 60 %). L'aérosol créé par un éternuement contient des gouttelettes de 1,5 µm de diamètre, dont chacune contient dix particules virales. La maladie évolue sous forme d'épidémies saisonnières liées à des modifications antigéniques mineures du virion.

Les pandémies résultent de modifications antigéniques majeures. Trente et une pandémies ont été identifiées à ce jour. Le point de départ de ces pandémies se situe, le plus souvent, en Chine. La cohabitation des hommes et de certains animaux sous le même toit pourrait expliquer ce phénomène. Il pourrait exister un réservoir de virus commun à l'homme et aux animaux. La grippe pourrait être une anthropozoonose.

Adénovirus

Virus

Ce sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN), recouverts d'une capside, comprenant plus de 45 sérotypes pathogènes pour l'homme. Seuls quelques uns sont responsables d'infections respiratoires (1, 2, 3, 4, 5 et 7 et plus rarement 14 et 21).

Épidémiologie

Ces virus sont répandus dans le monde entier. L'homme est le principal réservoir de germes. La contamination est aérienne et directe. Le type d'*Adénovirus* en cause et le type de manifestations observées sont corrélés avec l'âge. La primo-infection par un *Adénovirus* survient dans les premières années de vie. Le virus peut persister à l'état latent dans le tissu lymphoépithélial du nasopharynx. Cinq pour cent des maladies infectieuses de l'enfant et 3 % des maladies infectieuses entre 2 et 4 ans sont causées par des *Adénovirus*.

Rhinovirus

Virus

Ce sont des virus à ARN, de la famille des *Picornavirus*. Il existe plus de 90 sérotypes pouvant infecter l'homme.

Épidémiologie

Les *Rhinovirus* sont responsables de 30 à 50 % des rhinites de l'enfant et de l'adulte. La contamination se fait par voie aérienne directe et/ou manuportage. La centaine de sérotypes et leur variabilité antigénique expliquent le nombre de cas observés chaque année en automne.

Virus para-influenza

Virus

Ils appartiennent au groupe des *Paramyxovirus*. Ce sont des virus à ARN. Il en existe quatre types. Le type 3 est le plus souvent en cause au cours des infections des voies aériennes.

© Elsevier, Paris

Tableau I. – Tableaux cliniques en fonction des germes (d'après S Kernbaum).

	Grippe A	*Grippe B*	*Para-influenza*	*VRS*	*Rhinovirus*	*Adénovirus*	*Echovirus*	*Coxsackievirus*	*Coronavirus*
Coryza		+	+	+	+++	±	+	+	+++
Syndrome grippal	+++	++				+	+	+	+
Angine	±	+				+++	±	+	±
Laryngite	±		+++				+		
Bronchite aiguë	±		+	+++					
Pneumopathie	+	±	+			+			

VRS : virus respiratoire syncytial.

Épidémiologie

Tous les individus peuvent être infectés pendant les premières années de la vie. Les infections surviennent sur un mode épidémique, le plus souvent en hiver et au printemps.

Virus respiratoire syncytial (VRS)

Virus

C'est un *Paramyxovirus* du genre *Pneumovirus*. Il existe deux groupes A et B. Les variations antigéniques entre les deux groupes sont importantes et des souches des deux groupes peuvent évoluer parallèlement au cours des épidémies.

Épidémiologie

La maladie est endémique en zone tropicale et épidémique en zone tempérée. Les épidémies surviennent le plus souvent en hiver et au printemps. Les premiers cas surviennent en octobre ou en novembre. La survenue d'une épidémie est révélée par une recrudescence des cas de bronchiolites ou de pneumopathies chez les enfants et une augmentation du nombre d'admissions d'enfants en milieu hospitalier. La durée moyenne des épidémies est de 5 mois. À l'âge de 2 ans, 95 % des enfants ont des anticorps vis-à-vis du VRS. Des réinfections peuvent survenir. Vingt pour cent des enfants scolarisés et 5 % des adultes peuvent être réinfectés.

Autres virus

Les *Coronavirus* ont un tropisme respiratoire.

Certains *Entérovirus* tels que *Coxsackievirus* (A21, A24, B2, B3, B5) et *Echovirus* (20, 28) sont responsables d'épidémies estivo-automnales, au cours desquelles les signes respiratoires sont associés à des manifestations viscérales variées.

Tableaux cliniques

Les tableaux cliniques en fonction des germes sont présentés dans le *tableau I*.

Syndrome grippal

C'est le plus classique : l'incubation est brève (48 heures) et le début brutal, marqué par une température élevée, des frissons, des céphalées rétro-orbitaires, des myalgies et des arthralgies diffuses. Un écoulement nasal, une toux sèche, voire même une diarrhée, peuvent compléter le tableau. Les signes physiques sont absents, ce qui est d'emblée évocateur du diagnostic de virose. Le contexte épidémique renforce cette suspicion. L'évolution est en règle favorable en 5 à 7 jours, avec une chute de la température en deux temps, décrivant le classique « V » grippal. Le diagnostic est clinique.

Coryza aigu ou rhume banal

Le patient se plaint d'un nez bouché ou irrité. Cette situation est en rapport avec une congestion aiguë nasopharyngée. La température est normale. Les sécrétions sont abondantes et muqueuses. Une surinfection peut survenir et les sécrétions deviennent alors purulentes. L'antibiothérapie n'a pas d'indication.

Angine

Les virus représentent 80 % des étiologies des angines. Il s'agit le plus souvent d'angines érythémateuses, associant fièvre et dysphagie. Elles revêtent une importance particulière en raison des conséquences thérapeutiques qu'elles entraînent.

Rhinites et rhinopharyngites

Il existe un écoulement nasal d'abord muqueux, puis purulent. La température est variable et les signes du syndrome grippal peuvent accompagner ces tableaux. Les seuls traitements doivent être symptomatiques.

Laryngites

Elles surviennent chez le jeune enfant (moins de 3 ans). Le début est progressif, marqué par un rhume banal. L'état général est conservé. Un enrouement et un stridor inspiratoire vont compléter le tableau. Le pronostic est excellent et le problème essentiel posé par ces laryngites virales est le diagnostic différentiel avec l'épiglottite d'origine bactérienne, dont le diagnostic et le traitement sont urgents.

Bronchites

La bronchite aiguë sur bronches saines est une maladie virale évoluant en deux phases. La première phase est sèche, associant fièvre, malaise général, toux sèche et brûlures rétrosternales. La deuxième phase est dite humide : 3 à 4 jours plus tard, la toux devient productive avec une expectoration séromuqueuse, voire purulente en cas de surinfection bactérienne. Le bénéfice de l'antibiothérapie n'est pas établi.

Bronchiolite aiguë

Elle est bien connue chez le nourrisson, mais peut également s'observer chez les patients immunodéprimés ou les sujets âgés. Le tableau est celui d'une bronchite avec bronchospasme. Il peut exister une nécrose de la muqueuse bronchique. Le VRS est le plus souvent responsable de ces tableaux. Le diagnostic virologique est établi à partir de prélèvements au niveau des voies respiratoires supérieures. Il doit être rapide et le traitement entrepris sans délai.

Pneumopathies

Il s'agit le plus souvent de pneumopathies d'allure atypique dont l'incubation est courte (2 à 3 jours) et le début progressif. La fièvre est variable, le plus souvent bien supportée. La toux est sèche, parfois notée seulement lors de la mobilisation, associée à des myalgies et des arthralgies. Des douleurs thoraciques en rapport avec une atteinte pleurale peuvent exister. L'auscultation pulmonaire révèle la présence de râles crépitants localisés faisant évoquer le diagnostic d'infection pulmonaire. Le cliché du thorax objective classiquement des opacités alvéolaires non systématisées, uni- ou bilatérales, et/ou des opacités interstitielles réticulaires hilifuges. Cependant, des aspects plus trompeurs peuvent être observés, y compris des opacités systématisées, et il n'existe pas de corrélation stricte entre l'étiologie virale et les données radiographiques au cours des pneumopathies. Le syndrome inflammatoire biologique peut être marqué. La complication essentielle est la survenue d'une surinfection bactérienne. On assiste à une réascension de la température, l'expectoration devient franchement purulente. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Hæmophilus influenzae* sont les principaux germes responsables de ces surinfections. L'antibiothérapie est alors indiquée.

Autres manifestations observées au cours des viroses saisonnières

Elles peuvent intéresser tous les viscères et sont, de ce fait, très variées.

Syndromes méningés

Il peut s'agir d'authentiques méningites virales survenant dans un contexte épidémique et accompagnées de signes généraux et digestifs en

Tableau II. – Principales indications des examens spécifiques selon les virus.

	Grippe	Virus para-influenza	VRS	Rhinovirus	Adénovirus	Echovirus	Coxsackievirus
Détection d'antigènes			- Enfant - Traitement spécifique				
Culture	Épidémiologie					Syndrome méningé (selles, LCR)	Syndrome méningé (selles, LCR)
Enquête sérologique	- Terrain - Pneumopathie - Manifestations atypiques	- Pneumopathie - Manifestations atypiques	Sujet âgé			Syndrome méningé (sérum, LCR)	Syndrome méningé (sérum, LCR

VRS : virus respiratoire syncytial ; LCR : liquide céphalorachidien.

particulier. La recherche d'anticorps spécifiques dans le sérum et/ou le liquide céphalorachidien (LCR), la culture du LCR et/ou plus rarement l'analyse du LCR par techniques d'amplification génique (PCR [*polymerase chain reaction*]), peuvent permettre de porter un diagnostic étiologique. Il s'agit parfois d'un méningisme réunissant tous les signes cliniques du syndrome méningé, mais avec un LCR normal, tant au plan cytologique que biochimique.

Autres atteintes du système nerveux central

Des cas de myélite, d'encéphalite ou des syndromes de Guillain et Barré ont été rapportés au cours de ces infections virales.

Atteintes cardiaques

Il s'agit de péricardites ou de myocardites.

Atteintes hépatiques

Des perturbations du bilan hépatique sont très fréquemment observées au cours de ces infections virales. Elles ne s'accompagnent, en règle, d'aucune manifestation clinique et sont spontanément régressives.

Manifestations cutanées

Il s'agit d'éruptions, le plus souvent morbilliformes.

Atteintes des muqueuses

Les conjonctivites sont les plus fréquentes. Leur particularité est d'évoluer sur un mode épidémique.

Formes graves

Grippe maligne

C'est une forme rare dont la survenue est liée au terrain. Il existe une immunodépression sous-jacente et/ou une corticothérapie au long cours, ou une valvulopathie, ou encore il s'agit d'une femme enceinte ou d'un sujet âgé. Après un début de grippe « banale », le tableau est celui d'un œdème lésionnel avec défaillance multiviscérale.

Grippe surinfectée

Le tableau débute par une grippe « banale », puis après une phase d'amélioration, la fièvre réapparaît, associée à des signes de pneumonie. Le pneumocoque, *Staphylococcus aureus* et *Hæmophilus influenzae* sont les germes le plus souvent responsables de ces pneumopathies secondaires. L'évolution peut se faire vers des abcès ou l'apparition de bulles d'emphysème, en particulier lors des surinfections par *Staphylococcus aureus*.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de ces viroses est essentiellement clinique. Certains examens biologiques sont réalisés mais n'apportent que des arguments indirects en faveur du diagnostic. D'autres ont un objectif étiologique : ce sont les examens virologiques.

Examens non spécifiques

L'hémogramme est le plus souvent normal. Il peut exister une leuconeutropénie relative ou une lymphopénie (grippe).

Le bilan hépatique peut être perturbé. Une élévation modérée et transitoire des transaminases peut être observée.

La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation des globules rouges peuvent être élevées, témoignant de l'existence d'une réaction inflammatoire.

Examens spécifiques (tableau II)

Ils peuvent être directs et ont pour objectif la mise en évidence du virus, ou indirects et objectivent la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum. Avant de les prescrire, il convient d'en évaluer la rentabilité, les conséquences thérapeutiques et le coût.

Examens directs : l'isolement de virus

Méthodologie : les prélèvements n'ont d'intérêt que s'ils sont réalisés pendant les 3 premiers jours de la maladie. Ils sont réalisés au niveau du nez et de la gorge, à l'aide d'un écouvillon. En cas d'expectoration, les crachats peuvent être examinés. Ces prélèvements doivent être acheminés rapidement au laboratoire, dans un milieu de transport. La détection d'antigènes viraux peut se faire par une technique d'immunofluorescence directe ou indirecte, ou par méthode immunoenzymatique, certains kits permettent un diagnostic très rapide. La culture des virus est réalisée sur milieu cellulaire où l'on observe en 3 à 5 jours l'effet cytopathogène, ou sur œuf de poule embryonné.

Indications : au cours de la grippe, l'isolement du virus a un intérêt épidémiologique pour la préparation des vaccins de l'année suivante. Au cours des bronchiolites du nourrisson, l'isolement viral rapide permet de mettre en route un traitement spécifique. En cas de syndrome méningé, la recherche de virus peut se faire dans le LCR. Ces prélèvements ne peuvent être réalisés que dans des laboratoires spécialisés.

Examens indirects : l'enquête sérologique (ES)

C'est un moyen simple de préciser une étiologie virale, mais le problème de la sensibilité, de la spécificité et des délais requis pour la réalisation demeure. Si un tiers des malades consultent leur médecin généraliste pour une infection virale, la plupart évoluent favorablement, même en l'absence de diagnostic précis.

Modalités : quelle que soit la technique utilisée, deux prélèvements sériques, réalisés à 10 à 15 jours d'intervalle, seront nécessaires pour évaluer la cinétique des anticorps. Ces deux prélèvements doivent être réalisés, dans la mesure du possible, dans le même laboratoire, pour être étudiés avec la même technique, en utilisant le même témoin. Des renseignements cliniques devront être fournis au laboratoire pour orienter les recherches. Il n'est pas nécessaire que le malade soit à jeun. Les techniques les plus utilisées sont la fixation du complément, les techniques immunoenzymatiques (Elisa) et les techniques d'immunofluorescence indirecte.

Indications : au cours des viroses, le malade, souvent « guéri » de son infection au dixième ou quinzième jour, a tendance à « oublier » le second prélèvement. C'est pourquoi l'ES ne sera envisagée que si un diagnostic étiologique précis est nécessaire, quand le tableau clinique est alarmant par sa durée ou son intensité, en cas de pneumopathie, ou chez les sujets immunodéprimés. Ce diagnostic sera en règle rétrospectif.

Résultats : une infection active, récente, se traduit par l'apparition des anticorps sur le second prélèvement, alors que le premier en était exempt (séroconversion), ou une ascension significative du titre en anticorps entre les deux prélèvements (taux d'anticorps x 4 entre le premier et le second prélèvement). La présence d'IgM spécifiques confirme le diagnostic d'infection récente.

Traitement

Traitement curatif

Antibiothérapie

Elle n'a pas d'indication au cours de ces infections virales.

Elle est justifiée en cas de surinfection bactérienne, en particulier chez les sujets âgés au cours des grippes surinfectées. La molécule choisie devra, dans ce cas, être active sur *Staphylococcus aureus*, *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Les céphalosporines de première génération, les macrolides, et l'association amoxicilline + acide clavulanique répondent à ces objectifs. Ils ne seront prescrits qu'en cas de surinfection patente et la durée du traitement ne dépassera pas 7 jours.

Les angines dont l'étiologie est virale, dans la majorité des cas, posent un problème particulier. Depuis des décennies, il est recommandé, en France, de traiter toutes les angines par pénicilline pour prévenir la survenue du rhumatisme articulaire aigu (RAA). Cet objectif a été atteint puisque le RAA est quasi éradiqué en France. Le risque de cette attitude est d'accroître inutilement les effets indésirables, d'être coûteuse, d'autant que dans 90 % des cas des antibiotiques plus chers sont prescrits, et surtout de faire croître la résistance du streptocoque pyogène aux antibiotiques. Actuellement plusieurs problèmes s'opposent à la commercialisation des tests de diagnostic rapide permettant la détection d'antigènes streptococciques et le traitement ciblé des seules angines bactériennes. L'objectif écologique est pourtant essentiel : limiter l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Le traitement systématique des angines par la pénicilline V reste donc la règle à ce jour.

Traitements antiviraux

L'infection par le VRS peut justifier un traitement spécifique. La ribavirine est utilisée sous forme d'aérosols, pendant 16 à 20 heures/j pendant 5 à 7 jours pour le traitement de la bronchiolite du nourrisson. Ce traitement est bien toléré mais peut être pathogène chez la femme enceinte, ce qui oblige le personnel à prendre certaines précautions.

Le chlorhydrate d'amantadine (Mantadix®) peut être utilisé en traitement curatif chez les patients à haut risque.

Traitements symptomatiques

On utilise les antipyrétiques, les sédatifs de la toux en l'absence d'expectoration. On recommande le repos. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes n'ont pas d'indication au cours de ces infections. En cas de forme sévère, le recours à l'oxygénothérapie par voie nasale peut être nécessaire. Le traitement des grippes malignes ne se conçoit qu'en milieu de soins intensifs.

Traitement préventif

Vaccination

À ce jour, elle ne concerne que la grippe. Soixante-dix pour cent des patients vaccinés, exposés au virus, seront protégés. Le vaccin est modifié tous les ans en fonction du contexte épidémiologique. On réalise une injection par voie sous-cutanée profonde (région deltoïdienne) ou intramusculaire (fesse, enfant). L'immunité apparaît en 10 à 15 jours. Elle dure 1 an et des injections de rappel sont nécessaires tous les ans. Cette vaccination concernent les sujets âgés, les insuffisants respiratoires chroniques, les sujets « à risque » et tous les sujets vivant ou travaillant en collectivité qui peuvent être une source de contagion et d'épidémie pour leur entourage. Les contre-indications sont celles de tous les vaccins et l'allergie aux protéines de l'œuf. Il peut être fait chez la femme enceinte.

Chlorhydrate d'amantadine (Mantadix®)

Il n'est efficace que vis-à-vis du virus de la grippe A et empêche la pénétration du virus dans la cellule hôte. Son efficacité est immédiate. On le prescrit en cas de contage ou dès l'éclosion d'un cas en collectivité, chez les sujets à risque, non vaccinés. La posologie est de 200 mg/j en 1 à 2 prises chez l'adulte, 100 mg/j au-delà de 65 ans et 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 8 à 10 jours en cas de contact familial et 4 à 6 semaines chez les patients vivant en institution. Les effets secondaires ne sont pas rares. Il est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal et parfois mal toléré chez le vieillard.

Conclusion

Les viroses saisonnières représentent la première cause de consultation dans les cabinets de médecine générale. Le pronostic est en règle excellent. Le diagnostic doit rester clinique et le traitement symptomatique. L'antibiothérapie n'a pas d'indication chez les sujets sains au cours de ces infections.

France Roblot : Praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses, centre hospitalier Jean-Bernard, 350, avenue Jacques-Cœur, 86021 Poitiers, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Roblot. Viroses saisonnières.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1190, 1999, 4 p

Références

[1] Betts R. Influenza virus. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone, 1995

[2] Kernbaum S. Infections des voies aériennes. Éléments de pathologie infectieuse. Paris : SIMEP, 1996 : 152-165

Amibiase

J Delmont

L'amibiase est définie par le portage dans la lumière colique ou par la présence, essentiellement au niveau de la paroi colique et du foie, de l'amibe Entamoeba histolytica.
L'endémie amibienne concerne 10 % de la population des régions tropicales. Cette protozoose, moins souvent observée qu'autrefois dans les pays à climat tempéré, risque de ce fait de n'être point reconnue et d'avoir une évolution défavorable, alors que des médicaments amoebicides particulièrement efficaces sont, de nos jours, disponibles.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *amibiase, abcès amibien, amoebome.*

Épidémiologie

En présence d'une symptomatologie clinique évocatrice, le médecin est conforté dans son orientation diagnostique en faveur d'une amibiase par la notion d'un voyage ou d'un séjour, récent ou ancien, en milieu tropical ou subtropical. En effet, là sont rassemblées les conditions les plus favorables à la transmission de cette parasitose. Conséquence d'un défaut d'hygiène et d'assainissement, les kystes amibiens, éliminés avec les selles sur un sol constamment chaud et humide, peuvent résister plusieurs semaines, avant d'être ingérés par un enfant ou un adulte, à la suite d'une souillure des mains ou d'une contamination de crudités [2]. La rareté actuelle de l'amibiase importée en France, malgré une augmentation des flux de voyageurs, s'expliquerait par des séjours outre-mer plus brefs qu'autrefois et peut-être par une application plus stricte des mesures d'hygiène corporelle et alimentaire de nos concitoyens. Conséquence probable du faible nombre de porteurs de kystes amibiens dans notre pays et des progrès de l'assainissement, on assiste à la quasi-disparition de l'amibiase autochtone, qui survenait à la suite de contacts avec des sujets infectés chez des personnes qui n'avaient jamais quitté la métropole.

Cycle biologique

Une fois les kystes amibiens ingérés, leur membrane est dissoute par les sucs digestifs, donnant naissance dans la lumière colique à des formes *minuta* (*Entamoeba* [*E.*] *histolytica minuta*), peu mobiles, de 14 à 16 µm de diamètre et au noyau peu visible. Ces amibes saprophytes peuvent persister des années dans la lumière colique, se transformant de temps à autre en kystes de 10 à 15 µm de diamètre et à quatre noyaux, éliminés dans le milieu extérieur avec les selles. Ce cycle de l'amibiase infestation n'a aucune traduction clinique.

Cependant, après un temps variable pouvant atteindre plusieurs années et pour des raisons mal connues (perturbation de la flore microbienne intestinale, changement de régime alimentaire, surmenage…), *E. histolytica minuta* peut se transformer en une forme *histolytica* (*E. histolytica histolytica*), très mobile, munie de pseudopodes, mesurant 20 à 40 µm de diamètre et au noyau bien visible, douée d'un pouvoir nécrotique et hématophage [3]. Selon les résultats de récentes recherches, seules certaines souches d'*E. histolytica minuta*, différenciables non sur le plan morphologique mais par leurs zymodèmes et leurs génomes, posséderaient cette potentialité de transformation [5]. Les formes *E. histolytica histolytica* ne se transforment jamais en kystes.

Pathogénie

Envahissant la paroi colique, surtout au niveau de ses portions cæcale, sigmoïdienne et rectale, *E. histolytica histolytica* détermine des ulcérations, responsables de microhémorragies et, de façon exceptionnelle, de perforations intestinales.

À partir de la paroi colique, les amibes *E. histolytica histolytica* peuvent migrer par voie portale vers le foie où elles créent des foyers de nécrose hépatocellulaire qui, par confluence, forment un ou plusieurs abcès hépatiques. Progressant par contiguïté à travers le diaphragme ou empruntant la voie sanguine, elles peuvent atteindre l'appareil pulmonaire, deuxième polarité extra-intestinale de l'amibiase, plus rarement d'autres viscères.

Clinique

Amibiase colique aiguë

Elle se manifeste par des douleurs abdominales et des perturbations du transit intestinal.

D'installation brutale ou progressive, les douleurs sont d'intensité et de siège variables. Parfois mal définies, à type d'endolorissement diffus et durable de l'abdomen, elles peuvent aussi réaliser les classiques épreintes, douleurs expulsives violentes parcourant le cadre colique avec envie impérieuse mais souvent infructueuse d'aller à la selle. Le ténesme, qui se définit comme une striction douloureuse du sphincter anal, est plus rare.

Le nombre des évacuations varie de quatre à six par 24 heures. Il s'agit plus souvent d'une diarrhée banale, constituée de selles pâteuses ou liquides plutôt que de l'émission de glaires mucosanglantes, afécales, réalisant les classiques « crachats dysentériques ».

L'état général est peu altéré et l'apyrexie est habituelle.

L'abdomen est discrètement météorisé ; le cadre colique est douloureux à la palpation et le foie est de volume normal.

Amibiase colique suraiguë ou maligne

Exceptionnelle en France, elle survient d'emblée sur un terrain déficient (grossesse, alcoolisme, diabète) ou consécutivement à une amibiase aiguë d'apparence bénigne et de ce fait négligée ou insuffisamment traitée. Elle est caractérisée par l'association d'un syndrome dysentérique avec signes de déshydratation et de toxi-infection. Elle s'associe souvent à un abcès du foie. Son pronostic, malgré la réanimation, est souvent fatal, en raison de la survenue d'hémorragies et de perforations intestinales responsables d'une péritonite asthénique.

Colopathie postamibienne

Celle-ci est caractérisée par des troubles du transit intestinal avec alternance de diarrhée et de constipation, dyspepsie, sensibilité de l'abdomen à la palpation avec perception fréquente d'un cæcum distendu et d'un sigmoïde spasmé. Moins constatée aujourd'hui qu'autrefois, chez des Européens ayant séjourné outre-mer, elle se manifeste, après plusieurs épisodes d'amibiase intestinale aiguë, par la survenue récurrente de symptômes non spécifiques, l'identifiant à une colopathie fonctionnelle. En cas de doute, une coloscopie sera pratiquée.

Amibiase hépatique

Elle est plus rare que l'amibiase intestinale aiguë. Elle peut être contemporaine d'une amibiase colique symptomatique, succéder à plus ou moins long terme à un épisode intestinal aigu, ou apparaître indépendamment de tout épisode classique intestinal [1].

Dans sa forme typique, l'amibiase hépatique se traduit par l'apparition brutale ou rapidement progressive de douleurs lancinantes de l'hypocondre droit, irradiant en « bretelle » vers l'épaule droite, associées à une fièvre élevée à 39 ou 40 °C. Le foie est augmenté de volume, douloureux à la palpation, sinon à la manœuvre de l'ébranlement provoqué qui sera pratiquée avec prudence. Parfois, un syndrome pleuropulmonaire de la base droite accompagne cette symptomatologie. Rarement est observé un ictère, le plus souvent de nature rétentionnelle, suite au développement d'un abcès comprimant la voie biliaire principale.

L'évolution spontanée conduit à la rupture de l'abcès dans le péritoine, la plèvre, les bronches, ou plus rarement la cavité péricardique, mettant en jeu le pronostic vital.

Les formes atypiques, à symptomatologie atténuée ou incomplète, telle une fièvre isolée prolongée, sont rares.

Amibiase pleuropulmonaire

Elle s'observe chez 30 % des malades atteints d'amibiase hépatique, mais peut aussi résulter de la migration sanguine directe d'emboles amibiens. Elle s'exprime sous forme d'une pleurésie sérofibrineuse ou sérohématique, d'une pneumopathie aiguë ou subaiguë, parfois d'un abcès amibien pulmonaire, dont la rupture provoque un pyothorax ou une vomique de couleur classiquement chocolat. Ces manifestations douloureuses, évoluant sur un mode fébrile, peuvent dominer la scène clinique.

Les **autres localisations de l'amibiase** sont toutes exceptionnelles :

– localisation cutanée ;

– péricardite amibienne par rupture d'un abcès du lobe gauche du foie ;

– abcès amibien du cerveau ou de la rate.

Diagnostic

Amibiase intestinale

L'**examen parasitologique** des selles doit être effectué avant tout traitement par un biologiste expérimenté.

Dans l'amibiase intestinale aiguë, il est indispensable que les selles soient émises au mieux au laboratoire même ou qu'un échantillon y soit apporté dans des délais très brefs pour éviter refroidissement et dessiccation, en raison de la fragilité des amibes hématophages.

Le prélèvement à examiner immédiatement au microscope entre lame et lamelle porte de préférence sur des glaires mucosanglantes.

En cas de négativité d'une première recherche, la répétition au moins deux autre fois de l'examen parasitologique des selles est indispensable.

S'il découvre des kystes d'amibes, le biologiste doit préciser leur nature : les kystes d'*E. histolytica* doivent être différenciés des kystes d'amibes non pathogènes, les plus fréquemment observés étant ceux d'*E. coli*.

Une **coproculture** est toujours effectuée pour éliminer une infection bactérienne associée, en particulier une shigellose, caractérisant la forme amoebobacillaire, d'évolution préoccupante.

La **rectoscopie**, douloureuse lors d'un épisode aigu, objective une muqueuse œdématiée, érythémateuse, fragile au contact, parsemée d'ulcérations punctiformes ou en « coups d'ongle », à bords épais et recouvertes de glaires, qui sont recueillies par écouvillonnage au moyen d'un coton cardé. Ces lésions peuvent être observées dans des rectocolites d'autre nature que l'amibiase.

La **coloscopie** n'est surtout justifiée qu'en cas de doute sur le diagnostic d'amibiase. Cependant, elle permet la découverte d'un exceptionnel amoebome dont les biopsies montrent des amibes au sein d'un tissu granulomateux.

La **séro-immunologie**, à la recherche d'anticorps antiamibiens est négative ou faiblement positive, sauf en cas d'amoebome.

Amibiase hépatique

Une **hyperleucocytose** par polynucléose neutrophile et une vitesse de sédimentation des hématies très accélérée (supérieure à 80 mm à la première heure) sont des anomalies hématologiques constantes et précoces auxquelles s'associe parfois une augmentation modérée du taux des transaminases hépatiques.

La **radiographie pulmonaire** révèle, lorsque l'abcès se développe à la partie supérieure du foie, une surélévation localisée de la coupole diaphragmatique, sous la forme d'une image en « soleil couchant ». Le cliché pulmonaire peut montrer un petit épanchement pleural droit avec un infiltrat parenchymateux associé.

L'**échographie abdominale**, de réalisation simple et rapide, visualise une ou plusieurs lacunes hépatiques, des formations liquidiennes arrondies, dont la localisation et le volume (2 à 20 cm de diamètre), pourraient être précisées, les jours suivants, par une tomodensitométrie. Il est à signaler qu'à un stade d'évolution précoce, l'échographie peut être normale [4].

Les **examens séro-immunologiques**, hémagglutination indirecte, Elisa et surtout immunofluorescence indirecte (positivité supérieure au 1/100), dont les résultats sont d'obtention plus tardive, montrent des taux élevés d'anticorps sériques. Des faux positifs ont été signalés en cas de carcinome hépatocellulaire, de métastases hépatiques ou d'abcès à pyogènes. Les faux négatifs sont rares si l'on associe deux techniques différentes, mais il peut s'agir d'un retard à l'apparition des anticorps. De toute façon, lorsque le tableau clinique est typique, on n'attend pas les résultats pour pratiquer une épreuve thérapeutique médicamenteuse.

La **ponction**, inutile dans la majorité des cas, montrerait que la lésion renferme un liquide épais, stérile, inodore, de couleur chocolat ou jaunâtre, fait d'un mélange de tissu hépatique nécrosé et de sang, et ne contenant pas ou peu d'amibes.

L'**examen parasitologique** des selles peut être positif. Cependant la mise en évidence d'*E. histolytica* dans les selles est inconstante et sa présence éventuelle ne constitue pas un argument absolu en faveur d'une localisation hépatique de la parasitose.

La **séro-immunologie** doit toujours être associée à l'imagerie médicale pour porter avec certitude le diagnostic d'amibiase hépatique.

Diagnostic différentiel

Pour l'amibiase intestinale

Chez un malade dysentérique, l'absence d'*E. histolytica histolytica* dans les selles doit faire rechercher une autre étiologie que l'amibiase, en particulier un cancer, même si des kystes ou des formes *minuta* sont découverts.

L'examen parasitologique des selles comporte de manière systématique la recherche d'une parasitose associée, et la coproculture, également systématique, éliminera une dysenterie bacillaire ou une salmonellose.

La biopsie de la muqueuse colique élimine, si besoin est, une rectocolite hémorragique, mais l'amibiase peut s'associer à cette colopathie dont elle peut provoquer une poussée.

Il faut différencier *E. histolytica* des autres espèces d'amibes, notamment *E. coli*, considérées comme non pathogènes.

Pour l'amibiase hépatique

Il faut distinguer les abcès intrahépatiques à germes pyogènes, qui surviennent dans des tableaux septicémiques et pour lesquels il n'y a pas d'anticorps antiamibiens.

Les diagnostics de kyste hydatique surinfecté et de cancer du foie sont facilement éliminés en confrontant les résultats fournis par les divers examens complémentaires.

Traitement

Médicaments antiamibiens

Les nitro-imidazolés, amoebicides tissulaires, ont supplanté la 2-déhydroémétine qui n'est plus commercialisée. D'absorption rapide, dès la partie proximale de l'intestin grêle, ils sont très diffusibles par voie sanguine dans tous les tissus, et donc très efficaces sur *E. histolytica histolytica* lorsque celle-ci a envahi la muqueuse colique ou au-delà d'autres tissus de l'organisme. Les nitro-imidazolés sont métabolisés dans le foie et s'éliminent par la bile dans l'intestin sous forme d'un métabolite partiellement actif sur les amibes de la lumière colique.

Le plus ancien, mais encore le plus utilisé, des nitro-imidazolés est le métronidazole (Flagyl®). De nouveaux dérivés, le tinidazole (Fasigyne®), l'ornidazole (Tibéral®), le secnidazole (Flagentyl®) se sont révélés de demi-vie plus longue et mieux tolérés. Leur pouvoir amoebicide tissulaire au moins égal au nitro-imidazole permet de les administrer en cures plus brèves, mais leur coût est plus élevé *(tableau I)*.

L'action des nitro-imidazolés sur les amibes intraluminales reste imparfaite.

Des effets secondaires fréquents mais généralement modérés, surtout digestifs, sont atténués par la fragmentation de la dose et la prise au cours des repas. L'absorption d'alcool doit être évitée.

Les amoebicides dits de contact ont une action intraluminale colique prolongée car ils ne sont pas résorbés par la muqueuse intestinale. Ils détruisent les formes *minuta* du mucus et du bol fécal. Il en existe aujourd'hui peu de non absorbables *(tableau II)*. Leur efficacité partielle engage à répéter les cures thérapeutiques.

Tableau I. – Amoebicides tissulaires : nitro-5-imidazolés. Traitement des amibiases coliques et extra-intestinales.

Spécialité	Flagyl®	Fasigyne®	Tibéral®	Flagentyl®
Dénomination commune internationale	*métronidazole*	*tinidazole*	*ornidazole*	*secnidazole*
Présentation	*cp 250 mg et 500 mg, cuillère-mesure 125 mg, flacon ou poche 500 mg pour perfusion IV*	*cp 500 mg*	*cp 500 mg, ampoule injectable de 500 mg et 1 g pour perfusion IV*	*cp 500 mg*
Posologie	*3 × 500 mg/j (cp ou perfusion IV) chez l'adulte, 30 mg/kg/j chez l'enfant pendant 5 jours pour l'amibiase colique, 10 jours pour l'amibiase hépatique (des durées plus courtes de traitement, soit 1 à 3 jours, sont possibles, surtout avec le tinidazole, l'ornidazole et le secnidazole, mais rarement adoptées)*			
Effets indésirables	*Fréquents : inappétence, perturbation du goût, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, céphalées, asthénie, vertiges, somnolence, effet antabuse. Exceptionnels : confusion, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices, incoordination des mouvements, ataxie, éruption cutanée, leucopénie*			
Contre-indications	*Hypersensibilité aux imidazolés, antécédents d'affections neurologiques périphériques ou centrales, grossesse, lactation, leucopénie*			

cp : comprimé ; amp : ampoule ; IV : par voie intraveineuse.

Tableau II. – Amoebicide de contact. Traitement de l'amibiase-infestation et complément du traitement par un amoebicide tissulaire.

Spécialité (DCI)	Présentation	Posologie	Effets indésirables
Intétrix® (tiliquinol-tilbroquinol)	*gélule à 500 mg*	*2 × 2 gélules/j chez l'adulte pendant 10 jours*	*Hypertransaminasémie, neuropathie périphérique et atteinte du nerf optique, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique*

DCI : dénomination commune internationale.

Indications

Amibiase-infestation

En dehors des régions d'endémie, c'est-à-dire si le risque de recontamination est très faible ou nul, le traitement fait appel à une ou plusieurs cures d'un amoebicide de contact. Le déparasitage des porteurs sains a le double avantage de les mettre à l'abri d'une amibiase-maladie et de supprimer le danger de contamination de l'entourage.

Amibiase-colique aiguë non compliquée

Elle est traitée par un amoebicide tissulaire. Après 2 à 3 jours, les signes cliniques et les amibes disparaissent ; après une dizaine de jours, les lésions sont cicatrisées. Ce traitement spécifique doit être associé à un traitement symptomatique (antispasmodiques, protecteurs de la muqueuse) et à un régime pauvre en fibres végétales. Il est conseillé de prescrire ensuite une cure d'un amoebicide de contact. Les examens des selles vérifiant le déparasitage ne doivent être pratiqués qu'une quinzaine de jours après la fin du traitement.

Amibiase-colique maligne

Dans un service de soins intensifs, elle nécessite l'administration d'un amoebicide tissulaire et d'une antibiothérapie à large spectre (quinolone) par voie parentérale. De plus, il faut mettre en place une aspiration gastrique et une sonde rectale, veiller à l'équilibre hydroélectrolytique et à un apport alimentaire parentéral et, au besoin, pratiquer des transfusions sanguines. La décision d'une colectomie partielle ou totale peut être prise.

Colopathie postamibienne

De traitement uniquement symptomatique, la colopathie postamibienne peut aussi bénéficier de la réalisation de cures thermales.

Amibiase hépatique

Le traitement est avant tout médical et vise à détruire les parasites. La chirurgie n'intervient qu'en cas de complications ou de menace de leur survenue .

L'amibiase hépatique relève d'un amoebicide tissulaire, administré par voie orale ou, en cas de vomissements irréversibles, par voie parentérale. Si les douleurs puis la fièvre cèdent le plus souvent rapidement (1 à 3 jours), si la polynucléose s'amende en 7 ou 10 jours et si la vitesse de sédimentation sanguine diminue de moitié chaque semaine, le traitement peut n'être que médicamenteux, d'autant plus que la réalisation d'échotomographies successives permet d'attester de la régression progressive puis de la disparition des images anormales en 3 à 6 mois, des anticorps antiamibiens en 6 mois à 1 an. Une cure d'un amoebicide de contact est toujours prescrite pour éviter des rechutes, même si l'amibiase colique concomitante est asymptomatique.

Le seul traitement médicamenteux suffit à guérir les trois quarts des amibiases hépatiques.

La ponction évacuatrice, réalisée sous échographie et en milieu chirurgical, n'est pratiquée d'emblée que pour les abcès très volumineux (> 10 cm), en particulier du lobe gauche et ceux d'accès facile car superficiels. Elle peut aussi être pratiquée en cas de doute diagnostique, évoquant la possibilité d'un abcès à pyogène, ou, en l'absence d'une amélioration après 48 heures malgré un traitement amoebicide bien conduit. Insuffisante à elle seule pour amener la guérison, elle est toujours associée au traitement médicamenteux dont elle accroît l'efficacité.

Lorsque la ponction est impossible ou dangereuse, l'évacuation chirurgicale devient nécessaire. De même, la chirurgie s'impose pour des abcès perforés ou menaçant de se rompre dans la cavité péritonéale ou thoracique, ou pour ceux ne réagissant pas au traitement amoebicide, aidé ou non de ponctions. Au drainage isolé avec aspiration continue, il est parfois préféré l'hépatectomie réglée, par une voie d'abord dépendant du siège de l'abcès.

Amibiase pleuropulmonaire

Un drainage pleural (ponction ou pleurotomie) est souvent nécessaire dans les formes pleurales, en plus du traitement amoebicide. Les séquelles bronchiques ou parenchymateuses pouvant être traitées secondairement par la chirurgie.

Amoebome

Le traitement amoebicide entraîne une guérison rapide de la tuméfaction ; sinon, en cas de persistance de la lésion, on recourt à l'exérèse chirurgicale.

Conclusion

Il faut savoir évoquer le diagnostic d'amibiase en présence de symptômes coliques ou hépatiques. La mise en évidence du parasite lors des localisations coliques ou la conjonction d'une sérologie positive et d'une image évocatrice en cas d'amibiase hépatique constituent les moyens du diagnostic.

Grâce au nitro-imidazole et à ses dérivés, la guérison est obtenue de façon simple et rapide dans la plupart des cas. Des formes graves persistent cependant, imposant le recours à la chirurgie.

Jean Delmont : Professeur des Universités, praticien hospitalier,
service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13915 Marseille cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Delmont. Amibiase.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1300, 2000, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Algayres JP, Valmary J, Maurel C, Lapprand M, Herody M, Daly JP et al. L'amibiase hépatique. *Concours Méd* 1990 ; 112 : 2539-2544

[2] Aubry P, Lecamus JL, Andre LJ. Amibiase. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-083-A-10*, 1988 : 1-22

[3] Léger N, Danis M. Amibes et amibiases. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-500-A-10*, 1995 : 1-14

[4] Leonetti P, Moncany G, Soubeyrand J. L'abcès amibien du foie. Apport de l'échographie au diagnostic évolutif à propos de 983 cas. *J Radiol* 1987 ; 68 : 259-264

[5] Picot S, Ambroise-Thomas P. Facteurs et conditions de pathogénicité *d'Entamoeba histolytica*. *Lettre Infect* 1994 ; 9 : 317-322

Bilharzioses

P Bourée

La bilharziose fait partie des parasitoses très répandues dans le monde. Pour le praticien, deux grandes circonstances sont l'objet de prise en charge : la primo-invasion survenant chez un voyageur venant d'une zone d'endémie, et l'apparition de symptômes digestifs ou urinaires témoignant des conséquences de l'installation du parasite dans l'organisme.

Grâce à des moyens diagnostics fiables, le traitement repose aujourd'hui sur des médicaments efficaces, aisés à prendre et bien supportés.

© Elsevier, Paris.

Introduction

Les bilharzioses ou schistosomoses sont très répandues dans le monde tropical, atteignant, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 300 millions de personnes et responsables de 60 millions de morts chaque année. L'incidence des bilharzioses, affections dues au péril fécal, est en augmentation, en raison de l'extension du réseau d'irrigation nécessaire au développement de l'agriculture.

Épidémiologie

Les schistosomes sont des vers plats (classe des trématodes), mesurant environ 10 mm de long, vivant dans les vaisseaux sanguins. Ils se fixent sur les parois vasculaires par deux ventouses et se nourrissent de sang.

Il existe cinq espèces de schistosomes, ayant des particularités épidémiologiques et cliniques différentes *(tableau I)*. Les bilharzioses sont très répandues dans les pays en voie de développement *(fig 1)*.

Quelle que soit l'espèce, le cycle parasitaire est le même. Les œufs pondus par les schistosomes femelles sont éliminés dans la nature par les excreta, selles ou urines selon l'espèce. Ces œufs éclosent dans l'eau douce et libèrent un embryon cilié de 100 µm ou miracidium. Celui-ci va nager à la rencontre de l'hôte intermédiaire, un mollusque, qui est spécifique de l'espèce. À l'intérieur du mollusque s'effectuent une transformation et une multiplication du parasite, qui aboutissent à la formation de furcocercaires (larve de 500 µm) qui quittent le mollusque.

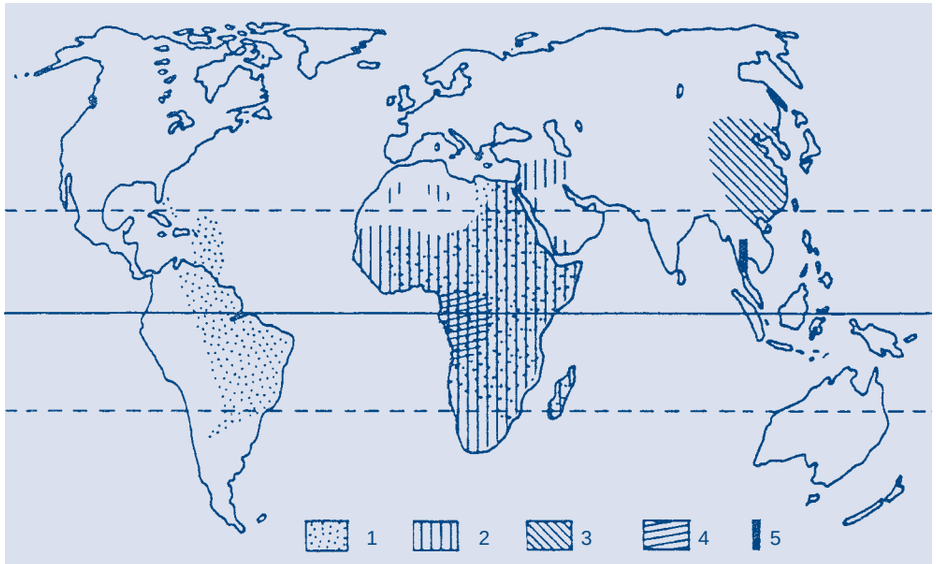
Plusieurs milliers de furcocercaires ainsi libérées nagent dans l'eau et doivent rencontrer l'hôte définitif (homme ou animal), en moins de 12 heures (survie maximale des furcocercaires). L'homme s'infeste uniquement par voie transcutanée, lors d'un bain en eau douce (rivières, marigots, oueds).

Chez l'hôte définitif, les furcocercaires traversent les téguments en quelques minutes, deviennent des schistosomules et, par la circulation sanguine, gagnent le foie où elles muent en vers adultes et copulent. Après la fécondation, les femelles migrent vers leur territoire d'élection, le plexus veineux intestinal ou urinaire selon l'espèce. Elles pondent alors de très nombreux œufs qui sont éliminés par les selles ou les urines. Le cycle s'effectue en 2 mois.

Tableau I. – Caractéristiques des différentes bilharzioses.

Espèces	Répartition géographique	Ponte des femelles	Mollusque	Hôte définitif	Localisation	Pathogénicité	Complications	Traitement
Schistosoma hæmatobium	*Afrique Moyen-Orient*	*150 œufs/j*	*Bulin*	*Homme*	*- Veine mésentérique inférieure - Plexus hypogastrique*	*Urinaire*	*Dilatation et sténose urinaires*	*- Bilarcil® - Biltricide® - Chirurgie*
Schistosoma mansoni	*Afrique Amérique centrale Amérique du Sud Antilles*	*200 œufs/j*	*Planorbe*	*Homme Rongeurs*	*- Veine mésentérique inférieure - Plexus péricolique*	*Intestinale*	*Hypertension portale +/- tardive*	*- Vansil® - Biltricide® - Chirurgie*
Schistosoma intercalatum	*Afrique équatoriale*	*250 œufs/j*	*Bulin*	*Homme*	*- Veine mésentérique inférieure - Plexus rectal*	*Rectale*	*Rare*	*Biltricide®*
Schistosoma japonicum	*Extrême-Orient*	*3 500 œufs/j*	*Oncomelania*	*Homme Animaux*	*Veine mésentérique supérieure*	*Hépatique*	*Hypertension portale précoce*	*- Biltricide® - Chirurgie*
Schistosoma mekongi	*Laos Thaïlande Cambodge*	*3 500 œufs/j*	*Lithoglyphopsis*	*Homme Animaux ?*	*Veine mésentérique supérieure*	*Hépatique*	*Hypertension portale précoce*	*- Biltricide® - Chirurgie*

© Elsevier, Paris



1 *Répartition géographique des bilharzioses. 1. S mansoni ; 2. S hæmatobium ; 3. S japonicum ; 4. S intercalatum ; 5. S mekongi.*

La pathogénicité de la bilharziose est due aux œufs qui forment autour d'eux un granulome inflammatoire. La multiplication de ces granulomes va comprimer les cellules voisines et provoquer, au niveau hépatique, une fibrose portale. La ponte, dix fois plus importante, des espèces asiatiques, explique une hypertension portale survenant précocement.

Clinique

Les manifestations cliniques évoluent en plusieurs phases. Les symptômes, communs au début à toutes les formes de bilharziose, diffèrent ensuite, à la phase d'état.

Infestation : phase cutanée

Les premiers symptômes correspondent à la pénétration transcutanée des furcocercaires. Dans les 10 minutes suivant le bain infestant, apparaissent un prurit, puis un érythème avec des papules. Ces lésions disparaissent spontanément, en une dizaine de jours. En cas d'infestation par les espèces asiatiques, ces manifestations sont particulièrement prononcées (kaburé). Ces symptômes ne surviennent que lors de la première infestation.

En cas d'infestation par des schistosomes d'animaux, en particulier des canards, la réaction est purement dermatologique et s'appelle la « dermatite des nageurs ».

Invasion : troubles généraux

Après une incubation de quelques semaines, la migration des schistosomules va provoquer des réactions immunoallergiques de l'hôte, responsables de divers symptômes : urticaire, œdème, arthralgies, myalgies, toux sèche, dyspnée, diarrhées, douleurs abdominales, céphalées et souvent fièvre. Aussi, la bilharziose a-t-elle été appelée la « fièvre des safaris ».

Cette phase est particulièrement prononcée dans les bilharzioses asiatiques (maladie de Katayama), évoquant un syndrome méningé, une typhoïde ou un paludisme. Les diagnostics différentiels à évoquer sont résumés dans le *tableau II*.

Phase d'état : troubles digestifs ou hématurie

Quelques mois ou années après l'infestation, les symptômes varient selon l'espèce en cause.

Bilharziose intestinale (Schistosoma mansoni)

Les troubles sont essentiellement digestifs, à type de douleurs abdominales, de diarrhées et de vomissements. Puis apparaissent peu à peu les signes d'une hypertension portale. Le patient présente une hépatomégalie ferme et homogène, une splénomégalie et une circulation collatérale. Les varices œsophagiennes sont parfois volumineuses et leur rupture éventuelle menace le pronostic vital. D'autres localisations sont possibles, provoquant une appendicite ou une occlusion.

Tableau II. – Diagnostics différentiels des différentes bilharzioses.

Invasion	- Toutes les fièvres tropicales (surtout paludisme, typhoïde) - Syndromes méningés
État	- Schistosoma mansoni : - autres parasitoses intestinales
	- S hæmatobium : - lithiase urinaire, calculs vésicaux - tuberculose rénale
	- S intercalatum : - amibiase aiguë - salmonellose, shigellose
	- S japonicum, S mekongi : - hépatopathie de l'enfant
Complications	- Cirrhose éthylique - Autres pathologies de l'arbre urinaire

Bilharziose rectale (S intercalatum)

Cette forme de bilharziose peut rester longtemps asymptomatique ou provoquer une rectite, des épreintes, un ténesme et des diarrhées glairosanglantes, évoquant une dysenterie amibienne.

Bilharziose urinaire (S hæmatobium)

L'espèce urinaire atteint le système génito-urinaire. Le symptôme principal est l'hématurie, le plus souvent terminale et parfois totale, indolore. Quand elle est microscopique, elle est découverte par un examen systématique. Les symptômes d'accompagnement (pollakiurie, brûlures mictionnelles, coliques néphrétiques) sont plus rares.

Des manifestations génitales sont parfois constatées :

– chez l'homme : urétrite, prostatite, orchiépididymite, plus rarement hémospermie ;

– chez la femme : vulvovaginite, cervicite, endométrite, salpingite, annexite, aboutissant à la stérilité. La bilharziose urogénitale est une des causes importantes de stérilité en Afrique noire, en raison des granulomes situés dans les trompes ou l'utérus.

Les complications atteignent l'arbre urinaire : sténose ou dilatation (urétérohydronéphrose), pyélonéphrite, fistules urétrales, cancers ?

Bilharzioses asiatiques (S japonicum et S mekongi)

Les troubles digestifs sont variables [2], allant de la latence aux manifestations assez prononcées. Mais surtout, l'évolution se fait assez rapidement vers une hypertension portale, apparaissant chez l'adolescent.

Certaines localisations nettement plus rares ont été remarquées

- *Rénales*

Les néphropathies bilharziennes ont été décrites, surtout avec *S mansoni*, en raison d'une réaction immunitaire par dépôts de complexes immuns.

- *Pulmonaires*

Les pneumopathies bilharziennes, provoquées surtout par *S hæmatobium* et *S mansoni*, se manifestent par une hypertension artérielle pulmonaire.

- *Cutanées*

Les atteintes cutanées sont dues, le plus souvent, à *S hæmatobium*. Les symptômes sont des papules de quelques millimètres de diamètre au niveau du thorax, ou plus fréquemment des ulcérations, ou des lésions tumorales au niveau des organes génitaux ou du périnée.

- *Neurologiques*

Le système nerveux est très rarement atteint. Cependant, des épilepsies, des syndromes déficitaires et d'hypertension intracrânienne ont pu être rattachés à l'infestation par *S japonicum*. Les localisations au niveau de la moelle, à type de compression médullaire provoquant une paraplégie spasmodique ou de myélite transverse, sont dues à *S hæmatobium* et à *S mansoni*.

Tableau III. – Thérapeutiques des bilharzioses.

Dénomination commune internationale	*Nom commercial*	*Présentation (comprimés à)*	*Dose*	*Durée*	*Indication*
Niridazole	*Ambilhar®(1)*	*500 mg*	*25 mg/kg*	*7 j*	*Toutes espèces*
Métrifonate	*Bilarcil®(2)*	*100 mg*	*10 mg/10 kg*	*2 prises à 1 mois d'intervalle*	*Schistosoma hæmatobium*
Oxamniquine	*Vansil®(1)*	*250 mg*	*30 mg/kg* *60 mg/kg*	*1 j* *1 j*	*- S mansoni (Afrique de l'Ouest)* *- S mansoni (Afrique de l'Est)*
Praziquantel	*Biltricide®(2)*	*600 mg*	*40 mg/kg* *60 mg/kg*	*1 j* *1 j*	*- S mansoni, S hæmatobium, S intercalatum* *- S japonicum, S mekongi*

(1) Ces produits ne sont plus commercialisés ; (2) disponibles uniquement dans les pharmacies des Hôpitaux.

Cancérisation

La cancérisation des lésions bilharziennes a été évoquée pour les polypes intestinaux dus à *S japonicum*, en raison d'une inflammation chronique provoquant, au long cours, une dysplasie épithéliale et une néoplasie. Dans certains pays, comme en Égypte, le taux de prévalence des cancers de la vessie semble relativement élevé. Sans qu'il y ait de lien direct démontré, la plupart des cancers de la vessie apparaissent chez des sujets atteints de bilharziose urinaire, et la localisation vésicale de la parasitose provoque souvent une dysplasie épithéliale due à l'inflammation locale chronique.

L'association est assez fréquente avec d'autres agents pathogènes qui peuvent aggraver les symptômes (virus de l'hépatite B, salmonelles) [1].

Diagnostic

Phase d'invasion

Le diagnostic repose sur la notion de bain infestant en zone d'endémie, suivi de troubles généraux. L'hémogramme révèle alors une hyperéosinophilie pouvant atteindre 10 000/mm³ et le diagnostic ne peut être affirmé que par le sérodiagnostic (immunofluorescence, hémagglutination, Elisa).

À ce stade, les recherches des œufs dans les selles ou les urines restent négatives car les parasites ne sont pas encore adultes et les femelles n'émettent donc encore aucun œuf.

Phase d'état

Quand sont apparus depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois les troubles digestifs, l'hématurie, ou l'hypertension portale, l'éosinophilie est modérément élevée ou subnormale. Le sérodiagnostic est positif. Mais le diagnostic peut alors être affirmé par la mise en évidence des œufs spécifiques de chaque espèce dans les excreta : *S mansoni*, *S intercalatum*, *S japonicum et S mekongi* dans les selles, *S hæmatobium* dans les urines. Si les urines du matin sont négatives, il est conseillé de faire sautiller le malade, puis de recueillir les urines.

En cas de suspicion de bilharziose, alors que les examens des selles et des urines sont négatifs, la biopsie de muqueuse rectale est indiquée. La rectoscopie permet de voir une muqueuse inflammatoire. La biopsie, pratiquée vers 10, 15 et 20 cm, permet de retrouver toutes les espèces d'œufs, y compris ceux de bilharziose urinaire. Cette biopsie peut être traitée de deux façons :

– en parasitologie : l'écrasement direct de la pièce dans la gomme au chloral décèle rapidement les œufs, dont on identifie facilement l'espèce et le stade (vivant ou mort) ;

– en anatomopathologie : après préparation de la pièce et coloration, les œufs apparaissent en coupe, ce qui rend parfois l'identification de l'espèce difficile, mais cette technique visualise le granulome inflammatoire autour de l'œuf.

Les autres localisations (foie, rein, poumon, peau, système nerveux, organes génitaux) sont affirmées par la biopsie de la lésion qui est traitée comme une biopsie rectale.

Le retentissement de la maladie est établi par l'imagerie médicale. Dans les formes avancées de bilharziose urinaire, les radiographies de l'abdomen visualisent une vessie « porcelaine », et l'échographie abdominale, plus pratique que l'urographie intraveineuse, une anomalie de l'arbre urinaire : sténose, dilatation, tumeurs vésicales [5]. La cystoscopie confirme les lésions vésicales provoquées par les granulomes : image de « sucre en poudre », puis d'acné, puis de tumeurs bilharziennes ou « bilharziomes ».

En cas d'hypertension portale, l'échographie confirme la fibrose périportale et les pertubations morphologiques du foie [4]. Cet examen tend à remplacer la ponction-biopsie du foie qui permettait de détecter les granulomes bilharziens.

Traitement

Le traitement a longtemps été basé sur le niridazole (Ambilhar®). Mais ce traitement, qui durait 7 jours et avait des effets secondaires cardiaques et neurologiques, a été abandonné au profit des nouveaux médicaments antibilharziens *(tableau III)*.

L'avantage des produits antibilharziens actuels est leur efficacité en prise unique et leur bonne tolérance. En particulier, le Biltricide® peut être pris le matin, sans entraîner d'arrêt de l'activité.

En cas de complications, le recours à la chirurgie est indispensable : dérivation portocave si hypertension portale, cystectomie et réimplantation d'une néovessie en cas de vessie scléreuse, calcifiée et rigide.

Prévention

La prévention la plus efficace consiste à éviter le contact avec l'eau douce en milieu naturel. Mais ceci est un peu illusoire compte tenu des besoins constants en eau pour les occupations ménagères et l'irrigation des cultures, sans oublier, tout simplement, la traversée des rivières à gué quand il n'y a pas de pont.

L'éducation sanitaire est indispensable dès l'enfance et continue à l'école et chez les adultes pour faire comprendre l'importance de la construction et de l'utilisation des latrines.

La lutte contre les mollusques est difficile et nécessite une étude approfondie du biotope [6]. Elle peut être chimique par épandage de molluscicide, ou biologique par entretien des canaux d'irrigation (assèchement périodique, destruction des végétaux, introduction de prédateurs).

L'indication du traitement de masse et sa fréquence doivent être étudiées en fonction de l'incidence de la maladie selon les zones.

La vaccination serait la meilleure solution mais s'avère assez compliquée. Cependant, des travaux récents (A Capron, institut Pasteur de Lille) ont permis d'isoler une protéine Sm 28 GST qui bloque la ponte des femelles, et donc élimine le facteur de pathogénicité [3]. Les bons résultats obtenus sur l'animal ont encouragé les premiers essais chez l'homme.

En bref, quelques points importants doivent être signalés :
- ✔ ***les bilharzioses sont encore très répandues en Afrique noire et à Madagascar, ainsi qu'en Amazonie ;***
- ✔ ***les premiers symptômes peuvent se résumer à une fièvre et à une asthénie ;***
- ✔ ***l'hématurie, chez un Africain noir, est pratiquement toujours une bilharziose urinaire ;***
- ✔ ***une éosinophilie normale ne permet pas d'éliminer une bilharziose remontant déjà à quelques mois ;***
- ✔ ***l'examen parasitologique des selles ou des urines, très facile à pratiquer, est le meilleur argument diagnostique ;***
- ✔ ***chez la femme, une bilharziose urinaire peut être une cause de stérilité ;***
- ✔ ***en dehors des complications, le Biltricide® est le traitement de choix, efficace en cure unique.***

Patrice Bourée : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier,
service des maladies parasitaires et tropicales, centre hospitalier universitaire de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Bourée. Bilharzioses.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1290, 1999, 4 p

Références

[1] Bourée P, Botterel F, Romand S, Bisaro F. Association schistosomes-salmonelle. Importance du bilan diagnostique. *Feuillets Biol* 1996 ; 37 : 57-58

[2] Bourée P, Cianci OC, Taugourdeau P, Busch C, Thulliez P. Étude de la bilharziose à *Schistosoma mekongi*. À propos de 5 cas. Comparaison avec *Schistosoma japonicum*. *Med Mal Infect* 1986 ; 16 : 458-462

[3] Capron A. Les espoirs de vaccin contre la bilharziose. *Pour la Science* 1992 ; 178 : 30-37

[4] Jordan P, Webbe G, Sturrock RF. Human schistosomiasis. CAB International, 1993

[5] Lamothe F, Develoux M, Devidas A, Sellin B. L'échographie dans la bilharziose urinaire. À propos de 304 examens pratiqués au Niger. *Sem Hop Paris* 1989 ; 65 : 223-226

[6] OMS. Lutte contre la schistosomiase. Rapport technique 1993 : n° 830

Leishmanioses

C Rapp, R Roué

Il faut tout d'abord y penser chez les voyageurs, les immigrants, les immunodéprimés.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les leishmanioses sont des zoonoses cosmopolites dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Elles sont transmises selon un cycle enzootique entre des moustiques vecteurs (phlébotomes) et des hôtes vertébrés. Elles constituent un ensemble hétérogène de maladies avec des formes à tropisme viscéral (leishmaniose viscérale [LV]), mortelles en l'absence de traitement, et d'autres à tropisme cutané et/ou muqueux (leishmanioses tégumentaires [LT]). Sévissant sur quatre des cinq continents, elles affectent la santé des populations de 88 pays, dont 72 parmi les plus pauvres. Leur expansion est la traduction, d'une part, de l'augmentation des voyages, des déplacements de populations et, d'autre part, de l'incidence croissante des divers états d'immunodépression dont l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Épidémiologie

Agent pathogène

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. La classification actuelle reconnaît deux sous-genres : le sous-genre *Leishmania*, présent dans l'Ancien et le Nouveau Monde et le sous-genre *Vianna*, circonscrit au Nouveau Monde. Au sein de ces sous-genres ont été individualisés des complexes d'espèces viscérotropes ou dermatotropes *(tableau I)*. Les leishmanies se présentent chez les vertébrés sous une forme aflagellée (ou amastigote) et chez les insectes vecteurs sous une forme flagellée (promastigote).

Vecteur

Le phlébotome est l'unique vecteur des leishmanioses, on distingue le genre Lutzomyia (Ancien et Nouveau Mondes) et le genre Phlebotomus limité à l'Ancien Monde.

Il s'agit d'un diptère de petite taille (2 à 5 mm) traversant les mailles des moustiquaires. Seule la femelle est hématophage ; son activité est crépusculaire et sa piqûre douloureuse.

Tableau I. – Tropisme habituel des espèces de Leishmania.

Tropisme	Espèces
Viscérotropisme	*L. donovani* *L. infantum*, *L. chagasi*
Dermotropisme	*L. tropica* *L. major* *L. aethiopica* *L. arabica* *L. mexicana* *L. amazonensis* *L. braziliensis* *L. peruviana* *L. guyanensis*, *L. naiffi* *L. lainsoni*
Tropisme muqueux	*L. braziliensis* *L. panamensis*

Transmission

La piqûre infestante du phlébotome représente le mode habituel de contamination. Des cas de transmission par voie parentérale (transfusion, accident de laboratoire, échanges de seringues), ainsi que d'exceptionnels cas de transmission congénitale, ou consécutifs à des greffes d'organes, ont été rapportés.

Réservoirs

Selon les espèces et les régions, on distingue trois types de foyers :

– **foyer primaire :** le réservoir est constitué par la faune sauvage (rongeurs, renards). C'est une zoonose, les cas humains apparaissent de façon sporadique avec localement des poussées épidémiques (leishmaniose cutanée à *L. major*) ;

– **foyer secondaire :** il s'agit d'une zooanthroponose ; le réservoir se compose d'animaux domestiques. La maladie évolue sous forme endémique (LV méditerranéenne à *L. infantum*) ;

– **foyer tertiaire :** l'homme est à la fois le réservoir et le vecteur, il s'agit d'une anthropozoonose. La maladie est endémoépidémique (kala-azar indien dû à *L. donovani*).

Répartition géographique

Leishmaniose viscérale

La LV concerne 200 millions d'individus vivant dans 47 pays. On distingue cinq grands foyers répartis sur quatre continents *(tableau II)*.

En France, la LV due à *L .infantum* est endémique sur la Côte d'Azur, en Provence, en Corse, dans le Languedoc, les Cévennes et le Roussillon. Le chien est le réservoir principal.

Leishmanioses tégumentaires

L'incidence annuelle, toutes formes cliniques confondues, est estimée à 1,5 million de cas dont 90 % se répartissent entre l'Ancien Monde (Afghanistan, Iran, Algérie, Irak, Syrie et Arabie Saoudite), et le Nouveau Monde (Brésil, Pérou) *(tableau III)*.

Tableau II. – Leishmaniose viscérale : répartition géographique.

Foyer	Type	Agent	Réservoir	Épidémiologie
Péninsule indienne	*Tertiaire*	*L. donovani*	*Humain*	*Enfants de 5 à 15 ans* *Adultes jeunes* *(épidémie Bihar)*
Asie	*Secondaire*	*L. donovani* *L. infantum*	*Domestique (chien)*	*Enfants*
Amérique du Sud	*Secondaire*	*L. chagasi proche de L. infantum*	*Rongeur*	*Enfants, adultes jeunes*
Afrique de l'Est	*Secondaire et tertiaire*	*L. donovani* *L. infantum*	*Rongeur* *Homme*	*Enfants, adultes jeunes* *Épidémies (Soudan)*
Bassin méditerranéen	*Secondaire*	*L. infantum*	*Chien*	*Enfants de 1 à 4 ans* *Adultes*

Tableau III. – Leishmanioses tégumentaires : répartition géographique et expressions cliniques correspondantes.

	Espèces	Localisation géographique	Réservoir	Tableau clinique
Ancien Monde	*L. major*	*Asie centrale*		
		Afrique du Nord		*LCL*
		Afrique subsaharienne	*Rongeurs*	
		Nord-ouest de l'Inde		
	L. tropica	*De l'Asie Mineure à l'Asie centrale*	*Homme*	*LCL*
	L. aethiopica	*Éthiopie et Kenya*	*Damans*	*LCD, LCL*
	L. infantum	*Bassin méditerranéen*	*Chiens*	*LCL*
	L. donovani			*LCL*
Nouveau Monde	*L. mexicana*	*Mexique et Amérique Centrale*	*Rongeurs*	*LCL*
	L. amazonensis	*Brésil, Bolivie, Équateur Guyane française, Pérou*	*Rongeurs*	*LCL, LCD*
	L. braziliensis	*Amérique du Sud et Amérique Centrale*	*Carnivores Rongeurs*	*LC, LCM*
	L. peruviana	*Pérou*	*Chiens*	*LCL*
	L. guyanensis	*Trois Guyanes, Brésil du Nord*	*Paresseux*	*LCL*
	L. panamensis	*Panama, Amérique Centrale*	*Paresseux*	*LCL, LCM*

LCL : leishmaniose cutanée localisée ; LCD : leishmaniose cutanée diffuse ; LCM : leishmaniose cutanéomuqueuse.

En Guyane, la leishmaniose cutanée localisée à *L. guyanensis* présente une incidence annuelle de 2, 3 % ; l'affection est saisonnière de mai à novembre, elle touche les voyageurs et les militaires travaillant dans la forêt amazonienne.

Leishmaniose viscérale

Pathogénie

La lésion cutanée initiale est souvent inapparente. De là, les formes amastigotes diffusent dans le système des phagocytes mononucléés (foie, rate, ganglions, moelle osseuse) et peuvent survivre à l'intérieur des macrophages non activés. L'expression de la maladie dépend de la virulence du parasite et de l'immunité du patient.

Clinique

Forme typique de l'adulte

Après une incubation dont la durée moyenne est de 3 à 6 mois, parfois plusieurs années, le début de la maladie est brutal, plus rarement progressif, associant une triade symptomatique :

– fièvre élevée, anarchique, prolongée, résistante à diverses thérapeutiques anti-infectieuses probabilistes (antibiotiques, antiparasitaires) ;

– splénomégalie volumineuse, d'évolution progressive ;

– pâleur cutanéomuqueuse intense.

À l'examen, le malade est fébrile, amaigri avec une splénomégalie qui peut déformer l'abdomen et dépasser l'ombilic ; le foie est hypertrophié et des polyadénopathies superficielles, fermes, mobiles et indolores sont quelquefois rencontrées. Le teint est pâle et terreux, les muqueuses sont parfois subictériques. L' hyperpigmentation du visage et des extrémités est à l'origine du terme kala-azar (maladie noire). Des accidents hémorragiques précoces, une diarrhée et des manifestations pulmonaires sont possibles.

Formes cliniques

■ *Forme de l'enfant (L. infantum)*

Elle atteint préférentiellement les enfants en dessous de 5 ans. Le début est insidieux. Une fièvre, une asthénie et une anorexie s'installent chez un enfant triste qui ne joue plus et qui dort mal.

La fièvre désordonnée s'associe à une splénomégalie volumineuse risquant d'orienter vers une hémopathie. À l'examen on retrouve la fièvre, l'anémie et la grosse rate.

■ *Formes asymptomatiques et paucisymptomatiques*

Dans les zones endémiques, les formes inapparentes avec présence d'anticorps circulants et de parasites dans les organes profonds sont cinq à six fois plus nombreuses que les formes patentes. Des formes sans fièvre, sans organomégalie, sans anémie, révélées par des malaises, une asthénie, des douleurs abdominales ont été rapportées pendant la guerre du Golfe chez des soldats américains. Dans le sud de la France, la présence de leishmanies a été démontrée par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le sang de 3 % des donneurs asymptomatiques. Il faut y penser devant des symptômes inexpliqués à distance d'une exposition en zone endémique.

■ *Dermite post-kala-azar*

Il s'agit de lésions cutanées polymorphes survenant après guérison apparente d'une LV. Elles surviennent à distance du traitement, parfois 20 ans après une guérison clinique dans les formes indiennes, très tôt au Soudan.

■ *Formes de l'immunodéprimé*

Elles constituent une entité particulière posant des problèmes diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

Diagnostic positif

Arguments indirects

Le diagnostic de LV est difficile en dehors des zones endémiques et en cas de présentation clinique incomplète ou atypique, à l'origine d'un retard diagnostique fréquent. Il faut savoir l'évoquer et rechercher à l'interrogatoire l'origine géographique du sujet, la notion de séjour en zone d'endémie, une immunodépression, une co-infection VIH ou une toxicomanie. La recherche des signes biologiques cardinaux apporte des arguments supplémentaires :

– anémie normochrome normocytaire arégénérative, associée à une leucopénie et une thrombopénie plus tardive réalisant une pancytopénie évocatrice ;

– hypergammaglobulinémie polyclonale portant principalement sur les immunoglobulines G (IgG), responsables d'une élévation de la vitesse de sédimentation (> 100 mm à la première heure).

Les méthodes sérologiques à la recherche d'anticorps spécifiques sont utiles, non invasives.

Plusieurs techniques doivent être idéalement associées ; la réaction d'immunofluorescence indirecte est la plus commune ; les techniques immunoenzymatiques (*enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) sensibles mais mal standardisées, sont surtout utiles pour le suivi thérapeutique. L'immunoempreinte ou *western blot*, non disponible en routine, est réservée au diagnostic de confirmation.

L'intradermoréaction à la leishmanine ou réaction de Montenegro, négative dans les LV actives et positive au stade de la guérison, n'est pas disponible en France ; son intérêt est épidémiologique.

Arguments directs

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite (microscopie et culture), et/ou la détection de ses acides nucléiques par les techniques récentes de biologie moléculaire.

■ *Arguments parasitologiques*

Le choix et la qualité des prélèvements sont fondamentaux.

Le diagnostic de LV est le plus souvent affirmé par la mise en évidence de leishmanies intramacrophagiques à l'examen direct en microscopie optique sur

un frottis de moelle osseuse, coloré au May-Grünwald-Giemsa. La culture, plus sensible, permet d'identifier l'espèce en cause par électrophorèse enzymatique. L'isolement des souches offre la possibilité de tester in vitro leur sensibilité aux antileishmaniens. En cas d'échec, le myélogramme doit être répété ; il faut éventuellement rechercher les parasites au niveau du foie, des ganglions, éventuellement du sang périphérique (leucoconcentration). Les frottis de suc splénique recueillis par ponction de la rate, réalisés dans certains pays, ont un rendement élevé mais sont très peu pratiqués en France en raison des complications potentielles.

■ *Arguments de biologie moléculaire*

Ces techniques récentes basées sur la mise en évidence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) parasitaire sont applicables à tout type d'échantillon (sang, moelle, foie, rate, peau, adénopathie). La technique par PCR, réservée à des laboratoires spécialisés, est la plus utilisée. Elle apporte un gain de sensibilité, une spécificité proche de 100 %, et permet une identification (typage moléculaire) des souches plus rapide que les méthodes de référence.

■ *Histopathologie*

L'examen anatomopathologique des organes cibles de la LV (moelle, foie, rate, ganglion) peut mettre en évidence des *Leishmania* intracellulaires au sein de granulomes macrophagiques. Son rendement est inégal, amélioré par les techniques immunohistochimiques.

Diagnostic différentiel

Aucun signe de la LV n'est pathognomonique ; le cadre nosologique est celui des splénomégalies fébriles d'origine infectieuse (paludisme, tuberculose, salmonellose, brucellose, trypanosomiase, schistosomiase hépatosplénique…) et des hémopathies malignes.

Évolution

Sans traitement, l'évolution est mortelle dans un tableau de cachexie survenant dans un délai de 3 à 20 mois, des complications infectieuses et hémorragiques pouvant raccourcir l'évolution.

Le traitement spécifique amène une guérison complète après une ou plusieurs cures ; des rechutes ou des formes chroniques sont de plus en plus souvent rapportées en raison de l'émergence de souches résistantes ou d'une immunodépression.

Traitement

Le traitement de la LV est impératif et doit être précoce. Le choix de la molécule doit être adapté à l'espèce parasitaire présumée en fonction de la zone d'endémie. La stratégie doit prendre en compte les problèmes de tolérance, le coût et l'augmentation des résistances aux antimoniés et à la pentamidine.

Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) demeurent le traitement de première intention dans les formes de l'immunocompétent. En France, l'antimoniate de méglumine (Glucantime®) s'utilise par voie parentérale (intramusculaire) à la posologie de 60 mg/kg/j correspondant à 20 mg de DPA/kg/j pendant 28 jours. Contre-indiqué pendant la grossesse, il nécessite une surveillance des signes précoces de stibio-intolérance (de type anaphylactique) et de stibio-intoxication en fin de cure par un suivi électrocardiographique et biologique (numération-formule sanguine [NFS], créatinine, transaminases, enzymes pancréatiques) à la recherche de troubles cardiaques (arythmies, troubles de la repolarisation), hépatiques, hématologiques, rénaux et pancréatiques.

En cas d'échec, une nouvelle cure peut être répétée, ou un traitement par l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) réalisé. Son efficacité est variable, avec une toxicité pancréatique responsable de troubles du métabolisme du glucose (diabète).

Dans les formes résistantes aux DPA, l'amphotéricine B dans sa forme classique (Fungizone®) néphrotoxique, ou sa formulation liposomale (Ambisome® 18 mg/kg en six injections intraveineuses) sont des alternatives en milieu spécialisé. En association avec les DPA, l'allopurinol, l'aminosidine sulfate et les azolés donnent des résultats intéressants variables selon les espèces. La miltéfosine étudiée en Inde, d'administration orale, suscite des espoirs. L'immunothérapie par interféron gamma est restée au stade des essais cliniques.

La guérison est affirmée par l'absence de rechute clinique à 6 mois, les anticorps circulants disparaissent lentement. Les récidives sont rares chez l'immunocompétent ; les PCR sériques peuvent les dépister.

Leishmanioses tégumentaires

Pathogénie

Les leishmanioses tégumentaires comprennent l'ensemble des formes cliniques dans lesquelles le parasite reste localisé au revêtement cutané ou muqueux. On distingue :

– la leishmaniose cutanée localisée (LCL) ;

– la leishmaniose cutanée diffuse (LCD), extension sanguine ou lymphatique ;

– la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), extension aux muqueuses faciales.

Cette variabilité dépend à la fois de l'espèce en cause et de la réponse immunitaire de l'hôte.

Toutes les espèces de *Leishmania*, y compris les espèces viscérotropes, peuvent être responsables de manifestations cutanées.

Clinique

Leishmaniose cutanée localisée

Forme bénigne de l'affection, elle peut s'acquérir dans l'Ancien et le Nouveau Monde. Après une incubation de 1 à 4 mois, les lésions sont uniques ou peu nombreuses siégeant sur des zones découvertes, initialement papuleuses. Leur polymorphisme (papule, ulcération, nodule) est à l'origine d'une prise en charge souvent tardive.

Forme humide : forme la plus fréquente à type d'ulcération indolore, bordée par un bourrelet en relief congestif riche en parasite. Cette lésion est recouverte d'une croûte facile à arracher (bouton d'Orient, clou de Biskra). L'évolution est torpide, une surinfection secondaire est possible compliquant le diagnostic. La guérison est spontanée, laissant une cicatrice indélébile. Dans 10 % des cas, une récidive survient au niveau de la cicatrice antérieure.

Forme sèche : elle correspond à des lésions recouvertes de squames dont le grattage contient des parasites. Ces lésions, d'évolution lente (2 à 3 ans), peuvent confluer et former des plaques pseudotuberculoïdes ou lupoïdes au niveau du visage.

LCL à *L. mexicana* (ulcère des gommiers) : forme touchant les ouvriers agricoles des forêts d'Amérique centrale, avec des ulcérations localisées à l'oreille pouvant entraîner exceptionnellement une destruction du cartilage.

Autres types lésionnels : lésion végétante, lésion avec dissémination lymphangitique.

Leishmaniose cutanée diffuse

C'est une forme grave, responsable de lésions nodulaires disséminées riches en parasites, qui confluent en larges plaques infiltrées mimant une lèpre lépromateuse. L'affection évolue vers l'aggravation par poussées successives. Elle est rebelle aux antileishmaniens.

Leishmaniose cutanéomuqueuse (espundia)

Entité circonscrite à l'Amérique du Sud et Centrale, elle évolue en deux temps : une primo-invasion cutanée identique à la LCL, puis, après une période de latence variable (quelques mois à des dizaines d'années), apparition de lésions muqueuses secondaires mutilantes de la sphère ORL (nasales, buccales, pharyngolaryngées).

Diagnostic

Le diagnostic de leishmaniose tégumentaire doit être évoqué devant les arguments suivants :

– épidémiologiques (retour d'une zone d'endémie, cas multiples dans un groupe de voyageurs) ;

– cliniques (lésions indolores, localisées aux parties découvertes du corps, chroniques) ;

– thérapeutiques (inefficacité des antibiotiques).

Le diagnostic est parasitologique : mise en évidence de formes amastigotes de *Leishmania* à partir de prélèvements cutanés. La rentabilité est dépendante du choix du site, de la qualité et de la multiplicité des prélèvements *(tableau IV)*. Les chances de succès varient selon les formes cliniques et diminuent avec l'ancienneté des lésions. En cas de surinfection, il peut être nécessaire de refaire un frottis cutané après une cure d'antibiotiques.

Dans les cas difficiles, les techniques de PCR réalisables sur la peau sont utiles car très sensibles et spécifiques. Elles permettent de plus une identification de l'espèce, plus rapide que la technique d'électrophorèse isoenzymatique nécessitant l'isolement préalable de la souche.

L'examen histologique est d'une rentabilité très inégale, il met en évidence des leishmanies au sein d'un granulome épidermoépidermique, histiolymphoplasmocytaire. Sa sensibilité est améliorée par les techniques immunohistochimiques mais reste très inférieure à celle de l'examen cytologique après grattage.

Les méthodes sérologiques ne présentent pas d'intérêt.

L'intradermoréaction à la leishmanine est positive ; son intérêt est essentiellement épidémiologique.

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels des leishmanioses cutanées sont les pyodermites, l'ulcère tropical, les myases, les piqûres d'insectes, les mycoses profondes, la sarcoïdose, le lupus, les néoplasies, les mycobactérioses. Les LCM font discuter une histoplasmose, une tréponématose (syphilis tertiaire, pian), la lèpre, un granulome centrofacial, une coccidioïdomycose.

Tableau IV. – Méthodes de prélèvement.
Prélèvement à la curette sur les berges de la lésion :
- frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa
- culture
Ponctions-aspirations multiples (3 à 5) en zone inflammatoire non ulcérée, à l'aide d'une aiguille de 10 mL :
- frottis
- appositions
Biopsie cutanée au punch, après anesthésie locale à la Xylocaïne® 1 %, désinfection à l'alcool (éviter les dérivés iodés) :
- examen direct
- culture
- analyse histologique

Traitement

Principes : la stratégie thérapeutique des leishmanioses tégumentaires dépend de la forme clinique, de l'espèce en cause, des caractères lésionnels, du risque de dissémination et du statut immunitaire de l'hôte.

Leishmaniose cutanée localisée

Dans les formes bénignes de LCL à *L. major* d'évolution rapide, l'abstention thérapeutique peut se justifier. En cas de lésion strictement cutanée, unique ou en nombre réduit, due à une espèce ne diffusant pas aux muqueuses, un traitement local par infiltrations périlésionnelles d'antimoniés pentavalents est proposé. La place des moyens physiques (ultrasons, cryothérapie) est discutée. L'efficacité de l'aminosidine en topique local est controversée. Les médicaments oraux (imidazolés, allopurinol) donnent des résultats décevants. La miltéfosine suscite des espoirs.

Dans les LCD, LCL avec diffusion lymphangitique, ou en cas de risque de métastases muqueuses secondaires, un traitement par voie générale s'impose. Les antimoniés injectables demeurent le traitement de référence. La pentamidine injectable est une alternative, notamment dans les leishmanioses cutanées à *L. guyanensis*. Dans les LCD rebelles, l'amphotéricine B dans sa forme encapsulée doit être essayée.

Leishmaniose cutanéomuqueuse

Le traitement de la lésion cutanée primaire par les antimoniés injectables évite la diffusion. Au stade des lésions muqueuses en cas de non-réponse aux antimoniés, et dans les formes mutilantes, l'amphotéricine B est utilisée en dépit de sa toxicité, les formes liposomales séduisantes posent un problème de coût et de disponibilité.

Leishmaniose et immunodépression

Leishmaniose et infection par le VIH

Leishmaniose viscérale/VIH

La co-infection LV/VIH est apparue dans les années 1980 dans le Sud de l'Europe, et s'étend dans les régions endémiques (Afrique orientale et sous-continent indien). La plupart des cas concernent l'Espagne, la France, l'Italie et le Portugal. Elle touche des hommes jeunes (âge moyen 33 ans) appartenant au groupe à risque des toxicomanes intraveineux (70 % des cas), faisant évoquer, à côté du mode de contamination habituel, une transmission de *L. infantum* par les échanges de seringues souillées. Cette complication opportuniste survient à un stade avancé de l'immunodépression (< 200 CD4).

Le diagnostic clinique est difficile, avec des manifestations atypiques (digestives, cutanées, pulmonaires) ou dissimulées par d'autres infections opportunistes. Il doit être évoqué même en cas de séjour très ancien en zone endémique. Le diagnostic est parasitologique, la sérologie étant souvent prise en défaut. La fréquence d'isolement de leishmanies au niveau du sang périphérique est notoire ; le rendement des PCR est élevé et des parasites peuvent être isolés de sites inhabituels : liquide bronchoalvéolaire, prélèvements pharyngés, biopsies du grêle.

L'évolution est caractérisée par une résistance aux antileishmaniens classiques et des effets secondaires plus sévères que chez l'immunocompétent. Le traitement de première intention repose sur l'amphotéricine B et ses formes encapsulées liposomales. Les récidives nombreuses expliquent le pronostic le plus souvent défavorable en l'absence de restauration immunitaire. La prévention des rechutes nécessite une restauration immune (trithérapie antirétrovirale) associée à une prophylaxie secondaire selon un des protocoles en cours d'évaluation (Glucantime®, Pentacarinat® ou Ambisome®).

Leishmaniose tégumentaire/VIH

Les leishmanioses tégumentaires associées à une infection par le VIH sont rares ; quelques cas on été rapportés dans l'Ancien et le Nouveau Monde, notamment des formes diffuses à *L. braziliensis*, *L. infantum* et *L. major*, espèces non dermatotropes chez l'immunocompétent.

Leur présentation clinique est polymorphe avec des atteintes des extrémités (papules, nodules, taches pigmentées), placard ulcérocroûteux, lésions mimant une dermatopolymyosite.

Leishmaniose et immunodépression non VIH

Des cas de leishmaniose ont été rapportés dans les hémopathies, le lupus, les immunodépressions iatrogènes (corticothérapie, immunosuppresseurs), et les greffes d'organes (rein).

Prévention

La complexité épidémiologique des leishmanioses explique les limites des stratégies d'intervention collectives. Associées à la lutte antivectorielle, les mesures prophylactiques individuelles sont privilégiées :

– port de vêtements recouvrants, répulsifs, moustiquaires imprégnées de pyréthroïdes pour l'homme ;

– colliers insecticides pour les chiens.

La vaccination reste limitée à quelques essais cliniques.

Conclusion

Les leishmanioses représentent un groupe de maladies cosmopolites, caractérisées par leur diversité et leur complexité. Malgré les progrès accomplis au plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique, elles demeurent un problème de santé publique dans les pays pauvres médicalement sous-équipés. Rares en France, elles doivent être connues des praticiens qui sont de plus en plus amenés à les rencontrer chez les voyageurs, les immigrants et les immunodéprimés ; il faut d'abord y penser.

Christophe Rapp : Assistant des hôpitaux des Armées.
René Roué : Professeur agrégé au Val de Grâce.
Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital militaire Bégin, 94160 Saint-Mandé, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Rapp, R Roué. Leishmanioses.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1310, 2001, 5 p

Références

[1] Berman JD. Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 684-703

[2] Co-infection Leishmania /VIH, Sud-Ouest de l'Europe,1990-1998. *Relevé Épidémiol Hebd* 1999 ; 74 : 365-376

[3] Dedet JP. Leishmanies-Leishmanioses : clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-506-A- 20, 1995 : 1-6

[4] Dedet JP. Les leishmanioses : actualités. *Presse Méd* 2000 ; 29 : 1019-1026

[5] Gangneux JP. Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 2057-2066

[6] Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999 ; 354 : 1191-1199

Parasitoses du système nerveux central

S. Jauréguiberry, E. Caumes

Sous nos latitudes, les manifestations neurologiques dues à une infection parasitaire sont dominées par le paludisme et la toxoplasmose cérébrale. La toxocarose et la cysticercose, de par leur fréquence au plan mondial, sont à évoquer devant un syndrome de larva migrans viscérale ou un syndrome tumoral cérébral. Les facteurs d'exposition, l'origine géographique et la présence d'une immunodépression sont les éléments anamnestiques à recueillir et permettant d'orienter la recherche étiologique parasitaire devant des signes neurologiques centraux.

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Neuroparasitose ; Neurohelminthose ; Encéphalite ; Système nerveux central

Plan

- **Introduction** 1
- **Approche anatomoclinique** 1
- **Approche épidémiologique et géographique** 2
- **Neuroparasitoses fréquentes en France** 2
  - Toxoplasmose cérébrale 2
  - Neuropaludisme 3
  - Neurocysticercose 3
- **Neuroparasitoses rares en France** 4
  - Toxocarose et larva migrans viscérale 4
  - Trypanosomose africaine 4
  - Angiostrongylose 4
  - Helminthoses invasives 5
  - Gnathostomose 5
- **Mise en contexte : troubles neurologiques centraux au retour de pays tropical** 5

Introduction

La plupart des parasitoses humaines, dues à des protozoaires ou des helminthes, peuvent se compliquer de signes neurologiques. Elles peuvent dès lors engager le pronostic vital et représenter une urgence médicale, voire chirurgicale. Mais, en dehors du paludisme, elles sont rarement observées en France. Ces atteintes sont plus ou moins fréquentes selon le tropisme naturel du parasite pour le système nerveux central (paludisme, trypanosomoses africaines) ou le terrain (toxoplasmose et immunodépression). Pour les helminthoses, ces atteintes sont plus rares : on parle de neurohelminthoses. Elles peuvent survenir précocement lors de la phase d'invasion du parasite ou beaucoup plus tardivement lors de la phase d'état de la maladie.

Les étiologies diffèrent selon qu'il s'agit d'un voyageur ou d'un patient originaire d'un pays tropical, et selon le lieu de contamination supposé.

En médecine générale, le problème posé sera de dépister rapidement les formes neurologiques pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel du malade afin de l'orienter rapidement vers un centre hospitalier. Seules les neuroparasitoses les plus fréquemment diagnostiquées en France sont discutées dans cet article.

Approche anatomoclinique

(Tableau 1)

Les troubles neurologiques centraux d'origine parasitaire peuvent survenir précocement lors de l'infestation ou beaucoup plus tardivement lors de la phase d'état ou cicatricielle d'une parasitose. Il est classique de séparer les atteintes neurologiques en méningites, encéphalites et méningoencéphalites, tumeurs cérébrales ou abcès, et pathologies médullaires [1]. Le Tableau 1 résume les étiologies à évoquer en fonction du tableau présenté par le patient.

Les atteintes encéphalitiques peuvent s'accompagner de troubles neurologiques focaux avec déficits moteurs et/ou sensitifs, et aussi de crises convulsives. Ce type d'atteinte survient lors de la phase aiguë de la maladie, dans les jours ou semaines suivant l'infestation, comme dans le neuropaludisme ou les helminthoses invasives, ou plus tardivement comme dans la trypanosomose africaine.

La physiopathologie repose en partie sur la migration erratique de parasites sous forme larvaire ou adultes au niveau du système nerveux central, mais aussi plus rarement sur des manifestations immunoallergiques réactionnelles à la présence du parasite, sans que celui-ci soit anatomiquement situé au niveau cérébral. Les lésions anatomiques peuvent alors relever d'une vascularite cérébrale due entre autres à la toxicité vasculaire de l'éosinophile [2]. Dans le cas du neuropaludisme, on retrouve une modification de la microcirculation cérébrale avec une séquestration de globules rouges au sein des capillaires cérébraux [3]. Les hématies parasitées expriment des molécules d'adhésion et des protubérances (*knobs*) entraînant une agrégation des globules parasités entre eux à la surface des capillaires [4]. Mais cela ne suffit pas à expliquer l'ensemble des manifestations observées au cours du neuropaludisme. On incrimine aussi l'hypoglycémie, l'acidose lactique [3] et l'action des cytokines, dans le neuropaludisme comme dans les helminthoses invasives (rôle de l'interféron gamma, des interleukines et du *tumor necrosis factor*) [5, 6].

Tableau 1.
Neuroparasitoses à évoquer en fonction de la présentation clinique et de la région de contamination supposée.

Région de contamination	Atteinte cérébroméningée			Atteinte médullaire
	Méningite	Encéphalite et méningoencéphalite	Tumeur cérébrale et abcès	Syndrome médullaire et myélite
Origine France	Trichinellose Fasciolose Toxocarose Amibes libres	Toxoplasmose (idp) Trichinellose Fasciolose Toxocarose	Toxoplasmose (idp) Hydatidose	Toxoplasmose (idp)
Origine tropicale	Angiostrongylose	Neuropaludisme Toxoplasmose (idp) Bilharziose aiguë Trichinellose aiguë Fasciolose aiguë Trypanosomose Toxocarose Anguillulose (idp) Loase (ttt) Gnathostomose	Toxoplasmose (idp) Cysticercose Hydatidose Bilharziose	Bilharziose Cysticercose Fasciolose et paragonimose Hydatidose Gnathostomose Cénurose

idp : contexte d'immunodépression ; ttt : contexte de traitement filaricide.

Plus tardivement, lors de la phase d'état de certaines parasitoses (bilharziose, cysticercose, toxoplasmose chez l'immunodéprimé, etc.), l'organisation histologique autour du parasite ou des œufs ayant suivi une migration erratique ou encore des produits de dégradation de ceux-ci, peut prendre l'aspect d'un abcès ou d'un granulome responsables d'une pathologie focale avec hypertension intracrânienne, déficit sensitivomoteur, crise convulsive au niveau cérébral, ou d'une compression médullaire en cas de localisation médullaire.

■ Approche épidémiologique et géographique (Tableau 2)

Suspecter une parasitose neurologique en particulier repose sur une anamnèse rigoureuse. Il convient de préciser si ces symptômes surviennent chez un patient n'ayant jamais quitté la France, ou au retour de voyage en pays tropical, ou si ceux-ci surviennent chez un migrant dont il faudra préciser la région d'origine [1, 4]. Le Tableau 2 résume les étiologies parasitaires à évoquer en fonction du pays d'exposition au pathogène et de leur fréquence relative de diagnostic en France.

L'aspect schématique du tableau ne doit pas faire éliminer les étiologies de répartition cosmopolite comme la trichinellose, la fasciolose, la toxocarose, l'amibiase à amibes libres et la toxoplasmose chez l'immunodéprimé, sans doute l'étiologie la plus fréquente avec le neuropaludisme.

■ Neuroparasitoses fréquentes en France

Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose cérébrale est due le plus souvent à la réactivation d'une infection toxoplasmique latente, cérébrale, chez un sujet aux défenses immunitaires affaiblies. Elle peut survenir aussi chez le fœtus, en cas de primo-infection chez la mère lors de la grossesse (toxoplasmose congénitale, non traitée ici) ; des formes graves ont aussi été décrites chez des voyageurs au retour de Guyane française et sur place [7, 8].

Due au protozoaire *Toxoplasma gondii*, l'infection est inapparente dans 80 % des cas chez le sujet non immunodéprimé [9]. L'homme se contamine en ingérant de la viande insuffisamment cuite, des crudités contaminées par des kystes tissulaires de toxoplasme, ou directement au contact des fèces de chat (litière). Celui-ci est le seul hôte définitif du parasite (cycle sexué) qui excrète des oocystes, forme de résistance du parasite, dans le milieu extérieur.

Tableau 2.
Répartition des neuroparasitoses en fonction de l'origine géographique de la contamination et de la fréquence relative du diagnostic en France.

Région de contamination	Neuroparasitoses diagnostiquées en France		
	Fréquentes	Rares	Très rares
France métropolitaine	Toxoplasmose (idp)		Toxocarose Fasciolose Trichinellose Hydatidose Amibes libres
Afrique noire	Paludisme	Bilharziose Toxoplasmose (idp) Cysticercose	Trypanosomose Anguillulose (idp) Filarioses (ttt)
Madagascar	Paludisme	Cysticercose Bilharziose	
Afrique du Nord et Moyen-Orient			Hydatidose Bilharziose
Amérique du Sud et centrale	Paludisme	Toxoplasmose (idp) Cysticercose Bilharziose	Hydatidose Anguillulose (idp) Filariose (ttt) Trypanosomose Gnathostomose
Inde et Asie du Sud-Est	Paludisme	Bilharziose Toxoplasmose (idp) Cysticercose	Angiostrongylose Anguillulose (idp) Fasciolose Paragonimose Gnathostomose
Océanie			Angiostrongylose Filariose

idp : contexte d'immunodépression ; ttt : contexte de traitement filaricide.

Habituellement, la réponse immunitaire contrôle l'infestation et réduit le nombre de parasites à de rares kystes tissulaires épars au niveau musculaire, cérébral, cardiaque et oculaire, et non symptomatiques. En cas de diminution de l'immunité cellulaire T (infection par le VIH, allogreffe de moelle ou d'organe, hémopathie maligne), les kystes se réactivent et se multiplient en donnant naissance à des abcès toxoplasmiques responsables de méningoencéphalites et de syndromes tumoraux. Le patient

est fébrile une fois sur deux. Les myélites ou les polyradiculonévrites sont beaucoup plus rares [1]. En cas de primo-infection chez un sujet immunodéprimé, l'infection donne lieu à une encéphalite avec des localisations viscérales multiples, rapidement mortelles sans traitement.

La sérologie (Elisa, IFI [immunofluorescence indirecte], ISAgA [*immunosorbent agglutination assay*], etc.) détermine le statut immunitaire vis-à-vis de la toxoplasmose. Positive, le patient est exposé au risque d'une réactivation en cas de baisse des défenses immunitaires. Négative, le patient risque de contracter l'infection, potentiellement grave s'il est déjà immunodéprimé ou s'il s'agit d'une femme enceinte. La mise en évidence du parasite s'effectue sur prélèvement de site stérile (sang, liquide amniotique, humeur aqueuse, liquide céphalorachidien [LCR], etc.) par coloration spécifique, par PCR (*polymerase chain reaction*, détection de l'ADN du parasite) et inoculation à la souris qui reste le test de référence (isolement de la souche) [9].

En pratique courante, le diagnostic est évoqué par la clinique (syndrome focal et hypertension intracrânienne), le contexte d'immunodépression et les examens d'imagerie cérébrale. Le scanner cérébral retrouve des masses parenchymateuses, multiples plus d'une fois sur deux, intéressant les noyaux gris centraux et les régions sous-corticales (jonction substance blanche et grise), et donnant, à l'injection de produits de contraste, une image typique en cocarde avec œdème périlésionnel et retentissement sur les structures adjacentes.

Le traitement de première intention repose sur une association de pyriméthamine (Malocide®) et de sulfadiazine (Adiazine®), ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) pendant 6 semaines traitement d'attaque associé à de l'acide folinique, compte tenu de la toxicité hématologique des produits, et une hyperhydratation alcaline. Un traitement anticonvulsivant et anti-œdémateux sont éventuellement associés. Les alternatives, en cas d'intolérance ou de contre-indication, sont la clindamycine (Dalacine®) et l'hydroxynaphtoquinone (Atovaquone®). En cas d'immunodépression persistante, un relais par le même traitement à demi-dose fera suite au traitement d'attaque jusqu'à restauration immune.

La prophylaxie repose sur l'éviction des facteurs de risque en cas de sérologie négative (femmes enceintes) et sur l'administration de triméthoprime-sulfaméthoxazole (1 comprimé par jour au dosage fort) pour les patients VIH positifs ou ayant subi une transplantation d'organe.

Neuropaludisme

Le neuropaludisme est la complication neurologique potentiellement mortelle d'un accès palustre. Il est responsable d'une vingtaine de morts par an en France sur les 6 000 cas de paludisme d'importation [10]. C'est la plus fréquente des parasitoses tropicales rencontrées. Cette maladie, due au protozoaire *Plasmodium falciparum,* transmis par un moustique femelle du genre *Anopheles*, sévit dans les zones tropicales et subtropicales. La plupart des patients contractent leur infection en Afrique subsaharienne. L'accès survient dans la grande majorité des cas dans les deux mois après le retour de la zone impaludée. Le diagnostic est à évoquer devant toute fièvre au retour de pays tropical du fait de son évolution toujours possible vers la forme neurologique (accès pernicieux palustre ou neuropaludisme).

Le tableau clinique associe à des degrés divers une fièvre, une atteinte neurologique à type de troubles de conscience et/ou de crises convulsives, et des manifestations viscérales. Les critères de gravité du paludisme, détaillés par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) (Tableau 3) ont été développés pour les pays en développement, où le recours sanitaire est plus difficile et les patients différents par l'existence d'une prémunition relative. En France la gravité de l'accès devra être suspectée sur des critères différents ou complémentaires, car les critères de l'OMS signent un accès déjà bien grave chez une personne non immune. Il est clairement prouvé désormais que le retard diagnostique est un facteur de risque d'évolution péjorative. Ainsi les critères dits mineurs sont à considérer comme facteurs de gravité chez le patient voyageur. Le paludisme grave est à considérer comme un sepsis sévère d'origine parasitaire.

Tableau 3.
Critères de gravité du paludisme de l'adulte à *Plasmodium falciparum* (OMS 2000). Ces critères sont classiquement indépendants.

Neuropaludisme	Coma Glascow Score ≤ 9 non attribuable à une autre cause
Crises convulsives généralisées à répétition	Convulsions répétées (≥ 2/24 h)
Œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA)	
Collapsus	Pression artérielle < 70 mmHg
Saignements spontanés	Gingivorragies, épistaxis, hémorragie digestive, CIVD biologique
Hémoglobinurie macroscopique (non liée à une autre cause d'anémie hémolytique)	
Anémie sévère	Hématocrite < 15 % ou hémoglobine < 5 g/dl
Insuffisance rénale	Diurèse < 400 cm^3/24 h, créatininémie > 265 µmol/l
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l
Acidose métabolique	pH artériel < 7,25 ou HCO_3^- < 15 mmol/l

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

“ *Points importants*

Manifestations ne définissant pas un accès grave mais souvent rencontrées en cas d'accès grave et devant alerter, surtout chez le sujet non immun.

- Trouble de la conscience sans coma (9 < CGS < 15).
- Prostration ou faiblesse.
- Parasitémie > 5 % chez le non immun, > 10 % chez les autres.
- Ictère clinique ou biologique, si bilirubine > 50 µmol/l.
- Température > 40°C.

Le diagnostic est posé sur un simple frottis sanguin associé à un examen sur goutte épaisse avec coloration, et recherche d'antigènes spécifiques appropriés permettant de mettre en évidence les parasites et de définir le degré d'infestation. La PCR est le plus sensible des examens mais pas de pratique courante.

Le traitement de l'accès grave repose toujours sur l'administration de sels de quinine par voie intraveineuse (Quinimax®) à la dose de 24 mg/kg/j de quinine base, avec dose de charge de 16 mg/kg, relayé par 8 mg/kg/8 heures, et une hospitalisation en réanimation médicale pour monitorage clinique et thérapeutique (efficacité sur l'infection, tolérance des traitements). L'utilisation d'un dérivé de l'artéméther (dérivé du qinghaosu) en cas de contre-indication à l'utilisation de la quinine et/ou de souches résistantes à la quinine, est possible sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Un traitement antibiotique par cycline est souvent utilisé en cas de paludisme contracté en Amazonie ou dans certaines régions d'Asie du Sud-Est.

La prévention repose sur les protections antimoustiques (lotion, vêtements imprégnés, moustiquaire imprégnée) et sur la chimioprophylaxie adaptée au niveau de résistance du parasite dans le pays considéré.

Neurocysticercose

La neurocysticercose est l'une des plus importantes neurohelminthoses au monde [11]. Elle sévit classiquement en Amérique centrale et au nord de l'Amérique du Sud, à Madagascar et à la Réunion, en Europe centrale et du Sud. Elle est due à la migration ectopique de larves de tænia du porc (*Cysticercus*

cellulosae) au niveau du système nerveux central après ingestion d'œufs de *Taenia solium* (péril fécal et auto-infestation par antipéristaltisme). Les œufs libèrent dans l'estomac des larves qui, après avoir franchi la paroi gastrique, vont essaimer vers le système nerveux central et les muscles. L'enkystement de ces larves en impasse parasitaire et leur localisation sont responsables des symptômes.

Les manifestations neurologiques dépendent de la localisation et de la taille des kystes. Souvent, il s'agit de crises convulsives, de syndromes d'hypertension intracrânienne, de déficits focaux moteurs et/ou sensitifs (syndrome tumoral), et de méningites lors des localisations arachnoïdiennes et ventriculaires [4, 11]. D'autres atteintes doivent être recherchées, en particulier oculaires et musculocutanées (multiples tuméfactions indolores « en grains de plomb », peu adhérentes au tissu adjacent sur le thorax et le dos, bien visibles sur les clichés sans préparation sous forme de « grains de riz »), qui peuvent aider au diagnostic lors d'un prélèvement à visée anatomopathologique.

Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale (IRM, scanner) qui montre des lésions kystiques plus ou moins calcifiées selon l'âge du kyste (environ 5 ans pour arriver au stade des calcifications). La sérologie et l'hyperéosinophilie sanguine ne sont pas toujours contributives et ne doivent pas faire écarter le diagnostic en cas de négativité. Le diagnostic de certitude repose théoriquement sur la biopsie, mais, en pratique courante, il s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, sérologiques et la réponse au traitement d'épreuve antiparasitaire.

Le traitement médical est basé sur l'albendazole (Zentel®) et le praziquantel (Biltricide®), sur une durée de 15 jours. Le traitement cestocide est accompagné de corticoïdes en début de cure afin de diminuer les réactions toxiques de lyse parasitaire. Le traitement chirurgical est généralement réservé aux atteintes oculaires et ventriculaires, et en cas d'hypertension intracrânienne, il est associé au traitement médical.

La prophylaxie se confond avec la lutte contre le tænia du porc à savoir la lutte contre le péril fécal et la cuisson suffisante de la viande de porc.

■ Neuroparasitoses rares en France

Toxocarose et larva migrans viscérale

La toxocarose est une maladie due à l'infection par des œufs ou des larves d'ascaris du chien ou du chat *Toxocara canis* ou *T. cati* [4, 11]. Il s'agit d'une affection fréquente en milieu rural, en pays industrialisé comme dans les pays en voie de développement. L'homme se contamine soit par ingestion des œufs embryonnés présents dans le sol (géophagie, pica pour les enfants), sur les mains sales ou les légumes crus, soit par ingestion des larves à partir de viandes ou d'abats crus ou peu cuits, ou au contact proche de ces animaux familiers.

Cette infestation est une cause du syndrome de larva migrans viscérale. En général infraclinique, il peut se manifester par une fièvre avec asthénie, une toux sèche, un asthme, une urticaire. Dans de rares cas l'infection peut se traduire pas des troubles neurologiques centraux lors de la migration aberrante des larves en impasse parasitaire au niveau du cerveau, de l'œil, des méninges ou de la moelle. La toxocarose oculaire est généralement unilatérale. Elle se manifeste par une baisse d'acuité visuelle rapidement évolutive. Les atteintes neurologiques centrales se manifestent par des crises convulsives, une méningite, une myélite, une parésie.

Le diagnostic repose sur la sérologie dans le sang, le LCR ou l'humeur aqueuse en cas d'atteinte neurologique et oculaire (Elisa et western blot) [12]. L'hyperéosinophilie sanguine fréquente dans les syndromes de larva migrans viscérale est souvent absente en cas d'atteinte oculaire ou neurologique. Elle peut en revanche être retrouvée dans le LCR en cas de méningite. Les examens d'imagerie oculaire ou cérébrale (scanner, IRM) peuvent être utiles et montrer des bandes de traction intravitréennes ou des granulomes périphériques ou du cortex cérébral. La mise en évidence d'une larve dans le LCR, rare, est un argument majeur du diagnostic.

En cas d'atteinte oculaire, le traitement repose surtout sur la corticothérapie par voie locale et générale. En cas d'atteinte neurologique centrale, le traitement repose sur l'albendazole en dose de 15 mg/kg pendant 21 jours (pris au cours d'un repas riche en graisses), associé à une corticothérapie (1 mg/kg/j) pendant quelques jours. L'efficacité est très variable selon les auteurs mais resterait assez médiocre.

Trypanosomose africaine

Avec près de 100 000 morts chaque année, la trypanosomose africaine ou maladie du sommeil est une maladie réémergente [13]. C'est une affection encéphalique secondaire au protozoaire *Trypanosoma brucei gambiese* pour l'Afrique centrale et de l'Ouest, ou *T. B. rhodesiense* pour l'Afrique de l'Est, inoculé par la mouche tsé-tsé (glossine hématophage). Sévissant classiquement par foyers (République démocratique du Congo, Ouganda, Angola, etc.), elle touche essentiellement les populations locales. Cependant, du fait d'une incubation très variable, de quelques semaines à plusieurs mois, le diagnostic peut se poser devant un patient migrant. De plus, la survenue récente de cas groupés chez des touristes en Tanzanie (parc de Tarangire et de Serengeti), bien que ce cas de figure soit rare, nous rappelle que cette pathologie peut aussi toucher le voyageur [14].

La maladie évolue en trois phases distinctes mais cette distinction est plus fréquente dans la forme ouest-africaine. À la piqûre infestante, avec le classique « furoncle sans tête » ou trypanome, succède une période de dissémination définissant la phase lymphaticosanguine (fièvre, adénosplénomégalie, trypanides, œdème de la face) à laquelle fait suite une méningo-encéphalite évoluant constamment, sans traitement, vers la « cachexie sommeilleuse » et la mort. La variabilité sémiologique neurologique justifie la règle que devant tout signe neurologique inexpliqué d'évolution subaiguë ou chronique, ce diagnostic soit systématiquement évoqué si le patient a séjourné en zone d'endémie. En effet, les signes peuvent être des troubles de la sensibilité profonde, responsables d'un syndrome neurodouloureux, d'une hyperréflexie, de troubles de la coordination et d'une hypertonie extrapyramidale [15]. Ces symptômes évoluent vers un tableau dit de polarisation cérébrale avec inversion du rythme nycthéméral, confusion, agitation et troubles du comportement évoluant vers une indifférence, une hypersomnie et le coma précédant de peu la mort (phase méningodémyélinisante résistante au traitement).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang par triple centrifugation, dans les produits de ponction ganglionnaire et dans le LCR lors de l'atteinte cérébrale. Le diagnostic indirect repose en France sur la sérologie (test Elisa) et sur des éléments biologiques dans le sang et le LCR comme une augmentation polyclonale des IgM et la visualisation de plasmocytes spécifiques ou cellules de Mott.

Le traitement, complexe, non dénué d'effets secondaires graves, dépend du stade de la maladie et de la forme parasitologique. La ponction lombaire doit donc être systématique avant traitement pour dépister les atteintes neurologiques infracliniques. Les phases précoces pourront bénéficier de l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) et de la suramine. Les phases tardives bénéficieront du mélarsoprol dérivé arsenical (Arsobal®) et de l'éflornithine (Ornidyl®) [16].

Angiostrongylose

Rare mais classique, cette parasitose rencontrée en Asie du Sud-Est, en Polynésie et en Australie est responsable d'une méningite à éosinophile [4]. Des cas sporadiques ont été décrits en Afrique et chez le touriste [11]. L'homme se contamine lors de l'ingestion de plats traditionnels locaux constitués de mollusques et/ou de crudités porteurs de larves d'*Angiostrongylus cantonensis*, un nématode du rat en impasse parasitaire chez l'homme. La sévérité des symptômes serait fonction de la quantité de larves ingérées [11].

Les larves se trouvent bloquées au niveau du système nerveux et déterminent, après une incubation de 10 à 20 jours, un syndrome méningé fébrile avec des symptômes respiratoires. Il s'y associe, à des degrés divers, une encéphalite, une myélite,

une polyradiculonévrite et des myalgies. L'évolution est souvent bénigne mais des douleurs neurogènes peuvent persister plusieurs mois et des décès ont été rapportés lors de grandes infestations [4].

Le diagnostic repose sur l'examen du LCR qui présente une pléiocytose faite d'éosinophiles (généralement supérieure à 50 %) et sur la sérologie dans le sang et le LCR. La visualisation des larves sur le LCR est rare.

L'albendazole peut être proposé, bien que son efficacité soit incertaine dans cette indication. Une corticothérapie est associée afin de diminuer l'œdème cérébral. La ponction lombaire apporterait une sédation des céphalées [4].

Helminthoses invasives

Des signes neurologiques peuvent survenir au cours de la phase d'invasion de certaines helminthoses comme la bilharziose, la trichinellose, la fasciolose ou la toxocarose [2, 4, 17]. Le mécanisme est de nature immunoallergique. Ces signes surviennent dans les deux mois succédant à l'infestation, au cours des phases dites d'invasion des cycles parasitaires. La physiopathologie, encore en grande partie inexpliquée, incriminerait plutôt le rôle toxique de l'éosinophile et des cytokines synthétisées lors de ces phases d'invasion plutôt qu'une toxicité directe du parasite envahissant le système nerveux central. Ces atteintes, très rares mais néanmoins existantes, ont été décrites chez les sujets non immuns (touristes, militaires en campagne) [17]. Les tableaux présentés relèvent en général d'une encéphalite, associée ou non à des déficits focaux.

Le traitement antiparasitaire, à cette phase, est souvent inefficace et délétère, aggravant les symptômes par relargage massif d'antigènes parasitaires et exacerbation passagère de l'hyperéosinophilie [17]. Le traitement antiparasitaire est donc retardé et fait place à un traitement par corticoïdes.

L'aggravation des symptômes et l'apparition de troubles neurologiques lors du traitement de certaines filarioses (loase traitée par diéthylcarbamazine) relèvent de la même physiopathologie.

Gnathostomose

La gnathostomose est une infection helminthique principalement due à *Gnathostoma spinigerum*, parasite des félidés [4, 18]. L'homme se contamine en ingérant les hôtes intermédiaires crus contenant les larves du parasite, à savoir certains poissons et crustacés [18]. Classiquement située en Asie du Sud-Est et en Amérique centrale, cette pathologie, avec l'augmentation constante du nombre de voyageurs, des migrations, des comportements alimentaires à risque et des moyens diagnostiques, devient une pathologie d'importation de plus en plus décrite sous nos latitudes [18]. Les larves, en impasse parasitaire chez l'homme, sont responsables d'un syndrome de larva migrans avec un tropisme particulier pour la peau (larva migrans cutanée), l'intestin, la plèvre et les poumons, l'œil et rarement le système nerveux (larva migrans viscérale). Ces localisations peuvent se manifester par une encéphalite, une radiculite, une atteinte des paires crâniennes, une myélite, une hémorragie méningée et une méningite à éosinophile [19]. Du fait du retard et de la difficulté diagnostique, des séquelles neurologiques sont possibles. Le diagnostic est essentiellement sérologique (Elisa et western blot) mais il n'est accessible nulle part en France. Le traitement fait appel à l'albendazole (15 mg/kg/j) pendant 21 jours. L'ivermectine serait aussi efficace en prise unique ou répétée à 48 heures (200 µg/kg/prise).

■ Mise en contexte : troubles neurologiques centraux au retour de pays tropical (Fig. 1)

La situation est celle de troubles neurologiques se déclarant au retour de voyage ou nécessitant un rapatriement sanitaire. De nombreuses autres pathologies que les parasitoses doivent être éliminées. Seules les étiologies infectieuses sont considérées ici. La démarche diagnostique repose sur cinq examens complémentaires clés : la numération formule sanguine, le frottis sanguin et la goutte épaisse, les hémocultures, la ponction

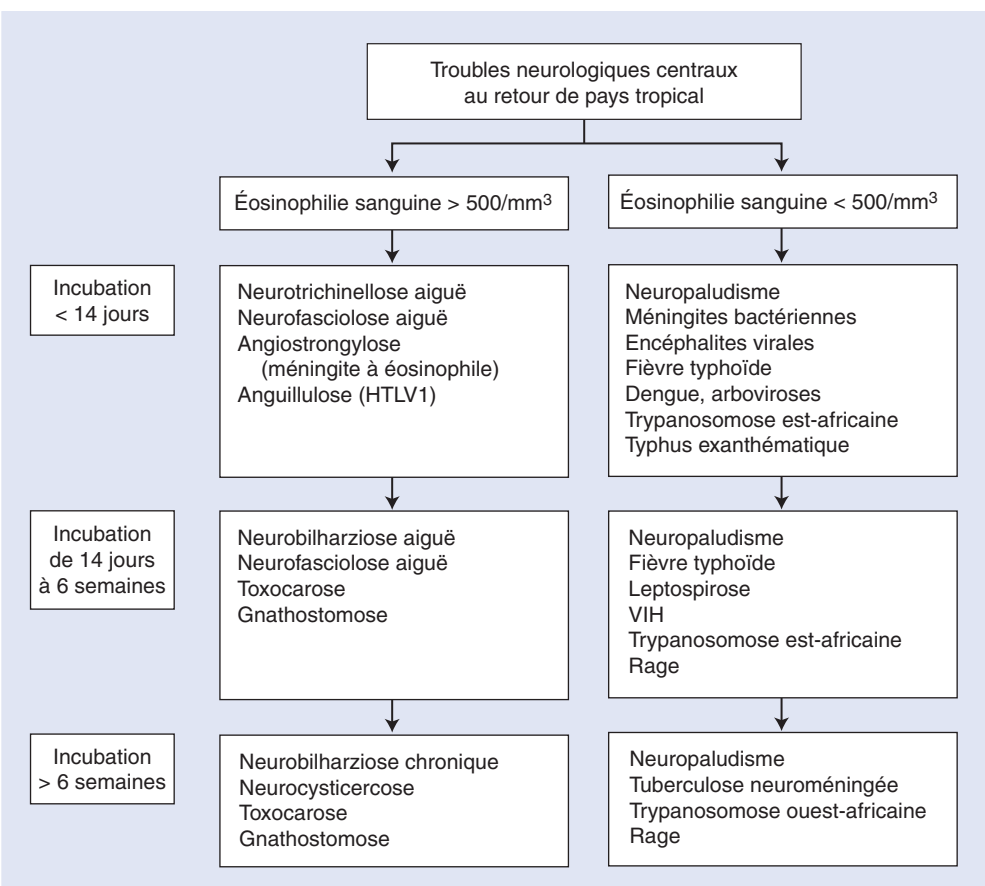


Figure 1. Étiologies des troubles neurologiques centraux au retour de pays tropical en fonction de l'existence d'une hyperéosinophilie.

lombaire et l'imagerie cérébrale. La notion d'une hyperéosinophilie sanguine oriente très fortement le diagnostic vers une helminthose à la phase invasive. Les examens sérologiques et les recherches parasitaires spécifiques sont effectués en fonction des hypothèses soulevées, des facteurs d'exposition et des pays de provenance.

L'organigramme (Fig. 1) énumère les étiologies à évoquer devant des signes encéphaliques au retour de pays tropical en fonction du taux d'éosinophiles et de la durée d'incubation des maladies [11, 20, 21]. Compte tenu de la gravité potentielle fréquente des pathologies évoquées, un recours aux structures de soins spécialisés est souvent nécessaire.

Références

[1] Dumas M. Ce qu'on devrait savoir sur les parasitoses du système nerveux. *Lettre Neurol* 1997:65-70 (hors série).

[2] Jauréguiberry S. Manifestations neurologiques au cours des helminthiases invasives : à propos de 3 cas de neurobilharziose. [thèse de médecine], Faculté de médecine Rennes 1, 2005. 63p.

[3] Planche T, Krishna S. The relevance of malaria pathophysiology to strategies of clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2005;**18**:369-75.

[4] Bouchaud O. Severe parasitic diseases of the central nervous system. *Réanimation* 2004;**13**:216-25.

[5] Cabantous S, Poudiougou B, Traore A, Keita M, Cisse MB, Doumbo O, et al. Evidence that interferon-gamma plays a protective role during cerebral malaria. *J Infect Dis* 2005;**192**:854-60.

[6] de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhaes A, de Jesus AA, de Almeida RP, et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis* 2002;**185**:98-105.

[7] Bossi P, Paris L, Caumes E, Katlama C, Danis M, Bricaire F. Severe acute disseminated toxoplasmosis acquired by an immunocompetent patient in French Guiana. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:311-4.

[8] Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:4037-44.

[9] CMIT. Toxoplasmose. In: Pilly E, editor. *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Vivactis; 2006. p. 546-9.

[10] INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005. *Bull Epidémiol Hebd* 2005;**24-25**:117-28.

[11] Nishimura K, Hung T. Current views on geographic distribution and modes of infection of neurohelminthic diseases. *J Neurol Sci* 1997;**145**:5-14.

[12] Magnaval JF, Malard L, Morassin B, Fabre R. Immunodiagnosis of ocular toxocariasis using Western-blot for the detection of specific anti-Toxocara IgG and CAP for the measurement of specific anti-Toxocara IgE. *J Helminthol* 2002;**76**:335-9.

[13] Picozzi K, Fevre EM, Odiit M, Carrington M, Eisler MC, Maudlin I, et al. Sleeping sickness in Uganda: a thin line between two fatal diseases. *BMJ* 2005;**331**:1238-41.

[14] Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, van Thiel P, Bronner U, de Frey A, et al. Cluster of African trypanosomiasis in travelers to Tanzanian national parks. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:634-5.

[15] Balakrishnan I, Zumla A. African Trypanosomiasis. In: Pearson G, editor. *Principles and practice of clinical parasitology*. Chichester: Wiley; 2001. p. 315-34.

[16] Docampo R, Moreno SN. Current chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 2003;**90**(suppl1):S10-S13.

[17] Jauréguiberry S, Perez L, Paris L, Bricaire F, Danis M, Caumes E. Bilharzioses invasives. *Presse Med* 2005;**34**:1641-5.

[18] Moore DA, McCroddan J, Dekumyoy P, Chiodini PL. Gnathostomiasis: an emerging imported disease. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:647-50.

[19] Boongird P, Phuapradit P, Siridej N, Chirachariyavej T, Chuahirun S, Vejjajiva A. Neurological manifestations of gnathostomiasis. *J Neurol Sci* 1977;**31**:279-91.

[20] Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;**347**:505-16.

[21] Awada A, Kojan S. Neurological disorders and travel. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**21**:189-92.

S. Jauréguiberry (stephane.jaureguiberry@tnn.aphp.fr).
Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Tenon, 75020 Paris, France.

E. Caumes.
Département des maladies infectieuses et tropicales, parasitologie-mycologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Jauréguiberry S., Caumes E. Parasitoses du système nerveux central. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1360, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Parasitoses intestinales

A. Faussart, M. Thellier

Parmi les affections du tube digestif, les parasitoses intestinales sont fréquentes. Toutefois, il faut différencier les parasitoses d'importation (ankylostomoses, anguillullose, amoebose...), le plus souvent associées à des séjours en zone tropicale, des parasitoses autochtones (oxyurose, giardiose, taeniasis...). La symptomatologie est le plus souvent non spécifique et peu évocatrice (diarrhée, nausées, douleurs abdominales...), ce qui doit encourager un interrogatoire précis afin de mettre en évidence le contexte dans lequel surviennent ces troubles (origine, voyage, immunodépression...). Le diagnostic de certitude est le plus souvent posé par l'examen parasitologique des selles. Pour cela, le prescripteur doit prodiguer des conseils stricts pour le recueil des selles et bien connaître les examens spécifiques pour le diagnostic de certains parasites (technique de Baermann, recherche de microsporidies, cryptosporidies...). Le mode de transmission direct de certains parasites (oxyurose, giardiose...) impose l'association de mesures préventives au traitement curatif.

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Parasitoses autochtones ; Parasitoses d'importation ; Voyageurs ; Migrants ; Immunodéprimés ; Examen parasitologique des selles

Plan

- **Introduction** 1
- **Parasitoses autochtones** 1
  - Oxyurose 1
  - Giardiose 2
  - Taeniasis 2
  - Ascaridiose 5
  - Trichocéphalose 5
- **Parasitoses d'importation** 5
  - Amoebose 5
  - Ankylostomoses 5
  - Anguillulose 6
- **Parasitoses digestives chez l'immunodéprimé** 6
  - Microsporidioses intestinales 6
  - Coccidioses intestinales 6
  - Cryptosporidiose 6
  - Cyclosporose 7
  - Isosporose 7
- **Examen parasitologique des selles** 7

Introduction

Parmi les affections responsables de troubles digestifs, les parasitoses intestinales sont souvent évoquées. Dans cet article sont traités uniquement les principaux parasites du tube digestif responsables de troubles intestinaux. On distingue les protozoaires, micro-organismes unicellulaires (amibes, flagellés, coccidies), des helminthes, micro-organismes pluricellulaires (vers ronds ou vers plats). En France métropolitaine, il faut distinguer les parasitoses à transmission autochtone des parasitoses importées diagnostiquées chez des patients migrants ou des voyageurs de retour d'une zone tropicale. Parfois, le diagnostic est évoqué sur la découverte fortuite d'une hyperéosinophilie sanguine, fréquemment retrouvée lors d'une infestation par un helminthe (Tableau 1). L'examen parasitologique des selles (EPS) est l'élément-clé du diagnostic. Certaines précisions pour sa réalisation doivent être dispensées au patient afin d'optimiser la mise en évidence du parasite par le laboratoire. Les microsporidioses et les coccidioses intestinales, parfois pathogènes chez l'immunocompétent mais surtout responsables de diarrhées chroniques souvent sévères chez l'immunodéprimé, sont traitées dans le chapitre « Parasitoses digestives chez l'immunodéprimé ».

Parasitoses autochtones

Oxyurose

C'est une parasitose intestinale cosmopolite causée par un némathelminthe, *Enterobius vermicularis*, petit ver rond d'environ 1 cm de long, localisé à la jonction iléocæcale et à l'appendice. L'homme se contamine en ingérant des œufs embryonnés, transmis essentiellement par l'intermédiaire des « mains sales », mais aussi par inhalation/régurgitation d'œufs mis en suspension dans l'air par l'agitation des draps de literie. Deux à 4 semaines après la contamination et en début de nuit, les femelles vont pondre dans les plis radiés de l'anus des œufs embryonnés directement infectants. Le motif de consultation le plus fréquent est la découverte fortuite de petits vers blancs mobiles à la surface des selles ou ramenés sur les doigts après grattage de l'anus. La symptomatologie est peu bruyante mais évocatrice si l'on objective le prurit anal vespéral, souvent

Tableau 1.
Parasitoses intestinales à rechercher devant la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine [a].

Patient n'ayant jamais quitté la France métropolitaine		Patient d'origine ou de retour d'une zone tropicale	
Parasitoses	**Examens biologiques à prescrire**	**Parasitoses**	**Examens biologiques à prescrire**
Oxyurose	EPS *Scotch test* de Graham	Anguillulose	EPS Technique de Baermann
Taeniasis	EPS *Scotch test* de Graham	Ankylostomoses	EPS
Trichocéphalose	EPS	Ascaridiose	EPS
Ascaridiose	EPS	Isosporose	EPS

EPS : examen parasitologique des selles.
[a] Contrôler l'évolution de l'éosinophilie une fois par mois pendant 3 mois si les EPS restent négatifs pendant cette période.

“ Points essentiels

Conseils aux patients pour le recueil des selles

- Recueillir les selles dans un récipient propre et hermétique (pot fourni en pharmacie)
- Aucune préparation des patients n'est recommandée avant l'EPS. Cependant, il est indispensable d'éviter quelques jours avant l'examen d'utiliser des laxatifs huileux, du sulfate de fer ou du charbon qui rendent la lecture microscopique très difficile. Toutefois, lorsqu'il existe une constipation, il est conseillé de prescrire un régime à faibles résidus 3 jours auparavant
- Il est préférable d'émettre les selles au laboratoire car certains parasites sont fragiles (formes végétatives d'*Entamoeba histolytica*) ; en cas d'impossibilité, les apporter dans un délai inférieur à 3 heures après l'émission (ne pas les conserver au froid)
- Le prélèvement doit être en quantité suffisante, sinon il peut conduire à des résultats faussement négatifs
- Le *scotch test* de Graham doit être réalisé le matin, avant la toilette et avant toute défécation

associé chez l'enfant à une agitation et des troubles du comportement. Il peut également s'agir d'un prurit vulvaire chez la petite fille. Le diagnostic peut être porté en consultation par l'examen macroscopique des vers adultes. Cependant, il doit être confirmé au laboratoire par la technique du *scotch test* de Graham, qui consiste à appliquer une cellophane adhésive sur la marge anale à la recherche d'œufs d'oxyure. Une hyperéosinophilie sanguine modérée est fréquente. Le traitement médicamenteux seul de l'individu infecté est insuffisant (Tableau 2) ; on doit impérativement lui associer des mesures pour prévenir les réinfestations. Il faut traiter selon les mêmes modalités tout l'entourage du patient, observer des règles d'hygiène des mains très strictes (laver les mains, couper les ongles), nettoyer les objets familiers susceptibles d'être portés à la bouche, porter un pyjama, nettoyer à la machine les sous-vêtements et les draps (60 °C) et passer l'aspirateur dans la chambre. Enfin, pour être certain de rompre le cycle, il faut prescrire systématiquement une nouvelle cure thérapeutique 21 jours après la première.

Giardiose

Il s'agit d'une parasitose cosmopolite de l'intestin grêle due à un protozoaire flagellé, *Giardia duodenalis* [1]. L'homme se contamine en ingérant des kystes, forme de résistance du parasite, qui peuvent persister plusieurs dizaines de jours dans le milieu extérieur. La contamination peut être directe (main à bouche), ou indirecte par consommation d'eau ou d'aliments souillés (fruits, légumes mal lavés). En fonction du degré d'infestation, l'homme peut présenter des manifestations cliniques patentes ou être porteur asymptomatique ; il représente alors un excellent réservoir de parasite. La symptomatologie est digestive, avec la présence de selles pâteuses de couleur chamois, de diarrhées parfois mousseuses ou l'alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation auxquels peuvent s'associer un syndrome douloureux épigastrique et des troubles dyspeptiques (ballonnements, nausées). Plus rarement, on peut mettre en évidence un syndrome de malabsorption intestinale. Compte tenu de son mode de transmission, la giardiose est fréquemment retrouvée chez les enfants et peut être à l'origine de petites épidémies (famille, collectivités). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de formes végétatives ou de kystes de *Giardia duodenalis* à l'EPS. Tous les sujets doivent être traités (Tableau 2), qu'ils soient symptomatiques ou non. Il faut systématiquement insister sur l'hygiène des mains.

Taeniasis

Ce sont des parasitoses dues à de grands vers plats segmentés localisés dans l'intestin grêle. L'homme se contamine par consommation de viande crue ou peu cuite, de bœuf ou de porc (hôte intermédiaire), contenant des larves cysticerques. Deux espèces sont principalement rencontrées chez l'homme : *Taenia saginata* (bovidés) et *Taenia solium* (porcidés). Ces parasitoses sont cosmopolites, mais en France, compte tenu des habitudes alimentaires (steak tartare), on rencontre essentiellement *T. saginata*. L'homme est parasité classiquement par un seul ver de 1 à 10 m de long, hermaphrodite, dont le scolex est muni de ventouses et dont le corps est formé de 500 à 2 000 anneaux. Les anneaux fertiles se détachent et sont éliminés passivement avec les selles pour *T. solium,* alors qu'ils franchissent le sphincter anal de façon active pour l'espèce *T. saginata*. Les œufs contenus dans les anneaux sont disséminés dans la nature et sont ingérés par l'hôte intermédiaire. Les embryons libérés traversent la paroi du tube digestif et vont se fixer dans le tissu conjonctif adipeux pour former en quelques mois des cysticerques, formes larvaires vésiculeuses, contenant le scolex invaginé du futur ténia. Les sujets infectés sont le plus souvent asymptomatiques ; cependant, ils peuvent présenter des signes digestifs variés, notamment pendant la phase de maturation du ver : anorexie, boulimie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, crampes abdominales... Le motif de consultation le plus fréquent est la découverte d'un anneau dans les draps ou dans les sous-vêtements (2,5 cm × 0,5 cm). Les anneaux doivent toujours être apportés au laboratoire afin d'identifier l'espèce en cause, car les larves de *T. solium* peuvent provoquer une cysticercose (infection de l'homme par le stade larvaire), potentiellement grave en cas de localisation neurologique ou oculaire. La découverte peut être fortuite lors d'un EPS ou d'un *scotch test* de Graham ; ces deux examens mettent en évidence les œufs de *Taenia* sp. Les mesures prophylactiques reposent sur la surveillance vétérinaire des viandes, ainsi que sur leur cuisson prolongée.

Tableau 2.
Prise en charge thérapeutique et suivi post-thérapeutique des parasitoses intestinales.

Parasitoses	Molécules et doses chez l'adulte	Doses chez l'enfant	Remarques	Examens de contrôle
Oxyurose	Flubendazole : 100 mg en prise unique	Idem adulte	Faire systématiquement une seconde cure à 15-21 jours d'intervalle	EPS, *scotch test* de Graham 1 mois après la fin de la cure
	Pyrantel : 12 mg/kg en prise unique	Idem adulte		
	Albendazole : 400 mg en prise unique (avec le repas)	Après 2 ans idem adulte ; avant 2 ans, demi-dose		
	Pyrvinium : 5 mg/kg en prise unique	Idem adulte		
Ascaridiose	Flubendazole : 200 mg/j en deux prises pendant 3 jours	Idem adulte	Ivermectine possible hors AMM, 200 µg/kg	EPS 15 jours à 1 mois après la fin de la cure
	Pyrantel : 12 mg/kg en prise unique	Idem adulte		
	Albendazole : 400 mg en prise unique (avec le repas)	Après 2 ans idem adulte ; avant 2 ans, demi-dose		
Ankylostomoses	Flubendazole : 200 mg/j en deux prises pendant 3 jours	Idem adulte		EPS 15 jours à 1 mois après la fin de la cure
	Pyrantel : adaptée selon l'infestation et l'espèce	Idem adulte		
	Albendazole : 400 mg en prise unique (avec le repas)	Après 2 ans idem adulte ; avant 2 ans, demi-dose		
Trichocéphalose	Flubendazole : 200 mg/j en deux prises pendant 3 jours	Idem adulte		EPS 15 jours à 1 mois après la fin de la cure
	Albendazole : 400 mg en prise unique (avec le repas)	Après 2 ans idem adulte ; avant 2 ans, demi-dose		
Anguillulose	Albendazole : 400 mg/j en une prise pendant 3 jours (avec le repas)	Après 2 ans, idem adulte	Ivermectine : à jeun 2 heures avant et après	EPS avec Baermann et numération formule sanguine 15 jours à 1 mois après la fin de la cure
	Ivermectine : 200 µg/kg en prise unique	Idem adulte		
Taeniasis	Niclosamide : 2 g en deux prises espacées de 1 heure	Plus de 25 kg, idem adulte ; de 12 à 25 kg, demi-dose	[a]À jeun	EPS 15 jours à 1 mois après la fin de la cure ; *scotch test* pour *T. saginata*
	Praziquantel : 10 mg/kg en prise unique (avec le repas)		[b]PCH uniquement	
Amoebose intestinale aiguë	*Antiamibiens diffusibles* :			EPS 15 jours à 1 mois après la fin de la cure
	Métronidazole : 1,5 g/j en trois prises pendant 10 jours	De 30 à 40 mg/kg/j en trois prises pendant 10 jours		
	Tinidazole : 1,5 g/j en une prise pendant 4 à 5 jours	De 50 à 70 mg/kg en prise unique	Antiamibien de contact impératif	
	Secnidazole : 2 g en prise unique (début du repas)	30 mg/kg en prise unique		
	Antiamibien de contact (3 jours après la fin du traitement) :			
	Tiliquinol + tilbroquinol : 4 gélules par jour en deux prises pendant 10 jours			

Tableau 2.
(Suite) Prise en charge thérapeutique et suivi post-thérapeutique des parasitoses intestinales.

Parasitoses	Molécules et doses chez l'adulte	Doses chez l'enfant	Remarques	Examens de contrôle
Giardiose	Métronidazole : 0,5 g/j en deux prises pendant 5 à 7 jours	Avant 5 ans : 0,25 g/j en deux prises pendant 5 à 7 jours		EPS 1 mois après la fin de la cure
	Tinidazole : 2 g en une prise unique	Pas d'AMM		
	Secnidazole : 2 g en une prise unique (début du repas)	30 mg/kg en prise unique		
	Albendazole : 400 mg/j en une prise pendant 5 jours (avec le repas)	Après 6 ans, idem adultes		
Cryptosporidiose	Uniquement chez l'ID Nitazoxanide : 2 g en deux prises pendant 2 à 8 semaines ([b]ATU)		Restauration immunitaire + + +	EPS réguliers en fonction de l'état immunitaire et clinique
Cyclosporose	Cotrimoxazole fort IC : 2 comprimés par jour en une prise pendant 7 jours ID : 4 comprimés par jour en une prise pendant 7 jours		Restauration immunitaire + + +	EPS à la fin du traitement
Isosporose	Cotrimoxazole fort IC : 2 comprimés par jour en une prise pendant 10 jours ID : 4 comprimés par jour en quatre prises pendant 10 jours		Restauration immunitaire + + +	EPS à la fin du traitement
Microsporidioses *Encephalitozoon intestinalis*	Uniquement chez ID Albendazole : 800 mg/j en deux prises pendant 14 à 28 jours		Restauration immunitaire + + +	EPS réguliers en fonction de l'état immunitaire et clinique
Enterocytozoon bieneusi	Fumagilline : 60 mg/j en trois prises pendant 14 jours		Thrombopénies	Numération formule sanguine pour toxicité deux fois par semaine

ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; EPS : examen parasitologique des selles ; IC : immunocompétent ; ID : immunodéprimé.
[a] Les comprimés doivent être mastiqués longuement puis avalés avec très peu d'eau. Repas léger la veille au soir et rester à jeun jusqu'à 3 heures après la dernière prise.
[b] PCH : pharmacie centrale des Hôpitaux.

Ascaridiose

C'est une parasitose intestinale causée par un némathelminthe, *Ascaris lumbricoides*, ver rond d'environ 15 cm de long, localisé dans l'intestin grêle. La parasitose est cosmopolite, mais la répartition géographique a tendance à se restreindre aux pays chauds et à faible niveau d'hygiène collective. L'homme se contamine en ingérant des œufs embryonnés transmis par l'intermédiaire d'aliments souillés par des matières fécales. Après éclosion de l'œuf dans l'intestin grêle, la larve traverse la paroi intestinale pour migrer jusqu'au foie puis, via la circulation sanguine, du foie aux poumons avant de remonter jusqu'au pharynx où elle est déglutie. Environ 2 mois après la contamination, les femelles pondent des œufs qui sont émis avec les selles dans le milieu extérieur. Ils doivent subir une maturation de quelques semaines avant de devenir infectants. Le plus souvent, la parasitose est évoquée lors de la découverte fortuite d'une hyperéosinophilie sanguine ; toutefois, le motif de consultation peut être la découverte d'un ver mobile dans les selles ou exonéré lors d'un effort de vomissement. La symptomatologie est étroitement liée à l'intensité du parasitisme. En France métropolitaine, elle est souvent discrète car les patients sont généralement pauciparasités. On peut observer, pendant la phase de migration tissulaire, une triade clinique associant une toux sèche, une fièvre modérée et une urticaire : le syndrome de Löeffler. La radiologie pulmonaire objective des infiltrats aux contours flous qui vont disparaître sans séquelles en 8 à 15 jours. À la phase d'état (vers adultes), les manifestations cliniques sont des troubles du transit avec des diarrhées, des nausées, des vomissements (avec possibilité d'exonération d'un ver) et des douleurs abdominales mal localisées. Les complications, exceptionnelles en France métropolitaine, sont liées à la taille et à la mobilité des vers. La migration d'un seul ver peut provoquer une pancréatite, une angiocholite ou une perforation intestinale. Un paquet de vers peut donner lieu à une occlusion intestinale. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'œufs à l'EPS, qui ne sont émis qu'au minimum 8 semaines après la contamination. Une hyperéosinophilie sanguine apparaît environ 10 jours après la contamination pour atteindre son maximum vers le vingtième jour et revenir à la normale en quelques mois (courbe de Lavier). Plus rarement, le diagnostic peut être posé en consultation ou au laboratoire par l'examen macroscopique d'un ver adulte.

Trichocéphalose

Parasitose intestinale cosmopolite due à un nématode, *Trichuris trichiura*, ver rond de 3 à 5 cm de long, elle est particulièrement fréquente dans les pays à faible niveau d'hygiène collective. Le ver adulte hématophage est localisé à la région cæcoappendiculaire. La contamination se fait par l'ingestion d'œufs embryonnés transmis par l'intermédiaire de légumes ou d'eau souillés par les matières fécales. Après éclosion, les larves deviennent adultes en environ 1 mois. Les vers s'enchâssent alors dans la muqueuse colique et les femelles pondent des œufs qui sont éliminés avec les selles. Ils doivent subir une maturation dans le milieu extérieur pour devenir infectants. La phase d'invasion est habituellement silencieuse, mais peut révéler une hyperéosinophilie sanguine modérée. À la phase d'état, les manifestations cliniques sont directement proportionnelles au nombre de parasites hébergés par le patient. Dans la majorité des cas, l'infestation, peu importante, reste asymptomatique et la découverte est fortuite lors d'un EPS. Pour des infestations plus importantes, le tableau clinique peut être une diarrhée chronique parfois sanglante, un retard de croissance, un prolapsus rectal et en cas d'infestation massive une anémie (en zone tropicale). À ce stade, l'éosinophilie sanguine est revenue à sa normale. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des œufs à l'EPS. Il faut associer au traitement curatif (Tableau 2) des mesures préventives collectives qui reposent essentiellement sur l'interdiction de l'utilisation d'engrais d'origine humaine.

■ Parasitoses d'importation

Amoebose

Sous le terme amoebose, on désigne l'état dans lequel l'organisme humain héberge avec ou sans manifestations cliniques un protozoaire, *Entamoeba histolytica*. Cette parasitose se manifeste cliniquement sous deux formes principales, l'amoebose intestinale aiguë et l'amoebose tissulaire, le plus souvent de localisation hépatique.

L'amoebose est au second rang, après le paludisme, en terme de mortalité due à un protozoaire parasite (entre 40 000 et 110 000 personnes décèdent chaque année dans le monde). La fréquence de cette maladie est étroitement liée à son mode de transmission féco-orale et à l'existence de porteurs asymptomatiques. Sa prévalence est élevée en milieu tropical ; en milieu tempéré, il s'agit essentiellement de cas importés (migrants, voyageurs en zone d'endémie). Cependant, il faut garder à l'esprit la possibilité d'amoebose autochtone [2].

L'homme se contamine en ingérant des kystes transmis par l'intermédiaire d'eau ou d'aliments souillés par les matières fécales. Ceux-ci vont se transformer en trophozoïtes adhérents à la paroi colique. L'amoebose intestinale aiguë provoque un syndrome dysentérique d'apparition typiquement brutale, caractérisé par une diarrhée glairosanglante profuse (jusqu'à 30 exonérations par jour), le plus souvent apyrétique. Les signes digestifs fréquemment associés sont des épreintes, un ténesme, des douleurs abdominales et parfois une perte de poids importante. L'abdomen est sensible et le toucher rectal douloureux. À ce stade, l'examen d'urgence à prescrire est l'EPS sur selles fraîchement émises. L'EPS peut permettre le diagnostic spécifique d'*Entamoeba histolytica* lorsqu'il met en évidence des formes végétatives hématophages. La présence de formes végétatives sans hématophagie constatée ou de kystes seuls ne permet pas de conclure. En effet, il est actuellement clairement établi qu'il existe deux espèces d'amibes morphologiquement identiques, *Entamoeba dispar*, espèce non pathogène, et *Entamoeba histolytica*, espèce pathogène [3] ; en l'absence d'hématophagie, une technique d'identification d'espèce est nécessaire (cf. infra). Une sérologie amibienne peut être réalisée ; elle est le plus souvent négative sauf en cas de dysenterie importante [2]. Plus rarement, on réalise une rectosigmoïdoscopie afin de visualiser les lésions typiques en coup d'ongle de la muqueuse colique. Le traitement fait appel dans un premier temps à un antiamibien diffusible qui doit toujours être suivi par un antiamibien de contact (Tableau 2). Une bonne hygiène des mains doit être associée au traitement médicamenteux. Il existe des formes plus rares, comme les formes fulminantes (environ 0,5 % des cas) qui sont grevées d'environ 40 % de mortalité, l'amoebome (tumeur inflammatoire du côlon), la colite chronique postamibienne (manifestation séquellaire de poussées d'amoebose aiguë). La complication redoutée est l'amoebose tissulaire, le plus souvent de localisation hépatique, qui fait toujours suite à une contamination intestinale, qu'elle ait été symptomatique ou non. Elle est parfois concomitante de l'épisode dysentérique. Toute suspicion d'amoebose tissulaire nécessite une hospitalisation en urgence et une prise en charge thérapeutique immédiate.

Ankylostomoses

Ce sont des parasitoses intestinales causées par *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus*, petits vers ronds hématophages

d'environ 1 cm de long, localisés au duodénum. Ce sont des maladies des zones chaudes intertropicales. *Ancylostoma duodenale* a des exigences thermiques moins strictes que *Necator americanus* et on le retrouve également au nord du tropique du Cancer, en Chine, au Japon, ainsi que dans certains bassins miniers européens. La contamination s'effectue par pénétration active des larves à travers la peau (marche pieds nus). Après migration par voie sanguine jusqu'aux poumons, les larves remontent l'arbre bronchique pour être dégluties. Les adultes s'attachent par leur capsule buccale à la muqueuse duodénale qu'ils font saigner. L'accouplement a lieu de 4 à 5 semaines après la contamination. Les œufs émis avec les selles doivent subir une maturation dans le milieu extérieur avant de libérer des larves qui vont s'enkyster dans le sol. Les motifs fréquents de consultation sont des diarrhées accompagnées de douleurs abdominales, une anémie et/ou une hyperéosinophilie sanguine de découverte fortuite, ou encore une toux asthmatiforme (pseudosyndrome de Löeffler). La symptomatologie se déroule classiquement en trois étapes. La phase d'invasion est marquée par un érythème maculoprurigineux au point de pénétration des larves, souvent associé à des lésions de grattage surinfectées : on parle alors de « gourme ». La phase de migration tissulaire, qui survient de 4 à 5 jours après la contamination, est accompagnée d'une toux quinteuse asthmatiforme, le « catarrhe des gourmes ». La période d'état est caractérisée par des troubles digestifs (duodénite passagère, diarrhée persistante) et une anémie d'installation lente et progressive, parfois sévère en cas d'infestation massive. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des œufs à l'EPS, qui ne sont émis qu'environ 4 à 5 semaines après la contamination.

Anguillulose

Parasitose intestinale causée par un helminthe, *Strongyloides stercoralis*, petit ver rond de 1 à 3 mm de long, localisé au duodénum, c'est une maladie commune des pays tropicaux et subtropicaux ; elle atteint aussi le sud de l'Europe. En France métropolitaine, la majorité des cas sont importés (Antilles, Réunion, Afrique, Asie du Sud-Est), mais la contamination autochtone est possible. La contamination s'effectue par pénétration active des larves à travers la peau. La migration tissulaire suit le même trajet que pour les ankylostomes. Dans l'intestin grêle, les femelles pondent des œufs qui éclosent sur place et libèrent des larves qui évoluent dans le milieu extérieur. Particularité de l'anguillulose, les larves émises dans les selles peuvent pénétrer à la marge anale pour effectuer un nouveau cycle endogène à l'origine d'un signe pathognomonique de l'anguillulose, le syndrome de larva currens. Elle correspond à la migration sous-cutanée des larves donnant un aspect de cordons érythématoprurigineux généralement prédominants à la ceinture.

Ce cycle endogène explique la durée peu commune de cette parasitose (jusqu'à 30 ans). L'immunodépression et notamment la corticothérapie prolongée favorisent le cycle endogène à l'origine de l'anguillulose maligne aiguë qui engage le pronostic vital du patient. Ainsi, il est recommandé de traiter de façon préventive tout patient ayant vécu en zone d'endémie avant d'instaurer une corticothérapie au long cours. Excepté l'anémie absente dans l'anguillulose, les motifs fréquents de consultation et la symptomatologie clinique habituelle sont les mêmes que pour les ankylostomes. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des larves d'anguillules dans les selles, qui apparaissent environ 1 mois après la contamination. L'EPS est peu performant pour la mise en évidence des larves d'anguillules. Le clinicien doit donc impérativement préciser le contexte de la demande ou prescrire une technique de Baermann qui permet de détecter les faibles infestations.

■ Parasitoses digestives chez l'immunodéprimé

Microsporidioses intestinales

Les microsporidies sont des parasites à développement intracellulaire obligatoire. Elles ont pour particularité de former des spores capables d'infecter une cellule hôte en la « harponnant » par l'intermédiaire d'un filament polaire. Ces parasites sont largement répandus dans le milieu naturel. Ils sont responsables de nombreuses épidémies, notamment dans les élevages industriels d'animaux (ver à soie, abeilles...). Depuis la pandémie de sida, 14 espèces de cinq genres ont été rapportées comme pathogènes chez l'homme. Deux espèces sont responsables d'infections intestinales : *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon intestinalis*. *Enterocytozoon bieneusi* est l'espèce le plus fréquemment rencontrée. Le ou les réservoirs et le mode de transmission ne sont pas connus, mais des spores de ces deux espèces ont été retrouvées dans les eaux de surface et chez divers animaux proches de l'homme [4]. Elles sont observées le plus souvent chez les sujets immunodéprimés avec moins de 100 lymphocytes CD4+ [5, 6]. Elles sont alors à l'origine de douleurs abdominales accompagnées de diarrhées sévères et de malabsorption qui peuvent engager le pronostic vital [7]. L'infection est décrite chez l'immunocompétent ; les symptômes digestifs sont variables, le plus souvent modérés et transitoires. La recherche de microsporidies doit être prescrite spécifiquement. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de spores dans les selles par une technique de coloration non spécifique, trichrome modifié dit « de Weber » ou par un fluorochrome (dépistage). L'identification de l'espèce, indispensable pour initier le traitement, repose sur la biologie moléculaire ou l'immunofluorescence utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques.

Coccidioses intestinales

Les coccidies sont des protozoaires à développement intracellulaire obligatoire. *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp. et *Isospora belli* sont les trois coccidioses responsables d'infections digestives à type le plus souvent de diarrhée aiguë bénigne chez l'immunocompétent, et de diarrhées chroniques pouvant menacer le pronostic vital chez l'immunodéprimé.

Cryptosporidiose

C'est une infection cosmopolite due à un parasite du genre *Cryptosporidium* sp., (*Cryptosporidium parvum* le plus souvent). Il est classiquement localisé à l'épithélium de l'intestin grêle où il se multiplie en produisant des oocystes infectants éliminés avec les selles. La contamination se fait en ingérant des oocystes, soit directement (mains sales), soit indirectement par l'intermédiaire d'eau ou d'aliments souillés. De nombreux groupes de vertébrés peuvent héberger le parasite (mammifères et en particulier les bovins, reptiles...). Ils constituent des réservoirs importants qui peuvent être à l'origine de la contamination des eaux de surface. Il est à noter que les oocystes sont extrêmement résistants, en particulier à la chloration de l'eau de ville, ce qui explique les contaminations d'origine hydrique responsables d'épidémies communautaires (400 000 cas à Milwaukee en mars 1993 ; 397 cas certains à Dracy-le-Fort en Saône-et-Loire en septembre 2001). La diarrhée est le maître symptôme de la maladie, mais l'évolution dépend principalement du statut immunitaire du sujet parasité. Chez le sujet immunocompétent, après une incubation de 3 à 12 jours survient une gastroentérite transitoire, spontanément résolutive en 1 à 2 semaines. Les symptômes fréquemment rapportés sont une diarrhée hydrique profuse, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et parfois une fébricule. Un portage asymptomatique de

Cryptosporidium sp. est possible [8]. Chez l'immunodéprimé, la maladie est décrite chez les patients cancéreux, les transplantés ou ceux traités par un immunosuppresseur au long cours, mais elle est plus fréquente chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec un taux de lymphocytes CD4+ inférieur à 150/mm^3. La cryptosporidiose chronique fait entrer les patients dans le stade sida [9].Typiquement, l'infection revêt un caractère sévère avec une diarrhée aqueuse, cholériforme (jusqu'à 20 selles par jour) pouvant associer des douleurs abdominales, des vomissements ou de la fièvre. Les symptômes peuvent persister durant des semaines, entraînant des désordres hydroélectrolytiques et nutritionnels. Un second caractère de gravité réside dans le fait que la cryptosporidiose peut disséminer aux voies biliaires (cholécystite, cholangite sclérosante) et aux voies aériennes (pneumopathies interstitielles). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des oocystes de *Cryptosporidium* spp. dans les selles, soit par la coloration de Ziehl-Neelsen modifiée, soit par une technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps spécifiques. Ces techniques ne font pas partie de l'EPS standard ; le clinicien doit donc prescrire spécifiquement cette recherche. Chez l'immunodéprimé, on associe au traitement médicamenteux spécifique (Tableau 2) une rééquilibration du bilan hydroélectrolytique et nutritionnel. L'expérience de l'épidémie de cryptosporidies de Dracy-le-Fort, due à une contamination du réseau de distribution de l'eau par des eaux usées, a conduit à des recommandations en termes d'alerte ; il est notamment rappelé aux médecins libéraux leur rôle de sentinelle pour l'alerte (signalement à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale du département de cas groupés d'une symptomatologie identique), ainsi que la nécessité de prescrire explicitement la recherche de cryptosporidies dans les selles en présence de cas groupés de gastroentérite.

Cyclosporose

C'est une parasitose digestive due à *Cyclospora* sp. dont la distribution géographique est étendue, essentiellement dans les zones tropicales et subtropicales, Amérique centrale et du Sud, Caraïbes, Asie du Sud-Est, Pakistan, Australie [10]. Les données de la littérature sont en faveur d'un mode de contamination hydrique par ingestion d'oocystes matures. La période d'incubation est de l'ordre de 2 à 7 jours, la diarrhée peut être d'intensité variable accompagnée ou non de troubles dyspeptiques ou de fièvre. Chez l'immunodéprimé par le VIH, la diarrhée revêt un caractère plus abondant à l'origine d'un amaigrissement majeur et d'une diarrhée chronique (plus de 1 mois) pouvant se compliquer de localisations biliaires comme dans la cryptosporidiose. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des oocystes de *Cyclospora* sp. à l'EPS. La parasitose étant peu fréquente, il est utile que le clinicien précise le contexte clinique de la demande.

Isosporose

Parasitose intestinale due à *Isospora belli*, elle est largement répandue en zone tropicale (Amérique centrale et du Sud, Asie du Sud-Est, Afrique). L'homme se contamine en ingérant des oocystes sporulés transmis par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau contaminés par des matières fécales. L'oocyste libère des sporozoïtes qui se multiplient dans les cellules épithéliales de l'intestin pour donner de nouveaux oocystes éliminés avec les selles. Une maturation de 2 à 3 jours dans le milieu extérieur est nécessaire pour aboutir aux oocystes sporulés infectants. Le principal motif de consultation chez l'immunocompétent est la présence d'une diarrhée aiguë (liquide, parfois muqueuse) associée à des douleurs abdominales pouvant s'accompagner de fièvre, de nausée et de vomissements. Chez l'immunodéprimé et en particulier pour les patients infectés par le VIH, le tableau clinique peut être extrêmement sévère, avec une diarrhée chronique entraînant une déshydratation importante et un syndrome de malabsorption. Les rechutes après traitement sont fréquentes. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence à l'EPS d'oocystes d'*Isospora belli*. Une hyperéosinophilie modérée peut être associée à cette infection.

■ Examen parasitologique des selles

Le diagnostic biologique des parasitoses intestinales repose en premier lieu sur l'EPS. Cet examen a pour but de rechercher des éléments indicateurs d'une infection parasitaire (adultes, larves ou œufs d'helminthes, kystes/formes végétatives de protozoaires, cristaux de Charcot-Leyden [1] ...). Cependant, il faut noter que, à l'instar des bactéries, tous les helminthes ou tous les protozoaires présents dans les selles ne sont pas des pathogènes. Certaines espèces sont commensales du tube digestif (*Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Entamoeba hartmanni* ...) ou œufs en simple « transit » (œufs cuits contenus dans des aliments, exemple : pâté de foie...).

Selon la Nomenclature des actes de biologie médicale, un EPS comprend :

- un examen macroscopique de la selle à la recherche de ver adulte (ascaris, oxyure, anneaux de *Taenia*...) ; cet examen précise d'autre part la présence de sang ou de glaire, ainsi que la couleur et la consistance de la selle ;
- un examen microscopique, qui comprend : un examen direct à l'état frais, sur selles émises depuis moins de 3 heures, pour mettre en évidence des formes végétatives de protozoaires, qui précise le degré de digestion du bol alimentaire et la présence éventuelle d'éléments non parasitaires (leucocytes-hématies, cristaux de Charcot-Leyden...) ; deux techniques de concentration, qui augmentent la sensibilité pour la détection des œufs d'helminthes et des kystes de protozoaires, mais qui ne permettent pas de retrouver les formes végétatives plus fragiles.

Afin d'optimiser cet examen, un certain nombre de données doivent être connues.

L'élimination des œufs et des kystes peut être variable d'un jour à l'autre (période dite « négative ») ; il est donc recommandé de réaliser trois EPS recueillis à quelques jours d'intervalle, sur une période de 8 jours, avant de conclure à la négativité de l'examen.

Une coopération clinicobiologique est indispensable afin d'adapter au mieux les techniques utilisées. Le praticien doit communiquer au laboratoire les données épidémiologiques (origine du patient, éventuels voyages réalisés), les données cliniques (antécédents, symptomatologie, immunodépression...), les données paracliniques (numération-formule sanguine, syndrome inflammatoire...) et préciser son orientation diagnostique.

Particularités de prescription : la mise en évidence de cryptosporidies, de microsporidies et la recherche de larves d'anguillules par la technique de Baermann ne font pas partie de l'EPS standard. Si le contexte n'est pas précisé, elles doivent faire l'objet d'une prescription spécifique. Concernant le diagnostic d'amoebose, il est à noter que seule la visualisation microscopique de formes végétatives hématophages permet de conclure à l'espèce *Entamoeba histolytica*. Lorsque seuls des kystes ou des formes végétatives non hématophages sont mis en évidence, le compte rendu biologique est « *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* » puisqu'il n'est pas possible de discriminer ces deux espèces. D'autres techniques doivent être mises en œuvre (technique *enzyme linked immunosorbent assay*, biologie moléculaire) afin de distinguer l'espèce pathogène, nécessitant une prise en charge thérapeutique, de l'espèce non pathogène [11]. Peu de laboratoires réalisent ces techniques complémentaires, ce qui conduit le plus souvent à des traitements excessifs.

[1] Les cristaux de Charcot-Leyden sont les témoins d'une éosinophilie locale ; lorsqu'ils sont associés à une hyperéosinophilie sanguine, ils doivent faire rechercher une helminthose.

Références

[1] Thompson RC, Hopkins RM, Homan WL. Nomenclature and genetic groupings of *Giardia* infecting mammals. *Parasitol Today* 2000;**16**: 210-3.

[2] Mahe I, Delahaye V, Caulin C, Bergmann JF. Colite amibienne aiguë fulminante mortelle chez un métropolitain. *Presse Med* 2001;**30**: 1295-7.

[3] WHO/PAHO/UNESCO report. A consultation with experts on amoebiasis. Mexico City, Mexico 28-29 January, 1997. *Epidemiol Bull* 1997;**18**:13-4.

[4] Dowd SE, Gerba CP, Pepper IL. Confirmation of the human-pathogenic microsporidia *Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis,* and *Vittaforma corneae* in water. *Appl Environ Microbiol* 1998;**64**: 3332-5.

[5] Kotler DP, Reka S, Chow K, Orenstein JM. Effects of enteric parasitoses and HIV infection upon small intestinal structure and function in patients with AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1993;**16**:10-5.

[6] Orenstein JM, Benator D, Kotler DP. *Microsporidia* and HIV-related diarrhea. *Ann Intern Med* 1994;**120**:973-4.

[7] Molina JM, Sarfati C, Beauvais B, Lemann M, Lesourd A, Ferchal F, et al. Intestinal microsporidiosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic unexplained diarrhea: prevalence and clinical and biologic features. *J Infect Dis* 1993;**167**:217-21.

[8] Bonnin A, Dubremetz JF, Lopez J, Vagner O, Cuisenier B. Infections à Cryptosporidies et à *Cyclospora. Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-501-A-10, 1998.

[9] Flanigan T, Whalen C, Turner J, Soave R, Toerner J, Havlir D, et al. *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 1992;**116**: 840-2.

[10] Deluol AM, Junod CH. Cyclospora sp. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996;**54**: 373-9.

[11] Tanyuksel M, Petri Jr. WA. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:713-29.

A. Faussart (alexandra.faussart@psl.ap-hop-paris.fr).
M. Thellier.
Service de mycologie et parasitologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Faussart A., Thellier M. Parasitoses intestinales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1340, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Toxoplasmose

L Paris

Les femmes enceintes ainsi que les sujets immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose doivent être informés des mesures prophylactiques (circulaire du 27 septembre 1993) pour la prévention des cas de séroconversion toxoplasmique.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *toxoplasmose, toxoplasma gandii.*

Introduction

La toxoplasmose est une zoonose parasitaire cosmopolite due à un protozoaire intracellulaire, *Toxoplasma (T.) gondii*. Habituellement bénigne, elle est potentiellement grave pour le fœtus et le sujet immunodéprimé. Sa prévalence élevée en France (50 à 70 % de la population) et la morbidité qu'elle entraîne sont à l'origine de dispositions légales que tout médecin doit connaître et appliquer.

Cycle et modes de contamination (fig 1)

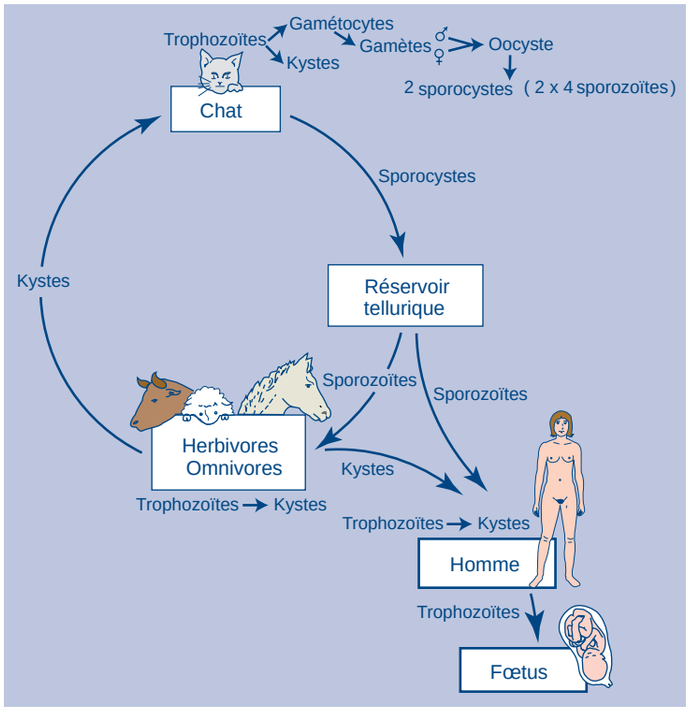
L'hôte définitif habituel est le chat. Tous les animaux homéothermes, y compris l'homme, peuvent être hôte intermédiaire. Les modes de contamination sont résumés dans l'encadré.

– Alimentaire : ingestion d'oocystes (aliments ou eau souillés par des déjections de chat) ; ingestion de kystes (viande saignante, principalement de bœuf et de mouton).
– Transplacentaire.
– Greffe d'organe plein.
– Inoculation directe (accident de laboratoire).

Les études épidémiologiques récentes en France indiquent comme facteur de risque principal d'acquisition de la toxoplasmose, chez les femmes enceintes non immunisées, la prise quotidienne d'un repas par jour en dehors du domicile, en restauration collective. Le risque est principalement lié à :

– la consommation de viande de mouton ou de bœuf peu cuite ;

– la consommation fréquente de crudités non préparées par la patiente elle-même ;



1 *Cycle parasitaire de « Toxoplasma gondii » (d'après Gentilini M. Médecine tropicale. Flammarion Médecines-Sciences).*

– une hygiène insuffisante des mains ou des instruments de cuisine lors de la préparation des repas.

La présence d'un chat au domicile ne représente pas un facteur de risque significatif ; ceci peut s'expliquer par le fait que cette notion très répandue entraîne des précautions systématiques chez les possesseurs de félidés. D'autre part, seuls les jeunes chats faisant leur primo-infection toxoplasmique éliminent pendant quelques semaines des oocystes. Le chat domestique urbain, ne chassant pas, ne mangeant pas de viande crue mais nourri avec des aliments en conserve, ne constitue pas un risque. Il n'en demeure pas moins que cet animal reste à l'origine de la dispersion du parasite dans l'environnement.

Toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent (y compris la femme enceinte)

Elle est le plus souvent asymptomatique, et une sérologie positive témoignant d'une infection ancienne sera mise en évidence à l'occasion d'examens systématiques.

La toxoplasmose aiguë bénigne ne concerne que 15 à 20 % des patients et se manifeste par la triade : adénopathies, fièvre, asthénie.

Les *adénopathies* constituent le symptôme le plus constant (90 % des cas). Elles sont non douloureuses, non inflammatoires et de localisation principalement cervicale. Elles peuvent persister plusieurs mois, voire 1 an.

La *fièvre* est modérée, inconstante (moins de 50 % des cas), réalisant une fébricule quotidienne qui peut durer plusieurs semaines.

L'*asthénie*, souvent profonde, va persister plusieurs semaines après la disparition des adénopathies.

Des myalgies et un exanthème fugace peuvent être associés, la guérison est spontanée.

Certaines souches de *T. gondii* sont toutefois susceptibles de provoquer des manifestations plus graves, en dehors de tout déficit immunitaire : éruptions maculopapuleuses diffuses (y compris paumes et plantes), pneumopathies, choriorétinite lymphocytaire, syndrome de Guillain et Barré...

Ces cas, très rares, ont été décrits en particulier en Amérique du Sud, notamment au Brésil et en Guyane française. Des souches d'origine animale, mal adaptées à l'homme, sont incriminées et ont pu parfois être isolées.

Diagnostic biologique

Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques.

Chez l'immunocompétent, le diagnostic biologique repose sur la sérologie dont la réalisation est réglementée *(tableau I)*.

Sérodiagnostic de la toxoplasmose : obligations légales du biologiste
Préciser :
– la ou les techniques utilisées ;
– le nom et le producteur du réactif employé ;
– les valeurs seuils et/ou les critères d'interprétation des techniques utilisées.
Utiliser deux méthodes dont l'une pour la recherche des IgM spécifiques.
Rédiger une conclusion argumentée.
Conserver tous les sérums congelés 1 an.

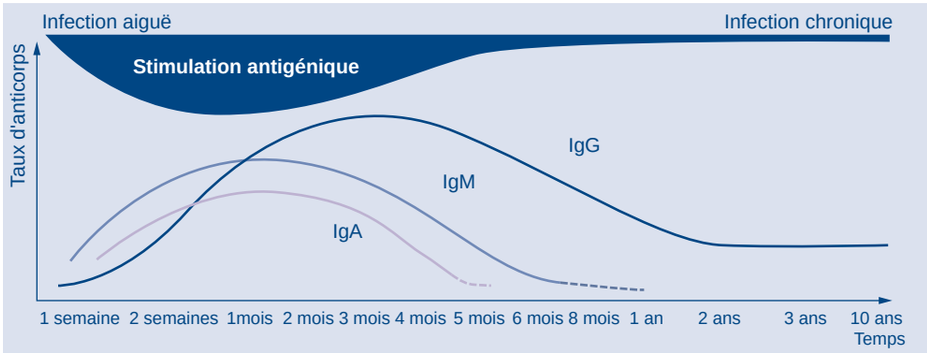
L'évolution habituelle des anticorps est schématisée sur la figure 2.

Classiquement, les immunoglobulines M (IgM) apparaissent les premières, au plus tard à la fin de la première semaine suivant la contamination. Leur persistance est classiquement de 3 mois, mais les techniques sérologiques modernes permettent leur détection souvent à plus de 1 an. Les IgG apparaissent habituellement à partir du huitième jour et s'élèvent progressivement pour atteindre un plateau à partir du deuxième mois. Les titres diminuent ensuite lentement. Les IgG persistent toute la vie à un taux résiduel pouvant présenter des variations à l'occasion d'une maladie intercurrente ou d'une nouvelle infestation. Leur titre est habituellement exprimé en unités internationales par millilitre (UI/mL). On a pu décrire des délais allant jusqu'à 3 semaines pour l'apparition des IgG lors d'une séroconversion

La toxoplasmose évolutive peut être affirmée par l'étude de deux sérums espacés de 15 à 20 jours mettant en évidence une séroconversion (premier sérum négatif, second sérum positif), ou la présence d'IgM avec une élévation significative du titre des IgG entre le premier et le second sérum titrés en parallèle au cours de la même manipulation. **Les techniques actuelles, en particulier immunoenzymatiques, détectant les IgM de façon persistante, la seule présence de cet isotype ne permet pas d'affirmer une toxoplasmose évolutive.** Dans les situations sérologiques difficiles, taux élevé d'IgG sans IgM, ou taux stable d'IgG avec présence d'IgM, le recours à la recherche des autres isotypes spécifiques (IgA et IgE) ou un travail plus fin sur les IgG (détermination du coefficient d'avidité, recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques de la phase aiguë de la toxoplasmose) permettent le plus souvent de trancher entre une infection récente (moins de 6 mois) ou ancienne (plus de 6 mois). Pour des raisons liées à l'absence de standardisation des réactifs, **aucune conclusion correcte ne peut être tirée de la comparaison de deux résultats de sérologie de la toxoplasmose qui n'auraient pas été effectués dans le même laboratoire par la même technique et en parallèle.**

Tableau I. – Dépistage sérologique de la toxoplasmose.

Dépistage sérologique obligatoire	*- **Certificat prénuptial** pour les femmes âgées de moins de 50 ans. Cet examen doit obligatoirement être effectué à nouveau si les résultats de l'examen qui aurait été effectué au moins 3 mois avant la consultation prénuptiale n'apportait pas la preuve d'un état d'immunité* *- **Grossesse :** le suivi sérologique doit être mensuel pour les femmes enceintes séronégatives. Le dernier contrôle doit être effectué 1 semaine (en pratique vers le 15e jour post-partum) au moins après l'accouchement afin de ne pas méconnaître une contamination durant les derniers jours de la gestation* *- Tout prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine, et bilan prégreffe chez le receveur*
Dépistage sérologique conseillé	*- Bilan initial d'un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine* *- Bilan avant traitement immunosuppresseur*



2 *Évolution des taux d'anticorps immunoglobuline G (IgG), IgM, IgA au cours de l'infection toxoplasmique.*

Évolution et traitement

La toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent guérit spontanément et, le plus souvent, sans traitement. En cas d'asthénie importante, on peut utiliser la spiramycine (50 mg/kg/j en pédiatrie, 3g/j chez l'adulte) ou l'association triméthoprine-sulfaméthoxazole associée à de l'acide ascorbique (1 g/j) pendant 1 mois.

Seules les rares formes graves dues à des souches virulentes justifient un traitement plus puissant associant pyriméthamine et sulfamides. Cette décision relève du spécialiste.

Toxoplasmose des immunodéprimés

Chez le patient immunodéprimé, la toxoplasmose est une infection grave aux conséquences sévères. Il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une toxoplasmose ancienne. Elle peut être disséminée ou localisée.

La toxoplasmose disséminée est d'évolution fatale sans traitement. La fièvre est constante, isolée au début. Secondairement, apparaissent une altération de l'état général et des atteintes viscérales multiples (poumon, cœur, foie, système nerveux central, moelle...).

Parmi les formes localisées, la toxoplasmose cérébrale est la plus fréquente. La forme abcédée focalisée (80 % des cas) se présente soit sous forme d'un déficit localisé d'apparition progressive, soit par une crise comitiale inaugurale dans un contexte de fièvre et de céphalées. La forme encéphalitique se traduit par des troubles de la conscience et/ou une épilepsie généralisée. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (moins sensible) mettent en évidence une ou plusieurs images en « cocarde » d'abcès cérébral avec un halo d'œdème périphérique.

La toxoplasmose oculaire peut être uni- ou bilatérale. Le patient se plaint de douleurs, photophobie, d'une baisse de l'acuité visuelle, de vision floue ou d'un scotome. L'examen du fond

Prophylaxie
Les femmes enceintes ainsi que les sujets immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose doivent être informés des mesures prophylactiques (circulaire du 27 septembre 1983) pour la prévention des cas de séroconversion toxoplasmique :
– bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval) c'est-à-dire une cuisson d'au moins 65 °C dans toute l'épaisseur de la viande. Éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour la viande de gibier) ;
– lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine, ainsi que le plan de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplamose pendant la grossesse ;
– lors des repas pris en dehors du domicile (au restaurant ou chez des amis) : éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite, ou bien privilégier la consommation de volailles ou de poissons ;
– éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chats (comme les bacs de litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter le bac de litière du chat avec de l'eau bouillante et quelques gouttes d'eau de Javel ;
– éviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après des activités de jardinage, même si elles sont protégées par des gants.

d'œil permet de visualiser des foyers de nécrose avec œdème et une couronne pigmentaire en périphérie.

La toxoplasmose pulmonaire réalise un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse hypoxémiante à ne pas confondre avec une pneumocystose qui peut être associée.

Les autres localisations isolées sont beaucoup plus rares.

Chez quels patients évoquer ce diagnostic :

– les *patients immunodéprimés* (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], greffés de moelle, corticothérapie, chimiothérapie) séropositifs pour la toxoplasmose et ne recevant pas de prophylaxie. Chez les patients infectés par le VIH, le risque est significatif si les CD4 sont inférieurs à 100/mm^3 ;

– les *greffés* autres que les greffés de moelle, séronégatifs pour la toxoplasmose en prégreffe, ayant reçu un organe d'un donneur séropositif, et non prophylactisés. Le risque est maximal (supérieur à 50 %) pour les greffes cardiaques.

Note : la réactivation sérologique postgreffe est habituelle chez les receveurs séropositifs pour la toxoplasmose mais, le plus souvent, sans traduction clinique.

Diagnostic biologique de la toxoplasmose des immunodéprimés

La sérologie est peu contributive sauf séroconversion. Si elle est négative, le diagnostic est très improbable. Si elle est positive, le diagnostic doit être discuté, mais ne pourra être affirmé biologiquement que par la mise en évidence du parasite par examen direct, après coloration optique ou immunomarquage avec des anticorps monoclonaux, inoculation à la souris ou en culture cellulaire, ou amplification génique (PCR : *polymerase chain reaction*). **Les difficultés de ce diagnostic justifient le traitement d'épreuve devant un tableau clinique évocateur.**

Traitement de la toxoplasmose des immunodéprimés

En première intention, il faut utiliser une association pyriméthamine-sulfamides. Le schéma le plus habituel est :

– sulfadiazine, 4 à 6 g/j ;

– pyriméthamine, 50 à 75 mg/j, après une dose de charge initiale de 100 mg le premier jour.

La prescription d'acide folinique, 25 mg/j, doit être systématique pour prévenir les effets secondaires hématologiques ainsi qu'une hydratation suffisante avec alcalinisation.

Dans 40 à 60 % des cas ce traitement est cause d'effets indésirables :

– *rash* cutané, volontiers fébrile, cédant le plus souvent sous traitement symptomatique. Une surveillance clinique rigoureuse est nécessaire du fait du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ;

– toxicité hématologique, principalement due à la pyriméthamine, qu'il faut parfois tolérer si elle ne cède pas à l'augmentation de posologie de l'acide folinique.

L'alternative à ce traitement de référence est l'association pyriméthamine (50 mg/j) - clindamycine (2,4 g/j) dont les effets indésirables sont les mêmes, toutefois moins sévères pour ce qui est du *rash* cutané, avec en plus un risque de colite pseudomembraneuse.

Le traitement d'attaque est maintenu pendant 3 à 6 semaines. Un traitement d'entretien utilisant les mêmes molécules à demi-dose doit être poursuivi ensuite tant que dure l'immunodépression (prophylaxie secondaire).

La prophylaxie primaire fait habituellement appel à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la posologie de 1 comprimé par jour à 160 mg/800 mg.

Les immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose doivent être informés des mêmes mesures prophylactiques que les femmes enceintes non immunisées.

Toxoplasmose congénitale

C'est sa gravité potentielle qui a conduit à la mise en place d'un programme national de prévention, instituant le dépistage sérologique prénuptial et en début de grossesse, avec un suivi mensuel des femmes enceintes séronégatives.

Classiquement, on considérait qu'il y avait un risque de transmission verticale uniquement en cas de séroconversion en cours de grossesse, le risque de transmission et la gravité de la maladie évoluant en sens inverse en fonction du terme de la grossesse : en cas de séroconversion en début de grossesse, le risque de transmission est faible, mais la maladie est grave ; en fin de grossesse, le risque de transmission est élevé, mais la maladie est bénigne ou latente.

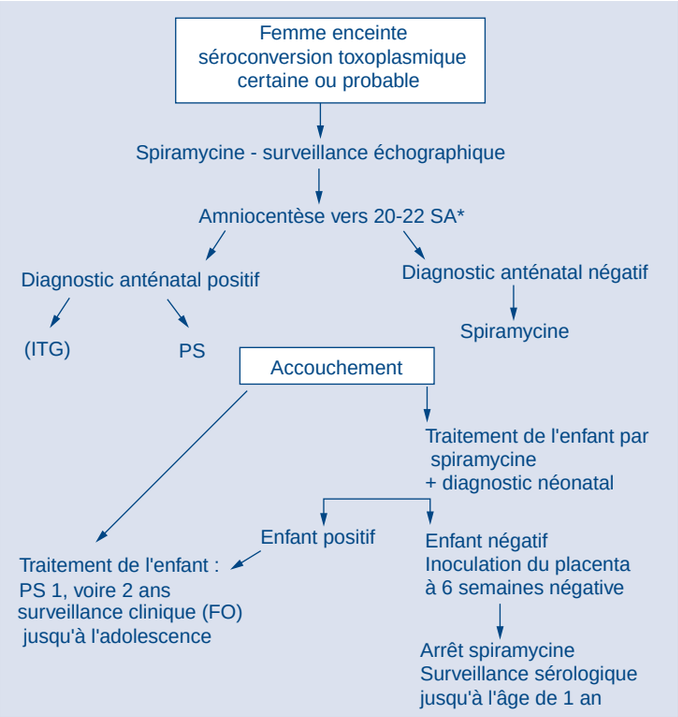
On sait aujourd'hui que ce risque de transmission verticale existe également en cas de séroconversion périconceptionnelle, cette période incluant les 2 mois précédant la conception. Par ailleurs, en cas de déficit immunitaire, la transmission verticale est également possible alors que la sérologie toxoplasmose de la patiente est en faveur d'une infection ancienne. La contamination du fœtus se fait à l'occasion de récurrences parasitémiques, à partir des kystes reprenant une multiplication quand l'efficacité de l'immunité cellulaire est insuffisante.

Enfin, très exceptionnellement, ont été décrits des cas de transmission verticale concomitants de réactivations sérologiques à l'occasion de réinfestations chez des femmes immunocompétentes.

Les modalités de prise en charge de ces grossesses sont aujourd'hui bien définies *(fig 3)* et il n'y a plus lieu de proposer systématiquement d'interruption thérapeutique.

En cas de séroconversion en cours de grossesse, il faut prescrire un traitement par spiramycine 3 g/j et adresser la patiente à un service spécialisé pour mettre en place les modalités du diagnostic anténatal.

Le traitement par spiramycine réduit le risque global de transmission verticale. Ce risque en fonction du terme est détaillé sur le tableau II. Le traitement réduit également de façon notable le risque de toxoplasmose congénitale grave, les nouveau-nés traités in utero présentant essentiellement des tableaux de toxoplasmose congénitale latente ou bénigne *(tableau III)*.



3 *Prise en charge de la séroconversion toxoplasmatique chez une femme enceinte.*
** Possibilité de ponction plus précoce (15-18 SA) à renouveler au moindre doute échographique. SA : semaine d'aménorrhée ; PS : pyriméthamine-sulfamides ; ITG : interruption thérapeutique de grossesse ; FO : fond d'œil ; diagnostic néonatal : sérologie (IgM, IgA), clinique, inoculation du placenta à la souris, profil immunologique comparé mère-enfant (« western-blot », Elifa).*

Tableau II. – Toxoplasmose congénitale. Risque de transmission verticale en fonction du trimestre d'infection et du traitement.

	1er trimestre	*2e trimestre*	*3e trimestre*
Mère non traitée			
Risque	*15 %*	*30 %*	*60 %*
Gravité	*maximale*	*maximale*	*variable*
Mère traitée			
Terme	*périconceptionnel*	*< 17e SA*	*17 à 28 SA*
Risque	*1 %*	*4 %*	*20 à 90 % selon l'âge de la grossesse*
Gravité	*maximale*	*maximale*	*variable*

SA : semaine d'aménorrhée.

Tableau III. – Forme clinique de la toxoplasmose congénitale (TC) en fonction du traitement prescrit chez la femme enceinte.

	Mère traitée	*Mère non traitée*
TC latente	*76 %*	*55,5 %*
TC bénigne	*22 %*	*35,5 %*
TC grave	*2 %*	*10 %*

D'après Hohlfeld et al. « Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment ». *J Pediatr* 1989 ; 15 : 765-769.

Les protocoles actuels de traitement de la mère par une association pyriméthamine-sulfamides, quand le diagnostic anténatal est positif, diminuent encore le risque de toxoplasmose congénitale grave et la plupart des enfants correctement pris en charge avant et après la naissance ont un développement psychomoteur normal.

L'interruption thérapeutique de la grossesse n'est justifiée qu'en cas d'anomalie échographique, ou éventuellement en cas de diagnostic anténatal positif après une contamination du tout début de la grossesse, période plus favorable à la survenue d'une toxoplasmose congénitale grave.

Pour mémoire, la toxoplasmose congénitale grave se présente soit sous forme d'un syndrome infectieux néonatal sévère, soit sous forme d'une atteinte neuro-oculaire associant choriorétinite, hydrocéphalie et calcifications intracrâniennes.

La toxoplasmose congénitale bénigne réalise, dès la naissance, des formes atténuées oculaires (microphtalmie, strabisme, choriorétinite peu étendue...) ou neurologiques (troubles du tonus, calcifications intracérébrales, convulsions). Des manifestations plus discrètes sont également possibles : ictère, hépatomégalie isolée ou purpura thrombopénique.

La toxoplasmose congénitale latente est, à la naissance, d'expression uniquement sérologique. Si elle est méconnue, elle se manifestera secondairement au cours de la petite enfance sous forme d'une hydrocéphalie, d'un retard psychomoteur de plus en plus manifeste ou d'une comitialité. L'atteinte la plus fréquente est oculaire, une rétinite pigmentaire pouvant se révéler très tardivement chez l'adolescent ou l'adulte jeune.

Tout enfant dont la mère est suspecte de séroconversion périconceptionnelle ou en cours de grossesse doit avoir un suivi clinique et sérologique durant sa première année de vie afin de s'assurer de la disparition des anticorps maternels transmis et de récuser le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Si ce diagnostic est confirmé, le traitement de l'enfant par pyriméthamine et sulfamides doit être maintenu au moins 1 an (voire 2 ans), et le suivi clinique (ophtalmologique surtout) et sérologique poursuivi jusqu'à l'âge adulte. En cas de réactivation sérologique, même sans signes cliniques, il est d'usage de refaire une cure de pyriméthamine-sulfamide pendant 3 à 6 semaines.

Au total :
Pour un exercice en ville, il faut :
– évoquer la toxoplasmose devant un syndrome mononucléosique ;
– faire obligatoirement pratiquer le sérodiagnostic de la toxoplasmose en prénuptial et en début de grossesse (ne pas signer le certificat prénuptial sans avoir vu le résultat) ;
– connaître les mesures prophylactiques à exposer aux femmes enceintes et aux immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose ;
– prescrire un traitement par spiramycine, en cas de suspicion de séroconversion chez une femme enceinte, et l'adresser à un service spécialisé pour un diagnostic anténatal ;
– organiser le suivi des enfants suspects de toxoplasmose congénitale pendant la première année de vie, et le poursuivre jusqu'à l'âge adulte si le diagnostic est confirmé ;
– évoquer le diagnostic de toxoplasmose chez un immunodéprimé fébrile, avec ou sans signes de localisation.

Luc Paris : Praticien hospitalier, biologiste des Hôpitaux,
service de parasitologie-mycologie (Pr Martin Danis), groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Paris. Toxoplasmose.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1285, 2000, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Bossi P, Caumes E, Astagneau P, Li TS, Paris LX. Caractéristiques épidémiologiques des toxoplasmoses cérébrales chez 399 patients infectés par le VIH suivis entre1983 et1984. *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 313-317

[2] Bossi P, Caumes E, Paris LX, Dardé ML, Bricaire F. *Toxoplasma gondii* -associated Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 3724-3725

[3] Cazenave J, Broussin B, Venin P, Tirard V, Cheyrou A, Begueret J. Apport de l'amplification génique au diagnostic biologique de la toxoplasmose. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 573-575

[4] Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Bost M, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Toxoplasmose congénitale : apport du suivi biologique postnatal. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 1868-1872

[5] Gire C, Nicaise C, Minodier P, Palix C, Boubli L, Garnier JM. Toxoplasmose congénitale et atteinte cérébrale malgré un traitement anténatal. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 686-688

[6] Mirlesse V, Jaquemard F, Daffos F. Toxoplasmose au cours de la grossesse. Diagnostic et nouvelles possibilités thérapeutiques. *Presse Méd* 1993 ; 22 : 258-362

[7] Pons JC, Sigrand C, Grangeot-Keris L, Frydman R, Thuilliez P. Toxoplasmose congénitale : transmission au fœtus d'une infection maternelle antéconceptionnelle. *Presse Méd* 1995 ; 24 : 179-182

Mycoses superficielles

P. Hochedez, A. Datry, É. Caumes

Les mycoses superficielles sont des infections cutanées fréquentes. Elles n'entraînent pas de signes généraux et, si leur diagnostic est avant tout clinique, le prélèvement mycologique est fondamental pour confirmer le diagnostic et guider le traitement. Leur prise en charge thérapeutique repose sur les traitements antifongiques locaux plus souvent que généraux, et leur évolution est parfois marquée par la récidive. Les dermatophytoses sont les mycoses cutanées les plus fréquentes et peuvent se localiser au niveau du cuir chevelu (teignes tondantes, teignes suppurées et favus), des plis (intertrigos dermatophytiques), de la peau glabre ou des ongles. La contamination est d'origine humaine (dermatophytes anthropophiles), animale (zoophiles) ou tellurique (géophiles). Pour les teignes du cuir chevelu, l'examen à la lumière de Wood oriente le diagnostic et guide le prélèvement mycologique. Les antifongiques locaux doivent être appliqués de manière prolongée et prescrits par voie générale dans le cas des teignes et des atteintes unguéales proximales. Les candidoses sont dues à des levures du genre Candida *et surviennent plus volontiers à l'occasion d'une diminution des défenses de l'hôte (causes physiologiques, maladies sous-jacentes, causes iatrogènes, facteurs locaux). Les candidoses cutanées peuvent se localiser au niveau des plis (intertrigos candidosiques), au niveau oropharyngé (stomatite, perlèche et chéilite), génital (vulvovaginite et balanoposthite), anal et au niveau de l'ongle (onyxis et périonyxis candidosique). Leur prise en charge thérapeutique optimale associe la prescription de traitements antifongiques prolongés à la prise en charge systématique des facteurs favorisants. Les malassezioses sont des levures lipophiles responsables du pityriasis versicolor, de la dermite séborrhéique et de la folliculite pityrosporique. Leur diagnostic est avant tout clinique et leur traitement repose sur la prescription d'antifongiques topiques. Les trichosporonoses sont dues à des levures et sont responsables, en présence de certains facteurs favorisants (chaleur, humidité, mauvaise hygiène et immunodépression), de la piedra blanche.*

© 2007 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Dermatophytoses ; Teignes ; Candidoses cutanées ; Malassezia ; Trichosporonoses

Plan

- **Introduction** 1
- **Dermatophytoses** 1
  - Généralités 1
  - Principales espèces responsables de dermatophytoses et origine de la contamination 2
  - Formes cliniques 2
  - Confirmation diagnostique 3
  - Traitement des dermatophytoses 3
- **Candidoses** 4
  - Présentations cliniques 4
  - Confirmation diagnostique 5
  - Traitement des candidoses cutanées 5
- **Malassezioses** 5
  - Présentations cliniques 5
  - Diagnostic 6
  - Traitement 6
- **Trichosporonoses** 6

Introduction

Les mycoses superficielles sont des infections fongiques de la couche cornée de l'épiderme, des muqueuses, des ongles, des cheveux et des poils. Elles sont fréquentes, n'entraînent pas de signes généraux et ont une évolution parfois marquée par la récidive. Le diagnostic est avant tout clinique mais le prélèvement mycologique est l'examen fondamental pour confirmer le diagnostic et guider le traitement. Les principaux champignons responsables de mycoses superficielles sont les dermatophytes, les *Candida*, les *Trichosporon* et les *Malassezia* ; les trois derniers sont des levures commensales de la peau et/ou des cavités naturelles de l'homme.

Dermatophytoses

Généralités

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux produisant des spores. Sur le plan taxonomique, on distingue trois genres : *Trichophyton*, *Epydermophyton* et *Microsporum*. Ces champignons sont kératinophiles et se développent en priorité

dans la couche cornée et les phanères. Ils sont à l'origine de mycoses appelées dermatophytoses qui sont essentiellement superficielles et très rarement muqueuses ou viscérales (maladie dermatophytique). Les dermatophytoses sont les mycoses cutanées les plus fréquentes et peuvent se localiser au niveau de l'épiderme ou des phanères (cheveux, poils, ongles). La contamination est d'origine humaine (dermatophytes anthropophiles), animale (zoophiles) ou tellurique (géophiles). L'évolution est le plus souvent chronique et récidivante.

La multiplicité des présentations cliniques nécessite de procéder à un prélèvement mycologique soigneux avant de débuter le traitement spécifique.

Principales espèces responsables de dermatophytoses et origine de la contamination

Dermatophytes anthropophiles (Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale, Epidermophyton flocosum)

La contamination est strictement interhumaine, soit directement, soit le plus souvent indirectement :

- par l'intermédiaire de peignes ou de brosses à cheveux pour les teignes ;
- par l'intermédiaire de supports inertes contaminés pour les mycoses du pied : sols des douches, piscines, vestiaires collectifs.

Dermatophytes zoophiles (Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes, T. verrucosum)

La contamination est directe ou indirecte avec un animal contaminé ; celui-ci pouvant être asymptomatique. Les animaux domestiques (chat, chien, cobaye, hamster) sont principalement responsables de ces contaminations, mais celles-ci sont également possibles avec les animaux d'élevage (bovins, lapins).

Dermatophytes géophiles (T. mentagrophytes, M. gypseum)

La contamination est directe après traumatisme et souillure tellurique ou bien indirecte si le dermatophyte est porté par un animal.

Les dermatophytes zoophiles et géophiles ne sont a priori pas impliqués dans une contamination humaine.

Formes cliniques

Teignes

Les teignes sont les infections du cheveu et du cuir chevelu. On distingue trois types de teignes : teigne tondante si l'infection du cheveu provoque sa cassure, teigne suppurée si la réaction inflammatoire est au premier plan et teigne favique (favus) quand le cheveu est décollé à sa base avec alopécie définitive.

Teignes tondantes

Teignes microsporiques. Les teignes microsporiques sont dues à des infections par *Microsporum* en particulier *M. canis* (zoophiles) et *M. langeronii* (anthropophiles). Elles atteignent les enfants d'âge scolaire, en particulier les enfants originaires de pays tropicaux et guérissent le plus souvent spontanément à la puberté. Elles sont responsables de grandes plaques d'alopécie, érythématosquameuses, de 1 à 3 cm de diamètre. Les cheveux sont cassés à quelques millimètres du cuir chevelu et ont un aspect grisâtre. Les teignes microsporiques anthropophiles sont contagieuses et parfois impliquées dans des épidémies ou des formes familiales. Les diagnostics différentiels sont les teignes trichophytiques, le favus et les autres affections inflammatoires du cuir chevelu.

Teignes trichophytiques. Les teignes trichophytiques sont dues à des *Trichophyton* anthropophiles, essentiellement *T. tonsurans, T. violaceum, T. soudanense*. Elles atteignent les enfants d'âge scolaire et guérissent le plus souvent à la puberté (à l'exception de la trichophytie chronique de l'adulte). Elles sont responsables de petites plaques d'alopécie grisâtres (1 à 2 cm) et les cheveux sont cassés au ras du cuir chevelu. Des cheveux longs (non parasités) peuvent persister dans ces zones d'alopécie. Les diagnostics différentiels sont les teignes microsporiques, le favus et les autres affections inflammatoires du cuir chevelu.

Teignes suppurées (kérions de Celse)

Ces teignes habituellement non contagieuses sont dues essentiellement à des dermatophytes zoophiles (*T. mentagrophytes, T. verrucosum*), parfois géophiles (*M. gypseum*) et anthropophiles (*T. violaceum*). Elles touchent en particulier les enfants et les hommes adultes. La contamination se fait à partir d'animaux domestiques plus souvent que par transmission interhumaine. L'enfant est atteint au niveau du cuir chevelu alors que chez l'homme, la barbe est atteinte (sycosis de la barbe). Ces teignes sont caractérisées par des placards ronds érythématosquameux puis inflammatoires surélevés parfois associés à des signes généraux modérés et à des adénopathies satellites sensibles. Les cheveux (ou les poils) tombent spontanément mais l'évolution se fait vers la guérison avec une repousse habituellement sans séquelles.

Favus

Le favus ou teigne favique est dû à *T. schoenleinii*. Le favus est contagieux et la contamination est surtout familiale dans l'enfance en milieu défavorisé ; les cas sont le plus souvent importés. La lésion caractéristique est le godet favique, petite cupule jaunâtre périfolliculaire et friable. Les godets sont constitués d'une accumulation de filaments mycéliens. La fusion des godets peut donner des lésions de grandes tailles, les croûtes faviques. L'infection évolue sur des années avec des régions d'alopécie de plus en plus visibles ; il n'y a pas de guérison spontanée à la puberté. Les cheveux se décollent et tombent en donnant une alopécie définitive. L'infection débute au cuir chevelu puis peuvent apparaître des lésions cutanées et unguéales.

Intertrigos dermatophytiques

L'intertrigo désigne une dermatose inflammatoire d'un pli et peut toucher les grands plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, inter- et sous-fessiers) ou les petits (interdigitaux, interorteils).

Intertrigo des grands plis

Ils sont essentiellement dus à des dermatophytes anthropophiles, en particulier *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* et *E. floccosum*. Ils touchent les plis inguinaux, interfessiers, axillaires et sous-mammaires. La dermatophytose inguinocrurale (anciennement « eczéma marginé de Hébra »), est la plus fréquente chez l'homme. L'intertrigo débute à la face interne d'une cuisse, sous le pli inguinal ; il est prurigineux et évolue vers la bilatéralisation. La bordure est nette et inflammatoire, érythématovésiculeuse parfois associée à des lésions satellites.

Aux creux axillaires, l'atteinte est plus souvent unilatérale. Les prélèvements doivent être systématiquement réalisés pour examen direct et culture.

Intertrigo des petits plis

Ils sont dus à des dermatophytes anthropophiles : *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* et *E. flocosum*.

Aux pieds, l'intertrigo interdigitoplantaire débute préférentiellement dans le quatrième espace interorteil (« pied d'athlète »). Ils sont plus fréquents chez l'homme et sont favorisés par le port de chaussures imperméables ; la contamination ayant le plus souvent lieu à partir de sols contaminés (piscines, salles de sport). L'aspect est d'abord celui d'une macération puis d'une fissuration entourée d'une peau blanchâtre épaissie. Il s'y associe un prurit parfois intense en particulier en cas de contact avec l'eau. Cette lésion peut s'étendre vers la plante du pied plus souvent qu'au dos du pied ou aux ongles. L'atteinte de la plante peut prendre un aspect érythématovésiculeux. On distingue une forme hyperkératosique avec atteinte érythémateuse de la plante et des bords latéraux donnant un aspect en

« mocassin ». L'évolution chronique peut conduire à un aspect de pachydermie de la plante du pied. L'intertrigo peut être la porte d'entrée d'un érysipèle.

L'atteinte des mains est moins fréquente, l'intertrigo dermatophytique est surtout dû à *T. rubrum*. Il est en particulier observé chez les professionnels des services d'entretien. L'aspect est différent, plus sec et peu prurigineux. L'extension à la paume de la main peut conduire à un aspect de pachydermie avec une peau épaissie et un aspect farineux de la paume ; l'extension aux ongles est possible. Les prélèvements locaux sont essentiels.

Diagnostic différentiel

Un certain nombre de diagnostics différentiels doivent être évoqués en fonction de la présentation clinique et, dans le doute, les prélèvements locaux doivent être réalisés :

- intertrigos candidosiques (voir chapitre correspondant) ;
- intertrigos bactériens ;
- érythrasma : intertrigo indolore non prurigineux, de couleur rosée homogène, centré par le pli. L'agent responsable est *Corynebacterium minutissimum*. La lumière de Wood révèle une fluorescence rouge corail (présence de porphyrines) ;
- dysidrose ;
- psoriasis inversé ;
- eczéma.

Dermatophytoses de la peau glabre

Ces dermatophytoses (anciennement nommées « herpès circiné »), touchent la peau glabre à tout âge et peuvent survenir sur toutes les parties du corps, en particulier les zones découvertes. Les lésions sont d'abord arrondies, maculeuses, érythématosquameuses et prurigineuses, puis elles ont une évolution centrifuge avec une bordure inflammatoire vésiculeuse et un centre plus clair (aspect possible en cocarde). La confluence de plusieurs lésions donne un aspect polycyclique. La prescription inappropriée de corticoïdes conduit à une modification parfois majeure de l'aspect clinique et une extension des lésions sous traitement. *M. canis* (zoophile) est le plus souvent identifié mais les autres dermatophytes peuvent aussi être responsables de cette affection (*T. mentagrophytes*, *T. verrucosum, E. floccosum*).

Le prélèvement mycologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels (eczéma nummulaire, eczématide, pityriasis rosé de Gibert, psoriasis).

Dermatophytoses unguéales

Les onychomycoses à dermatophytes sont essentiellement dues à *T. rubrum* et *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. La localisation aux ongles des pieds est la plus fréquente et l'onychomycose succède le plus souvent à un intertrigo interdigitoplantaire. L'onychomycose débute le plus souvent au niveau du bord libre ou les bords latéraux de l'ongle et progresse vers la lunule. L'aspect est jaunâtre, la lame unguéale perd progressivement son aspect transparent, se soulève, s'épaissit et devient friable avec une surface irrégulière. L'ongle peut finalement être complètement détruit en l'absence de traitement efficace. Il n'y a pas de périonyxis comme dans l'atteinte candidosique. Parfois, l'aspect est celui d'une leuconychie superficielle à départ proximal.

Les principaux diagnostics différentiels sont les onychomycoses à d'autres champignons (*Candida* plus souvent que des moisissures), le psoriasis, le lichen plan et la pelade. Là encore, le prélèvement mycologique est fondamental.

Maladie dermatophytique

C'est une maladie très rare survenant sur un terrain familial avec déficit immunitaire. Les espèces identifiées sont *T. rubrum, T. violaceum, T. schoenleinii, T. verrucosum* et *T. tonsurans*. La maladie débute par une atteinte superficielle plus souvent au niveau du cuir chevelu puis devient nodulaire avec possibles ulcérations des lésions. L'évolution se fait par l'extension vers les ganglions et les tissus profonds (système nerveux, foie et os).

Confirmation diagnostique

Le prélèvement doit être systématique avant tout traitement. Il doit être réalisé de préférence au laboratoire de mycologie, sinon adressé le plus rapidement possible afin de pratiquer un examen direct et une mise en culture sur milieu de Sabouraud pour le diagnostic d'espèce. Le traitement pourra être débuté dès confirmation de la présence de filaments mycéliens à l'examen direct et secondairement adapté aux résultats de la culture.

Teignes du cuir chevelu

L'examen à la lumière de Wood est fondamental car il oriente le diagnostic et guide le prélèvement mycologique ; il doit être réalisé dans l'obscurité. Il est nécessaire de prélever des cheveux suspects et des squames du cuir chevelu. À l'examen direct, l'infection endothrix (intrapilaire) est en faveur d'une teigne à *Trichophyton* anthropophile nécessitant une éviction scolaire et une enquête familiale :

- teignes microsporiques : elles émettent une fluorescence verte en lumière de Wood. À l'examen microscopique, les cheveux sont engainés de spores et infiltrés de filaments. Les cultures permettent l'identification d'espèce ;
- teignes trichophytiques : l'examen sous la lumière de Wood est négatif. À l'examen microscopique, les cheveux ne sont pas engainés de spores mais on les retrouve disposées en chaînettes en intrapillaire. La culture permet l'identification définitive ;
- teignes suppurées : elles ne sont pas fluorescentes à la lumière de Wood. À l'examen microscopique, l'infection touche l'intérieur comme l'extérieur des cheveux ;
- favus : la lumière de Wood met en évidence une fluorescence vert foncé sur toute la longueur du cheveu. À l'examen microscopique, les godets sont constitués de filaments mycéliens caractéristiques.

Pour la peau glabre

Il faut privilégier les prélèvements en périphérie des lésions au niveau des zones actives : les squames sont recueillies dans une boîte de Petri.

Ongles

On effectue un grattage au scalpel de la zone de jonction entre l'ongle sain et l'ongle pathologique.

Prélèvement muqueux

Les prélèvements muqueux sont réalisés à l'aide d'écouvillons stériles.

Traitement des dermatophytoses

La recherche de cas dans l'entourage doit être systématique en cas d'espèce anthropophile, de même que l'identification de l'animal potentiellement responsable en cas d'espèce zoophile. Le prélèvement mycologique doit être réalisé avant tout traitement, en particulier en cas de teigne ou d'onychomycose.

Antifongiques utilisés dans le traitement des infections à dermatophytes

Les principaux antifongiques utilisés par voie locale sont rappelés dans le Tableau 1 : « Antifongiques topiques et mycoses superficielles »

Les principaux antifongiques utilisés par voie générale sont :

- Terbinafine : Lamisil® (cp à 250 mg) ;
- Griséofulvine : Griséfuline® (cp à 250 et 500 mg) ;
- Kétoconazole : Nizoral® (cp à 200 mg).

Indications thérapeutiques

Teignes

La prise en charge de ces mycoses nécessite un traitement oral prolongé par la griséofulvine, prescrite pour une durée de 6 à 8 semaines (posologies 15-20 mg/kg/j) chez l'enfant en deux prises, associée au traitement local par azolés. Pour les teignes

Tableau 1.
Antifongiques topiques et mycoses superficielles.

Nom générique	Nom commercial	Présentation
Candidoses cutanées, buccales et vaginales : topiques actifs seulement sur Candida sp.		
Amphotéricine B	Fungizone®	Lotion, gélules et suspension
Nystatine	Mycostatine®	Suspension, comprimés gynécologiques
Candidoses cutanées, buccales et vaginales, dermatophytoses, pityriasis versicolor : topiques à large spectre (Candida, Trichosporon et dermatophytes)		
– Dérivés imidazolés		
Bifonazole	Amycor®	Crème, solution, poudre
Butoconazole	Gynomyk®	Ovules
Econazole	Pévaryl®	Crème, lait, spray, poudre, solution et lotion
Isoconazole	Gynopévaryl®	Ovules
	Fazol®	Crème, émulsion, ovules, poudre
Kétoconazole	Kétoderm®	Crème, gel moussant
Miconazole	Daktarin®	Gel dermique et gynéco, gel buccal
Tioconazole	Gynodaktarin®	Ovules
	Trosyd®	Crème
	Gyno-Trosyd®	Ovules
– Ciclopiroxolamine	Mycoster®	Crème, solution 1 %, vernis 8 %
Dermatophytoses : teignes du cuir chevelu, intertrigo et onychomycose : topiques actifs électivement sur les dermatophytes		
Griséofulvine	Griséfuline®, Fulcine®	Comprimés
Amorolfine	Locéryl®	Vernis 5 %
Terbinafine	Lamisil®	Crème, comprimés
Tolnaftate	Sporiline®	Lotion, crème
Pityriasis versicolor		
Sulfure de sélénium	Selsun®	Suspension

D'après CMIT. Antifongiques. In : Pilly E, ed. Vivactis Plus Ed ; 2006 : p. 138-42.

anthropophiles, l'éviction scolaire jusqu'au contrôle mycologique négatif est systématique (au moins après 1 semaine de traitement) de même que le dépistage des sujets contacts. En cas de teignes zoophiles, le dépistage de l'animal responsable est nécessaire.

Pour les teignes suppurées (kérions), un traitement antibactérien est nécessaire avant la mise en route du traitement antifongique (terbinafine, hors autorisation de mise sur le marché [AMM]).

Intertrigos et dermatophytes de la peau glabre

Dans les formes localisées, les antifongiques locaux sont très efficaces et doivent être prescrits en première intention. Le traitement local repose sur l'antisepsie (ex. : Betadine dermique® 2 fois par jour), le séchage (en particulier pour les intertrigos) et la prescription d'antifongiques appliqués deux fois par jour pour une durée de 21 jours. Le traitement doit être prolongé après la guérison clinique. Dans le cas particulier de l'intertrigo interdigitoplantaire (« pied d'athlète »), il faut traiter systématiquement les espaces interdigitaux des deux pieds. Il faut aussi privilégier le port de chaussettes en coton, changées tous les jours, lavées à 60 °C et traiter les chaussures avec un azolé en poudre quotidiennement.

Les antifongiques oraux doivent uniquement être réservés aux atteintes étendues et récidivantes (terbinafine).

Dermatophytoses ungéales

En l'absence d'atteinte matricielle, le traitement est local à base d'antifongiques en vernis comme l'amorolfine Locéryl® (une fois par semaine) pour une durée de 3 à 6 mois, poursuivi après la guérison clinique. Les soins de pédicure sont toujours nécessaires. Le traitement concomitant des intertrigos évite les réinfestations.

En cas d'atteinte matricielle avec confirmation mycologique de l'infection, le traitement local seul n'est pas suffisant et un traitement par voie générale est indiqué : le traitement de première intention est la terbinafine Lamisil® à la posologie d'un comprimé à 250 mg/j chez l'adulte pour une durée de 6 semaines à 3 mois pour les ongles des mains ; 3 à 6 mois pour les ongles des pieds.

■ Candidoses

Les candidoses sont dues à des levures du genre *Candida*, responsables d'atteintes superficielles et profondes. L'espèce majoritaire est *Candida albicans* qui est un commensal du tube digestif. Les autres espèces de *Candida* sont cependant de plus en plus souvent identifiées comme *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis*. Les *Candida* se comportent comme des pathogènes opportunistes et surviennent à l'occasion d'une diminution des défenses de l'hôte : facteurs physiologiques (grossesse, âges extrêmes), maladies sous-jacentes (diabète, immunodépression), causes iatrogènes (corticothérapie, antibiothérapie, œstroprogestatifs, traitements immunosupresseurs) et facteurs locaux (macération, prothèse dentaire, sécheresse buccale).

Présentations cliniques

Intertrigos candidosiques

Ils peuvent survenir au niveau des grands plis (axillaires, sous-mammaires, inguinaux, interfessiers) et au niveau des plis interdigitaux. L'intertrigo est caractérisé par un placard rouge luisant à bord irrégulier parfois associé à une collerette de desquamation périphérique. Le fond du pli est fissuré et recouvert d'un enduit blanchâtre et des pustules satellites se développent en périphérie de la bordure. L'intertrigo des petits plis est surtout interdigitopalmaire et survient en cas de contacts répétés avec l'humidité ou le sucre (pâtissiers).

Les principaux diagnostics différentiels sont un intertrigo bactérien, une dermatophytose, un érythrasma, un psoriasis inversé (prédominant aux plis).

Candidose oropharyngée

La stomatite candidosique peut se localiser au niveau de la langue, du palais mais aussi de n'importe quel site dans la cavité buccale. On distingue plusieurs formes cliniques. La forme érythémateuse est caractérisée par une muqueuse érythémateuse, luisante, douloureuse, avec une langue dépapillée. Chez l'immunocompétent, la stomatite candidosique s'observe chez le nourrisson et le sujet âgé porteur de prothèse dentaire. Dans les autres situations il doit systématiquement faire évoquer une infection au virus VIH. La forme pseudomembraneuse (ou muguet) est caractérisée par la présence de dépôts blanchâtres adhérents, crémeux, parfois confluents, posés sur une muqueuse érodée saignant facilement. Les signes fonctionnels sont une sécheresse de la bouche avec sensation de soif, un goût métallique, une sensation de brûlure et une gêne à l'alimentation dans les formes les plus sévères. Enfin, on décrit une forme hyperplasique pseudotumorale (plus fréquente chez les patients présentant un cancer de l'œsophage) et une évolution chronique est possible. La langue noire villeuse est rarement d'origine fongique.

La perlèche se localise aux commissures labiales et s'accompagne d'une sensation de brûlure ; la lésion est érythémato-squameuse, parfois croûteuse avec un pli érythémateux parfois douloureux. Les diagnostics différentiels sont les perlèches d'origine bactérienne (streptocoque, syphilis) virales ou nutritionnelles.

La chéilite candidosique est caractérisée par un érythème des lèvres associé à un œdème et à une desquamation avec sensation de brûlure.

Ces lésions de stomatites, de perlèche et de chéilite sont souvent associées.

Candidoses génitales et anales

Candidose vulvovaginale

Elle est rare avant la puberté et après la ménopause (hormonodépendance) et n'est pas, le plus souvent, une maladie sexuellement transmissible. Les principaux facteurs déclenchants, sont une antibiothérapie, la grossesse, une contraception orale, le diabète ou une immunodépression. Les signes fonctionnels associent prurit vulvaire, brûlure, dysurie et dyspareunie. À l'examen, la muqueuse est érythémateuse et œdématiée. Une leucorrhée blanchâtre « lait caillé » est classiquement décrite. Elle peut s'étendre jusqu'aux plis inguinaux et interfessiers. On parle de vulvovaginite récurrente au-delà de quatre épisodes confirmés par an. Le diagnostic différentiel est constitué par les autres causes de vulvovaginites : *Trichomonas*, vaginoses bactériennes, infection herpétique, lichen, psoriasis.

Balanoposthite candidosique

Les signes fonctionnels sont un prurit et une brûlure de la verge. L'examen met en évidence des lésions érythématopustuleuses du gland et du sillon balanoprépucial qui s'associent à un enduit blanchâtre ; l'atteinte du prépuce s'accompagne d'un œdème local douloureux. Dans les formes récidivantes, il faut rechercher un diabète. Les diagnostics différentiels sont une dermite de contact, l'infection herpétique, le psoriasis, la syphilis et la balanite de Zoon.

Anite candidosique

Elle complique le plus souvent une antibiothérapie prolongée et se manifeste par un érythème prurigineux suintant.

Onyxis et périonyxis candidosique

Ils sont plus fréquents dans les professions où les doigts sont constamment dans l'humidité. Les mains sont touchées en priorité et la lésion débute par un périonyxis qui correspond à l'infection du bourrelet périunguéal ; il se manifeste par une tuméfaction érythémateuse périunguéale douloureuse parfois associée à un écoulement purulent à la pression (à prélever par écouvillon).

L'onyxis est l'atteinte de l'ongle et survient dans un second temps. L'atteinte primaire est proximale puis l'infection touche les bords latéraux et distaux. L'ongle s'épaissit et s'opacifie progressivement (aspect jaune, verdâtre ou marron) et devient friable avec parfois perte totale de l'ongle. L'atteinte des ongles des pieds est plus rare et peut débuter par un onyxis.

Candidoses sur terrain particulier

On distingue :

- la candidose cutanéomuqueuse chronique : elle s'observe en cas de déficit de l'immunité cellulaire et se caractérise par des lésions hypertrophiques et verruqueuses de la cavité buccale, des lèvres et des extrémités ;
- les folliculites candidosiques chez les usagers de drogue intraveineuse ;
- les septicémies à *Candida* sp. chez les sujets neutropéniques, associées à une éruption papulonodulaire.

Confirmation diagnostique

Les prélèvements diagnostiques selon le type de lésion sont les suivants :

- en cas d'atteinte muqueuse, il faut prélever deux écouvillons pour examen direct et mise en culture. Si possible, il faut prélever les pseudomembranes préalablement détachées à la curette ;
- pour les lésions cutanées superficielles, il est nécessaire d'obtenir des prélèvements par grattage (curette) ; pour le diagnostic des onyxis, des fragments d'ongles doivent être prélevés au scalpel ;
- les prélèvements sont idéalement réalisés au laboratoire sinon ils doivent y parvenir rapidement pour examen direct et culture sur milieu de Sabouraud, cette dernière permettant l'identification définitive de la levure. Le recours systématique aux prélèvements permet d'éliminer les différents diagnostics différentiels (dermatophytes, moisissures).

Traitement des candidoses cutanées

Les facteurs favorisants doivent être systématiquement recherchés et pris en charge. Les prélèvements mycologiques doivent être réalisés avant la mise en route des traitements locaux.

Intertrigos candidosiques

La désinfection locale est réalisée avec la Bétadine® dermique. Le traitement antifongique repose sur l'application locale d'azolés ou de terbinafine, matin et soir pendant 15 à 21 jours.

Candidose oropharyngée

Les lésions mineures peuvent être traitées localement : amphotéricine B suspension buvable, miconazole gel buccal ou nystatine suspension buvable. L'antifongique doit rester 5 minutes en contact avec la muqueuse puis doit être avalé (prise en dehors des repas). Si le patient porte une prothèse dentaire, celle-ci doit être désinfectée avec soin.

En cas d'échec du traitement local ou en cas d'atteinte sévère ou associée à une atteinte œsophagienne (en particulier en cas d'immunodépression), un traitement par fluconazole (Triflucan® 50 à 100 mg/j, parfois plus chez les patients séropositifs VIH) peut être institué pour une durée de 7 à 14 jours. Le recours systématique aux traitements oraux entraîne un risque de résistance aux antifongiques. Le kétoconazole et l'itraconazole sont une alternative.

Candidoses génitales

Le traitement des candidoses vulvovaginales repose sur les azolés ou la nystatine ; un azolé local (pour une durée de 3 jours) est initialement associé à la prescription d'ovules à libération prolongée. On conseille classiquement de porter des sous-vêtements en coton, de ne pas utiliser de tampons périodiques et d'utiliser une solution alcaline pour la toilette (exemple : Gyn Hydralin®).

Dans le cas particulier des vulvovaginites récidivantes à *Candida*, la correction des facteurs locaux et généraux prédisposant, doit être réalisée dans un premier temps : modification d'un traitement hormonal s'il est hypo-œstrogénique, rééquilibration d'un diabète et prise en charge des facteurs locaux (toilette externe alcaline avec Gyn Hydralin®, sous-vêtements en coton, éviter les vêtements trop serrés). Un traitement local peut ensuite être institué. Il repose sur la prescription d'azolés en ovule avant et après les règles pendant 6 mois. Les antifongiques par voie générale (hors AMM) en prescription discontinue peuvent aussi être proposés : fluconazole 150 mg (jusqu'à 300 mg) une fois par semaine en relais du traitement bien conduit d'une récidive, pour une durée de 3 à 6 mois.

Le traitement de la balanoposthite candidosique fait appel aux azolés locaux.

Onyxis et périonyxis candidosique

En cas de périonyxis, les traitements locaux peuvent suffire.

En cas d'atteinte proximale, un traitement systémique est nécessaire (fluconazole, terbinafine) pendant au moins 1 mois.

■ Malassezioses

Présentations cliniques

Pityriasis versicolor

Cette éruption est fréquente dans les deux sexes, en particulier chez l'adulte jeune. Elle est due principalement à *Massezia furfur*. Les *Malassezia* sont des levures lipophiles et vivent en commensales en particulier dans les zones cutanées riches en glandes sébacées. Les facteurs favorisant leur manifestation clinique sont l'humidité, la chaleur, les modifications hormonales (grossesse) et l'immunodépression cellulaire. La transmission interhumaine semble très faible.

La lésion élémentaire est une petite macule arrondie de couleur brun ou chamois sur peau claire ; sur peau pigmentée,

la lésion est hypochromique. La lésion est recouverte de fines squames que l'on peut détacher facilement à la curette (signe du copeau). Les macules peuvent finir par confluer en placards étendus. Les localisations préférentielles sont le tronc et la racine des membres supérieurs et le cou, plus rarement les membres et la tête. Un prurit peut accompagner l'éruption. Les diagnostics différentiels sont un pityriasis rosé de Gibert pour les formes érythémateuses et un vitiligo dans les formes achromiantes.

Dermite séborrhéique

Les lésions sont érythématosquameuses, parfois prurigineuses et localisées préférentiellement au niveau du visage, des sourcils, des sillons nasogéniens et à la racine du cuir chevelu. La dermite séborrhéique est fréquente chez les patients infectés par le VIH.

Le pityriasis capitis est une forme particulière décrite chez l'adulte, caractérisée par une desquamation abondante et des pellicules du cuir chevelu sans atteinte des cheveux.

Folliculite pityrosporique

L'éruption associe des papules folliculaires et parfois des pustules simulant une acné et siège sur le dos et les épaules. Les facteurs favorisants sont la chaleur, l'humidité et l'immunodépression.

Diagnostic

Pityriasis versicolor

Les lésions apparaissent jaune verdâtre en lumière de Wood. Elles sont grattées (curette) pour obtenir des squames qui sont prélevées par *scotch-test* cutané pour être analysées. Les squames sont parasitées par des filaments mycéliens courts et des levures ovalaires caractéristiques (en amas ou en grappe) rendant la culture inutile.

Dermite séborrhéique

Le diagnostic est avant tout clinique. Une confirmation peut être obtenue en prélevant des squames, l'analyse au microscope mettant en évidence les levures caractéristiques (aspect en grappe de raisins).

Folliculite pityrosporique

L'examen direct confirme le diagnostic avec des levures engainant les poils.

Traitement

Pour le pityriasis versicolor, application unique sur le corps entier et le cuir chevelu, en insistant sur les zones atteintes, d'un gel moussant de kétoconazole à 2 %. Ce gel doit être laissé en place 5 minutes avant de pratiquer un rinçage abondant. Il est recommandé de répéter cette application 1 semaine après. La guérison peut être confirmée à la lumière de Wood. Le traitement classique faisait appel à l'application 3 fois par semaine pendant 3 semaines de sulfure de sélénium.

Le traitement de la dermite séborrhéique commune repose sur la prescription de shampoings à base d'antifongiques imidazolés comme le kétoconazole (kétoderm® gel moussant) et de crèmes antifongiques comme le kétoconazole (kétoderm®) ou la ciclopirox olamine (Mycoster®).

■ Trichosporonoses

Les levures du genre *Trichosporon* sont répandues dans la nature et sont commensales de la peau chez l'homme. Les facteurs favorisant l'apparition des lésions sont la chaleur, l'humidité, une mauvaise hygiène et une immunodépression. La piedra blanche est due à une levure du genre *Trichosporon* : *T. ovoides* est responsable de la piedra blanche des cheveux et de la barbe alors que *T. inki* est responsable de la piedra blanche des poils pubiens. Les lésions spécifiques sont des nodules mous blanchâtres indolores au niveau des poils. L'examen direct d'une lésion met en évidence un amas de levures autour d'un poil ou d'un cheveu. La culture permet le diagnostic d'espèce. Le traitement fait appel aux applications locales d'azolés et à une hygiène rigoureuse.

Pour en savoir plus

Sobel JD. Candidose cutanéo-muqueuse. In: Mandell GL, editor. *Atlas de maladies infectieuses. Infections fongiques*. Philadelphia: Current Medicine; 2000. p. 118-33.

CMIT. Antifongiques. In: *Pilly E*. Vivactis Plus Ed; 2006. p. 138-42.

Badillet G. *Dermatophyties et dermatophytes. Atlas clinique et biologique*. Paris: Édition Varia; 2001.

Hay RJ. Dermatophytoses et autres mycoses superficielles. In: Mandell GL, editor. *Atlas de maladies infectieuses. Infections fongiques*. Philadelphia: Current Medicine; 2000. p. 193-203.

Piérard GE, Piérard-Franchimont C. Mycoses. In: Saurat JH, editor. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Masson; 1999. p. 179-92.

Hilmarsdottir I, Datry A. Mycoses superficielles. In: *Dermatologie tropicale*. Éditions de l'Université de Bruxelles/AUPELF; 2003. p. 273-88.

Chabasse D, Caumes E. *Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères*. Paris: Elsevier; 2003.

Vexiau-Robert D. Vulvo-vaginites récidivantes. In: Dubertret L, editor. *Thérapeutique dermatologique*. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion; 2000. p. 867-9.

Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatol* 2004;**150**:414-20.

Develoux M. Griseofulvin. *Ann Dermatol Venereol* 2001;**128**:1317-25.

Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. *Am J Clin Dermatol* 2004;**5**:443-51.

Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;**351**:876-83.

Pour une évolution de la terminologie dermatologique en langue française. *Ann Dermatol Venereol* 1994;**121**:207-25.

P. Hochedez (patrick.hochedez@psl.aphp.fr).
A. Datry.
É. Caumes.
Service de maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Hochedez P., Datry A., Caumes É. Mycoses superficielles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1380, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations

Face à la menace bioterroriste : la place du médecin de ville a-t-elle été pensée ?

JP Aubert, S Lariven

La menace bioterroriste plane aujourd'hui sur les sociétés occidentales. Les principales armes qui pourraient être utilisées dans le cadre d'une action de ce type, visant des civils, sont l'anthrax, la tularémie, la peste, la variole, le botulisme. La protection contre ces risques implique la mise en place de procédures thérapeutiques urgentes, de prophylaxies postexposition, parfois de vaccinations. Ces procédures, si l'attaque était de grande envergure, mobiliseraient probablement au premier plan les médecins généralistes. Si un plan d'action a effectivement été élaboré en France (Biotox), la place qui y a été réservée pour le médecin généraliste est très en dessous de la réalité des besoins. Il faut s'attendre, compte tenu de cette sous-estimation du rôle du généraliste, à une inefficacité relative des mesures prévues.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : *bioterrorisme, anthrax, tularémie, botulisme, peste, variole.*

Introduction

L'utilisation d'armes biologiques dans le cadre d'une action terroriste ou militaire doit répondre à un certain nombre de critères :

- faire un grand nombre de victimes dans un délai bref ;
- rendre la prophylaxie difficile ;
- avoir une portée néanmoins limitée (une ville, un État), et ne pas se retourner contre les populations alliées du responsable ou contre le groupe responsable lui-même ;
- être aussi peu coûteuse que possible ;
- être facile à disséminer en territoire ennemi.

Différents scénarios sont connus, utilisant des armes biologiques variées. Aucun de ces scénarios ne répond à tous les critères ci-dessus. Un certain nombre de pneumonies graves (anthrax, tularémie, peste), ainsi que le botulisme, s'approchent relativement de ces caractéristiques.

Nous détaillerons, pour chaque type d'attaque bioterroriste, les principales données cliniques et thérapeutiques connues. Le rôle des médecins généralistes face à une attaque bioterroriste est à l'évidence considérable :

- repérage des premiers cas ;
- canalisation des victimes vers les centres de secours ;
- participation au processus thérapeutique ;
- distribution des prophylaxies ;
- assistance psychologique aux victimes et aux populations.

Il est clair aujourd'hui que le plan Biotox est notablement insuffisant, en particulier en ce qui concerne la préparation des professionnels de santé, et notamment des médecins généralistes, à intervenir en cas d'attaque. Des recommandations de prise en charge des patients ont été écrites dans le cadre d'un recours à la médecine hospitalière. Nous conseillons au médecin libéral de se mettre en rapport directement avec le service des urgences ou le service des maladies infectieuses d'un des sept hôpitaux des zones de défense, afin d'adresser dans les meilleurs délais les patients exposés ou atteints, puisque aucune mesure n'est actuellement recommandée à partir de la ville. Des exercices concrets de mobilisation des professionnels de santé et de protection civile à grande échelle devraient être organisés.

Anthrax

Utilisation comme arme bioterroriste

Bacillus (*B.*) *anthracis* se prête particulièrement bien, par son caractère sporulé, à une dissémination par voie aérienne, comme on l'a vu récemment lors des attaques aux États-Unis utilisant la voie postale.

La dose infectante (dose létale [DL] 50) estimée à 2 500 à 5 000 spores et inhalée par aérosols, est inodore et incolore.

Toutefois la technique de dissémination reste incertaine : la secte Aoun a disséminé il y a quelques années des spores de *B. anthracis* dans le métro de Tokyo, sans faire aucune victime.

Clinique

Deux tableaux cliniques très différents dominent : l'anthrax pulmonaire et l'anthrax cutané. Les formes digestives sont rares, et de diagnostic très difficile.

Anthrax pulmonaire (charbon)

La contamination par *B. anthracis* [1] est dans ce cas aérienne, par inhalation des spores de la bactérie. L'incubation est très variable, car elle dépend du processus, mal compris, de réactivation des spores dans l'organisme : de 2 à 43 jours. L'infection se développe rapidement après la germination des spores. Les bactéries en réplication libèrent des toxines responsables d'hémorragie, d'œdème et de nécrose.

L'affection évolue en deux temps :

- le premier temps est inconstant. Les patients développent d'abord une série de signes non spécifiques : fièvre, dyspnée, toux, céphalées, vomissements, frissons, fatigue. La durée de cette phase varie de quelques heures à quelques jours. Elle est parfois suivie d'une brève période de rétablissement temporaire ;
- le second temps est le stade fulminant. Il apparaît brutalement, et associe fièvre élevée, dyspnée, état de choc. Un stridor peut apparaître, lié au développement massif d'adénopathies médiastinales. La radiographie thoracique montre un élargissement du médiastin dû aux volumineuses adénopathies. Une méningite hémorragique se développe chez la moitié des patients avec méningisme, délire, obnubilation. La mort par choc infectieux peut survenir en quelques heures.

Parmi les contaminations professionnelles connues aux États-Unis au cours des dernières décennies, la mortalité est de 89 %, mais la majorité des cas concernés n'a pas bénéficié de traitements antibiotiques adaptés ni de services de réanimation. Correctement prise en charge, l'affection a probablement une gravité bien moindre.

Anthrax cutané

Il survient à la suite du dépôt de la bactérie sur une peau en général lésée (mains, bras, visage, cou). L'incubation peut atteindre 12 jours. La production locale de toxine bactérienne entraîne un œdème local. L'affection débute par une macule ou une papule, qui s'élargit et se transforme en 2 jours en

une ulcération arrondie. Des vésicules de 1 à 3 mm peuvent apparaître, contenant de nombreuses bactéries. Puis se développe une escarre noirâtre, indolore, associée à un œdème local extensif. L'escarre sèche au bout de 1 à 2 semaines, sans cicatrice. Une lymphangite et des adénopathies satellites douloureuses peuvent être observées. Le traitement antibiotique n'influe pas sur l'évolution de l'escarre mais limite la probabilité de l'atteinte ganglionnaire. Sans traitement antibiotique, la mortalité connue est de 20 %, elle est nulle sous traitement antibiotique adapté.

Anthrax digestif

Il survient après contamination gastro-intestinale. Il est rare. Les manifestations cliniques initiales sont des nausées, des vomissements, un malaise général, vite suivies d'une diarrhée sanglante, d'un abdomen aigu, d'un choc septique. La mortalité est élevée, surtout en raison des difficultés de diagnostic initial, elle est peut-être réduite par le traitement antibiotique précoce.

- *Diagnostic biologique*

L'isolement et l'identification de *B. anthracis* sont réalisés à partir des hémocultures, des écouvillonnages cutanés, du liquide céphalorachidien (LCR), des prélèvements ganglionnaires avant mise en route de l'antibiothérapie. L'hémoculture est le prélèvement le plus rentable. L'examen direct montre un bacille à Gram positif immobile, la culture est positive en 6 à 24 heures. L 'antibiogramme doit toujours être réalisé. La sérologie et la méthode d'identification par *polymerase chain reaction* (PCR) sont disponibles au niveau des laboratoires P3 des CHU de référence des sept zones de défense. Le laboratoire de référence (Pasteur) confirme la positivité de la PCR en 24 heures. Les prélèvements sont bien entendu adressés dans les plus brefs délais et dans les meilleures conditions d'emballage.

Traitements

Les connaissances en matière de traitements de l'anthrax et du charbon chez l'homme sont mal validées. La plupart des études sont des essais in vitro ou sur des infections animales. Les conduites proposées ici, tirées des recommandations américaines en la matière, envisagent l'hypothèse d'une attaque par un aérosol bactérien, dans le cadre d'une action utilisant les tactiques du bioterrorisme.

Anthrax respiratoire (charbon)

Le groupe de travail rédacteur des recommandations américaines [1] a considéré que l'hypothèse d'une attaque terroriste utilisant la voie aérienne était une situation suffisamment inédite et grave pour justifier l'usage de médicaments qui n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les recommandations françaises, moins détaillées, font la même démarche.

La précocité du traitement des personnes touchées est une condition essentielle du succès thérapeutique. En cas d'apparition d'un cas d'anthrax dans un contexte compatible avec une attaque bioterroriste, il est conseillé de considérer tout épisode fébrile à proximité du cas index comme un charbon, jusqu'à preuve du contraire.

La plupart des souches de *B. anthracis* connues sont sensibles à la pénicilline, approuvée et recommandée dans cette indication. La doxycycline orale s'est également montrée active lors des études sur un petit nombre de singes. De même, des modèles animaux ont montré l'efficacité de la ciprofloxacine.

On sait que des souches de *B. anthracis* résistantes à la pénicilline et aux cyclines ont été fabriquées dans des laboratoires russes. C'est pourquoi les recommandations américaines conseillent, avant de disposer des données bactériologiques, d'utiliser la ciprofloxacine pour le traitement des cas suspects. Une fois la souche isolée et testée, l'antibiotique efficace le plus largement disponible, le moins toxique, sera choisi pour le traitement des personnes nécessitant une prophylaxie post-exposition.

- *Traitement par voie intraveineuse*

Dans l'hypothèse où le nombre de patients à traiter serait faible (attaque de faible envergure), la voie intraveineuse (IV) est à privilégier.

La voie intraveineuse est préférée dans les formes graves et prouvées de maladie du charbon.

Chez l'adulte, on préconise :

- ciprofloxacine 400 mg IV toutes les 12 heures ;
- pénicilline G 4 millions d'unités IV toutes les 4 heures ;
- doxycycline 100 mg IV toutes les 12 heures.

- *Traitement par voie orale*

Dans l'hypothèse d'une attaque de grande envergure, où le nombre de patients pourrait être très élevé, la voie orale devra être utilisée.

La forme orale est préférée dans les formes peu symptomatiques, la biodisponibilité des fluoroquinolones étant excellente.

Chez l'adulte :

- ciprofloxacine 500 mg par voie orale toutes les 12 heures ;
- amoxicilline 500 mg par voie orale toutes les 8 heures ;
- doxycycline 100 mg par voie orale toutes les 12 heures.

- *Durée du traitement*

Il a été observé, sur des modèles animaux, que le traitement antibiotique empêche le développement d'une réponse immune. Or, compte tenu de la structure bactérienne, et de la possibilité de réveil très tardif des spores de la bactérie, un risque de récurrence doit être considéré comme possible dans les 60 jours qui suivent l'infection initiale : c'est la durée de traitement recommandée officiellement.

Anthrax cutané

Les recommandations en vigueur proposent un traitement par voie orale, selon les mêmes procédures et schémas que ci-dessus, pour une durée de 60 jours.

Prophylaxie post-exposition

Le groupe recommande un traitement par voie orale, selon les mêmes procédures et schémas que ci-dessus, pour une durée de 60 jours.

Terrains particuliers

Enfants

La ciprofloxacine, comme toutes les quinolones, est déconseillée chez l'enfant en raison d'un risque faible d'arthropathie. Néanmoins, compte tenu de la gravité du risque d'une attaque terroriste, la ciprofloxacine est conseillée dans ce cas chez l'enfant, en traitement et en prophylaxie post-exposition, jusqu'à ce que les données bactériologiques sur la souche en cause soient disponibles.

Femmes enceintes

La ciprofloxacine, comme toutes les quinolones, est déconseillée chez la femme enceinte en raison d'un risque faible d'arthropathie chez l'enfant. Néanmoins, comme dans le cas de l'enfant, et compte tenu de la gravité du risque dans le cadre d'une attaque bioterroriste, elle reste l'antibiotique de premier choix.

Mesures sanitaires actuellement prévues

La conduite à tenir devant la suspicion de diagnostic du charbon est d'adresser dans les plus brefs délais en accompagnement d'urgence le patient à l'un des sept CHU référents des zones de défense. Le patient sera pris en charge par l'équipe d'urgence ou d'infectieux mise au courant par un courrier détaillé.

Une prise en charge détaillée est clarifiée dans ces services. Une procédure d'information des autorités sanitaires et judiciaires est alors mise en route. La déclaration de diagnostic de charbon est faite sans délai à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS).

Les mesures de protection de santé publique [4] sont les suivantes :

- enquête réalisée par l'Institut de veille sanitaire (INVS) ;
- prophylaxie post-exposition ;
- décontamination (répétée et réalisée par des techniciens habilités, les spores persistant longtemps dans l'environnement) ;
- procédures mortuaires ;
- vaccinations des cheptels exposés.

Le vaccin acellulaire n'est pas recommandé ni commercialisé en France car il est très peu immunogène et comporte de nombreux effets secondaires. Il n'existe pas de transmission interhumaine connue, la contamination est exceptionnelle à partir d'une lésion cutanée.

TULARÉMIE

Généralités

Francisella (*F.*) *tularensis* est un petit coccobacille Gram négatif aérobie, non sporulé, non mobile. Il est capable de survivre pendant des semaines à basse température dans l'eau, le sol humide, le foin, la paille et les carcasses animales. Deux sérotypes sont rencontrés : *F. tularensis* biovar *tularensis* (type A), dont la virulence est élevée pour l'homme et l'animal, et *F. tularensis* biovar *palaearctica* (type B), beaucoup moins virulent. La plupart des cas ruraux

constatés sur le continent nord-américain sont du type A, tandis que les infections eurasiatiques sont dues au biovar B.

Les laboratoires militaires ont pu implanter des plasmides conférant au germe la résistance à plusieurs antibiotiques (chloramphénicol, tétracyclines, streptomycines).

Les cas spontanés sont observés dans le monde rural, où la maladie est transmise par les rongeurs, les moustiques, la manipulation de carcasses infectées, l'eau, le contact direct avec un sol infecté. Les cas, isolés ou épidémiques, apparaissent en général entre juin et septembre, période où les moustiques sont actifs. Il ne semble pas exister de contamination interhumaine directe.

L'utilisation de *F. tularensis* comme arme biologique a été envisagée très tôt, dès 1932 en Mandchourie par les Japonais. il est possible que les dizaines de milliers de cas recensés sur le front Est au cours de la seconde guerre mondiale aient été le résultat d'une dissémination intentionnelle. En 1969, un comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que la dispersion d'un aérosol de 50 kg de *F. tularensis* virulente sur une zone urbanisée de 5 millions d'habitants, aboutirait à 250 000 infections sévères et 19 000 décès. Il est probable que des poussées épidémiques pourraient ensuite réapparaître pendant les semaines ou les mois suivants.

Les aspects cliniques [8] pouvant faire évoquer une atteinte malveillante sont :

- la survenue brutale d'un syndrome grippal chez un grand nombre de sujets, le syndrome grippal évoluant dans une grande majorité des cas vers une pleuropneumopathie ou une septicémie ;
- des cas de tularémie regroupés dans une zone géographique limitée en dehors des contextes épidémiologiques habituels (zone urbaine, zone rurale) ;
- des cas de tularémie atteignant les deux sexes, tous les âges et des patients auparavant en bonne santé ;
- des cas de tularémie sans exposition à un risque connu ;
- la suspicion ou la confirmation d'une infection à *F. tularensis* biovar *tularensis* (type A) jamais diagnostiquée en France.

La vaccination n'apporte qu'une protection partielle.

Tularémie d'inhalation

F. tularensis peut infecter la peau, les muqueuses, le tractus digestif et les poumons. C'est une bactérie intracellulaire facultative qui se multiplie à l'intérieur des macrophages. Une bactériémie est usuelle dans les premières phases de l'infection. L'atteinte ganglionnaire est importante, aboutissant à des adénopathies granulomateuses analogues à celles de la sarcoïdose et de la tuberculose.

La contamination aérienne [8] par *F. tularensis* entraîne l'apparition brutale (incubation de 1 à 14 jours) d'un syndrome infectieux aigu non spécifique. Ces signes généraux (fièvre à 40 °C, douleurs, frissons, céphalées…) sont nets. Ils s'accompagnent de rhinorrhée, et souvent d'une pharyngite. Quelques jours à quelques semaines plus tard, une certaine proportion de patients développent un tableau de pneumopathie aiguë : toux sèche puis purulente, dyspnée, tachypnée, douleur pleurétique, hémoptysie. Les signes généraux persistent (fièvre, sueurs, anorexie, perte de poids). Radiologiquement, de volumineuses adénopathies hilaires sont observées. Il existe des infiltrats péribronchiques pouvant évoluer vers des foyers systématisés. Des épanchements pleuraux sont observés.

Le caractère non spécifique de ces manifestations rend l'affection difficile à distinguer d'autres pneumopathies (ce d'autant plus que le diagnostic bactériologique est difficile et long à obtenir). Dans le cadre d'une agression bactériologique de grande ampleur il serait difficile, au début, de distinguer la tularémie de l'anthrax, de la fièvre Q ou de la peste.

La progression de l'affection serait probablement plus lente et la mortalité moins élevée que pour la peste ou l'anthrax.

Autres manifestations

D'autres contaminations locales aboutissent à des lésions oculaires. Lors d'une épidémie rurale en Suède, on a noté des ulcères cutanés dans 12 % des cas, une pharyngite dans 31 % des cas, des ulcères buccaux dans 9 % des cas, et des éruptions cutanées variées dans 32 % des cas.

À noter enfin qu'il existe une forme où prédominent les signes gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales) dans un contexte d'infection sévère. Ces formes ont été appelées tularémies typhoïdiques.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen bactériologique. L'examen direct des sécrétions respiratoires, des exsudats, des prélèvements divers, et des hémocultures, est le premier temps du diagnostic. L'utilisation d'anticorps anti-*F. tularensis* fluorescents permet d'obtenir une reconnaissance rapide de la bactérie. Encore faut-il que cette procédure soit mise en œuvre et que le bactériologiste soit alerté de la suspicion d'une infection à *F. tularensis*. La culture apporte le diagnostic de certitude, en 2 à 4 jours, si le milieu de culture est adapté.

Des techniques de détection antigénique sont utilisées dans des laboratoires spécialisés. Elles peuvent être rapides, mais sont très peu diffusées. La détection d'anticorps n'est possible que 10 jours ou plus après le début de la maladie, par agglutination. Ces techniques peuvent être utiles pour des données épidémiologiques, mais pas pour le diagnostic de l'affection, qui doit être fait plus rapidement.

Vaccination

Dès les années 1930, des campagnes de vaccination ont été mises en place dans l'ex-URSS, concernant des dizaines de millions de gens en milieu rural (vaccin vivant atténué). Un vaccin analogue a été développé aux États-Unis, pour protéger des personnels de laboratoire amenés à manipuler cette bactérie, montrant une assez bonne efficacité. Néanmoins, des études chez des volontaires ont montré que le vaccin protégeait mal contre la forme pulmonaire dans le cadre d'une contamination par aérosol bactérien. C'est pourquoi la vaccination utilisée en prophylaxie post-exposition dans le cadre d'une attaque bioterroriste n'est pas recommandée.

Traitement

Dans le cadre d'une épidémie restreinte, dans laquelle une prise en charge individuelle serait possible, les recommandations américaines et françaises privilégient la voie intraveineuse.

Chez l'adulte

On peut utiliser :

- la streptomycine, produit de référence : 1 g intramusculaire (IM) deux fois par jour ;
- la gentamicine : 5 mg/kg, IM ou IV, deux fois par jour ;
- éventuellement les tétracyclines (doxycycline, 100 mg IV deux fois par jour) ou le chloramphénicol (15 mg/kg IV, quatre fois par jour), qui sont seulement bactériostatiques et donc moins actifs ;
- les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine (400 mg IV deux fois par jour, le produit n'a pas d'AMM dans cette indication).

La durée du traitement est de 10 jours. Chez les personnes traitées par cyclines, chloramphénicol ou ciprofloxacine, la voie orale peut relayer la voie intraveineuse après obtention d'une bonne réponse clinique.

Chez l'enfant

Les recommandations sont analogues. Les restrictions d'emploi habituelles avec les cyclines et les quinolones chez l'enfant pourraient être outrepassées étant donné la faible durée du traitement et la gravité de l'enjeu.

Chez la femme enceinte

La gentamicine, utilisée en cure courte, est la drogue de choix. Les problèmes auditifs et rénaux connus avec les aminosides n'ont pas été décrits avec la gentamicine.

Dans le cadre d'une attaque bioterroriste de masse, on utiliserait en première intention la doxycycline (100 mg deux fois par jour) ou la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour), pendant 10 jours, par voie orale, chez l'adulte comme chez l'enfant. Chez la femme enceinte, c'est la ciprofloxacine orale qui est recommandée dans ce cas.

Prophylaxie post-exposition

Les personnes exposées à une contamination par *F. tularensis*, qui débutent, en période d'incubation, un traitement par streptomycine, gentamicine, doxycycline ou ciprofloxacine, semblent protégées contre le développement de l'infection.

La recommandation est donc d'utiliser, en cas d'exposition à la bactérie, une prophylaxie orale par doxycycline (100 mg deux fois par jour) ou ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour), pour une durée de 14 jours.

Aucune prophylaxie n'est nécessaire pour les personnes qui ont été au contact des malades sans avoir été elles-mêmes exposées à l'aérosol bactérien.

Mesures sanitaires actuellement prévues

Le signalement d'un cas certain (clinique évocatrice, sérologie ≥ 50 et isolement de *F. tularensis* au niveau des prélèvements) ou d'un cas probable (clinique évocatrice et sérologie avec un titre compris entre 20 et 50 ou lien épidémiologique

avec un cas confirmé) est réalisé immédiatement à la DDASS par télécopie ou téléphone. Aucune conduite particulière n'a été pour l'instant spécifiquement établie pour l'organisation des soins en médecine de ville [4].

Attaque bioterroriste utilisant la toxine botulique

Bactériologie

Clostridium (*C.*) *botulinum* est un **bacille anaérobie strict sporulé**, dont l'habitat naturel est le sol, et dont la répartition est ubiquitaire. Toutes les souches de *C. botulinum* sont productrices de toxine, dont il existe sept variétés antigéniques distinctes, désignées par les lettres A à G.

La toxine botulique est un polypeptide composé de deux fractions unies par un pont disulfure. La fraction la plus légère est une endopeptidase qui empêche les vésicules contenant de l'acétylcholine à l'extrémité d'un motoneurone de fusionner avec la membrane terminale. Elle induit une paralysie flasque. La dose létale pour l'homme est probablement de l'ordre de 0,7 µg (par voie orale ou inhalée).

Le botulisme n'est évidemment absolument **pas contagieux**.

La toxine botulique est incolore, inodore et sans saveur. Elle est rapidement inactivée par la chaleur (et donc la cuisson) et les agents de traitement de l'eau.

Le botulisme alimentaire est transmis par des aliments qui n'ont pas été cuits. On connaît des intoxications par des conserves, ainsi que des contaminations en collectivité (restaurants) par des aliments type salade de pommes de terre, ou salade grecque, conservés à température ambiante après préparation. Des cas ont aussi été notés avec des sauces industrielles au fromage, du poisson mal vidé, des yaourts, des cacahuètes**.**

L'utilisation de la toxine botulique comme arme a été envisagée à plusieurs reprises depuis 60 ans. L'enquête des Nations-Unies a révélé que l'Irak avait dans les années 1990 développé des munitions qui l'utilisaient. La secte Aun au Japon a tenté de l'utiliser dans le métro de Tokyo, sans succès, pour des raisons techniques.

Clinique

La contamination naturelle se fait par trois voies :

- l'ingestion de toxine botulique d'origine alimentaire ;
- la production de toxine botulique par le développement de *C. botulinum* dans une blessure ou dans la lumière intestinale ;
- dans le cadre bioterroriste, la toxine serait probablement répandue sous forme d'aérosol inhalé.

L'incubation n'est pas exactement connue dans ce cadre. Dans les botulismes d'origine alimentaire, elle peut varier de 2 heures à 8 jours. Chez le singe, l'exposition à un aérosol de toxine botulique entraîne un botulisme en 12 à 80 heures.

Le botulisme [3] est une **paralysie flasque aiguë**, symétrique, descendante, non fébrile. Elle débute toujours au niveau de la musculature bulbaire. L'extension et la vitesse d'évolution de la paralysie peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre.

La guérison est très longue, puisqu'il faut attendre que de nouvelles fibres motrices se soient développées, pour remplacer les fibres touchées.

Les premiers signes sont une gêne visuelle à la parole ou une difficulté à avaler. Rapidement, le patient présente un ptosis, une paralysie pupillaire, une diplopie, une vision troublée, une dysarthrie, une dysphonie et une dysphagie (« 4D » : diplopie, dysarthrie, dysphonie, dysphagie). La bouche peut être sèche. Le réflexe de déglutition disparaît, source de fausse route (intubation nécessaire). Il n'existe pas d'atteinte sensitive. Lors de l'extension des paralysies apparaît une perte du contrôle du port de la tête, une hypotonie, une faiblesse généralisée. Les réflexes ostéotendineux s'affaiblissent ou disparaissent. Une constipation s'installe. Chez les sujets non traités, la mort survient par suite d'obstruction pharyngée ou de paralysie diaphragmatique.

Il n'y a **aucune atteinte sensitive**, et aucune pénétration de la toxine dans le tissu cérébral, donc aucune atteinte directe des fonctions supérieures.

Diagnostic

L'affection peut être confondue avec une polyradiculonévrite (syndrome de Guillain et Barré), une myasthénie, voire une poliomyélite. Le botulisme se caractérise par l'atteinte préférentielle des nerfs crâniens, la symétrie des symptômes, et l'absence de signe sensitif ou sensoriel.

Dans le botulisme, les bilans biologiques standards ne montrent aucune anomalie notable. **Le LCR est normal** (contrairement au Guillain-Barré), ainsi que les imageries cérébrales. Le test au Mestinon®, normalement pathognomonique de la myasthénie, peut être positif dans certains cas de botulisme.

Il existe des **signes électromyographiques** caractéristiques.

Le diagnostic biologique repose sur la **détection de la toxine par une antitoxine spécifique** (de souris), très sensible (0,03 ng de toxine peuvent être détectés). On peut détecter la toxine dans divers prélèvements biologiques, et dans la nourriture. Le résultat est obtenu en 1 à 2 jours. Très peu de laboratoires sont équipés.

Traitement

Le traitement repose sur les soins intensifs et l'**immunisation passive avec de l'antitoxine** d'origine équine. Cette sérothérapie doit impérativement être débutée dès la suspicion diagnostique, et ne doit pas être retardée jusqu'à l'obtention de la confirmation biologique. Il existe différents types d'antitoxines adaptés aux sérotypes de toxine les plus courants, et une antitoxine heptavalente, adaptée au sept sérotypes connus. L'administration se fait par voie intraveineuse, à raison d'un flacon unique de 10 mL d'antitoxine, délivrant entre 5 500 et 8 500 UI de chaque antitoxine spécifique. Cette dose excède a priori de beaucoup les besoins nécessaires à la neutralisation des quantités sériques observées de toxine.

Les effets indésirables de la sérothérapie sont mal évalués : urticaire, maladie sérique. Une anaphylaxie pourrait toucher 2 % des sujets traités, imposant que l'injection ne soit faite que si on dispose d'adrénaline pour faire face à un choc.

Le traitement symptomatique associe soins intensifs, ventilation assistée, nutrition parentérale, prévention et traitement des complications (en particulier infectieuses). Le pourcentage de patients qui nécessite une ventilation assistée varie de 20 à 60 % dans le cadre des toxi-infections botuliennes connues. Il est probable qu'une attaque massive dépasserait rapidement le nombre de ventilateurs disponibles.

Le traitement des femmes enceintes et des enfants repose, en l'absence d'informations précises, sur les mêmes principes.

Prophylaxie post-exposition

Il est établi, sur des séries très limitées de primates, que l'administration d'antitoxines d'origine équine à des animaux exposés à la toxine, mais n'ayant pas encore développé de symptômes, réduit la gravité de l'affection.

L'utilisation précoce d'une telle prophylaxie dans le cas d'une attaque bioterroriste pour les personnes exposées à la toxine, pourrait être envisagée, à condition de disposer de stocks suffisants d'antitoxine. Les patients exposés devraient faire de toutes façons l'objet d'une surveillance étroite.

Vaccination

Il existe un vaccin antitoxinique pentavalent, utilisé pour les personnels de laboratoire à haut risque d'exposition, et pour la protection des troupes. Il semble bien toléré. Utilisé sur une large échelle, il pourrait protéger l'ensemble de la population. La vaccination générale n'est pas envisagée, en raison de la rareté de la maladie naturelle, de la faiblesse du risque d'exposition bioterroriste, et du fait que le vaccin ferait perdre la possibilité d'utiliser la toxine botulique dans ses usages thérapeutiques.

Mesures sanitaires actuellement prévues

L'apparition de cas nécessite une signalisation immédiate à la DDASS en collaboration avec les autres instances sanitaires, Direction des services vétérinaires (DSV), Cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE), InVS et Centre national de référence (CNR). Les publications ministérielles ne donnent aucune indication sur la mise à disposition ni sur l'utilisation de l'anatoxine en cas de bioterrorrisme. Nous n'avons trouvé aucune information sur la place du médecin de ville en cas d'attaque bioterroriste utilisant la toxine botulique [4].

Attaque bioterroriste utilisant la peste

Un peu d'histoire

La première grande **épidémie de peste** serait survenue en 541 avant JC, et aurait tué 50 à 60 % de la population d'une bonne partie de l'Europe, du bassin Méditerranéen et de l'Asie du Sud. La grande peste de 1346 aurait tué 20 à 30 millions d'Européens, un tiers de la population. L'épidémie n'a vraiment cessé qu'au bout de 130 années. La dernière grande pandémie a débuté en Chine en 1855, et a touché surtout l'Asie. De petits foyers épidémiques surviennent toujours régulièrement de nos jours ; 1700 cas sont rapportés chaque année dans le monde. La majorité des cas sont des formes buboniques.

Il semble que la peste ait été utilisée en Chine au cours de la seconde guerre mondiale par les Japonais, qui utilisèrent des puces infectées. Les

États-Unis et l'ex-URSS ont ensuite développé des techniques d'**aérosols bactériens**. Les projections faites par l'OMS en 1970 prévoyaient que l'utilisation de 50 kg de *Yersinia* (*Y.*) *pestis* en aérosols sur une zone urbaine de 5 000 000 d'habitants déclencherait 150 000 pneumonies et tuerait 36 000 personnes. Il semble que d'importants travaux aient été réalisés en ex-URSS en vue de l'utilisation de ce germe comme arme biologique.

Épidémiologie

La peste est en général transmise à l'homme par une **morsure de puce**. Il est habituel, avant les grandes épidémies de peste humaine, qu'un très grand nombre de rats meure, accélérant le mouvement de la puce du rat vers d'autres hôtes, en particulier l'homme. La plupart des sujets contaminés de cette façon développe la **forme bubonique**, quelques-uns développant d'emblée une **forme septicémique**. Ni la forme bubonique, ni la forme septicémique d'emblée ne sont contagieuses d'homme à homme. Un petit pourcentage (12 %) de malades développe la **forme respiratoire**, hautement contagieuse par voie aérienne. Les personnes contaminées par cette voie développent d'emblée la forme pulmonaire, fatale dans presque 100 % des cas en l'absence de traitement antibiotique. Il semble que le risque de contamination est plus élevé en cas de contact à l'intérieur d'un édifice qu'à l'extérieur. Les autres facteurs d'infectiosité sont le froid, l'humidité et la foule.

En cas d'utilisation de *Y. pestis* en aérosols, les symptômes débuteraient **1 à 6 jours après l'exposition**.

Microbiologie

Y. pestis est un **bacille Gram négatif** non mobile, caractérisé par la prise d'une coloration bipolaire lorsque l'étalement est coloré au Giemsa. *Y. pestis* appartient au groupe des **entérobactéries**.

Manifestations cliniques

Formes habituelles de peste

La **peste bubonique** [5], forme la plus fréquente, correspond à l'envahissement par *Y. pestis* des ganglions satellites de la morsure de puce. L'affection apparaît 2 à 8 jours après la morsure, sous forme d'une fièvre brutale avec frissons, et l'apparition d'un ganglion volumineux et sensible, le « bubon ». Le bubon apparaît en général dans la région inguinale, axillaire, ou cervicale. Il est extrêmement douloureux. Les bubons ont entre 1 et 10 cm de diamètre, la peau en regard est érythémateuse. Les bubons sont très sensibles, chauds, non fluctuants. Un œdème local est fréquent. La suppuration est rare. On peut observer des vésicules et des ulcérations au niveau de la morsure de puce.

Une petite minorité de patients ne développe pas de bubon, mais une **forme septicémique d'emblée**. On parle de peste septicémique primaire. La septicémie peut également faire suite au stade du bubon (forme secondaire). Elle peut conduire à une coagulation intravasculaire disséminée, une vascularite nécrotique, un purpura.

La **forme pulmonaire secondaire** (après développement d'un bubon) touche environ 12 % des patients. Le tableau est celui d'une bronchopneumopathie sévère avec douleur thoracique, dyspnée, toux et hémoptysies.

La **peste pulmonaire primaire** est due à l'inhalation de *Y. pestis* à partir d'un sujet porteur d'une forme pulmonaire, ou d'un aérosol dans le cadre d'une action bioterroriste. Les quelques cas connus associent des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) à la pneumonie sévère.

Des **formes pharyngées et méningées** (rares) sont connues.

Formes liées à l'utilisation de « *Y. pestis* » comme arme biologique

Dans le cadre de l'utilisation de *Y. pestis* comme arme biologique, en aérosol, les premiers cas surviendraient 1 à 6 jours après l'exposition, il y aurait une très grande majorité de formes pulmonaires : fièvre élevée, dyspnée, expectoration aqueuse ou sanglante, rarement purulente. Des signes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) pourraient être associés. Il n'y aurait pas de manifestation cutanée (sauf de rares bubons cervicaux). La radio retrouverait un infiltrat bilatéral, ou un foyer systématisé.

En l'absence de traitement, la mort survient en 2 à 6 jours.

La survenue brutale de nombreux cas de pneumonie dans une région ferait rapidement suspecter une arme biologique, avec au premier rang la peste et l'anthrax. La notion d'hémoptysie serait un élément d'orientation clinique vers la peste.

Diagnostic

Il n'existe **pas de test de diagnostic rapide largement disponible**. Les test utilisables : détection antigénique, recherche d'immunoglobuline (Ig)M spécifique, PCR, ne sont disponibles que dans quelques laboratoires spécialisés.

Les signes biologiques sont non spécifiques et traduisent le sepsis.

L'examen direct de l'expectoration, d'une ponction de bubon, ou du sang, peut mettre en évidence le bacille et sa coloration bipolaire caractéristique.

En culture, les colonies se développent en 24 à 48 heures, mais la plupart des laboratoires utilisent des procédures d'identification automatiques ou semi-automatiques, qui n'identifient pas de façon certaine *Y. pestis*. Le diagnostic de certitude, avec identification de l'antigène capsulaire, nécessite environ 72 heures. L'établissement d'un antibiogramme doit être fait en laboratoire spécialisé.

Vaccination

Il existe un vaccin tué, mais il ne prévient que la forme bubonique, et non la forme pulmonaire (et ne semble pas disponible, en tous cas aux États-Unis).

Traitement

La mortalité est très élevée si le traitement est initié plus de 24 heures après la contamination.

Les antibiotiques connus pour être actifs sont :

- **la streptomycine et la gentamycine** (ce dernier étant plus facilement disponible) ;
- **la tétracycline et la doxycycline** (cette dernière étant mieux absorbée et ayant une plus longue demi-vie) ;
- **les fluoroquinolones** (efficacité prouvée seulement chez la souris, pas d'essai humain disponible) ;
- **le chloramphénicol** ;
- différents **sulfamides**, mais qui semblent moins efficaces dans les formes pulmonaires.

Il existe des cas de résistance naturelle de *Y. pestis* aux cyclines, et il est probable que des souches multirésistantes aient été fabriquées.

Traitement par voie parentérale

En cas d'épidémie de faible ampleur, l'utilisation de la voie parentérale est recommandée.

- *Chez l'adulte*

Les choix préférentiels sont :

- streptomycine : 1 g IM deux fois par jour ;
- gentamycine : 5 mg/kg IM ou IV une fois par jour.

Les alternatives :

- doxycycline : 100 mg IV deux fois par jour ;
- ciprofloxacine : 400 mg IV deux fois par jour ;
- chloramphénicol : 25 mg/kg IV quatre fois par jour.

- *Chez l'enfant*

Dans le cas d'un enfant, et après avoir pesé les risques iatrogéniques en regard des risques de l'affection, les mêmes choix thérapeutiques que pour l'adulte sont recommandés (en adaptant les doses évidemment).

- *Chez la femme enceinte*

Dans le cas d'une femme enceinte, la gentamycine sera préférentiellement choisie, avec comme alternative la doxycycline ou la ciprofloxacine (après avoir pesé les risques iatrogéniques en regard des risques de l'affection).

Traitement par voie orale

En cas d'attaque ou d'épidémie de grande ampleur, la voie IV serait inutilisable, et le groupe conseille la voie orale :

- *Chez l'adulte*

Les choix préférentiels sont :

- doxycycline : 100 mg VO deux fois par jour pendant 10 jours ;
- ciprofloxacine : 500 mg VO deux fois par jour pendant 10 jours.

Une alternative :

- chloramphénicol : 25 mg/kg VO quatre fois par jour pendant 10 jours.

- *Chez l'enfant*

Dans le cas d'un enfant, et après avoir pesé les risques iatrogéniques en regard des risques de l'affection, les mêmes choix thérapeutiques que pour l'adulte sont recommandés (en adaptant les doses évidemment).

- *Chez la femme enceinte*

Dans le cas d'une femme enceinte, et après avoir pesé les risques iatrogéniques en regard des risques de l'affection, les choix thérapeutiques sont analogues.

Prophylaxie postexposition

Dans le contexte d'une attaque bioterroriste, les recommandations en vigueur [4] envisagent que **toutes les personnes qui développent une toux ou une fièvre** supérieure à 38,5 °C soient immédiatement mises sous traitement, jusqu'à rectification éventuelle du diagnostic, ou pendant 10 jours. Toutes les personnes qui partagent le toit d'un sujet atteint de forme pulmonaire, ou qui sont en contact

étroit avec lui doivent, même si elles sont asymptomatiques, débuter une **prophylaxie pendant 7 jours** avec les produits oraux recommandés ci-dessus (doxycycline, ciprofloxacine ou chloramphénicol).

Attaque bioterroriste utilisant la variole

Un peu d'histoire

L'utilisation de la variole comme arme biologique remonte à 1754, lorsque les forces anglaises distribuèrent à des populations d'Indiens d'Amérique du Nord des couvertures qui avaient été utilisées par des varioleux. L'arme fut efficace, avec plus de 50 % de mortalité dans les tribus touchées.

Depuis la mise au point en 1796 par Jenner de la **vaccination antivariolique** (utilisant le virus de la vaccine), les pratiques d'inoculation se sont répandues dans le monde entier. L'éradication de la variole fut obtenue en 1977 au terme d'une campagne de 10 années de l'OMS. En 1980, l'OMS a recommandé l'arrêt de la vaccination dans le monde. Il a été recommandé de détruire toutes les souches bactériennes cultivées dans les laboratoires, ou de les transférer dans l'un des deux laboratoires de référence de l'OMS (l'un aux États-Unis, l'autre en ex-URSS). En 1999, la World Health Assembly a recommandé la destruction totale de toute souche virale résiduelle.

Mais récemment, Ken Alibek, ancien directeur du programme d'armement biologique de l'ex-URSS, a révélé que le gouvernement soviétique avait engagé dans les années 1980 un vaste programme industriel de production de virus variolique, et adapté son utilisation en missiles balistiques intercontinentaux. Il semble que ce programme ait été poursuivi par la Russie actuelle.

Épidémiologie

Jusqu'à l'avènement de la vaccination, **la totalité de la population contractait la variole**. En période épidémique et en l'absence de traitement, **la mortalité est de 30 % environ**. L'affection est hautement contagieuse, transmise par voie aérienne à partir d'un patient atteint. Les vêtements, les draps et les couvertures peuvent également transmettre l'affection. Il n'y a aucun réservoir animal, ni aucun vecteur.

Lors des anciennes épidémies, on observait une recrudescence saisonnière au cours de l'hiver et au début du printemps.

Les patients étaient contagieux à partir du début de l'éruption et pendant les 7 à 10 premiers jours. L'infectivité diminuait très vite après la formation des croûtes.

L'immunité de la population ayant aujourd'hui considérablement diminué, il est probable qu'**une épidémie nouvelle toucherait toutes les tranches d'âge**.

Virologie

Le virus variolique est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN), membre de la famille des **orthopoxvirus**. Il existe dans cette famille trois autres virus pouvant toucher l'homme et déclencher des lésions cutanées (variole des singes, vaccine, variole bovine), mais aucun n'est contagieux d'homme à homme.

Clinique

La contamination se fait par **voie pharyngée et respiratoire**. Il est probable que la dose infectante soit de quelques virions seulement. Après migration du virus vers les ganglions lymphatiques régionaux, une virémie asymptomatique se développe en 3 à 4 jours, suivie d'une multiplication virale dans la rate, la moelle osseuse et les ganglions. Une virémie secondaire apparaît au 8e jour, accompagnée de fièvre. **Vers le 12e-14e jour**, le patient ressent une **fièvre élevée**, des céphalées, des douleurs lombaires, un malaise général, parfois des douleurs abdominales et un délire. Une éruption maculopapuleuse [7] apparaît sur la muqueuse buccale et le pharynx, le visage, les avant-bras, puis s'étend vers le tronc et les membres inférieurs. **L'éruption devient vésiculeuse en 1 à 2 jours**, puis ensuite **pustuleuse**. Les pustules sont arrondies, tendues, profondément enchâssées dans le derme. Au 8e jour de l'éruption, des croûtes commencent à se former. Elles se détachent en laissant des cicatrices caractéristiques, en particulier sur le visage.

Les **lésions endobuccales** sont rapidement ulcérées, libérant des quantités massives de virus. La salive du patient est hautement infectante pendant la première semaine de la maladie. Les patients ne sont pas contagieux avant le début de l'éruption. Lorsque la mort survient, c'est en général au cours de la seconde semaine de la maladie, en général par encéphalite virale associée.

Des anticorps neutralisants apparaissent dès le 6e jour de l'éruption et restent à des taux élevés pour de nombreuses années.

La forme typique, décrite ci-dessus, concerne 90 % des cas au moins.

Il existe une **forme hémorragique** rare, touchant particulièrement la femme enceinte. L'incubation est plus courte, il existe une fièvre élevée, des myalgies et céphalées intenses, une prostration marquée et des douleurs abdominales. Une éruption pétéchiale puis hémorragique apparaît sur la peau et les muqueuses. La mort survient en 5 à 6 jours après l'apparition de l'éruption.

Il existe également une **forme maligne**, où les lésions cutanées se développent lentement, n'atteignant jamais le stade de la pustule : des vésicules molles confluent pour couvrir de vastes zones cutanées, avec parfois hémorragies ou décollements cutanés.

Il existe enfin une **forme mineure**, plus rare, où les signes constitutionnels sont moins sévères, et l'éruption moins étendue.

On a peu d'information sur l'évolution de la variole en cas d'immunodépression sous-jacente. Il est probable qu'elle soit particulièrement sévère.

Diagnostic

La découverte d'un seul cas suspect de variole doit être considérée comme une urgence sanitaire internationale, et doit conduire immédiatement à l'alerte des autorités nationales.

L'affection peut être au début **confondue avec la varicelle**. Dans la varicelle, l'éruption est plus importante sur le tronc que sur les membres, alors que dans la variole l'éruption est plutôt centrifuge. Il n'y a qu'une seule poussée éruptive dans la variole, alors que dans la varicelle, on observe souvent simultanément des lésions d'âges différents. Les vésicules varicelleuses sont beaucoup plus superficielles et ne touchent ni les paumes ni les plantes.

Les formes hémorragiques, dans les cas où l'identification d'une épidémie varioleuse n'était pas encore faite, n'ont en général pas été reconnues, mais confondues avec des méningites à méningocoque ou des leucémies aiguës. Certains cas de formes malignes ont conduit à des errements vers des diagnostics chirurgicaux en raison des douleurs abdominales.

La confirmation biologique du diagnostic de variole est importante. Les prélèvements devraient être faits par une personne récemment vaccinée (ou vaccinée le jour même), portant des gants et un masque. L'analyse sera faite en laboratoire de confinement (BL-4). Une fois obtenue la confirmation de la présence de virus vaccinal sur un cas, les autres cas typiques ne nécessitent aucune confirmation biologique.

La confirmation biologique est rapide, par examen en microscopie électronique du liquide d'une pustule, ou d'une croûte. L'image microscopique est caractéristique.

L'identification définitive du virus nécessite sa culture en milieu cellulaire. L'identification de la souche se fait par différents tests biologiques, dont la PCR.

Vaccination préventive

Avant 1972, la vaccination antivariolique était obligatoire dans tous les pays.

L'obligation vaccinale a disparu en 1979 en France. Avec une primovaccination isolée dans l'enfance, l'immunité postvaccinale est de l'ordre de 10 ans. En cas de revaccination à l'âge de 8 et 18 ans, la protection est de l'ordre de 30 ans. En France la moitié de la population (naissance avant 1966) possède une couverture vaccinale réelle (vaccination et revaccination). La population née après 1979, qui représente environ 30 %, n'est pas couverte. Il est difficile de prédire l'efficacité de la vaccination incomplète de la population restante soit 17 % et ayant une couverture estimée de l'ordre de 50 à 65 %.

Traitement

Aucun traitement antiviral n'a jusqu'à présent prouvé son efficacité. Des travaux in vitro, et sur des singes, ont suggéré l'**efficacité du cidofovir**, mais l'administration se fait par voie intraveineuse, et le produit a une toxicité rénale. **La ribavirine pourrait également être utilisée**. Les données scientifiques sont de toute façon très restreintes.

Contrôle infectieux post-exposition

La contagiosité de l'affection laisse penser que l'utilisation du virus variolique en arme biologique aérosolisée serait très difficile à contrôler. En raison de la période d'incubation moyenne de 12 à 14 jours, l'affection ne serait pas identifiée avant 2 semaines. À cette date, l'aérosol initial serait inactivé (il s'inactive en 2 jours). Les cas initiaux seraient susceptibles de contaminer 10 à 20 personnes chacun.

Dès le diagnostic posé, **toutes les personnes suspectes de variole devraient être immédiatement isolées**. Toutes les personnes vivant sous leur toit, et toutes les personnes en contact étroit avec elles devraient être immédiatement vaccinées et placées sous surveillance. En raison du risque de dissémination hospitalière, **l'isolement devrait être fait au domicile, ou dans des structures non hospitalières**. Compte tenu de cet isolement au

domicile, le rôle du généraliste dans le cas d'une attaque bioterroriste utilisant la variole serait donc majeur.

Il est possible que la vaccination, administrée lors de l'exposition, et au plus tard au 4e jour, prévienne ou atténue la symptomatologie. **La vaccination devrait donc concerner tous les sujets-contacts, les personnes qui s'occuperont des malades à domicile, ainsi bien sûr que les personnels de santé et les personnels mortuaires, quel que soit leur statut vaccinal antérieur.**

Les sujets-contacts devraient être isolés, mais seulement en cas de développement chez eux d'une fièvre dans les 17 jours suivant le contact, puisque l'affection n'est pas contagieuse avant le début de l'éruption.

Vaccination antivariolique

La vaccination contre la variole peut être utilisée par des personnes de tous âges, dès la naissance. Elle est actuellement contre-indiquée chez certains sujets à risques de complication, mais cette attitude doit évidemment être reconsidérée en cas de risque bioterroriste. Elle peut être utilisée en même temps que des immunoglobulines antivarioliques.

Technique de vaccination

La souche vaccinale disponible en France est la souche Lister. Le vaccin est très stable pendant de nombreuses années à -20 °C. Il est disponible sous forme lyophilisée dissoute dans un solvant glycériné.

La vaccination est réalisée à l'aide d'un vaccinostyle en France. La multipuncture à 15 impacts est utilisée aux États-Unis. La vaccination est effectuée par scarification à travers une goutte de vaccin au niveau du bras.

Récemment, il a été démontré que l'utilisation d'une aiguille bifurquée, mise au point par le service de santé des armées français, permet une vaccination à l'aide de très faibles quantités de vaccin (1 µL, contre 10 µL pour la scarification, et 50 µL pour la bague de multipuncture). Cette nouvelle technique a permis d'augmenter considérablement la quantité de vaccin disponible en France (http : //www.sante.gouv.fr/htm/-dossiers/biotox/reintro_variole.htm).

Effets de la vaccination

Au bout de 3 jours environ, une papule rouge apparaît au site vaccinal, qui devient vite vésiculaire. Une semaine plus tard elle est devenue une papule jennérienne typique, blanchâtre, ombiliquée, contenant une sérosité trouble et entourée d'une zone érythémateuse. Une fièvre et des adénopathies régionales sont possibles : 70 % des enfants ont une température supérieure à 39 °C pendant une journée au moins, entre le 4e et le 14e jour. La pustule sèche ensuite progressivement, laissant une croûte noirâtre qui tombe en 3 semaines.

Complications

La fréquence des complications associées à l'usage de la souche du New York Board of Health est très basse, mais elles existent.

Dans le cadre d'une primovaccination, les Centers for Diseases Control (CDC) relevaient en 1968 les complications suivantes :

- **encéphalite vaccinale** : un cas pour 300 000 vaccinations (25 % de décès, séquelles neurologiques fréquentes). Survenant 8 à 15 jours après la vaccination, elle se traduit par fièvre, céphalées, vomissements, vertiges et parfois paralysies spastiques, signes méningitiques, coma et convulsions. Aucun traitement n'était à l'époque actif ;
- **vaccine progressive** : la lésion vaccinale se développe sans interruption vers la peau adjacente, entraînant une nécrose tissulaire et diffusant vers d'autres régions cutanées, aux os, aux viscères. Le traitement reposait sur les immunoglobulines. La ribavirine pourrait être utile. L'évolution était souvent mortelle ;
- **eczéma vaccinal** : il survient en général chez des sujets porteurs d'eczéma actif ou quiescent. Les lésions vaccinales s'étendent aux régions cutanées où se développe habituellement l'eczéma. Les immunoglobulines antivarioliques étaient efficaces ;
- **vaccine généralisée** : presque toujours liée à une primovaccination, elle résultait de la dissémination par voie sanguine du virus vaccinal. Les lésions apparaissaient 6 à 9 jours après la vaccination, elles étaient en nombre variable, parfois généralisées. Dans les cas sévères, les immunoglobulines antivarioliques étaient efficaces ;
- **inoculation accidentelle** : c'était la transmission à des personnes proches, ou l'auto-inoculation à d'autre sites (visage, paupières, bouches, organes génitaux). La plupart des lésions guérissaient sans traitement.

Groupes à risques

Cinq groupes à risques de complications du vaccin antivariolique sont identifiés :

- les patients présentant un eczéma, ou toute autre pathologie cutanée exfoliatrice ;
- les patients porteurs de leucémie, lymphome, ou autre pathologie tumorale recevant des agents alkylants, des antimétabolites, une radiothérapie ou de fortes doses de corticoïdes ;
- les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- les patients porteurs de déficit immunitaire héréditaire ;
- les femmes enceintes.

Si ces personnes ont été en contact avec un patient varioleux, ou en cas de risque professionnel, le traitement par immunoglobulines peut être administré en même temps que la vaccination, pour prévenir les complications : cela ne diminue pas l'efficacité du vaccin.

Mesures sanitaires actuellement prévues

La France dispose de 61 millions de doses de vaccins (72 millions sont commandés). Les moyens prévus sont répartis en cinq niveaux d'alerte successifs (http : //www.sante.gouv.fr/htm/-dossiers/biotox/reintro_variole.htm).

- Premier niveau.

Aucun cas de variole dans le monde. C'est le niveau actuel. Cent cinquante intervenants sont vaccinés (médecins, réanimateurs, infectiologues, pédiatres, infirmiers, aide-soignants, manipulateurs radio, manipulateurs de laboratoire, épidémiologistes, tous volontaires, ainsi que des fonctionnaires de la justice, de la police et de l'armée). Ces personnels, répartis sur les sept zones de défense du territoire, sont disponibles 24 heures sur 24.

- Deuxième niveau.

Il est prouvé que des stocks de virus sont en circulation. Une équipe hospitalière est vaccinée dans chacune des zones de défense (600 à 900 professionnels de santé).

- Troisième niveau.

Un cas de variole est déclaré en dehors du territoire national. Tous les personnels soignants de première ligne (2 à 4 millions de personnes) sont vaccinés.

- Quatrième niveau.

Un cas de variole est déclaré sur le territoire national. Sont vaccinés dans les 4 jours suivant l'exposition tous les sujets contact A (contact à moins de 2 m d'un sujet malade ou d'une source de virus) et B (usagers des mêmes moyens de transport collectif qu'un malade, entourage proche des contacts A).

- Cinquième niveau.

De nombreux cas sont déclarés sur le territoire national : vaccination en anneau autour de chacun des cas, confinement des patients, puis vaccination de l'ensemble de la population.

Les quantités disponibles d'immunoglobuline antivaccine sont insuffisantes aux États-Unis. Nous n'avons pas trouvé d'information sur les stocks français. Or la disponibilité de ces immunoglobulines est importante pour prévenir les complications cutanées sévères de la vaccination, qui surviennent dans 0,25 cas pour 1 000 vaccinations.

Nous n'avons trouvé aucune information sur la place du médecin de ville en cas d'attaque bioterroriste utilisant la variole [4].

Remarque

Cet article a été élaboré dans le cadre d'une action de formation destinée à préparer les médecins généralistes du nord de Paris à l'éventualité d'une attaque bioterroriste. Cette action de formation a été réalisée à l'initiative d'une association de formation médicale continue, SFTG PARIS-NORD (www.paris-nord-sftg.com). Les documents pédagogiques utilisés sont disponibles pour toute association de formation qui souhaiterait s'en inspirer, jusqu'à la mise à disposition par les pouvoirs publics de kits de formation adaptés au problème et spécifiquement destinés aux généralistes (adresser votre demande par mail à webmaster@paris-nord-sftg.com).

Jean-Pierre Aubert : Médecin généraliste, chargé d'enseignement à l'UFR Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.
Sylvie Lariven : Praticien hospitalier : Infectiologue, CHU Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JP Aubert et S Lariven. Face à la menace bioterroriste : la place du médecin de ville a-t-elle été pensée ? Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-2000, 2003, 8 p

Références

[1] Anthrax as a Biological Weapon Medical and Public Health Management. Consensus statement, *JAMA* 1999; 281: 1735-1745

[2] Botulinum Toxin as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070

[3] Botulinum Toxin as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070

[4] Guides d'investigation épidémiologiques du plan BIOTOX (Institut National de Veille Sanitaire) consultables à l'adresse: http://www.invs.sante.fr/publications/guides_biotox/index.html

[5] Plague as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 2000; 283: 2281-2290

[6] Smallpox as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 1999; 281: 2127-2137

[7] Smallpox as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 1999; 281: 2127-2137

[8] Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management. Consensus statement. *JAMA* 2001; 285: 2763-73