



DCEM1

MODULE INFECTIEUX PHARMACOLOGIE INFECTIEUX

TOME 1

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement
R. ABDELMALEK, L. AMMARI, R. BATTIKH, H. TIOUIRI BEN AISSA, B. KILANI, N. BOUZOUAIA,
R. DAGHFOUS, A. GHOUBANTINI, F. KANOUN, S. AIDLI, S. KASTALLI, S. TRABELSI.

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2024-2025

www.fmt.rnu.tn

PLAN

La fièvre - Syndrome septicémique	Infectieux	3
Méningites Purulentes	Infectieux	9
Méningites tuberculeuses	Infectieux	21
Méningites lymphocytaires aigues bénignes	Infectieux	28
La Brucellose / Brucella	Infectieux	32
L'infection par le VIH	Infectieux	41
Les infections streptococciques	Infectieux	64
Les Rickettsioses	Infectieux	79
La grippe	Infectieux	84
Les sepsis à Bacilles à Gram Négatif	Infectieux	92
Les Infections Staphylococciques	Infectieux	101
Les infections urinaires	Infectieux	114
Le Paludisme	Infectieux	122
La Fièvre typhoïde	Infectieux	132
Règles de prescription des antibiotiques	Infectieux	139
Le tétonos	Infectieux	145
Infections à anaérobies	Infectieux	149
Morsures et griffures animales	Infectieux	158
Les maladies infectieuses émergentes	Infectieux	163
Infections à herpès virus	Infectieux	169
Tuberculose extra pulmonaire	Infectieux	176
Fongémies et mycoses invasives	Infectieux	182
Les antibiotiques	Pharmacologie	189
Les betalactamines	Pharmacologie	194
Les aminosides	Pharmacologie	200
Les macrolides	Pharmacologie	205
Les tétracyclines	Pharmacologie	207
Les sulfamides	Pharmacologie	210
Les antibiotiques polypeptidiques	Pharmacologie	212
Les phénicoles	Pharmacologie	214
Les quinolones	Pharmacologie	216
Les antistaphylococciques	Pharmacologie	219
La chimiothérapie antivirale : antiviraux et antirétroviraux	Pharmacologie	222
Les anti-parasitaires	Pharmacologie	227
Les anti-fongiques	Pharmacologie	232

LA FIÈVRE – SYNDROME SEPTICÉMIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

Objectifs : la fièvre

1. Définir la fièvre
2. Définir les différents types de fièvre
3. Déterminer les méthodes de mesure de la fièvre
4. Décrire la démarche diagnostique devant une fièvre

Objectifs : Syndrome septicémique

1. Définir une bactériémie
 2. Définir un sepsis, un sepsis sévère et un choc septique
 3. Déterminer les portes d'entrée des bactériémies
 4. Énumérer les localisations secondaires des bactériémies
 5. Énumérer les moyens diagnostiques de confirmation et d'investigation d'une bactériémie
- Énumérer les principes du traitement d'une septicémie

LA FIÈVRE

I. INTRODUCTION

La fièvre est un symptôme de consultation fréquent. C'est une réaction de l'organisme vis-à-vis d'une agression exogène ou endogène, quel que soit son type. Le traitement antipyrrétique ne doit pas être systématique.

II. DÉFINITION

La température corporelle centrale est de 37 °C le matin et 37,5 °C le soir.

La fièvre : température centrale $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ le matin et $\geq 38^{\circ}\text{C}$ le soir.

Il existe des variations individuelles et physiologiques de la température centrale. Nous citons :

- Le nycthémère : il existe un pic physiologique de 0,5 °C vers 18 h
- L'activité musculaire
- La digestion : on peut observer une augmentation de 1 °C
- Le cycle génital féminin : la deuxième moitié s'associe à une augmentation de 0,5 à 1 °C.

III. RÉGULATION ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. Régulation

L'être humain est homéotherme, sa température est maintenue stable grâce à l'action du centre régulateur ou thermostat situé dans l'hypothalamus.

Le centre recueille les informations par voie sanguine et par les thermorécepteurs périphériques. Il induit ainsi une réponse adaptée soit en entraînant une production de chaleur par une vasoconstriction périphérique et des frissons ou en éliminant la chaleur grâce à une vasodilatation et à une sudation.

2. Mécanismes de la fièvre

La fièvre reflète l'augmentation de la température du thermostat hypothalamique sous l'action de pyrogènes. Ce sont des substances exogènes ou endogènes.

Les substances exogènes les plus fréquentes sont les lipopolysaccharides, les toxines et l'acide lipoteichoïque.

Les substances endogènes sont les cytokines essentiellement les IL1, IL6, TNF alpha, IFN gamma. Ces cytokines induisent la synthèse de molécules pro-inflammatoires dont notamment la prostaglandine E2 qui va entraîner l'ascension du niveau thermique.

IV. MODALITÉS DE MESURE DE LA TEMPÉRATURE

1. Instruments de mesure :

L'usage du thermomètre est nécessaire pour déterminer la température centrale du corps.

- **Le thermomètre à mercure en verre** : Il faut attendre 1- 2 minutes par voie rectale avec le risque de fissuration rectale, de traumatismes de la muqueuse.
- **Le thermomètre électronique** : utilisable par voie rectale, buccale ou axillaire.
Il est précis avec un temps de mesure court.
- **Le thermomètre électronique à infrarouges** : utilisé par voie auriculaire, il est très précis à condition que l'embout soit bien inséré dans le conduit auditif externe afin de détecter la température tympanique. Le temps de mesure est de quelques secondes.
- **Le thermomètre chimique** : il existe des thermomètres buccaux et frontaux. Leur fiabilité est médiocre.

2. Voies de mesure :

Méthode	Site de mesure	Durée	Avantage	Inconvénient
Rectale	La pointe du thermomètre dépasse la marge anale	1mn-2mn (thermomètre au Gallium) 30s-60s (thermomètre électronique)	Température de référence	Inconfort/septique Risque de traumatisme de la muqueuse rectale
Axillaire	La pointe est placée dans le creux de l'aisselle	5 min	Simple non invasif asepsie	Imprécis Longueur de temps. Ajouter 0,5 °C.
Buccale	La pointe est placée en sublingual, lèvres bien fermées	1 mn avec un thermomètre électronique	Simple, non invasif	Imprécis, variations importantes, Risque septique
Tympanique (auriculaire)	L'embout placé dans l'axe du conduit auditif externe	Lecture immédiate	Facile et précis, reflète la température centrale. Asepsie, urgence, confort	Petit conduit auditif Contre-indiqué : otite, traumatisme du rocher, bouchon de cerumen

3. Moment de la mesure :

La température se mesure **le matin au réveil, l'après-midi ou le soir après un repos de 15 minutes, loin de la digestion**. Dans les situations pathologiques, elle est mesurée pendant les frissons, au moment des sueurs et en présence de signes de choc.

V. CARACTÉRISTIQUES DE LA FIÈVRE

1. Mode de début

- a) **Brutal** : ascension thermique en quelques minutes ou en quelques heures
- b) **Progressif** : ascension en quelques jours
- c) **Insidieux** : le début est imprécis de quelques jours à quelques semaines

2. Intensité

- a) **Peu élevée** : ou fébricule : de 37,5 ° à 37,9 °C
- b) **Modérée** : de 38 à 39 °C
- c) **Élevée** : > 39 °C

3. Durée :

- **Fièvre aiguë** : 0 à 6 jours
- **Fièvre persistante** : 7 à 20 jours
- **Fièvre au long cours** : > 21 jours

4. Evolution

La détermination de la courbe thermique permet de définir plusieurs aspects de la fièvre qui peuvent orienter vers des pathologies particulières. L'élément important est de préciser si cette variation est spontanée ou induite par des antipyrrétiques ou des anti-inflammatoires ou des antibiotiques.

- **Fièvre continue ou en plateau** : variations quotidiennes peu importantes d'environ 1 °C (fièvre typhoïde, tuberculose, virose, endocardite).
- **Fièvre intermittente : pics variables**. Les variations quotidiennes sont > 2 °C. La température est normale entre les clochers thermiques (foyer biliaire, urinaire).

- **Fièvre ondulante** : la fièvre augmente progressivement, se maintient en plateau puis diminue sur plusieurs jours. Les ondulations durent 1 à 2 semaines et sont séparées par des périodes d'apyrexie (brucellose, maladie de Hodgkin).
- **Fièvre périodique** : la fièvre apparaît à intervalles réguliers séparés par une période d'apyrexie (paludisme).
- **Fièvre rémittente** : les variations quotidiennes sont importantes (bactériémie, suppuration profonde)

VI. DÉMARCHE PRÉLIMINAIRE FACE À UNE FIÈVRE

1. Interrogatoire

- Préciser le terrain, notion de contagion ou de voyage, vaccinations, les habitudes et antécédents
- Préciser les caractéristiques de la fièvre
- Rechercher les manifestations associées : générales et spécifiques d'organe : asthénie, anorexie, amaigrissement, signes respiratoires, signes urinaires, digestifs, cutanés, neurologiques, locomoteurs...

2. Examen physique

- Préciser la tolérance de la fièvre : degré de la fièvre (grave si $> 41^{\circ}\text{C}$), état hémodynamique, état d'hydratation, état de conscience.
- Examiner le patient organe par organe : recherche des signes d'appel vers un organe ou un appareil.
- Rechercher une autre pathologie : thrombo-embolique, néoplasique, inflammatoire ou médicamenteuse.

3. Examens complémentaires :

- a) **De débrouillage** : NFS, TP/TCK, VS, CRP, EPP, ionogramme, urée, créatinine, transaminases, bilirubine, PAL, gammaGT
- b) **Bilan infectieux** : hémocultures avant tout antibiotique ; ECBU ; radiographie thoracique
- c) **En fonction des signes cliniques d'orientation** :
 - Réalisation de prélèvements adéquats : ponction de tout épanchement, ponction lombaire, lavage broncho-alvéolaire, tubage gastrique, coproculture, examen parasitologique des selles, goutte épaisse
 - les sérologies bactériennes et virales selon le contexte
 - les examens morphologiques : échographie abdominale, échographie cardiaque, radio panoramique, scanner thoracoabdominal...

VII. CONCLUSION

La fièvre est un symptôme d'appel. Il traduit un dysfonctionnement de l'hypothalamus suite à une agression dont la nature doit être déterminée le plus rapidement possible grâce à un interrogatoire minutieux, à un examen physique complet et à des examens complémentaires demandés selon l'orientation diagnostique.

SYNDROME SEPTICÉMIQUE

I. INTRODUCTION :

Les infections bactériennes systémiques anciennement appelées « septicémies » sont des infections graves associées à une forte mortalité. Le diagnostic se fait par l'isolement de la bactérie en cause au niveau des hémocultures.

II. DÉFINITIONS :

La bactériémie est définie par le passage, souvent transitoire, de bactéries dans le sang. La septicémie correspond au passage massif et répété de bactéries dans le sang à partir d'un foyer de thrombophlébite septique.

Depuis 1992, le classement des états infectieux graves (EIG) a changé.

Le terme de **syndrome inflammatoire systémique** (SIRS) est la réponse de l'organisme à de nombreuses agressions.

Le **sepsis** correspond à un SIRS secondaire à une infection bactérienne confirmée.

Le **sepsis sévère** ou grave correspond à un sepsis avec au moins une dysfonction d'organe.

Le **choc septique** est un sepsis grave associé à une hypotension résistante à un remplissage bien conduit et/ou nécessitant le recours à une drogue cardio ou vaso-active.

III. ÉPIDÉMIOLOGIE :

La fréquence globale des bactériémies varie de 5,5 à 19,1/1000 patients hospitalisés. Cette fréquence est en augmentation à cause de plusieurs éléments : le recours plus fréquent aux hémocultures, les meilleures performances des automates, la gravité des pathologies traitées à l'hôpital, la fréquence des immunodépressions, le recours plus fréquent aux gestes invasifs et aux dispositifs intravasculaires.

L'incidence des bactériémies est maximale au niveau des services de réanimation.

Les bactéries les plus incriminées sont *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. L'origine nosocomiale est fréquente ; elle est incriminée dans 52,1 % des cas. Les foyers les plus en cause sont respiratoires, abdominaux, urinaire, parties molles et les cathétérismes veineux centraux.

IV. FACTEURS ÉVOLUTIFS ET PRONOSTIQUES :

Les facteurs prédictifs de l'apparition d'un état infectieux grave lors d'une bactériémie sont :

- L'âge > 50 ans
- Porte d'entrée abdominale, pulmonaire ou méningée
- Plusieurs sources d'infections

La mortalité globale des bactériémies a été évaluée à 28 %.

Les facteurs de risque de mortalité sont :

- L'âge > 80 ans
- La présence d'une affection sous-jacente ultérieurement fatale (tumeurs, immunodépression, insuffisance rénale).
- La présence d'un sepsis sévère
- Bactériémie plurimicrobienne
- La nature du germe influence la mortalité. En effet, les entérobactéries en dehors d'*E. coli* et les cocci autres que *Staphylococcus* à coagulase négative génèrent des sepsis sévères et des chocs septiques d'où une mortalité plus élevée. Les levures sont associées à une forte mortalité.
- Porte d'entrée respiratoire, colique ou péritonéale
- Antibiothérapie non ou mal adaptée.

V. CLINIQUE :

1. Syndrome septicémique :

a. Syndrome infectieux :

Il associe une fièvre oscillante ou en plateau à 39 – 40 °C, des frissons qui précèdent les pics fébriles et un faciès infecté.

b. Les signes généraux :

Le patient présente une asthénie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une tachycardie, une polypnée et parfois un retentissement hémodynamique.

c. Signes d'examen :

Le patient présente une obnubilation, une torpeur, un faciès tiré, toxique, une splénomégalie dans 20 – 30 % des cas, et les signes spécifiques d'organe qui orientent vers une porte d'entrée ou une localisation secondaire septique (signes cutanés, signes hépatiques, urinaires, neurologiques, pulmonaires, abdominaux, pelviens, ORL, stomatologiques, ostéo-articulaires).

2. Choc septique : passe par deux phases :

- **Phase hyperkinétique** : la vasopréssine est déjà installée, mais l'activité cardiaque est augmentée d'où on observe une anxiété, peau rouge et chaude, tachycardie, pouls ample et rapide et hyperventilation.
- **Phase hypokinétique** : le travail cardiaque s'effondre d'où obnubilation, prostration, hypotension, pouls filant, marbrures, cyanose des extrémités et oligurie.

VI. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Diagnostic de confirmation

La confirmation du sepsis nécessite la pratique des **hémocultures**. Le prélèvement de la **porte d'entrée** présumée et/ou des **localisations secondaires** si elles sont accessibles peut aussi contribuer à l'isolement de la bactérie causale.

Les hémocultures sont pratiquées de préférence au moment des frissons, de l'hyperthermie ou encore de l'hypothermie. La technique doit être respectée. La désinfection cutanée se fait par de l'alcool à 70 ° puis par un produit iodé dont le temps de contact de 1,5 à 2 minutes doit être respecté. Deux à trois hémocultures sont nécessaires séparées par 30 minutes à une heure. Actuellement, 20 ml sont préférables aux 10 classiques pour ensemercer les deux milieux. Les flacons seront incubés pendant 5 à 10 jours avec les automates.

Deux hémocultures positives au même germe sont nécessaires classiquement pour porter le diagnostic.

Certains microorganismes sont habituellement rencontrés et ne posent pas de problème d'interprétation comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, les autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*.

L'interprétation des hémocultures se fait toujours selon le contexte clinique, la porte d'entrée présumée et les localisations secondaires associées.

2. Examens complémentaires non spécifiques

- Marqueurs de l'inflammation : CRP, VS, EPP.
- Hémogramme : hyperleucocytose ou leucopénie, thrombocytose, parfois pancytopenie dans les formes graves.
- Urée, créatinine, ionogramme sanguin.
- Transaminases, bilirubine, TP.
- Gazométrie sanguine : recherche une acidose

VII. CONDUITE PRATIQUE DEVANT UN SYNDROME SEPTICÉMIQUE :

1. Rechercher un retentissement clinique :

a. Rechercher les signes du SIRS :

Deux de ces signes sont obligatoires pour définir le SIRS chez un malade donné :

- fréquence cardiaque > 90 b/mn,
- fréquence respiratoire > 20 c/mn,
- pression partielle en CO₂ < 32 mmHg,
- hyperleucocytose > 12000/mm³, leucopénie < 4000/mm³.

b. Rechercher les signes du sepsis sévère :

- TAS < 90 mmHg, ou abaissée de 40 mmHg par rapport aux chiffres habituels,
- une augmentation des lactates,
- une oligurie avec une diurèse < 0,5 ml/kg pendant au moins 1 heure,
- une altération de la conscience,
- une hypoxémie
- et une coagulopathie.

c. Rechercher les signes du choc septique.

2. Rechercher et identifier le foyer initial (porte d'entrée) :

- **Examen clinique minutieux** : l'interrogatoire et l'examen organe par organe peuvent orienter vers le foyer initial.
- **Examens microbiologiques** : ECBU, PL, ponction d'un épanchement, prélèvement de toute plaie, de tout drain et ablation de tout dispositif intravasculaire ou intravésical pour culture.
- **Examens morphologiques :**
 - Échographie abdominale
 - Radiographie pulmonaire
 - Scanner, IRM, scintigraphie au Gallium

3. Traiter l'infection :

a. Antibiothérapie : elle doit être précoce dès la suspicion diagnostique et après les prélèvements microbiologiques afin d'éviter le passage vers les formes graves. Elle doit être adaptée au germe suspecté, au terrain, à la gravité du tableau et aux foyers associés. Une association est nécessaire pendant la phase initiale.

b. Traitement du foyer initial : une détersior, une chirurgie, un drainage sont nécessaires à chaque fois que le foyer est collecté ou accessible à la chirurgie vu la mauvaise action des antibiotiques dans le pus.

c. Traitement des localisations secondaires : ces foyers peuvent nécessiter un drainage chirurgical ou juste une prolongation du traitement antibiotique selon l'état du patient et leur accessibilité à la chirurgie.

VIII. CONCLUSION

Les septicémies sont des infections systémiques graves associées à une forte mortalité surtout en présence d'un terrain taré ou d'un retard thérapeutique. Le diagnostic est suspecté sur la clinique, la confirmation passe par l'isolement du germe dans les hémocultures. Le traitement antibiotique doit être précoce et adapté afin de juguler rapidement l'infection sans séquelles.

L'INFECTION

DÉFINITIONS DES ÉTATS INFECTIEUX

1. INFECTION

L'infection est le résultat de l'agression d'un organisme par une bactérie, un virus, un parasite ou un champignon. La bactériémie traduit la présence de bactéries viables dans le sang.

2. SYNDROME DE RÉPONSE INFLAMMATOIRE SYSTÉMIQUE (SRIS)

C'est la réponse inflammatoire systémique à certaines agressions cliniques graves : pancréatite aiguë, ischémie, polytraumatisme, choc hémorragique, maladie de système.

Ce syndrome est caractérisé par la présence d'au moins deux des signes suivants :

- température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$,
- rythme cardiaque > 90 battements/min,
- rythme respiratoire $> 20/\text{min}$ ou hyperventilation se traduisant par une $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg} (< 4,3 \text{ kPa})$ en air ambiant,
- leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de cellules immatures (en l'absence d'autres causes connues).

3. SEPSIS

Il caractérise la réponse inflammatoire systémique à une infection. Elle se définit de la même façon que le syndrome de réponse inflammatoire systémique, mais s'y ajoute un processus infectieux en évolution.

Elle doit être confirmée au moins cliniquement.

4. SEPSIS GRAVE

C'est un sepsis associé à une dysfonction d'organe, une hypotension ou une hypo perfusion.

- L'hypotension se définit comme une TA systolique $< 90 \text{ mm Hg}$ ou une réduction d'au moins 40 mm Hg des chiffres tensionnels habituels, en l'absence d'autre cause connue
- d'hypotension (médicaments hypotenseurs, choc cardiogénique).

L'hypoperfusion se traduit habituellement, mais non exclusivement, par une **acidose lactique**, une **oligurie**, une **encéphalopathie aiguë**, une **hypoxémie inexplicable**, une **coagulopathie**.

5. CHOC SEPTIQUE

C'est un sepsis associé à une hypotension persistante, malgré un remplissage vasculaire adapté qualitativement et quantitativement, accompagnée ou non de signes d'hypoperfusion.

Les patients qui sont sous drogues inotropes ou vasopressives peuvent ne plus être hypotendus au moment où les anomalies de perfusion sont recherchées, mais ces patients sont considérés comme étant porteurs d'un choc septique.

SCORES DE GRAVITÉ

Des indices de gravité, additionnant des scores, permettent de prédire le risque de décès à l'admission dans une unité de soins intensifs ou de réanimation.

Le risque de mortalité est d'autant plus important que l'indice est élevé.

Ces scores n'ont pas pour but d'établir un pronostic vital individuel. Leur intérêt essentiel est de définir correctement les patients et de permettre des stratifications, notamment lors

d'études épidémiologiques ou de médicaments anti-infectieux ou modificateurs de la réponse inflammatoire, de façon à comparer des groupes homogènes de malades.

SYNDROME DE DYSFONCTION MULTIVISCÉRALE

C'est la présence d'un dysfonctionnement d'organe(s), chez un patient dont l'état est altéré de façon aiguë, et tel que l'homéostasie ne peut plus être maintenue sans une suppléance médicale. Un tel dysfonctionnement peut être apparaître de façon aiguë ou progressive, peut être absolu (insuffisance rénale aiguë en hémodialyse) ou relatif (débit cardiaque et délivrance en oxygène normaux et oxygène tissulaire altérée avec acidose lactique).

Ce syndrome peut être primitif ou secondaire, de cause infectieuse ou non infectieuse.

LES MÉNINGITES PURULENTES

Intérêt du sujet: Les méningites purulentes représentent une urgence médicale qui peut mettre en jeu le pronostic vital. N'importe quel omnipraticien peut être appelé à voir un patient ayant un syndrome méningé fébrile. Il est de son devoir de réunir les arguments qui lui permettent de suspecter le diagnostic afin d'orienter rapidement le malade vers un centre de soins (hôpital, clinique).

Objectifs éducationnels

Après étude de ce mini-module, l'étudiant doit être capable de :

- 1- Décrire les 2 mécanismes essentiels d'inoculation des méninges.
- 2- Indiquer les caractéristiques du début d'une méningite purulente.
- 3- Décrire le syndrome méningé à la phase d'état.
- 4- Préciser les données de la ponction lombaire au cours d'une méningite purulente.
- 5- Identifier les contre-indications de nature neurologique et non neurologique de la ponction lombaire
- 6- Préciser les indications de l'imagerie cérébrale au cours d'une méningite purulente
- 7- Citer les principaux examens complémentaires à pratiquer devant la suspicion d'une méningite purulente.
- 8- Réunir les arguments en faveur de l'origine bactérienne d'une méningite.
- 9- Rechercher et reconnaître la porte d'entrée et d'évaluer les éléments du pronostic.
- 10- Suspecter la nature du germe en cause selon les données de l'âge, les signes cliniques et le terrain.
- 11- Suspecter le germe causal d'une méningite purulente en fonction de la porte d'entrée
- 12- Décrire les principales complications d'une méningite purulente de l'adulte.
- 13- Décrire les différents tableaux cliniques de la méningite purulente en fonction de l'âge.
- 14- Reconnaître les formes graves d'une méningite purulente.
- 15- Réunir les arguments en faveur d'une méningite bactérienne devant un LCR clair, hémorragique ou xanthochromique.
- 16- Planifier le traitement d'une méningite purulente en fonction de sa gravité et de son étiologie.
- 17- Indiquer la corticothérapie dans une méningite purulente en fonction du germe en cause, du tableau clinique et du terrain
- 18- Etablir les modalités de prescription d'une corticothérapie dans une méningite purulente
- 19- Etablir les éléments de surveillance d'une méningite purulente sous traitement
- 20- Planifier les mesures prophylactiques adéquates pour l'entourage d'un patient atteint d'une méningite purulente.

Niveau prérequis

- 1- Cours de microbiologie générale
- 2- Cours de neurologie : le syndrome méningé
- 3- Cours de pharmacologie des antibiotiques

Activités d'apprentissage

1. Lecture du document de base
2. Activités dans le stage :
 - Pratiquer un examen méthodique et consigné d'un patient atteint de méningite purulente.
 - Pratiquer si possible une ponction lombaire chez un malade hospitalisé pour méningite purulente.
 - Interpréter un scanner cérébral d'un patient ayant une méningite purulente compliquée.
 - Lorsqu'il n'y a pas de malades présentant cette affection, il faut se contenter d'étudier 2 ou 3 dossiers de patients ayant séjourné dans le service afin de connaître la prise en charge et l'évolution de leur maladie.

A- INTRODUCTION :

Maladies à déclaration obligatoire, les méningites purulentes ou suppurées sont des affections fréquentes et graves. Elles réalisent une infection bactérienne des leptoméninges. Le diagnostic repose sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien avant toute antibiothérapie. Le pronostic est lié :
- à la nature du germe, à l'âge et au terrain
- enfin et surtout à la précocité du traitement, c'est dire qu'elles représentent **une urgence médicale**.

B- PHYSIOPATHOLOGIE :

L'essaimage bactérien des méninges se fait essentiellement par 2 mécanismes :

1-RAREMENT PAR INOCULATION DIRECTE :

- a- Dans les suites d'une intervention neurochirurgicale ou au décours d'explorations à visée neurologique ou neurochirurgicale. Il s'agit là de méningites dites d'inoculation ou iatrogènes dues à des germes hospitaliers, le plus souvent résistants aux antibiotiques habituels.
- b- Passage direct de germes à partir de l'oropharynx vers les méninges en rapport d'une déhiscence de la lame criblée de l'éthmoïde.

2-LE PLUS SOUVENT, LES MÉNINGES SONT INFECTÉES PAR VOIE HÉMATOGÈNE :

a-Généralement à partir de la sphère oro-pharyngée :

Les germes (le plus souvent le méningocoque) adhèrent à la muqueuse oropharyngée ou au nasopharynx par l'intermédiaire de pili, traversent ensuite le tissu sous-épithélial et se trouvent dans le courant sanguin où ils échappent aux phagocytes circulants grâce à une capsule anti-phagocytaire. Ainsi la bactériémie est obligatoire. Le tropisme particulier pour les méninges n'est pas très bien connu (rôle de récepteurs ?). Les germes pénètrent ensuite dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par l'intermédiaire des plexus choroïdes des ventricules latéraux. Le LCR étant très pauvre en anticorps et en cellules phagocytaires pour pouvoir repousser l'invasion des germes.

Il est à signaler que les antibiotiques pénètrent aisément le LCR en cas d'inflammation des méninges. Ce passage diminue lorsque l'inflammation diminue et l'intégrité capillaire restaurée. Pour certains germes encapsulés (notamment le méningocoque), l'immunité humorale joue un rôle fondamental. C'est ainsi que les IgA sécrétoires (de l'oropharynx) peuvent inhiber l'adhésion des germes aux cellules épithéliales. Par ailleurs, les anticorps circulants après vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique peuvent neutraliser la capsule bactérienne antiphagocytaire et augmenter ainsi la phagocytose. Le complément sérique en association avec les anticorps joue également un rôle important dans la lyse bactérienne. Les hypogammaglobulinémies et les déficits en complément (notamment les fractions C6 à C8) exposent à des méningites récidivantes, particulièrement à méningocoque.

b-Rarement, la méningite est une localisation secondaire d'un état septique, la méningite est dans ce cas de pronostic réservé.

3-RÔLE DES CYTOKINES :

Exposés à l'endotoxine bactérienne, les macrophages libèrent de l'interleukine 1 (IL1) et du TNF (tumor necrosis factor) ou cachectine. Ces 2 cytokines sont des pyrogènes endogènes.

L'IL1 est à l'origine de troubles de la coagulation, de congestion vasculaire et de synthèse et de libération des prostaglandines.

Le TNF est responsable de choc endotoxique, de production de leucotriènes et du PAF (platelet activating factor). La libération des cytokines est bloquée par les corticoïdes.

C- AGENTS ÉTIOLOGIQUES ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES:

C-1 LES AGENTS ÉTIOLOGIQUES :

Selon l'OMS, l'incidence des méningites purulentes communautaires est d'environ 1 million par an dont 2/3 des cas touchent les enfants de moins de 5 ans. L'incidence est plus élevée dans les pays en voie de développement ($\geq 10 / 100000$) avec une forte mortalité. Le pronostic des méningites dépend de la précocité du traitement des malades.

L'épidémiologie bactérienne est fonction de l'âge.

Nouveau-nés	De 1 mois à 3 mois	De 3 mois à 5 ans	De 5 ans à 24 ans	De 24 ans à 65 ans	Adultes de plus de 65 ans
Streptocoque B	Streptocoque B	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Entérobactéries (<i>E. coli</i> K1)	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae b*</i>			<i>Neisseria meningitidis</i>

Chez l'enfant entre 3 mois et 12 mois, le pneumocoque représente la moitié des cas, suivi de près par le méningocoque. Chez l'enfant au-delà de 1 an et chez le jeune adulte jusqu'à l'âge de 24 ans, les bactéries impliquées sont le pneumocoque (50 % chez l'adulte jeune et 70% au-delà de 40 ans), le méningocoque et plus rarement *L. monocytogenes*. Les méningites à *H. influenzae* sont devenues rares depuis la vaccination.

C-2 ÉLÉMENTS D'ORIENTATION DES MÉNINGITES

Les facteurs de risque des méningites varient selon l'étiologie

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Alcoolisme, Antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, de méningites, de rhinorrhée claire Immunodépression : asplénie, infection par le VIH, myélome Clinique : début brutal, coma, convulsions, signes neurologiques focaux sus-tentoriels, infection récente ou en cours des voies aériennes (otite, sinusite, pneumopathie) Absence de vaccination spécifique
<i>Neisseria meningitidis</i>	Saison hivernale, notion d'épidémie, Clinique : début brutal, purpura (<i>a fortiori si extensif</i>), absence de signes neurologiques focaux, déficit en complément
<i>Haemophilus influenzae</i>	Age < 5ans, Association otite-conjonctivite, Absence de vaccination spécifique
<i>Listeria monocytogenes</i>	Age >50 ans, immunodépression (myélome, corticothérapie), grossesse, clinique : évolution progressive des signes cliniques, signes de rhombencéphalite, LCR formule panachée

D- ÉTUDE CLINIQUE

1-LE DÉBUT :

Après une incubation variable selon le germe (3-8 j pour le méningocoque) le début est **brutal** marqué par :

- une fièvre élevée avec frissons, une céphalée intense et des vomissements.

L'examen clinique des premières heures peut retrouver une raideur de la nuque, mais le plus souvent les signes de début peuvent se résumer à :

- Une gène à la flexion de la nuque ;
- Une ébauche d'un signe de Kernig

La ponction lombaire ramène un liquide rarement clair, souvent louche ou opalescent imposant la mise en route du traitement.

Une rémission trompeuse peut se voir (notamment avec le méningocoque) et le malade est vu au 2^{ème} jour, les signes sont alors au complet à la phase d'état.

2-LA PHASE D'ÉTAT :

Le diagnostic est alors évident devant l'association d'un syndrome méningé net et d'un syndrome infectieux franc.

a-Le syndrome méningé :

a1- Signes fonctionnels :

- Céphalée intense diffuse, permanente, exagérée par la lumière (photophobie), le mouvement et le bruit.
- Vomissements faciles, en jets, provoqués par le changement de position.
- Des rachialgies plus ou moins intenses.

a2- Signes physiques :

L'irritation méningée se traduit par des contractures musculaires permanentes, douloureuses et invincibles qui prédominent aux muscles prévertébraux et aux membres inférieurs. Le malade est typiquement couché en chien de fusil, dos tourné à la lumière du fait de la photophobie, tête en hyper-extension creusant l'oreiller.

Cette **contracture** est mise en évidence par :

- La raideur douloureuse à la flexion de la nuque.
- Le signe de Kernig : on le recherche de deux façons :
 - malade en décubitus dorsal,membres inférieurs en extension,la tentative pour faire asseoir le malade s'accompagne d'une flexion des genoux.
 - malade en décubitus dorsal,membres inférieurs en extension,la tentative de flexion des membres sur le tronc s'accompagne d'une flexion des genoux.
- Le signe de Brudzinski : malade en décubitus dorsal,membres inférieurs en extension, la flexion de la nuque entraîne une flexion des genoux.

D'autres signes sont à rechercher :

- Une hyper-esthésie cutanée
- Des troubles vasomoteurs : raie méningée
- Une exagération diffuse des réflexes ostéo-tendineux
- La conscience est souvent normale ; il peut y avoir des périodes d'agitation alternant avec des périodes de torpeur.
- Enfin, il n'y a pas de signes de localisation neurologique ni d'atteinte basilaire : la pression artérielle est normale, le pouls et la respiration sont réguliers, les paires crâniennes sont indemnes en dehors d'une atteinte du nerf moteur oculaire externe (VI) sans valeur localisatrice.

b-Syndrome infectieux :

- La température est élevée à 39°-40°C
- Le pouls est accéléré en rapport avec la fièvre.

c-Les examens complémentaires :

c1- La ponction lombaire : PL

Le diagnostic de méningite purulente repose exclusivement sur la ponction lombaire **pratiquée en urgence** dès la suspicion diagnostique.

L'examen du fond d'œil (FO) à la recherche d'un œdème papillaire est pratiqué avant la PL mais ne doit **en aucun cas faire retarder** celle-ci.

- La PL ramène typiquement un liquide hypertendu, *louche ou franchement purulent*, imposant la mise en route du traitement avant les résultats du laboratoire.

- **Analyse cytologique** : la numération cellulaire montre une hypercytose (>500éléments/mm³) avec prédominance de polynucléaires neutrophiles à majorité altérés.

- **Analyse biochimique** : la protéinorachie est augmentée,souvent >1g/l ; le glucose est abaissé (<0,40g/l), les chlorures sont normaux ou parfois abaissés.

- **Analyse bactériologique** :le LCR doit être rapidement acheminé au laboratoire car certains germes,notamment le méningocoque,sont très fragiles.Un examen direct avec coloration de Gram est systématique.La culture sur milieux usuels ou spécifiques complètera l'enquête microbiologique. le germe est rarement vu à l'examen direct, le plus souvent à la culture.

La recherche d'antigènes solubles bactériens (méningocoque A, B, C, W135 ; pneumocoque, *Haemophilus Influenzae E.coli K1*) dans le LCR a l'avantage de donner un résultat rapide. Cette recherche manque de sensibilité, en effet elle est rarement positive en cas d'examen microscopique négatif

- PCR sur le LCR : les techniques d'amplification génique sont indiquées chez des patients présentant une méningite purulente et pour lesquels les examens microscopiques sont négatifs et dans les cas où les examens microscopiques sont positifs et les cultures négatives

c 1-1- Les contre-indications de la PL immédiate :

1. Contre-indications de nature neurologique

- Présence de signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intra cérébral (signes de localisation, crises épileptiques focales ET récentes)

- Présence de signes d'engagement cérébral (troubles de la vigilance ET mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvement d'enroulement,)

- Présence de crises convulsives persistantes

2. Contre-indications de nature NON neurologique

- Infection cutanée étendue au site de ponction

- Instabilité hémodynamique ou respiratoire

- Troubles de l'hémostase connus (hémophilie, autre coagulopathie, nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³)

- Prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit (héparine fractionnée ou non, antivitamine K oral ou anticoagulants oraux directs),

- Saignements spontanés évoquant une CIVD

La prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre indique pas la PL.

c-1-2 *Conduite à tenir lors d'une contre-indication à la PL immédiate*

Il faut prélever au moins une paire d'hémocultures, et administrer immédiatement une première dose de dexaméthasone immédiatement suivie de l'antibiothérapie.

c2- *Imagerie cérébrale*

Il n'y a pas lieu de réaliser systématiquement un scanner cérébral avant la ponction lombaire

c-2-1 *Indications du scanner cérébral avant la PL*

1-Un scanner cérébral en urgence est indiqué en cas de **contre-indications de nature neurologique** :

- Si le scanner montre un effet de masse ou des signes d'engagement, la ponction lombaire est contre-indiquée

c3-*Les hémocultures :*

Pratiquées également avant la mise en route du traitement, elles peuvent isoler le germe en cause.

c4- *Un bilan sanguin :*

- La numération formule sanguine : elle peut montrer une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.
- Seront demandés : une glycémie, une créatininémie et un bilan d'hémostase en cas de purpura.

Le diagnostic est fait, le malade est sous traitement, on pratique un bilan qui va comporter :

d-La recherche d'une porte d'entrée : sa nature peut orienter vers le germe en cause, ce d'autant qu'un prélèvement bactériologique à son niveau est parfois possible.

- Porte d'entrée ORL : otite, sinusite ou mastoïdite. L'examen ORL est systématique au lit du malade, avec secondairement un examen radiologique.
- Porte d'entrée pulmonaire : à rechercher par un examen clinique et radiologique.
- Brèche ostéo-méningée congénitale ou faisant suite à un traumatisme crânien ancien ou récent. Les explorations neuro-radiologiques seront pratiquées dans un second temps.
- Porte d'entrée iatrogène : après intervention neurochirurgicale ou exploration neuro-radiologique récente.

e- Evolution :

e1- *Eléments de surveillance*

La surveillance est d'autant plus complète et attentive que la méningite est grave. Elle se fera sur des éléments:

•**Cliniques :**

- la courbe de température
- l'état de conscience
- l'examen neurologique quotidien à la recherche de signes de localisation neurologique
- l'état respiratoire et cardio-circulatoire
- surveillance des éléments purpuriques (nombre,aspect)

•**LCR :** Une PL sous traitement sera faite en cas de :

1) évolution clinique **défavorable** à 48-72 H de **traitement** : (**persistence** inexplicable d'une fièvre > 38,5°C, troubles de la conscience, céphalées importantes , augmentation rapide du périmètre crânien chez l'enfant de moins de 2 ans) avec une **imagerie cérébrale avant PL**

2) si méningite à pneumocoque avec **CMI de la C3G > 0,5 mg/l**

•**Autres examens paracliniques :**

- Surveillance selon le contexte des gaz du sang, de l'imagerie médicale(Scanner,IRM...).
- Juger de l'efficacité des antibiotiques(dosages sanguins, effets secondaires, pouvoir bactéricide du sérum ou du LCR).

e2- *Le plus souvent, l'évolution est favorable*

La fièvre, les signes généraux et le syndrome méningé disparaissent en 2 à 5 jours ; le LCR se stérilise en 48 h et les constituants chimiques se normalisent progressivement.La guérison sans séquelles survient en 10 à 15 jours.

e3- *Ailleurs, des complications peuvent survenir*

- Avec certains germes : pneumocoque, bacilles à gram négatif, staphylocoques, listeria.
- Sur terrain débilité : diabète, éthylose chronique, cirrhose du foie, état d'immunodépression
- Lorsque le traitement a été tardif ou inadapté

C'est ainsi qu'on peut observer :

- Des complications neurologiques : abcès du cerveau, empyème cérébral, thrombophlébite cérébrale, état de mal convulsif, coma.
- Des troubles neuro-végétatifs : détresse respiratoire, troubles circulatoires, troubles de la thermorégulation d'origine centrale

e4- *Les séquelles*

Elles sont d'autant plus fréquentes que la méningite a été grave et compliquée, et qu'elles touchent un l'enfant jeune.On peut observer :

- Une détérioration intellectuelle, des séquelles mnésiques
- Des troubles du comportement
- Un retard psycho-moteur

- Une comitialité
- Une cécité
- Une surdité
- Des séquelles motrices
- Une hydrocéphalie

f- Pronostic

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Le retard d'installation du traitement
- La survenue de complications
- Le terrain débilité
- Un germe résistant aux antibiotiques

E- FORMES CLINIQUES :

1- FORMES SELON LE TERRAIN :

a-Chez le nourrisson :

- La méningite est souvent atypique et grave
- Le début peut être évocateur avec un syndrome infectieux franc et des signes neurologiques (coma, convulsions, strabisme) imposant la ponction lombaire.
- Ailleurs le début peut être trompeur, réalisant soit un tableau de gastro-entérite fébrile, soit un tableau de déshydratation aiguë fébrile.
- L'examen physique est d'interprétation difficile à cet âge, recherchant :
 - Une raideur de la nuque, souvent remplacée par une nuque molle (de grande valeur après l'âge de 3 mois) ;
 - Un bombement de la fontanelle ;
 - Une faiblesse du cri ;
 - Une fixité du regard qui précède le plafonnement de celui-ci.
- La PL doit être faite au moindre doute ; elle posera ainsi le diagnostic.
- Les germes les plus fréquemment responsables sont :
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Neisseria meningitidis*
- L'évolution peut se compliquer pour peu que le diagnostic soit tardif ou que le traitement soit mal adapté. Ces complications sont :
 - Une hydrocéphalie : dûe à un cloisonnement méningé, elle est à l'origine de signes d'hypertension intra-crânienne avec augmentation du périmètre crânien. La tomodensitométrie cérébrale posera le diagnostic.
 - Hypotension intracrânienne avec collapsus ventriculaire ;
 - Epanchement sous-dural annoncé par une reprise de la fièvre et des signes méningés après quelques jours de traitement. Le fond d'œil peut montrer une hémorragie rétinienne. Le diagnostic sera confirmé par l'examen scanographique. La ponction bilatérale à l'angle externe de la fontanelle ramène un liquide xanthochromique dont la culture isole parfois le germe.
 - Les séquelles se voient surtout en cas d'épanchement sous dural :
 - Encéphalopathie post-méningitique associant retard psychomoteur, convulsions et hydrocéphalie.
 - Séquelles paralytiques ;
 - Séquelles sensorielles : cécité ou surdi-mutité ;
 - Séquelles endocrinianes : obésité, diabète insipide.

b-Chez le nouveau-né :

- Le diagnostic de méningite doit être évoqué systématiquement chez tout nouveau-né qui inquiète, surtout s'il existe un terrain favorisant (grossesse à haut risque, infection maternelle, souffrance néonatale).
- Les signes cliniques ne sont pas spécifiques :
 - Hyper ou hypothermie ;
 - Troubles digestifs : refus du biberon, vomissements, diarrhée.
 - Troubles respiratoires : respiration irrégulière, cyanose.
 - Signes neurologiques à type de somnolence, crises convulsives, troubles du tonus, modification des réflexes arachidiens, cri faible, bombement de la fontanelle.
- La méningite est confirmée par la PL ;
- Les germes les plus fréquemment responsables sont :
 - *Streptococcus agalactiae* (*streptocoque B*) ;
 - *Listeria monocytogenes* ;
 - *Bacilles à gram négatifs* (*E.coli*).

c- Chez le sujet âgé :

- Le tableau clinique est souvent trompeur ; la méningite bactérienne est responsable d'un syndrome confusionnel aigu fébrile ou d'un syndrome psychiatrique aigu fébrile qui impose la PL. Un tableau de déshydratation peut s'y associer.
- **Le pneumocoque** occupe une place prépondérante.

2- FORMES GRAVES :

a- Formes septicémiques :

a1- Méningite purulente au cours d'une septicémie :

Le tableau septicémique est au premier plan avec fièvre oscillante, frissons, splénomégalie et hémocultures positives. La localisation méningée aggrave le pronostic et doit être recherchée au moindre doute.

a2- Une forme septicémique particulière : *le purpura fulminans de Hénoch* :

Ce syndrome a été décrit initialement avec le méningocoque. Il réalise en quelques heures un tableau dramatique associant :

- Un syndrome infectieux sévère imposant les hémocultures ;
- Un purpura extensif pouvant prendre un aspect nécrotique et bulleux où l'on recherchera le germe par prélèvement systématique.
- Une altération de l'état de conscience alors que les signes méningés sont au second plan.
- Un état de choc grave à pression veineuse centrale basse.

La PL ramène un liquide clair fourmillant de méningocoque alors que la réaction cellulaire est modérée.
L'évolution est gravissime malgré un traitement précoce et adapté.

b- Formes méningo-encéphalitiques :

Elles réalisent un tableau de coma fébrile d'apparition brutale avec un syndrome méningé discret.

L'atteinte encéphalitique se traduit par :

- Des troubles sévères de la conscience ;
- Des crises convulsives.

Le pronostic est sombre du fait des troubles neurovégétatifs, notamment respiratoires (hypoventilation neurogène centrale avec bradypnée, pauses respiratoires à l'origine d'une hypoxie et d'une acidose respiratoire) et cardiaques (troubles du rythme ou de la conduction exposant à l'arrêt cardiocirculatoire), et du fait de signes neurologiques de localisations, en rapport avec :

- Une localisation encéphalique infectieuse : encéphalite pré-suppurative ou abcès du cerveau ;
- Une atteinte endartéritique ou un hématome sous-dural.

L'examen TDM cérébral doit être fait au moindre doute pour ne pas laisser passer l'heure de l'intervention neurochirurgicale.

3- FORMES DÉCAPITÉES PAR UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE INSUFFISANT :

Le LCR est stérile et parfois clair, il pose un problème diagnostique avec une méningite virale.

En faveur de l'origine bactérienne, on retiendra :

- Une forte proportion de polynucléaires neutrophiles ;
- Une baisse de la glycémie appréciée par rapport à la glycémie.

En cas de doute, le malade doit être traité comme s'il s'agissait d'une méningite purulente.

4- FORMES SELON LE GERME :

a- Méningite à méningocoque :

- Elle est encore appelée «méningite cérébro-spinale », elle est la plus fréquente.

C'est une forme contagieuse, épidémique et à déclaration obligatoire.

- Certains signes sont évocateurs du méningocoque :

- Une rhinopharyngite inaugurale ;
- Un herpès nasolabial (qui peut se voir également avec le pneumocoque) ;
- Des arthralgies ou des arthrites ;
- Et surtout un purpura pétéchial parfois vésiculopustuleux ou bulleux (permettant d'isoler le germe).

- La méningite cérébro-spinale est généralement de bon pronostic ; cependant

l'existence de méningococcies fulminantes et la possibilité d'épanchement sous-dural et de séquelles chez le nourrisson font réservé parfois le pronostic.

b- Méningite à pneumocoque :

b1- Circonstances favorisantes.

* Terrain : éthylose chronique, diabète sucré, vieillard, nourrisson, immunodéprimé, splénectomisé, drépanocytaire.

* Brèche ostéo-méningée, porte d'entrée ORL ou pulmonaire

b2- Tableau clinique.

Le début est extrêmement brutal marqué par des signes traduisant l'atteinte méningo-encéphalitique (convulsions, signes de localisation neurologique, coma, troubles neurovégétatifs). L'atteinte basilaire est fréquente responsable de paralysies des nerfs crâniens ; le cloisonnement méningé est fréquent responsable d'une dissociation albumino-cytologique à la PL (augmentation importante de l'albuminorrachie par rapport à une cytologie faible).

Le pronostic est souvent grave avec une mortalité autour de 30%.

c- Méningite à *haemophilus influenzae* :

Elle est l'apanage du petit enfant avant l'âge de 8 ans et du sujet immunodéprimé.

La porte d'entrée ORL est fréquemment retrouvée, notamment une otite. Le début est parfois insidieux et le syndrome méningé discret. Les convulsions sont fréquentes.

Les séquelles sont également fréquentes à type de comitialité ou de surdité. La vaccination systématique des nourrissons a permis une réduction importante de son incidence.

d- Méningite à *Listeria* :

Il faut savoir penser à la listériose neuroméningée qui peut survenir à tous les âges. Chez l'adulte, elle est favorisée par la grossesse, un terrain pathologique (cirrhose hépatique) ou immunodéprimé (immunité cellulaire), mais elle se voit aussi, notamment après 50 ans, chez le sujet sain.

Cliniquement : elle peut réaliser un tableau de méningoencéphalite ou de rhombencéphalite où les signes méningés peuvent être discrets ; les signes évocateurs sont :

- une atteinte du tronc cérébral : paralysies multiples des nerfs crâniens, paralysies oculomotrices, désordres neurovégétatifs.
- un syndrome cérébelleux bilatéral et asymétrique
- une hypertonie, un tremblement extrapyramidal, des mouvements anormaux.

Biologiquement : la monocytose sanguine est classique mais rare. *Listeria monocytogenes* est rarement retrouvé à l'examen direct ; sa culture est lente (5 à 6 jours) et son identification parfois difficile. Dans les cas à LCR stérile, les hémocultures peuvent être la seule preuve de l'infection.

e- Méningite à *staphylocoque* :

Elle est habituellement grave en raison :

- De son contexte d'apparition : intervention neurochirurgicale, septicémie avec endocardite.
- Et de la résistance habituelle du germe hospitalier.

f- Méningites à *streptocoque B* et à bacille à Gram négatif :

Elles se voient surtout chez le nouveau-né où elles sont redoutables.

5- FORMES RÉCIDIVANTES :

Elles sont la conséquence d'une fracture de la base du crâne avec fistule permanente. Les germes sont le pneumocoque et les bacilles à gram négatif. La brèche sera recherchée par un scanner cérébral avec des coupes coronales et/ou une IRM.

Un transit isotopique du LCR pourrait compléter éventuellement l'exploration..

Rarement, il peut s'agir de :

- Une déhiscence de la lame criblée de l'éthmoïde ;
- Un déficit du complément ;
- Une hypogammaglobulinémie.

F- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

1- DANS LA PLUPART DES CAS, LE DIAGNOSTIC DE MÉNINGITE EST FACILE À ÉTABLIR :

Il ne se pose guère devant un syndrome méningé franc, mais doit être évoqué devant des signes frustes notamment chez le nouveau-né et le nourrisson conduisant à la PL.

2- LES PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES SE POSENT ESSENTIELLEMENT AVEC LES ATYPIES DU LR :

a- LCR hémorragique:

- Hémorragie méningée :

Un LCR hémorragique incoagulable est à priori en rapport avec une hémorragie méningée.

Généralement la fièvre n'est pas élevée. Il est possible de trouver un signe de Babinski bilatéral. L'examen TDM cérébro-méningé permet de faire le diagnostic.

- PL traumatique :

Dans ce cas, l'éclaircissement progressif du LCR pose le diagnostic.

b- Liquide xanthochromique : peut se voir dans une méningite purulente authentique mais également dans l'hématome cérébral et le ramollissement cérébral. La tomodensitométrie cérébrale fera le diagnostic.

c-Liquide clair :

Le LCR peut être clair au cours d'une méningite purulente vue au début. Dans ce cas, il faudra refaire la PL quelques heures plus tard. En cas de méningococcémie fulminante, le LCR est clair mais riche en bactéries. Au cours de la listériose, le LCR peut être également clair. Il faut également éliminer les méningites décapitées par un traitement antibiotique, les méningites mycosiques et carcinomatueuses.

d- Méningites puriformes aseptiques (MPA) :

Elles réalisent une méningite à liquide trouble avec présence de polynucléaires neutrophiles, mais dont l'examen direct et la culture sont négatifs. On discute :

- Une méningite purulente décapitée : en sa faveur, on retiendra une hyperprotéinorachie, une hypoglycorachie et la présence de polynucléaires altérés;

- Une réaction méningée : la MPA peut révéler une réaction méningée secondaire à un foyer infectieux ORL ou à un processus expansif intracrânien (abcès du cerveau, tumeur cérébrale, empyème sous-dural, thrombophlébite cérébrale) qui peut nécessiter un traitement neurochirurgical urgent et dont le bilan est fait par la TDM cérébrale;

- Autres étiologies : Maladie de Behcet, Lupus érythémateux systémique, Méningite irritative (myélographie, injections intrathécales).

G-Traitement:

1-TRAITEMENT CURATIF :

a- L'antibiothérapie :

Elle obéit à certains principes généraux et doit être instituée en urgence.

On utilisera des antibiotiques à fortes doses, ayant une bonne diffusion méningée et administrés par voie parentérale afin d'obtenir des concentrations bactéricides dans le LCR pour éliminer rapidement le germe responsable.

La concentration de l'antibiotique dans le LCR doit toujours être supérieure à la CMI de la bactérie responsable durant le nycthémère. Le risque de résistance aux antibiotiques des bactéries doit être pris en compte dans le choix probabiliste. La diminution de la sensibilité aux antibiotiques, et en particulier aux bétalactamines, concerne surtout *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* et *H.influenzae*. *L.monocytogenes* est naturellement résistante aux céphalosporines. Pour *H. influenzae*, les souches restent sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Le choix de l'antibiothérapie est réalisé en deux étapes :

- la première correspondant à une antibiothérapie probabiliste qui s'aide du résultat de l'examen direct du LCR, quand celui-ci est positif. Si l'examen direct est négatif, la prise en compte du terrain permet de guider l'antibiothérapie.
- La seconde étape consiste à adapter les choix thérapeutiques initiaux aux résultats de la culture et de la CMI. Les tableaux 1 et 2 résument les choix thérapeutiques en fonction des situations.

a-1 Antibiothérapie de première intention (Examen direct négatif) :

- Sans argument en faveur d'une listériose

Céfotaxime : 300 mg/kg/j ou bien **Ceftriaxone** : 100 mg/kg/j

* si enfant < 3 mois :

Céfotaxime (200 mg/kg/j) ou **Ceftriaxone** : (75 mg/kg/j + **Gentamicine** 5 mg/kg/j)

- Avec arguments en faveur d'une listériose : trithérapie

Céfotaxime : 300 mg/kg/j, ou bien **Ceftriaxone** : (100 mg/kg/j)

+ **Amoxicilline** : (200 mg/kg/j) + **Gentamicine** : (3-5 mg/kg/j)

a-2- Antibiothérapie de première intention (Examen direct positif) :

Suspicion de pneumocoque (Cocci à Gram +)

Céfotaxime : 300 mg/kg/j Ou bien **Ceftriaxone** : 100 mg/kg/j

Suspicion de méningocoque (Cocci à Gram négatif) :

Céfotaxime : 200 mg/kg/j Ou bien **Ceftriaxone** : 75 mg/kg/j

Suspicion de listériose (Bacille à Gram positif) : **Bithérapie**

Amoxicilline : 200 mg/kg/j + **Gentamicine** : 3-5 mg/kg/j

Suspicion d'*Haemophilus influenzae* (Bacille à Gram négatif : BGN) :

Céfotaxime : 200 mg/kg/j, Ou bien **Ceftriaxone** : 75 mg/kg/j

Suspicion d'E.coli(BGN): **Bitherapie**

(Céfotaxime : 200 mg/kg/j ou Ceftriaxone : 75 mg/kg/j)

+ Gentamicine 3-5 mg/kg/j

Suspicion d'E.coli(BGN): **Bitherapie**

(Céfotaxime : 200 mg/kg/j ou Ceftriaxone : 75 mg/kg/j)

+ Gentamicine 3-5 mg/kg/j

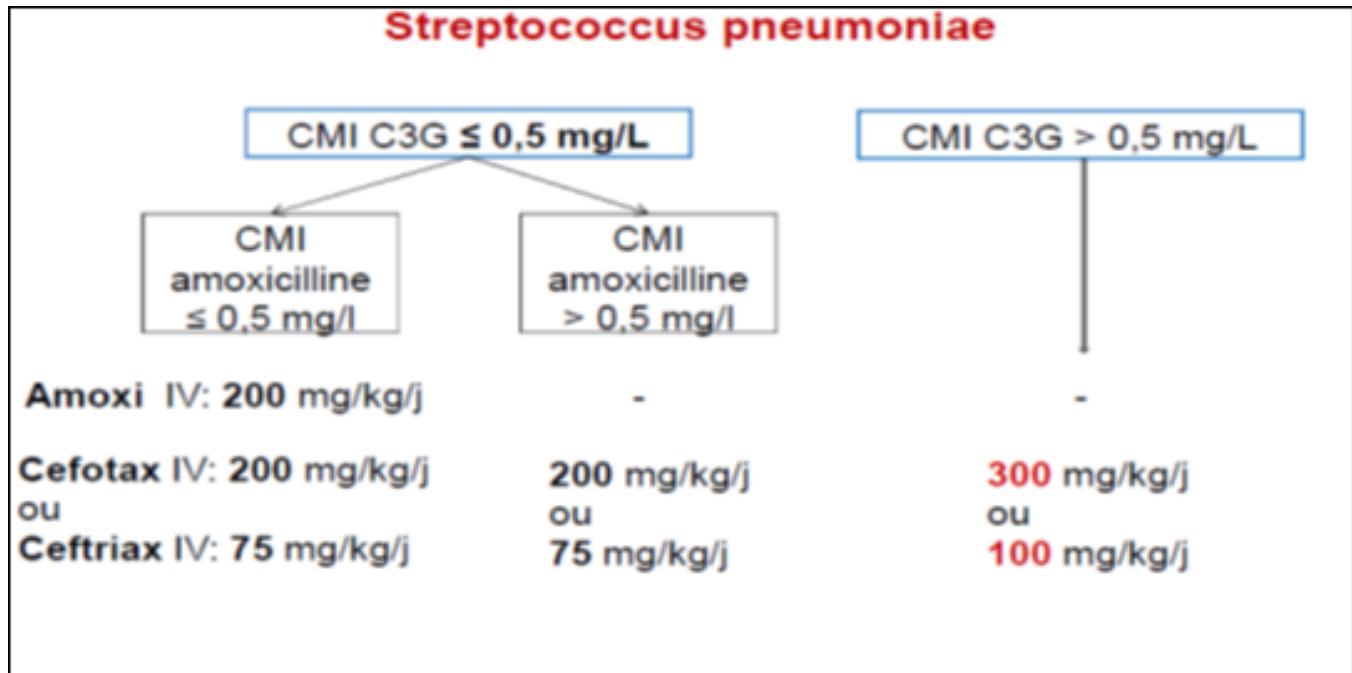
a-3 Antibiothérapie lorsque la porte d'entrée est connue :

Circonstances	Germes probables	Antibiotiques
Méningites otogènes :		
Otite aiguë	Pneumocoque, haemophilus	C3G
Otite chronique	Pneumocoque, entérobactéries staphylocoque	C3G+Fosfomycine
Otite cholestéatomateuse	Proteus, Pseudomonas	Ceftazidime+
	Anaérobies,BGN	Metronidazole
Méningite post-traumatique		
précoce	Staphylocoque + pneumocoque	C3G + Fosfomycine
Tardive	Pneumocoque, bacille à gram négatif	C3G
Méningite post-opératoire		
Facteurs favorisant l'infection à listeria	Staphylocoque, bacille à gram négatif	C3G+fosfomycine
	Listeria	Amoxicilline+ gentamicine ou amoxicilline + cotrimoxazole

C3G : céfotaxime ou ceftriaxone

a-4 Antibiothérapie après documentation bactériologique

- *Streptococcus pneumoniae*: voir tableau



Durée du traitement : **10 à 14j** : plutôt 10j si évolution favorable à H48 et si CMI C3G < ou = à 0,5mg /l

- Autres bactéries

Bactéries, sensibilité	Antibiothérapie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> CMI amoxicilline<0,1mg/l	De préférence Amoxicilline 200mg/kg/j ou maintien C3G en diminuant la dose de céfotaxime à 200mg/kg/j, de ceftriaxone à 75 mg/kg/j si CMI C3G < 0,5mg/l
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Cefotaxime 300mg/kg/j (ou 200 mg/kg/j si CMI C3G <0,5 mg/l) ceftriaxone à 75 mg/kg/j (ou 75mg/kg/j si CMI C3G < 0,5mg/l)

<i>Neisseria meningitidis</i> CMI amoxicilline < 0,1mg/l	Amoxicilline 200mg/kg/j ou maintien de C3G céfotaxime à 200mg/kg/j, de ceftriaxone à 75 mg/kg/j
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime à 200mg/kg/j ou ceftriaxone à 75 mg/kg/j
<i>Haemophilus Influenzae</i>	Céfotaxime à 200mg/kg/j, ceftriaxone à 75 mg/kg/l
<i>Str.agalactiae</i> (streptocoque B)	Amoxicilline 200 mg/kg/j
<i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime 200mg/kg/j, ou ceftriaxone 75 mg/kg/j + gentamicine 3-5 mg/kg/j
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline 200mg/kg/j + Gentamicine 3-5 mg/kg/j Association de 7 jours

a-5 Antibiothérapie en cas d'allergie grave aux β-lactamines

uniquement : œdème de quincke, choc anaphylactique

- pneumocoque : association vancomycine en perfusion continue et (fosfomycine ou rifampicine)
- Méningocoque : levofloxacine
- listériose : triméthoprime-sulfaméthoxazole
- *haemophilus* ou enterobactérie : levofloxacine

a -6 Modalités d'administration des antibiotiques

Céfotaxime : soit en 4 perfusions par jour (soit en continu avec une dose de charge de 50mg/kg sur 1h)

Ceftriaxone : en 1 à 2 perfusions par jour

Amoxicilline : soit en 4 perfusions par jour soit en continu

Gentamicine : en 1 perfusion unique journalière

a-7- Durée du traitement :

La durée du traitement est variable selon **le germe** (avec confirmation bactériologique)

- Pour le méningocoque : **7 à 10** jours sans faire de PL de contrôle à j10.
- Pour le pneumocoque : **15 jours** avec PL de contrôle en fin de traitement.
- Pour *haemophilus influenzae* : **15 jours** avec PL de contrôle en fin de traitement.
- Pour listeria : **3-4** semaines avec PL de contrôle en fin de traitement.

2-TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

- L'hospitalisation en unités de soins intensifs s'impose devant des troubles de la conscience ou leur aggravation, un état de mal convulsif, des troubles respiratoires (pauses, irrégularité...), de troubles cardio-circulatoires.
- Traitement des crises convulsives et prévention des récidives.
- Remplissage vasculaire si besoin. Correction des troubles hydro-électrolytiques.
- Equilibration d'un diabète

3- CORTICOThÉRAPIE

La dexaméthasone (DXM) est le traitement adjuvant des méningites bactériennes, permettant de **réduire l'inflammation des espaces sous-arachnoïdiens et de l'œdème vasogénique** induits par la méningite et dont les effets sont délétères. Cette action s'exprime si la dexaméthasone est administrée avant l'antibiotique.

- La corticothérapie est indiquée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la 1^{ère} injection d'antibiotique l'antibiothérapie en cas :
 - de méningite purulente avec troubles de la conscience et signes d'HTIC même si l'examen direct est négatif
 - chez l'adulte en cas de méningite à pneumocoque,
 - chez l'enfant et le nourrisson de 3 mois à 12 mois en cas de méningite à pneumocoque ou à *H. influenzae*.
 - La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 10 mg et (chez l'enfant de 0,15 mg/kg) ; cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours.
 - Si DXM non initié avant, peut être initié jusqu'à 12heures

4- TRAITEMENT PRÉVENTIF :

a- Pour le méningocoque :

- déclaration obligatoire.
- Isolement du malade
- Eviction scolaire

- Pour l'entourage :
 - o surveillance médicale
 - o chimioprophylaxie des sujets contacts:
- spiramycine durant 5 jours : 50 mg/kg/j enfant et 6 Millions/j adulte ,
- ou rifampicine durant 2 jours : 5 mg/kg/j enfant < 1 mois, .10 mg/kg/j enfant de 1 mois à 12 ans et 20mg.kg.j chez l'adulte.
- Ceftriaxone : 250 mg en IM en dose unique
- Ciprofloxacine : 500 mg en dose unique
 - o Vaccination s'il s'agit d'un méningocoque A ou C ,dans un délai de 10 jours en complément de la prophylaxie aux contacts qui se trouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du cas index
 - o-Vaccination anti-méningocoque des sujets ayant un déficit en complément ou une asplénie.
- b- Pour le pneumocoque :** Le traitement efficace des infections ORL à pneumocoque contribue à la prévention des méningites à cette bactérie.
Pas d'antibio-prophylaxie indiquée pour les sujets contacts.
vaccination antipneumococcique pour les sujets à risque ou péni V : 30 à 50 000 U/kg/j.
- c- Pour l'*haemophilus influenzae* :**
 - Elle concerne les sujets contacts âgés de moins de 4 ans ; elle repose sur la Rifampicine : 20 mg/kg/j chez l'enfant durant 4 à 6 jours.
 - La vaccination est fortement recommandée. Celle-ci a fait la preuve de son efficacité en prévention primaire avec une quasi-disparition des cas d'infections invasives à *H. influenzae* chez les enfants vaccinés

5- DANS TOUS LES CAS :

- Déclarer la maladie.
- Traiter un foyer infectieux chronique.
- Cure neurochirurgicale d'une brèche ostéo-méningée.

LES MÉNINGITES TUBERCULEUSES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir une méningite tuberculeuse
- 2- Distinguer la méningite tuberculeuse post-primaire de la méningite tuberculeuse secondaire au plan physiologique.
- 3- Distinguer la méningite post-primaire de la méningite tuberculeuse secondaire au plan anatomo-pathologique.
- 4- Rattacher les signes cliniques de la méningite tuberculeuse aux atteintes anatomiques.
- 5- Décrire les différents modes de début de la méningite tuberculeuse de l'adulte.
- 6- Réunir les arguments cliniques et paracliniques en faveur de la méningite tuberculeuse de l'adulte.
- 7- Décrire les images scanographiques cérébrales au cours de la méningite tuberculeuse.
- 8- Exposer les modalités évolutives de la méningite tuberculeuse.
- 9- Établir le pronostic d'une méningite tuberculeuse à partir des données cliniques et paracliniques.
- 10- Reconnaître les formes symptomatiques de la méningite tuberculeuse.
- 11- Décrire les particularités de la méningite tuberculeuse selon le terrain.
- 12- Discuter les diagnostics étiologiques à évoquer devant une méningite à liquide clair avec ou sans hypoglycorrachie.
- 13- Prescrire un traitement antituberculeux à un malade présentant une méningite tuberculeuse.
- 14- Poser l'indication de la corticothérapie au cours de la méningite tuberculeuse.
- 15- Poser l'indication d'un geste neurochirurgical au cours de la méningite tuberculeuse.
- 16- Citer les mesures à prendre pour le traitement préventif de la méningite tuberculeuse.

Activités d'apprentissage

- * Maladies infectieuses et parasitaires.
Bastin R. Pathologie médicale – Flammarion éd.
- * Éléments de pathologie infectieuse
Kembaum S. Simep éd.

Activités complémentaires

Pratiquer :

- Une PL
- Un fond d'œil
- Lire les signes TDM cérébral d'une méningite tuberculeuse.

A- DEFINITION :

La méningite tuberculeuse est due à la localisation du bacille tuberculeux (BK) ou bacille de Koch au niveau des méningites. Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire. Elle est caractérisée par :

1- SON MODE DE SURVENUE :

- Fréquemment au décours d'une primo-infection tuberculeuse chez l'enfant (méningite post-primaire).
- Ou secondaire à un foyer tuberculeux (pulmonaire, ostéo-articulaire ou génito-urinaire) chez l'adulte.

2- SA FRÉQUENCE :

élevée chez l'enfant, mais on observe actuellement une recrudescence de la méningite tuberculeuse à l'âge adulte.

3- SON DIAGNOSTIC

souvent difficile en raison d'un polymorphisme clinique important.

4-SON PRONOSTIQUE bien que transformé par les antituberculeux, continue d'être fâcheux en raison d'un diagnostic tardif. C'est dire l'importance d'un diagnostic précoce reposant sur la ponction lombaire au moindre doute et d'un traitement précoce prolongé.

Le meilleur traitement est préventif.

B- PHYSIOPATHOLOGIE :

L'infection tuberculeuse est particulière par :

- La longueur du temps de division du BK;
- L'immunité à médiation cellulaire;
- La persistance bacillaire prolongée après la primo-infection.

1- IL EXISTE 2 FORMES PRINCIPALES DE MÉNINGITE TUBERCULEUSE :

- La méningite post primaire : contemporaine de la primo-infection tuberculeuse, elle touche surtout l'enfant et l'adolescent, avec diffusion hématogène à partir du complexe primaire.
- La méningite secondaire : elle se produit longtemps après la primo-infection et touche surtout l'adulte. On distingue :
 - La méningite associée à une autre localisation tuberculeuse (pulmonaire, osseuse...).
 - La méningite tuberculeuse isolée et tardive.
 - La méningite associée à une miliaire généralisée (forme grave de dissémination hématogène du BK).

2- LES FACTEURS FAVORISANT LA DISSÉMINATION HÉMATOGÈNE SONT :

- Le jeune âge. Le mauvais état nutritionnel.
- Les infections intercurrentes. L'immunodépression cellulaire : corticothérapie, SIDA.

C- DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

1- LA MÉNINGITE POST-PRIMAIRE DE L'ENFANT :

Elle est caractérisée par des lésions diffuses, qui prédominent en fait à la base du cerveau (méningite basilaire), comportant une inflammation exsudative intéressant :

- La leptoméninge (pie-mère en particulier)
 - Les nerfs crâniens
 - Les vaisseaux à destination cérébrale où elle provoque une endartérite oblitérante.
- En l'absence de traitement, ou lors d'un traitement trop tardif, les lésions cérébro-méningées peuvent être à l'origine de complications souvent irréversibles.
- Engainement des troncs nerveux;
 - Blocage de la circulation du LCR par symphyse au niveau de la base entraînant une hydrocéphalie.
 - Arachnoïdite spinale à l'origine soit d'un blocage du LCR soit plus rarement de lésions vasculaires médullaires.
 - Endartérite oblitérante parfois responsable d'infarctus cérébraux.

2- LA MÉNINGITE SECONDAIRE :

La méningite secondaire est caractérisée par des lésions méningées localisées le plus souvent au niveau de la convexité cérébrale responsables de manifestations neurologiques focales.

D- ÉTUDE CLINIQUE :

1- LES SIGNES DE DÉBUT :

Le début clinique est très variable pouvant être méningé, neuropsychiatrique, fébrile, révélé par un syndrome abdominal ou découvert lors d'une ponction lombaire à titre systématique.

a-Début méningé : Il est le plus fréquent : 30-40 % des cas.

=>*Signes généraux* :

Fièvre : d'abord discrète et intermittente, puis dépassant 38 °C et s'avérant permanente.

Altération de l'état général : anorexie amaigrissement, asthénie.

=>*Signes fonctionnels* :

***Le trépied méningé :**

- Céphalée, quasi constante diffuse ou localisée intense ou discrète, souvent accompagnée de photophobie, parfois de douleur abdominale.
- Vomissements : faciles, «en jet», déclenchés par le changement de position de la tête.
- Constipation inconstante.

***Autres signes :**

- Troubles psychiques : apathie, irritabilité, insomnie nocturne et accès de somnolence diurne.
- Troubles neurologiques : rétention d'urines, strabisme et diplopie fugaces, hémiparésie, aphasicie de courte durée.

=>*Signes physiques* :

- Signes basilaires : irrégularité du pouls, de la respiration, strabisme, ptosis, inégalité pupillaire.
- Signes méningés :
 - Raideur méningée, raideur de la nuque, signe de Kernig;
 - Hyperesthésie cutanée diffuse;
 - Troubles vasomoteurs : raie méningée, bouffées de rougeur et de pâleur de la face.
- Signes focaux à type de parésie faciale.

b- Début neuropsychiatrique :

Le début peut être marqué par des troubles neurologiques ou psychiques, susceptibles d'être isolés pendant des semaines ou même des mois.

b-1-Troubles neurologiques :

=>**Formes pseudotumorales ou simulant un abcès du cerveau :**

- Fièvre
- Signes de localisation
 - Épilepsie focale. Syndrome déficitaire : monoplégie crurale ou brachiale.
 - Syndrome d'hypertension intracrânienne : céphalée, vomissements, stase papillaire.

=>**Formes pseudovasculaires :**

Elles simulent un tableau de ramollissement cérébral : déficit moteur, sensitif, aphasicie d'apparition brutale dont la survenue en climat fébrile doit faire évoquer la tuberculose au même titre que l'endocardite bactérienne.

=>**Formes médullaires :**

Elles réalisent une paraplégie ou une tétraplégie :

- Soit progressive faisant rechercher une compression médullaire;
- Soit brutale par lésion vasculaire évoquant une myélite aiguë transverse.

=> **Formes nevraxiques disséminées :** méningo-encéphalite tuberculeuse.

Elles associent :

- Un syndrome méningé;
- Des troubles de la conscience;
- Des troubles neurologiques divers : convulsions, syndromes déficitaires;
- Une fièvre.

b-2-Formes psychiatriques :

Il peut s'agir de confusion ou manifestations psychiatriques diverses : délire, accès maniaque, dépression, démence dans un contexte fébrile chez un sujet sans antécédents psychiatriques.

=>**Autres modes de début :**

- * Formes fébriles pures :
Elles sont particulièrement révélatrices chez le vieillard et l'éthylique.
- * Formes révélées par un syndrome abdominal douloureux simulant une urgence abdominale.
- * Formes découvertes lors d'une PL systématique au cours d'une miliaire tuberculeuse pulmonaire.

2-LES ARGUMENTS DU DIAGNOSTIC :

Le diagnostic repose sur les antécédents, les données de l'examen clinique et des données paracliniques.

a- Les antécédents :

=>La tuberculose :

- Tuberculose primaire : une primo-infection récente est trouvée notamment lorsque le sujet est jeune.
- Tuberculose viscérale : parfois ancienne, considérée comme guérie : pleuro-pulmonaire, génito-urinaire, ostéo-articulaire... etc.
- Dans tous les cas, il faut préciser :
 - La date et les résultats des examens radiologiques ayant pu être pratiqués, ainsi que des éventuelles réactions cutanées à la tuberculine;
 - Le contact possible avec un tuberculeux avéré;
 - L'absence habituelle de vaccination par le BCG.

=>La phase prodromique :

Inconstante, elle précède de 2 à 3 semaines la méningite. Elle comporte :

- Une altération de l'état général, une céphalée tenace;
- Des troubles de caractère, des syndromes neurologiques fugaces.

Il est de préciser l'éventualité d'un facteur déclenchant : corticothérapie, grossesse, surmenage.

b- L'examen clinique :

=>Signes de tuberculose méningée :

Dans les formes à début méningé.

En faveur de la tuberculose :

- L'altération de l'état général;
- La présence de signes neurologiques ou psychiatriques;
- Dans les formes à début neuropsychiatrice, il faut accorder de la valeur à la présence habituelle :
 - D'une fièvre, d'une altération de l'état général;
 - D'un syndrome méningé, même discret.

=>Foyer tuberculeux extraméningé :

L'examen peut également trouver un foyer tuberculeux resté méconnu jusque là.

C'est dire la nécessité de l'examen clinique : pleuropulmonaire; génito-urinaire (avec palpation des épididymes, toucher pelvien) ostéo-articulaire.

Il n'est pas exceptionnel de trouver une hépatomégalie et/ou une splénomégalie en relation avec une dissémination miliare au niveau de ces organes.

c- Les données paracliniques :

=>L'examen du LCR :

La PL représente la clé du diagnostic. Elle est pratiquée, si possible, après un fond d'œil. Elle montre :

- Un liquide clair modérément hypertendu;
- Avec hypercytose comprise généralement entre 100 et 400 éléments/mm³, à nette prédominance lymphocytaire.
- Une hyperalbuminorrhachie, et une hypoglycorrachie de grande valeur diagnostique – parfois, la présence du BK à l'examen direct. Certes le BK est plus souvent isolé à la culture sur milieu de Lowenstein. La présence du BK affirme le diagnostic, son absence ne l'élimine pas.

=>Autres examens :

- IDR à la tuberculine : elle est en règle positive. Sa négativité n'exclut pas le diagnostic.
- Signes de dissémination;
- La radio du thorax : est souvent normale, parfois elle montre des images de tuberculose pulmonaire commune ou une image de miliaire.
- Le fond d'œil : il montre rarement les tubercules choroïdiens de Bouchut, témoins de la dissémination tuberculeuse. Il peut montrer par ailleurs un œdème papillaire.
- Le scanner cérébral est systématique.

Il montre des images hautement évocatrices :

- Une dilatation ventriculaire : des lésions ischémiques
- Une arachnoïdite (épaississement des espaces arachnoïdiens de la base)
- Des tuberculomes cérébraux : présence d'un foyer tuberculeux latent.

Il peut s'agir d'une localisation pulmonaire à rechercher par une radio systématique, ou extra pulmonaire à rechercher par des investigations spécialisées au moindre doute (recherche de BK dans les urines, urographie intraveineuse, ponction-biopsie hépatique... etc.).

- Ionogramme sanguin : il montre fréquemment une hyponatrémie en rapport avec une sécrétion inappropriée d'ADH.

3- ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

a -Critères de surveillance :

- Clinique : état général, courbes de poids et de la température, signes neurologiques, F.O.
- Paraclinique : constituants du LCR, scanner cérébral.
- Surveillance des effets indésirables des antituberculeux utilisés.

b- Évolution immédiate :

=>Défavorable :

Si le malade est vu tardivement, l'évolution peut se faire soit vers :

- Une mort rapide dans un tableau de coma avec troubles bulbaires.
- Un coma prolongé : la mort est évitée au prix de séquelle, et d'une vie végétative.

=>Favorable :

Amélioration d'abord clinique :

- Les signes cliniques disparaissent en quelques jours, l'appétit revient.
- Le sommeil est retrouvé, la température se normalise, amélioration du LCR, la glycorachie augmente, les protides et la cytologie se normalisent lentement (vers le 3ème ou le 4ème mois).

c- Évolution secondaire :

=>Souvent l'évolution favorable se confirme :

Les critères de guérison après plusieurs mois de traitement sont :

- cliniques : disparition des signes cliniques;
- paracliniques : LCR normal, fond d'œil normal;
- régression manifeste voire disparition totale de signes scanographiques.

=>Ailleurs des complications sont possibles dans les formes vues tardivement :

- Reprise évolutive : elle doit faire rechercher une résistance du BK ou un traitement mal conduit;
- Un blocage à l'écoulement du LCR à l'origine d'une hydrocéphalie et d'une hypertension intracrânienne;
- Convulsions. Déficit moteur, paralysie oculomotrice.

=>Séquelles :

- Régression intellectuelle;
- Troubles du comportement;
- Épilepsie, cécité, surdité, diabète insipide, obésité.

E- PRONOSTIC :

Le pronostic est fonction du :

- Terrain : la mortalité s'accroît avec l'âge et les tares associées;
- De la gravité du tableau initial : sont considérés comme mauvais pronostic;
- Trouble de la conscience;
- Signes neurologiques;
- Miliaire pulmonaire;
- Péricardite tuberculeuse;
- Du retard de la mise en route du traitement;
- Une faible réaction cellulaire inférieure à 100 éléments/mm³ est de mauvais pronostic.

F- FORMES CLINIQUES :

1- FORMES ASYMPTOMATIQUES :

a- Formes comateuses :

Le diagnostic repose sur la PL systématique devant tout coma fébrile. Le pronostic est réservé.

b-Formes pseudo-septicémiques :

Fièvre oscillante. Prédominance des signes généraux, alors que les signes méningés passent au second plan.

c-Formes à LCR hémorragique :

Elles sont rares, elles imposent d'ensemencer tout LCR hémorragique sur milieu de Lowenstein.

2- FORMES SELON LE TERRAIN :

a- Forme de l'enfant :

La méningite tuberculeuse basilaire est la plus fréquente, mais les formes cliniques sont aussi variées que chez l'adulte. Il s'agit d'une méningite post-primaire, et 2 éventualités sont possibles :

- Parfois, la primo-infection tuberculeuse est connue, datant de 3 à 5 mois en moyenne, moins d'un an en règle. Le diagnostic de méningite tuberculeuse doit être évoqué systématiquement devant le syndrome méningé et les signes basiliars. Il sera confirmé par la PL.
- Bien souvent la primo-infection est ignorée.

Le diagnostic de tuberculose ne peut manquer d'être envisagé à cet âge devant les signes cliniques (fièvre, altération de l'état général... etc.). Il sera étayé par la découverte éventuelle d'un contaminateur trouvé dans la famille ou plus difficilement dans l'entourage scolaire, la réaction cutanée à la tuberculine et la radio du thorax. Le risque est alors de porter seulement le diagnostic de primo-infection, et de méconnaître la signification de la céphalée, des vomissements, des signes neurologiques éventuels.

b- Forme du nourrisson :

La méningite tuberculeuse du nourrisson est contemporaine de la primo-infection. Le diagnostic est difficile.

- Début : il peut être évocateur, devant un syndrome infectieux et des signes neurologiques (coma, convulsion, strabisme) imposant la PL.

Le plus souvent, le début est trompeur réalisant un tableau de gastro-entérite fébrile.

- L'examen clinique est d'interprétation difficile. La raideur de la nuque est souvent remplacée par :

- Une nuque molle, un bombement de la fontanelle, un cri faible.
 - Une fixité intermittente du regard puis son plafonnement (signe tardif).
- En faveur de la tuberculose : contagion familial, complexe ganglionnaire ou miliaire radiologique.
 - Positivité des réactions tuberculiniques :
 - La PL pose le diagnostic;
 - Le pronostic est grave du fait de la gravité du terrain et de la contamination pouvant être massive. La maladie peut être grevée de séquelles : hydrocéphalie, surdité, surdi-mutité.

G-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DEVANT UN LCR CLAIR:

A- SI LA GLYCORACHIE EST NORMALE :

- Une méningite tuberculeuse au début;
- Une méningite virale.

Le tableau clinique est moins sévère (pas de signes de localisation, pas de troubles de la conscience). La lymphocytose est généralement plus élevée. L'albuminorrhachie est moins marquée.

- Lepto-spirose;
- Réaction méningée à un abcès du cerveau ou à une thrombophlébite cérébrale.

Le scanner posera le diagnostic.

B- SI LA GLYCORACHIE EST ABAISSÉE :

1-Méningite purulente décapitée par les antibiotiques :

Le liquide est stérile. Il existe cependant des polynucléaires altérés et la formule est mixte.

2- Méningite mycosique à cryptococcus néoformants :

Elle s'observe chez l'immunodéprimé, au cours du SIDA en particulier.

La formule est mixte ou lymphocytaire. Le champignon est mis en évidence par coloration à l'encre de Chine et par culture sur milieu de Sabouraud.

3-Listériose méningée :

Elle s'accompagne d'une encéphalite du tronc (atteinte des dernières paires crâniennes). Le LCR est franchement lymphocytaire avec présence de cellules monocytoïdes. Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence du germe dans le sang et le LCR sachant que la poussée est très lente.

4-La méningite carcinomateuse.

H- TRAITEMENT :

H-1-CURATIF :

A-Traitement antituberculeux:

Il est le même, quel que soit le tableau clinique. Il doit assurer une stérilisation bactériologique des lésions, c'est-à-dire assurer une bonne diffusion méningée et éviter la survenue de résistance.

1-Les médicaments :

- | | |
|---|-------------------------|
| a- Isoniazide : INH (Rimifon) | Posologie = 3-5 mg/kg/j |
| Il faut faire un test d'acétylation afin d'ajuster la dose. | |
| b- Rifampicine : Rifadine | Posologie = 10 mg/kg/j |
| c- Pyrazinamide : piazoline | Posologie = 30 mg/kg/j |
| d- Ethambutol : myambutol | Posologie = 20 mg/kg/j |

2- Surveillance du traitement :

- Bilan hépatique au début du traitement puis une fois par mois (hépatotoxicité de l'association INH+Rifadine).
- Uricémie (hyperuricémie secondaire à l'usage du Pyrazinamide).
- Examen ophtalmologique (possibilité de névrite optique sous Ethambutol).

3- Conduite du traitement :

- Traitement quadruple pendant les 2 premiers mois.
- Puis traitement double (INH+Rifadine) quotidien durant 12 à 18 mois.

B-Traitement corticoïde:

- Indiqué en cas d'œdème;
- Dans les formes graves avec importants troubles neurovégétatifs.

C-Traitement symptomatique:

- Apport calorique suffisant;
- Maintien de l'équilibre hydroélectrolytique correct;
- Transfert en réanimation dans les formes comateuses ou avec troubles neurovégétatifs;
- Anti convulsivants en cas de crise comitiale.

D-Traitement neurochirurgical:

Les indications sont rares :

- Déivation du LCR en cas d'hydrocéphalie (par la pose d'une valve);
- Dégagement du chiasma et du nerf optique en cas d'atrophie optique menaçante.

H-2-PRÉVENTIF :

Il repose sur :

- La vaccination par le BCG, généralisée et contrôlée;
- Le dépistage et le traitement systématique de toute primo-infection tuberculeuse ou localisation viscérale d'une tuberculose susceptible d'ensemencer les méninges.
- L'amélioration des conditions socioéconomiques et d'hygiène.

LES MÉNINGITES LYMPHOCYTAIRES AIGUËS BÉNIGNES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir et de décrire le tableau clinique d'une méningite lymphocytaire aiguë bénigne (MLAB).
- 2- Décrire les données cytologiques, chimiques et microbiologiques d'une MLAB.
- 3- Décrire les étiologies des méningites à liquide clair avec hypoglycorrachie.
- 4- Décrire les étiologies des méningites à liquide clair avec glycorachie normale.
- 5- Énumérer les étiologies des MLAB.
- 6- Réunir les arguments cliniques et paracliniques en faveur de chacune des étiologies des MLAB.

Niveau prérequis :

- 1- Cours de virologie
- 2- Cours de bactériologie
- 3- Cours de parasitologie
- 4- Cours de neurologie : le syndrome méningé.

Activités d'apprentissage

- 1- Le document de base
- 2- Maladies infectieuses et parasitaires
R.Bastin. Pathologie Médicale. Flammarion édition
- 3- Méningites infectieuses à liquide clair
Violaine Noël et al; La revue du Praticien 1996, 46, 1665.
- 4- Méningites à liquide clair
M.Clanet et al. EMC Neurologic 1981.

Activités complémentaires

- 1- Apprendre à pratiquer une ponction lombaire
- 2- Pratiquer un fond d'œil.

Les méningites lymphocytaires aiguës bénignes correspondent à des méningites à liquide clair à prédominance lymphocytaire, une glycorachie normale et une évolution spontanément favorable.

A- DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic repose sur les données de l'examen clinique et du liquide céphalorachidien.

I- ÉTUDE CLINIQUE :

Le début est brutal marqué par :

1- Un syndrome méningé :

- Céphalée, vomissements
- Raideur de la nuque, signe de Kernig et de Brudzinski

2- Un syndrome infectieux :

- Fièvre élevée
- Parfois frissons

3- Autres symptômes possibles :

- Éruption cutanée, arthralgies, myalgies
- Ces symptômes correspondent en fait à une origine virale.

4- Fait important, il n'existe pas de signes de localisations neurologiques ni troubles de conscience.

L'état général est conservé malgré le syndrome infectieux pouvant être sévère.

5- Les données de la ponction lombaire :

- Aspect : liquide clair hypertendu;
- Cytologie : réaction cellulaire variable : 50 à plusieurs centaines d'éléments à prédominance lymphocytaire.
- La chimie :
 - Albuminorrhachie : modérément élevée
 - Glycorrhachie normale (à interpréter en fonction de la glycémie)
- La bactériologie : absence de germes à l'examen direct et à la culture.

B-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il s'agit de discuter les méningites à liquide clair à prédominance lymphocytaire.
La discussion diagnostique portera sur la nature de la glycorrhachie.

I- MÉNINGITES A LIQUIDE CLAIR LYMPHOCYTAIRE AVEC HYPOGLYCORRACHIE :

1-La méningite tuberculeuse :

- Le tableau clinique est progressif avec signes d'imprégnation tuberculeuse : fièvre progressive, asthénie, anorexie, sueurs nocturnes, amaigrissement.
- Il faut chercher la notion de contagion tuberculeux dans l'entourage.
- L'atteinte basilaire est possible :
 - Irrégularité du pouls, de la respiration, de la TA et irrégularité pupillaire;
 - Bouffées vasomotrices.
 - Globe vésical;
 - Parésie faciale;
 - Strabisme récent.
- L'atteinte des nerfs de la base du crâne est fréquente notamment l'atteinte de la IIIème paire.
- La radiographie du thorax peut mettre en évidence une tuberculose évolutive ou une miliaire.
- L'intradermoréaction à la tuberculine est positive, voire phlycténulaire.
- La mise en évidence du BK dans le LCR confirme le diagnostic.
- Au fond d'œil : il est possible de mettre en évidence des tubercules dits de Bouchut (pathognomonique).
- Les données de la tomodensitométrie peut montrer une dilatation ventriculaire, parfois des lésions ischémiques ou des tuberculomes, un épaissement des espaces sous-arachnoïdiens de la base.
- Le traitement repose sur une association d'antituberculeux durant au moins 12 mois :
 - INH+Rifadine+Ethambutol+Piazoline : 2 mois.
 - INH+Rifadine : 10 mois.
- Le traitement corticoïde durant les 2 premiers mois améliore le pronostic.

2- La méningite listérienne :

Elle est particulière par :

- Son terrain : nouveau-né contaminé au cours de l'accouchement, ou chez un malade immunodéprimé, mais aussi chez un immunocompétent.
- La fréquence des formes méningo-encéphalitiques et de l'atteinte basilaire.
- La possibilité d'un liquide initialement clair avec formule lymphocytaire et hypoglycorrachie.
- La nécessité de garder les cultures au moins 8 jours, car le germe pousse lentement.
- Son pronostic grave en raison de la fréquence des séquelles : altération persistante du niveau de vigilance et paralysie des nerfs crâniens.
- Le traitement repose sur l'association ampicilline-gentamicine.

3- La méningite décapitée par les antibiotiques :

Le LCR est stérile et parfois clair, il pose un problème diagnostique avec une méningite virale.

En faveur de l'origine bactérienne, on tient :

- Une forte proportion de polynucléaires neutrophiles;
- Une baisse de la glycorrhachie appréciée par rapport à la glycémie.

Dans certains cas le doute persiste, le malade doit être traité comme s'il s'agissait d'une méningite purulente.

4- La méningite mycosique :

- à cryptocoque : notamment chez le sidéen, et marque un tournant décisif dans l'histoire naturelle de la maladie. Le champignon est mis en évidence dans le LCR par la coloration à l'encre de Chine et la culture en milieu de Sabouraud.
- Le traitement repose sur l'amphotéricine B parentéral relayé par le fluconazole.
- à candida, à aspergillus.

5- La méningite carcinomateuse ou leucosique :

Le diagnostic ne pose de problème que si le cancer ou l'hémopathie sont méconnus.

La réaction cellulaire passe facilement pour être lymphocytaire et des techniques appropriées sont nécessaires pour parvenir au diagnostic.

6- Les méningites parasitaires :

- L'accès palustre pernicieux peut donner une atteinte méningée, et il convient de l'évoquer au retour d'un pays d'endémie.
- La toxoplasmose cérébrale notamment chez les sujets infectés par le VIH, peut donner une réaction méningée.
- Autres causes rares : méningite amibienne, et les autres helminthes : filaire, anguillulose chez l'immunodéprimé.

II- MÉNINGITE A LIQUIDE CLAIR AVEC GLYCORACHIE NORMALE :

1- Réaction méningée à une infection bactérienne au contact des méninges :

- Il existe des signes d'hypertension intracrânienne et des signes de localisation.
- La réaction cellulaire est mixte.
- L'examen tomodensitométrique cérébral est un grand apport diagnostique pouvant montrer :
 - Un abcès du cerveau;
 - Une thrombophlébite cérébrale;
 - Un empyème sous dural;
 - Une localisation septique cérébrale d'une endocardite cérébrale;

2- Méningites bactériennes :

a- Méningite à pyogènes (purulentes) au début :

Ce n'est que dans les premières heures d'une méningite purulente que le liquide peut être clair avec une petite réaction cellulaire lymphocytaire. La PL refaite quelques heures plus tard va montrer un liquide trouble à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une hypoglycorachie.

b- Méningites bactériennes à germes intracellulaires :

Il s'agit de méningite d'origine bactérienne qui ne passe pas à la purulence. Les germes sont de type intracellulaire, la réaction cellulaire dans le LCR est de type lymphocytaire, la glycorachie est normale.

Il peut s'agir de :

- Fièvre typhoïde, rickettsioses, brucellose;
- Borelliose (maladie de Lyme), syphilis secondaire, leptospirose.

3- Méningites au cours des maladies de système :

Maladie de Behcet, lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose.

4- Bien à part les méningites d'origine virale non considérées comme lymphocytaire aiguë bénigne :

a- Méningite à herpès simplex virus :

Malgré une origine virale, il ne s'agit pas de méningite lymphocytaire aiguë bénigne, bien au contraire il peut s'agir d'une méningite pouvant être grave.

L'herpès virus de type 1 donne volontiers une méningo-encéphalite convulsive d'évolution rapidement défavorable en l'absence de traitement.

L'herpès virus de type 2 est à l'origine de méningite isolée parfois récidivante.

Les méningites herpétiques sont à liquide clair lymphocytaire avec une glycorachie le plus souvent normale, mais une hypoglycorachie est parfois possible.

Le traitement repose sur l'acyclovir (ZOVIRAX) par voie intraveineuse à la dose de 15mg/kg/j durant 2 à 3 semaines.

b- Méningite à cytomégalovirus :

Survient volontiers chez les sujets infectés par le VIH au stade d'immunodépression profonde. Il existe souvent une encéphalite, une ventriculite, une myélite.

Le traitement repose sur le Ganciclovir.

c- Virus varicelle-zona :

Rarement responsable de méningite isolée, le plus souvent la réaction méningée s'accompagne de signes neurologiques : méningo-encéphalite, ataxie cérébelleuse aiguë, myélite transverse, polyneuropathie.

d- Le VIH :

Peut-être responsable de méningite à liquide clair lymphocytaire avec glycorachie normale au stade de primo-infection et au stade d'immunodépression profonde réalisant un tableau d'encéphalite chronique.

C- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES MÉNINGITES LYMPHOCYTAIRES AIGUËS BÉNIGNES :

Il s'agit de méningite dont l'origine est essentiellement virale.

Le diagnostic virologique repose essentiellement sur élévation des anticorps dans le sang et dans le LCR à 2 prélèvements successifs.

1-LES ENTÉROVIRUS :

Sont responsables de 60 à 80 % des méningites lymphocytaires aiguës bénignes.

Recrudescence saisonnière : à la fin de l'été et au début de l'automne.

a -Virus coxsackies A ou B :

Il existe fréquemment une éruption cutanéo-muqueuse : à type d'énanthème buccal et rash rubéoliforme ou maculopapuleux. Il est possible de voir une réaction purpurique discrète.

L'atteinte musculaire sous forme de myalgies intenses se voit essentiellement dans la maladie de Bornholm.

b-ECHO virus (Enteric Cytopathic Human Orphan viruses) :

Pas de signes cliniques spécifiques. Des rashes cutanés et une orchite sont possibles.

c-Poliovirus :

La méningite à poliovirus devient exceptionnelle actuellement.

=>Virus ourlien : les oreillons :

La méningite ourlienne peut survenir jusqu'à 30 % des cas.

La tuméfaction parotidienne peut précéder ou survenir en même temps que la méningite.

=>Virus de la grippe, de la rougeole ou de la rubéole.

=>**Adénovirus** responsables d'infections respiratoires chez l'enfant pouvant se compliquer de méningites lymphocytaires.

=>Arbovirus.

=>Les virus des hépatites épidémiques (A, E).

=>Le virus d'Epstein Barr de la mononucléose infectieuse.

=>Bien à part :

a- La chorio-méningite lymphocytaire engendrée par le virus d'Amstrong qui est précédée d'un syndrome pseudogrippal.

b- La méningite multirécurrente bénigne de Mollaret :

Il s'agit de méningite lymphocytaire bénigne récidivante à des intervalles variables mensuel ou bimensuel pendant 3 à 5 années.

LA BRUCELLOSE / BRUCELLA

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Enumérer les modes de contamination de l'homme par Brucella et identifier les personnes à risque.
2. Décrire les bases physiopathologiques permettant de comprendre les signes cliniques et conditionnant le diagnostic bactériologique et le traitement de la brucellose.
3. Poser le diagnostic de brucellose dans toutes ses formes cliniques en se basant sur des arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques
4. Rechercher les complications pouvant émailler l'évolution de la brucellose
5. Prescrire le traitement curatif d'une brucellose aigue, focalisée et chronique
6. Citer les mesures de prophylaxie collectives et individuelles contre la brucellose

PRE-REQUIS

1. Cellule bactérienne.
2. Croissance et nutrition bactérienne.
3. Immunité anti-infectieuse.
4. Diagnostic au laboratoire des infections bactériennes.
5. Antibiotiques.

INTRODUCTION

La brucellose appelée encore fièvre de Malte ou fièvre ondulante est une anthropozoonose, due aux bactéries du genre *Brucella sp*. Ces bactéries intra-cellulaires facultatives ont un réservoir animal, constitué surtout d'animaux d'élevage.

La brucellose est endémique en Tunisie. Elle touche surtout le monde rural et pose un double problème sanitaire et économique. C'est aussi une maladie professionnelle à déclaration obligatoire.

La maladie humaine se présente sous trois formes cliniques : septicémique, focalisée et chronique. Devant ce polymorphisme clinique, il faut savoir l'évoquer afin de demander les examens complémentaires qui permettront d'affirmer le diagnostic.

Malgré le traitement antibiotique, cette affection demeure de pronostic réservé et nécessite un traitement prolongé. D'où l'intérêt du traitement préventif basé essentiellement sur la vaccination des animaux d'élevage et la pasteurisation du lait.

1- ÉTIOLOGIE

La brucellose est due aux bactéries du genre *Brucella sp*.

1.1. TAXONOMIE :

Le genre *Brucella sp* est divisé en dix espèces, elles mêmes séparées en biovars. La distinction entre espèces a un intérêt épidémiologique car il existe des réservoirs animaux de prédilection et un niveau de pathogénicité assez spécifique selon l'espèce ou le biovar (tableau I, annexe). *B. melitensis*, agent causal de la brucellose ovine et caprine, mais aussi bovine, est hautement répandu en Afrique du Nord.

1.2. CARACTÈRES BACTERIOLOGIQUES :

a. Caractères morphologiques :

Les *Brucella* sont de petits coccobacilles, à Gram négatif, immobiles, non capsulés, non sporulées.

b. Caractères culturaux :

Les *Brucella* sont des bactéries exigeantes. Leur croissance nécessite l'utilisation de milieux enrichis au sang. Certaines souches se développent mieux en atmosphère contenant 5 à 10 % de CO₂. Leur température de croissance optimale est 37 °C.

Elles ont une croissance lente. Leur isolement en primoculture nécessite classiquement des temps d'incubation prolongés, de deux à trois semaines en moyenne et parfois plus. L'utilisation de systèmes automatisés pour les hémocultures permet de réduire ce temps à moins de 5 jours dans 95% des cas.

Les colonies sont translucides, rondes à bords réguliers. La culture en milieu liquide présente un trouble léger.

c. Caractères métaboliques :

Les *Brucella* sont des bactéries aérobies strictes, catalase positive, oxydase habituellement positive et nitrate réductase positive. La plupart des souches isolées en pathologie humaine produisent une uréase d'action rapide et intense. L'ensemble des autres caractères métaboliques est négatif.

d. Caractères antigéniques :

• Antigènes de surface :

Le LPS est l'antigène majeur et immunodominant des suspensions utilisées pour le sérodiagnostic de la brucellose. Il est le support essentiel des réactions croisées entre *Brucella spp.* et *Yersinia enterocolitica* O :9, ou plus accessoirement *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* O :1, *Escherichia hermanii*, *Escherichia coli* O :157, et *Salmonella* O :30.

• Antigènes de paroi :

Le peptidoglycane contient une fraction immunisante (phénol-insoluble) associée à la protection, induisant une réaction d'hypersensibilité retardée. Cette fraction a été utilisée pour la fabrication de vaccins.

• Antigènes internes :

Le cytoplasme contient un constituant protéique (mélitine ou brucelline) utilisé dans le passé dans les tests cutanés pour l'étude de l'hypersensibilité retardée.

1.3. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES :

Les *Brucella* sont des bactéries sensibles à de très nombreux antibiotiques mais certains sont inutilisables du fait de la localisation intra-cellulaire de ces bactéries. Les résistances acquises sont exceptionnelles.

Les antibiotiques les plus actifs sont les aminosides, les tétracyclines, la rifampicine, et les fluoroquinolones. Seuls les aminosides, les tétracyclines et la rifampicine possèdent une activité bactéricide in vitro.

2. EPIDEMIOLOGIE :

2.1. CHAINE EPIDEMIOLOGIQUE :

La chaîne épidémiologique comprend 3 maillons : une bactérie transmissible, un sujet réceptif et un mode de transmission.

a- Bactérie :

Brucella a un réservoir animal constitué surtout des animaux d'élevage. Les animaux infectés essaient les bactéries dans l'environnement par les fèces, le lait ou les produits d'avortement.

Brucella résiste plusieurs mois (en moyenne 3 mois) dans les conditions naturelles de conservation (lait, fromages, fèces, sol, eau, mur des étables ou bergerie, ...). Elle est sensible à la chaleur en milieu liquide, d'où l'efficacité de la pasteurisation du lait ou d'une ébullition de courte durée.

b- Sujet réceptif

L'homme est un hôte accidentel. Il constitue une impasse épidémiologique pour *Brucella*. L'exposition professionnelle constitue un facteur de risque important et fait de la brucellose une maladie professionnelle à déclaration obligatoire. Les éleveurs, les fermiers, les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et le personnel du laboratoire de bactériologie sont professionnellement exposés à la maladie.

c- Mode de transmission chez l'homme :

L'homme se contamine directement au contact d'animaux infectés, par voie cutanée ou muqueuse (conjonctivale ou aérienne). Accidentellement, le personnel de laboratoire peut se contaminer lors de la manipulation de cultures ; ou les vétérinaires et les éleveurs lors de la manipulation des vaccins animaux par inoculation transcutanée (piqûre accidentelle) ou conjonctivale.

L'homme se contamine aussi indirectement par voie alimentaire, après ingestion de lait ou de produits laitiers crus et, plus rarement, de légumes frais contaminés.

2.2. MODE EPIDEMIOLOGIQUE :

La brucellose humaine n'existe qu'en fonction de la brucellose animale. Cette dernière a une répartition mondiale dont la prévalence peut varier considérablement d'un pays à l'autre et d'un réservoir animal à l'autre. Sa survenue chez l'homme dépend en grande partie du réservoir animal (bovins, moutons et chèvres).

B. melitensis, agent causal de la brucellose ovine et caprine mais aussi bovine, est endémique dans la majorité des pays du pourtour méditerranéen.

La maladie humaine est devenue rare dans les pays ayant instauré une politique d'éradication de la maladie chez les bovidés, notamment par la vaccination. Elle demeure endémique dans certains pays du bassin méditerranéen, y compris en

Tunisie où des épidémies sont parfois observées. Dans les pays nord-africains, les différents programmes de contrôle, basés sur la vaccination et/ou l'abattage des animaux infectés, restent insuffisants en l'absence d'approche régionale d'actualisation. La coordination du contrôle et de la surveillance étant essentielles pour lutter efficacement contre cette maladie animale transfrontalière.

3. ANATOMOPATHOLOGIE :

Les aspects anatomopathologiques de la brucellose sont variés et non spécifiques, particulièrement dans l'atteinte ostéoarticulaire. Les réactions tissulaires initiales sont caractérisées par une prolifération lymphohistiocytaire sans caractère spécifique (granulome brucellien de Bang). Ce granulome n'évolue pas vers la caséification. Les lésions suppurées et nécrotiques, fréquentes chez l'animal, sont exceptionnelles chez l'homme ce qui pose un diagnostic différentiel avec la tuberculose.

4. PHYSIOPATHOLOGIE :

4.1. FACTEURS DE VIRULENCE :

La caractéristique majeure de l'infection est que la bactérie se multiplie dans les cellules phagocytaires ou épithéliales. Il s'agit donc d'un pathogène intracellulaire facultatif. *Brucella* perturbe le fonctionnement cellulaire, de façon à rester à l'abri de la réponse de l'hôte. Elle produit un inhibiteur du *tumor necrosis factor alpha*, qui diminue la réponse immunitaire, et un inhibiteur de l'apoptose, lui permettant de se maintenir dans la cellule où elle se multiplie.

4.2. MECANISMES DE L'INFECTION :

La brucellose est une bactériémie d'origine lymphatique. Les germes pénètrent par voie cutanéo-muqueuse ou digestive puis gagnent, par voie lymphatique, le premier relais ganglionnaire.

Selon l'inoculum bactérien, la virulence de la souche et les capacités de défense de l'hôte, les brucelles sont très souvent éliminées par les macrophages ganglionnaires et la maladie est inapparente, ou résistent, se multiplient et disséminent dans tout l'organisme par voie lymphatique et sanguine. Ces germes sont phagocytés plus ou moins rapidement par les macrophages résidents des tissus (moelle osseuse, rate) et les cellules de Kupffer du foie. Leur destruction avec libération d'antigènes et d'endotoxines est responsable de phénomènes toxiques et immunitaires. Leur multiplication dans les vacuoles jusqu'à destruction cellulaire est à l'origine de localisations secondaires.

Ainsi, après une période d'incubation variable, de l'ordre d'une dizaine de jours, la brucellose se caractérise classiquement dans sa phase aiguë par une fièvre ondulante, correspondant aux décharges bactériémiques.

La maladie peut évoluer ensuite vers une phase sub-aiguë (brucellose localisée ou secondaire), avec possibilité de localisations secondaires (neuro-méningées, cardiaques, hépatospléniques, génitales, ...).

La phase chronique est une forme inflammatoire, en réponse à la persistance de *Brucella* dans certains sites de l'organisme.

5. IMMUNITE :

5.1. IMMUNITE HUMORALE :

L'immunité humorale n'a pas de rôle dans la protection de la primoinfection. Elle permet le sérodiagnostic de la maladie. Les IgM apparaissent dès le 10ème jour de la maladie, suivent une cinétique passant par un optimum, puis il y a décroissance jusqu'au 5-8e mois d'évolution. Les IgG apparaissent à la 2ème ou 3ème semaine, puis leur titre diminue jusqu'à disparition en cas de guérison, mais reste à un niveau élevé en cas d'infection persistante. Les IgA ont une cinétique semblable à celle des IgG.

5.2. IMMUNITE CELLULAIRE :

L'immunité cellulaire est essentielle pour la défense de l'organisme contre l'infection et la protection contre les réinfections. Les lymphocytes T renforcent l'activité bactéricide des macrophages et recrutent les monocytes qui détruisent les Brucella au sein d'un granulome spécifique caractéristique d'une bactérie intra-cellulaire (cellules épithélioïdes, cellules T et cellules géantes). Leur persistance intra-macrophagique entretient un état d'hypersensibilité retardée participant aux effets de la brucellose chronique. L'échappement à l'immunité spécifique explique la fréquence des rechutes.

6. CLINIQUE

La brucellose est une maladie systémique caractérisée par un grand polymorphisme clinique surtout au début avec un risque de complications graves dont la traduction clinique est polymorphe.

6.1. FORMES SEPTICEMIQUES :

a. **Forme commune :** brucellose aiguë ou fièvre sudoro-algique. Elle constitue l'aspect le plus habituel.

- **Période de début :**

Le début est souvent insidieux après une période d'incubation silencieuse de 15 jours en moyenne. Il est le plus souvent

marqué par une asthénie, des courbatures, un simple malaise amenant les malades à consulter à ce stade. Ces symptômes vont se préciser peu à peu à la phase d'état.

• **Période d'état :**

Elle associe **3 symptômes majeurs** :

• **la fièvre** : dont le profil décrit des ondes à l'acmé desquelles elle atteint 39°-40°C. La température se maintient pendant 10 à 15 jours puis la défervescence se fait par oscillations descendantes. Plusieurs ondes thermiques identiques peuvent se succéder, séparées par des périodes d'apyrexie d'une semaine environ. La fièvre peut aussi prendre un aspect rémittent, en plateau ou pseudo-palustre.

• **les sueurs** : sont fréquentes, profuses, à prédominance nocturne (odeur paille mouillée caractéristique). Elle s'accompagne de :

• **douleurs mobiles, fugaces**, musculaires, articulaires, névralgiques (myalgies, arthralgies, céphalées).

Les malades ne cessent pas leur activité. L'état général reste bon et l'amaigrissement est tardif.

L'examen physique généralement pauvre recherchera :

• une splénomégalie : fréquente, modérée

• une hépatomégalie : indolore, molle

• des râles bronchiques aux bases

• deux localisations viscérales évocatrices de la brucellose : l'orchi-épididymite unilatérale et la sacro-iliite

Devant ces éléments cliniques (fièvre, sueurs, syndrome algique avec à l'examen hépato-splénomégalie, adénopathies, atteinte testiculaire), on recherchera :

. la notion d'épidémie

. **la notion d'exposition (profession)**

. la notion de consommation de lait cru et produits laitiers frais

Le diagnostic de brucellose, évoqué sur la clinique, sera confirmé par les examens complémentaires.

• **Evolution** : En l'absence de traitement, la température persiste pendant plusieurs semaines avant de disparaître. L'asthénie avec sueurs peuvent persister. Des manifestations localisées peuvent apparaître.

Sous l'effet du traitement antibiotique : l'apyrexie est rapidement obtenue, et les signes d'accompagnement disparaissent en quelques jours. Une rechute à distance est toujours possible mais moins fréquente qu'au cours de l'évolution spontanée. Il n'existe pas d'argument objectif de la guérison définitive, le recul du temps de quelques années reste un critère valable.

a. Formes cliniques :

• **Des formes atténuées ou au maximum inapparentes** : la majorité des brucelloses aiguës s'expriment sur un mode mineur : formes écourtées ou limitées, formes pseudo-grippales, au maximum formes infra-cliniques.

• **Formes pseudo-typoïdiques** : réalise un tableau voisin de la fièvre typhoïde. L'attention doit être attirée par l'existence d'une orchi-épididymite ou d'une autre localisation.

• **Forme subaiguë polyviscérale maligne** : exceptionnelle, s'observe chez les sujets tarés, de pronostic grave. Le tableau clinique associe :

- o une endocardite ulcéro-mutilante aigue ou sub-aigue, à prédominance aortique
- o une myocardite

- o une atteinte rénale fréquente avec oligurie, protéinurie et hyperazotémie

- o une localisation pleuro-pulmonaire.

- o une localisation hépatique : hépatite nécrotique aigue

6.2. LOCALISATIONS VISCERALES = BRUCELLOSE FOCALISEE

Elles se manifestent, soit au cours de la phase aiguë, soit au décours d'une brucellose aiguë non diagnostiquée ou insuffisamment traitée. Elles peuvent aussi apparaître comme primitives et révéler ainsi la maladie. Isolées, elles posent un problème diagnostique.

N'importe quelle localisation peut être en cause cependant, les plus fréquentes sont :

• **Localisations ostéo-articulaires** : elles sont les plus fréquentes, réalisant souvent des ostéo-arthrites. L'imagerie est d'un grand apport dans les brucelloses ostéo-articulaires.

- **Spondylodiscite** : pouvant toucher tous les étages du rachis mais l'atteinte lombaire est la plus fréquente (70%).

Elle se manifeste par une douleur rachidienne et/ou de topographie radiculaire.

La radiographie du rachis (les signes apparaissent 3 à 4 semaines après le début) montre :

- une géode osseuse du corps vertébral mieux visible sur la TDM

- un pincement discal (aspect de pseudo-Pott)

La scintigraphie osseuse peut précocement révéler un foyer d'hyperfixation.

Les complications sont rares à type d'abcès, compressions médullaires et radiculaires, témoins d'une épидurite ou d'une arachnoïdite.

- **Sacro-iliite** : unilatérale ou bilatérale, d'incidence variable, très évocatrice (10-50%), se manifestant par une douleur locale avec parfois sciatique (sciatique fébrile de Roger). La radiographie montre un flou de l'interligne sacro-iliaque avec élargissement et condensation des berges iliaques.

- Arthrite de la hanche (pseudo-coxalgie méditerranéenne) : elle entraîne une douleur, une boiterie et une limitation douloureuse des mouvements avec pincement et érosion à la radiographie

- Périostite : exceptionnelle

- **Localisations nerveuses (10%)** réalisant 3 tableaux :

- o méningo-myélo-radiculite : névralgie (sciatique ++), radiculo-névrite (paraplégie flasque).

- o méningo-encéphalite : troubles psychiques, atteinte des paires crâniennes, survenue brutale et brève de paresthésies, dysarthrie, aphasie

- o méningite, rarement isolée, LCR clair, hypercytose lymphocytaire, hyperalbuminorrachie, glycéracide normale ou abaissée, où on peut isoler les brucelles

- **Localisations hépatiques et spléniques :**

- o hépatite granulomateuse : fréquente au cours de la phase aiguë

- o splénomégalie : discrète

- o hépato-splénite subaiguë hémorragique : devenue exceptionnelle, évoluant vers la guérison ou l'ictère grave et la cirrhose

- **Localisations génitales : (2 - 20%)**

- o orchi-épididymite : d'évolution favorable en quelques jours, évocatrice, uni ou bilatérale, ne suppure pas, n'évolue pas vers l'atrophie

- o autres localisations génitales : exceptionnelles, ovarite, mammite, avortement

- **Localisations pleuro-pulmonaires** : réalisant des tableaux de pneumonie, de broncho-pneumonie ou de pleurésie

- **Localisations cardiaques** : dominées par l'endocardite maligne avec délabrement valvulaire important (forme ulcéro-végétante)

- **péricardite, myocardite** : exceptionnelles

- **Autres :**

- o GNA

- o cutanées : surtout chez les vétérinaires. Il s'agit de troubles de la pigmentation, de dermites érythémateuses ou ulcéreuses (eczéma)

- o formes pseudo-tumorales : brucellose hépatique, splénique ou rénal, rares

6.3. BRUCELLOSE CHRONIQUE

Ce syndrome peut survenir en l'absence de tout épisode antérieur ou suivre, immédiatement ou à distance, une brucellose aiguë ou subaiguë. Il touche surtout les personnes soumises à des contacts antigéniques fréquents. Son expression clinique est essentiellement fonctionnelle. C'est la partraquerie brucellienne : asthénie profonde, physique, psychique et sexuelle, névralgies, douleurs musculaires, douleurs ostéo-articulaires. L'examen clinique est habituellement normal en dehors d'un fébricule transitoire de quelques jours.

Ces symptômes peuvent s'accompagner de :

- o la persistance de foyers quiescents ou peu évolutifs (osseux, articulaires, neuro-méningés)

- o manifestations d'allergie : érythème noueux, pyodermité, infiltrats pulmonaires labiles, iritis, irido-cyclite, rhumatismes inflammatoires, manifestations neurologiques.

7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

7.1. DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE :

- Hémogramme : examen d'orientation, met en évidence une leuco-neutropénie (3500-5000 éléments/mm³) ou une leucocytose normale

- VS : normale ou modérément augmentée

7.2. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE :

Seul l'isolement de la souche apporte la certitude diagnostique.

Le diagnostic sérologique est plus fréquent en raison de l'isolement irrégulier du germe. Il permet aussi de suivre l'évolution. Il nécessite l'utilisation de plusieurs techniques détectant différents types d'anticorps, et pose le problème essentiel de son manque de spécificité (tableau II, annexe).

Les techniques de biologie moléculaires offrent de nouvelles perspectives mais ont une sensibilité faible et sont limitées à des laboratoires spécialisés.

7.3. DIAGNOSTIC DIRECT :

Il permet le diagnostic de la brucellose aigue ou subaigüe.

a. Prélèvements : Brucella est le plus souvent isolée à partir d'hémocultures, plus rarement à partir d'autres prélèvements en fonction du contexte clinique (liquide cérébrospinal, pus, liquide articulaire, biopsie ganglionnaire, biopsie osseuse, ...).

b. Examen direct : Il est peu utile du fait de la très petite taille et de la faible coloration au Gram de la bactérie.

c. Examen cytologique des épanchements : L'examen cytologique du liquide synovial au cours des arthrites brucellennes montre habituellement un taux élevé de leucocytes ($>10\ 000/\text{mm}^3$), avec prédominance de polynucléaires neutrophiles. Celle du liquide céphalorachidien montre le plus souvent, en cas de méningite, un liquide clair avec une prédominance de lymphocytes.

d. Culture : Toute suspicion de brucellose doit être signalée au laboratoire réalisant la mise en culture des prélèvements biologiques, du fait de la croissance lente des bactéries et du risque élevé de contamination du personnel de laboratoire. Le sang et les liquides d'épanchement sont inoculés dans des flacons d'automates d'hémocultures permettant une détection précoce de la croissance bactérienne, avec une incubation à 37°C et sous CO₂, pendant 21 jours. La sensibilité des hémocultures est supérieure à 80 % en phase aiguë de la maladie, mais inférieure à 50 % en phase subaiguë ou chronique, ou si une antibiothérapie a été administrée avant prélèvement.

Les biopsies et les pus sont incubés pendant 3 j.

e. Identification bactérienne : Le genre *Brucella* peut être suspecté sur des caractères culturaux et biochimiques (croissance lente en milieu enrichi, colonies non hémolytiques, coccobacilles à Gram négatif, catalase et oxydase positives, uréase rapide). L'identification biochimique par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile (faible réactivité biochimique) et peut conduire à de fausses identifications. Elle doit être confirmée par l'utilisation de sérum anti-*Brucella* polyvalents ou par les méthodes génotypiques.

L'identification d'espèce et de biovar, réservée à des laboratoires spécialisés, a un intérêt épidémiologique. La brucellose humaine étant un signal d'alarme d'une épidémie.

f. Etude de la sensibilité aux antibiotiques : La réalisation de l'antibiogramme n'est pas recommandée en raison du risque de contamination, surtout que les résistances sont exceptionnelles.

7.4. DIAGNOSTIC INDIRECT :

La détection des anticorps spécifiques se fait en moyenne 2 à 3 semaines après une infection par Brucella. Toutefois, la persistance prolongée des anticorps après infection ne permet pas d'interpréter de façon fiable un titre sérologique unique. On recherche donc une séroconversion ou une multiplication d'au moins 4 des titres sérologiques entre deux sérum, l'un prélevé en phase aiguë et l'autre en phase de convalescence.

La plupart de ces tests sérologiques utilisent comme antigène des suspensions inactivées de *B. abortus*, et détectent principalement les anticorps anti-LPS, d'où la fréquence des réactions croisées entre *Brucella* spp. et d'autres espèces bactériennes.

a. Technique d'agglutination en tube ou séroagglutination de Wright : C'est la première technique sérologique décrite. Elle demeure la référence préconisée par l'OMS du fait de sa standardisation. Elle détecte surtout les IgM, mais aussi les IgG et les IgA. L'intérêt de cette technique se situe au stade de la brucellose aiguë et sub-aiguë. Un titre positif correspond à une agglutination complète au 1/80.

De faux négatifs sont observés par phénomène de zone en excès d'anticorps (3% des sujets), ou du fait de la présence d'anticorps bloquants. L'évaluation de différentes dilutions du sérum test permet de détecter un phénomène de zone. L'absence d'agglutination après mélange d'un sérum positif contrôle au sérum test permet de révéler la présence d'anticorps bloquants.

b. Epreuve à l'antigène tamponné ou test au rose Bengale : C'est une réaction d'agglutination rapide sur lame utilisant un antigène coloré par le rose Bengale. Elle met en évidence les IgG. Elle se positive plus tardivement que la séro-agglutination de Wright mais reste plus longtemps positive, parfois même dans la brucellose chronique. Il s'agit d'un test rapide de dépistage, bien adapté aux enquêtes épidémiologiques.

c. La technique d'immunofluorescence indirecte : Elle est mieux adaptée au titrage spécifique des IgG et des IgM anti-*Brucella*. Son seuil est > 160. Elle est classiquement plus tardive que la séroagglutination de Wright ou l'épreuve à l'antigène tamponné, mais demeure positive au cours de la brucellose chronique, alors que les autres techniques peuvent être négatives à ce stade.

7.5. INDICATION DES DIFFÉRENTES TESTS DIAGNOSTIQUES EN FONCTION DE LA FORME DE LA BRUCELLOSE

Le diagnostic de la forme aiguë se fait par les hémocultures et la sérologie (à partir de la 2ème semaine de la maladie). Celui des formes focalisées se fait par les prélèvements bactériologiques dans les foyers atteints (LCR, pus articulaire, etc), les hémocultures (malgré leurs faibles sensibilités à ce stade de la maladie) et la sérologie brucellienne. Pour le diagnostic de la forme chronique, seule l'IFI est indiquée (NFS normale, VS normale, hémocultures négatives, autres tests sérologiques pouvant être négatifs).

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Les formes aiguës fébriles entrent dans la discussion des fièvres prolongées avec leuco-neutropénie :

- Fièvre typhoïde : éliminée par les hémocultures, le sérodiagnostic de Widal et les coprocultures
- Septicémies à pyogènes : éliminées par les hémocultures
- Virose
- Endocardite subaiguë
- Kala-Azar
- Tuberculose : primo-infection tuberculeuse, miliaire
- Hodgkin
- Paludisme : séjour en zone d'endémie, goutte épaisse
- Collagénose : forme fébrile, leucopénante du lupus érythémateux disséminé

Au stade de brucellose focalisée : le diagnostic se pose de façon variable suivant la localisation :

- Spondylodiscite :
 - mal de Pott : atteinte paucivertébrale, absence d'ostéolytose exubérante, fréquence des abcès paravertébraux, examens histologiques et BK
 - spondylodiscite à germes banals (staphylocoque, BGN)
- Méningite à liquide clair bénigne :
 - méningite lymphocytaire aiguë virale, à Listeria, à Leptospire, etc.
 - méningite tuberculeuse
- Myélite : radiculite d'étiologie virale

Au stade de brucellose chronique :

- Dystonie neuro-végétative
- Asthénie naturelle du sujet âgé
- Maladie intercurrente

9. TRAITEMENT :

9.1. TRAITEMENT CURATIF :

a. Antibiothérapie :

Elle doit utiliser des antibiotiques actifs sur les brucelles avec une bonne diffusion intra-cellulaire. Sa durée est variable selon le stade de la maladie. Elle doit être prolongée pour éviter les rechutes.

o Antibiotiques utilisés :

- cyclines :
 - doxycycline, 200 mg chez le grand enfant et l'adulte
 - Contre-indications : Femme enceinte, enfant < 8 ans
 - Bonne action et bonne tolérance
 - Administration au cours d'un repas sans laitage
 - peut entraîner une photosensibilisation (à prendre le soir)
- rifampicine :
 - 15 mg/kg/j
 - bonne diffusion dans l'os
- gentamycine :
 - 3 mg/kg/j
 - par voie intramusculaire ou intraveineuse
 - activité importante sur les brucelles circulantes
- cotrimoxazole :
 - 6 cp/j chez l'adulte (Sulfamethoxazole 400 mg + Triméthoprime 80 mg)
 - Risque d'allergie et d'accidents hématologiques
 - bonne diffusion dans l'os, épidermale
- floroquinolones :
 - molécules de seconde intention
 - bonne diffusion osseuse

o Association de première intention : cycline 200 mg/j en une prise le soir + rifampicine 15 mg/kg/j en une prise le matin

o Alternatives thérapeutiques :

- cycline + gentamicine
- cotrimoxazole + rifampicine
- fluoroquinolone+ rifampicine

o Cas particuliers de la femme enceinte et de l'enfant < 8 ans : rifampicine+ cotrimoxazole (en raison de la contre indication des cyclines et des fluoroquinolones)

o Durée de l'antibiothérapie :

o **Brucellose aiguë** : 6 semaines ou cycline x 6 semaine + rifampicine x 3 semaines → schéma national

o **Brucellose focalisée** : durée de l'antibiothérapie variable selon la localisation de la brucellose et l'évolution clinique, 3 à 6 mois dans les atteintes osseuses

o **Brucellose chronique** : antibiothérapie seulement en cas de foyer encore accessible

o Autres mesures thérapeutiques :

• Corticothérapie : en cas de complications neurologiques et pendant une courte durée de 1 à 3 semaines

• Chirurgie (remplacement valvulaire) si endocardite délabrante

• Immobilisation : pour les spondylodiscites brucelliennes en fonction de l'étage atteint et l'étendue des lésions

• Désensibilisation : indiquée dans les brucelloses chroniques afocales. Elle utilise la fraction phénol insoluble (PI) (stallergène*) à raison de 2 injections en SC/semaine soit 8 à 12 injections

o Suivi du patient :

Dans la forme aiguë : tous les 5 jours jusqu'à arrêt du traitement puis à 3 mois et à 9 mois pour s'assurer de l'absence d'apparition de foyers secondaires

9.2. TRAITEMENT PREVENTIF :

Le programme de lutte contre la brucellose est centré sur la lutte contre la brucellose animale dans le but de faire disparaître la brucellose humaine.

• la lutte contre la brucellose animale :

o But : réduire le taux d'infection animale

o Cible : jeunes femelles caprines et bovines

o Surveillance sérologique des animaux d'élevage

o Abattage des animaux séro-positifs

o Contrôle des mouvements des troupeaux aux frontières

o Contrôle bactériologiques à la recherche de brucelles dans les produits laitiers crus

• la lutte contre la brucellose humaine :

o Déclaration obligatoire de la maladie

o Education sanitaire (médias et relais de communication)

o **Hygiène des manipulations (surtout pour les personnes exposées professionnellement)** : port de gants, port de masque, port de lunettes, lavage des mains

o Pasteurisation ou ébullition du lait

o Consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés à éviter

o Pas de vaccin efficace et bien toléré chez l'homme.

ANNEXES

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques et pouvoir pathogène chez l'homme des principaux biovars et espèces de Brucella

Espèce	Biovars	Répartition géographique principale	Hôte animal habituel	Pathogénicité chez l'homme
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	<i>Ubiquitaire</i>	Bovins, ongulés sauvages	Modérée
<i>B. melitensis</i>	1-3	<i>Bassin méditerranéen, moyen orient</i>	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
	1-3	<i>Amérique, Asie, Océanie</i>	Suidés	Forte
<i>B. suis</i>	2	<i>Europe centrale et occidentale</i>	Suidés et lièvres	Faible
	4	<i>Amérique du nord, Russie</i>	Rennes	Modérée
	5	<i>Russie</i>	Rongeurs sauvages	Forte
<i>B. canis</i>		<i>Ubiquitaire (Amérique du sud+++)</i>	Chiens	Faible
<i>B. ovis</i>		<i>Bassin méditerranéen</i>	Ovins	nulle

Tableau II : Utilisation pratique des différentes méthodes de diagnostic bactériologique en fonction de l'évolution de la brucellose

	Hémoculture	Culture de foyers infectieux	Epreuve à l'antigène tamponné	Sérodiagnostic de Wright	Immuno-fluorescence indirecte
Brucellose aigue	++	-	+++	+++	+++
Brucellose subaigue ou focalisée	+	+++	+	+	+++
Brucellose chronique	-	-	-	-	+
Dépistage systématique	-	-	+++	-	-

EVALUATION FORMATIVE

Question n°1 :

Citer le test le plus utilisé pour le sérodiagnostic d'une brucellose aiguë en précisant son seuil de positivité et le type d'anticorps détectés.

Question n°2 :

Citer le test sérologique le plus adapté aux enquêtes épidémiologiques pour le dépistage de la brucellose en précisant le type d'anticorps détectés.

Question n°3 :

Citer le test le plus adapté au diagnostic bactériologique d'une brucellose chronique en précisant son seuil de positivité.

Question n°4 :

Citer le prélèvement à faire pour l'isolement de Brucella en cas de suspicion de brucellose aigue.

Réponse n°4 : Hémoculture
Réponse n°3 : Immuno-fluorescence indirecte, IgG > 160
Réponse n°2 : Test au rose Bengal ou épreuve à l'antigène tamponné, IgG
Réponse n°1 : Sérodiagnostic de Wright, 1/80, IgM, IgG et IgA

Réponses :

L'INFECTION PAR LE VIH

Intérêt du sujet

Il s'agit d'un fléau mondial actuel. C'est une pathologie dont le pronostic est grevé d'une lourde mortalité. En tunisie même si l'incidence est faible, la situation devient alarmante étant donné l'augmentation du nombre de cas infectés localement. Il n'existe à nos jours ni traitement radical, ni vaccin. La seule arme de lutte reste la **prévention**.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer le mécanisme physiopathologique de la réPLICATION virale au cours de l'infection à VIH.
- 2- Décrire le profil de la situation épidémiologique de l'infection à VIH en Tunisie
- 3- Décrire les anomalies de la réponse immunitaire au cours de l'infection à VIH
- 4- Préciser les modes de transmission du VIH.
- 5- Suspecter sur des arguments anamnestiques et cliniques l'infection et VIH chez l'adulte et proposer un test sérologique pour sa confirmation.
- 6- Reconnaître sur des critères cliniques et para cliniques les différentes phases de l'infection à VIH.
- 7- Définir sur des arguments cliniques et biologiques le stade de SIDA
- 8- Identifier les principales opportunistes et néoplasies rencontrées au cours de l'infection à VIH
- 9- Tracer la conduite thérapeutique chez une femme enceinte infectée par le VIH, afin de prévenir la transmission materno-fœtale.
- 10- Préciser les particularités de l'infection à VIH chez l'enfant
- 11- Poser le diagnostic chez un patient infecté au VIH chez le nourrisson sur des arguments cliniques et biologiques.
- 12- Interpréter le résultat des tests sérologiques du VIH
- 13- Evaluer le pronostic chez un patient infecté au VIH.
- 14- Énumérer les marqueurs biologiques du suivi d'un patient infecté par le VIH.
- 15- Préciser les indications du traitement antirétroviral.
- 16- Proposer un protocole de traitement ARV
- 17- Enoncer les médicaments utilisés pour le traitement des principales infections opportunistes au cours de l'infection à VIH.
- 18- Apprécier l'intérêt du traitement prophylactique primaire et secondaire des infections opportunistes dans l'infection à VIH.
- 19- Exposer la prévention de l'infection à VIH dans la population générale.
- 20- Proposer les mesures de protections de l'infection à VIH en milieu de soins.
- 21- Tracer la conduite à tenir devant une blessure accidentelle par du matériel contaminé par du VIH.

Pre-requis

Cours de virologie

Activités dans le stage

- Mener un interrogatoire soigneux chez les PPVIH afin de déterminer le mode de contamination
- Pratiquer un examen physique complet à la recherche de manifestations évocatrices de l'infection VIH et de ses infections opportunistes et néoplasies
- Interpréter les différents examens complémentaires en rapport avec l'infection VIH et ses infections opportunistes et néoplasies

I-INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue la plus grande **pandémie humaine** contemporaine. Il s'agit d'une infection constamment **mortelle** en l'**absence de traitement**. Le VIH est à l'origine d'un **déficit immunitaire cellulaire** acquis faisant le lit d'**infections opportunistes** et de néoplasies définissant le stade SIDA, qui constitue la phase ultime de l'infection par le VIH.

Ce véritable **fléau mondial** constitue une préoccupation majeure nécessitant une stratégie de lutte à long terme, se basant principalement sur la **prévention**.

II- HISTORIQUE

- * Juin 1981 : Le SIDA est reconnu pour la première fois aux USA par le Center of Control Diseases (CDC) suite aux premiers cas de pneumonie à Pneumocystis carinii (appelé plus tard Pneumocystis jirovecii) et de sarcome de Kaposi chez des jeunes homosexuels masculins puis des polytransfusés, des hémophiles, des héroïnomanes et de femmes vivant avec des bisexuels ou des hétérosexuels. Ces observations ont permis d'orienter la recherche de l'agent responsable.
- * En 1983 : Luc Montagnier de l'institut Pasteur de Paris et Gallo aux USA isolent l'agent responsable, appelé L.V.A (lymphadenopathy associated virus) ou HTLV III (Human T cell lymphotropic virus type 3).
- * 1985 : la notion de variabilité génétique du virus est évoquée sur l'analyse de virus isolés de différents patients.
- * 1986 : la nomenclature internationale a consacré la dénomination du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- * 1986 : année de découverte d'un second virus, génétiquement distinct du premier, découvert chez des patients originaires de l'Afrique de l'Ouest d'où la dénomination de VIH1 et VIH2.

III- ÉPIDÉMIOLOGIE

III-1 SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

a- Dans le monde :

Il est presque certain qu'aucun pays n'est actuellement épargné par la maladie. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 34 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH, de par le monde, à la fin de l'année 2011 et à plus de 7000 le nombre de nouveaux cas infectés par jour dont un millier chez les enfants de moins de 15 ans.

L'Afrique Subsaharienne représente la région la plus touchée du globe, en totalisant plus de la moitié des cas, suivie des USA et l'Amérique latine, puis de l'Asie (Asie du Sud et sud-est) et enfin l'Europe.

b- En Tunisie : (voir annexe I)

En Tunisie, le premier cas a été notifié en 1985. Le nombre de cas cumulatif déclaré est en 2010 de 1620.

L'incidence annuelle est relativement stable de l'ordre de 60 à 70 cas par an.

La majorité des patients sont des adultes jeunes, de sexe masculin. Les modes de contamination prédominants sont l'hétérosexualité et la toxicomanie intraveineuse.

La situation devient alarmante étant donné l'augmentation du nombre de cas infectés localement.

III-2 MODES DE TRANSMISSION :

Le VIH est retrouvé dans toutes les humeurs biologiques des personnes infectées : dans les sécrétions génitales (sperme et sécrétions vaginales) et le sang ; où il est en grande quantité, mais aussi dans la salive, les larmes, les urines, les selles, la sueur ; en faible quantité, qui reste en général au-dessous du seuil nécessaire pour provoquer l'infection.

Ainsi les 3 voies de transmission exclusives sont : sexuelle, sanguine et materno-fœtale.

a- Voie sexuelle

C'est le mode de contamination le plus fréquent. Toute relation sexuelle non protégée, avec pénétration anale ou vaginale, qu'elle soit homosexuelle ou hétérosexuelle peut transmettre le VIH.

Certains facteurs augmentent le risque : nombre de partenaire, rapport anal, lésions génitales, saignement, coexistence d'une autre infection sexuellement transmissible avec ulcération. Un seul rapport sexuel peut être contaminant.

b- Voie sanguine

b-1 Transfusion de sang total et dérivés sanguins non chauffés : cette voie est devenue exceptionnelle depuis l'adoption en 1987 d'un test de dépistage systématique et par le préchauffage des dérivés sanguins. Il persiste cependant un risque résiduel estimé de 1/600 000 à 1/1 000 000.

b-2 Toxicomanie intraveineuse avec échange de seringues

b-3 Accidents d'exposition au sang du personnel soignant ou à un autre liquide biologique. Le risque est très faible et a été estimé à 0,3 %.

c- Voie materno-fœtale

Le risque est maximal au cours de la période périnatale :

- Dernier trimestre de grossesse : 5 %
 - Accouchement : 15 %
 - Allaitement : 15 %
- Le niveau de la charge virale et les conditions de l'accouchement sont des déterminants majeurs du risque de transmission à l'enfant.

IV-VIROLOGIE

Le VIH est rétrovirus du groupe des lentivirus, caractérisé par l'existence d'une enzyme ; la transcriptase inverse, qui transforme le code génétique d'un ARN du virus à un code ADN.

Les particules virales, de forme sphérique, de 90 à 120 nm de diamètre, sont entourées par une membrane d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines gp120 et gp41. L'intérieur de la particule virale est tapissé par les protéines de la matrice : le p17 et la protéase virale. La capsid virale est constituée de la p24. C'est à l'intérieur de cette capsid que se trouvent les protéines de la nucléocapside, la transcriptase inverse, l'intégrase et le matériel génétique du virus. Ce dernier est composé de 2 molécules D'ARN identiques, dont chacune comprend à peu près 9000 nucléotides. Ces nucléotides correspondent en majorité aux 3 gènes rétroviraux classiques :

- le gène gag qui code pour : p17, p 24 et p7
- le gène Pol qui code la protéase, la transcriptase inverse et l'intégrase
- le gène env qui code pour la gp 120 et la gp 41.

Le VIH est très fragile, ne survivant pas très longtemps en dehors du corps humain ; il est détruit par la chaleur, l'eau de javel, l'alcool à 70 °, les dérivés iodés et le formol. Il est cependant résistant au froid et à la congélation, aux rayons X et UV.

V-PHYSIOPATHOLOGIE

V-1 L'INFECTION A VIH

Dès la contamination, le virus se réplique activement et diffuse dans l'organisme. Des réservoirs viraux sont ainsi constitués avec intégration du virus dans les cellules lui permettant d'échapper au système immunitaire. Les **cellules cibles** du VIH sont les lymphocytes CD4, les monocytes-macrophages, les cellules de la microglie cérébrale, les cellules dendritiques des ganglions et de la rate ainsi que les cellules de Langerhans cutanées.

Pour que le VIH infecte un individu, il faut que le GP 120 s'attache à un récepteur CD4 du lymphocyte CD4, principale cellule cible. Des corécepteurs, tels le CCR5 et CXR4 participent à la pénétration par fusion (CXCR4 pour les lymphocytes T CD4 et CCR5 pour les macrophages). Après la fixation du VIH sur la cellule pourvue de récepteurs CD4, la paroi du virus s'ouvre, mettant à nu l'ARN viral qui est transcrit en ADN grâce à la transcriptase inverse, il s'introduit dans le noyau du lymphocyte et devient une partie du code génétique de la cellule.

- Dès la primo-infection, le virus se réplique activement avec dissémination du VIH dans les organes lymphoïdes et le SNC. Prés de dix milliards de virions sont produits quotidiennement dans les lymphocytes CD4 provoquant des effets cytopathogènes à l'origine d'une apoptose cellulaire et libération de virus qui vont infecter d'autres lymphocytes entraînant la destruction d'environ cinq milliards de lymphocytes T CD4. C'est la **phase de réPLICATION virale**.
 - Cette réPLICATION se stabilise, après quelques semaines, à un niveau plus ou moins important selon les sujets. C'est la **phase de latence**. Le virus reste pendant un temps variable à l'état latent ou « dormant » dans le lymphocyte CD4 infecté, lequel continue à vivre normalement. L'infection persiste sans que le malade soit symptomatique, cependant, ces lymphocytes CD4 infectés peuvent se transmettre à d'autres personnes et les infecter.
- Le système immunitaire, hyperactif, compense partiellement la destruction massive des lymphocytes T CD4+ en augmentant leur production, mais l'infection à VIH persiste malgré tout, avec ultérieurement pour conséquence, épuisement du système immunitaire et émergence et **sélection** de virus **mutants** qui échappent à la réponse immunitaire de l'hôte.

V-2 LA REPONSE IMMUNITAIRE

Elle est à la fois humorale et cellulaire.

a) la réponse cellulaire

se traduit par : **Des anomalies quantitatives** : une lymphopénie globale, due à un déficit électif des lymphocytes CD4 en pourcentage et en nombre absolu. Les lymphocytes T cytotoxiques sont cependant élevés en pourcentage et sont en nombre variable d'où une inversion du rapport CD4/CD8.

- **Les lymphocytes TCD8** : ils sont amplifiés à tous les stades de la maladie avec une inversion du rapport CD4/CD8, hormis en phase terminale
- **les Cellules « Natural Killer » (NK)** : il existe un déficit d'activité cytotoxique dépendante d'Ac anti-gp120 et reflet du déficit CD4 et défaut de sécrétion d'interleukine2 (IL2)
- **les Cellules présentatrices d'antigènes** : il existe un déficit de cellules dendritiques productrices d'IL2 aboutissant à la perte progressive des réponses Th1

-Anomalies de nombreuses fonctions du système immunitaire

- Défaut des fonctions Th1 (immunité à médiation cellulaire)
 - défaut de production d'interleukine 2 (IL2) définissant un état d'anergie ou d'areactivité des CD4
 - défaut de production d'interféron γ (IFNy) dont le taux est inversement corrélé à la réPLICATION virale
- Défaut des fonctions Th2 (immunité à médiation humorale)

Ces anomalies fonctionnelles expliquent d'une part, la susceptibilité aux infections opportunistes et aux néoplasies et d'autre part l'anergie cutanée aux tests usuels.

b) la réponse humorale se traduit par :

- Une hyperactivation polyclonale des lymphocytes B aboutissant à une hypergammaglobulinémie et
- un défaut précoce de production d'anticorps spécifiques d'antigènes, en réponse à une stimulation primaire expliquant entre autres l'inefficacité des primo-vaccinations en cas d'infection par le VIH
- une production d'auto-anticorps ainsi que la production d'anticorps dirigés contre l'enveloppe et le core du virus.

VI -CLASSIFICATION ET HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIH CHEZ L'ADULTE

L'infection par le VIH par le VIH évolue sur une longue période, pouvant durer plusieurs années et le stade ultime est le SIDA. Les manifestations cliniques sont très variables pouvant être en rapport avec la réPLICATION virale ou à des atteintes spécifiques ou en encore des manifestations infectieuses ou néoplasiques en rapport avec l'immunodépression.

Plusieurs classifications ont été proposées pour définir les différents stades de l'infection par le VIH. Celle adoptée actuellement est celle du Center of Disease Control (CDC) de 1993 (voir annexe I).

VI-1 LA PRIMO-INFECTION

Elle correspond à la phase d'invasion virale. **La réPLICATION virale est intense.** La séroconversion survient 2 à 6 semaines après la contamination.

a/Manifestations cliniques

La primo-infection est symptomatique dans 40-90 % des cas; elle est peu spécifique il s'agit de manifestations cliniques proches de la mononucléose infectieuse :

- Délai : 10-15 j (1-6 sem);
- il s'agit d'un syndrome pseudo-grippal persistant : (fièvre > 7 j) associé à :
- une polyadenopathie vers la 2ème semaine
- une pharyngite : 2/3cas
- **Rash cutané** : 50%des cas ~ 10j; c'est un érythème généralisé qui
 - apparaît entre le 1^{er} et le 5^e jour des signes généraux;
 - prédomine sur le tronc, la racine des membres et le cou, parfois le visage;
 - est habituellement morbilliforme, fait de maculo-papules de quelques millimètres à 1 cm de diamètre, arrondies ou ovalaires, bien limitées, non confluentes, non squameuses);
 - peut toucher les paumes et les plantes.

Ulcérations bucco-génitales fréquentes; parfois une candidose buccale

-Rares manifestations digestives

-Rares manifestations neurologiques (méningo-encéphalite, méningite lymphocytaire+/-neuropathie périphérique : paralysie faciale++)

→ Cette symptomatologie dure environ 15 j.

b/Manifestations biologiques

• Hématologiques

- . Thrombopénie (75 %) puis leucopénie (50 %), lymphopénie
- . Hyperlymphocytose : 2èmesemaine du syndrome mononucléosique
- . le taux de CD8 est élevé et le taux de CD4 est à la limite inférieure de la normale.

• Hépatiques : cytolysse modérée, dans plus de 50 % des cas

c/Diagnostic positif

Il repose en premier lieu sur la charge virale qui se positive 10 jours après le contage.

L'Ag p24 apparaît vers le 15ème jour après le contage et les anticorps anti-VIH sont détectables 3 à 12 semaines après le contage, le plus souvent 1 à 2 semaines après le syndrome clinique de primo-infection.

d/Dans les semaines suivant la primo-infection, on assiste à un contrôle partiel de durée variable de la réPLICATION virale grâce à une réponse immunitaire :

- cellulaire : les CD8 cytotoxiques détruisent les CD4 infectés avant libération des virus
- et humorale : les Ac anti-VIH neutralisants empêchent l'infection des CD4 par les virions libérés

VI-2 LA PHASE ASYMPTOMATIQUE

C'est la phase la plus longue et dure plusieurs années. Elle est silencieuse cliniquement, mais caractérisée par une réPLICATION virale active dans les tissus lymphoïdes.

20 à 50 % des patients présentent un **syndrome de lymphadénopathie généralisée persistante** caractérisé par :

- cliniquement
 - des adénopathies cervicales, occipitales, sous mandibulaires, axillaires
 - symétriques, indolentes, 1-2cm de diamètre
 - 2 aires touchées pendant au moins 3 mois
- l'histologie montre une hyperplasie folliculaire non spécifique
- au plan biologique, cette phase est marquée par un taux de CD4 à 350-500/mm³; ce taux baisse d'environ 50 CD4/an.

V-3 LES FORMES SYMPTOMATIQUES MINEURES

Il s'agit de manifestations non spécifiques ou qui classent au stade B de la classification du CDC d'Atlanta 1993 (voir annexe II)

a- Manifestations cutanéo-muqueuses

Il s'agit essentiellement d'infections virales ou fongiques qui évoluent généralement vers la rechute ou la chronicité :

- Dermite séborrhéique : face, cuir chevelu, tronc
- Prurigo
- Zona touchant un ou plusieurs métamères
- Verrues, condylomes, molluscum contagiosum
- Candidose buccale ou génitale
- Leucoplasie chevelue de la langue

b- Manifestations hématologiques

Anémie, leucopénie, thrombopénie

c-Manifestations générales (symptômes constitutionnels liés au VIH)

Altération de l'état général avec une perte de poids > 10 %

Fièvre modérée persistante

Sueurs nocturnes abondantes

Diarrhée non expliquée qui dure depuis plus de 1 mois.

d- durant cette phase on assiste à une progression de l'infection : ① CD4 < 200/mm³

V-4 LE SYNDROME D'IMMUNODÉFICIENCE ACQUISE OU SIDA

C'est le dernier stade de l'infection à VIH et résulte d'une déplétion profonde de l'immunité cellulaire; il est caractérisé cliniquement par 3 types de manifestations correspondant à la catégorie C dans la classification du CDC d'Atlanta 1993 (voir annexe II). Le degré d'immunodépression (taux de CD4) conditionne le risque de survenue de ces manifestations; il s'agit de :

- Infections opportunistes
- syndrome cachectique dû au VIH
- Néoplasies : cancer invasif du col utérin, sarcome de Kaposi et lymphomes

1- Les infections opportunistes

Elles sont provoquées par des germes communément saprophytes de l'organisme et qui deviennent pathogènes sur ce terrain d'immunodéficience. Elles sont fongiques, parasitaires, virales et bactériennes. Les principaux organes touchés sont les poumons, le système nerveux central, le tube digestif et les yeux. La plupart des infections opportunistes dont la survenue caractérise le stade SIDA surviennent lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³ et **classent définitivement l'infection par le VIH dans la catégorie C**.

1-1 Les infections pulmonaires

A- La tuberculose pulmonaire

L'infection à VIH a entraîné une résurgence de la tuberculose dans le monde. En effet, le VIH est le facteur le plus propice au passage de l'infection latente par *Mycobacterium tuberculosis* (MT) à la maladie évolutive. Le système immunitaire oppose un rempart au MT qui peut rester quiescent pendant des années. Ainsi, les sujets en immunodépression, tels que les sujets infectés par le VIH, sont plus susceptibles de développer la maladie. La multiplication des MT aboutira à la maladie tuberculeuse, soit d'emblée ou ultérieurement par **réinfection endogène** à partir de MT quiescents. La tuberculose survient à

un stade relativement précoce, avant les autres infections opportunistes (pneumocystose, cryptococcose, toxoplasmose). Elle peut être inaugurale de l'infection par le VIH.

La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente de tuberculose chez les malades infectés par le VIH; elle est exclusive dans 55 à 60 % des cas, mais on observe plus fréquemment chez les VIH positifs des tuberculoses extrapulmonaires isolées ou associées à la tuberculose pulmonaire et des tuberculoses multifocales ou disséminées.

En Tunisie son incidence chez le sujet infecté par le VIH a nettement diminué depuis la prescription d'une prophylaxie primaire par l'INH.

A-1 Signes cliniques

- Des antécédents de tuberculose sont souvent retrouvés, ce qui est en faveur d'une réinfection endogène.
- Le « duo diabolique » créé par la co-infection tuberculose-sida a modifié les aspects de la tuberculose, en effet :
- Les aspects cliniques de la tuberculose pulmonaire liée au VIH sont souvent atypiques, marqués par la fréquence des signes généraux : amaigrissement, fièvre au long cours
- et à l'opposé rareté des hémoptyses,

A-2 Aspects radiologiques

Ils sont atypiques, caractérisés par :

- la fréquence des opacités réticulo-nodulaires, bilatérales et extensives, des opacités micronodulaires diffuses de type miliaire,
- et à l'opposé rareté des cavernes.

Les lésions radiologiques siègent plus fréquemment au niveau des régions moyennes et basales des poumons.

→ Deux notions doivent être connues en matière de tuberculose pulmonaire chez le sujet infecté par le VIH :

- la fréquence des radiographies thoraciques normales au cours de tuberculoses bactériologiquement confirmées, **important la recherche systématique d'une tuberculose** devant toute atteinte de l'état général même si le cliché thoracique est normal.
- la fréquence des images de condensation parenchymateuse pouvant faire le change avec les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae*, fréquentes sur ce terrain, d'où la règle de faire la recherche systématique de BAAR.

A-3 Diagnostic positif

- L>IDR à la tuberculine n'apporte pas d'argument positif, car elle est négative chez ces malades anergiques.
- Le diagnostic microbiologique repose sur :

- la présence de bacilles acido-alcool-o-résistants (BAAR) par la coloration de Ziehl-Nielsen, à l'examen direct (EMD) des bacilles-copies et/ou des tubages gastriques ; avec une optimisation de cet examen par l'utilisation d'un microscope à fluorescence. la recherche de BAAR qui se fera aussi au niveau d'autres sites en cas d'atteinte extrapulmonaire.
- La culture sur le milieu de Löwenstein-Jensen (milieu solide) est la méthode de référence permettant de confirmer le diagnostic de tuberculose si l'EMD est négatif. Elle permet également de déterminer la sensibilité aux antituberculeux et de différencier MT et mycobactéries atypiques. Mais cette culture est longue et est optimisée par l'utilisation des milieux liquides automatisés.

- Parfois, en l'absence de diagnostic microbiologique, le diagnostic de tuberculose chez un sujet VIH positif n'est souvent que de présomption, basé sur :

- les signes d'imprégnation tuberculeuse, qui peuvent se confondre avec l'altération de l'état général liée à l'infection par le VIH,
- et l'efficacité d'un traitement antituberculeux d'épreuve

A-4 Traitement et évolution

Le schéma thérapeutique doit être une chimiothérapie de 9 mois, comportant un traitement quadruple quotidien pendant 2 mois suivi d'un traitement double pendant 7 mois.

La tuberculose dans la co-infection tuberculose-sida réagit favorablement au traitement antituberculeux.

A-5 La prophylaxie primaire de la tuberculose est recommandée chez les sujets infectés par le VIH et qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive.

Le médicament de référence est l'INH, en dose quotidienne, à raison de 5 mg/kg pendant 6 mois. Ce traitement préventif réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 40 % par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

B- La pneumocystose pulmonaire (PCP)

B-1 Epidemiologie

- L'agent causal est *Pneumocystis jirovecii* qui pénètre par voie respiratoire. C'est un pathogène cosmopolite classé dans les champignons, mais qui partage certaines caractéristiques biologiques des protozoaires.

- L'incidence de la PCP varie dans le monde : elle est de 64 % aux États-Unis et inférieure à 5 % en Afrique. En Tunisie()
- La PCP peut être inaugurale de l'infection par le VIH; elle se rencontre quand le taux des CD4 est inférieur à 200/mm³.

B-2 Clinique

- Le début est **progressif** marqué par :

- Une toux sèche accompagnant une dyspnée croissante sur une période de quelques jours à quelques semaines
- Une dyspnée à l'effort constante
- Une altération de l'état général, une fièvre
- dans 10 % des cas, il n'existe aucune symptomatologie en dehors d'une fièvre prolongée.
- Une évolution rapide en 5 à 10 j est cependant possible avec syndrome de détresse respiratoire aiguë

Cette symptomatologie contraste avec une auscultation pauvre; celle-ci est normale au début; des crépitants secs peuvent être perçus.

- Imagerie

*Radiographie pulmonaire :

- L'anomalie la plus fréquemment constatée est l'association d'un syndrome interstitiel à un syndrome alvéolaire débutant en para-hilaire et prédominant aux bases.
- Les formes radiologiques atypiques ainsi que les formes pleurales sont rares.
- La radio peut parfois sembler normale et ainsi s'avérer trompeuse (25 %).

*La tomodensitométrie thoracique :

Elle n'est pas systématique; elle aide au diagnostic quand la radio est normale et montre un aspect en verre dépoli.

- Gazométrie :

Hypoxie avec hypocapnie et alcalose respiratoire

- Confirmation diagnostique

Elle repose sur :

- la mise en évidence d'oocystes de *PJiroveci* au niveau :
- Surtout du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), méthode de prélèvement de référence avec une sensibilité proche de 100 % et permettant la détection d'autres agents infectieux.
- des crachats induits après aérosol fluidifiant et kinésithérapie (sensibilité = 60 %)
- et plus récemment la **PCR** pratiquée sur crachats +++

- Biologie : élévation de la valeur des LDH évocatrice du diagnostic de PCP

→Ainsi il faut savoir évoquer une PCP devant un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë fébrile et rechercher un comportement à risque pour faire une sérologie VIH

- La PCP est à évoquer devant une pneumopathie interstitielle hypoxémiante ne cédant pas aux antibiotiques usuels et survenant chez un patient ne prenant pas de prophylaxie et dont les CD4 sont <200/mm³.

B-3 diagnostic différentiel :

En dehors des pneumopathies bactériennes classiques, le diagnostic différentiel concerne les agents opportunistes responsables d'un syndrome interstitiel : *bacilles tuberculeux*, *mycobactéries atypiques*, *cytomégalovirus*, *toxoplasme*, *cryptocoque*.

B-4 Traitement et Évolution

- Elle est le plus souvent favorable sous traitement avec parfois aggravation clinico-radiologique transitoire entre J3 et J5. Les différents paramètres perturbés reviennent à la normale. Un LBA de contrôle n'est pas nécessaire.
- le traitement de référence repose sur le **trimethoprime-sulfamethoxazole** (SXT) ou cotrimoxazole IV ou par voie orale : 20/100 mg/kg en 4doses/j X 21 j
- Alternatives : Primaquine, 15-30mg/j et clindamycine 300-900 mg/6 h X14-21 j.
Pentamidine perfusion IV lente de 4 mg/kg/j X14-21 jours.
Triméthoprime, 15mg/kg/j + dapsone, 100 mg/j une fois/j X14-21 jours
- Corticoïdes X 10j si PaO₂ × 70 mmHg. + Oxygenotherapie

B-5 Prophylaxie de la PCP :

- Prophylaxie primaire quand le compte de CD4 est inférieur ou égal à 200/mm³ : 1cp de SXT faible/jour jusqu'à obtention durable d'un compte de CD4 >200/mm³ chez un patient sous ARV.
- Prophylaxie secondaire afin de prévenir les rechutes : au terme du traitement curatif, 1cp de SXT faible/jour jusqu'à obtention durable d'un compte de CD4 >200/mm³ chez un patient sous ARV.

C- Pneumopathies Bactériennes

Elles sont fréquentes au cours de l'infection à VIH, quel que soit le stade. Les symptômes sont similaires à ceux observés chez les patients non infectés par le VIH. Néanmoins, une présentation atypique est possible.

Les **récurcences rapprochées** définissent le stade SIDA. Il faut rechercher une infection des sinus associée.

Le pneumocoque est l'agent causal le plus fréquemment en cause; *haemophilus influenzae* est moins fréquemment impliqué ainsi que *staphylococcus aureus*.

D'autres germes peuvent être (plus rarement) incriminés : *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia*, *Moraxella cattharalis*, *Mycoplasma pneumoniae*...

C-1 Diagnostic et traitement

- Symptomatologie clinique :

Les pneumopathies bactériennes se manifestent par de la fièvre, de la toux, des douleurs thoraciques et de la dyspnée.

- La radiographie pulmonaire : La présentation peut varier en fonction du germe; les aspects radiologiques des pneumopathies à pneumocoque peuvent être :

- Un syndrome de condensation (pneumonie franche lobaire aiguë)
- Des infiltrats réticulo-nodulaires
- Des infiltrats lobaires parcellaires

- Traitement

- En l'absence de documentation bactériologique, on optera pour amoxicilline + acide clavulanique en premier choix

D-Les infections pulmonaires à mycobactéries atypiques

Se rencontrent à un stade avancé de la maladie ($CD4<50/mm^3$)

- Les bactéries responsables sont : *mycobactérium avium intracellulare*, le plus fréquemment en cause; *Mycobacterium kansasii* et *Xenopi* étant plus rares

- clinique : L'atteinte pulmonaire rentre le plus souvent dans le cadre de formes disséminées avec fièvre, altération de l'état général et perte de poids, sueurs nocturnes profuses et anémie

- Le diagnostic est difficile et repose sur la mise en évidence du germe sur les cultures (hémoculture, liquides biologiques, autres sites...)

- Le traitement est une triple ou quadruple antibiothérapie prolongée active sur les mycobactéries : clarithromycine, éthambutol, clofazimine, rifabutine et fluoroquinolone.

- le pronostic est sombre

- la prophylaxie primaire des infections à *Mycobacterium avium intracellulare* repose sur la rifabutine ou l'azithromycine

E-La pneumopathie interstitielle à cytomégalovirus

Se rencontre à un stade avancé de la maladie ($CD4<50/mm^3$). Elle peut être isolée ou associée à une pneumocystose ou être la complication d'une infection généralisée.

- Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'inclusions intranucléaires spécifiques sur le matériel de prélèvement.

- traitement : ganciclovir en première intention, ou foscarnet dont l'efficacité est comparable.

F. Autres atteintes pulmonaires plus rares

Les mycoses profondes surviennent en général chez des patients sévèrement immunodéprimés, de diagnostic difficile

F-1 La cryptococcose pulmonaire : se présente sous la forme d'une pneumonie atypique, l'infection pouvant s'entendre au système nerveux central.

*Traitement de référence : Fluconazole 200-400 mg/j dans les formes modérées.

F-2 L'histoplasmosse pulmonaire : associe souvent une fièvre, un syndrome interstitiel, un état général altéré (et éventuellement des adénopathies périphériques et/ou une hépatosplénomégalie).

Traitement de référence : Itraconazole à 400 mg/j, éventuellement précédé par une phase intensive d'Amphotéricine B dans les formes graves

F-3 L'aspergillose pulmonaire :

- Le pronostic est souvent grave
- Le traitement proposé : Amphotéricine B

F-4 Les infections pulmonaires à Nocardia

- Tableau clinique et paraclinique : l'infection pulmonaire à Nocardia peut mimer une tuberculose, en provoquant des infiltrats cavitaires dans le lobe supérieur ou des infiltrats réticulo-nodulaires ou lobaires parcellaires

- Traitement de référence : cotrimoxazole

F-5 Les infections parasitaires à *Strongyloides stercoralis* (anguillulose)

- Infections rencontrées en Afrique
- Tableau clinique : Troubles digestifs (épisodes diarrhéiques et douleurs abdominales pouvant être transitoires), associés éventuellement à des épisodes d'éruptions prurigineuses fugaces (*larva currens*).

1-2 Les infections du tube digestif

Elles sont fréquentes

A- Œsophagites

A-1 Candidose œsophagienne

- L'agent causal est *Candida albicans*
- Localisation la plus fréquente des atteintes candidosiques chez le sidéen $CD4 < 100/\mu\text{l}$; elle représente 50-70 % des dysphagies observées chez les patients sidéens.
- Associée à une candidose oropharyngée

☞ Symptomatologie clinique

- odynophagie et dysphagie
- Douleur rétrosternale
- Révélée par une atteinte buccale associée
- l'existence de vomissements, de nausées, de douleurs abdominales, d'hémorragies digestives, de fièvre ou de diarrhée doit faire penser à d'autres pathogènes associés

☞ Diagnostic

L'endoscopie digestive : plaques exsudatives blanc-grisâtre pseudo-membraneuses recouvrant la muqueuse œsophagienne
La biopsie des lésions met en évidence des filaments de *Candida albicans*

☞ Traitement

Le traitement de 1^{re} intention repose sur le fluconazole pendant 2 à 3 semaines

A-2 Œsophagite à CMV et à herpès simplex virus, caractérisée par la présence d'ulcérations œsophagiennes

B- protozooses intestinales

☞ Les agents en cause sont : les cryptosporidies, microsporidies, et *Isospora belli*

*la fréquence de ces protozooses est particulièrement élevée chez les patients infectés par le VIH avec des $CD4 \times 100/\mu\text{l}$

*la transmission est oro-fécale

*en Tunisie : fréquence de la cryptosporidiose : 17,6 %
 fréquence de la microsporidiose : 15,7 %

☞ Clinique : **diarrhée** d'importance variable faite de selles aqueuses non glairo-sanglantes évoluant vers la chronicité, entraînant parfois une **déshydratation** avec souvent nausées, anorexie et une importante perte de poids voire un état de cachexie

☞ Les **rechutes** sont fréquentes

La cryptosporidiose et microsporidiose intestinale s'accompagnent fréquemment d'atteinte des voies biliaires et parfois d'autres localisations

☞ Diagnostic : recherche d'oocystes dans les selles, avec récemment l'apport de la PCR. Les prélèvements de selles doivent être répétés, car l'élimination des parasites est intermittente.

Cryptosporidium peut aussi être isolé dans le liquide d'aspiration jéjunal et sur les biopsies gastriques duodéno-jéjunales ou coliques.

☞ Traitement :

1- la réhydratation au besoin

2- traitement curatif : son efficacité est partielle

- La cryptosporidiose n'a pas de traitement spécifique, mais la paromomycine à 2 g/j peut apporter une amélioration des symptômes ainsi que le nitazoxanide, un dérivé imidazolé.

- L'*Encephalitozoon intestinalis*, une forme peu fréquente de microsporidies est sensible à l'albendazole, mais on ne possède pas de traitement pour l'*Encephalitozoon bieneusii* forme plus fréquente du parasite.

- L'infestation à *Isospora belli* relève d'un traitement par cotrimoxazole.

3- Règles d'hygiène

4- Le traitement antirétroviral qui en restaurant le statut immunitaire va aussi prévenir les rechutes

Autres parasites responsables de manifestations digestives :

Il s'agit *Gardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*.

D-Les infections bactériennes

1- *Salmonelloses*;

- parmi les très nombreux types, *Salmonella enteritidis* et *Salmonella typhimurium* sont les plus fréquemment retrouvés.
Le tableau est celui d'un état infectieux avec bactériémies, les troubles digestifs sont au second plan et parfois absents.
Les **récidives** sont fréquentes.
- Diagnostic : Les coprocultures ne sont pas toujours positives le germe étant identifié alors sur les hémocultures.

2- *Shigella* et *Campylobacter*.

- Shigella flexneri* est le type de *Shigelle* le plus fréquemment retrouvé.
- Le tableau clinique est variable allant de la diarrhée modérée au syndrome dysentérique.

3-Les mycobactéries atypiques

- Le complexe *Mycobacterium avium intracellulare* (MAIC) est le plus fréquemment en cause au cours du SIDA.
- Clinique : diarrhée chronique dans un contexte d'infection disséminée avec un tropisme particulier pour les organes du système réticulo-endothélial

4- Les atteintes virales.

- ☞ le CMV est fréquemment mis en évidence chez les patients atteints de SIDA, mais son rôle pathogène dans des troubles digestifs n'est pas facile à affirmer. Les atteintes digestives à CMV sont, principalement, des entérocolites plus rarement des œsophagites, cholécystites alithiasiques ou cholangites.
- Diagnostic : Les biopsies permettent de rechercher des inclusions cytomégaliques accompagnées d'infiltrats mononucléés et de signes de vascularite.
- Le traitement : ganciclovir ou foscavir
- ☞ l'HSV est responsable de troubles proctologiques sévères avec ulcérations rectales et/ou périanales.
- ☞ Le traitement : aciclovir
- ☞ le VIH a été aussi impliqué dans les étiologies des manifestations digestives

1-3 Les infections du système nerveux central (SNC)

A- La Toxoplasmose cérébrale

- ☞ 1^{re} cause d'infection opportuniste du SNC
- ☞ Survient quand les CD4 sont << 100/mm³
- ☞ Sa prévalence au cours du SIDA est de 10 % aux USA ; elle était à 29 % Tunisie avant le traitement antirétroviral (ARV) ; elle a nettement baissé actuellement : 7,3 %
- ☞ Cette protozoose correspond à la réactivation de kystes de *Toxoplasma gondii* latents disséminés dans l'encéphale.

a/clinique : la forme classique est celle d'abcès cérébraux

le tableau clinique est d'installation progressive et fait de :

- céphalées, convulsions
- Troubles de la conscience, confusion, agitation
- Signes focaux, polymorphes en fonction de la localisation du ou des abcès : hémiplégie, troubles sensitifs, atteinte nerfs crâniens, ataxie, aphasie..
- Signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) : parfois au 1er plan (céphalées, vomissements, troubles de la conscience)
- Fièvre à 38 °-38 ° 5, parfois absente

b/L'imagerie cérébrale

1- la TDM cérébrale

- montre la présence d'abcès cérébraux, sus ou sous tentoriels,
- multiples dans 80 % des cas (très évocateur de toxoplasmose),
- avec un aspect typique en cocarde entouré d'un halo hypodense d'œdème accentué par l'injection de produit de contraste.
- Une lésion unique doit faire discuter les diagnostics différentiels de lymphome primitif cérébral (nécrosé) ou de tuberculome.

2- l'IRM cérébrale

- Plus sensible
- Lésions sous forme d'hyposignal en T1 prenant le gadolinium en périphérie
- Lésions hyperintenses en T2

c/

Diagnostic

- Il repose certes sur la clinique, les données de l'imagerie, mais principalement, dans un premier temps, sur une amélioration clinique ou radiologique sous traitement d'épreuve.
- Mais l'absence d'évolution favorable après 10 à 15 jours de traitement, doit faire remettre en cause le diagnostic et conduire à la biopsie cérébrale stéréotaxique permettant de faire la différence avec le lymphome cérébral.

- La sérologie est informative uniquement en cas de négativité
- la ponction lombaire est proscrite devant le syndrome d'HTIC; de toutes les façons, la recherche de tachyzoïtes dans LCR est peu sensible.
- une rétinite toxoplasmique peut s'associer à l'atteinte du SNC

d/traitemet

1- antitoxoplasmiques

- Traitement de référence : association de pyriméthamine (Malocide®) cp à 50 mg : 100 mg à J1 puis 50 mg/j et de sulfadiazine (Adiazine® 4 à 6 g/j) pour une durée de 6 semaines avec acide folique (ampoules à 600 mg)
- Surveiller l'hématotoxicité de l'adiazine
- En deuxièmes intention, il est possible d'utiliser pyriméthamine aux mêmes posologies associée à la clindamycine (2,4 g/j).

2- Anticonvulsivants

3- Anti-oedémateux cérébral : Dexaméthasone

c/traitemet prophylactique

- Une prophylaxie primaire est mise en place si le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³ et la sérologie toxoplasmique positive : cotrimoxazole 1cp/jour (mêmes molécules que pour la prophylaxie de la pneumocystose)
- Une prophylaxie secondaire est nécessaire tant que le taux de CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³ : adiazine+pyriméthamine : la moitié de la dose curative

B-La neurocryptococcose

- Infection fongique invasive grave due à ***Cryptococcus neoformans***
- 2^{ème} Infection opportuniste du SNC après la toxoplasmose : sa prévalence = 3,3 % (16/519) au service des maladies infectieuses la Rabta; 53 % pays africains; 2 % France, 6 à 10 % USA
- CD4<50 cel/µl

a/Clinique

- début **insidieux** sur plusieurs semaines voire plusieurs mois
- le tableau est caractérisé par :
 - des **céphalées** fébriles **tenaces** qui sont au-devant du tableau contrastant avec
 - un syndrome méningé peu bruyant, voire absent
 - Des convulsions, troubles de l'humeur, du comportement, de la conscience ou des signes de localisation peuvent faire partie de ce tableau.

b/diagnostic

- ☞ la ponction lombaire montre un LCR clair avec moins de 10 éléments blancs par mm³ avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie modérées et inconstantes,
- le diagnostic se fait sur l'identification du **cryptocoque** : à l'examen direct (ED), après coloration à l'encre de Chine sous l'aspect d'un halo clair entourant une levure ou par culture, mais surtout par la mise en évidence de l'**antigène cryptococcique** dans le sang ou le LCR.

- ☞ l'imagerie cérébrale est le plus souvent normale

c/traitemet et évolution

- le traitement de référence reste l'amphotericine B, 0,7-1 mg/kg/j IV+Flucytosine 100mg/kg/j (4 prises) X 2 semaines, suivi d'un traitement de consolidation : fluconazole 400 mg X 8 semaines
- surveiller la nephrotoxicité de l'amphoB et l'ionogramme en raison du risque d'hypokaliémie
- les formes liposomales de l'amphoB sont moins néphrotoxiques, mais beaucoup plus coûteuses.
- La mortalité reste élevée malgré le traitement antifongique

Ainsi devant

- le polymorphisme clinique,
- l'absence de signes cliniques constants et spécifiques,
- l'urgence diagnostique et thérapeutique,

→ Le diagnostic d'une neurocryptococcose doit être évoqué chez tout patient infecté par le VIH présentant une céphalée persistante, fébrile ou non même en l'absence de syndrome méningé.

C/encéphalites virales

C-1 Leuco-encéphalopathie multifocale progressive LEMP (Papova Virus J.C.)

- ☞ L'agent pathogène est le virus JC40, un papovavirus se réactivant lors de l'immunosuppression et qui cause une démyélinisation de la substance blanche du système nerveux central.
- ☞ Clinique : de façon progressive, apparaissent des troubles neurologiques, variables selon la localisation des lésions : déficit moteur, troubles de la sensibilité, du comportement, troubles de la vigilance, troubles des fonctions supérieures, troubles visuels++ syndrome cérébelleux.

- ⦿ L'évolution se fait sur quelques semaines avec un pronostic sombre
- ⦿ Diagnostic :
 - Il peut être évoqué sur l'IRM cérébrale montrant des lésions avec hyposignaux dans la substance blanche sans effet de masse et non rehaussées par le produit de contraste avec un hypersignal en T2.
 - La détection du virus JC40 par PCR dans le liquide céphalo-rachidien est un élément en faveur du diagnostic, mais seule la biopsie cérébrale, peu pratiquée, apporte un diagnostic de certitude.
- ⦿ Traitement : Il n'existe pas de traitement spécifique du virus, si ce n'est la restauration immunitaire obtenue par le traitement antirétroviral.

C-2 Encephalite à CMV :

- Encéphalite associée à une rétinite; se voit à un stade avancé de la maladie
- LCR : PCR du CMV
- Pronostic réservé
- Traitement : ganciclovir; foscarnet

C-3 encéphalites à HSV et VZV

- Traitement : aciclovir

D/infections neurologiques bactériennes

- Les mycobactéries, le BK et Listeria sont moins fréquemment responsables de méningite.

1-4 Autres infections opportunistes

- Retinite à CMV réalisant des nodules cotonneux au fond d'œil et pouvant évoluer vers la cécité.
- Rétine toxoplasmique moins fréquente
- Leishmaniose viscérale qui en fait ne classe pas l'infection VIH au stade C, décrite surtout chez les toxicomanes IV, faisant suspecter la transmission sanguine interhumaine. Elle réalise un tableau de pancytopenie fébrile avec hépato-splénomégalie

2- Les néoplasies.

• Maladie de Kaposi

- Clinique : Elle se manifeste habituellement sous forme de macules, de plaques ou de nodules cutanés ou muqueux infiltrés, d'aspect angiomeux violacés avec diffusion viscérale (poumons, tube digestif, foie, cerveau...) dans un deuxième temps
- Elle est due au virus HHV8 de la famille des herpès virus.
- Diagnostic : Il se fait histologiquement par identification d'une prolifération angiomeuse et fibroblastique.
- Traitement : traitement par radio ou cryothérapie dans les formes cutanéo-muqueuses limitées, les chimiothérapies cytostatiques étant réservées aux formes progressives étendues et viscérales.

• Lymphomes malins

La fréquence des lymphomes non hodgkiniens au cours de l'infection VIH est de 200 à 500 fois plus élevée que dans la population générale et celle de la maladie de Hodgkin 5 à 20 fois.

• Autres cancers

La fréquence des cancers épithéliaux semble également s'accroître chez les malades infectés par le VIH, principalement : les cancers du col chez la femme et les cancers ano-rectaux chez l'homme.

3. Manifestations neurologiques du VIH

• Encéphalite à VIH

Elle se traduit par un syndrome **déméntiel** progressif sous-cortical.

L'IRM cérébrale révèle des atteintes de la substance blanche et de la substance grise avec atrophie et dilatation ventriculaire et le LCR une légère protéinorachie.

→ Devant un syndrome démentiel d'apparition récente chez un adulte jeune, rechercher un comportement à risque pour l'infection au VIH et demander une sérologie VIH.

• Neuropathie périphérique

- Il s'agit d'une atteinte périphérique des membres inférieurs, essentiellement sensible et douloureuse, de progression ascendante.
- Traitement : antirétroviraux

• Myélite du VIH

- Paraplégie spastique, troubles de la sensibilité profonde LCR : Lymphocytose;
- traitement : antirétroviraux

VII- L'INFECTION PAR LE VIH CHEZ L'ENFANT

1-LE PROFIL ÉVOLUTIF DE L'INFECTION VIH CHEZ L'ENFANT

a-Forme usuelle : forme la plus fréquente : 80 %

- La contamination se fait en per ou post-partum
- Caractérisée par la survenue d'infections bactériennes bénignes et fréquentes +++ (ORL et respiratoires, digestives et cutanées)
- Localisations liées au VIH, dont la pneumonie interstitielle lymphoïde (LIP)
- Les infections opportunistes apparaissent selon un schéma voisin celui de l'adulte (délai d'apparition du sida : 2 à 10 ans)
- parfois un retard cognitif, des troubles du comportement
- La survie à 5 ans est de 95 %

b-Forme grave : plus rare (~15 %), mais rapidement évolutive

- La contamination est intra-utérine
- Les infections opportunistes sont précoces
- Infections bactériennes précoces et sévères
- Un retard staturo-pondéral
- Des signes neurologiques évocateurs de l'encéphalopathie VIH grave évoluant vers le décès avant l'âge de 4 ans
- Délai d'apparition du sida : 3 à 15 mois
- Survie à 5 ans : 10 %

2- DIAGNOSTIC ET SUIVI IMMUNOVIROLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH CHEZ LE NOUVEAU-NE ET L'ENFANT

- Le diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le nourrisson repose sur deux PCR-ARN positives consécutives.
- Après l'âge de 18 mois, le diagnostic est sérologique.
- Le suivi immunovirologique repose sur le taux des CD4 et la CVP :
 - Le pourcentage des CD4 a une valeur pronostique supérieure à celle de la CVP chez les enfants âgés de moins de 12 mois.
 - Chez les enfants âgés de plus de 12 mois, les 2 paramètres sont utiles pour évaluer le pronostic.

3-CLASSIFICATION OMS DE L'INFECTION A VIH CHEZ L'ENFANT

Stade clinique I

- Asymptomatique
- Adénopathie généralisée

Stade clinique II

- Diarrhée chronique > 30 j inexpliquée
- Candidose grave persistante ou récurrente après la période néonatale
- Perte de poids ou retard de développement
- Fièvre persistante > 30 j inexpliquée
- Infections bactériennes graves récurrentes

Stade clinique III

- Infections opportunistes définissant le SIDA
- Retard de développement important
- Encéphalopathie progressive
- Tumeurs
- Septicémie ou méningite récurrente

VIII-TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH/SIDA

1-TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL (ARV) CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

A- Objectifs du traitement ARV :

- Contrôler la réplication virale et restaurer l'immunité cellulaire: l'objectif est d'obtenir une charge virale plasmatique (CVP) indétectable à 6 mois et durable et parallèlement une augmentation significative et durable du nombre des CD4
- amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH)
- diminution de la morbidité et de la mortalité

- limitation de la transmission du VIH

B- Indications du traitement ARV chez l'adulte :

Au cours de la primo-infection

Le traitement de la primo-infection est recommandé chez toutes les personnes séropositives pour le VIH. Il faut le commencer immédiatement :

- En cas de symptômes sévères ou prolongés
 - En cas de troubles neurologiques
 - Chez les personnes asymptomatiques avec un nombre de CD4 < 350/mm³
 - Chez les personnes âgées de plus de 50 ans
 - En cas d'infection chronique:
 - le traitement antirétroviral est toujours recommandé, indépendamment du nombre de CD4, chez toute personne adulte ou chez l'adolescent ayant une infection par le VIH chronique
 - si le nombre de CD4 est élevé et la charge virale < 1000 copies/ml, le traitement peut être discuté.
- Autres circonstances:
- Néphropathie liée au VIH
 - Accident d'exposition au sang
 - Cancer non lié au VIH
 - Co-infection VHC ou VHB
 - La femme enceinte

C – Protocoles thérapeutiques

Actuellement le **schéma thérapeutique de référence** recommande l'association de :

- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP)
- soit deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse (INNTI), traitement plus simple d'utilisation,
- ou éventuellement trois inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase reverse

Voici les recommandations selon le **consensus tunisien établi en 2010**, en soulignant qu'en Tunisie l'accès à la trithérapie ARV est **gratuit** depuis l'année 2000 :

Combinaisons thérapeutiques :

2 INTI + 1 IP/r (IP boosté par le ritonavir) ou 1 INNTI

- En 1^{re} intention : Ténofovir (Viread®) + Emtricitabine(Emtriva®) + Efavirenz (Stocrin® 600)
 - AZT (Rétrovir®) + Lamivudine (Epivir®) + Lopinavir/ritonavir (Aluvia®)
 - Alternatives : Ténofovir (Viréad®) + Emtricitabine (Emtriva®) + Lopinavir/ritonavir (Aluvia®)
 - ou AZT (Rétrovir®) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (Stocrin® 600)
 - En cas de contre-indication ou de résistance à l'AZT ou à la lamivudine, on peut utiliser l'abacavir (Ziagen®).

D- Recommandations concernant les associations d'ARV

Associations combinées fixes disponibles en Tunisie :

- zidovudine/lamivudine : Combivir®
- emtricitabine/ténofovir : Truvada®
- Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz : Atripla®
- - Abacavir/lamivudine : Kivexa®

E- Protocoles de deuxième ligne

Au cas où les combinaisons antirétrovirales initiales ne peuvent pas être utilisées (contre-indications, tolérances , résistances), il faut envisager d'autres alternatives avec des molécules mieux tolérées, plus efficaces et/ou à barrières génétiques élevées.

Parmi ces molécules, le choix se portera sur:

- les inhibiteurs de l'intégrase: raltegravir, dolutégravir, elvitégravir
- les inhibiteurs de protéases de deuxième génération : darunavir
- les inhibiteurs non nucléosidiques de deuxième génération : rilpivirine
- L'utilisation de molécules pour booster l'activité des inhibiteurs de l'intégrase : le cobicistat
- La mise à disposition du ténofovir alafénamide(TAF), dérivé du ténofovirdisoproxil fumarate, dans les protocoles, permettra d'améliorer la tolérance, notamment rénale et osseuse du ténofovir.

Ces protocoles associent:

- ABC/Lamivudine/dolutégravir
- TAF/FTC ou TDF/FTC avec dolutégravir
- TAF/FTC ou TDF/FTC avec elvitégravir/cobicistat

- TAF/FTC ou TDF/FTC avec raltegravir
 - TAF/FTC ou TDF/FTC avec rilpivirine
 - TAF/FTC ou TDF/FTC avec darunavir/cobicistat ou darunavir/ritonavir
- CES MOL2CULES

F- Autres recommandations

- Il est recommandé de choisir l'association qui s'adapte le mieux au profil et aux conditions de vie du patient
- L'association comportant un INNTI doit être évitée si une bonne observance thérapeutique n'est pas prévisible en raison de sa barrière génétique basse
- Encourager le recours à des combinaisons d'ARV pour améliorer la tolérance et l'observance.
- Insister auprès des PVVIH sur l'**importance capitale de l'observance** du traitement ARV
- Prendre en considération **les effets secondaires des ARV et les interférences** médicamenteuses

G -Toxicité des ARV

Les effets secondaires sont nombreux; précoces et tardifs

- 1- Toxicité cellulaire : cytopathie mitochondriale : INTI
- 2- Troubles digestifs : Les plus fréquents à type vomissements (tous les ARV) de diarrhée (IP, DDI.) Pancréatite aiguë : IP, ddl, d4T, névirapine, abacavir
- 3- Toxicité hématologique : AZT, indinavir
- 4- Toxicité hépatique : INNTI : Névirapine +++, efavirenz, INTI : d4T, ddl, abacavir
IP : indinavir, atazanavir
- 5- Atteinte néphro-urologique : Ténofovir, ddl, Indinavir
- 6- Toxidermie : INNTI ++
- 7- Neuropathie périphérique : ddl, d4T, AZT, 3 TC
- 8- Atteinte neurologique centrale : efavirenz : vertiges, insomnie, cauchemars
- 9- Atteinte musculaire : AZT
- 10- Troubles du métabolisme lipidique : tous les antirétroviraux, notamment les **IP**
- 11- Troubles du métabolisme glucidique : tous les IP, résistance à l'insuline, intolérance au glucose ou diabète type 2
- 12- Maladie cardiovasculaire
- 13- Anomalies de répartition des graisses; lipodystrophie : tous les antirétroviraux, surtout les IP et les INTI

H-Bilan de surveillance d'un traitement antirétroviral

L'efficacité et la tolérance du traitement ARV doivent être contrôlées.

1- Examens biologiques visant à évaluer l'efficacité immunovirologique (CVP-CD4) :

- la première année de traitement :
 - à 1 mois , 3mois et à 6mois.
- Au-delà de 1 an de ttt et pour les patients ayant une CVP indétectable :
 - tous les 6 mois si CD4 < à 500/mm³
 - une fois par an si CD4 > à 500/mm³

2- Examens visant à apprécier la tolérance du traitement

Ils dépendent des antirétroviraux utilisés. Un hémogramme, un bilan hépatique et métabolique (glycémie et bilan lipidique), le contrôle de la fonction rénale sont systématiques.

I-Soutien psychosocial

Toutes les PVVIH doivent bénéficier de consultations de psychologie afin d'assurer une bonne observance et prévenir l'échec.

J- Observance du traitement ARV +++

Le traitement ARV est un **traitement à vie**. Il faut absolument insister sur l'adhésion du patient au traitement afin d'obtenir une bonne réponse immunovirologique, améliorer la qualité de vie en diminuant la morbidité et enfin retarder et réduire les échecs thérapeutiques attribuables en cas de mauvaise observance à la résistance acquise aux antirétroviraux. La mise en place d'une consultation d'observance doit être encouragée pour améliorer la prise en charge.

2- TRAITEMENT ARV CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT

2-1 Modalités de la trithérapie ARV chez la femme enceinte

- *L'objectif du traitement ARV* est l'obtention d'une CVP indétectable à 36SA afin de prévenir la transmission mère-enfant. La durée minimale pour atteindre l'objectif d'une CVP indétectable à l'accouchement est de 12 semaines.

• Critères de choix des ARV

- Il faut toujours préférer l'association de 2 INTI + 1 IP/r
- L'EFV est contre-indiqué pendant le 1er trimestre de grossesse, mais peut être utilisé en cas de besoin, à partir du deuxième trimestre
- L'AZT et le 3 TC sont fortement recommandés dans la trithérapie
- L'IP/r de choix est le lopinavir/r.

• Indications de la trithérapie ARV en fonction des différentes situations

Si la femme enceinte présente une indication aux ARV, la trithérapie ARV doit être **initiée le plus tôt possible**, dès le diagnostic de grossesse

- Femme débutant une grossesse sous traitement antirétroviral : Poursuivre le même traitement que la CVP soit détectable ou pas

- Femme débutant une grossesse en l'absence de traitement antirétroviral

En présence ou en l'absence d'indication maternelle des ARV : Trithérapie à partir de 14 SA

- Femme enceinte non suivie et non traitée et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif :

1 -Diagnostic très tardif : à l'approche du terme

- Initiation rapide d'une trithérapie ARV
- Césarienne programmée.
- Renforcement du traitement du nouveau-né

2-Diagnostic très tardif, pendant le travail :

- Perfusion d'AZT + dose unique de NVP + AZT/3TC pendant une semaine.
- Accouchement par voie basse.
- Césarienne non recommandée après la rupture de la poche des eaux.
- Traitement intensif du nouveau-né.

2-2 Choix du mode d'accouchement

Il repose sur la CVP maternelle réalisée à 36 SA :

- Lorsqu'elle est indétectable à 36SA, l'accouchement par voie basse est recommandé, en l'absence de contre-indication obstétricale.

- Lorsqu'elle est détectable à 36 SA, le recours à une césarienne programmée à 38 SA est recommandé.

2-3 Prophylaxie par l'AZT pendant le travail

- La perfusion intraveineuse d'AZT est recommandée lorsque la CVP maternelle est détectable.
- La posologie préconisée : dose de charge de 2 mg/kg en 1 heure dès le début du travail, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne.

2-4 Réduction du risque de transmission mère-enfant

Afin de réduire le risque de TME du VIH, il est recommandé de :

- Dépister et traiter les infections génitales et les IST,
- Rechercher et prévenir les facteurs de risque de l'accouchement prématuré,
- éviter la rupture des membranes de routine,
- Proscrire au cours de la grossesse certains gestes associés à un risque accru de transmission du VIH (amniocentèse, cerclage, version par manœuvre externe, amnioscopie, décollement des membranes au doigt, mise de ballonnet, prostaglandines intra-cervicaux).

En revanche, le forceps et l'épisiotomie ne modifient pas les taux de transmission du VIH. (L'OMS recommande d'éviter le recours au forceps chez les femmes séropositives).

- Prendre certaines précautions lors d'un accouchement par voie basse comme la toilette vulvo-périnéale avant le premier toucher vaginal et le badigeonnage vaginal à la bétadine gynécologique avant chaque toucher et geste invasif

L'allaitement maternel est contre-indiqué. L'allaitement artificiel est recommandé dès la naissance.

3 -MODALITÉS DE LA TRITHÉRAPIE ARV CHEZ LE NOUVEAU-NE ET L'ENFANT

A-Prophylaxie post-exposition chez le nouveau-né

- Les modalités de la prophylaxie post-exposition doivent être **prévues avant la naissance**, en concertation entre infectiologue, obstétricien et néonatalogue et adaptées à l'évaluation du risque de transmission

- La prophylaxie post-exposition doit être **débutée le plus tôt possible**, dans les heures qui suivent la naissance.
- La durée recommandée de cette prophylaxie est de **6 semaines**
- Aucune manoeuvre invasive n'est permise pendant le travail et l'accouchement pour éviter la surexposition au virus, en particulier la rupture artificielle de la poche des eaux, le décollement, la version foetale externe et le forceps.
- L'injection de vitamine K se fera après le lavage du nouveau-né.
- Une surveillance attentive clinique et biologique au moins jusqu'à 18 mois est recommandée pour les enfants exposés aux ARV.

1- Prophylaxie maternelle optimale avec une **CVP indétectable** (à 36 semaines d'aménorrhée) associée à un accouchement (voie basse à privilégier ou césarienne devant une indication obstétricale) sans complication :

→Monothérapie : AZT pendant 6 semaines

2- Mère dont la CVP reste détectable (< 1000copies/ml) sous traitement au 8ème mois et pour laquelle la césarienne n'a pas été possible :

→Bithérapie : AZT+3TC pendant 6 semaines

→ AZT injectable pendant le travail-extraction ou la césarienne

3- Mère dont la CV est élevée > 1000 copies/ml à 36 semaines d'aménorrhée:

- ayant commencé la trithérapie tardivement lors du troisième trimestre
- n'ayant pas de reçu de prévention durant la grossesse et/ou l'accouchement
- CVP maternelle élevée (>10000 copies/ml) malgré un ttt ARV
- Des conditions difficiles d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux,chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction) et CVP maternelle détectable.

- Dans ces situations le **risque** de transmission est **élevé** :

→Trithérapie : AZT+3TC+IP/r pendant 6 semaines

B-Trithérapie antirétrovirale de l'infection chronique

1-Indications et stratégie thérapeutique

Il est recommandé de traiter tous les enfants quelque soit le compte de CD4

Il est recommandé de débuter le traitement ARV à un **stade précoce** avant l'installation d'un déficit immunitaire sévère :

→**trithérapie** comportant 2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI

- Les INTI privilégiés sont l'ABC, la 3 TC et l'AZT.
- L'IP/r pouvant être utilisé est le lopinavir/r. Il est contre-indiqué chez le prématuré.
- L'INNTI pouvant être utilisé est l'EFV à partir de 3 ans

2-surveillance

Au cours du suivi d'un enfant traité il faut veiller à :

- sensibiliser les parents à l'observance
- l'adaptation posologique selon le poids et l'âge
- la surveillance de la toxicité surtout hématologique et métabolique.
- surveiller la croissance staturo-pondérale
- surveiller les acquisitions psychomotrices
- entourer l'enfant, le préparer en vulgarisant la maladie puis la lui annoncer à 6-8 ans

4 -TRAITEMENT ARV ET PROPHYLAXIE DE LA TRANSMISSION EN MILIEU DE SOINS

a- Prévention d'un accident d'exposition au sang (AES)

- Le respect des précautions universelles (voir annexe I)
- Déclaration de l'AES
- **prophylaxie antirétrovirale** à la suite d'un accident d'exposition au sang ou à un liquide biologique

b-La trithérapie ARV :

- **doit être initiée le plus tôt possible**, et au plus tard dans les 72 heures qui suivent l'exposition
- La durée du traitement antirétroviral post-exposition est de 28 jours

c-Schémas de prophylaxie post-exposition

a/chez l'adulte

- à privilégier : **Ténofovir + Emtricitabine +lopinavir/ritonavir**

- alternatifs : Ténofovir + lamivudine + ritonavir/lopinavir

Autres schémas si intolérance ou contre-indication :

- Ténofovir + lamivudine + efavirenz

- Zidovudine + lamivudine + efavirenz
- Ténofovir + Emtricitabine+ efavirenz

b/Chez l'enfant : AZT+3TC+Lopinavir/ritonavir

c/Femme enceinte : AZT+3TC+LPV/r

d/Surveillance après AES

JO : sérologies VIH, VHC, Ag Hbs +NFS, bilan hépatique, creatininémie

J15 : tolérance biologique du ttt ARV : NFS bilan hépatique, creatininémie, amylasémie

M2 : sérologie VIH.

M4-M6 : sérologie VIH, VHC, Ac anti HbC, transaminases

5-INDICATIONS ET MODALITÉS DE LA PROPHYLAXIE ANTIRÉTROVIRALE APRÈS EXPOSITION SEXUELLE

a- L'indication de la mise sous prophylaxie post-exposition fait appel aux statuts sérologique et facteurs de risque de la personne source et à la nature de l'exposition en soulignant qu'elle est fortement recommandée en cas de : rapports anaux; rapports vaginaux; fellation réceptive avec éjaculation

b- la prophylaxie post-exposition est recommandée le plus tôt possible, dans les 4 heures qui suivent l'exposition sexuelle et au plus tard dans les 72 heures.

c- Dans le cas où la personne source a une charge virale indétectable documentée, la prophylaxie post-exposition n'est plus recommandée.

d- Durée de la prophylaxie : 28jours

e- Protocoles d'ARV :

Le protocole thérapeutique recommandé repose sur l'association AZT+3TC+LPV/r

En cas d'intolérance ou de contre-indication, les alternatives sont :

- Ténofovir + lamivudine + lopinavir/ritonavir ou efavirenz
- Zidovudine + lamivudine + efavirenz
- Zidovudine + lamivudine + ténofovir.

IX-PRÉVENTION DE L'INFECTION PAR LE VIH

Etant donné l'absence de traitement curatif efficace ni de vaccin, la principale arme de lutte contre l'infection par le VIH reste la prévention faisant l'objet d'**une riposte de tout le secteur de la santé** englobant les services de santé publics et privés, le ministère de la Santé, diverses organisations non gouvernementales, des mouvements associatifs et des associations professionnelles, ainsi que l'industrie pharmaceutique et établissements d'enseignement.

A-PRÉVENTION COLLECTIVE

- Des programmes d'information et d'éducation destinés au grand public (TV, radio, presse écrite, brochures)
- Des programmes d'information et de formation destinés au personnel soignant en insistant sur le bannissement de stigmatisation et la discrimination des PVVIH
- Une surveillance épidémiologique étroite en précisant la nature de l'épidémie et son contexte afin d'y adapter les interventions prioritaires. en effet en **Tunisie l'épidémie VIH** est jugée **concentrée** et la riposte fera appel à des
- **interventions** du secteur de la santé, c'est à dire **ciblées** destinées aux personnes de la communauté les plus exposées au risque de l'infection de par leurs comportements à risques, information sur les nouveaux outils de réduction de risques, augmentation du niveau d'information communautaire.

B-MOYENS DE PRÉVENTION

1-Conseil et dépistage du VIH à l'initiative du patient :

• Accroître le nombre de personnes qui connaissent leur statut sérologique

- particulièrement dans les populations les plus exposées : consultants dans les services de prise en charge des IST, car les problématiques de prévention et de dépistage VIH & IST sont indissociables dans les groupes à forte co-prévalence.
- consultations prénatales, obstétricales et du post-partum; et patients consultant des services de prise en charge de la tuberculose ou de l'hépatite.

• Incitation au dépistage anonyme auprès de « centres de dépistage anonymes gratuits » (CDAG)

Dépistage et traitement ARV permettront de limiter la transmission du VIH

2-Prévention de la transmission sexuelle du VIH

- Promotion et soutien de l'utilisation du **préservatif** : socle de la prévention du VIH
- Détection et prise en charge des infections sexuellement transmissibles
- **Rapports sexuels à moindre risque et conseil** sur la réduction des risques grâce à des interventions comportementales à un niveau individuel, de groupe ou communautaire
- **Circoncision** : Les essais randomisés dans des régions de forte prévalence du VIH ont démontré que la circoncision réduit d'environ 60 % le risque d'infection par le VIH chez l'homme hétérosexuel
- Interventions visant les **populations les plus exposées** : les professionnel(les) du sexe et les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes et les personnes transsexuelles
- particularités dans la prévention du VIH chez **les jeunes**
La prévention pour les jeunes assurée par le secteur de la santé inclura une information et des conseils pour aider les jeunes à acquérir les connaissances et les compétences qui leur permettront de :
 - retarder les premiers rapports sexuels,
 - limiter le nombre de partenaires sexuels,
 - d'utiliser correctement et systématiquement le préservatif,
 - d'éviter l'usage de stupéfiants et, s'ils s'injectent malgré tout des drogues, d'utiliser un équipement stérile
- **Prisonniers** : leur offrir un éventail complet de services et de fournitures de prévention, de traitement et de soins du VIH, y compris le conseil et le dépistage du VIH et le traitement ARV.

3-Prévention de la transmission sanguine du VIH

A/*les consommateurs de drogues injectables*

Un ensemble d'interventions est nécessaire :

- Programmes relatifs aux aiguilles et seringues
- Traitement de la toxicomanie :
Le traitement de substitution aux opiacés.
 - la prise en charge psychosociale de la dépendance aux drogues d'efficacité limitée avec consultation d'addictologie.
 - Information, éducation et communication pour les consommateurs de drogues injectables

B/*sang et dérivés*

- Criblage systématique de tout don de sang ou d'organes
- Chauffage préalable des dérivés sanguins
- Limiter les indications de la transfusion

4-Prévention de la transmission du VIH en milieu de soins

En fait il n'existe pas de mesures spécifiques d'hygiène pour se protéger de l'infection VIH en milieu de soins.

Il suffit d'appliquer les règles d'**hygiène de base universelles** (Annexe I) qui visent à éviter la transmission accidentelle.

Pour être efficaces, **elles doivent être généralisées à tous les malades et non limitées aux PVVIH.**

Il faut considérer de principe le sang ou les liquides biologiques de tout patient comme étant potentiellement contaminé.

X-CONCLUSION

Le traitement antirétroviral a certes transformé le profil évolutif de l'infection par le VIH, néanmoins cette pathologie reste grave et sans traitement curatif ni vaccin. La seule arme efficace demeure la **prévention**, l'usage du préservatif restant le socle de cette prévention, sans oublier les efforts à consentir dans la lutte contre la toxicomanie IV.

ANNEXE I

Précautions universelles en milieu de soins

Si contact avec du sang ou liquide biologique	Après piqûre, blessure : lavage et antisepsie au niveau de la plaie Après projection sur muqueuse (conjonctive) : rinçage abondant
Lavage et/ou désinfection des mains	Après le retrait des gants, entre deux patients, deux activités
Port de gants Les gants doivent être changés entre deux patients ou deux activités.	- Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémocultures, pose et dépose de voie veineuse, chambres implantables, prélèvements sanguins, etc.) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés, etc. - Ou lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions
Port de surblouses, lunettes, masques	- Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillés, etc.).
Matériel souillé	- Matériel piquant tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main. - Déposer immédiatement le matériel tranchant après usage, sans manipulation, dans un conteneur adapté et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié. - Matériel réutilisable : Manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. Vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien (stérilisation ou désinfection) appropriée avant d'être réutilisé
Surfaces souillées	- Nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 12 ° Chlore fraîchement diluée au 1/10 (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine
Transport de prélèvements biologiques, linge et matériaux souillés	- Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche et fermé

ANNEXE II

Nb CD4	A asymptomatique Primoinfection/LPG	B symptomatique sans critères (A) ou (C)	C SIDA
> 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

STADE SIDA= C1+ C2+ C3

Catégorie A

un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C:

*Infection VIH asymptomatique

*lymphadénopathie persistante généralisée

*primo infection VIH symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- *Angiomatose bacillaire
- *Candidose oropharyngée
- *Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- *Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- *Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- *Leucoplasie chevelue de la langue
- *Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- *Purpura thrombocytopénique idiopathique
- *Listériose
- *Neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques > à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagi
- Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire Isosporidiose intestinale chronique (>1mois)
- Sarcome de Kaposi ,Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire
- Infection à Mycobacterium tuberculosis, qlq soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à pneumocystis jirovecii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encephalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

ANNEXE III

Situation épidémiologique en 2011 et modes de transmission en Tunisie

Modes de transmission	Homme	Femme	Total
Hétérosexuel	338	376	714
Homosexuel/bisexuel	80		80
Sang & dérivés	92	24	116
Usage de drogues en IV	394	22	416
Mère à l'enfant	34	45	79
Inconnu	256	45	301
Total	1194	512	1706

Classification révisée de l'infection par le VIH
Nouvelle définition du sida selon le CDC d'Atlanta (1993)

ANNEXE IV

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux (mars 2018)

Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux

Les génériques sont identifiés par « Ge » (Prix publics ville TTC, consultés en mars 2018 sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,04 Ge 125,59	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,18	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	208,67	A prendre à jeun
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	131,88	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipotrophie.
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	76,69 Ge 68,40	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	234,49	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipotrophie.
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir disoproxyl fumarate (ténofovir DF) Viread®	300 mg x 1/j Equivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil au cours d'un repas	294,34 Ge 143,01	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	10 mg ou 25 mg de ténofovir alafenamide	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucheur	118,76 Ge 118,76	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	423,19	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	30,09 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité.
	puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400 mg x 1/j	113,29 Ge 106,30 106,29 Ge 49,32	Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	265,84	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGTA1).
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	420,74/ 25,41	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiasse rénale.
	400 mg x 1/j (sans ritonavir)	420,74	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	Patient naïf : 800/100 mg x 1/j	420,75/ 25,41	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 mg x 2/j	661,53/ 50,82	
Fosamprenavir/ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,16/ 50,82	Risque de rash.
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	443,04	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,25/ 50,82	Allongement du QT.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	806,66/ 101,64	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1680,00	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	725,76 à 1451,52	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x 1/j	556,75	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	608,35 1216,70	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
PRESENTATIONS COMBINEES			
Combivir®	1 cp x 2 /j	154,51	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Ge	1 cp x 2 /j	139,10	Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	505,08	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	291,06	Association abacavir+lamivudine Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Abacavir+lamivudine Ge	1 cp/j	156,42	Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Truvada®	1 cp/j	346,25	Association ténofovir DF + emtricitabine.
TénofovirDF + emtricitabine Ge	1 cp/j	176,02	
Descovy® 200/10 ou 200/25	1 cp/j	Non disponible en mars 2018	Association emtricitabine (200mg) + TAF (10mg ou 25mg). 10mg si+ritonavir ou cobicistat. 25 mg+autre ARV
Atripla®	1 cp/j	608,00	Association ténofovir DF+emtricitabine +efavirenz.
Efavirenz+ténofovirDF+emtricitabine Ge	1 cp/j	268,66	
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	626,28	Association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine.
Odefsey®	1 cp/j au cours d'un repas	620,33	Association TAF 25mg + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq®	1cp/j	927,74	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Stribild®	1 cp/j	882,49	Association elvitégravir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir DF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.
Genvoya®	1cp/j	881,48	Association elvitégravir + cobicistat + emtricitabine +TAF 10mg Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

* Dissocier en cas d'insuffisance rénale

Mise à jour : mars 2018 - Responsable éditorial : Philippe Morlat pour le groupe d'experts

Mise en page : Conseil national du sida et des hépatites virales - <http://cns.sante.fr>

LES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES (HORS STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Poser le diagnostic d'angine streptococcique sur l'examen de la gorge;
- 2- Traiter correctement une angine streptococcique;
- 3- Evaluer l'importance du traitement dans la prévention du RAA

I. INTRODUCTION

Les infections à streptocoques sont nombreuses et polymorphes. Elles sont engendrées par la grande famille des streptocoques, microorganismes aérobies Gram positifs retrouvés dans beaucoup de territoires et d'organismes. Les symptômes varient selon l'organe infecté : pharyngite, pneumonie, infections cutanées, sepsis, méningites et endocardite... Le principal streptocoque pathogène est *streptococcus pyogenes*, appartenant au serogroupe A de la classification de Lancefield, bêta hémolytique. Il est responsable d'infections fréquentes, souvent suppuratives, bénignes tels l'angine, l'impermétigo, mais pouvant être invasives, parfois mortelles comme le syndrome de choc toxique, la fasciite nécrosante. Les séquelles comprennent le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite. La plupart des souches de streptocoques demeurent sensibles à la pénicilline.

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1 HABITAT NATUREL

Le principal réservoir de *S. pyogenes* est nasal et pharyngé. La peau saine n'est pas un réservoir habituel de *S. pyogenes* ; en revanche, le germe peut être retrouvé au niveau de dermatoses. *S. pyogenes* peut aussi se localiser au niveau gastro-intestinal, anal ou génital chez la femme.

II.2. VOIES DE TRANSMISSION

La transmission est habituellement interhumaine directe, favorisée par la promiscuité, ce qui explique la survenue d'épidémies dans les collectivités d'enfants ou de militaires. La voie aérienne est la plus fréquente ; la contamination s'effectue par aérosols provenant de sécrétions nasopharyngées. Les autres voies possibles sont la voie cutanée et la voie digestive.

I.ANGINE STREPTOCOCCIQUE

C'est la plus fréquente des infections streptococciques, elle est plus fréquente chez l'enfant. Elle est due à *S. pyogenes* principal agent responsable de la quasi-totalité des angines bactériennes. En l'absence de traitement d'autres complications suppuratives voire non suppuratives (rhumatisme articulaire aigu) peuvent survenir. Un pic de fréquence est noté en saison froide.

I. 1 Aspects cliniques

Dans la forme typique, l'**incubation** est de 2 à 4 jours.

I.1.1 Les signes fonctionnels :

- La fièvre (38,5 °C) apparaît brutalement, puis apparaît une douleur pharyngée spontanée, augmentée par la déglutition. Des céphalées peuvent être rapportées ainsi que des arthralgies et des myalgies.
- Il n'y a, en revanche, ni coryza, ni toux, sauf dans de rares cas chez le jeune enfant.
- Des signes digestifs (douleurs abdominales, vomissements) peuvent se voir chez l'enfant et fausser le diagnostic.

I.1.2 -L'examen physique

L'examen de la gorge chez un malade couché, décontracté, utilisant un abaisse langue et une source lumineuse, met en évidence l'angine érythémato-pultacée lorsque les amygdales sont recouvertes d'un enduit blanchâtre, irrégulier et facilement détachable, cependant l'absence de cet enduit n'élimine pas l'origine bactérienne de l'angine. On palpe des adénopathies sous-angulo maxillaires douloureuses.

I.1.3 -L'évolution

Elle se fait vers :

- la **guérison** sous antibiothérapie en quelques jours
- les **complications** sont **rarement** rencontrées :

a- complications loco-régionales suppuratives : elles sont précoces

* **phlegmon périamygdalien**, surtout dans sa localisation antérieure : il se manifeste par une douleur pharyngée unilatérale intense majorée à la déglutition avec otalgie et haleine fétide dans un contexte d'hyperthermie et d'altération de l'état général.

Au stade de collection il se caractérise par un trismus et une dysphagie majorée et nécessite le drainage chirurgical. L'amygdalectomie à distance est indiquée car risque de récidive

* **adénophlegmon** : la suppuration intéresse le ganglion sous-maxillaire

* **Autres** : otite, mastoïdite, sinusite

b- complications immunologiques : elles sont secondaires

* rhumatisme articulaire aigu

* glomérulonéphrite aiguë.

I.1.4 Diagnostic :

a- Le diagnostic de l'angine streptococcique est clinique devant :

l'intensité de la fièvre (38 °C), l'absence de toux, la survenue en saison hivernale, l'âge du patient (entre 5 et 15 ans), la présence de céphalées, l'importance de la dysphagie, l'aspect du pharynx (exsudat amygdalien), et la présence d'adénopathies cervicales.

Malgré tout, aucun élément clinique ne permet de distinguer avec certitude une angine bactérienne d'une angine virale. Afin de limiter l'usage abusif des antibiotiques dans les cas où l'on doute sur l'origine bactérienne on peut avoir recours à des :

b- Examens complémentaires :

* Tests de diagnostic rapide(TDR)

Ces tests de diagnostic rapide (TDR) ont une sensibilité qui varie de 80 à 90 % et une spécificité de 90 à 95 %.La première étape de ce test étant l'écouvillonage direct par pression sur les deux amygdales.

* **La culture après prélèvement pharyngé** reste la méthode de référence en mettant en évidence un streptocoque A β-hémolytique, mais le délai de réponse est un peu long (24 à 48 heures).

I.2 Traitement antibiotique

Son intérêt essentiel est bien entendu, de guérir l'angine mais aussi de prévenir le rhumatisme articulaire aigu notamment chez l'enfant et l'adolescent

- **La pénicilline G/V**, demeure l'antibiotique de référence

* chez l'enfant : 50 000 U/kg/j (45 mg/kg/j)

- * chez l'adulte 1 million UI, trois fois par jour
 - * durée = 10 jours.
 - **L'amoxicilline** a une activité équivalente, peut être proposée en deux prises quotidiennes
 - * chez l'enfant : 50 mg/kg/j
 - * chez l'adulte 2 g/j
 - * Durée= 6 jours.
- Le risque, en utilisant l'amoxicilline, est de voir apparaître une réaction érythémateuse généralisée si l'angine n'est pas streptococcique mais liée à une mononucléose infectieuse.
- **En cas d'allergie** certaine aux pénicillines, sans allergie et /ou sans contre-indications aux céphalosporines : **les céphalosporines orales de troisième génération** peuvent être prescrites (5 à 10 % d'allergie croisée avec la pénicilline) :
 - * Cefuroxime – axetil 250 mg X2 /j pendant 4 jours
 - **En cas de contre-indications à toutes les bêta-lactamines** (ou d'allergie grave à la pénicilline), le choix se porte sur les **macrolides** :
 - * Azithromycine 500mg :
 - chez l'adulte 500 mg x2 /jour pendant 3 jours.
 - chez l'enfant : 20 mg/kg/j. 1 prise /j pendant 3 jours, sans dépasser 500mg/j
 - * Erythromycine 50 mg/kg/jour pendant 10 jours
 - * Clarithromycine :
 - chez l'adulte 500mg/j en 2 prises pendant 5 jours.
 - chez l'enfant : 15 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser 500mg/j

II. IMPETIGO

Il s'agit d'une pyodermite **très contagieuse** par contact direct qui atteint le plus souvent les **enfants âgés de 2 à 5 ans**. Elle est favorisée par un climat chaud et humide et par une hygiène précaire.

II. 1 Présentation clinique

II.1. 1 Forme classique de l'enfant

L'impétigo streptococcique « primitif » sans dermatose sous-jacente se présente initialement sous forme de vésicules dont le contenu se trouble en quelques heures, pour faire place à une pustule, puis à une croûte jaunâtre « mélicérique ». Ces lésions sont en nombre variable, elles atteignent ensuite volontiers tout le visage, le cuir chevelu et les extrémités. Les lésions sont indolores, il n'y a pas de signes généraux ; des adénopathies satellites peuvent être retrouvées. Sous traitement, elles guérissent assez rapidement, sans cicatrice.

II.1.2 Les formes compliquées

- a- Elles sont rares : cellulite, érysipèle, adénite, exceptionnellement septicémie, endocardite, gloméronéphrite post-streptococcique. Il n'y a pas de risque de rhumatisme articulaire aigu.
- b- **Impétiginisation** : c'est la forme la plus fréquente de l'adulte. Elle survient sur dermatose sous-jacente prurigineuse (gale, pédiculose, eczéma, herpès, varicelle...).
- c- **Ecthyma** : il réalise un impétigo creusant, nécrotique, recouvert d'une épaisse croûte noirâtre et entouré d'un halo inflammatoire, siégeant sur les membres inférieurs. Forme de l'adulte, elle est favorisée par la mauvaise hygiène, l'immunodépression. Les lésions guérissent lentement et laissent des cicatrices.
- d- **Risque d'épidémies communautaires ou hospitalières**

II. 2 Diagnostic

Il est avant tout clinique. On différencie l'impétigo streptococcique de l'impétigo staphylococcique typiquement bulleux. Mais l'association strepto-staphylococcique est fréquente.

II. 3 Traitement

II.3.1 Traitement local

Il est suffisant dans les formes très localisées. Il repose sur l'application d'antiseptiques hexamidine ou nitrate d'Argent à 0,5 %.

II.3.2 Traitement général

Souvent nécessaire, il fait appel à des antibiotiques actifs sur les streptocoques et les staphylocoques comme :

- la pristinamycine par voie orale à la dose de 2 g/j chez l'adulte et de 50 à 100 mg/kg chez l'enfant.
- Les pénicillines M, les macrolides sont des alternatives. La durée du traitement est de 10 jours.

II.3.3 Mesures d'hygiène

L'éviction scolaire est nécessaire quelques jours après la mise en route des antibiotiques, sauf si les lésions sont sèches et que l'enfant est sous traitement. Les ongles doivent être coupés ras et fréquemment brossés. Des douches (pluri-)

quotidiennes avec un savon antiseptique.

II.3.4 Mesures de prévention

- rechercher et traiter les sujets contacts, de même qu'un foyer oto-rhino-laryngologique responsable du point de départ de l'infection et une dermatose sous-jacente.

III. ERYSIPÈLE

III.1 Définition

L'érysipèle est une dermo-hypodermite bactérienne aiguë, essentiellement streptococcique, (streptocoques de groupe A) non nécrosante affectant le plus souvent les membres inférieurs (85% des cas) mais pouvant affecter n'importe quelle partie du corps, notamment le visage.

III.2 Épidémiologie, Facteurs favorisants

Cette pathologie se voit essentiellement chez l'adulte, plus volontiers chez les personnes âgées qui présentent certains facteurs favorisants.

a- les facteurs locorégionaux :

- Concernant les membres inférieurs, il s'agit essentiellement de l'œdème (60 %) lié à une insuffisance veineuse, ou lymphatique (primitive ou secondaire à une intervention chirurgicale), ou cardiaque. Un antécédent d'érysipèle prédispose également à un nouvel épisode d'érysipèle
- Après mammectomie, adénectomie et radiothérapie pour néoplasie mammaire, les œdèmes des membres supérieurs sont fréquents et représentent un facteur classique d'érysipèle des membres supérieurs.

b- Les facteurs généraux regroupent éthylosme, obésité, désocialisation, hygiène précaire. Le diabète et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas des facteurs prédisposants mais peuvent constituer des facteurs aggravants.

c- Une porte d'entrée cutanée doit être systématiquement recherchée au niveau des membres inférieurs. Il peut s'agir d'un intertrigo interdigito-plantaire, d'un ulcère d'une plaie traumatique. Au niveau du visage, il s'agit habituellement d'une lésion excoriée, d'un orifice narinaire ou d'une oreille. Dans 25 % des cas, aucune porte d'entrée n'est identifiée.

III.3 Aspects cliniques selon la localisation

III .3.1 Érysipèle des membres

Les membres inférieurs sont la localisation la plus fréquente de l'érysipèle. Le tableau classique est celui d'une grosse jambe rouge, « aiguë et fébrile ». Le début est brutal, marqué par des frissons, une fièvre élevée et souvent une douleur à la racine du membre qui témoigne de l'adénite inguinale satellite.

En quelques heures apparaît un placard inflammatoire, à prédominance distale avec traînée de lymphangite à la face interne de la cuisse. La peau est rouge, parfois parsemée de pétéchies ou de vésicules tendues très douloureuses, voire de phlyctènes parfois géantes.

III .3.2 Érysipèle du visage

Il débute brutalement avec des frissons intenses, une fièvre élevée, des céphalées et des courbatures. La lésion initiale est une petite tuméfaction rouge, cuisante, qui siège près de la porte d'entrée (orifice narinaire, excoriation de l'oreille) et s'accompagne d'une adénite douloureuse. En quelques heures, le visage se recouvre d'un placard rouge très douloureux, souvent parsemé de vésiculo-pustules et limité par un bourrelet périphérique. Ce placard peut s'étendre à la quasi-totalité de la face, épargnant le menton.

III.3.3 Autres localisations

Elles sont exceptionnelles : tronc, fesses, organes génitaux externes.

III.4 Évolution

- Sous traitement antibiotique adapté, l'apyréxie est obtenue en 48 heures et les signes locaux régressent en quelques jours, une desquamation apparaît
- Des complications peuvent survenir en cas de traitement tardif ou insuffisant.
 - * complications locales : **lymphoedème**, abcès sous-cutané, exceptionnellement fasciite nécrosante (**sous AINS**) ou
 - * complications générales, précoces : décompensation d'une tare sous-jacente , choc septique
 - * ou tardives : **récidive**.

III.5 Diagnostic

III.5.1 Diagnostic positif

Il est avant tout clinique ; l'aspect est souvent suffisamment évocateur. Le streptocoque responsable peut être isolé au niveau de la porte d'entrée. L'isolement au niveau d'une lésion bulleuse est plus rarement obtenu. Les hémocultures sont positives dans moins de 10 % des cas.

III.5.2 Diagnostic différentiel

- a- Au niveau des membres inférieurs,** il faut éliminer en premier lieu une fascite nécrosante, mais aussi une thrombose veineuse profonde ou encore un eczéma aigu, un érythème noueux.
- b- Au niveau du visage,** d'autres causes d'œdème aigu du visage peuvent être évoquées : une staphylococcie maligne de la face, mais les signes sont plutôt unilatéraux et les signes généraux plus marqués ; un zona ophthalmique, un eczéma aigu, un œdème de Quincke.

III.6 Traitement

III.6 .1 Traitement curatif

a- Antibiothérapie

- * En première intention :
 - pénicilline G/V (12 millions d'UI/j) ou
 - amoxicilline (50 mg/kg/j) par voie IV pendant les 2 à 3 premiers jours, un relais par voie orale pour les jours suivants
 - durée totale de 7 jours.
- * En cas d'allergie aux bétalactamines les apparentés aux macrolides :
 - clindamycine 1,8 à 2,4 g/j,
 - pristinamycine 3 g/j

b- Traitements associés

- le traitement de la porte d'entrée: application d'antifongiques locaux pour les intertrigos, des soins locaux antiseptiques en cas de phlyctènes,
- la prévention de la maladie thromboembolique,
- la prise en charge de décompensation de tares éventuelles (diabète, éthylosme chronique),
- la vérification de la vaccination antitétanique
- les AINS sont contre-indiqués.

c- Traitement préventif

- La prévention des récidives

La récidive est définie par la survenue d'un nombre d'épisodes d'érysipèle supérieur ou égal à 4 par an.

La prévention inclut :

- * la recherche et le traitement de foyers streptococciques profonds ou cutanéo-muqueux,
 - * le traitement médical (ou chirurgical) d'une insuffisance veineuse ou lymphatique : le port de bas de contention est fortement recommandé
 - * le traitement systématique de toute nouvelle porte d'entrée dès son apparition
 - * ***Une antibiothérapie au long cours en cas de récidives fréquentes.***
 - La pénicilline G retard ou V est souvent choisie (Benzathine-Penicilline 2,4 millions d'UI toutes les 3 à 4 semaines ou Oracilline 2 à 3 millions d'UI/j).
- * Ce traitement n'est pas suspensif et sa durée n'est pas définie ; il peut être proposé à vie.

INFECTIONS SUPPUREES INVASIVES

1. Fasciite nécrosante

1.1 Définition

Il s'agit d'une nécrose des fascias hypodermiques épargnant initialement la peau et les muscles sous-jacents. La fasciite nécrosante ne peut donc être considérée comme une complication de l'érysipèle ; ce sont, en fait, deux affections distinctes. les premiers signes peuvent évoquer un érysipèle ou une cellulite, mais qui aboutit constamment à une nécrose du tissu cellulaire sous-cutané et nécessite une excision chirurgicale.

1.2 Aspect clinique

Le point de départ est le plus souvent une effraction cutanée, parfois minime ou encore dans le cadre d'une toxicomanie par voie intraveineuse.

Il peut s'agir de surinfection de plaies chroniques (ulcère de jambe par exemple) ou de brûlures. L'infection peut encore survenir à la suite d'extraction dentaire (cellulite de la face) ou d'intervention chirurgicale. N'importe quelle partie du corps peut être touchée, mais les membres inférieurs en particulier.

Initialement, tout se limite à une zone cutanée inflammatoire. Les bords ne sont pas nets et il n'existe en règle ni lymphangite, ni adénopathie satellite. Ce placard érysipéloïde se couvre d'ecchymoses et rapidement se trouve débordé par un important œdème. Des phlyctènes se développent, contenant un liquide clair ou louche ; la rupture des éléments bulleux met vite le derme à nu ; 48 à 72 heures après l'apparition de la lésion initiale, l'œdème est majeur, responsable d'une compression des filets nerveux, rendant la région **indolore** et de coloration violacée. L'évolution locale frappe par la **rapidité de l'aggravation des lésions** : en l'espace de 3 jours, c'est l'ensemble du membre qui est distendu par un œdème

- rendu violacé par la nécrose hémorragique (on parle de maladie « mangeuse de chair »).
- La fièvre n'est pas toujours élevée. En revanche, l'altération de l'état général est majeure.
 - il existe un état d'imprégnation toxinique pouvant aller jusqu'à la défaillance polyviscérale;
 - le pronostic vital de la fasciite nécrosante reste encore sévère avec un taux de mortalité de 30 à 60 %.
 - Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge supérieur à 65 ans, un état d'immunodépression préexistante et l'association à un choc toxinique.

1.3 Bactériologie

- L'atteinte peut être plurimicrobienne . En effet d'autres bactéries peuvent s'associer à *S. pyogenes*, qu'elles soient aérobies (staphylocoques, entérobactéries) ou, surtout, anaérobies (bactéroïdes, peptostreptocoques...) et être responsables de la fasciite nécrosante, Cependant *S. pyogenes* en demeure la principale cause.

2. TRAITEMENT DES INFECTIONS SUPPURATIVES INVASIVES

- Le traitement de telles infections est une **urgence médico-chirurgicale**.
- **L'antibiothérapie** de référence à base de pénicilline G (12 à 18 Millions UI/jour) ou pénicilline A (100 à 150 mg/kg/jour) en perfusion intraveineuse Une alternative de choix à la pénicilline pourrait être représentée par la clindamycine 600mg : 1,8 à 2,4 g/j par voie parentérale. Sa supériorité sur la pénicilline est liée à son effet anti-toxinique.

Cette antibiothérapie doit être obligatoirement associée à :

- une **excision de la totalité des tissus nécrosés**.
- **Le pronostic reste** cependant **gravissime** malgré une pénicillinothérapie précoce.

ÉVALUATION FORMATIVE

Parmi les propositions suivantes 1 ou plusieurs sont vraies, la ou lesquelles :

1- L'angine streptococcique :

- A- Est due à un streptocoque β hémolytique du groupe A ;
- B- Peut être suspectée uniquement sur l'aspect clinique ;
- C- Répond bien aux aminosides ;
- D- Est confirmée par la NFS et la vitesse de sédimentation.

2- Le traitement d'une angine streptococcique :

- A- Doit être débuté après un prélèvement de gorge ;
- B- fait appel à un macrolide d'emblée ;
- C- Dure 10 jours quelque soit l'antibiotique utilisé ;
- D- prévient l'apparition d'un RAA ultérieur.

3- Citer 2 examens qui permettent de confirmer l'origine streptococcique d'une angine.

ASLO.
hémolytique ; le test de diagnostic rapide (TDR) et le dosage des

3- Le prélèvement de gorge à la recherche de streptocoque B

2- D

1- A - B

Réponses :

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Poser le diagnostic de scarlatine et ce, sur des arguments cliniques et les données de l'anamnèse
- 2- Discuter les diagnostics différentiels de la scarlatine
- 3- Traiter une scarlatine et guetter la survenue des complications spécifiques de cette maladie.

I- ÉTIOLOGIE :

- Il s'agit d'une maladie due à la diffusion dans l'organisme d'une **toxine** érythrogène élaborée par le streptocoque A le plus souvent.
- La porte d'entrée est essentiellement rhino-pharyngée. Comme l'angine elle expose aux complications tardives post-streptococciques.
- Elle se voit chez l'enfant d'âge scolaire, plus rarement chez l'adulte.

II- CLINIQUE :

1 - Forme commune :

- Incubation : 3 à 5 jours
- Début brutal : par une fièvre à 39°- 40 °C, une dysphagie, douleurs abdominales et vomissements.
- A l'examen, il existe une angine rouge, avec une langue saburrale, des adénopathies sous angulo-maxillaires sensibles, une tachycardie. 12 à 48 H après apparaît l'éruption faite de :
- **Un exanthème** : siégeant d'abord au thorax et à la racine des membres, à la base du cou et aux plis de flexion. Après 1 ou 2 jours l'exanthème s'étend mais en respectant les extrémités (paumes et plantes) et la région péri-buccale. C'est un érythème diffus en nappe sans intervalle de peau saine, marqué d'un pointillé plus sombre et papuleux, s'efface à la pression. Il peut y avoir des pétéchies ou des lignes ecchymotiques aux plis de flexion.
- **Un énanthème** : très caractéristique et de grande valeur diagnostique. La langue initialement saburrale devient progressivement rouge écarlate (langue framboisée) alors que l'enduit disparaît de la périphérie vers le centre. Au 6ème jour, la langue est uniformément rouge, les papilles à nu disparaissent, la langue devient lisse avant de reprendre son aspect normal.
- **L'exanthème s'efface** puis survient :
- **la phase de desquamation** très caractéristique : elle débute au tronc sous forme de petites écailles, puis se poursuit à la face revêtant l'aspect de squames fines et enfin aux membres par lambeaux. Au niveau des doigts elle donne l'aspect en doigts de gants. La desquamation peut durer 1 mois.

2 -Formes atténées :

Elles sont en fait les **plus fréquentes**. Le début est moins brutal. L'exanthème conserve les mêmes caractères que dans la forme commune.

3 -Complications :

- La néphrite survient au cours de la première semaine, peut être symptomatique (néphrite œdémateuse, ou hématurique) ou latente révélée par une hyperazotémie, une protéinurie. Elle guérit sans séquelle en l'absence d'altération rénale antérieure.
- Les manifestations rhumatismales dont certaines sont assimilables à un RAA.
- La scarlatine maligne : comporte un syndrome hémorragique, un collapsus cardio-vasculaire. Elle est rare.

III- DIAGNOSTIC :

- 1- Il est avant tout **clinique**. Il n'y a pas de preuve biologique formelle de scarlatine.
- A l'hémogramme, il y a une polynucléose neutrophile et une hyper-éosinophilie.
- Le prélèvement de gorge peut isoler un streptocoque A.
- Les ASLO s'élèvent inconstamment et tardivement.

2- Diagnostic différentiel :

- C'est surtout le diagnostic d'une éruption allergique médicamenteuse. En faveur de ce diagnostic le prurit, la notion de prise médicamenteuse (salicylés, anti-inflammatoires, antibiotiques sulfamides) et la régression de l'éruption à l'arrêt du traitement.
- Le choc toxique staphylococcique
- Mononucléose infectieuse après prise d'ampicilline

IV- TRAITEMENT

- Antibiothérapie : Pénicilline G, même dose et même durée que pour une angine streptococcique.
- Repos au lit et isolement du malade pendant 15 jours.
- Au 15ème jour, il faut vérifier la disparition du streptocoque autrement il faut reprendre le traitement.
- Il est conseillé de soumettre la fratrie à une prophylaxie par la Pénicilline orale pendant 07 jours.

ÉVALUATION FORMATIVE

Une ou plusieurs des propositions suivantes sont vraies, là ou lesquelles :

1- La scarlatine :

- A- Est une maladie due à un staphylocoque :
- B- Peut se compliquer d'une néphrite ;
- C- Est une maladie immunisante ;
- D- Comporte un exanthème sans énanthème.

2- Prescrire le traitement d'une scarlatine :

Antibiotique :

Dose :

Durée :

2- Pénicilline G : 2 M/j pendant 10 jours.

1- B - C

Réponses :

I- ÉPIDÉMIOLOGIE

On retrouve, comme groupe à risque d'infection grave à *S. pyogenes*, les jeunes enfants, les sujets âgés de plus de 65 ans, les éthyliques, mais aussi les sujets atteints d'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de néoplasie maligne, de varicelle ou diabète. La transmission nosocomiale n'est pas exceptionnelle.

II- ASPECTS CLINIQUES

La porte d'entrée : elle est cutanée ou sous-cutanée, très rarement respiratoire ou génitale.

L'état de choc apparaît très rapidement (dans les 24 à 72 heures) à la suite d'une simple effraction cutanée.

Les manifestations cliniques associent fièvre, hypotension artérielle, troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, éruption scarlatiniforme évoluant classiquement vers la desquamation, signes de défaillance multiviscérale dont un syndrome de défaillance respiratoire aiguë. La fréquence des bactériémies est de 60 à plus de 70 %. Le taux de mortalité est élevé, variant de 40 à près de 60 %.

III- TRAITEMENT

Le diagnostic doit être précoce afin qu'un traitement adapté soit rapidement mis en œuvre pour espérer améliorer le pronostic vital.

- L'antibiothérapie : la clindamycine est théoriquement supérieure à la pénicilline.
- les mesures de réanimation cardiorespiratoire, représentent la base du traitement avec l'antibiothérapie
- Une chirurgie de propreté est nécessaire en cas de lésions nécrosantes associées.

I- DÉFINITION

- Les septicémies à streptocoques sont des infections générales dues à des décharges répétées de streptocoques dans le sang à partir d'un foyer septique initial en règle par l'intermédiaire d'une thrombophlébite satellite.
- La greffe endocardique de streptocoque réalise l'endocardite bactérienne qui survient soit sur un endocarde sain, soit sur un endocarde lésé le plus souvent. *S. pyogenes* est rarement responsable d'endocardite infectieuse.

Etant donné que l'évolution et le pronostic de l'endocardite sont différents de ceux de la septicémie à streptocoque pure, les deux tableaux seront étudiés séparément.

II-ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les septicémies à streptocoques sont rares. Elles se classent après les septicémies à staphylocoques et à bacilles gram négatif.

III-CLINIQUE : FORME TYPE : LA FORME AIGUË HABITUELLE**1- Tableau clinique :**

Début en règle brutal associant un malaise général, des frissons intenses généralisés, répétés, une ascension thermique à 39° - 40 °C, avec souvent des signes digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. En quelques heures le tableau septicémique se constitue :

- Fièvre irrégulière avec clochers
- splénomégalie
- Etat général atteint avec traits tirés, prostration, pouls rapide, TA pincée déshydratation avec langue sèche et oligurie.

Devant ce tableau, le diagnostic de septicémie est immédiatement évoqué : il impose :

- La pratique d'hémocultures
- La recherche d'une porte d'entrée
- Et la recherche de localisations métastatiques.

a) La recherche d'une porte d'entrée : dont la nature peut orienter vers l'étiologie

streptococcique et elle impose parfois un geste thérapeutique particulier. Elle est le plus souvent muqueuse :

- ORL : sinusite, otite, angine : interrogatoire, examen, radio sinus ;
- Dentaire : examens
- Urinaire : ECBU
- Génitale : accouchement infecté ou avortement provoqué, examens gynécologiques
- Digestive : néoplasie, appendicite, cholécystite

La porte d'entrée cutanée est rare ; Quand le streptocoque est mis en évidence au niveau de la porte d'entrée, il faut le grouper et le confronter au streptocoque isolé par l'hémoculture.

b) Localisations métastatiques :

Elles peuvent masquer l'état septicémique ou au contraire être latentes. Leur recherche sera donc systématique d'autant :

- Que certaines, en particulier les atteintes cutanées et articulaires, orientent vers l'étiologie streptococcique.
- Qu'elles peuvent nécessiter une surveillance étroite et un traitement particulier.

b-1- Les manifestations cutanées :

- Érythèmes scarlatiniformes
- Placards érysipélatoïdes
- Éruption noueuse des membres
- Éruption vésiculeuse ou pustuleuse contenant du streptocoque.

b-2- Les manifestations articulaires :

- Arthralgies fugaces mobiles sans signe inflammatoire touchant les grosses articulations
- Un véritable rhumatisme infectieux streptococcique avec signes inflammatoires
- D'authentiques arthrites suppurées
- Les localisations osseuses sont rares.

b-3- Localisations pleuropulmonaires : sont fréquentes :

Elles sont souvent latentes et doivent être recherchées par les clichés de thorax systématiques.

- Les atteintes parenchymateuses : sont variables
- Miliaire streptococcique
- Abcès
- OAP
- Les atteintes pleurales : sont souvent consécutives à une lésion pulmonaire sous jacente.

La ponction pleurale permet de distinguer : les épanchements sérofibrineux purement réactionnels des pleurésies purulentes qui contiennent le germe.

b-4- Les phlébites streptococciques : rares

b-5- L'atteinte rénale est possible, détectée par la surveillance de la diurèse, le dosage de l'urée sanguine, urinaire et de la créatinurie, l'étude répétée du sédiment urinaire : protéinurie, HLM, recherche de cylindres.

C'est l'insuffisance rénale qui est fréquente : elle peut être fonctionnelle liée à la déshydratation, glomérulaire de type immunologique (dépôt d'ICC), tubulaire (nécrose) ou tubulo-interstitielle.

b-6- L'atteinte hépatique fréquente : hépatomégalie, l'ictère est rare, les tests hépatiques sont perturbés de façon discrète.

b-7- Les péricardites purulentes sont rares.

b-8- L'endocardite aigüe : chez un malade dont on a la certitude de l'intégrité valvulaire avant la septicémie. L'échographie cardiaque est systématique à la recherche de signes d'endocardite (végétations, abcès...)

2- Les examens complémentaires :

a- les hémocultures :

Elles confirment le diagnostic par l'isolement d'un streptocoque qu'il faut grouper et typer. Elles permettent d'effectuer un antibiogramme

b-D'autres examens complémentaires sont systématiques :

- La NFS montre, une hyperleucocytose, voire une anémie
- Glycémie, ionogramme, fonction rénale, Radiographie du thorax, ECG.

3- Évolution :

Elle est suivie sur : les pouls, la TA, la diurèse, les examens cliniques répétés, les hémocultures, la tolérance aux antibiotiques.

a- La guérison :

constitue d'éventualité la plus fréquente. Critères de guérison :

- Apyrexie durable
- Disparition de l'hyperleucocytose
- Négativation des hémocultures
- Stérilisation du foyer d'origine et des localisations secondaires éventuelles.

IV/FORMES CLINIQUES

1- Formes symptomatiques :

- avec choc septique imposant le remplissage vasculaire
- Certaines formes s'accompagnant d'un syndrome de CIVD.

2- Selon le terrain :

- Septicémie néonatale à streptocoque B d'évolution grave
- Septicémie du nourrisson à porte d'entrée ORL
- chez l'adulte, facteurs favorisant diabète, éthylique, traitements corticoïdes et immunosuppresseurs.

3- Selon le germe :

- Streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) : le plus fréquent, point de départ : rhino-pharyngé et cutané.
- Entérocoque : porte d'entrée digestive ou urinaire posant parfois des problèmes de résistance aux antibiotiques.

4- Formes décapitées :

Par un traitement antibiotique, avant les hémocultures. Elles ont une évolution subaiguë et peuvent se compliquer de localisation secondaire.

V/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

1- Avant les hémocultures :

Savoir identifier le syndrome septicémique et penser à la septicémie, y compris dans les formes ou une localisation métastatique et au 1^{er} plan.

2- Après les hémocultures :

- Eliminer une souillure par multiplication des hémocultures et confrontation du germe isolé dans le sang avec celui d'un foyer initial.
- Les hémocultures négatives peuvent être le fait d'un traitement antibiotique préalablement prescrit.

VI- TRAITEMENT

A) Curatif : antibiotiques essentiellement

- Avant les résultats des hémocultures : ou ampicilline 150-200mg/kg /jour associée à Gentamicine 3 mg / kg (en perfusion de 100 à 150 cc à passer en 45mn); l'aminoside sera prescrit pendant 3-5 jours et la posologie adaptée en fonction de la clearance de la créatinine sérique.
- Après les résultats : continuer le même traitement si l'association se révèle bactéricide.
- Durée : 4 semaines minimum, jusqu'à éradication de toute localisation métastatique
- Traiter la porte d'entrée et les localisations métastatiques.
- Traitement adjuvant : rééquilibration hydro-électrolytique, transfusion.....

B) préventif :

traiter une angine, faire des soins dentaires, asepsie rigoureuse des manœuvres instrumentales.

ÉVALUATION FORMATIVE

I/Parmi les propositions suivantes une ou plusieurs sont vraies, là ou lesquelles.

La septicémie à streptocoque sans atteinte cardiaque :

- A- Est très fréquente
- B- Se traite en primo intention par l'association : Pénicilline-aminosides
- C- A une porte d'entrée le plus souvent muqueuse
- D- Se traite pendant 15 jours.

II/Citer 2 causes de persistance de la fièvre au-delà des délais habituels au cours d'une septicémie à streptocoque correctement traitée.

III/Citer la localisation secondaire à rechercher systématiquement lors d'une septicémie à streptocoque.

Réponses :
I-B-C
2- • Existence d'une localisation secondaire non accessible aux antibiotiques.
• Une cause iatrogène (cathéter par exemple).

3- Endocardite

Les affections non suppuratives (rhumatisme articulaire aigu, chorée aiguë, glomérulonéphrite aiguë, érythème noueux) sont la conséquence d'un processus immunologique induit par l'existence d'une communauté antigénique entre certains constituants de *S. pyogenes* et de tissus de l'organisme. Ces affections ont en commun plusieurs caractères :

- le germe n'est jamais retrouvé dans les lésions qu'il provoque à distance ; celles-ci ne sont jamais suppurées mais inflammatoires ;
- les manifestations cliniques apparaissent toujours après un intervalle libre de une à plusieurs semaines après l'infection initiale.

Nous allons traiter le RAA dans ce chapitre.

I. RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (RAA)

Complication tardive, rare mais classique des angines, le rhumatisme articulaire aigu a été à l'origine de la prescription systématique des antibiotiques devant toute angine devant la crainte de complications, essentiellement cardiaques.

I.1 DÉFINITION

Le RAA est une maladie inflammatoire due à une complication tardive non suppurée de l'infection par le streptocoque hémolytique du groupe A.

Le RAA se localise électivement aux articulations et au cœur

I.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

- Maladie rare avant 5 ans
- Le maximum de fréquence se situe entre 7 à 12 ans.
- Le risque de développer un rhumatisme articulaire aigu après une angine a pu être estimé à 1-3 %.

À l'échelle mondiale, le rhumatisme articulaire aigu reste un problème de santé publique avec une prévalence pouvant atteindre 1 à 4/1 000 dans les pays d'Afrique du Nord. Dans les pays occidentaux, la maladie a régressé de façon spectaculaire grâce à l'amélioration du niveau socio-économique

I.3 PATHOGÉNIE

Le rhumatisme articulaire aigu résulte d'une interaction entre l'hôte, le pathogène (streptocoque du groupe A) et l'environnement.

Il existe une *antigénicité* croisée entre certains constituants du streptocoque A et les protéines des tissus conjonctifs *articulaires* et *cardiaques*. Ceci fait que les anticorps dirigés contre le streptocoque réagissent avec les constituants tissulaires de l'hôte (synovial et valvules cardiaques). Le RAA est donc une *maladie immunologique*.

I.4 HISTOLOGIE

Le nodule d'Aschoff est la lésion principale du RAA. C'est un nodule granulomateux qui évolue enfin vers le stade de sclérose fibreuse mutilante surtout au niveau de l'endocarde.

I.5 ASPECTS CLINIQUES

I.5.1 Forme classique : La maladie de Bouillaud

a- Polyarthrite fébrile

- **Clinique** : De 15 à 20 jours après une angine méconnue ou insuffisamment traitée, apparaît une polyarthrite très inflammatoire touchant les grosses articulations. En particulier les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets.
- Ces arthrites sont mobiles, fugaces, passant en quelques heures ou quelques jours d'une articulation à l'autre ; elles régressent sans laisser de séquelles. La fièvre constante s'élève à chaque poussée articulaire.
- Sous traitement, la fièvre et les arthrites s'effacent en quelques jours. C'est surtout au cours de la première semaine, d'autant que l'atteinte articulaire a été discrète, que peut survenir une localisation cardiaque faisant toute la gravité du rhumatisme articulaire aigu.
- Les radiographies des articulations touchées sont normales.
- La fièvre accompagne chaque poussée articulaire.
- Les signes cutanés sont rarissimes :

→ érythème marginé de Besnier, formé de larges lésions serpigineuses roses surélevées, délimitant une zone plus pâle, siégeant préférentiellement au niveau du tronc, non prurigineux, et

→ nodosités de Meynet qui correspondent au granulome inflammatoire associé à la nécrose fibrinoïde et se présentent sous forme de grains de plomb siégeant à la face d'extension des articulations.

• A l'ECG : - allongement de l'espace PR

- Dissociation auriculo-ventriculaire incomplète.

Ce sont des signes de grande valeur diagnostique.

- **Biologie :** il n'existe aucun examen biologique spécifique du RAA.
La biologie a de la valeur dans la mesure où elle permet d'affirmer la nature streptococcique de l'infection, et de diagnostiquer les formes de RAA appelées syndromes post streptococciques.
 - A l'hémogramme : anémie – hyperleucocytose à polynucléose.
 - Le dosage des ASLO associé à la recherche du streptocoque A dans la gorge représente l'examen spécifique de l'infection streptococcique.

- **Evolution :** sous traitement fièvre et arthrite s'effacent en quelques jours. Elle risque de s'émailler d'une localisation cardiaque surtout au cours de la première semaine.

b- Les cardites rhumatismales :

- Elles conditionnent le pronostic de la maladie. Doivent être recherchées par un examen systématique, minutieux et répété. (Auscultation cardiaque, complétée par un ECG, et des radiographies).
- La cardite peut atteindre une seule tunique ou plusieurs à la fois. En Tunisie, sa prévalence est de 42.6%.
- **L'endocardite :** est la plus fréquente. L'orifice mitral est atteint dans 93 % des cas ; l'orifice aortique dans 16.6% des cas, l'orifice tricuspidé dans 2%.
- L'endocardite régresse rarement, elle évolue vers **les séquelles valvulaires définitives** dont les risques sont : la défaillance hémodynamique, son pronostic est favorable.
- NB :** on dit que « le RAA lèche les articulations et mord le cœur »
- La myocardite : se manifeste par une tachycardie, un assourdissement, des bruits du cœur, des signes de défaillance myocardique avec cardiomégalie et parfois insuffisance cardiaque qui peut être mortelle en quelques jours à quelques semaines
- La Péricardite est souvent discrète, se résumant à des altérations électrocardiographiques (microvoltage, sus-décalage de ST) ; son pronostic est favorable.
- La **pancardite** maligne réalisant une atteinte sévère des trois tuniques n'est pas rare en pays d'endémie et ne guérit qu'au prix de séquelles sévères. Ces manifestations cardiaques doivent être différencier de troubles isolés de la conduction auriculoventriculaire (allongement de l'espace PR, dissociation auriculoventriculaire incomplète). Les complications de la cardite rhumatismale à craindre à long terme sont l'endocardite d'Osler et les rechutes pouvant aggraver les lésions déjà existantes

I-5-2 - Les Syndromes post streptococciques mineurs :

Ils sont très fréquents actuellement surtout dans les pays à haut niveau socio-économique. On distingue :

- Les polyarthralgies fébriles où les signes fonctionnels prédominent, elles s'accompagnent de fièvre, d'élévation de la VS et d'antécédents d'infection streptococcique démontrés.
- Les troubles du rythme
- La persistance des signes inflammatoires après une angine streptococcique : fièvre modérée, élévation de la VS.

I.6 DIAGNOSTIC

I.6.1 Diagnostic positif

Les critères de Jones classiques établis en 1944 servent à établir le diagnostic de RAA.

- Critères majeurs :
 - polyarthrite
 - Erythème marginé
 - Nodule de Meynet
 - Chorée
- Critères mineurs :
 - fièvre
 - Elévation de la VS ou la CRP
 - Allongement de PR
 - Antécédents de RAA
- *Le diagnostic de RAA est posé quand il y a association de 2 critères majeurs, ou l'association d'un critère majeur et 2 critères mineurs.*

Les critères de Jones ont été ensuite modifiés et la notion de syndrome post streptococcique a remplacé la dénomination ancienne.

Un syndrome post streptococcique mineur est défini par : l'association de signes inflammatoires (VS, CRP), de signes d'infection streptococcique (isolement de streptocoque A dans le pharynx, ASLO élevés) à 3 arguments cliniques parmi les suivants :

- Arthralgies
- Fièvre
- Allongement du PR
- Antécédents de RAA

I.6.2 Diagnostic différentiel :

- Hémopathie, leucose, drépanocytose
- Arthrite rhumatoïde
- Maladies infectieuses
 - Virales : rubéole – hépatites virales
 - Bactériennes : septicémies à streptocoque – staphylocoque.

I.7 TRAITEMENT

I.7.1 Traitement curatif

Il doit agir sur la *poussée inflammatoire* et sur l'*infection streptococcique* :

- Traitement anti-inflammatoire : la corticothérapie est le plus souvent utilisée.

La Prédnisone est prescrite à la dose de 2mg/kg chez l'enfant, 1mg/kg chez l'adulte. La durée du traitement est de 3 semaines dans les formes articulaires pures, plus prolongée quand il y a cardite : 6 à 8 semaines.

L'arrêt du traitement se fera de façon progressive.

Traitements adjuvant aux corticoïdes : du sel de potassium, du calcium et de la vitamine D chez l'enfant ;

Régime sans sel

La surveillance du traitement se fera sur la clinique : examen articulaire, auscultation cardiaque.

Sur la biologie : normalisation de la VS.

- Traitement anti-streptococcique : Pénicilline G 1 à 2 M /j en IM pendant 10 jours
- En cas d'allergie à la Pénicilline, on utilisera un macrolide ; Erythromycine 50 mg/kg/j.
- En cas de défaillance cardiaque, on traitera par une association digitalo-diurétique.

I.7.2 Traitement prophylactique

A pour but de prévenir les rechutes :

Après la première poussée de RAA, le malade est soumis à l'Extencilline 600 000 à 1.200.000 unités tous les 15 jours en IM.

- Ce traitement durera 5 ans en l'absence de cardite, il sera poursuivi à vie en cas de séquelles cardiaques.

En cas d'allergie à la Pénicilline, on utilisera l'Erythromycine 250 mg à 1000 mg/j.

- Toute angine streptococcique doit être traitée correctement.
- En cas d'atteinte valvulaire la prévention d'une greffe bactérienne (endocardite bactérienne) doit être présente à l'esprit. C'est ainsi que toute infection intercurrente et surtout bucco-dentaire doit être traitée correctement. De même, toute manœuvre endoscopique doit être associée à une antibio-prophylaxie.

II. GLOMÉRULONÉPHRITE AIGUE POST-INFECTIEUSE

Voir cours néphrologie

LES RICKETTSIOSES

INTRODUCTION

- Les rickettsies sont des bactéries à Gram négatif, intracellulaires. Elles se transmettent parfois par un vecteur arthropode.
- En clinique, les bactéries définissent des maladies homogènes.

Les rickettsia sont des agents des typhus historiques endémique et épidémique. Elles causent des fièvres éruptives et parmi elles la fièvre boutonneuse méditerranéenne, maladie endémique en Tunisie. *Coxiella burnetii* est l'agent de la fièvre Q. Les bartonelloses regroupent des maladies comme la maladie de griffes de chat et l'angiomatose bacillaire. Enfin, *Ehrlichia* est un genre de bactéries agent de maladies humaines et animales.

- Les maladies déterminées par les rickettsiales
- **Rickettsia conorii** : Fièvre boutonneuse méditerranéenne
- **Rickettsia rickettsii** : Fièvre pourprée des montagnes rocheuses (USA)
- **Rickettsia prowazekii** : Typhus épidémique, maladie de Brill-Zensser
- **Rickettsia typhi** : Typhus murin
- **Coxiella burnetii** : La fièvre Q
- **Bartonella quintana** : La maladie de griffes de chat, angiomatose bacillaire, septicémie
- **Bartonella henselae** : La maladie de griffe de chat...
- **Ehrlichia canis**: Ehrlichiose *Ehrlichia sennetsu* *Ehrlichia phagocytophila* *Ehrlichia ewingii*

A - FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE

Réservoir du germe : Mammifères : Chien, les acariens : Les tiques : *Rhipicephalus sanguineus*

Vecteurs : La tique brune du chien

Le germe : *Rickettsia conorii*.

Incidence : ? C'est une maladie épidémique sous nos climats. De prédominance estivale/automnale.

• La pathogénie

- Les rickettsioses éruptives causent une vascularite : thrombose, ischémie. Au niveau de la peau, la lésion est une éruption maculopapuleuse, parfois vésiculeuse. Dans les formes sévères, les lésions cutanées peuvent être purpuriques.
- Les lésions existent aussi au niveau des viscères,
- des atteintes du myocarde, du système nerveux central, des poumons, des reins et du foie peuvent s'associer à l'atteinte cutanée.
- **La FBM revêt un aspect particulièrement grave chez les personnes âgées, les diabétiques les alcooliques et en cas de déficit en G6PD.**

ÉVALUATION FORMATIVE

1 - Décrire les caractéristiques de l'éruption cutanée dans la FBM.

disparaît sans laisser de séquelles.
Boutonnière, érythème, parfois associant des éléments purpuriques, apparaît entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jours de la maladie
Éruption généralisée, touchant souvent les paumes et les plantes.
Réponse :

2 - Énumérer 4 signes physiques pouvant s'associer à l'éruption cutanée, chez un patient atteint d'une forme simple de FBM.

Une fièvre, une conjonctivite, un épanchement de l'oropharynx, un chancre d'inoculation (tache noire) une adénopathie satellitaire du chancre d'inoculation.

Réponse :

3 - Énumérer les principales complications viscérales de la FBM.

Les hépatites,

Les arthrites réactionnelles,

La pneumopathie,

La cardiopathie : myocarrite, coronarite

Les complications neurologiques : La mенингите, la менинго-енцефалите, les paralysies des nerfs crâniens, les polyradiculonevrites.

Réponse :

4 - Donner les examens complémentaires à réaliser dans une FBM simple.

Radiographie thoracique.

Électrocardiogramme,

Biologie : héogramme, urée, créatininémie, transaminases, bilirubine, phosphatasés alcalines,

Réponse :

5 - Quels sont les examens complémentaires qui aident au diagnostic bactériologique de la FBM ?

Autres formes compliquées : traitement injectable en milieu hospitalier et duree longue 2 semaines, 1 mois?

Meningo-encéphalite : Fluorquinolones : Ciprofloxacine injectable ou ofloxacin injectable 200 mg x 2/jour pendant 14 jours.

Pneumopathie : Doxycycline ou fosamycline, duree 14 jours.

Femme enceinte : Fosamycline 2 g/jour.

Enfants moins de 8 ans : Fosamycline 50 mg/kg/jour, La Carbithromycine 15 mg/kg/j.

Adultes : Doxycycline : 200 mg/jour - 7 à 10 jours

Forme cutanée :

Le traitement antibiotique curatif de la FBM

Le traitement des chiens : eradiquer les Tiques.

La déclaration de la maladie.

Le traitement préventif :

Le traitement curatif du patient,

La framipicline.

Les fluorquinolones : Oflo et Ciprofloxacine

Les phénicoliques : chloramphénicol

Les macrolides: fosamycline et Carbithromycine

Les cyclines : doxycycline

- **Les antibiotiques efficaces dans la FBM :**
 - La tache noire est le meilleur site de prélèvement pour la PCR. Les techniques de PCR sont sensibles et spécifiques.
 - En pratique, les signes cliniques et le contexte épidémiologique peuvent être suffisamment évocateurs pour débuter un traitement avant confirmation. La confirmation sera obtenue par deux relevements sérologiques à 10-15 jours d'intervalle. Le diagnostic direct (biopsie, culture, PCR) est justifié dans les formes atypiques ou en cas de non réponse à un traitement médical approprié.

• La détection par amplification génique

- Les bactéries sont détectées par immunofluorescence dans les cellules endothéliales, après digestion des tissus par la collage-nase.
- La tache noire et les papilles peuvent être biopsier.

• La détection immunologique des réickettisies

de la maladie.

- Pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la sensibilité du test au seuil de 1/40 est de 100 % à un mois d'évolution
- Ce test détecte les IgM et les IgG dirigées contre un grand nombre d'antigènes.
- Il existe plusieurs tests diagnostiques au test sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte.
- La sérologie : l'examen de réalisation courante, en immunofluorescence indirecte, le titre doit être supérieur à 1/40.
- La mise en évidence du germe à l'examen histologique : par la technique d'immuno-fluorescence directe.
- L'isolement du germe n'est pas un examen de routine.
- Réponse :**

B - LES INFECTIONS À COXIELLA BURNETII

Causée par *C. burnetii* : bactéries ubiquitaires;
Les sources d'infection humaine : animaux domestiques : ovins, bovins et caprins, mais aussi les chats, les lapins, les chiens et les pigeons.
La contamination : par la voie aérienne +++ et la voie digestive (lait et produits laitiers).

1 - UNE INFECTION AIGUË À COXIELLA BURNETII DOIT ÊTRE ÉVOQUÉE DEVANT :

- Un syndrome pseudo grippal : fièvre, myalgies...
- Une pneumopathie atypique;
- Une méningite à liquide clair ou une méningo-encéphalite, une polyradiculonévrite.
- Une hépatite;
- Une Éruption cutanée : exanthème maculopapuleux, érythème noueux;
- Les myocardites et les péricardites.

2 - LES INFECTIONS CHRONIQUES À COXIELLA BURNETII PEUVENT ENGENDRER :

- 1 – Les endocardites à hémocultures négatives le plus souvent chez des patients valvulaires opérés.
- 2 – Les infections des anévrismes et des prothèses artérielles.
- 3 – Les hépatopathies chroniques.
- 4- Les ostéomyélites et autres infections.

Les autres infections à *Coxiella burnetii*

L'infection de la femme enceinte : mort fœtale in utero hypotrophie et prématurité

L'infection de l'immunodéprimé

Le traitement antibiotique des infections à *Coxiella burnetii*

Formes aiguës : Doxycycline : 200 mg/jour pendant 3 semaines.

Dans les endocardites : Doxycycline et fluoroquinolone ou Rifampicine : 3 ans.

Ou bien : Doxycycline associée à l'hydroxychloroquine pendant 18 mois.

Chez l'enfant et la femme enceinte : cotrimoxazole ou rifampicine.

C - BARTONELLA

Bacilles Gram négatifs quatre espèces sont à l'origine des maladies humaines :
Bartonella bacilliformis, *B. elizabethae*, *B. henselae* et *B. quintana*.

LES INFECTIONS À BARTONELLA

Les tableaux cliniques :

la fièvre des tranchées; l'angiomatose bacillaire, la maladie des griffes du chat; les endocardites, les septicémies et bactériémies et la pélioze hépatique.

Les traitements antibiotiques :

La MGC : Les cyclines, les fluoroquinolones et la rifampicine; le cotrimoxazole et l'Azithromycine

L'angiomatose bacillaire : Érythromycine 2g/jour pendant 1 mois voire à vie chez les patients infectés par le VIH (Et L'Azithromycine)

Les bactériémies : Ceftriaxone et gentamicine ou Amoxicilin +gentamicine.

D - EHRLICHIOSES

Les *Ehrlichia* sont des **bactéries intracellulaires obligatoires**, responsables des ehrlichioses, majoritairement **animales**. La contamination humaine a lieu à partir d'un réservoir animal, par l'intermédiaire d'un vecteur (le plus souvent une **tique**).

1 – BACTÉRIOLOGIE

Ces bactéries appartiennent à la famille des Anaplasmataceae. Leur taxonomie a été récemment modifiée pour séparer les espèces précédemment regroupées dans le genre *Ehrlichia* en trois genres : *Ehrlichia*, *Anaplasma*, et *Neorickettsia*.

Les *Ehrlichia* sont des bacilles possédant une structure de paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif, mais mal ou non colorées par cette technique. Leur multiplication est intracellulaire obligatoire, avec une cellule cible variable en

fonction de l'espèce considérée : *N. senettsu*, *E. chaffeensis*, et ***E. canis*** infectent les monocytes et macrophages. *A. phagocytophilum* et *E. ewingii* infectent les polynucléaires neutrophiles ou granulocytes.

- **Les ehrlichioses humaines (monocytaires et granulocytaires)**

Symptomatologie peu spécifique, souvent par un syndrome pseudo grippal. L'incubation est en moyenne de 5 à 10 jours après piqûre de tique.

Il est probable que de nombreux patients infectés demeurent asymptomatiques ou présentent une symptomatologie très modérée spontanément résolutive.

Une éruption cutanée est rarement rapportée chez l'adulte, mais semble plus fréquente chez l'enfant.

Une leucopénie, une thrombopénie, ou une élévation des enzymes hépatiques peuvent être observées.

Des formes sévères existent correspondant à une fièvre prolongée, une insuffisance rénale, un syndrome de coagulation intra vasculaire disséminée, une méningo-encéphalite, un syndrome de détresse respiratoire aigu, des convulsions, un coma.

Le taux de mortalité est d'environ 2 à 3 % des patients infectés.

L'infection est plus grave chez le patient immunodéprimé ou splénectomisé.

L'Ehrlichiose japonaise se manifeste après une incubation d'environ 2 semaines, par un syndrome pseudo grippal, une polyadénopathie et un syndrome mononucléosique biologique.

- **Diagnostic biologique**

La méthode diagnostique directe simple consiste à rechercher ces bactéries à l'intérieur des cellules leucocytaires sur un frottis sanguin coloré par la technique de MGG.

Le premier cas d'ehrlichiose humaine a été caractérisé par cette méthode. L'aspect des cellules infectées est suffisamment spécifique pour pouvoir évoquer le diagnostic d'ehrlichiose. Cependant, ce test n'est positif que chez une partie des patients infectés.

- **La sérologie est la méthode diagnostique de confirmation habituelle, mais pose le problème d'un manque de standardisation.**

La méthode d'immunofluorescence indirecte (IFI) est habituellement utilisée.

Les anticorps de type IgM puis IgG apparaissent **à partir de la deuxième semaine suivant l'infection**.

Il est habituel d'utiliser un antigène spécifique de genre pour dépister les différents groupes d'ehrlichioses.

Toutefois, du fait de la présence de réactions croisées entre les différentes espèces d'Ehrlichia, la sérologie ne permet pas d'établir avec certitude l'espèce en cause chez un patient donné.

- **Les techniques d'amplification génique**

L'isolement en cultures cellulaires est la méthode de référence pour confirmer le diagnostic d'ehrlichiose.

Il faut en moyenne 1 à 2 semaines d'incubation des cultures cellulaires en laboratoire de référence.

- **Les antibiotiques actifs** car ayant une bonne activité intracellulaire sont les tétracyclines, et plus accessoirement, la rifampicine.

Aucune résistance acquise à ces antibiotiques n'a été caractérisée à ce jour.

LA GRIPPE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Reconnaître les caractères épidémiologiques de la grippe.
- 2- Décrire la physiopathologie à l'origine des différentes formes de la grippe.
- 3- Décrire le tableau clinique d'un syndrome grippal.
- 4- Reconnaître les formes cliniques de la grippe.
- 5- Identifier les complications de la grippe.
- 6- Prescrire les examens complémentaires de confirmation.
- 7- Prescrire un traitement curatif
- 8- Identifier les indications de l'antibiothérapie au cours de la grippe.
- 9- Prescrire une prophylaxie antigrippale.

Connaissances préalables requises

- 1- Les virus de la grippe (cours de virologie)
- 2- Cours d'immunologie générale

La grippe est une maladie infectieuse d'origine virale, fréquente et hautement contagieuse. Elle est le plus souvent bénigne, mais elle peut être grave sur certains terrains. N'importe quel médecin praticien peut être appelé à voir un patient présentant un tableau clinique évoquant une grippe. Il est de son devoir de réunir les arguments en faveur du diagnostic devant des signes respiratoires fébriles.

I- INTRODUCTION

La grippe est une maladie infectieuse très fréquente, d'origine virale, due au **Myxovirus influenza**. Le terme de grippe est souvent employé par excès pour désigner toute infection reproduisant les symptômes non spécifiques du syndrome grippal. C'est une maladie infectieuse caractérisée par son extrême contagiosité, sa gravité sur certains terrains et ses conséquences socio-économiques importantes. Le traitement curatif a des indications limitées. La prévention est particulièrement importante chez les personnes à haut risque

II- HISTORIQUE

La grippe n'est pas une maladie d'apparition récente ; depuis des millénaires elle touche la population humaine. Dès 1750 avant J-C., à Babylone on signalait déjà de redoutables épidémies. Hippocrate décrit la maladie grippale en 412 avant J-C., mais la première grande pandémie documentée date du XVIIIème siècle.

Bien que connue depuis l'antiquité, son origine virale n'a été suspectée qu'en 1918. La maladie évolue selon un mode sporadique, épidémique ou pandémique. Le monde a connu 32 pandémies depuis 1510. Lors de la pandémie de 1742, on constatait en Italie que la maladie semblait être soumise à l'influence du froid «Influenza di freda» ce qui fait adopter la nomination d'*influenza* qui persiste jusqu'à nos jours. La pandémie la plus meurrière a été celle de 1918-1919 (dite grippe espagnole) survenant au lendemain de la 1ère guerre mondiale, elle reste encore très présente dans les mémoires puisqu'elle a touché surtout les individus jeunes (30%) et entraîné le décès de 1,5% de la population mondiale, soit de 20 à 40 millions de victimes.

En 1933, on découvrit le virus A, et après cette découverte, on a commencé à prendre conscience que la grippe était due à un virus multiple ou variable. En 1940 on isolait un virus antigéniquement différent, il reçut le nom de virus B ; il donne des formes plus bénignes et peut apparaître en même temps que le virus A. Enfin en 1947, on identifia le virus C qui ne donne que des formes sporadiques.

Le premier vaccin contre la grippe a été mis au point en 1945 par Jonas SALK en faveur de l'armée américaine. Le vaccin n'a été commercialisé qu'en 1957.

III- EPIDÉMIOLOGIE

La grippe est une des maladies infectieuses les plus fréquentes. C'est une maladie saisonnière qui sévit particulièrement en saison froide. Elle touche tous les âges, avec une plus grande fréquence chez les enfants d'âge scolaire non immunisés. Elle évolue selon un mode épidémique annuel pendant la saison hivernale et le mode pandémique tous les 15 à 30 ans.

1- Réservoir de virus : il est essentiellement humain. Cependant, la réapparition de virus peu modifiés responsables d'épidémies anciennes suggère l'existence d'un réservoir animal (porc, oiseaux)

2- Contamination : elle est directe, interhumaine, par voie aérienne. C'est une maladie très contagieuse pendant les trois premiers jours des manifestations cliniques. L'excrétion virale débute 24h avant les symptômes et se prolonge pendant cinq à sept jours après. Chez les enfants l'excrétion est plus prolongée. Ils disséminent ainsi le virus autour d'eux.

Les virus se transmettent de personne à personne par :

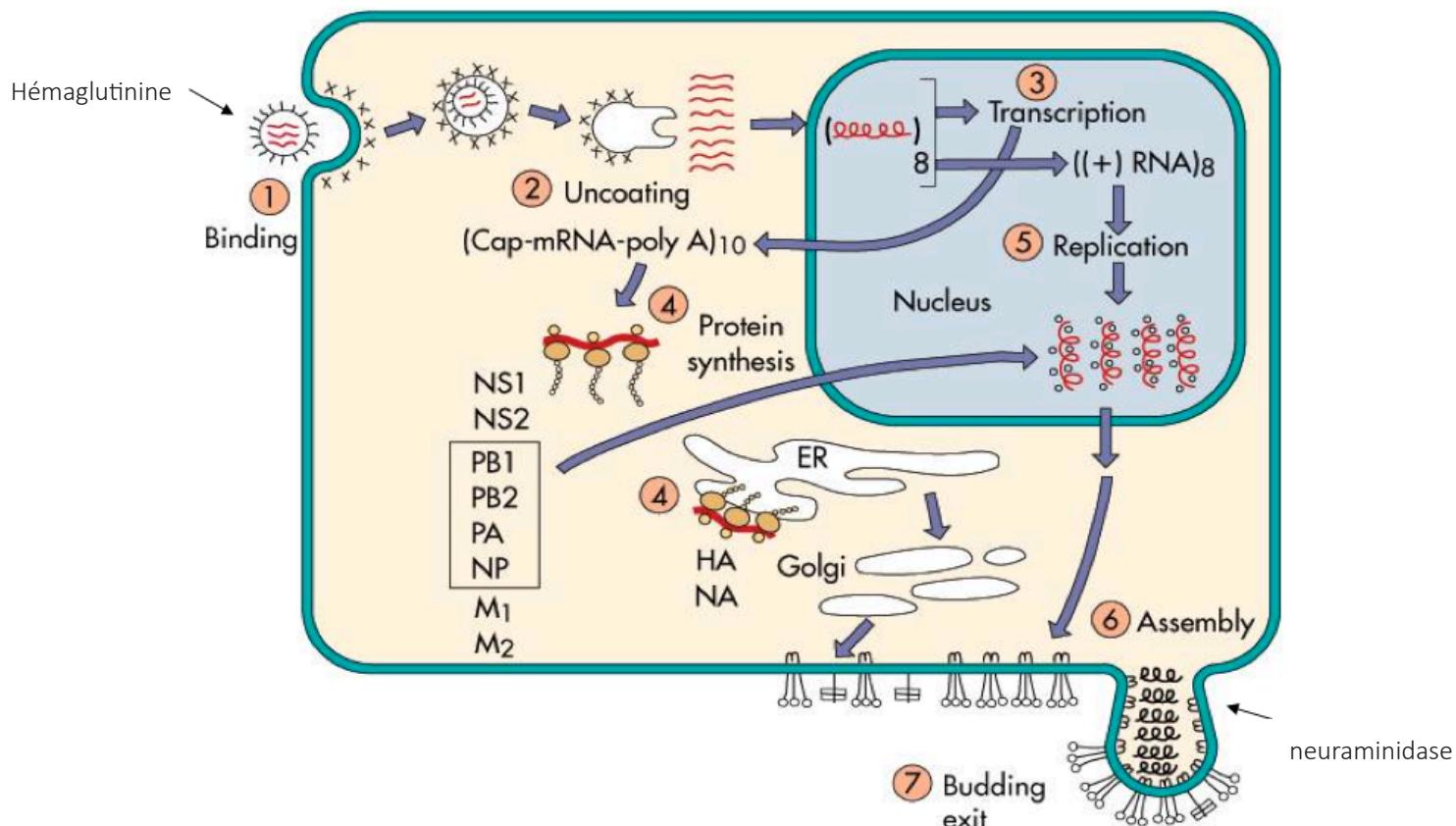
- les sécrétions respiratoires : toux, éternuements et postillons ;
- contact rapproché avec une personne infectée (par exemple lorsqu'on l'embrasse ou qu'on lui serre la main) ;
- contact avec des objets touchés et contaminés par une personne malade (exemple : poignée de porte, bouton d'ascenseur, etc.).

Les lieux confinés et très fréquentés (métro, bus, collectivités scolaires...) sont propices à la transmission de ces virus. La transmission est favorisée par les rassemblements humains en ville et la vie en collectivité (écoles, casernes, ...)

3- Surveillance épidémiologique : la variabilité antigénique des virus grippaux, surtout avec le virus A, explique l'épidémiologie particulière de la grippe avec la survenue environ tous les 15 ans de pandémies et tous les 2 à 3 ans d'épidémies ayant un taux d'attaque plus prononcé. L'apparition rapide de la maladie et son extension rapide sur la planète favorisée par les moyens de transport moderne explique les difficultés de la prophylaxie vaccinale. La surveillance épidémiologique continue à l'échelle mondiale par l'intermédiaire de centres collaborateurs (OMS) est nécessaire afin d'identifier d'éventuelles mutations qui pourraient s'exprimer dans le futur. Les virus actuellement actifs sont les virus A (H1 N1) et A (H3 N2) mais aussi B Yamagata et B Victoria. Il existe des centres de surveillance régionale à l'échelle mondiale dont le service de virologie de l'hôpital Charles Nicolle qui surveille les données de la région Moyen Orient et Nord Afrique.

4- Morbidité et Mortalité : la grippe reste un problème de santé publique majeur. Lors des pandémies ou des épidémies, elle est responsable d'une mortalité non négligeable, particulièrement, chez les sujets âgés et fragilisés et d'un taux d'absentéisme élevé dans la population générale source de pertes économiques importantes. Dans le cas de la grippe A H1N1 pandémique, les formes graves étaient plutôt l'apanage des sujets jeunes.

IV- PHYSIOPATHOLOGIE



Après son introduction dans l'organisme humain par voie respiratoire, le virus grippal se fixe à un récepteur spécifique à la surface des cellules des voies respiratoires sous l'action de l'**hémagglutinine**. La pénétration intracellulaire du virus est suivie d'une phase de réPLICATION. Sous l'action de la **neuraminidase**, les nouveaux virions seront libérés de la cellule initiale (une lyse cellulaire) et vont infecter d'autres cellules. La virémie est inconstante et transitoire. L'**atteinte épithéliale** de la muqueuse respiratoire entraîne une réACTION inflammATOIRE sous muqueuse avec œdème interstitiel et afflux de cellules macrophagiques.

L'atteinte des voies respirATOIRES par le virus grippal favorise la **surinfection bactérienne**. Les lésions épithéliales, en particulier bronchiques, l'altération des cils vibratiles et l'action de la neuraminidase qui démasque les récepteurs d'attachement bactériens facilitent la colonisation et la pénétration profonde des bactéries dans la muqueuse respirATOIRE.

L'excès de cytokines synthétisées par les cellules de l'immunité dans les formes graves entraîne un œdème, une vasodilation, un excès de cellules immunitaires et entraîne une nécrose à l'origine de l'œdème pulmonaire lésionnel mais aussi des myocardites.

V- ÉTUDE CLINIQUE

Type de description : Forme commune de l'adulte sain.

Cette forme a une symptomatologie et une évolution stéréotypées.

1- PHASE D'INCUBATION :

Elle est silencieuse et brève allant de 2-5 jours

2- PHASE DE DÉBUT :

Le début est brutal marqué par un malaise général, une fièvre d'emblée élevée à 39-40°C accompagnée de frissons intenses, de céphalées et de myalgies vives.

3 -PHASE D'ÉTAT :

Elle est caractérisée par le contraste entre l'intensité des signes généraux et fonctionnels et la pauvreté des signes physiques.

• **Les signes généraux** associent une fièvre à 40°C accompagnée de frissons, de tachycardie, d'une asthénie intense et d'une anorexie.

• **Les signes fonctionnels** associent :

- un syndrome algique diffus avec : céphalées vives frontales et rétro-orbitaires accompagnées de photophobie, arthralgies, lombalgieS, cervicalgies et myalgies.

- une atteinte des voies respirATOIRES supérieures avec une injection conjonctivale, rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée (odynophagie) et parfois enrouement de la voix. La toux, témoin de l'atteinte bronchique, est constante et habituellement sèche et douloureuse accompagnée de brûlures rétrosternales.

• **L'examen physique** est pauvre montrant une rougeur diffuse du pharynx et quelques râles sous crépitants.

Les examens complémentaires d'orientation sont d'intérêt limité :

- La **NFS** est en règle normale. La leuconeutropénie classique avec inversion de la formule est inconstante. L'hyperleucocytose avec polynucléose est possible, en l'absence de toute surinfection.

- La **radiographie du thorax** peut être normale ou montrer des images para-hiliaires de pneumopathie atypique grippale. Plus rarement, elle montre un infiltrat limité, des images micro-nodulaires diffuses ou des opacités en bandes.

L'évolution de cette forme se fait vers la guérison spontanée en **4 à 7 jours**. La fièvre chute brusquement ou en lysis. Les autres signes disparaissent simultanément, mais la toux et l'asthénie peuvent persister plus longtemps.

Cette évolution spontanément favorable de la grippe, ne doit pas faire oublier la possibilité de survenue de complications qui doivent être recherchées systématiquement.

VI- COMPLICATIONS

Elles sont dominées par :

1 - LA SURINFECTION BACTÉRIENNE :

• Atteinte des voies aériennes basses

Complication habituelle de la grippe et la plus fréquente chez les sujets âgés, bronchitiques chroniques et immunodéprimés. Elle est due, particulièrement, à trois bactéries : **Streptococcus pneumoniae**, **Staphylococcus aureus** et **Haemophilus influenzae** mais d'autres streptocoques et bacilles à Gram négatif peuvent être en cause. Les surinfections broncho-pulmonaires se traduisent par la persistance de la fièvre au-delà du 5ème jour ou sa réapparition, une expectoration abondante purulente et une dyspnée.

La NFS montre une hyperleucocytose avec polynucléose. La radiographie de thorax précise l'étendue et le type de l'atteinte. Il peut s'agir d'une pneumopathie systématisée, d'un abcès du poumon, plus rarement d'une pleurésie purulente.

• **Atteinte des voies aériennes hautes:**

Des surinfections des voies aériennes supérieures peuvent survenir, particulièrement chez l'enfant, il peut s'agir d'une otite, d'une sinusite ou d'une laryngite.

Chez l'adulte, c'est la sinusite qui prédomine. On la suspecte devant une céphalée frontale ou une douleur du massif facial, généralement unilatérale qui s'accentue à la position penchée en avant et s'associe à une rhinorrhée purulente, abondante et unilatérale. Des cas de pansinusite sont décrits et peuvent s'associer à des complications neurologiques graves (méninites, méningo-encéphalite, empyème, thrombophlébite..).

2- NEUROLOGIQUES :

Elles sont rares. Il peut s'agir d'une méningite lymphocytaire aiguë bénigne, d'une encéphalite, d'une myélite, d'une polyradiculonévrite ou d'une paralysie faciale.

Le syndrome de Reye est une complication grave mais non spécifique de la grippe due au virus B, plus rarement au virus A, survenant chez l'enfant de 2 à 16 ans. Son tableau clinique associe des troubles digestifs (nausées, vomissements), une hépatomégalie, une encéphalopathie avec délire, des convulsions et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. La mortalité est de 10%. Il est précipité par la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3 - MUSCULAIRES :

Myosite ou rhabdomyolyse des membres inférieurs surtout chez l'enfant.

4 - CARDIAQUES à type de :

- Péricardite survenant au décours de la phase aiguë caractérisée par une douleur thoracique et des signes électrocardiographiques. Son évolution est favorable, mais des rechutes sont possibles.
- Myocardite souvent asymptomatique d'expression électrocardiographique, rarement symptomatique avec une insuffisance cardiaque d'évolution grave. Elle est rapidement fatale dans les formes les plus graves.

VIII- FORMES CLINIQUES

1 : FORMES SYMPTOMATIQUES

1.1 - Formes atténues et asymptomatiques : elles ne sont pas rares et contribuent à la diffusion des épidémies.

1.2 : Formes cutanées : elles sont rares comportant un érythème morbilliforme ou scarlatiniforme.

1.3 : Formes pleuro pulmonaires : elles sont caractérisées par une pneumopathie atypique grippale avec cliniquement une fièvre associée à une toux sèche et radiologiquement un syndrome interstitiel souvent accompagnée d'une pleurésie sérofibrinosa. L'évolution est spontanément favorable en 2 à 3 semaines.

1.4 : Formes digestives : elles sont marquées par des vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et rarement hémorragie digestive. Elles se voient dans 20% des cas.

1.5 : Grippe maligne : rare, elle survient chez le sujet jeune sans comorbidités ou plus souvent chez le sujet âgé, insuffisant respiratoire chronique ou porteur d'une valvulopathie. Elle est due au virus lui-même.

Elle s'accompagne d'une atteinte alvéolaire massive et parfois d'une surinfection bactérienne, le plus souvent staphylococcique. Deux à trois jours après le début d'une grippe commune, apparaissent brutalement des signes de gravité qui associent :

- une insuffisance respiratoire avec dyspnée, cyanose des extrémités. L'auscultation révèle des râles crépitants diffus. La radiographie pulmonaire montre des opacités confluentes et disséminées témoignant d'un œdème lésionnel. Les gaz du sang montrent une hypoxie importante avec une pression artérielle d'O₂ < 50 mmHg
- des troubles cardio-vasculaires avec tachycardie, bruit de galop et insuffisance cardiaque droite
- des manifestations neurologiques avec troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions, syndrome déficitaire localisé et parfois une méningite
- une insuffisance rénale constante
- une hépatite cytolytique fréquente.

L'évolution peut être favorable grâce à une réanimation respiratoire, mais souvent rapidement mortelle malgré l'oxygénothérapie.

2 - FORMES SELON LE TERRAIN

2.1 - Formes du nourrisson :

Elles sont marquées par la fréquence des laryngites et des pneumopathies dyspnéïsantes.

2.2 - Formes de la femme enceinte :

Elles sont graves et peuvent entraîner le décès de la maman, la mort fœtale in utero, un retard de croissance in utero ou un avortement.

2.3 - Formes du sujet âgé :

Elles sont caractérisées par la fréquence des surinfections bactériennes et de la défaillance cardiaque.

3- FORMES SELON LA SOUCHE VIRALE

3.1 - Grippe H5N1 ou grippe aviaire

Responsable de 860 cas et 454 décès jusqu'à mars 2018.

Début de la crise de l'influenza aviaire à partir de décembre 2003 avec la déclaration simultanée de centaines de milliers de cas mortels chez volailles dans plus d'une dizaine de pays de l'Asie du Sud (sérotype hautement pathogène : H5N1).

Depuis cette période, plus de 140 millions d'oiseaux sont morts ou ont été euthanasiés.

Les pertes économiques dans le secteur avicole en Asie sont élevées (impact socio-économique très sérieux).

La transmission du virus à l'homme (franchissement de la barrière d'espèce) et la description chez l'homme ont eu lieu pour la première fois en 1997 à Hong Kong. Le contact très étroit avec les volailles a été établi comme facteur de risque.

Le rôle des volailles dans la transmission a été établi avec un rôle potentiel des oiseaux migrateurs dans la diffusion du virus à d'autres régions du monde. La transmission inter humaine n'a pas été établie.

3.2- Grippe H1N1 pdm 2009

Responsable de la pandémie de 2009, le virus est depuis intégré dans les virus saisonniers et a remplacé le virus H1N1 de 1967. Initialement, il était caractérisé par :

- un **fort potentiel pandémique** : Première pandémie du XXI^e siècle avec un nombre total des cas confirmés et rapportés de grippe pandémique A (H1N1) 2009 dans le monde : 329 976 dont 3644 décès (au 07/09/2009) ;

- une haute contagiosité comparativement à la grippe saisonnière.

Les syndromes cliniques qu'il entraîne ont une gravité plus proche de celle de la grippe saisonnière que de celle de la grippe espagnole ou des cas humains de grippe aviaire à H5N1. Il s'agit d'un virus peu virulent.

A noter la survenue de formes graves et de décès, chez des personnes plutôt jeunes comme tous les virus pandémiques.

IX- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude de la grippe repose sur l'isolement du virus. La sérologie est de peu d'apport.

1 - L'ISOLEMENT DU VIRUS SUR CULTURES CELLULAIRES peut être pratiqué pendant les trois premiers jours des manifestations cliniques, à partir de prélèvements des voies aériennes supérieures tels qu'un écouvillonnage nasal ou pharyngé ou une aspiration nasale ou à partir d'autres produits tels que le sang ou le liquide céphalorachidien. Le résultat est obtenu après environ 15 jours. L'isolement du virus est la seule méthode qui permet une identification précise des caractères antigéniques du virus et a un intérêt épidémiologique certain. Cette technique nécessite un laboratoire spécialisé et n'est plus disponible en Tunisie.

2- L'IDENTIFICATION DU VIRUS PAR PCR en temps réel est la méthode de référence actuelle. La recherche se fait sur écouvillonnage nasal profond (naso-pharyngé) pendant les 3 à 5 premiers jours des symptômes. Le résultat est prêt en quelques heures.

3 - LA MISE EN ÉVIDENCE DES ANTIGÈNES DU VIRUS sur cellules de desquamation du malade après aspiration nasale par la technique d'immunofluorescence directe (IFD) est rapide. Le résultat est acquis en 3 à 4 heures.

4 - LA SÉROLOGIE FAIT APPEL :

- à la réaction de fixation du complément (RFC) (les anticorps décelés n'interviennent pas dans l'immunité et ne sont pas suscités par la vaccination),
- à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), plus sensible. Elle utilise comme antigène l'hémagglutinine, les anticorps décelés apparaissent après la vaccination.
- à la réaction EIA

Quelle que soit la réaction utilisée, il est indispensable de pratiquer deux prélèvements à deux semaines d'intervalle pour prouver la montée du taux des anticorps. On exige une élévation du titre des anticorps de 4 dilutions (1/16 → 1/256). Elle ne sera discutée qu'en l'absence d'accès à la PCR. Elle ne permet qu'un diagnostic rétrospectif.

X- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic clinique de la grippe commune est en règle facile. La notion d'épidémie, le début brutal, le syndrome algique et les signes respiratoires, survenant dans un contexte d'épidémie, constituent les meilleurs arguments. En pratique médi-

cale, il n'est pas possible de recourir systématiquement aux examens biologiques de confirmation. Le système sentinelle identifie le virus responsable sur les premiers prélèvements lors de la bouffée épidémique puis le diagnostic sera porté sur la clinique sauf pour les formes graves. En dehors d'une épidémie, la difficulté du diagnostic est évidente.

→ **Certaines viroses dues à un Adénovirus, au Virus Respiratoire Synticial ou à un entérovirus** causent des syndromes dits pseudo grippaux. La différence réside dans la plus grande sévérité de la symptomatologie d'une grippe vraie et le risque élevé de complications bactériennes.

→ **Certaines infections dues à des bactéries à multiplication intracellulaire** telles que *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii* et *Legionella* peuvent se manifester cliniquement par un syndrome grippal et radiologiquement par une pneumopathie interstitielle. Le contexte épidémiologique et le diagnostic biologique (sérologie, antigénurie) redressent le diagnostic.

• Enfin, on peut discuter dans les formes graves

- un **paludisme** : la notion de séjour en zone d'endémie, la splénomégalie et la goutte épaisse redressent le diagnostic.
- une **leptospirose** : la survenue estivo-automnale, la notion d'exposition professionnelle, l'injection conjonctivale, l'ictère et la splénomégalie orientent le diagnostic.

XI- TRAITEMENT

1- TRAITEMENT CURATIF

→ La grippe commune chez le sujet sain ne nécessite qu'un traitement symptomatique associant antalgiques, antipyétiques et antitussifs en cas de toux sèche. Il faut, par ailleurs, assurer une hydratation correcte et une alimentation équilibrée. Un repos de trois à cinq jours est nécessaire pour accélérer la guérison et limiter la contagiosité. Les antibiotiques ne sont pas indiqués.

→ Dans les grippes compliquées de surinfection, l'antibiothérapie est indispensable. On peut prescrire des antibiotiques adaptés aux bactéries responsables. Pour une pneumopathie, l'association amoxicilline - acide clavulanique 1 g x 3/j x 7 jours ou la pristinamycine 1 g x 3/j x 5 jours ou la levofloxacine 750 mg/j x 5 jours en cas d'allergie ou d'intolérance. Pour une sinusite maxillaire, pristinamycine 1 g x 2/jour x 4 jours assure un traitement efficace et court. Pour les pansinusites, levofloxacine est à privilégier.

→ La grippe maligne doit être traitée en milieu de réanimation.

→ Le traitement spécifique antiviral comprend plusieurs classes dont les inhibiteurs de neuraminidase disponibles en Tunisie, les inhibiteurs de la polymérase virale et d'autres non encore disponibles dans notre pays. Les inhibiteurs de neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir) diminuent la sévérité de la maladie, en raccourcissent la durée et diminuent la contagiosité. Le traitement antiviral ne se conçoit que chez les sujets à risque :

1. patients avec une maladie chronique du système respiratoire
2. patients avec une pathologie cardiaque chronique
3. patients avec une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère
4. patients immunodéprimés suite à un traitement ou une maladie
5. patients diabétiques
6. femmes enceintes
7. personnes de plus de 65 ans
8. enfants de moins de 5 ans.

- Oseltamivir (Tamiflu®)

C'est un produit qui agit sur le virus de la grippe en inhibant la **neuraminidase**. Il est utilisé pour le traitement curatif et préventif de la grippe. Il est administré par voie orale à la dose de 75 mg x 2 par jour pendant 5 jours pour le traitement curatif, et à demi-dose en prophylaxie. Dans les formes de réanimation, la dose est de 150 mg x 2/jour pendant 7 à 10 jours. Il peut être responsable surtout de troubles digestifs, à type de nausées et vomissements. Il est administré en curatif chez les enfants de plus de 1 an, et en prophylaxie chez les enfants de plus de 13 ans. Lors des pandémies, l'indication a été élargie aux petits nourrissons.

- *Tableau posologique de l'Oseltamivir dans la grippe non grave :*

1 à 13 ans :

- < 15 kg : 30 mg x 2 par jour pendant 5 jours
- 15-23 kg : 45 mg x 2 par jour pendant 5 jours
- 23-40 kg : 60 mg x 2 par jour pendant 5 jours
- > 40 kg : 75 mg x 2 par jour pendant 5 jours

13 ans :

- 75 mg x 2 par jour pendant 5 jours

- Zanamivir (Relenza®)

C'est un produit qui a le même mécanisme d'action que l'oseltamivir. Il est utilisé uniquement pour le traitement **curatif** de la grippe. Il permet de raccourcir la durée et l'intensité des symptômes de la maladie. Il est utilisé en **inhalation** à la dose de 20 mg/j en deux prises, et doit être administré au maximum dans les **48 h** suivant le début des symptômes. Il est à éviter chez les asthmatiques et les insuffisants respiratoires car il peut être à l'origine de **bronchospasme** sévère. D'autres effets indésirables ont été rapportés : nausées, sinusite, toux, céphalée, infection nasale. Il peut être administré à l'enfant âgé de plus de **7 ans**.

En contexte épidémique, les médicaments anti viraux ne doivent plus être distribués en traitement préventif.

2- TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il repose sur la vaccination, les moyens non spécifiques et la chimioprophylaxie.

2.1- Vaccination

Elle repose sur un vaccin inactivé cultivé sur cellules d'embryon de poulet, constitué d'un mélange de souches A et B. Il existe le trivalent composé de deux sous-types A et d'une souche B et le quadrivalent recommandé depuis 2012 composé des deux sous-types A et des deux lignages B. Ce vaccin est modifié chaque année en fonction du contexte épidémiologique et des données des centres de surveillance de la grippe à l'échelle mondiale. Les souches vaccinales utilisées sont celles qui ont provoqué les épidémies les plus récentes.

→ Les doses utilisées sont de :

- 0,25 ml chez le nourrisson de moins de 35 mois ;
- 0,5 ml chez l'enfant à partir de 36 mois et chez l'adulte

→ Il est recommandé de vacciner au début de l'automne, par voie intra-musculaire au niveau du deltoïde chez l'adulte et au quadriceps chez le petit enfant. En présence d'une contre-indication, la voie sous-cutanée profonde peut être envisagée. La vaccination nécessite une seule dose par année sauf pour la primovaccination des moins de 9 ans où on indique deux doses à un mois d'intervalle.

→ L'immunité apparaît après 10 à 15 jours, et dure de 9 à 12 mois.

→ L'efficacité du vaccin n'est pas absolue, le taux de protection est de 70 à 80%.

→ La tolérance est bonne : une réaction inflammatoire locale et des courbatures fébriles sont notées dans 5 à 10% des cas.

→ Les indications de la vaccination sont :

- les sujets âgés et les diabétiques ;
- les sujets ayant présenté un accident vasculaire cérébral invalidant ou porteur d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (bronchite chronique, asthme ; emphysème), d'une valvulopathie ou d'une cardiopathies congénitales grave ; de mucoviscidose ou de myopathie mal tolérée ; de néphropathie grave et ceux sous aspirine
- les femmes enceintes ;
- les sujets ayant une profession exposée (cadre médical et paramédical, police...) ou vivant en collectivité (maison de retraite...).

Ces indications peuvent être élargies aux postes de responsabilité et à tous ceux qui désirent être vaccinés.

→ Les contre indications sont très limitées :

- temporaires : maladies infectieuses aiguës en évolution et injection récente de gammaglobulines
- définitive : allergie à l'ovalbumine (protéine de l'oeuf) ; nourrisson âgé de moins de 6 mois.

→ Le vaccin anti-grippal peut être associé à l'anatoxine tétanique (Tétagrip)*

2.2- Chimioprophylaxie

Elle repose sur l'oseltamivir (qui agit contre les virus A et B) à moitié dose curative. Elle ne remplace pas la vaccination.

Indications :

- chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus, non vacciné, après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiquée, en période de circulation du virus avec un facteur de risque pour une forme grave. Elle doit être débutée dans les 48 heures suivant l'exposition.
- chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale

Posologies : chez l'adulte, 75 mg/j x 10 jours

- L'efficacité de ces produits est immédiate et comparable à celle du vaccin, elle couvre la période initiale en attendant la réponse vaccinale si le patient a été vacciné tardivement en période de circulation virale.
- La chimioprophylaxie est efficace contre les virus A et B pour oseltamivir. Elle doit être prescrite juste après le contage (ne dépassant pas 72 heures) chez les malades à risque non vaccinés ou en cas d'épidémie au début de la vaccination dans l'attente d'une immunité vaccinale. Elle doit être maniée avec précaution chez les sujets âgés en raison de la fréquence des troubles neurologiques et en cas d'insuffisance rénale du fait de l'élimination urinaire des produits.

2.3- Comment se protéger ?

Le lavage des mains joue un rôle clé dans l'hygiène puisque c'est par les mains que se propage la majeure partie des maladies infectieuses. C'est pourquoi il est important de se laver les mains régulièrement.

En vue de limiter efficacement la contamination de l'entourage et de l'environnement, certains réflexes s'imposent :

- Se laver régulièrement les mains au savon ou se frictionner avec une solution hydro-alcoolique.
- Limiter les visites non nécessaires aux personnes malades. Privilégier le contact téléphonique
- Se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir en papier lors de la toux et des éternuements. Sinon, utiliser le coude et non les mains pour cacher son visage.
- Jeter les mouchoirs dans une poubelle à couvercle.
- Eviter les embrassades et les poignées de mains en période épidémique
- Eviter de laisser une main coulante sur les objets très touchés comme les rampes, les boutons d'ascenseurs, les poignées.
- Aérer les espaces clos et éviter les attroupements pendant la circulation virale

XII- CONCLUSION

La grippe demeure l'une des viroses les plus répandues et toujours d'actualité, particulièrement lors des poussées épidémiques ou des grandes pandémies.

Sa gravité chez les sujets âgés et fragilisés, sa morbidité importante dans la population générale, son coût social élevé et l'absence d'accès à un traitement curatif vu le risque de résistance, justifient l'attention apportée à sa prévention. La vaccination annuelle et les moyens non spécifiques sont les moyens de prévention de référence.

LSEPSIS A BACILLES GRAM NEGATIF (SBGN)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir un sepsis à BGN
2. Enumérer les germes qui peuvent être responsables de sepsis à BGN selon le mode de survenue: communautaires et nosocomiales..
3. Identifier les facteurs de risque favorisant les sepsis à BGN.
4. Décrire les mécanismes physiopathologiques des sepsis à BGN.
5. Reconnaître le sepsis et suspecter un BGN devant des signes cliniques et paracliniques.
6. Chercher les portes d'entrée possibles à un sepsis à BGN.
7. Indiquer les agents infectieux responsables des sepsis en fonction de la porte d'entrée
8. Expliquer les modifications hémodynamiques au cours du choc septique.
9. Reconnaître les signes d'un choc septique chez un malade septicémique.
10. Etablir les éléments de surveillance d'un sepsis à BGN.
11. Planifier le traitement curatif d'un sepsis à BGN selon le terrain, le germe et le caractère nosocomial ou communautaire.
12. Apprécier l'importance des mesures prophylactiques pour prévenir les sepsis à BGN nosocomiaux et communautaires.

Pré-requis

1. Bactériologie des Bacilles Gram Négatifs
2. Croissance et nutrition bactérienne.
3. Immunité anti-infectieuse.
4. Diagnostic au laboratoire des infections bactériennes.
5. Action des antibiotiques.
6. Physiologie de l'état de choc septique

INTRODUCTION

Les sepsis à Bacilles à Gram Négatif (BGN) sont des infections généralisées. Elles surviennent suite à des décharges répétées et massives de BGN dans le sang à partir d'un foyer septique initial.

Le sepsis est définie par une infection associée à une dysfonction d'organe en rapport avec une réponse inappropriée de l'organisme à l'infection et attestée par un score SOFA ≥ 2 (**annexe1**).

Le sepsis doit être différenciée de la bactériémie qui est un passage dans le sang de bactéries, brève et transitoire et sans manifestations cliniques.

Les sepsis à BGN est une pathologie infectieuse importante à connaître en raison de:

- La fréquence croissante à cause de l'accroissement des portes d'entrées essentiellement iatrogènes.
- La gravité du tableau clinique et le risque de survenue d'une complication redoutable: le choc septique, qui constitue une extrême urgence médicale.
- Des problèmes thérapeutiques avec l'émergence de souches résistantes même en milieu communautaire.

Messages pédagogiques

1. Les septicémies à BGN sont fréquentes et graves
2. Le risque des septicémies à BGN est l'évolution vers le choc septique
3. Les portes d'entrée les plus fréquentes sont urinaires et digestives
4. Les germes incriminés dans les septicémies à BGN peuvent être des BGN sécréteurs de bétalactamases à spectre élargi (BLSE) qu'il faut suspecter si prise d'antibiotiques ou hospitalisation préalable.
5. Les localisations secondaires ne sont pas fréquentes
6. L'antibiothérapie doit tenir compte du lieu de survenue, du terrain et de la gravité du tableau clinique

PRÉ-TEST

Question 1 : Quels sont les réponses justes

Chez un patient âgé de 75 ans, hospitalisé pour un sepsis à bacilles à Gram négatif à porte d'entrée urinaire, il est recommandé de pratiquer:

- A. un examen cytobactériologique des urines
- B. une radiographie thoracique
- C. un prélèvement uréthral
- D. une échographie rénale
- E. une échographie prostatique

Question 2 :

Un patient admis en unité de soins intensif pour accident vasculaire cérébral. Au 4ème jour de son hospitalisation, il présente une fièvre. L'examen clinique ne trouve pas de veinite à l'endroit du cathète, les mollets sont souples, la sonde vésicale (mise à l'admission) ramène des urines troubles et la radiographie du thorax est normale. Citer 2 éléments précisés dans l'énoncé qui font suspecter une infection liée aux soins.

1-DEFINITION:

Les sepsis à Bacilles à Gram Négatif (BGN) sont des infections généralisées. Elles surviennent suite à des décharges répétées et massives de BGN dans le sang à partir d'un foyer septique initial.

Le sepsis est définie par une infection associée à une dysfonction d'organe en rapport avec une réponse inappropriée de l'organisme à l'infection et attestée par un score SOFA ≥ 2 .

Le sepsis doit être différencier de la bactériémie qui est un passage dans le sang de bactéries, brève et transitoire et sans manifestations cliniques.

Les sepsis à BGN est une pathologie infectieuse importante à connaitre en raison de:

- La fréquence croissante à cause de l'accroissement des portes d'entrées essentiellement iatrogènes.
- La gravité du tableau clinique et le risque de survenue d'une complication redoutable: le choc septique, qui constitue une extrême urgence médicale.
- Des problèmes thérapeutiques avec l'émergence de souches résistantes même en milieu communautaire.

2. EPIDÉMIOLOGIE

2.1. SELON LE LIEU DE SURVENUE

On distingue deux types de sepsis à BGN selon le lieu de survenue.

• **Les sepsis communautaires :** L'infection est contractée en milieu communautaire. Ce sont les sepsis les plus fréquents en Tunisie. La porte d'entrée est essentiellement canalaire : urinaire ou biliaire. E. Coli est le germe le plus fréquent.

• **Les sepsis nosocomiaux :** L'infection est acquise en milieu hospitalier. Ce sont des sepsis graves et de plus en plus fréquentes avec la multiplication des investigations instrumentales invasives et des thérapeutiques immunosuppressives. Leur fréquence est grande dans les milieux de réanimation, d'onco-hématologie et de chirurgie. Elles sont le plus souvent provoquées par des germes hospitaliers multirésistants.

2.2. SELON LA PORTE D'ENTRÉE

La porte d'entrée est recherchée par l'examen clinique qui guide les examens complémentaires :

• **Urinaire** : la plus fréquentes. Il peut s'agir d'une infection urinaire, une pathologie du tractus urinaire (lithiasie, tumeur, malformation), ou une intervention ou une manœuvre instrumentale sur les voies urinaires.

• **Digestive**: toute pathologie entéro-colique (recto-colite hémorragique, diverticulose colique, néoplasie) ou hépato-biliaire.

• **Gynécologique**: surtout dans un contexte de post-abortum ou post-partum.

• **Autres** : les portes d'entrées par cathéters (cathétérismes veineux, dialyse péritonéale) ; respiratoire (intubation) ou cutanée (brûlures, escarres).

Dans 25% des cas aucune porte d'entrée n'est retrouvée.

3. DONNÉES BACTÉRIOLOGIQUES

Les germes responsables des sepsis à BGN sont multiples. Le germe est différent selon la porte d'entrée et le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection. Il s'agit essentiellement des entérobactéries; commensaux habituels du tube digestif: *Echerichia Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,... Dans les infections nosocomiales, sont incriminés des germes hospitaliers: *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumanii*.

Ces dernières années, il ya eu émergence de souches de BGN BLSE. Elles étaient initialement décrites en milieu hospitalier puis se sont propagées au milieu communautaire.

Les facteurs de risque de survenue d'infection à BGN BLSE sont :

- L'âge avancé,
- La présence d'une immunodépression ou d'une co-morbidité,
- L'hospitalisation récente,
- La prise de certains antibiotiques :les céphalosporines et les fluoroquinolones.

4. PHYSIOPATHOLOGIE

4.1. LES FACTEURS DE RISQUE

Les sepsis à BGN sont les plus graves des sepsis. Les facteurs de risque de survenue de sepsis à BGN :

• Un terrain fragilisé avec une baisse des défenses immunitaires : par une maladie sous-jacente (diabète, insuffisance rénale, hémopathie, malnutrition...) ou par des thérapeutiques immunosuppressives (chimiothérapie, corticothérapie, biothérapie,...).

• La virulence des BGN : par plusieurs mécanismes
- la présence du lipopolysaccharide (LPS) qui est l'endotoxine responsable du choc endotoxique
- l'adhérence bactérienne
- la résistance aux défenses non spécifiques
-parfois une résistance des germes en cause aux antibiotiques usuels

4.2. LES MÉCANISMES DU SEPSIS

Au contact de la porte d'entrée se produit une thrombophlébite où vont se multiplier les germes. Les enzymes protéolytiques bactériennes engendrent la fragmentation du caillot septique d'où l'essaimage d'embols septiques dans la circulation sanguine aboutissant à des localisations septiques à distance.

En plus des décharges de germes dans le sang, il y a libération d'endotoxine dans la circulation qui va être à l'origine du choc endotoxique (**annexe 2**).

5. TABLEAU CLINIQUE DU SYNDROME SEPTICÉMIQUE

Les signes cliniques dépendent du site infectieux initial et de la gravité de l'état septique.

- **La fièvre :** Le symptôme essentiel du sepsis et parfois l'unique. Le début est le plus souvent brutal, précédé par des frissons. Des périodes d'hypothermie, caractéristiques des sepsis à BGN, peuvent s'observer après une décharge bactérienne et souvent avant l'installation d'un choc.
- **Les signes généraux :** non spécifiques à type d'altération de l'état général, asthénie, anorexie et parfois des signes digestifs (vomissements et diarrhée). Les diarrhées constituent des symptômes évocateurs de la sepsis à BGN.
- L'examen clinique montre souvent :
 - un faciès grisâtre, terne,
 - des signes de déshydratation : yeux cernés, langue sèche, plis cutané paresseux
 - malade prostré, parfois agité
 - une splénomégalie inconstante mais de grande valeur diagnostique.
 - une polypnée, tachycardie.
- **Les signes spécifiques d'organes:** les signes cliniques dépendent de la porte d'entrée et des éventuelles localisations secondaires: signes urinaires, douleurs abdominales...

6. LE DIAGNOSTIC DE SEPSIS

La conduite à tenir devant un sepsis est d'hospitaliser le patient pour juger de la gravité du tableau clinique (état respiratoire et circulatoire) et pour permettre une surveillance clinique.

6.1. BILANS BIOLOGIQUES D'ORIENTATION

- Hémogramme : une hyperleucocytose à PNN est fréquente, parfois une leucopénie tributaire des formes graves.
- Bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinémie
- Gaz du sang : au début alcalose respiratoire puis une acidose métabolique s'installe
- Bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulation intra vasculaire disséminée
- D'autres examens pour apprécier le terrain: glycémie, urée et créatinine sanguines

6.2. LES HÉMOCULTURES

Elles représentent l'examen fondamental et permettent de confirmer le sepsis. Elles doivent être pratiquées selon une technique rigoureuse.

- Asepsie rigoureuse.
- Avant toute antibiothérapie
- Effectuées en cas d'accès fébrile, de frissons ou d'hypothermie
- Répétées (au moins 3 hémocultures) si l'état du patient le permet (toutes les 2 à 3 heures)
- Ensemencées sur milieux aérobie et anaérobie.
- Quantité de sang suffisante (environ 10 cc par flacon).

6.3. AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les explorations sont demandées à la recherche d'une porte d'entrée et sont orientés par les signes cliniques.

- **urinaire:** ECBU, échographie rénale
- **digestive:** coprocultures, échographie abdominale et parfois endoscopie digestive. Une porte d'entrée intestinale est à suspecter surtout chez le neutropénique ou le cirrhotique.
- **gynécologique:** prélèvement vaginal, échographie pelvienne ou une coelioscopie.
- **iatrogènes:** Elles sont de plus en plus fréquentes. Le contexte est évocateur.

La suspicion de sepsis doit imposer l'ablation du matériel étranger et sa mise en culture.

7. EVOLUTION

L'évolution des sepsis à BGN est toujours préoccupante car elle engage le pronostic vital. Le risque est l'installation rapide d'un état de choc septique.

7.1. ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE

Une surveillance rigoureuse est indispensable par:

- Des éléments cliniques : courbe de la température, pouls, TA, diurèse, examen clinique répété pour chercher l'apparition d'une localisation secondaire même sous traitement.
- Des éléments paracliniques : hémocultures, hémogramme, bilan inflammatoire, bilan hépatique, fonction rénale.

7.2. SEPSIS SÉVÈRE

C'est un sepsis avec un dysfonctionnement d'au moins un organe :

- hypotension (PAS < 90 mmHg ou réduction d'au moins 40 mmHg de la PAS habituelle en l'absence d'autre cause)

- acidose lactique
- oligurie
- encéphalopathie aiguë
- hypoxie inexplicable
- coagulopathie

7.3. LE CHOC SEPTIQUE

La complication la plus redoutable est le choc septique qui complique 20% des sepsis à BGN.

Il s'agit d'une extrême urgence médicale, responsable d'une évolution qui reste grave sous traitement avec une mortalité qui varie de 40 à 70%. Le choc septique est défini par l'association d'un sepsis à une hypotension nécessitant le recours aux drogues vaso-actives pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mm Hg et un taux de lactates sanguins > 2 mmol/l. (Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA 2016.)

7.4. LES LOCALISATIONS SECONDAIRES

Elles sont moins fréquentes que dans les sepsis à Cocco Gram positif. Ces localisations ont un double intérêt : diagnostique et thérapeutique. Elles sont souvent silencieuses et doivent être dépistées au cours de l'évolution et de la surveillance du patient.

* **Les localisations pleuro-pulmonaires :** Il peut s'agir d'un tableau de pneumopathie ou de broncho-pneumonie, d'abcès du poumon ou de pleurésie purulente. L'atteinte pleuro-pulmonaire peut être silencieuse d'où la pratique systématique d'une radiographie du thorax.

* **Les localisations cardiaques :** Elles sont rares mais de mauvais pronostic. Il peut s'agir d'une endocardite surtout sur une valvulopathie antérieure, ou une péricardite ou myocardite plus rares.

* **Les localisations ostéo-articulaires :** La spondylodiscite est la localisation la plus fréquente, de siège surtout lombaire. Les arthrites aiguës et les ostéomyélites sont plus rares.

* **Les collections profondes :** Elles doivent être recherchées systématiquement. Il peut s'agir d'abcès hépatiques uniques ou multiples, d'abcès rénal ou phlegmon péri néphrétique. Le diagnostic est fait par l'échographie ou l'examen TDM.

* **Les localisations neuro-méningées:** Elles sont exceptionnelles mais graves. Il peut s'agir de méningite purulente confirmée par la ponction lombaire ou d'un abcès du cerveau suspecté devant des signes de localisation neurologiques et/ou des signes d'hypertension intracrânienne.

* **Les localisations cutanées :** l'ecthyma gangreneux d'Ehlers est pathognomonique d'une infection à pyocyanique. Il s'agit d'une macule qui devient rapidement une papule, puis une vésicule contenant un liquide trouble ou séro-hémorragique qui va laisser place à une escarre noirâtre entourée d'un anneau érythémateux. Les sièges d'élection sont le périnée, la face interne des cuisses et les aisselles.

7.5. LES FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

- L'âge : les deux extrêmes de la vie
- Les co-morbidités : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque,
- L'immunodépression : néoplasie, neutropénie, traitement immunosuppresseur
- La nature du germe : Pyocyanique, Klebsiella, Entérobacter sont plus graves qu' *E. Coli*
- L'origine nosocomiale du sepsis
- La survenue d'un état de choc ou d'une CIVD
- Le retard diagnostic et thérapeutique

8. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

8.1. AVANT LES HÉMOCULTURES

- Infections à d'autres germes : fièvre typhoïde, infection à Cocco Gram positif...
- Une pathologie non infectieuse : hémopathie, maladie inflammatoire...

8.2. APRÈS LES HÉMOCULTURES

* **Les hémocultures sont négatives :** Il peut s'agir d'un défaut technique ou d'une forme décapitée par les antibiotiques.

Il faut multiplier les hémocultures.

* **Les hémocultures sont positives :** Il peut s'agir d'une souillure. Il faudra refaire les hémocultures avec les précautions d'asepsie et comparer le germe de l'hémoculture à celui isolé au niveau de la porte d'entrée et /ou des foyers métastatiques.

9. LE TRAITEMENT CURATIF

9.1. PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- instaurée en urgence par voie parentérale
- démarrée après la pratique des hémocultures et des prélèvements bactériologiques

- une association empirique de deux antibiotiques sans attendre les résultats microbiologiques selon :
 - o le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection
 - o la nature de la porte d'entrée
 - o le terrain
 - o les éventuelles localisations secondaires
- adaptée ultérieurement selon l'évolution, les résultats microbiologiques et de l'antibiogramme.

9.2. PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES

Les principaux antibiotiques utilisés en cas du sepsis à BGN sont :

- Les céphalosporines de 3ème génération (CGIII) : Ce sont des antibiotiques de choix : Céfotaxime et Céftriaxone .
- Les aminosides : Gentamicine et Amikacine.
- Les fluoroquinolones de 2ème génération: Ofloxacine et Ciprofloxacine
- En cas de suspicion de Pseudomonas, les molécules utilisées sont:
- Les CGIII actives sur le Pseudomonas: Ceftazidime
- Les carboxypénicillines : Ticarcilline, Pipéracilline
- Les carbapénèmes : l'imipénèm
- En cas de suspicion d'un BGN BLSE, les molécules utilisées sont:
- Les Carboxypénicillines : Ticarcilline, Pipéracilline
- Les carbapénèmes : imipénèm, ertapénème
- La colimycine

9.3. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

9.3.1. Infection communautaire

En cas d'infection communautaire à BGN, sujet non neutropénique, on choisira l'une des associations suivantes

- C3G [Céfotaxime (100mg/kg/j en IV en 4-6 injections **ou** Céftriaxone (2g/j) en IM ou IV]
+ Aminoside [gentamicine (3mg/kg/j) **ou** amikacine (15 mg/kg/j) pendant 3-5 jours]
- FQ [Ofloxacine (200 mg×2/j IV) ou Ciprofloxacine (400mg ×2-3/j IV)
+Aminoside [gentamicine (3mg/kg/j) **ou** amikacine (15 mg/kg/j) pendant 3-5 jours]
- C3G [Céfotaxime (100mg/kg/j en IV en 4-6 injections ou Céftriaxone (2g/j) en IM ou IV]
+ FQ [Ofloxacine (200 mg×2/j IV) ou Ciprofloxacine (400mg ×2-3/j IV)]

9.3.2. Infection nosocomiale

En cas d'infection nosocomiale ou immunodépression (Suspicion de pseudomonas), on choisira l'une des associations suivantes : Amikacine (15 mg/kg/j) +

- C3G : Ceftazidime (100 mg /kg/j) en 3 à 4 injections IV.
- ou Carbapénème : imipénème (30 à 50 mg/kg/j) en 3 à 4 injections IV.
- ou Uréidopénicilline : pipéracilline (200mg/kg/j) en 3 à 4 injections IV

9.4. APRÈS ANTIBIOGRAMME

Après les résultats des hémocultures, l'antibiothérapie sera adaptée selon l'antibiogramme et la CMI du germe.

9.5. DURÉE DU TRAITEMENT

La voie intraveineuse sera poursuivie pendant 1 à 2 semaines.

La durée du traitement est très variable. Elle est fonction du terrain, des localisations secondaires et de l'évolution:

- Si sepsis non compliquée sans localisation cardiaque ni osseuse : durée \geq 2 semaines.
- Si localisation osseuse : durée 6 à 12 semaines.
- Si localisation cardiaque : durée \geq 6 semaines.

10. CONCLUSION

Les sepsis à BGN sont les plus fréquentes en milieu communautaire. Elles sont graves par le risque de survenue de choc septique. Elles imposent une prise en charge rapide et adéquate ainsi qu'une prophylaxie passant par l'utilisation rationnelle des antibiotiques et l'application des règles d'hygiène hospitalière.

POST TEST

Question 1 :

Une patiente diabétique ; âgée de 62 ans est hospitalisée pour sepsis d'origine communautaire à porte d'entrée urinaire. Quel sera parmi les propositions suivantes le ou les choix possible(s) pour une antibiothérapie de première intention ?

- A. Céfotaxime (50mg/kg/j) + Gentamycine (3 mg/kg/j)
- B. Céfotaxime (100 mg/kg/j) + Gentamycine (3 mgkg/j)
- C. Ofloxacine (200 mg x 2/j) + Rifampicicine (15 mg/kg/j)
- D. Ofloxacine (200 mg x 2/j) + Gentamycine (3 mg/kg/j)
- E. Imipénème (30 mg /kg/j) + Amikacine (15 mg/kg/j)

Question 2 :

Parmi les propositions suivantes, quel(s) est (sont) l' (les) examen (s) complémentaire (s) à demander chez un patient admis pour suspicion d'un sepsis à bacille à Gram négatif ?

- A. Hémogramme, C-réactive protéine
- B. Examen cytobactériologique des urines
- C. Examen cytobactériologique des crachats
- D. Une hémoculture
- E. Radiographie du Thorax

Question 2 : A-B-E

Question 1 : B-D

Post-test

Question 2 : 4ème jour de son hospitalisation, une fièvre, la sonde vésicale (mis à l'admission) ramène des urines troubles.

Question 1 : A-B-D-E

Pre-test

Réponses :

ANNEXES

Annexe 1 : Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

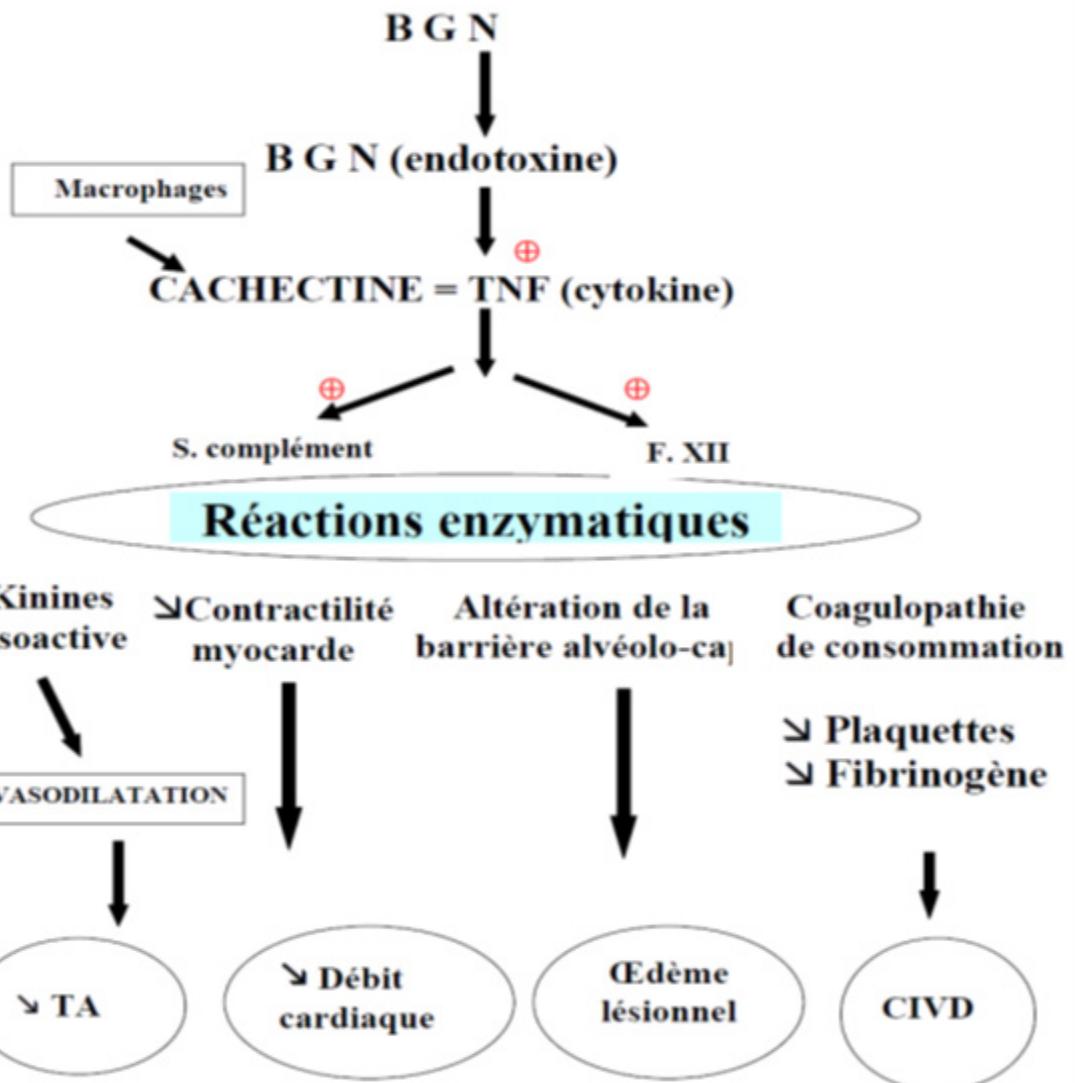
Système	Score				
	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂	≥400	<400	<300	<200	<100
Plaquettes 10³/mm³	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubine umol/l	20	20-32	33-101	102-204	>204
PAM mm Hg	≥70	<70	Dopamine <5 ou dobutamine quelque soit la dose	Dopamine 5.1-15 ou epinephrine ≤0.1 ou norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 ou epinephrine >0.1 ou norepinephrine >0.1
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatininémie umol/l	110	110-170	171-299	300-440	>440
Diurèse ml/jour				<500	<200

GCS : score de Glasgow ; PAM : pression artérielle moyenne.

Annexe 3 : Les stades du choc septique

Stade	Hyperkinétique	Hypokinétique
signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> Température : 40°C ± frissons Anxiété, agitation vasodilatation cutanée → peau rouge et chaude tachycardie, pouls ample diurèse conservée 	<ul style="list-style-type: none"> Température normale ou abaissée prostration, obnubilation vasoconstriction cutanée → extrémités froides, marbrures, cyanose des extrémités. tachycardie, pouls filant voire imprenable oligurie
statut hémodynamique	<ul style="list-style-type: none"> TA conservée ou légèrement abaissée index cardiaque élevé Pression veineuse centrale diminuée résistances artérielles systémiques basses 	<ul style="list-style-type: none"> TA basse index cardiaque abaissé Pression veineuse centrale élevée résistances artérielles systémiques élevées.
signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> alcalose respiratoire puis acidose métabolique hyperleucocytose à PNN puis leucopénie hyperglycémie puis hypoglycémie cytolysé hépatique, hyperlactatémie thrombopénie et CIVD insuffisance rénale aigue 	

Annexe 2: physiopathologie du choc septique



LES INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître les infections cutanées à staphylocoques
- 2- Evoquer sur des arguments cliniques l'origine staphylococcique d'un syndrome septicémique
- 3- Identifier les principales localisations secondaires au cours d'une septicémie à staphylocoque.
- 4- Dicter la conduite thérapeutique devant une septicémie à staphylocoque meti-R et meti-S
- 5- Planifier la conduite préventive des infections à staphylocoques en milieu communautaire et nosocomial.

Pre-requis :

- Cours de Bactériologie sur les cocci à Gram +
- Cours de pharmacologie sur les anti-staphylococciques

INTÉRÊT DU SUJET :

Les infections staphylococciques chez le sujet sain ou sur terrain prédisposé, sont à connaître en raison de leur fréquence et de leur polymorphisme, allant de l'infection tégumentaire banale à l'atteinte polyviscérale grave, sans omettre le rôle de toxines dans le déterminisme de certaines manifestations cutanées et hémodynamiques. L'augmentation des souches résistantes aux antibiotiques à laquelle on assiste surtout en milieu hospitalier fait de ces infections un problème de santé publique.

I- INTRODUCTION

Les infections à staphylocoque demeurent des infections graves malgré le progrès considérable de l'antibiothérapie et représentent un problème de santé publique.

Cette gravité est liée à la virulence de la bactérie, à la fréquence des métastases septiques polyviscérales en cas de septicémie ainsi qu'à la fréquence croissante des souches résistantes aux antibiotiques, surtout en milieu hospitalier.

La bactérie provoque en outre de nombreuses infections cutanéo-muqueuses suppuratives dues à la multiplication de la bactérie et des infections toxiques liées à la diffusion de toxines spécifiques.

La mortalité par septicémie à staphylocoques reste élevée (entre 10 et 30 %).

II- RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE

Le genre *Staphylococcus* appartient à la famille des Staphylococcaceae. On reconnaît actuellement plus de 44 espèces. L'espèce type est *S. aureus* (plus communément appelé staphylocoque doré) qui se distingue des autres staphylocoques, appelés staphylocoques à coagulase négative (SCN), par la présence d'une coagulase. Ce sont des cocci Gram positif très répandus dans la nature et particulièrement résistants aux conditions hostiles de l'environnement. Ce sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses de l'homme et de nombreux animaux à sang chaud. Les SCN peuvent être responsables d'infections opportunistes notamment dans le milieu hospitalier.

III- ÉPIDÉMIOLOGIE

1- HABITAT

L'homme en est le principal réservoir :

- soit le malade porteur de lésions,
- soit le porteur sain qui héberge de nombreuses souches de *staphylococcus aureus* essentiellement au niveau des fosses

nasales et aussi d'autres sites tels que la peau (plis, région ombilicale +++). 20 % de la population sont porteurs de *staphylococcus aureus* dans le nez. Cette colonisation joue un rôle essentiel, car elle est préalable aux infections à staphylocoque.

- Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont des habitants naturels de la peau et des muqueuses (oropharynx, tube digestif).

2- LA COLONISATION CUTANÉO-MUQUEUSE

L'adhésion aux muqueuses et la colonisation par *staphylococcus aureus* sont favorisées par :

- Les effractions de la peau et des muqueuses
- Une longue durée d'hospitalisation
- Les déficits immunitaires locaux
- Une antibiothérapie préalable.

3- TRANSMISSION

- La transmission est :
 - directe à partir des lésions ouvertes ou
 - indirecte par voie aérienne et par les objets souillés.
- En milieu hospitalier, la transmission se fait à partir de la peau et des fosses nasales des sujets hautement colonisés; elle est :
 - essentiellement manuportée par le personnel soignant
 - Accessoirement par le matériel
 - Exceptionnellement par voie aéroportée

4- CONSÉQUENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les infections communautaires :

- font suite à une colonisation cutanéo-muqueuse commensale par *staphylococcus aureus*, secondaire à une rupture traumatique de la barrière cutanéo-muqueuse : il s'agit d'une infection endogène.
- L'infection communautaire est presque exclusivement de nature endémique.
- La sensibilité à la méticilline est une caractéristique des staphylocoques communautaires.

Les infections nosocomiales :

- Ce sont des infections endogènes et exogènes
- Elles s'opposent aux infections communautaires par 3 caractères épidémiologiques essentiels :
 - Une expression sur un mode endémique pour *staphylococcus aureus* avec des poussées épidémiques en particulier dans les unités de soins intensifs, de chirurgie et de brûlés.
 - Une fréquence croissante de *staphylococcus epidermidis* (SCN), s'exprimant essentiellement sur le mode endémique. Cette bactérie devance actuellement *staphylococcus aureus* dans les septicémies nosocomiales.
 - La fréquence de la résistance à la méticilline pour les 2 espèces, qui peut atteindre les 50 à 80 % dans certains services.

IV- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A STAPHYLOCOQUES

IV-1 MÉCANISME DE L'INFECTION A STAPHYLOCOQUE AUREUS :

- L'événement initial est la rupture de la barrière cutanéo-muqueuse qui permet la colonisation tissulaire par la flore commensale du patient lui-même ou d'un autre individu.
- 1. Au niveau de la lésion tissulaire, au contact de la prolifération bactérienne, se produit une intense **réaction inflammatoire**, évoluant vers la formation d'une zone centrale de nécrose avec tendance à **l'abcédation**.
 - Sous l'influence de facteurs dus à la virulence de la bactérie et à l'hôte, l'extension se fait vers les vaisseaux de voisinage, créant une thrombophlébite localisée à l'origine de la dissémination bactérienne par voie sanguine (septicémie) avec formation d'abcès métastatiques siégeant dans n'importe quel tissu de l'organisme.
 - Au niveau des foyers infectieux, les antigènes pariétaux s'opposent à l'opsonisation et à la phagocytose, les enzymes favorisent la diffusion locale et les modifications de paroi s'opposent à l'action des antibiotiques.
 - Les staphylocoques ont des facultés d'adhésion aux structures inertes (corps étrangers, prothèses) et de production d'un film exopolysaccharidique (slime) qui les soustrait à l'action des systèmes de défense et aux antibiotiques, d'où persistance bactérienne et passage à la chronicité.
- 2. À côté des manifestations générales dues à la dissémination bactérienne, il y a celles dues aux substances élaborées par la bactérie = **les toxines** (responsables des toxi-infections alimentaires, des chocs...).

IV-2 LES FACTEURS LIES A L'HÔTE

Des facteurs propres à l'hôte sont susceptibles d'accroître la pathogénicité du staphylocoque, de créer des tableaux cliniques spécifiques, d'expliquer les infections récidivantes et les échecs thérapeutiques :

Parmi ces facteurs :

- Rupture de la barrière cutanéo-muqueuse.
- Mauvaise perfusion tissulaire : angiopathie ;
- Anomalies du chimiotactisme des macrophages : déficit congénital, corticothérapie, diabète
- Neutropénie
- Anomalie congénitale des polynucléaires
- Splénectomie
- Présence de corps étrangers.

V -CLINIQUE

A-LES SEPTICÉMIES A STAPHYLOCOQUES :

Les staphylococcémies s'observent à tout âge, un peu plus chez l'homme que la femme.

- Elles sont toujours graves en raison des métastases septiques polyviscérales et du risque de survenue d'un choc septique.
- Elles se caractérisent en outre par :
 - Leur fréquence : 20 % des septicémies (2^{ème} rang après E. coli).
 - La nature de la porte d'entrée : de plus en plus iatrogène.

A1- type de description : forme septicoo-pyohémique de l'adulte

C'est la forme la plus typique et la plus fréquente de formes aiguës.

1. DÉBUT :

Le début est le plus souvent brutal, marqué par des frissons, une élévation thermique atteignant les 40 °C et une asthénie.

2. PHASE D'ÉTAT

a) Signes cliniques

Ainsi en quelques heures, se trouve constitué un syndrome septicémique sévère avec installation plus ou moins rapide de localisations secondaires dont certaines orientent vers l'origine staphylococcique.

1. Signes généraux :

- La fièvre : est élevée 39°- 40 °C
Le plus souvent continue, mais avec des irrégularités. Parfois largement oscillante avec frissons et sueurs, ou encore dé-sarticulée, en plateau.
- Le pouls est rapide, la TA peut être abaissée.
- L'état général est altéré, faciès pâle, infecté, asthénique, en général lucide, mais on peut noter une prostration, parfois un délire.
- Enfin la diarrhée est fréquente.

2. Signes physiques :

- Une splénomégalie modérée est inconstante, mais de grande valeur
- Autres signes :
 - Les lèvres sont fuligineuses, la langue sèche
 - Un subictère est parfois noté
 - Une hépatomégalie discrète est habituelle
 - On peut observer une polypnée.

b) Devant ce tableau septicémique :

Le diagnostic de staphylococcémie repose sur 3 ordres d'arguments.

1. La découverte du foyer initial évocateur :

Au niveau duquel on n'omettra pas de rechercher le germe

- La nature de la porte d'entrée est variable (cf. formes cliniques)

La contamination peut être :

- Extra hospitalière : la porte d'entrée est le plus souvent cutanée.
 - Hospitalière : le foyer initial est le plus souvent une thrombophlébite septique (cathéter).
- Parfois la porte d'entrée n'est pas retrouvée : recours à des examens spécialisés (gynécologiques, ORL...)

2. La présence de manifestations cliniques évocatrices :

a. les atteintes **cutanées** sont fréquentes, en général précoces :

- Le **purpura vésiculo-pustuleux**, manifestation cutanée la plus caractéristique, traduisant des embolies microbiennes, il est fait d'éléments en nombre variable :
 - Comportant une tache purpurique centrée par une vésicule voir pustule.
 - Siégeant électivement aux **extrémités** des membres
 - Le prélèvement bactérien permet d'identifier le germe

• Moins évocateurs sont :

- Les lésions érythémato pustuleuses disséminées
- Purpura, placards érysipélatoïdes ou cellulite.
- Nodosités dermohypodermiques
- Éruptions bulleuses
- Exanthème scarlatiniforme
- Abcès sous-cutanés

b. Autres manifestations :

L'examen clinique peut retrouver d'autres atteintes métastatiques, en particulier pleuropulmonaires, génito-urinaires, ostéo-articulaires.

3. Les examens complémentaires :

• L'hémogramme :

- L'hyperleucocytose n'est pas constante
Une leucopénie peut s'observer en dehors d'une hémopathie.
- Des thrombopénies peuvent se voir le plus souvent entrant dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Discrète anémie.

• autres examens biologiques :

- Il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec élévation VS, CRP, fibrinémie, α_2 globuline.
- Anticorps anti-staphylococciques peuvent être demandés : anti acide teichoïque.
- Glycémie, créatininémie à la recherche d'une tare

On complète par une radiographie des poumons systématique et un E.C.G.

• Les hémocultures :

L'hémoculture avant toute antibiothérapie est la **clé du diagnostic**.

Le prélèvement doit être :

- Aseptique
- Répété (au moins 3 hémocultures), à l'acmé de la fièvre ou au moment de frissons ou encore en cas d'hypothermie.
- Le germe isolé, il importe de pratiquer un **antibiogramme** pour tester sa sensibilité aux antibiotiques et, déterminer le pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations dans certaines situations (infection grave)

• Autres prélèvements bactériologiques :

Recherche du germe :

- Au niveau de la porte d'entrée
- Au niveau des foyers métastatiques éventuellement présents.
- Au niveau de la sphère ORL, urines.

3. ÉVOLUTION

A/Éléments de surveillance :

• Examen physique répété à la recherche d'éventuelles localisations secondaires :

- Auscultation cardiaque quotidienne à la recherche d'un souffle
- Examen neurologique, cutané, auscultation pulmonaire...
 - Courbe de température, paramètres vitaux, diurèse.
 - Biologie : hémogramme, syndrome inflammatoire.
 - Hémocultures de contrôle
 - Examens complémentaires qu'impliquent d'éventuelles localisations secondaires : RX poumons, échographie (abdominale, rénale, cardiaque) TDM... etc.

B/localisations secondaires :

- Les foyers métastatiques sont **fréquents**, uniques ou multiples, parfois bruyants, mais le plus souvent latents, d'où leur **recherche systématique** et le plus précocement possible. Certains de ces foyers existent dès le premier examen, d'autres apparaissent en cours d'évolution.
- Les localisations pleuropulmonaires, génito-urinaires et osseuses sont les plus fréquentes.

b1) Pleuropulmonaires:

- Les atteintes pleuropulmonaires sont particulièrement **fréquentes** surtout chez l'enfant (~25 %). Généralement peu bruyantes ou latentes, elles doivent être recherchées à l'examen clinique et par un examen radiologique systématique.
- Les signes cliniques :
 - dyspnée, toux, expectorations purulentes et signes en foyer à l'auscultation.
 - Parfois tableau grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë et état de choc imposant le transfert du patient au service de réanimation.

① Pulmonaires :

- Pneumopathies aiguës : donnant des aspects radiologiques d'infiltrats systématisés ou non, de miliaire.
- Des abcès, compliquant les pneumopathies :
 - Le plus souvent multiples, bilatéraux évocateurs de l'atteinte staphylococcique.
 - Parfois uniques
- Des images bulleuses : très évocatrices de staphylococcie, mais s'observant surtout chez le nourrisson, se remenant très rapidement, pouvant évoluer vers la bulle géante, le pneumothorax.

② Pleurales : Les lésions pleurales peuvent s'associer aux atteintes pulmonaires, les compliquer, ou dominer la sémiologie et paraître ainsi isolées.

- Pleurésies :
 - Soit réactionnelles, sérofibrineuses et amicrobiennes
 - Soit purulentes
- Plus rarement un pyopneumothorax (surtout chez le nourrisson).

b2) Ostéo-articulaires :

Les localisations ostéo-articulaires sont également **fréquentes** et évocatrices. D'expression radiologique souvent retardée. La scintigraphie et l'imagerie moderne sont d'un grand apport à la phase initiale.

① Osseuses :

on observe des atteintes osseuses uniques ou multiples, réalisant :

- Ostéomyélite : juxtaépiphysaire ou diaphysaire des os longs chez l'enfant et l'adolescent. Le point de départ est en règle, une infection cutanée.
- Ostéite et ostéopériostite : touchant les os longs, os plats, vertèbres.
- Spondylodiscite : généralement lombaire qui peut se compliquer d'une épidurite et d'une compression médullaire nécessitant un traitement chirurgical en urgence (laminectomie).

Les images radiologiques ne sont pas caractéristiques : pincement discal, lyse osseuse, d'où l'intérêt de la ponction-biopsie disco-vertébrale pour étude histologique et bactériologique

② Articulaires :

- Arthralgies : Relativement fréquentes à la phase aiguë, revêtant parfois l'aspect de polyarthralgies simulant un RAA.
- Arthrites : Réactionnelles ou suppurées, touchant surtout les grosses articulations et susceptibles de laisser des séquelles

La ponction articulaire permettra d'identifier la nature de l'épanchement, de faire une étude cytobactériologique et de décider d'un drainage en cas d'arthrite suppurée

b3) Génito-urinaires :

① Rénales :

- Atteintes rénales septiques :
 - Les abcès miliaires du rein, quasi constants à l'autopsie des formes aiguës, sont latents et ne se traduisent que par une bactériurie à staphylocoque.
 - L'anthrax et l'abcès collecté s'observent surtout dans les formes au long cours et se traduisent par une douleur spontanée et provoquée, l'abcès peut s'ouvrir dans les cavités excrétrices, donnant une pyurie.
 - Le phlegmon périphrétique est beaucoup moins fréquent; il se manifeste par une douleur avec empâtement de la fosse lombaire.
- Intérêt, pour le diagnostic de ces collections, des examens radiologiques (échographie, TDM,...)

- Atteintes rénales non septiques :

L'insuffisance rénale est fréquente et peut être secondaire à :

- Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la :
 - Déshydratation
 - Chute du débit cardiaque en rapport avec une atteinte valvulaire
- Nécrose tubulaire secondaire :
 - Choc infectieux
 - L'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques (ex. : aminosides).
- Néphrite interstitielle aiguë
- Glomérulonéphrite plus rare, à rechercher surtout en cas d'endocardite (dépôt d'immuns complexes circulants au niveau du glomérule).

La **latence** habituelle des atteintes rénales impose leur recherche **systématique** par :

- Le dosage répété : urée, créatinine (sang + urines)
- L'analyse du sédiment urinaire : ECBU, HLM, Protéinurie/24 h
- Échographie
- Uroscanner au besoin, en l'absence d'insuffisance rénale.

❶ Génitales :

Parmi les atteintes génitales :

- **L'abcès de la prostate** : très évocateur de staphylococcie, reconnu par le toucher rectal qui réveille une douleur exquise; traduit souvent par des signes de cystite, une rétention vésicale. Parfois, il est latent révélé par une fistule urétrale ou rectale.
- Prostatite.
- Épididymite
- Urétrite.

b4) cardio-vasculaires :

❶ Endocardites :

- **Fréquence** : 20 à 35 % des endocardites infectieuses.

- Elles réalisent le plus souvent un tableau aigu.

- L'évolution est grevée d'une lourde mortalité (~50 %)
- L'endocardite aiguë se traduit par l'apparition au cours du syndrome septicémique, d'un souffle intense, d'embolies infectantes cutanées ou vasculaires (thromboses, anévrismes).

- On peut observer des endocardites lentes type Osler :

- La greffe bactérienne se fait en règle sur une lésion cardiaque préexistante, acquise ou congénitale,
- mais peut se faire sur un cœur antérieurement sain, réalisant notamment une endocardite tricuspidienne après avortement septique et thrombose pelvienne ou chez les toxicomanes par voie intraveineuse.

❶ Autres atteintes : plus rares

- Péricardite suppurée.
- Abcès du myocarde
- Myocardite
- Phlébites, anévrismes.
- Embolies septiques.

b5) Neurologiques :

- L'abcès cérébral unique ou multiple, nécessitant parfois un traitement chirurgical.
- Une embolie cérébrale ou un anévrisme, susceptible de se rompre, au cours de l'endocardite du cœur gauche.
- Méningite purulente.
- Épidurite : se traduit cliniquement par une paraplégie rapidement progressive, nécessitant un geste chirurgical urgent de décompression, médullaire (laminectomie).

Elle est la conséquence d'une :

- Bactériémie
- Spondylodiscite
- Infection par contiguïté des parties molles.

b6) Autres complications

Abcès profonds : hépatique, splénique, sous-phrénique...

Myosite, abcès musculaires

Iridochoroïdite suppurée

C/modalités évolutives

① **Guérison** : sous traitement antibiotique précoce et adapté, l'évolution est le plus souvent favorable.

La guérison complète de tous les éventuels foyers métastatiques est une condition **nécessaire** à la guérison de la maladie.

① **La mortalité :**

Elle est d'environ 10 %, atteignant 30 % chez les sujets de plus de 50 ans, porteurs de tares et 75 % en cas de choc septique.

① **Des séquelles :**

sont possibles : neurologiques, articulaires, cardiaques, pleuropulmonaires

① **Des rechutes :**

À partir d'un foyer demeuré latent (osseux, pulmonaire, rénal) surviennent des mois voire des années après.

A-2) Formes cliniques :

1- FORMES SYMPTOMATIQUES ET ÉVOLUTIVES :

a) Formes suraiguës :

① **staphylococcic « maligne » de la face :**

La forme érysipélatoïde est la plus typique et la plus fréquente, consécutive à un **furoncle** ou anthrax de la **face** qui souvent a fait l'objet de **traumatisme intempestif**.

Elle réalise un tableau de cellulite diffuse de la face avec phlébite extensive et **syndrome septicémique grave**. Le placard érysipélatoïde touche l'hémiface avec tuméfaction rouge sombre, présentant des vésiculo-pustules enchaînées dans son épaisseur, remplies de pus jaunâtre où l'on isole le germe. La palpation reconnaît son induration ligneuse prédominant au centre et l'absence de bourrelet périphérique.

Ce placard s'accompagne d'un cordon dur et douloureux des veines palpébrales et de la veine angulaire de l'œil qui sont thrombosées.

- En l'absence de traitement, on observe l'aggravation rapide des signes locaux avec exophthalmie. Plus tardivement apparaissent une paralysie oculomotrice (ophtalmoplégie) et un tableau de méningite, réactionnelle ou suppurée, traduisant l'atteinte du sinus caverneux.
- La mort peut survenir en 2 à 5 jours avant même l'efficacité du traitement.
- Les hémocultures sont toujours positives

① Formes septicémiques suraiguës :

A point de départ souvent utérin et en règle en post-abortum.

Rapidement s'installe un syndrome toxi-infectieux grave avec PVC basse, CIVD, défaillance polyviscérale. Le pronostic est grave malgré la réanimation.

B) Formes subaiguës ou chroniques

① **Particulièrement fréquentes et caractéristiques.**

Le début est variable : d'emblée subaigu ou succédant à une fièvre aiguë.

Le tableau clinique est fait d'un syndrome septicémique atténué et d'**une succession de foyers métastatiques d'apparition imprévisible** et de localisation variable (rein, prostate, ostéo-articulaire, cerveau.) d'évolution torpide ou résolutive.

① **Le diagnostic peut être difficile, car :**

Le foyer initial est ancien et souvent oublié en raison de sa banalité.

Les hémocultures sont le plus souvent négatives.

2/FORMES ÉTIOLOGIQUES :

① **Selon le germe :**

• **Staphylococcus aureus** est impliqué dans la majorité des cas

• Les infections causées par les **staphylocoques à coagulase négative** (SCN) sont généralement plus torpides, et souvent associées à un corps étranger. Elles sont de plus en plus fréquentes

– Leur physiopathologie, moins bien connue, implique principalement la formation de biofilm et l'échappement immunitaire.

– Prédominance de S.epidermidis et saprophyticus

– Responsables surtout d'infections **nosocomiales**, dans les services de chirurgie cardiovasculaire, orthopédique et neurologique chez les sujets immunodéprimés, ou porteurs de matériels étrangers (cathéter, valve, prothèse) et le remplacement du matériel étranger sont souvent indispensables à la guérison.

- interprétation des résultats d'hémocultures difficile en raison du caractère saprophyte de ces germes : nécessité d'au moins 2 prélèvements positifs ***Bactéries globalement plus résistantes** à la méthicilline, aux céphalosporines, aminosides, fluoroquinolones et à la fosfomycine.
- Les SCN sont parfois responsables d'infections **communautaires** : urinaires, cutanées, septicémie.

- ***Staphylococcus aureus*** sécréteur de leucocidine de Panton-Valentine (PVL)

Il s'agit d'une exotoxine synergohymenotropique qui in vitro, la PVL induit une lyse des cellules sanguines mononucléées de l'hôte comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages.

Tableaux cliniques des infections à staph PVL+

Les souches de *S. aureus* hébergeant la PVL sont classiquement associées à des infections :

- cutanées comme les furoncles, cellulite extensive
- ostéo-articulaires sévères et
- des pneumonies nécrosantes :

- la pneumonie nécrosante à *S. aureus* PVL+

- infection sévère

Survient préférentiellement chez des enfants ou des adultes jeunes (âge médian 14,8 ans). Dans la moitié des cas, la pneumonie est précédée d'un syndrome grippal, avec d'emblée un tableau clinique bruyant fait de :

- hyperthermie supérieure à 39 °C, tachycardie supérieure à 140/min,
- hémoptysies,
- épanchements pleuraux et
- leucopénie

- nécessitant souvent une hospitalisation en soins intensifs.

- Le traitement :

- résistance à la méticilline des souches responsables (~50% selon des études françaises en 2008)
- on prescrit des antibiotiques à activité anti-toxique comme le linézolide, la lincomycine, clindamycine, les fluoroquinolones
- immunoglobulines polyclonales intraveineuses associées à l'antibiothérapie

- L'évolution clinique est rapidement défavorable dans plus de la moitié des cas avec l'apparition d'une détresse respiratoire aiguë puis d'une défaillance multiviscérale qui évolue vers un décès rapide en moyenne moins de 5 jours après le début de l'hospitalisation.

- Selon la porte d'entrée

1. Staphylococcémie d'origine communautaire

Fréquente en Tunisie, liée aux mauvaises conditions d'hygiène cutanée

La porte d'entrée cutanée est la plus fréquente

Autres portes d'entrée : utérine, dentaire, digestive, ORL.

Fréquence de la sensibilité à la méticilline du staphylocoque

2. Staphylococcémie d'origine hospitalière

De plus en plus fréquente, grave.

La porte d'entrée est souvent iatrogène : sondes, prothèses, cathéters.

Rareté des localisations secondaires

Possibilité de choc septique

Résistance fréquente aux antibiotiques (résistance à la méticilline ++)

- Selon l'âge

Staphylococcémies du nourrisson :

la septicémie à staphylocoque s'observe plus volontiers dans les collectivités. Elle peut réaliser divers tableaux :

- Gastro-entérite fébrile
- Altération de l'état général avec perte de poids
- 3 localisations septiques fréquentes :
 - Staphylococcie pulmonaire bulleuse avec détresse respiratoire.
 - Ostéo-arthrites
 - Manifestations cutanées pustuleuse et pemphigoïdes

A-3/ Diagnostic différentiel

1- DEVANT UNE FORME SEPTICÉMIQUE AIGUE

- **Avant hémocultures :**

- L'essentiel est de penser à une septicémie devant un syndrome infectieux et général sans signes de localisation. L'interrogatoire soigneux précisant la profession du malade (certaines prédisposant à des traumatismes cutanés répétés), les conditions d'hygiène, et la mise en évidence à l'examen physique d'une porte d'entrée cutanée ou encore de localisations évocatrices du staphylocoque doivent nous orienter vers l'origine staphylococcique;

- Néanmoins parfois ces données manquent, la porte d'entrée cutanée n'est pas objectivée et d'autres diagnostics peuvent être évoqués selon le contexte épidémiologique et clinique : Hémopathie, néoplasie, Paludisme, tuberculose...
- Septicémie à d'autres germes : le diagnostic se fera sur l'identification ultérieure du germe par les hémocultures ou autres prélèvements.

• Après hémocultures :

- Hémocultures négatives :
 - Penser à l'éventualité d'une septicémie décapitée (par une antibiothérapie).
- Hémocultures positives :
 - Éliminer une souillure ou une bactériémie.
 - Le diagnostic de septicémie repose sur le contexte clinique et au moins 2 hémocultures positives au même germe.

2-DEVANT UNE STAPHYLOCOCCIE DE LA FACE

Érysipèle de la face : présence d'un bourrelet périphérique
 Zona ophtalmique : lésions vésiculo-croûteuses
 Eczéma de la face : mais présence de vésicules, prurit
 Ethmoïdite infectieuse : chez l'enfant ++

3- DEVANT UNE FORME SUBAIGUË :

Forme ostéo-articulaire : éliminer un RAA, une tuberculose, une brucellose, une fièvre typhoïde.
 Localisation pulmonaire ou urogénitale : éliminer une tuberculose, une étiologie néoplasique.

B/STAPHYLOCOCCIES SUPPURATIVES

Ce sont des **staphylococcies cutanéo-muqueuses** :

Fréquentes en dehors du milieu hospitalier

Les staphylocoques présents sur la peau peuvent se développer superficiellement dans l'épiderme ou gagner l'épaisseur des téguments par les orifices pilo-sébacés et les canaux glandulaires.

1-Staphylococcies épidermiques :

Impétigo

Dermatose bulleuse, fréquente chez l'enfant, évoluant souvent par petites épidémies de collectivités, car très contagieuse et autoinoculable.

La bulle a contenu clair au début, s'infecte, se dessèche pour laisser place à une croûte jaunâtre dite melicerique très prurigineuse.

Les lésions sont en nombre variable, touchent surtout la face, péri-orificielles, le cuir chevelu et les membres avec ganglions satellites possibles.

Panaris

Infection périunguiale touchant la pulpe du coussinet digital, succède presque toujours à une lésion mineure du doigt. Il s'accompagne d'une vive douleur avec augmentation de la chaleur locale et érythème, et souvent lymphangite et adénopathie.

Il peut se compliquer d'ostéite, de phlegmon de la gaine des fléchisseurs et de septicémie

Lonyx et le périonyx

Atteinte du mur unguéal ou bourrelet périunguéal chroniques.

2-Staphylococcies du follicule pilo-sébacé :

Folliculite aiguë superficielle

Suppuration localisée à l'origine du follicule.

Petite élevation rouge péri-pilaire douloureuse, pustuleuse avec aréole inflammatoire qui s'ouvre et laisse place à une croûte.

Folliculite aiguë profonde : Furoncle.

Extension en profondeur de la folliculite aiguë superficielle. C'est un abcès intrafolliculaire de la gaine du poil et la nécrose de tout l'appareil pilosébacé constitue le bourbillon ou furoncle.

La manipulation d'un furoncle expose à plusieurs complications : soit des complications régionales : abcès, lymphangite, adénite, soit générales : septicémie, staphylococcie de la face.

Anthrax

Correspond à un agglomérat de plusieurs furoncles, il s'observe surtout au niveau des zones de frottement (dos, nuque).

- Les furoncles et les anthrax sont souvent favorisés par : l'obésité, la corticothérapie, l'immunodépression et le diabète.

Sycosis

Extension en superficie de la folliculite qui se voit dans les régions pileuses (barbe).

Orgelet

Folliculite ou furoncle ciliaire.

3-Staphylococcies du tissu cellulaire sous-cutané

Le staphylocoque est à l'origine d'abcès sous-cutanés, de cellulite avec lymphangite et adénite, de phlegmons.

Staphylococcies des canaux glandulaires

L'hidrosadénite suppurée est l'infection des glandes sudoripares, le plus souvent localisée au creux axillaire, plus rarement à la région périanale caractérisée par la fréquence des récidives (chronicité).

Staphylococcies des muqueuses

Le staphylocoque peut être en cause dans le phlegmon de l'amygdale, les sinusites, les otites récidivantes. Il peut l'être également dans les laryngites sous glottiques, les conjonctivites et les blépharites.

C/STAPHYLOCOCCIES NON SUPPURATIVES

1-SCALLED SKIN SYNDROM (SSS) : Syndrome des enfants ébouillantés.

Il s'agit d'une exfoliation plus ou moins étendue due à une exotoxine (exfoliatine, épidermolysine). Ce sont des syndromes cutanés observés surtout chez le nourrisson et l'enfant. Il en existe 4 variétés de gravité variable :

a- Exanthème scarlatiniforme

b- Impetigo bulleux

c-Syndrome de Lyell staphylococcique,

qui est une érythrodermie bulleuse fébrile qui touche le nourrisson de moins de 2 ans avec aspect de brûlures étendues et signe de « Nikolski » (décollement cutané à la simple pression digitale).

*Les hémocultures sont en général négatives.

*Le staphylocoque peut être isolé du foyer initial (ORL, génital) ou dans les sérosités des bulles.

d-Dermatite exfoliatrice du nouveau-né = maladie de Ritter (forme néo-natale du syndrome de Lyell).

2-TOXIC SHOCK SYNDROM (TSS) :

Décrit en 1978, ce syndrome a connu à partir de 1980 une flambée chez les jeunes femmes en période menstruelle utilisant des tampons périodiques «super absorbants» et les laissant trop longtemps en place.

Le tableau clinique associe :

- Une fièvre élevée, hypotension artérielle, un rash scarlatiniforme diffus, une desquamation palmo-plantaire et une atteinte multiviscérale touchant au moins 3 appareils (digestif, rénal, hépatique, neurologique, hématologique).
- Les hémocultures sont négatives, mais les prélèvements locaux sont positifs (peau, gorge, sphère génitale).
- La guérison est habituelle, les décès par collapsus forment 3 % des cas, la récidive est possible.

3-ENTÉROCOLITES STAPHYLOCOCCIQUES : Secondaires à une entérotoxine de *S.aureus*

Toxi-infections alimentaires le plus souvent collectives (TIAC)

L'incubation est courte (quelques heures).

Symptomatologie intense, mais courte : diarrhée hydroélectrolytique.

La fièvre est absente habituellement.

Entérocolites staphylococciques post-antibiothérapie à large spectre.

Diarrhée aqueuse avec éventuelles fausses membranes.

Évolution grave.

V- TRAITEMENT :

A/PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES :

1- Bétalactamines:

- Pénicilline M : Oxacilline : 150 – 200 mg/kg/j : IV : flacon de 1 g
cp à 500 mg
- Céphalosporine 1re génération : céfaloquine : 50-150 mg/j (IM, IV).
Flacon de 1 g

2- Aminosides :

Gentamicine = 3 à 5mg/kg/j en perfusion lente de 100-150 cc sur 30-45 mn en une seule dose (IM, S/C)
Amikacine = 10 – 15 mg/kg/j.

3- Synergistines:

Pristinamycine = 2 – 3 g/j per os.(cp à 500 mg)

4- Fluoroquinolones :

Ofoxacine = 200 mg x 2/j (per os, IV/flacons de 200 mg et cp de 200 mg)
Ciprofloxacine; flacons de 200 mg : 400 mg X2 ou X3/j et cp 500 et 750 mg : 1,5 g/j
Pefloxacine (non disponible en Tunisie) : 400 mg x 2/j (per os, IV) flacons de 400 mg et cp de 400 mg

5- Lincosanides:

Clindamycine = 0,6 à 2,4 g/j : IV//(flacon de 600 mg) (per os : Cp 600mg)
Lincomycine = IV, IM : (flacon de 600 mg/2 ml) 2 à 3 fois/j en perfusion lente.
per os :1.5 – 2 g/j, Gélule à 500 mg

6- Glycopeptides:

Vancomycine = Dose de charge 15mg/kg puis 30mg/kg/j en entretien en 2 à 4 injections IV, flacon de 500mg. (1,5 à 2 g/j)
Possibilité d'administration en IV continue

Teïcoplanine = Dose de charge : 6mg/kg/12h X 3 jours puis dose d'entretien 6mg/kg/j (IM, IV), flacons de 200 et 400 mg (400 – 800 mg/j)

7- Autres antistaphylococciques :

a/Acide Fucidique = 2 – 4 g/j, (IV :flacons à 500 mg) (per os : cp à250mg)

b/Rifampicine = 20 mg/kg/j (IV : flacons de 600 mg en perfusion de 2 h dans 250cc)
(per os, gélules à 300 mg)

c/Fosfomycine = 200mg/kg/j : 8 à 12 g/j (IV : flacons de 4 g : en perfusion de 4 h)
d/Trimethoprime-sulfamethoxazole (TMT – SMZ) 160 mg/800 mg = cotrimoxazole : 4 à 6 amp/j (IV) ;4 à 6 comprimés/j per os

e/Linezolide(zyvoxid®) : oxazolidinone , bactériostatique ; actif sur les staphylocoques méti-R et de sensibilité diminuée aux glycopeptides
flacons de 100 mg/5ml
Posologie : 600 mg toutes les 12 h en perfusion de 30 à 120minutes
ou par voie orale (cp de 600 mg) pendant ou en dehors des repas

f/quinupristine-dalfopristine(synercid®) : streptogramineB+ streptogramineA

Flacon unidose de 500 mg
Posologie : 7,5 mg/kg/8 h : en perfusion de 60 minutes dans un soluté glucosé à 5 % (cathéter veineux central)

Les macrolides et apparentés sont bactériostatiques, sont réservés aux infections focales ou l'antibiothérapie de relais.
Les antibiotiques choisis doivent gagner les sites infectés éventuels qui peuvent être profonds : méninges, cerveau, os, endocarde.

Tenir compte d'une éventuelle insuffisance viscérale : rénale, hépatique ++ pouvant modifier l'élimination des antibiotiques.

C/CONDUITE DU TRAITEMENT :

I- Traitement curatif

I-1 TRAITEMENT des SEPTICÉMIES

A-l'antibiothérapie dans les septicémies :

L'antibiothérapie doit être :

- Bactéricide, précoce, adaptée,
- Par voie parentérale au moins pendant 15 jours à fortes doses en tenant compte de la fonction rénale,
- Suffisamment prolongée : 4 à 6 semaines en moyenne

A1-LES SEPTICÉMIES A STAPHYLOCOQUES SENSIBLES AUX PÉNICILLINES M (METI-S)

En situation communautaire, les souches de *S.aureus* sont dans l'immense majorité des cas **meti-S**.

Les **pénicillines M** restent les antibiotiques de choix seuls ou associés aux aminosides.

a-**Le traitement de référence** : Oxacilline+gentamicine

b-En cas d'allergie à la pénicilline :

- Céphalosporine de 1^{re} génération + aminosides en sachant qu'il existe une allergie croisée (15 %) avec les pénicillines
- ou bien on choisir parmi les glycopeptides, fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine, fucidine en prenant soin d'éviter leur emploi en monothérapie, car ces antibiotiques peuvent sélectionner des mutants résistants
- ou encore le cotrimoxazole ou la pristinamycine.

A2-LES SEPTICÉMIES A STAPHYLOCOQUES METI-R

En **milieu nosocomial** essentiellement, les souches de *S.aureus* sont méti-R

Les **glycopeptides** constituent la base des associations possibles avec les autres molécules anti-staphylococciques dites majeures, actives sur les staph meti-R

A3-LA DUREE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

a- La durée du traitement est en général de 4 à 6 semaines avec souvent 2 semaines de bithérapie.

b- le traitement sera maintenu jusqu'à éradication de la porte d'entrée de la septicémie et d'éventuelles métastases septiques

c- Indications d'une monothérapie et d'un traitement court de 2 semaines :

- Une septicémie dont le début est récent dont le foyer original a pu être éradiqué : ablation d'un cathéter vasculaire, ou drainage d'un abcès.
- Absence de localisations secondaires cliniquement évidentes et leur absence de survenue pendant le traitement.
- L'absence de suspicion clinique, biologique ou échocardiographique d'endocardite et de sites potentiellement ensemençables (valvulopathie, arthrite chronique, matériel étranger).
- Intégrité de l'immunité cellulaire et humorale de l'hôte.
- une réponse rapidement favorable au traitement initial

A4-CHOIX DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ET LOCALISATIONS SEPTIQUES

Dans tous les cas, la nature de la porte d'entrée, qui peut nécessiter un geste spécifique, et l'existence d'éventuelles métastases septiques, devra guider le choix et la durée du traitement antibiotique.

1-infections **osseuses chroniques**, les infections sur **prothèse** et les endocardites du cœur droit sont les infections qui nécessitent un traitement prolongé :

La **rifampicine**, de par sa très bonne activité intrinsèque, sa bonne diffusion tissulaire et intracellulaire, son activité bactéricide conservée sur des bactéries développées au contact de matériel étranger, est un très bon anti-staphylococcique. Elle est indiquée en **association** principalement à une **fluoroquinolone**,

2-les **méningites** :

l'association **céfotaxime-fosfomycine** ou péfloxacine-rifampicine, paraît être la meilleure alternative, compte tenu de la bonne diffusion méningée de ces antibiotiques

A-5 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

a/ Surveiller l'apparition d'éventuelles toxidermies parfois précédées d'une réascension thermique

b/ Contrôler de la fonction rénale par la clearance de la créatinine pour les antibiotiques néphrotoxiques tels que les aminosides, glycopeptides et ajuster les posologies

c/ Contrôler l'ionogramme sanguin si fosfomycine, car risque de troubles ioniques

d/ demander un bilan hépatique pour les fluoroquinolones, synergistines, oxacilline.

e/ pratiquer un hémogramme à la recherche d'hématotoxicité de certains antibiotiques (betalactamines, rifampicine, sulfamides.).

B- *Le traitement de la porte d'entrée et d'éventuelles localisations secondaires*

Il est primordial à la guérison de la septicémie :

-Drainage d'un abcès profond, d'une pleurésie.

-Révision utérine.

C- *Les traitements adjutants*

- traitement d'un éventuel état de choc

-Transfusion si anémie

-Héparinothérapie si thrombose

I-2 TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES SUPERFICIELLES

*Leur traitement précoce représente la meilleure prévention des complications infectieuses graves.

Un traitement antiseptique local est le plus souvent suffisant.

Une antibiothérapie par voie orale peut être prescrite en cas de furonculose chez un sujet immunodéprimé (diabète...).

le choix peut se faire sur une pénicilline anti-staphylococcique, un macrolide ou une synergistine durée moyenne de 07 jours

II- Traitement préventif:

• *En milieu communautaire :*

-Hygiène corporelle++

-ne pas manipuler les furoncles notamment de la face

• *En milieu nosocomial*

-Hygiène hospitalière : lavage des mains +++

-Hygiène générale : respect des précautions universelles

-Asepsie rigoureuse : cathéter, endoscopie...

-Isolement des malades

-Hygiène corporelle, désinfection des narines (mupirocine)

-Antibiothérapie adaptée

En effet l'utilisation raisonnée des antibiotiques est, avec les mesures d'hygiène, essentielle à la prévention des épidémies d'infections hospitalières à staphylocoques méti-R.

LES INFECTIONS URINAIRES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Connaître les moyens de défense de l'arbre urinaire et les facteurs favorisants de l'infection urinaire
- 2) Suspecter les principales bactéries responsables d'infections urinaires en fonction du caractère communautaire ou nosocomial de l'infection
- 3) Réunir les arguments anamnestiques et physiques en faveur du diagnostic clinique des cystites aigues et récidivantes
- 4) Réunir les arguments anamnestiques et physiques permettant de porter le diagnostic clinique d'une pyélonéphrite aigue non compliquée
- 5) Reconnaître une prostatite aigue sur les signes fonctionnels et les données de l'examen physique
- 6) Définir la pyélonéphrite aigue compliquée et décrire ses différents tableaux cliniques
- 7) Indiquer les différents examens bactériologiques de confirmation de l'infection urinaire en fonction du tableau clinique
- 8) Indiquer les différents examens radiologiques nécessaires en fonction des formes cliniques d'infections urinaires
- 9) Evoquer les différents diagnostics différentiels de l'infection urinaire
- 10) Prescrire le traitement antibiotique adapté en fonction des différentes formes d'infection urinaire

I- INTRODUCTION

Les infections urinaires concernent le contenant (voies urinaires) et le contenu (les urines). Elles sont très fréquentes (2ème cause de consultations après les infections des voies respiratoires). Elles recouvrent un ensemble de situations cliniques de symptomatologie et de gravité variables allant de la simple bactériurie asymptomatique aux infections parenchymateuses pouvant être responsables de choc septique.

Leur diagnostic de certitude est biologique, basé sur l'examen cytobactériologique des urines.

Le traitement de ces infections bactériennes repose sur l'antibiothérapie par voie générale.

Enfin, pouvant traduire des anomalies des voies urinaires, leur prévention passe avant tout par la correction de ces anomalies.

II- PHYSIOPATHOLOGIE :

L'urine et l'arbre urinaire sont normalement stériles à l'exception du méat urétral qui peut être colonisé par des bactéries d'origine digestive pour de simples raisons de proximité.

En effet, la contamination des voies urinaires se fait essentiellement par **voie ascendante** : Les bactéries selon leur type de fimbriae remontent le long de l'urètre avant d'atteindre la vessie réalisant alors une cystite ou continuent à remonter le long de l'uretère pour atteindre le pyélon, les cavités excrétrices rénales et le parenchyme réalisant une pyélonéphrite. Cette infection provient d'un déséquilibre entre les moyens de défense de l'hôte d'un côté et les facteurs favorisants et le pouvoir pathogène des bactéries de l'autre côté.

II-1- MOYENS DE DÉFENSE :

- Flux permanent de l'urine au niveau de l'uretère
- Longueur de l'urètre : plus importante chez l'homme
- Fréquence des mictions : assure un nettoyage mécanique de la vessie et de l'urètre
- Intégrité de la muqueuse vésicale avec présence d'une couche de mucopolysaccharide acide et la présence d'oro-mucoïde (ou protéine de TAMM HOSFALL) secrétée par le rein qui améliore la clairance bactérienne lors de la miction
- Constantes biochimiques de l'urine : PH acide et osmolarité faible impropre à la multiplication bactérienne

II-2- POUVOIR PATHOGÈNE DES BACTÉRIES :

Il est en rapport avec deux facteurs :

1- La virulence propre des bactéries liée à leur pouvoir de multiplication

2- La capacité de contamination des voies urinaires et de dissémination de l'infection en rapport avec les facteurs d'uro-pathogénicité :

a) antigène somatique O, antigènes capsulaires ;

b) présence d'adhésines fimbriales : dont on distingue deux types

• Le type 1 : dit mannose sensible, présent sur 85% des *Escherichia coli* uropathogènes et fixé par l'uromucoïde s'associant plutôt aux cystites.

• Le type P dit mannose résistant, est le plus responsable de pyélonéphrites aiguës.

II-3- FACTEURS FAVORISANTS :

• Vidange incomplète de la vessie : vessie neurologique (secondaire à un traumatisme rachidien ou médullaire, à un spina bifida, à un diabète au stade de complications dégénératives..), hypertrophie prostatique, rétrécissement urétral, rétention volontaire pour éviter les mictions hors domicile.

• Corps étrangers intra-vésicaux

• Obstruction sur la voie excrétrice : lithiasse, sténose, tumeur.

• Reflux vésico-urétéal

• Infection génitale chez la femme

• Rapports sexuels chez la femme

• Habitudes hygiéniques : vêtements moulants, constipation, utilisation fréquente d'antiseptiques génitaux, sens de lavage périnéal inversé (d'arrière en avant)

• Terrains particuliers : diabète sucré (par l'intermédiaire de la vessie neurologique), grossesse, ménopause (l'oestropénie entraîne une atrophie de la muqueuse et une hypotonie des muscles pelviens ce qui entraîne une modification du PH vaginal et donc une modification de la flore et facilite les prolapsus), vieillard par troubles de la vidange vésicale.

L'infection par **voie hématogène** est beaucoup plus rare. Elle fait suite à une septicémie surtout à staphylocoque avec localisation parenchymateuse rénale.

III- ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'infection urinaire est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec deux pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre à la période post-ménopausique.

Huit femmes sur 10 auront un épisode d'infection urinaire dont 20% feront des infections récidivantes. Chez l'homme, la fréquence augmente avec l'âge en rapport avec l'hypertrophie prostatique.

Chez l'enfant, l'infection urinaire témoigne d'une anomalie des voies excrétrices surtout un reflux vésico-urétéal mais aussi les malformations (maladie de la jonction..).

Enfin, l'infection urinaire est l'infection associée aux soins la plus fréquente en rapport avec le cathétérisme urétral (sondage à demeure surtout) et l'instrumentation urologique à but diagnostic ou thérapeutique (cystoscopie – UCR – résection endoscopique de la prostate).

IV- BACTÉRIOLOGIE

Les infections urinaires communautaires sont principalement dues à des entérobactéries (faisant partie des bacilles à Gram négatif), en particulier le colibacille (*Escherichia coli*) responsable à lui seul de 80% des cas ; viennent par la suite *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* ...

Les bactéries à Gram positif peuvent être responsables de ce type d'infection dont surtout *Staphylococcus saprophyticus* (chez la femme lors de la cystite de la lune de miel) ainsi que le streptocoque B et plus rarement les entéocoques.

Dans les infections urinaires nosocomiales, on retrouve les entérobactéries avec un profil de sensibilité différent (*K. pneumoniae BLSE*) mais aussi d'autres bacilles à Gram négatif tels que *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* et des cocci à Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* et des levures.

V- DIAGNOSTIC CLINIQUE

V-1- LES INFECTIONS VÉSICALES

V-1-1- Cystite Aigüe:

C'est l'infection de la paroi vésicale. C'est l'apanage de la femme jeune sans facteurs de risque et de la femme âgée. Chez l'homme, elle n'est jamais isolée (la recherche d'une prostatite ou d'une autre infection du tractus urinaire s'impose).

Elle se manifeste par une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, une impérisséité mictionnelle ou urgenterie, des douleurs sus-publiennes et l'émission d'urines troubles parfois hématoïdes. Il n'existe pas de fièvre ni de douleurs lombaires. Les bactéries sont sensibles lors des premiers épisodes, représentées essentiellement par E. coli. Un ECBU n'est pas nécessaire

lors du premier épisode. Des bandelettes urinaires ou multistix détectent les leucocytes et les nitrites. Ces bandelettes ont une valeur prédictive négative élevée chez la femme et une valeur prédictive positive élevée chez l'homme.

V-1-2- Cystite récidivante :

Définie par la présence d'au moins quatre épisodes de cystite par an. Le tableau clinique est identique.

La recherche d'un facteur favorisant comportemental ou hormonal est la première étape de la recherche étiologique ; Il faut agir dessus par des conseils (éliminer l'excès d'hygiène, corriger le sens de la toilette pelvienne, éliminer les vêtements serrés, agir sur la constipation, conseiller une boisson abondante, des mictions fréquentes, une miction post-coïtale).

En l'absence d'amélioration, des explorations radiologiques (AUSP, échographie, épreuve urodynamique...) à la recherche d'une cause favorisante, ainsi que l'examen gynécologique surtout chez la femme âgée où une anomalie sur les voies urinaires est souvent absente. Cet examen permet de mettre en évidence des anomalies uro-génitales à type de cystocèle, colpocèle ou juste l'atrophie vulvo-vaginale.

Les bactéries ont une moindre sensibilité aux antibiotiques vu leur consommation antérieure. L'ECBU s'impose avant traitement.

V-1-3- Bactériurie asymptomatique ou colonisation urinaire:

C'est la présence de germes $> 10^5$ UFC/ml à l'ECBU, sans manifestations cliniques quelle que ce soit la leucocyturie.

Elle survient le plus souvent chez la femme âgée ou après un sondage mais aussi chez l'homme âgé porteur d'un adénome de prostate et à une moindre mesure chez le diabétique. Elle doit être recherchée chez la femme enceinte de façon systématique en raison du risque de transformation en infection urinaire et ses répercussions potentiellement sur le fœtus : infection, accouchement prématuré, hypotrophie fœtale...

V-2- LES INFECTIONS PARENCHYMATEUSES :

V-2-1- La pyélonéphrite aiguë :

V-2-1-1- Forme type : PNA non compliquée

C'est l'inflammation d'origine microbienne du bassinet associée à un envahissement de l'interstitium rénal par des traînées de néphrite interstitielle suppurative.

C'est l'apanage de la femme jeune indemne de l'un des facteurs de risque déjà cités.

Elle associe des signes de cystite à des signes d'atteinte parenchymateuse qui sont :

- a- La fièvre : elle est d'apparition brusque, élevée autour de 39°C, de type canalaire (intermittente) associée à des frissons.
- b- Des douleurs de la fosse lombaire en règle unilatérales irradiant vers les organes génitaux externes et le pubis. Elles peuvent être bilatérales et peuvent s'accompagner de signes digestifs en particulier ballonnement abdominal, vomissements.
- c- A l'examen, la fosse lombaire est douloureuse à la palpation et surtout à la percussion (ébranlement lombaire)
- d- Les examens biologiques montrent une hyperleucocytose avec polynucléose et un syndrome inflammatoire (augmentation de la CRP).

Cette forme peut être traitée à domicile et son pronostic est favorable si le diagnostic et le traitement sont précoces.

V-2-1-2- Les formes compliquées :

A cause de la présence d'un facteur favorisant général ou urologique, le tableau clinique peut être trompeur, incomplet ou sévère avec des signes urinaires au second plan voire absents. Ce sont des formes graves dont l'évolution peut être émaillée de complications locales ou générales.

a) Formes septicémiques : le sepsis est plus ou moins sévère pouvant aboutir à des localisations secondaires et/ou choc septique. En effet, le rein draine le cinquième du flux sanguin par minute et l'infection du parenchyme rénal génère des bactériémies importantes. On parlera de septicémie à point de départ urinaire. Les hémocultures et l'ECBU sont obligatoires pour isoler la bactérie. Le traitement est médical associant deux antibiotiques bactéricides.

b) Les complications suppuratives graves : On cite les abcès du rein (collection dans le parenchyme rénal), les phlegmons péri-néphritiques (collection dans la loge rénale) et particulièrement la PNA emphysématuse avec production locale de gaz par des BGN gazogènes : *E. coli*, *K. pneumoniae* entraînant une nécrose locale plus ou moins importante avec choc toxique pouvant emporter le malade. Son traitement est médicochirurgical, nécessitant souvent le recours à la néphrectomie.

c) Pyonéphrose (pus dans les cavités excrétrices) : Elle est due à une rétention purulente en rapport avec un obstacle urologique, lithiasique le plus souvent. L'examen trouve un gros rein donnant le contact lombaire, douloureux, accompagné de signes infectieux sévères allant du sepsis au choc septique. Elle impose en plus de l'antibiothérapie, un drainage urgent des voies urinaires par voie percutanée afin d'obtenir une guérison de l'infection et un sauvetage du rein. Dans certaines situations, la lombotomie est nécessaire amenant parfois à la néphrectomie de propreté.

d) Abcès rénal : c'est l'abcédation rénale secondaire à une infection urinaire à BGN. Il doit être différencié de l'abcès rénal d'origine hématogène surtout dû à *Staphylococcus aureus*. Ce dernier ne s'accompagne pas de leucocyturie.

e) Formes selon le terrain :

e-1- Chez le diabétique : le tableau peut être trompeur avec souvent décompensation céto-acidosique. Les récidives sont fréquentes.

e-2- L'infection sur anomalies des voies urinaires avec gène à l'écoulement des urines (lithiasie, adénome, maladie de la jonction, rétrécissement urétral, vessie neurologique). Il s'agit souvent d'infections récidivantes. *E. coli* reste le germe le plus fréquemment isolé, d'autres bactéries peuvent être mises en évidence : *Proteus*, *Klebsiella*. Ces bactéries sont généralement plus résistantes aux antibiotiques que celles isolées dans la forme aigue. Le traitement de l'anomalie est le seul moyen pour prévenir ces infections.

e-3- Forme de la femme enceinte : Elles peuvent avoir des répercussions sur la mère et le fœtus : hypotrophie, accouchement prématuré, retard de croissance in utero, fausse couche, mort fœtale in utero. Elles sont volontiers droites par compression de l'uretère par l'utérus gravide.

e-4- L'infection urinaire est la plus fréquente des infections nosocomiales. Elle est favorisée par un instrument urologique mal stérilisé, des conditions d'asepsie non optimales, un sondage même de courte durée surtout s'il y a changement du sac à urines. Son diagnostic est parfois difficile à cause de la symptomatologie souvent discrète et de la différenciation délicate entre une simple contamination (surtout en cas de sondage à demeure) et d'une réelle infection, une bactériurie asymptomatique ne doit pas être traitée mais une infection symptomatique justifie un traitement comme une infection compliquée.

V-2-2- Les Prostatites aiguës :

C'est l'inflammation aiguë d'origine bactérienne de la glande prostatique pouvant survenir sur une prostate préalablement saine ou compliquer un adénome (adénomite). L'infection se fait essentiellement de façon ascendante, parfois par contamination iatrogène après cathétérisme urétral ou ponction biopsie de la prostate et rarement par voie hématogène. Les bactéries responsables sont celles des autres infections urinaires.

Elle se traduit par un syndrome infectieux d'apparition brusque avec frissons intenses, des douleurs périnéales, des brûlures mictionnelles et une pollakiurie avec dysurie pouvant aller jusqu'à un tableau de rétention aigue d'urine.

Dans certains cas, les signes d'appel urinaires peuvent manquer retardant le diagnostic et exposant aux risques de complications sévères, d'où la règle de pratiquer un toucher rectal chez tout patient de sexe masculin ayant une fièvre aiguë sans foyer infectieux évident. Il permet de trouver une prostate très douloureuse, tuméfiée. En cas de rétention aigue d'urines infectées, le sondage vésical est contre-indiqué car il peut provoquer des décharges bactériennes. Le cathétérisme sus-pubien est alors indiqué.

Il existe un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose et un risque de septicémie d'où la pratique obligatoire d'hémocultures.

VI- DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE :

De suspicion clinique, les infections urinaires nécessitent une confirmation bactériologique par un examen cytobactériologique des urines et les hémocultures en cas d'infections parenchymateuses (pyélonéphrite, prostatite).

VI-1- PRÉLÈVEMENT URINAIRE :

C'est une étape primordiale qui conditionne le résultat des examens urinaires. Le recueil des urines est effectué de préférence sur les urines du matin ou après une stase vésicale de 3 à 4 heures au moins. Il doit être précédé d'une toilette périnéale soigneuse (d'avant en arrière) par un antiseptique (dakin) puis un lavage avec du sérum physiologique pour éviter de faux négatifs en rapport avec une action antibactérienne des antiseptiques. Le recueil se fait sur un tube stérile, sur les urines du milieu du jet pour éviter une souillure ou une contamination par les bactéries présentes au niveau urétral. L'échantillon doit être immédiatement adressé au laboratoire ou gardé à 4°C pendant une à deux heures jusqu'à son acheminement. Le tube à urine ne doit pas être souillé tout comme le bouchon.

VI-2- LE DÉPISTAGE :

Il se fait par l'intermédiaire de bandelettes réactives qui détectent la présence au niveau des urines d'une estérase leucocytaire et de nitrites résultant de la transformation des nitrates par certaines bactéries notamment les entérobactéries (grâce à une enzyme: la nitrate réductase). Cette méthode est réservée à un usage clinique auprès des malades. Chez la femme, elle a l'avantage d'avoir une valeur prédictive négative importante de 98% évitant la réalisation d'urocultures non nécessaires, sauf en cas de bactéries dépourvues de nitrate réductase (cocci à Gram positif et BGN non fermentant comme *Pseudomonas*, *Acinetobacter*). Un examen positif doit être confirmé par un ECBU sauf en cas d'une cystite aigue non compliquée de la femme jeune.

VI-3- L'EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE DES URINES :

Il permet de confirmer le diagnostic d'infection urinaire en mettant en évidence :

Une leucocyturie $\geq 10^4/\text{ml}$ et une bactériurie $\geq 10^5 \text{ UFC}/\text{ml}$

Dans certains cas, le diagnostic est porté alors que ces 2 conditions ne sont pas totalement remplies surtout une bactériurie faible ou inexistante

a) Leucocyturie sans germe : elle peut être en rapport avec :

- Antibiothérapie préalable
- Erreur de prélèvement : toilette pelvienne avec antiseptique sans rinçage.
- Contamination par les leucocytes d'origine vaginale (pertes, glaire).

- Diabète, néphropathie interstitielle, lithiase urinaire
- Tuberculose uro-génitale

b) Bactériurie faible $\leq 10^4 / \text{ml}$ voir $10^3 / \text{ml}$

Peut être prise en considération dans les cas suivants :

- Chez l'homme.
- Diurèse abondante.
- Antibiothérapie préalable.
- Germes à croissance lente ou autres que *E. coli* et *Proteus mirabilis*

VI-4- LES HÉMOCULTURES :

Leur réalisation est indispensable en cas d'infection parenchymateuse (pyélonéphrite, prostatite). L'absence de fièvre sur certains terrains (diabète, immunodéprimé, dialysé, sujet âgé) ou en cas de formes graves ne doit pas empêcher leur réalisation. Elles confirment le diagnostic de bactériémie et permettent parfois d'isoler le germe alors que l'ECBU fait défaut.

VII- DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE :

Si la cystite simple non récidivante est de diagnostic purement clinique, les cystites récidivantes ou compliquées et les infections parenchymateuses nécessitent le recours à des examens uro-radiologiques qui permettent la recherche aussi bien d'une cause **favorisante**, que d'une complication qui nécessite souvent un traitement spécifique

VII-1- A.U.S.P

Il permet de donner une idée sur la taille des reins, mais surtout la recherche d'une lithiase radio opaque se projetant sur les voies urinaires et de calcifications prostatiques. Il peut aussi détecter un spina bifida.

VII-2- ÉCHOGRAPHIE DES VOIES URINAIRES :

C'est un examen peu onéreux, non invasif qui permet d'étudier la différentiation cortico-sinusale, les cavités excrétrices, la taille du rein, la graisse péri-rénale et de mettre en évidence des signes de suppuration. Au niveau des voies excrétrices, elle permet de détecter une dilatation qui évoque un obstacle plus ou moins obstructif dont la levée doit être discutée avec les urologues. Elle visualise mal l'uretère pelvien.

VII-3- U.I.V

Elle permet la mise en évidence d'anomalies pyélo-calicielles, urétérales ou vésicales. Elle est toujours à demander à distance de l'épisode aigu. Elle peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë surtout sur des terrains favorisants, tel que le diabète. Les clichés per et post mictionnels recherchent une anomalie fonctionnelle du bas appareil : reflux vésico-urétral ; rétrécissement urétral ; résidu post mictionnel. Elle est de plus en plus délaissée.

VII-4- EXAMEN TOMOSENSITOMÉTRIQUE :

C'est l'examen de choix pour l'exploration du parenchyme rénal. A la phase aiguë, il met en évidence des lésions pré-suppuratives hypodenses triangulaires à base corticale. Mais c'est un examen coûteux qui doit être réservé aux formes de diagnostic morphologique insuffisamment porté par les examens précédents et au repérage pour des ponctions percutanées de collections du rein ou des voies urinaires. Il étudie tout l'arbre urinaire aussi bien le parenchyme que les cavités excrétrices.

VII-5- EXPLORATION DE LA VESSIE :

Elle comprend l'urétéro-cystographie rétrograde (UCR), la cystoscopie, la cystographie et l'étude urodynamique de la miction. Cette exploration va donc permettre de mettre en évidence des anomalies du bas appareil tel que le reflux vésico-urétral, le rétrécissement urétral, la vessie neurologique . . . Elle ne peut être effectuée que si les urines sont stériles.

VIII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

VIII-1- LITHIASE SUR LES VOIES URINAIRES :

Il s'agit de coliques néphrétiques d'autant plus difficiles à différencier d'une PNA qu'elles peuvent être fébriles et que l'obstacle est un facteur favorisant de l'infection.

VIII-2- CAUSES INFECTIEUSES :

Intéressent essentiellement les voies génitales : salpingite – urétrite

VIII-3- CAUSES TUMORALES :

Tumeur des voies urinaires intéressant le rein, la vessie ou la prostate

VIII-4- CAUSES CHIRURGICALES :

Appendicite, grossesse extra-utérine et cholécystite.

IX- TRAITEMENT

IX-1- ANTIBIOTHÉRAPIE :

Elle est le plus souvent probabiliste soit sans réalisation d'ECBU (cas de la cystite de la femme jeune) soit dans l'attente du résultat de l'antibiogramme. Sa nature dépend de la localisation de l'infection et du profil de sensibilité des germes : service, hôpital, région, pays... . Elle doit faire appel à des antibiotiques éliminés sous forme active dans les urines et à bonne diffusion parenchymateuse en cas d'atteinte rénale et/ou prostatique.

IX-1-1 Cystite aiguë :

→ *Traitemen court : sous certaines conditions*

- Femme jeune < 65 ans, femme âgée sans comorbidité supplémentaire, adolescente
- Pas de sondage ou d'endoscopie urologique récente

Il est donné en dose unique avec une seule prise

- Fosfomycine-trométamol : 3 g en dose unique, le soir, loin du dîner, avec un grand verre d'eau
- Ofloxacine : 400 mg (2 comprimés à 200 mg) : en dernier recours
- Ciprofloxacine : 500 mg (un comprimé à 500 mg) : en dernier recours

→ *Traitemen ≥ 05 jours*

Il est indiqué après échec d'un traitement court ou sur des terrains fragilisés (immunodéprimé, malformation connue, lithiasse vésicale..), l'ECBU avant traitement est nécessaire.

Les molécules utilisées sont la furadoïne 100 mg x 3/jour x 5 jours, les fluoroquinolones pendant 3 jours en empirique et le cotrimoxazole 800/160 mg deux fois par jour x 5-7 jours, après antibiogramme.

IX-1- 2- Cystite récidivante de la femme :

- Mesures d'hygiène : boisson et diurèse abondantes, hygiène optimale périnéale et vaginale (éviter l'usage des antiséptiques, corriger le sens de la toilette), éviction des mictions retenues, vêtements non moulants, régularisation du transit.
- Apport d'oestrogènes par voie locale ou par voie générale (oestrogènes de plantes qui sont non cancérogènes) chez la femme ménopausée pour agir contre l'atrophie pelvienne et ainsi rétablir le ph et les lactobacilles protecteurs.
- Corriger les prolapsus par la rééducation, les oestrogènes ou la chirurgie
- Récidives peu fréquentes : < 6/ ans. Traitement au cas par cas
- Récidives fréquentes : antibio-prévention quotidienne ou discontinue

Dans les 2 cas, l'antibiotique est pris le soir au coucher à une posologie égale au quart ou au tiers de la dose curative (appelée dose sub-inhibitrice). La durée étant de 6 à 12 mois.

Exemple : Nitrofurantoïne : 100 mg/jour

Cotrimoxazole : 400/80 mg/jour

Fosfomycine-trométamol: 3 g/7-10 jours

- Cystite déclenchée par les rapports sexuels : antibiothérapie préventive en dose unique dans les deux heures entourant le coït + miction post coïtale.

IX-1-3- Bactériurie asymptomatique ou colonisation urinaire :

Elle ne nécessite pas de traitement antibiotique sauf chez la femme enceinte et avant un geste urologique. Son traitement est alors celui d'une cystite aiguë.

IX-1-4- Les infections urinaires hautes : (voir tableau en annexe)

Les antibiotiques utilisés doivent être bactéricides et à forte concentration urinaire et parenchymateuse

→ *PNA non compliquée:*

Les malades sont traités à l'hôpital ou à domicile après une hospitalisation de jour pendant laquelle les examens bactériologiques et morphologiques sont réalisés.

En première intention on prescrit :

- **une céphalosporine de 3^{ème} génération :**

- Céfotaxime 50 mg/kg/j (3 g/jour pour un patient de 60 kg) en IV
- Ceftriaxone (1-2 g /jour en IV ou en IM)

- **une fluoroquinolone : IV ou per os : si le patient n'a pas reçu de quinolones dans les six mois précédents**

- Ofloxacine (200 mg x 2/jour)
- Ciprofloxacine (500 mg x 2/jour)

En seconde intention, l'antibiothérapie est guidée par l'antibiogramme. On privilégie le cotrimoxazole s'il est actif, sinon, on garde généralement une fluoroquinolone per os, une C3G orale peut aussi être prescrite en relai après avoir réduit drastiquement la dose.

quement l'inoculum bactérien (Cefixime : Oroken* : 200 mg x 2/jour). Les C3G orales ne sont pas indiquées en traitement d'attaque.

Outre la clinique, le contrôle nécessite un ECBU à 48 ou 72 H après le début du traitement pour s'assurer de l'efficacité du traitement si l'ECBU initial n'a pas isolé de bactérie. Il sera théoriquement refait une semaine et quatre semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie pour s'assurer de l'absence de rechute et de réinfection (ECBU de fin de traitement qui n'est plus recommandé sauf situation particulière).

La durée du traitement avec les C3G et les FQ est de 7 à 10 jours. Avec les autres molécules, la durée est de 10 à 14 jours.

→ **Les PNA compliquées.**

Une bithérapie est prescrite au début du traitement pour bénéficier de la synergie surtout lors des septicémies, des suppurations et parfois en présence de lithiasse. Elle est maintenue pendant 3 à 5 jours. Elle comporte l'une des associations suivantes. Fluoroquinolone + aminoside ; Fluoroquinolone + Céphalosporine de troisième génération ; Céphalosporine de troisième génération + aminosides ; carbapénèmes + aminosides

Les carbapénèmes sont à privilégier dans les formes sévères surtout en présence de facteurs prédictifs d'un BGN BLSE (prise d'un antibiotique dans les 6 mois (FQ, C3G, amoxiclav), hospitalisation dans les 3 mois, antécédent de colonisation par BLSE)

La durée du traitement est de 14 jours en cas de sepsis. En présence de localisations secondaires, la durée sera prolongée à 3-4 semaines.

La surveillance est clinique et bactériologique. L'exploration uroradiologique est souvent nécessaire surtout en cas d'anomalies mictionnelles ou d'obstacle sur les voies urinaires. Elle permet aussi la mise en évidence d'une complication nécessitant un geste urologique : les infections urinaires sur obstacle doivent être toujours considérées comme des urgences médicochirurgicales.

→ **Les prostatites.**

Il est recommandé de débuter le traitement par voie parentérale utilisant les mêmes associations que lors des PNA compliquées et ceci jusqu'à rémission des signes infectieux. Le relais sera repris par une fluoroquinolone seule per os ou le cotrimoxazole si la souche lui est sensible ou encore par l'association des deux.

L'antibiothérapie doit être de 2 semaines chez le sujet jeune avec peu de symptômes et de 3 à 6 semaines dans les formes très symptomatiques. Un contrôle de l'ECBU sera fait comme lors de la pyélonéphrite aiguë.

Le traitement urologique concomitant contre indique toute manœuvre instrumentale pour éviter l'essaimage bactérien avec risque de septicémie. La survenue d'une rétention aiguë d'urines doit être drainée par cathétérisme sus pubien et non par sondage urétral.

IX-2- LE TRAITEMENT ADJUVANT :

IX-2-1- Le traitement urologique

Il est urgent à réaliser pendant la phase aiguë en cas d'obstacle complet sur les voies urinaires entraînant une hydro ou pyonéphrose. Il comporte un drainage percutané ou par la montée d'une sonde JJ par voie endoscopique. Une néphrectomie est parfois nécessaire comme dans les pyonéphroses dépassées et les pyélonéphrites emphysématueuses.

Il peut être différé comme une lithotritie extra-corporelle, la correction d'un reflux vésico-urétéral, d'une sténose urétrale, d'une anomalie de la jonction pyélocalicielle. Le geste urologique est le moyen le plus sûr pour prévenir de nouvelles infections urinaires.

IX-2-2- Le traitement médical :

Il consiste en la prise en charge d'un sepsis ou de formes plus graves avec apport des solutés physiologiques, de macromolécules et de drogues vasopressives. Le transfert dans les unités spécialisées est parfois nécessaire.

IX-2-3- Épuration extra rénale :

En cas d'insuffisance rénale aiguë.

IX-2-4- Équilibre de comorbidités sous-jacentes :

Essentiellement le diabète avec l'utilisation obligatoire d'insuline pendant la phase aiguë.

X- CONCLUSION

Les infections urinaires sont très fréquentes essentiellement chez la femme. C'est l'une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale chronique et de dialyse en Tunisie.

Leur pronostic dépend de leur localisation, de la présence d'une cause favorisante générale ou locale et du délai du début du traitement antibiotique et parfois urologique. Les formes graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital (choc septique). Leur prévention passe par de simples gestes d'hygiène jusqu'à de lourdes interventions chirurgicales pouvant aller à la néphrectomie.

Tableau récapitulatif de l'antibiothérapie des infections urinaires parenchymateuses

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES INFECTIONS URINAIRES PARENCHYMATOEUSES

Non compliquée : mono antibiothérapie

C3G injectable :

- Céfotaxime : 50 mg/kg/j IV en 3-4 doses
- Céftriaxone : 1-2 g/j IV

OU

Fluoroquinolone : (IV ou par voie orale)

- Ofloxacine : 200 mg x 2/j per os ou IV
- Ciprofloxacine : 500 mg x 2/j per os ou 400 mg x 2/j IV

Compliquée : association (2 parmi les familles suivantes)

C3G : Céfotaxime : 100 mg/kg/j en 3-4 doses

Carbapénèmes : imipénème 30-50 mg/kg/j en 2 à 3 doses

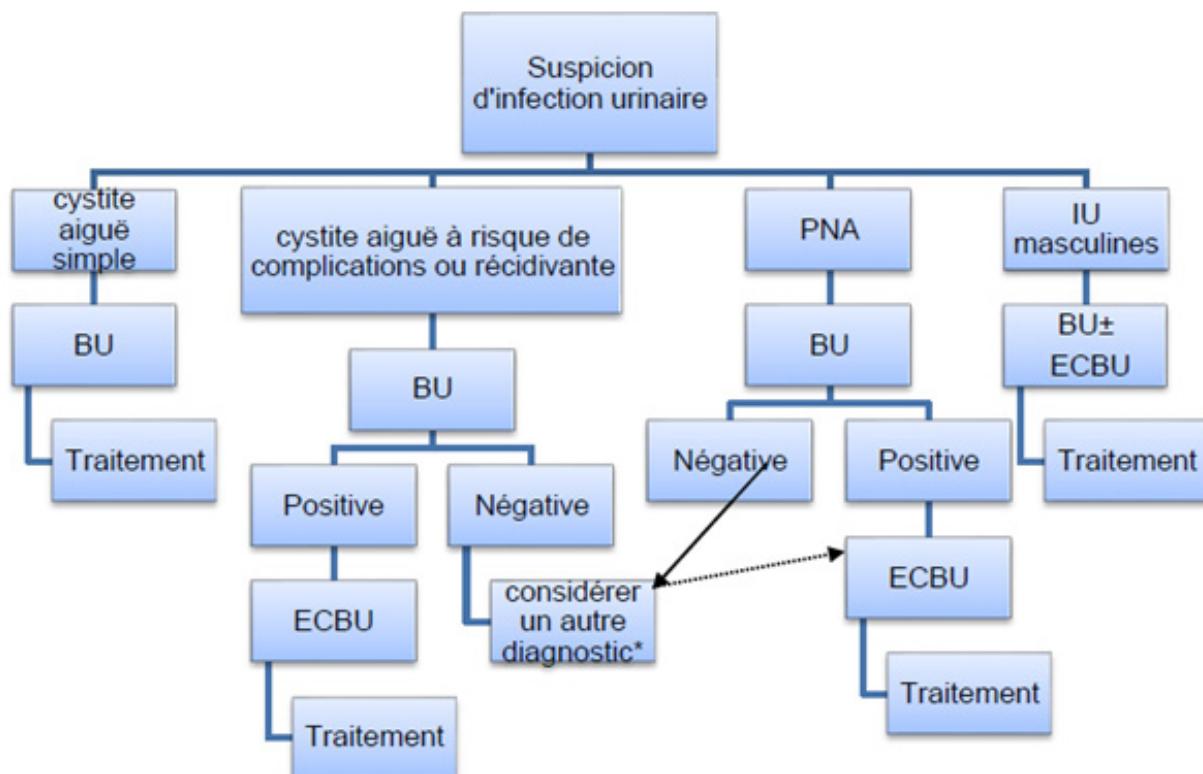
Fluoroquinolones idem pour les femmes

Si prostatite :

- Ofloxacine : 200 mg x 3/j
- Ciprofloxacine : 750 mg x 2/j

Aminosides : en une injection IV sous forme de perfusion de 30 mn

- Gentamicine : 3 mg/kg/j
- Amikacine : 15 mg/kg/j



LE PALUDISME

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Connaitre les 5 espèces de Plasmodium pathogènes, leur répartition géographique, leur cycle et les modes de contamination de l'homme.
- Connaitre la physiopathologie et les conséquences cliniques de l'infection plasmodiale et les différents tableaux cliniques du paludisme.
- Connaitre le rôle de l'immunité anti-palustre (immunité concomitante) pour les populations vivant en zone d'endémie.
- Savoir évoquer un accès palustre devant une fièvre au retour d'un séjour en zone tropicale et prescrire en urgence l'examen biologique nécessaire au diagnostic.
- Savoir identifier les critères cliniques et biologiques de gravité du paludisme à P.falciparum imposant une hospitalisation en urgence.
- Connaitre les techniques de diagnostic biologique d'un paludisme (frottis sanguin, goutte épaisse, et autres...) et leurs limites.
- Connaitre les principaux médicaments antipaludiques, en ayant des notions sur la chimiorésistance et savoir traiter un accès simple et un paludisme grave.
- Connaitre les moyens physiques et chimiques de protection des piqûres de moustique.
- Savoir prescrire une chimioprophylaxie antipalustre adaptée au type et à la durée du séjour et des zones de chimiorésistance.

Pré-requis

- Cours de Parasitologie

INTRODUCTION

Le paludisme (malaria en anglais) est une parasitose due à des hématozoaires du genre Plasmodium, transmise par des moustiques du genre Anopheles. Cette maladie, surtout importante pour les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale), l'est aussi pour les voyageurs.

1. IMPORTANCE À L'ÉCHELLE MONDIALE

En 2009 le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. On estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie.

Le nombre d'accès palustres survenant chaque année à travers le monde est estimé de 300 à 500 millions, entraînant la mort de 1 à 3 millions de personnes, parmi lesquelles une majorité de jeunes enfants vivant en Afrique subsaharienne.

Le paludisme représente une charge financière énorme pour les populations et par conséquent la maladie constitue un obstacle au développement des pays concernés, notamment en Afrique.

Pour toutes ces raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la tuberculose, un des « Objectifs du Millénaire » définis par les Nations-Unies, et le « Fonds mondial » et destiné à approvisionner les pays demandeurs en médicaments.

2. IMPORTANCE POUR LES VOYAGEURS

À une échelle tout à fait différente, le paludisme est important aussi pour les voyageurs. En effet, l'augmentation actuelle des échanges internationaux fait que tout médecin exerçant en peut être confronté au paludisme dans sa pratique quotidienne. En Tunisie, le nombre de cas de paludismes d'importation diagnostiqués chaque année reste faible avec un nombre variant de 40 à 50 cas. Il faut savoir que le paludisme autochtone a disparu depuis 1980.

Le paludisme reste une maladie potentiellement mortelle pour un sujet non immun (cas des voyageurs). Au cours des dernières années, la prévention individuelle est redevenue difficile en raison de l'augmentation des résistances du parasite vis-a-vis des traitements préventifs. Actuellement aucun vaccin n'est commercialisé.

I - AGENT PATHOGÈNE

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de

Plasmodium falciparum, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des trois autres espèces. En effet, *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles.

II - VECTEUR

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. **Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures.** Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de prévention individuelle le plus efficace.

Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain.

III - CYCLE

Le cycle se déroule successivement chez **l'homme** (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez **l'anophèle** (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exoérythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

IV - MODALITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs comme le rôle de la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, ainsi que les caractéristiques biologiques des parasites. Un autre facteur extrêmement important est le rôle de l'immunité. Même si le paludisme entraîne le décès d'un très grand nombre de personnes chaque année (entre 1 et 3 millions), la mortalité est faible (<1 %) par rapport au nombre présumé d'accès palustres survenant sur une même période. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient.

IV.1 - IMMUNITÉ NATURELLE

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques...

IV.2 - IMMUNITÉ ACQUISE

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche, elle empêche progressivement la survenue de formes

cliniques graves. Cela explique que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie (à partir de l'âge de 4 mois/1 an lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise). Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitoses de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense, il est exceptionnel qu'un sujet adulte décède du paludisme.

Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés).

En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre qu'un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie. Cette situation est observée chaque année chez des sujets africains, vivants en Tunisie depuis plusieurs années, et qui sont retournés dans leur pays pour des vacances.

En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'**état de prémunition** plutôt que d'immunité. Bien évidemment un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur, expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge.

V- PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue, mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

LE SANG

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne). Le pigment, accumule dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des merozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes melanifères). L'hemosiderine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par les histiocytes. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment observée au cours du paludisme.

LA RATE

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasités, les débris cellulaires, le pigment parasitaire.

Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibrocongestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire, mais les parasites y sont rares.

LE FOIE

La schizogonie exoérythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hemosiderine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lymphohistiocytaires.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCÈS GRAVE

Le neuropaludisme (accès pernicieux ou « cerebral malaria » des Anglo-saxons) est la complication majeure du paludisme à *P. falciparum*. Basées au départ sur des études anatomopathologiques post-mortem réalisées chez des patients décédés de neuropaludisme, de très nombreuses recherches ont été développées pour élucider sa physiopathologie. Plusieurs théories, probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, adhérant aux cellules endothéliales des microvaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

- Séquestration :

Les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds (cerveau, mais aussi reins, poumons...). Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs

moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales. Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires dus à une déformabilité moindre des hématies parasitées, et à la formation de « rosettes » : agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées.

- Cytokines et autres médiateurs :

Des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ , IL1, IL6...) et différents produits métaboliques (NO, acide lactique...) sont produits, en cascade, au cours du neuropaludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la séquestration. Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, *in vivo*, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon, placenta...) expliquant la défaillance multiviscérale parfois observée lors d'un accès grave. Il apparaît évident maintenant que la physiopathologie du paludisme grave est probablement beaucoup plus complexe qu'on a pu le penser initialement.

VI - ÉTUDE CLINIQUE

VI.1 - ACCÈS PALUSTRE DE PRIMO-INVASION À *P. FALCIPARUM*

C'est la forme clinique la plus souvent observée, car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie, elle est observée chez les jeunes enfants.

• Incubation

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P.falciparum*) et est totalement **asymptomatique**.

• Invasion

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle de « **d'embarres gastrique fébrile** ». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement, le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial. Le tableau clinique est donc totalement **non spécifique** et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de « l'accès simple » (c'est-à-dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave. En conséquence, le diagnostic du paludisme est une **urgence médicale** :

« **toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** ».

VI.2 - ACCÈS PALUSTRE À FIÈVRE PÉRIODIQUE

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « **frissons, chaleur, sueurs** » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

L'accès est souvent précédé d'une **phase prodromique**, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- **stade de frissons** : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39 °C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- **stade de chaleur** : la température peut dépasser 40 °C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- **stade de sueurs** : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise.

Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- **fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5...** Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas, il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.

- **fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7...** Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*. Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition

de ces accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.

VI.3 - LE PALUDISME GRAVE

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. **Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.**

On regroupe sous le terme de **neuropaludisme (cerebral malaria chez les Anglo-saxons)** toutes les manifestations neurologiques conséquence de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.

• Le début peut être progressif ou brutal

L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave.

En pratique clinique : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ».

L'accès pernicieux à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

• Phase d'état

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète pouvant associer :

. Troubles de la conscience :

ils sont constants, mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.

. Convulsions :

nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être paucisymptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps ($\geq 2/24$ heures) avec une phase post-critique > 15 mn.

. Troubles du tonus :

le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonus peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéotendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).

. Autres signes cliniques associés :

les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Presque tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie... Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

• Évolution

Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

VI.4 – CRITÈRES DE GRAVITÉ DÉFINIS PAR L'OMS

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. Mais il est important de noter que ces critères, élaborés en zone d'endémie, n'ont pas été validés sur une population non immune (cas de la majorité des enfants et des voyageurs). Il s'agit de :

Troubles de la conscience : Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans

Convulsions répétées $\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)

Prostration Extrême faiblesse, ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »

Détresse respiratoire

Ictère

Hémoglobinurie macroscopique :

Collapsus circulatoire

Œdème pulmonaire

Signes de CIVD

Anémie grave

Hypoglycémie :

Acidose métabolique :

Hyperlactatémie :

Hyperparasitémie

Insuffisance rénale

Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)

Urinés rouge foncé ou noires

Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette

Absence d'hématurie microscopique

TAS < 80 mmHg chez l'adulte

TAS < 50 mmHg chez l'enfant

Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 %

Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15 %

Glycémie < 2,2 mmol/L

pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L

Lactates plasmatiques > 5 mmol/L

> 4 %/sujet non immun

Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation

ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)

VI.5 – AUTRES COMPLICATIONS

L'infection palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques et surviennent donc de manière exceptionnelle chez des sujets caucasiens. En revanche on peut encore observer ces tableaux en zone d'endémie ou chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Il faut citer le paludisme viscéral évolutif, la splénomégalie malarique hyperréactive et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

- Le paludisme viscéral évolutif

Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prévenu, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes), une splénomégalie importante, une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade (mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile), la sérologie anti-malarique est positive, mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie malarique hyperréactive (voir plus loin), le taux d'IgG est élevé, mais le taux d'IgM est normal. L'évolution sous traitement antipaludique est spectaculaire.

- La splénomégalie malarique hyperréactive (SMH)

Initialement décrit sous le nom de « Splénomégalie Tropicale Idiopathique », la SMH a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immuns-complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des éléments réticulo-endothéliaux par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant

une chute des 3 lignées sanguines et production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie antimalaire doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic, qui face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique, mais très lente.

- La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme, mais seulement un syndrome d'étiologie immunoallergique. Classiquement, elle survenait chez un ancien paludéen à P. falciparum soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine. Elle consiste en une hémolyse intravasculaire. Le début est brutal marqué par des lombalgie violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictere hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligoanurie faite « d'urines porto ». Parmi les facteurs déclenchants, on retient classiquement une nouvelle prise de quinine, le froid (« fièvre de débarquement »), mais des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la mèfloquine. Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.

VI.6 – FORMES CLINIQUES

● Paludisme chez l'enfant

Dans les pays développés, du fait de la multiplication des transports aériens, le nombre de paludismes d'importation augmente régulièrement dans les services de pédiatrie, mais les formes graves sont rares chez l'enfant. Les critères de gravité de l'OMS n'ont pas été évalués chez l'enfant voyageur. En pratique les signes de gravité les plus importants sont neurolo-

giques : convulsions et troubles de conscience. **Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. Il faut aussi se méfier des formes trompeuses particulièrement fréquentes chez l'enfant** : inconstance de la fièvre, troubles digestifs dominant le tableau clinique, tableau abdominal pseudo-chirurgical.

En zone d'endémie, les 2 formes cliniques les plus fréquemment observées en pédiatrie sont l'anémie grave et le neuro-paludisme. La prévalence respective de ces 2 complications varie en fonction de l'intensité de transmission dans la région considérée. En zone de paludisme stable (transmission intense), on observe préférentiellement les anémies graves chez les plus jeunes enfants (< 2 ans) et le

neuropaludisme chez les plus grands (2- 5 ans). À partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de pré-munition fait diminuer le risque d'accès grave. L'hypoglycémie et l'acidose métabolique (pouvant entraîner une détresse respiratoire) sont deux autres critères importants chez l'enfant. Les autres signes de gravité sont beaucoup moins souvent retrouvés que chez l'adulte.

● Paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- risque d'accès grave chez la mère
- risque pour le fœtus : avortement spontané ou accouchement prématuré.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine (seule molécule utilisable). En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majore par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte.

En zone d'endémie, le paludisme a des répercussions particulièrement graves chez les femmes enceintes, et ce, pour plusieurs raisons :

- Par des mécanismes physiopathologiques encore imparfaitement connus, les femmes enceintes sont plus exposées au risque d'accès palustre grave que le reste de la population (à âge égal dans une même région épidémiologique).
- Les accès palustres répétés majorent considérablement les anémies, déjà fréquentes dans ces populations souvent défavorisées (carences nutritionnelles, multiparité) augmentant le risque de mort maternelle à l'accouchement.
- Le paludisme augmente le risque d'avortement, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale à la naissance.
- En revanche le véritable paludisme congénital est une éventualité relativement rare. Par conséquent le paludisme est une importante cause de surmortalité maternelle et infantile.

● Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation

Le paludisme post-transfusionnel est possible, car les hématozoaires peuvent résister à une température de +4 °C pendant 3 semaines. De la même manière, des cas de paludismes transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Actuellement un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes.

● Paludisme sous chimioprophylaxie

La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement une éventualité envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée).

VII - DIAGNOSTIC

VII.1 – SIGNES D'ORIENTATION

a) Orientation clinique

Nous avons vu la diversité des tableaux cliniques du paludisme. Le diagnostic du paludisme est une urgence, tout accès palustre survenant chez un sujet non prévenu (cas du paludisme d'importation) **peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel**.

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

- 1) « **Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** »
- 2) Face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

b) Orientation biologique

- Thrombopénie : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$ est une anomalie fréquente au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère ($< 50\,000/\text{mm}^3$). C'est un très bon signe d'orientation, mais sa valeur pronostique est encore controversée.
- Anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation, mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.

VII.2 - DIAGNOSTIC DE CERTITUDE (voir cours de Parasitologie)

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la **mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique**. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste.

VIII- TRAITEMENT CURATIF

Une des difficultés majeures du traitement (curatif ou prophylactique) de paludisme réside actuellement dans la progression des résistances de *P. falciparum* vis à vis des antipaludiques en général, et de la chloroquine en particulier (antipaludique très largement utilisé à l'échelle mondiale pendant toute la 2^e moitié du 20^e siècle). Le phénomène est apparu dans les années 60. Actuellement les résistances continuent de progresser à la fois en termes géographiques (de plus en plus de pays sont touchés) et en termes d'intensité (la chloroquine n'est plus la seule molécule concernée). Les grandes règles de prise en charge du paludisme exposées dans ce cours sont basées sur les recommandations internationales.

VIII.1 – PRISE EN CHARGE D'UNE FORME NON COMPLIQUÉE

VIII.1.1 - Accès palustre à *P. falciparum*

Un accès non compliqué est, par définition, un épisode aigu de paludisme se caractérisant par l'absence de signes de gravité. Dans cette forme le patient doit toujours guérir. Le choix du protocole thérapeutique doit donc être guidé par l'efficacité théorique de la molécule et sa faible toxicité : rapport bénéfice/risque. Quatre produits sont actuellement d'utilisation courante : la quinine, la mefloquine, l'halofantrine et l'atovaquone-proguanil.

- **Mefloquine (Lariam®)** : per os, 25 mg/kg repartit en 3 prises sur 24 heures (sur 1 seul jour). La mefloquine présente un risque de complications neuropsychiatriques potentiellement sévères. Utilisée à dose curative, la mefloquine entraîne souvent des effets secondaires (nausées, vomissements, vertiges).
- **Arthéméther-Luméfantrine (Co-artem®, Riamet®)** : per os, 4 comprimés dosés 20 mg/120 mg. La posologie varie selon l'âge et le poids. Il est conseillé de continuer à s'alimenter pour faciliter l'absorption de la luméfantrine. Lors de la prise, il est conseillé de consommer une boisson riche en lipides (lait). Pour un sujet dont le poids est supérieur ou égal à 35 kg, une première prise de 4 comprimés immédiatement après le diagnostic, une seconde à + 8 h, puis 4 comprimés deux fois par jour pendant les deux jours suivants. L'action curative est rapide et la tolérance meilleure que pour les autres traitements antipaludéens.
- **Atovaquone – Proguanil (Malarone®)** : per os, 4 comprimés dosés 250 mg/100 mg, chez un sujet de 40 kg ou plus, en 1 prise par jour avec un aliment, pendant 3 jours consécutifs. Surveiller la survenue de vomissements en début de traitement.
- **Quinine (Quinimax®, Quinine Lafran®)** : per os, 8 mg/kg 3 fois par jour pendant 7 jours. En cas de troubles digestifs (vomissements), on débutera un traitement par voie intraveineuse : 25 mg/kg en 3 perfusions IV lentes (sur 4 heures toutes les 8 heures) ou en perfusion continue sur 24 heures. Un relais per os est possible. La quinine ne présente **aucun risque de complication mortelle** en dehors d'une erreur d'administration lors d'un usage IV.
- **Halofantrine (Halfan®)** : per os, 24 mg/kg en 3 prises, espacées de 6 heures, à distance des repas (1 seul jour). Une 2^e cure, à demi-dose, est nécessaire 7 jours plus tard pour réduire les rechutes. L'halofantrine présente un risque de **complications cardiaques mortelles** (troubles du rythme par allongement de l'espace QT).

En pratique :

- préférer le co-artem, l'atovaquone-proguanil ou la mefloquine **en première intention chez l'adulte**
- n'utiliser l'halofantrine qu'avec la plus grande **prudence** (ECG obligatoire)
- **femme enceinte** : seule la quinine peut-être utilisée parmi les 4 molécules vues précédemment
- **enfant** : le co-artem (forme dispersible), la quinine, la mefloquine et l'halofantrine sont utilisables, le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine étant moindre chez l'enfant (sous réserve du respect des contre-indications et de la réalisation d'un ECG) et la forme suspension bien adaptée. Pour l'instant, la posologie et les modalités d'emploi de l'atovaquone-proguanil pour le traitement curatif de l'accès à *P. falciparum* n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans.
- **Le traitement ambulatoire** d'un accès palustre non compliqué survenant chez un adulte peut se concevoir (avec certaines précautions pour garantir une bonne prise en charge thérapeutique et la surveillance du malade, notamment un contrôle clinique et parasitologique à J3, J7 et J28), mais il est recommandé **d'hospitaliser de manière systématique les enfants**.

VIII.1.2 - Accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* ou *P. knowlesi*

- La chloroquine (Nivaquine®) garde sa place, mais **il convient d'être certain du diagnostic d'espèce**. Dans le doute, il faudra considérer le patient comme étant, a priori, infecté par *P. falciparum*.
 - Adulte : Nivaquine® (cp à 100 mg) : 5 cp/jour pendant 5 jours ou 6 cp le 1^{er} et 2^{ème} jour et 3 cp le 3^{ème} jour.
 - Chez l'enfant : préférer la forme sirop (25 mg/cuillère-mesure) : 10 mg/kg/j pendant 3 jours.
- Après la fin de ce traitement d'attaque, le patient sera mis sous Primaquine à la dose de 15 mg/j pendant 14 jours pour les formes hépatocytaires.

VIII.2 - PRISE EN CHARGE D'UN PALUDISME GRAVE

Les modalités de prise en charge d'un paludisme grave reposent sur les principes suivants :

- Identification des signes de gravité : face à un accès palustre (cliniquement suspecté ou déjà confirmé biologiquement), il est impératif de rechercher les critères de gravité exposés précédemment. Tout paludisme grave doit être hospitalisé en urgence dans une unité de réanimation.

- Mise en route immédiate du traitement

A- Quinine en perfusion intraveineuse selon le schéma suivant:

* dose de charge de 16mg/kg en 4 heures

– dose de charge de 17 mg/kg en 4 heures,

– suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, idéalement en perfusion continue sinon perfusion de 4 heures; ce traitement peut être optimisé en dosant la quinine dans le sang au pic et à la résiduelle (quininémie)

– relais per os dès que possible.

B- Artésunate IV

L'artésunate (AS) est actuellement le traitement de référence des formes graves de paludisme. L'artésunate doit être injecté seul, si possible sur une voie spécifique, en IV lente, ou bien au pousse-seringue électrique au débit de 3ml/mn.

*Schéma posologique:

Chez l'adulte et l'enfant >20 kg : perfusions IV de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses). Le traitement IV est à poursuivre au minimum pendant 24 heures (3doses), ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. puis lorsqu'une prise orale est possible (présence d'un transit digestif et absence de vomissements), un relais per os dans un délai de 8 à 12 heures par un traitement complet de 1ère intention du paludisme simple est recommandé artéméthér/luméfantrine.

chez l'enfant de moins de 20 kg: la posologie est de 3 mg/kg selon les mêmes modalités.

*Surveillance :

Après un traitement par AS IV, une attention particulière est portée au risque d'hémolyse (PADH pour Post Artesunate Delayed Hemolysis) différée à la deuxième ou troisième semaine après le début du traitement (15% des patients). Un suivi spécifique est recommandé: recherche des signes cliniques d'anémie et des stigmates biologiques d'hémolyse à J7, J14, J21 et J28, en parallèle au suivi parasitologique (frottis à J3, J7, J28)

- Traitement symptomatique : en cas de défaillance viscérale (insuffisance rénale, atteinte pulmonaire,), le traitement antiparasitaire devra être associé aux mesures de réanimation habituelles.

IX - LA PRÉVENTION

IX.1 – PRÉVENTION INDIVIDUELLE

Une prévention du paludisme est envisageable à l'échelle individuelle. Pour être efficace, cette prévention doit **associer une protection contre les piqûres de moustiques ET une chimioprophylaxie médicamenteuse**. Il ne faut cependant pas oublier qu'aucune protection n'est fiable à 100 %.

IX.1.1 La lutte contre les piqûres de moustiques (à partir du coucher du soleil) est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme

- A l'extérieur des habitations :

• porter des vêtements longs le soir, si possible imprégnés de répulsifs

• mettre des répulsifs sur les parties découvertes (attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte)

- A l'intérieur des habitations :

• installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres

• dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide

• à défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace), on peut, si on dispose d'une climatisation, associer climatisation et insecticide.

IX.1.2 Chimioprophylaxie médicamenteuse

Sauf cas particulier (femmes enceintes), la chimioprophylaxie n'est plus utilisée actuellement pour les populations autochtones des zones d'endémie. Par contre elle doit être envisagée, de manière systématique, pour tout sujet non immun se rendant en zone impaludée.

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimioprophylaxie doit être discuté et adapté à chaque voyageur. Il dépend de la zone visitée (intensité de transmission et niveau de résistance aux antipaludiques), de la saison et du sujet concerne (âge, femme enceinte, mode de vie, antécédents médicaux...).

Les zones impaludées sont classées en 3 groupes en fonction des données épidémiologiques fournies par l'OMS permettant d'adapter la prophylaxie à la zone géographique.

Groupe 1 : zones sans chloroquinorésistance

- Ce groupe concerne essentiellement les pays d'Amérique centrale et Haïti

Groupe 2 : zones de chloroquinorésistance

- Inde, Sri Lanka, et quelques pays d'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso, Mali, Niger)

Groupe 3 : zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance.

- Le nombre de pays classés dans ce groupe augmente constamment. On y trouve maintenant la majorité des pays africains (Afrique centrale et Afrique de l'Est, mais aussi, depuis peu, le Sénégal, la Côte d'Ivoire, la Guinée, la Guinée-Bissau et la Sierra Leone). Ce groupe comprend aussi tout le bassin amazonien et les zones dites de multirésistance d'Asie du Sud-Est (régions frontalières entre la Thaïlande, le Laos et le Myanmar).

Des recommandations officielles sont publiées, et réactualisées chaque année.

Protocoles de chimio prophylaxie du paludisme

	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	CHLOROQUINE 100 mg/j (Nivaquine® : 1 cp/j) Séjour + 4 sem.après		CHLOROQUINE 1,5 mg/kg /j (Nivaquine® : suspension buvable) Séjour + 4 sem.après
Groupe 2	CHLOROQUINE 100 mg/j + PROGUANIL 200 mg/j (Nivaquine® 1 cp/j + Paludrine® 2 cp/j) ou (Savarine® 1 cp/j) séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE + PROGUANIL Nivaquine® 1,5 mg/kg/j + Paludrine® 3 mg/kg/j séjour + 4 sem. après
Groupe 2 ou 3	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 Mg (Malarone®) 1 cp/j Séjour + 1 sem. après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 Mg Envisageable si nécessaire, mais peu de recul sur ce médicament	ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg (Malarone® enfant : 1 cp/10 kg/j) Séjour + 1 sem. Après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (Lariam® 1 cp/semaine) 10 j avant + séjour + 3 sem.après		Si > 15 kg : MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 5 mg/kg/sem (cp sécables) 10 j avant + séjour + 3 sem.après
	DOXYCYCLINE 100 mg (Doxypalu®) Séjour + 4 sem. après	Déconseillée	Si > 8 ans : DOXYCYCLINE 100 mg (Doxypalu®) 50 mg/j si < 40 kg Séjour + 4 sem. après

LA FIEVRE TYPHOÏDE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'agent causal
2. Reconnaître les modes de transmission
3. Définir la physiopathologie
4. Reconnaître les phases évolutives de la maladie
5. Planifier les examens complémentaires
6. Planifier la prévention autours du cas avéré
7. Planifier la prévention primaire

I/INTRODUCTION :

C'est une toxi-infection d'origine intestinale due à 4 types de salmonelles : *Salmonella Typhi* et *Paratyphi A, B et C*.

C'est une maladie strictement humaine, contagieuse, à déclaration obligatoire. Son incidence dépend du niveau d'hygiène collective et individuelle.

Le tableau clinique est polymorphe, la confirmation diagnostique est toujours bactériologique. Le traitement repose sur les antibiotiques.

La prévention reste le seul moyen efficace de lutte contre cette maladie.

II/AGENT PATHOGÈNE :

II/1 – CLASSIFICATION :

Les salmonelles sont divisées en 2 groupes nosologiques, les salmonelles majeures représentées par *S. Typhi* et *Paratyphi A, B, C* et les salmonelles mineures, nombreuse > 2500. Les salmonelles appartiennent à :

La famille des *Enterobacteriaceae* au genre *Salmonella* (S.). L'espèce *S. enterica* est divisée en 6 sous-espèces. La sous-espèce

I: *S. enterica* subsp. *enterica*, est celle qui englobe les salmonelles majeures.

Il existe plus de 2500 sérovars dont *Salmonella enterica* Typhi (Bacille d'Eberth) et *S. Paratyphi A, B, C*.

II/2- PROPRIÉTÉS :

Ce sont des BGN, mobiles, aéroanaérobies facultatifs. Ces bactéries possèdent 3 types d'antigènes =

- somatique «O»
- flagellaires «H»
- d'enveloppe «Vi» de virulence pour *S. Typhi* et *Paratyphi C*.

II/3- FACTEURS DE VIRULENCE :

Les salmonelles survivent dans les lysosomes échappant ainsi à la phagocytose.

L'Ag Vi leur confère une résistance à l'activation du complément.

Le lipide A des LPS joue le rôle d'endotoxine responsable des manifestations viscérales, neurologiques, cardiaques et digestives.

III/ÉPIDÉMIOLOGIE :

III/1- RÉSERVOIR :

Il est strictement humain. Les malades, les convalescents et les porteurs chroniques disséminent les salmonelles en les éliminant dans les selles.

III/2- CONTAMINATION :

Elle se fait par 2 voies :

III/2-1 -directe : peu fréquente, elle se fait

- par les mains sales après une manipulation autour d'un malade (fèces, linge) ou
- par ingestion d'aliments manipulés et contaminés par un porteur chronique (ou) exceptionnelle (technicien de laboratoire, égoutier).

III/2-2 indirecte : mode le plus fréquent, elle se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés (coquillages, fruits de mer, légumes mal lavés, jus de palmier).

III/3- DISTRIBUTION :

Selon les estimations de l'OMS, l'incidence mondiale annuelle est de 0,5%.

La répartition des cas est très variable selon le niveau d'hygiène des pays.

Dans les pays à faible niveau d'hygiène comme l'Inde, la fièvre typhoïde reste fréquente.

En Tunisie, elle évolue selon un mode endémo-épidémique surtout dans les régions rurales. L'incidence annuelle est autour de 1/100 000 habitants. L'incidence est entraînée de diminuer significativement grâce à une meilleure couverture par le réseau de drainage des eaux usées et par le réseau d'eau contrôlée. Une épidémie s'est déclarée en 2016 à Gabes dans la palmeraie de Ghannouche suite à l'ingestion d'eau préparée par des particuliers porteurs chroniques de la bactérie. Plusieurs autres épidémies se sont déclarées depuis au sud tunisien en rapport avec du jus de palmier mal conditionné ou de l'eau adoucie par des particuliers porteurs sains et ne respectant pas les règles d'hygiène pour la préparation et l'emballage des produits hydriques.

IV/PHYSIOPATHOLOGIE :

La dose infectante est de 10^3 à 10^5 bactéries. Après ingestion d'un produit contaminé, le risque de maladie dépend de la virulence de la souche, de l'importance de l'inoculum et du statut immunitaire de l'hôte.

Après ingestion orale, les bactéries qui résistent à l'acidité gastrique passent dans la lumière intestinale.

Elles traversent le mucus intestinal, atteignent les entérocytes, en particulier les cellules M des plaques de Peyer, subissent un transport vers le tissu lymphoïde sous-muqueux où elles se multiplient au niveau des macrophages d'où l'hypertrophie des plaques de Peyer.

Elles suivent la circulation lymphatique pour se déverser dans le canal thoracique puis dans la circulation générale : c'est la bactériémie à point de départ lymphatique.

La lyse bactérienne secondaire à l'action de l'immunité cellulaire, libère l'endotoxine qui est responsable des atteintes viscérales.

La réaction immune est essentiellement cellulaire mais aussi humorale grâce aux Ac anti-O et anti-H. Grâce à ces phénomènes immunitaires, une élimination spontanée des bactéries est possible. Le portage chronique impose la recherche de lithiasis vésiculaire.

Après guérison, le patient garde une immunité résiduelle qui le protège contre la même bactérie.

V/CLINIQUE : FORME TYPE = FORME NON COMPLIQUÉE DE L'ADULTE NON VACCINÉ.

V- 1- INCUBATION :

Dure en moyenne 7 à 14 jours (3 à 60 jours) selon l'inoculum et le statut immunitaire. Souvent silencieuse, elle peut se manifester par une diarrhée fugace 12h à 48h après la contamination.

V-2- INVASION : 1^{er} SEPTÉNAIRE

V – 2-1- signes fonctionnels : installation progressive de plusieurs signes dont l'association est évocatrice.

- Fièvre d'ascension progressive, atteignant 40°C en 7 jours.
- Asthénie croissante, anorexie.
- Céphalées, insomnie, vertige
- Douleurs abdominales, constipation, nausée
- Epistaxis rare mais évocatrice.

V-2-2- Signes d'examen : pauvres

- Langue saburrale, météorisme abdominal
- SMG = 30 – 50%
- La FID est gargouillante, sensible.

Si le diagnostic n'est pas posé, l'évolution se fait vers la phase d'état.

V/3- PHASE D'ÉTAT = 2^{ème} SEPTÉNAIRE :

V-3-1- Signes fonctionnels :

- Fièvre en plateau à 39°- 40°C

- Dissociation pouls – température : 20 – 75%
- Tuphos : état de prostration et d'indifférence marquée par une obnubilation diurne et une insomnie nocturne : 30 – 40%
- Délice inconstant
- Douleurs abdominales
- Diarrhée liquide, ocre, fétide dite en « jus de melon » : 70%
- Anorexie et amaigrissement.

V-3-2- Signes d'examen :

- Langue saburrale
- Lèvres sèches, fuligineuses
- Tâches rosées lenticulaires pathognomoniques, mais inconstantes (5 – 30%) : ce sont des macules roses de 2 à 4 mm situées sur l'abdomen et les flancs. Elles sont éphémères, vues à jour frisant.
- Angine de Duguet pathognomonique mais peu fréquente (10%) : ce sont une ou plusieurs ulcérations superficielles, indolores sur les piliers antérieurs du voile du palais.
- Météorisme abdominal sensible
- FID gargouillant à la palpation
- SMG modérée, molle (23 – 65%)
- HMG modérée (50%)
- Râles bronchiques aux bases.

VI- FORMES CLINIQUES ET COMPLICATIONS :

VI-1- FORMES SYMPTOMATIQUES :

VI -1-1- Formes graves : ce sont les formes vues tardivement, associées à des troubles de la conscience, météorisme abdominal et risque accru de complications.

VI -1-2- Formes frustes : fréquentes à cause de l'usage large des antibiotiques.

VI - 1- 3 - Formes fébriles pures

VI - 1- 4- Formes à début atypique :

- Biphasique simulant une gastro-entérite fébrile
- Compliquée d'emblée
- Pseudo-grippale.

VI - 2- FORMES SELON LE TERRAIN :

VI -2-1- Nourrisson : très rare, elle donne un tableau de gastro-entérite fébrile.

VI -2-2- Enfant : forme fruste de diagnostic difficile.

VI -2-3- Grossesse peut être responsable d'avortement, prématurité

VI -2-4- VIH : sur une étude sud-américaine, l'incidence de la typhoïde chez les VIH positifs est 18 fois supérieure à celles des VIH négatifs.

VI - 3- FORMES COMPLIQUÉES :

Les complications sont variables, touchant plusieurs organes, de gravité inégale.
Elles se voient lors des 3^{ème} et 4^{ème} semaines.

VI - 3 - 1- Complications digestives :

les plus fréquentes
***Perforation intestinale :** par nécrose des plaques de Peyer. Elle se manifeste par un tableau de péritonite aigue et moins fréquemment par une péritonite asthénique dans les formes graves où les signes de sepsis sont au 1er plan et la contracture absente.

ASP montre un pneumopéritoine.

La numération montre une hyperleucocytose de valeur péjorative.

***Hémorragie digestive :** souvent minime, elle peut être massive, donnant un collapsus.
Une fois diagnostiquée, le tube digestif doit être mis au repos.

***rupture spontanée de rate :** exceptionnelle mais grave

*Complications hépatiques :

- Hépatite granulomateuse
- Inflammation portale

- Nécrose hépatocytaire
- Cholécystite sur lithiasis vésiculaire, fréquente.
- Biologie : cytolysé, γGT élevé, augmentation de bilirubine.
- Appendicite : exceptionnelle
- Complications pancréatiques : augmentation des enzymes.

VI-3-2- Complications cardio-vasculaires :

- Myocardite latente, électrique < 1% : très grave pouvant entraîner le décès. À évoquer devant une douleur précordiale.
- Péridardite 1%
- Endocardite 1 – 5%
- Artérite, phlébite : exceptionnelles
- Collapsus cardio-circulatoire par choc septique de mécanisme endotoxique.

VI - 3 - 3- Complications neuro-méningées :

**Inflammatoires* : encéphalite, méningite à liquide clair, lymphocyttaire, ataxie cérébelleuse, névrite /syndrome de Guillain-Barré, syndrome Parkinsonien.

**Suppuratives* : rares : méningite purulente, épidurite, abcès, empyème sous-dural.

VI- 3 - 4- Complications hématologiques :

- Leucopénie qui s'accentue jusqu'à la 3ème semaine
- Anémie
- Thrombopénie pouvant aller jusqu'à la CIVD
- Syndrome d'activation macrophagique.
- Abcès de la rate.

VI - 3 - 5 - complications ostéo-articulaires :

Se voient sur terrain particulier comme le diabète et la drépanocytose.

*ostéite pure chez l'enfant ; ostéoarthrite

*os atteint : fémur, tibia, humérus, rachis lombaire.

VI - 3 - 6- Autres complications :

Glomérulonéphrite, orchite, abcès ovarien, myosite, thyroïdite, bronchopneumonie, pleurésie.

VII - ÉVOLUTION ET SUIVI :

VII - 1- SANS TRAITEMENT :

La phase d'état dure 2 à 3 semaines. La défervescence est lente.

Les complications sont fréquentes surtout pendant la 3^{ème} semaine.

La mortalité est de 15% et les rechutes de 8 à 12%.

VII – 2- SOUS TRAITEMENT :

VII - 2 - 1- Éléments de surveillance :

Température, pouls, PA, diurèse.

Etat d'hydratation, conscience, examen abdominal, auscultation cardiaque + ECG

NFS, HC, coproculture, GS, transaminases, urée, créatinine.

VII - 2 - 2- Évolution favorable : c'est souvent le cas en quelques jours.

La fièvre cède en 3 à 7 jours. Le tymphos cède en 48h. Les signes digestifs en une semaine.

L'état général s'améliore progressivement. Le patient se rétablit en 2 à 3 semaines.

La mortalité est < 1% dans les pays développés.

VII - 2-3 - les rechutes : 10- 15 %

Elles sont toujours possibles, même sous traitement. Elles surviennent 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

VII-2-4- Le portage chronique : est défini, chez un patient cliniquement guéri, asymptomatique, par une excréption des salmonelles dans les selles ou les urines au-delà de 1 an (1-4%).

Il est favorisé par la lithiasis vésiculaire.

Le risque est le développement de cancers hépato-biliaires, du colon, du pancréas et du poumon.

VIII – DIAGNOSTIC POSITIF :

VIII - 1 - DIAGNOSTIC PRÉSOMPTIF :

VIII - 1- 1 - arguments épidémiologiques :

Voyage récent en zone d'endémie.
Consommation d'un aliment suspect.
Présence d'autre cas éventuellement.

VIII - 1 - 2 - examens d'orientation :

Leuco-neutropénie (absence d'hyperleucocytose)
Anémie (30%)
VS normale ou modérément élevée
CRP élevée

VIII - 2 - DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

VIII-2-1- Direct :

- **Les hémocultures** sont positives précocement mais leur sensibilité diminue avec le temps : elles sont positives dans 90% au 1er septénaire ; 50% au 2eme septénaire ; < 40% à la 3ème semaine. Elles doivent être pratiquées avant toute antibiothérapie, répétées, au moment des pics fébriles.
Une seule hémoculture positive est suffisante pour porter le diagnostic vu le caractère pathogène strict de la bactérie.
- **Les coprocultures** se positivent après le 10ème jour, elles isolent la bactérie dans 40%.
Elles doivent être répétées à la fin du traitement et à distance pour confirmer la guérison et détecter une rechute ou un portage.
- **Les myélocultures** sont très sensibles, se positivent précocement, mais elles sont invasives. Le myélogramme n'est pas un examen de routine, il est indiqué pour l'exploration d'un syndrome tumoral associé à une bocytopénie pour éliminer une autre étiologie comme la tuberculose des organes hématopoïétiques. C'est la myéloculture qui apporte le diagnostic.
- **La PCR** est en cours de développement.

VIII-2-2- Indirect : sérologie :

- Séroagglutination de Widal et Félix : c'est une réaction d'agglutination sur lame qui met en évidence des Ac anti-O et anti-H. Complètement délaissée par OMS et les CDC aussi bien américains qu'europeens vu la fréquence des faux positifs
 - o Les Ac anti-O apparaissent au 8ème jour, augmentent puis régressent rapidement pour disparaître en 2-4 mois. Le seuil de positivité est 1/80 ou 100 UI chez le non vacciné, 1/160 ou 200 UI chez le vacciné. Ils signent une infection récente.
 - o Les Ac anti-H apparaissent au 10-12ème jour, augmentent puis diminuent sans disparaître. Le seuil de positivité est 1/160 ou 200 UI. Identifiés seuls, ils signent une infection ancienne ou une immunité post-vaccinale.
 - o Des faux négatifs se voient en cas de réaction précoce ou de réponse immune faible à cause d'une antibiothérapie précoce.
 - o Des faux positifs se voient lors des yersinioses, des candidoses et des autres salmonelloses, mais aussi avec le typhus, le paludisme et chez le drépanocytaire.
- Dans les laboratoires spécialisés :
 - o Recherche d'Ac anti Vi par hémagglutination indirecte
 - o Recherche d'Ag Vi dans les urines par ELISA.

IX/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

IX - 1 - PENDANT LE 1^{ER} SEPTÉNAIRE :

Virose, paludisme, septicémie à pyogène.
Devant toute fièvre prolongée, il faut pratiquer des hémocultures.

IX - 2 - PENDANT LE 2^{ÈME} SEPTÉNAIRE :

On évoque les infections sans hyperleucocytose : brucellose, paludisme, tuberculose surtout la primo-infection, leishmaniose, rickettsiose, virose et les hémopathies.

X – TRAITEMENT :

Repose sur les mesures de réanimation, la prise en charge des complications et l'antibiothérapie.

X -1 - MESURES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES :

Isolement entérique du patient
Thermomètre et vaisselle individuels
Désinfection du linge et des excrétats
Hygiène des mains
Régime sans résidu, semi-liquide pendant la phase aiguë.
Pendant la convalescence, éviter les sauces et les crudités.

X -2 - ANTIBIOTIQUES :

C'est la base du traitement de la fièvre typhoïde. Le traitement de première intention est basé sur la ceftriaxone ou les fluoroquinolones.

L'antibiotique doit répondre à certains impératifs :

- Etre rapidement bactéricide
- Etre actif sur les salmonelles
- Avoir une bonne diffusion sérique, tissulaire et macrophagique
- Avoir une bonne activité intra-lysosomale

X-2-1- les molécules classiques :

• *Les phénicolés : pendant 12 -14 jours*

Chloramphénicol 50 mg/kg/j sans dépasser 3 g/j chez l'adulte

Thiamphénicol 60-75 mg/Kg/j sans dépasser 3 g/j chez l'adulte.

L'apyréxie est obtenue en 3 à 4 j ; Les rechutes se voient dans 10 à 20%

Effets indésirables : hémato-toxicité et surtout le risque d'agranulocytose irréversible avec le chloramphénicol (1/100.000).

Leur usage en est donc limité, des résistances sont apparues.

• *Les aminopénicillines : 14 – 21 jours :*

Ampicilline 100 mg/kg/j ; amoxicilline 4 g/ j

Les hémocultures se négatifent en 48 heures. Apyrexie rapide en 48 H.

Rechutes dans 8-21%.

Indication : grossesse, nourrisson, leucopénie

• *Cotrimoxazole : 14 – 21 jours*

Trimethoprime 6- 10 mg/kg/j- sulfamethoxazole 30 – 50 mg/kg/j

Les hémocultures se négatifent en 24- 36 h ; apyrexie en 5 jours

Effets indésirables : accidents hématologiques et allergiques.

X -2 -2- : les nouvelles molécules : utilisées de première intention

Elles sont actuellement les molécules de référence. Elles ont plusieurs avantages, comparées aux anciennes :

Meilleure activité et diffusion

Bactéricidie rapide

Meilleure tolérance

Diminution des rechutes et portage

Raccourcissement du traitement

• *Céphalosporines de 3^{ème} génération : ceftriaxone*

Ceftriaxone 75 mg/kg/j en IM ou IV sans dépasser 4 g/j chez l'adulte. Durée 5 – 7 jours

Apyrexie en 3 jours

Indication : grossesse, enfant.

• *Fluoroquinolones : 7 jours (5-10 j) per os*

Oflloxacine 200 mg x 2 / j

Ciprofloxacine 500 mg x 2/j (10-15 mg/kg/12h chez l'enfant en l'absence d'alternatives (allergies, leucopénie profonde))

Apyrexie en 3 jours.

Apparition de résistance au Sud-Est asiatique.

X - 3 - TRAITEMENT DES COMPLICATIONS :

En plus du traitement antibiotique, certaines mesures de réanimation ou symptomatiques sont nécessaires selon le tableau clinique.

X - 3 -1 - hémorragie digestive :

Abord veineux

Mise au repos du Tube Digestif

Vessie de glace sur l'abdomen

Transfert en réanimation chirurgicale

Transfusion si anémie aiguë mal tolérée

X - 3-2- perforation digestive :

Chirurgie urgente (va de la colectomie partielle à la colectomie totale selon le degré du délabrement du colon)

Mesures de réanimation

Antibiothérapie élargie sur les BGN et les anaérobies : ceftriaxone + amikacine 15 mg/kg/j + metronidazole 30 mg/kg/j.

X - 3 - 3- collapsus

Remplissage + tonicardiaques + traitement étiologique

X - 3 - 4 - Myocardite :

Prednisone 1 mg/kg/j x 03 jours +/- digitalo-diurétiques

X - 3 - 5 - encéphalite :

Dexaméthasone 3 mg/kg à J1, puis 1 mg/kg/6 heures à J2 et J3 afin de diminuer la mortalité. +/- réanimation respiratoire

X - 3 - 6 - localisation osseuse :

traitement ATB prolongé de 2 à 3 mois.

X - 3 - 7- portage chronique : l'antibiothérapie est discutée vu qu'elle peut prolonger la durée du portage. Elle n'est envisagée qu'en milieu professionnel. Un cuisinier diagnostiqué porteur chronique ou asymptomatique doit subir une éviction professionnelle, bénéficier du traitement antibiotique et ne peut reprendre le travail qu'avec une coproculture négative.

- FQ pendant 15 j à 1 mois : ofloxacine 200 mg x 2/j ou ciprofloxacine 500 mg x 2/jour.
- ou amoxicilline pendant 6 semaines: 1 g x 3/jour.

La recherche d'une lithiase vésiculaire est nécessaire pour expliquer le portage. La cholécystectomie est indiquée en la présence d'une lithiase vésiculaire pour permettre l'élimination définitive de la bactérie.

XI - PRÉVENTION :

C'est l'étape essentielle de la lutte anti-typhique

XI/1 - PROPHYLAXIE COLLECTIVE :

C'est la plus importante, elle vise à lutter contre le péril fécal.

Evacuation correcte des eaux usées.

Approvisionnement en eau courante.

Contrôle et surveillance régulière des points d'eau.

Lutte contre l'usage des engrains humains.

Education sanitaire.

Surveillance épidémiologique.

Déclaration obligatoire et enquête autours de chaque cas.

XI/2- PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE :

XI- 2-1- Hygiène :

- Hygiène corporelle, des mains et alimentaire.

- Pour les voyageurs en zone d'endémie, éviter la consommation de denrées crues ou froides ou d'eau non contrôlée.

XI-2-2 - Vaccination :

la fièvre typhoïde n'est pas immunisante d'où l'intérêt de la vaccination.

Elle est obligatoire pour le personnel de laboratoire et les militaires.

Elle peut être proposée pour les voyageurs en zone d'endémie et dans le milieu culinaire.

• **Typhim Vi** : vaccin polysaccharidique actif sur S. Typhi et Paratyphi C mais pas sur les Paratyphi A et B qui ne possèdent pas l'Ag Vi. Le vaccin est formé de polyoside capsulaire (Ag Vi).

Il est indiqué à partir de 02 ans.

Schéma : 1 dose 0,5 ml à renouveler tous les 3 ans.

• **Vaccin oral souche Ty 21a** est disponible en Suisse.

XII/CONCLUSION :

Malgré la baisse de son incidence, la fièvre typhoïde est encore rencontrée dans notre pays.

Le diagnostic est de plus en plus difficile à cause des formes frustes devenues fréquentes (ATB). Le traitement a beaucoup bénéficié de l'apport des FQ et des C3G.

La prévention collective reste le meilleur moyen pour lutter contre cette infection à déclaration obligatoire et en particulier l'hygiène hydrique.

REGLES DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

I) INTRODUCTION

Les antibiotiques, produits naturels, synthétiques ou semi-synthétiques ont une activité presque exclusive sur les bactéries. Ils ont connu depuis leur découverte de nombreuses étapes allant du grand enthousiasme à l'échec total justifiant la recherche continue de nouvelles familles pouvant pallier à la déficience des plus anciennes. La résistance bactérienne est le problème majeur de l'inefficacité de ces molécules. Si la résistance naturelle (ou primaire) n'y intervient que trop peu, c'est la résistance acquise (ou secondaire) qui a le rôle prépondérant. On peut donc conclure que les antibiotiques sont victimes d'eux-mêmes, car plus on les utilise, plus les résistances apparaissent. En plus, l'arsenal thérapeutique antibactérien a connu depuis une vingtaine d'années une stagnation presque totale posant des difficultés thérapeutiques épineuses, surtout lors des infections sévères.

Seule une utilisation rationnelle de ses produits peut permettre de limiter l'extension des résistances. Elle passe essentiellement par leur utilisation uniquement après avis du médecin, car c'est uniquement lui qui jugera de leur nécessité en tenant compte si c'est le cas de plusieurs éléments dont : le site infectieux, la bactérie présumée (nécessité d'un prélèvement?), le terrain et l'antibiotique à utiliser avec toutes ses caractéristiques.

Une fièvre aiguë, isolée sans arguments cliniques pour une infection bactérienne, ne relève pas en première intention d'un traitement antibiotique. Ce type de raisonnement doit rester le même que l'on exerce en ville ou à l'hôpital.

II) INDICATIONS GÉNÉRALES DES ANTIBIOTIQUES

1/RÔLE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE :

Les antibiotiques, d'une façon générale, diminuent *in vivo* l'inoculum bactérien réduisant la morbidité, les complications et la mortalité. C'est au système immunitaire de l'organisme de venir à bout de l'infection. C'est ainsi que plusieurs infections bactériennes peuvent guérir spontanément surtout dans leurs formes frustes comme la brucellose, la fièvre Q, les bartonelloses, l'angine bactérienne... Par contre, lors de certaines formes d'immunodépression, après la phase aiguë, un traitement d'entretien est parfois prescrit jusqu'à rétablissement de l'immunité.

2/INFECTION DOCUMENTÉE

C'est la situation idéale, mais de loin la plus rare. Elle est adaptée selon un antibiogramme résultant de l'isolement d'une bactérie au niveau d'un site infecté. Cependant, trois impératifs sont à respecter :

- La qualité du prélèvement : matériel stérile, quantité suffisante, milieux adéquats, acheminement rapide au laboratoire avec renseignements cliniques...
- La détermination de la responsabilité de la bactérie isolée dans l'infection surtout quand il s'agit de site non stérile : poumon, tube digestif, organes génitaux externes chez la femme...
- L'interprétation adéquate du résultat et de l'antibiogramme tenant compte du malade et des propriétés de l'antibiotique à choisir...

Cette situation correspond le plus souvent à une antibiothérapie de seconde intention faisant suite à un traitement probabiliste. Elle est surtout rencontrée en milieu hospitalier prenant en charge les infections sévères.

Dans d'autres situations où le prélèvement lui-même est discuté, l'antibiothérapie n'est pas nécessaire. C'est le cas par exemple de la bactériurie asymptomatique, de la diarrhée aiguë à salmonelles non typhiques de l'adulte sain...

3/INFECTION NON DOCUMENTÉE (DE PREMIÈRE INTENTION) :

Elle correspond à deux situations cliniques différentes.

→ **La première** est dite empirique où l'antibiotique est prescrit sur des arguments essentiellement cliniques et épidémiologiques.

Le prélèvement bactériologique peut ne pas être réalisé.

- Soit le diagnostic clinique est évident. C'est le cas de l'angine érythémato-pultacée, l'érysipèle, l'impétigo, un premier épisode de cystite de la femme sans antécédents...
- Soit que le site infecté est difficile à prélever : poumons, appareil génital haut féminin...
- Soit que la bactériologie n'est réalisable que dans des laboratoires spécialisés. La positivité tardive des examens sérologiques ne doit pas retarder l'antibiothérapie. C'est le cas de certaines bactéries intracellulaires (Chlamydia, Mycoplasme, rickettsies...)

→ **La seconde** est probabiliste. Les prélèvements bactériologiques sont obligatoires. L'infection est sévère avec des bactéries variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques : septicémie, méningite, endocardite, infection nosocomiale, tuberculose...

4/L'ANTIBIOTHÉRAPIE PROPHYLACTIQUE

Elle doit viser à prévenir une infection précise dans des circonstances définies : endocardite bactérienne, rhumatisme articulaire aigu, érysipèle récidivant, cystites récidivantes...

Elle doit avoir une demi-vie longue, un spectre antibactérien adéquat et des effets indésirables minimes.

La prévention de l'infection post opératoire ne concerne que la chirurgie propre. Son but est d'inhiber la croissance de bactéries potentiellement pathogènes présentes ou apportées durant le geste opératoire lui-même. Elle est débutée avant l'incision et limitée à la période per opératoire, au maximum 24 heures après l'intervention.

5/REMARQUES :

Antibiothérapie locale

Elle est inutile quand l'antibiothérapie systémique est efficace. Elle peut être suffisante à elle seule lors d'infections orificielles superficielles modérées : œil, oreilles.

Elle est illusoire quand le site d'administration n'est pas adapté (injection dans le LCR au niveau lombaire alors que l'infection prédomine au niveau ventriculaire)

Elle est inefficace quand elle tente de se substituer au drainage d'une collection purulente.

Enfin, elle peut être néfaste en sélectionnant des germes pathogènes multi résistants (instillation vésicale sur sonde urinaire, antibiothérapie cutanée).

Prévention de la surinfection

C'est le cas essentiellement des infections des voies respiratoires qui sont très fréquentes et souvent d'origine virale. Certains préconisent l'utilisation d'un traitement antibiotique de peur que l'inflammation ne fasse le lit à une infection bactérienne surajoutée. **Aucune étude n'a permis de le confirmer.** Par contre, en plus des effets indésirables, pour le patient, l'antibiotique favorise l'installation de résistances bactériennes non seulement au site touché par le virus, mais aussi au niveau de toute la flore de l'organisme. C'est d'ailleurs à ce niveau qu'il faut sensibiliser les médecins à ne plus prescrire systématiquement un traitement antibiotique.

6/SURVEILLANCE ET ÉVALUATION DU TRAITEMENT

Les deux à trois premiers jours d'un traitement antibiotique sont décisifs pour juger de son efficacité. Ils correspondent au délai nécessaire pour obtenir l'information microbiologique définitive, mais aussi à la période pendant laquelle les premiers signes du contrôle de l'infection commencent à être dépistés sous l'effet de l'antibiothérapie prescrite sur des bases essentiellement cliniques.

Le praticien a donc la possibilité pendant cette période d'évaluer :

- L'efficacité de sa décision thérapeutique jugée principalement sur l'amélioration clinique rapide, la stérilisation des prélèvements bactériologiques, la normalisation des anomalies biologiques (leucocytose, CRP, procalcitonine,)
- La tolérance de l'antibiotique choisi

En cas d'efficacité du traitement, il est recommandé de modifier- lorsque cela est possible- une antibiothérapie pour une autre, tout aussi efficace, mais à spectre plus étroit, moins couteuse et dont la tolérance et au moins identique. Dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste, le traitement initial sera éventuellement modifié selon les mêmes principes en fonction de l'identification bactérienne et de l'antibiogramme.

L'échec d'une antibiothérapie, en dépit d'un traitement antibiotique jugé initialement adapté, est défini par

- La persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement à concentration efficace
- L'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale ou générale (emboles septiques) de l'infection
- Et la persistance de la même bactérie.

Cet échec peut avoir comme causes : un mauvais ciblage bactériologique en cas d'antibiothérapie probabiliste, un traitement insuffisamment bactéricide, la persistance d'un foyer mal accessible, la présence d'un corps étranger ou d'une collection à évacuer, une anomalie immunitaire de l'ôte, une durée insuffisante...

A distance de cette période initiale, la surveillance doit se poursuivre pour :

- Vérifier une évolution favorable,
- Dépister la survenue de complications secondaires liées à l'infection ou au traitement,
- Détecter une rechute définie par la réapparition, après l'arrêt du traitement, du syndrome infectieux ayant pour étiologie la même bactérie. **L'absence de rechute est le seul critère absolu de guérison d'une infection.**

L'infection bactérienne survient chez un malade particulier, dans un site précis et due à un germe déterminé.

III) LE MALADE

Il représente, de part ses caractéristiques épidémiocliniques, le point de départ de la réflexion du médecin dans la stratégie diagnostique et thérapeutique. Il tiendra compte de plusieurs éléments dont surtout :

1) Âge :

Il intervient dans Le pari bactériologique dans l'antibiothérapie probabiliste lors de certaines infections comme les méningites, les infections du nouveau-né...

La détermination de la posologie aux âges extrêmes : tenant compte de la surface corporelle en bas âges et la réduction systématique pour certains antibiotiques de la posologie chez la personne âgée à cause de l'insuffisance rénale potentielle. Le respect des contre-indications surtout en bas âges : cyclines, fluoroquinolones

2) La prise récente d'antibiotique

peut prédire pour certaines bactéries la possibilité d'une résistance plus ou moins étendue (pneumocoque et résistance à la pénicilline, Escherichia coli et résistance aux fluoroquinolones...)

3) Grossesse

: fréquences des infections urinaires, répercussions fœtales, respect des contre-indications...

4) Déficit immunitaire

: fréquence des infections respiratoires lors des déficits congénitaux; problèmes posés par l'infection rétrovirale (infections opportunistes, résistances bactériennes, traitement d'entretien...); granulopénie (infections sévères, pari microbiologique difficile en traitement probabiliste, bactéricidie obligatoire...)

5) Maladies chroniques

: diabète sucré avec fréquence des infections urinaires et risque de décompensation; drépanocytaire infecté surtout par les bactéries encapsulées et les salmonelles...

6) Atopie

: Il faut éviter dans la mesure du possible de prescrire un antibiotique allergisant aux patients présentant une atopie quelconque.

7) Insuffisance rénale

: éviter dans la mesure du possible les antibiotiques néphrotoxiques (aminosides, céphalosporines de première génération, glycopeptides.) et dans tous les cas adapter la posologie à la fonction rénale en tenant compte de la clairance de la créatinine.

8) Insuffisance hépatique

: le problème se pose essentiellement avec le traitement antituberculeux. Il faut savoir que d'autres antibiotiques sont hépatotoxiques et doivent être utilisés avec précaution dont les fluoroquinolones et les macrolides.

9) Traitements associés :

→ *l'induction enzymatique* se voit essentiellement avec la rifampicine qui entraîne une élimination rapide de certaines molécules dont les antivitamines K, les œstrogènes et les progestatifs ce qui nécessite une augmentation de leur posologie pour avoir le même effet thérapeutique.

→ *Toxicité cumulée* : la prise simultanée de médicaments de même toxicité accroît le risque surtout sur des terrains particuliers. C'est le cas par exemple d'une personne âgée, diabétique, hypertendue prenant diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, hospitalisée pour pyélonéphrite aiguë. Chaque facteur est pourvoyeur à lui seul d'insuffisance rénale. Il est impératif chez cette patiente de proscrire les céphalosporines de première génération (qui n'ont d'ailleurs plus d'indication dans le traitement de première intention dans ce type d'infection), d'être prudent dans l'utilisation des aminosides et de calculer rapidement la clairance de la créatinine pour l'adaptation posologique des antibiotiques à élimination rénale (qui sont d'ailleurs indiqués dans le traitement de l'infection urinaire).

IV) LE GERME EN CAUSE

En traitement probabiliste, le médecin se basera sur la **sensibilité présumée** aux antibiotiques de la bactérie suspectée. Le pourcentage de la résistance d'une bactérie à un antibiotique donné est différent selon les localités (pays, villes, CHU...); l'évolution de la résistance bactérienne dans le temps (staphylocoques, bacilles à Gram négatif, pneumocoque...) et l'acquisition communautaire ou hospitalière de l'infection.

Le choix de l'antibiotique dépendra aussi de la **croissance rapide ou lente** de la bactérie en cause. Si dans la première situation les prises sont fractionnées (BGN et Cocc à Gram positif), on aura plus tendance à espacer les prises dans la deuxième situation. C'est le cas par exemple, des mycobactéries et des brucelles.

Le lieu de la croissance bactérienne intervient dans le choix de l'antibiotique. C'est ainsi qu'il est impératif de prescrire une molécule à bonne diffusion et action intracellulaire lors des infections à bactéries à multiplication essentiellement à l'intérieur des cellules humaines (rickettsies, brucelles, chlamydiae...)

V) LE SITE INFECTIEUX

Il est le plus souvent suspecté par les données épidémiocliniques et confirmé par les examens complémentaires avec ou non-isolation de la bactérie causale.

Si les infections modérées peuvent être traitées en ambulatoire, les infections sévères pouvant engager le pronostic vital, doivent être prises en charge en milieu hospitalier avec prélèvements bactériologiques et traitement plus ou moins urgent en fonction des situations (méninrites, septicémies, endocardites....)

Pour être efficace, l'antibiotique doit avoir une **diffusion suffisante** au niveau du foyer infectieux pour avoir des concentrations supérieures à la CMI ou à la CMB de la bactérie en cause en fonction de la gravité de l'infection. Le choix d'un antibiotique à bonne diffusion tissulaire et/ou l'augmentation de la posologie sont obligatoires lors de certaines localisations infectieuses : infections neuromeningées, prostatiques, endocarditiques, osseuses, endophthalmiques...

La présence d'une **collection** est souvent associée à un important inoculum bactérien et une moindre efficacité des antibiotiques. On a souvent recours à un drainage guidé par l'imagerie plus qu'à la chirurgie. Cette stratégie majore l'efficacité de l'antibiothérapie et diminue le risque de sélection de bactéries résistantes.

Le site infectieux intervient aussi dans la détermination de la **durée** du traitement. Le plus souvent, le clinicien tiendra compte du couple bactérie causale/site infectieux pour prévoir cette durée. Il est évident que l'évolution permettra, par la suite, de décider de son arrêt.

C'est le cas par exemple des endocardites bactériennes, des tuberculoses neuromeningées et ostéo-articulaires, des prostatites chroniques...

VI) PROPRIÉTÉS ANTI-BACTERIENNES :

1- LE SPECTRE d'activité de l'antibiotique est susceptible d'évoluer de façon parfois très rapide selon les conditions locales, en fonction des processus de résistance bactérienne acquise qui répondent à des mécanismes multiples.

2- LES MODALITÉS DE L'EFFET ANTIBACTÉRIEN : elles permettent classiquement d'opposer les antibiotiques bactériostatiques aux antibiotiques bactéricides.

Les premiers inhibent la croissance bactérienne aux concentrations utilisables en thérapeutique. Les seconds tuent les bactéries et réduisent donc l'inoculum initial. In vivo, l'effet bactériostatique peut être suffisant pour des infections peu sévères survenant chez un patient non immunodéprimé.

Une activité bactéricide est nécessaire dès que l'infection est sévère ou survient chez un patient granulopénique ou immunodéficient. L'effet bactéricide, en réduisant rapidement le nombre de bactéries impliquées dans le foyer (nombre qui détermine la sévérité de l'infection) permet le contrôle précoce du processus pathologique et permet en toute circonstance d'envisager la réduction de la durée du traitement.

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par la **CMI** (concentration minimale inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro) et par la **CMB** (concentration minimale bactéricide laissant un nombre de bactéries survivantes égal ou inférieur à 0,01 % d'un l'inoculum bactérien standardisé à 106).

Une bactérie est considérée sensible à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans le plasma à des posologies usuelles. Si la CMI est supérieure à ces concentrations, la bactérie est dite résistante. Si elle est comprise entre la CMI et les concentrations obtenues par augmentation de la posologie, elle est dite intermédiaire. Dans ce dernier cas, l'efficacité de l'antibiotique peut être partiellement restaurée par l'augmentation de la dose.

La détermination de la sensibilité en routine est réalisée par l'antibiogramme qui évalue l'inhibition de la pousse de la bactérie sans nécessairement la tuer. C'est un test de bactériostase. Dans certains cas, la détermination de la CMI peut être nécessaire pour les bactéries dont la résistance est en évolution (pneumocoque, staphylocoque...).

La cinétique de l'effet bactéricide in vitro est apparue comme un élément important dans la prédictivité de l'effet in vivo et la détermination des modalités d'administration. On distingue :

- Les antibiotiques rapidement bactéricides dont l'effet est concentration dépendant
- Les antibiotiques lentement bactéricides dont l'effet est essentiellement temps dépendant

Les premiers sont, en général, des antibiotiques agissant sur la synthèse protéique bactérienne. Il s'agit essentiellement des aminosides, des fluoroquinolones et du méthronidazole. Les seconds sont représentés par des agents agissant sur la paroi bactérienne (Beta-Lactamine; Glycopeptides).

Le fait qu'un antibiotique puisse réduire en une à trois heures de façon significative un inoculum bactérien, implique qu'il soit susceptible de jouer un rôle essentiel dans le contrôle rapide d'une infection grave. Que cet effet soit concentration dépendant, et un argument à prendre en compte dans l'augmentation de la dose unitaire, avec pour corollaire un éventuel espacement des doses. L'effet temps dépendant, non influencé par la concentration, suppose que l'antibiotique reste le plus longtemps possible en contact avec la bactérie à des concentrations supérieures à la CMI.

3- EFFET POST ANTIBIOTIQUE :

L'effet post antibiotique pour un couple espèce bactérienne/antibiotique, est l'effet sur la croissance bactérienne induit par un antibiotique après la suppression du contact bactérie/antibiotique. Cet effet est variable selon le micro-organisme

en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition. Il est habituellement quantifié par le délai de la recroissance bactérienne après exposition à l'antibiotique.

Il peut influencer le choix des doses et des intervalles de prescription. Il est observé *in vitro* avec les aminosides, les fluoroquinolones et le méthronidazole sur les bactéries sensibles. Avec les Bétalactamines, l'effet post antibiotique n'est noté que pour les C cocci à Gram positif.

En pratique :

- Un antibiotique à effet bactéricide rapide, concentration dépendant doté par ailleurs d'un effet post antibiotique est plus efficace à doses unitaires élevées très espacées voire en dose unique quotidienne indépendamment de sa demi-vie d'élimination, si les concentrations sériques élevées sont bien tolérées.
- Un antibiotique temps dépendant doit être administré à un rythme défini non plus par les modalités de son activité antibactérienne, mais par sa demi-vie d'élimination sérique.

VII) PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La pharmacocinétique étudie les effets de l'organisme sur l'antibiotique.

Absorption : la biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est très variable selon les produits et influe sur le choix de la posologie. Ceux à biodisponibilité faible ou nulle (oxacilline, aminosides) doivent impérativement être administrés par voie parentérale pour avoir une action systémique. Les antibiotiques à bonne biodisponibilité atteignent des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie injectable (rifampicine, méthronidazole, fluoroquinolones).

Pour certains antibiotiques, l'absorption digestive est diminuée par la prise alimentaire (certaines céphalosporines orales, fosfomycine-trometamol) ou la prise concomitante d'antiacides (tétracyclines et fluoroquinolones)

Diffusion : elle est définie par le volume de distribution qui est le volume théorique dans lequel l'antibiotique résorbé devrait se répartir pour être à la même concentration que celle qu'il a dans le plasma. Ce qui revient à dire que plus le volume de distribution est grand, plus la diffusion tissulaire est bonne. Elle ainsi : faible pour les aminosides les céphalosporines de première génération et les glycopeptides ; moyenne pour les pénicillines et les céphalosporines de troisième génération et bonne pour les cyclines, les macrolides, les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la rifampicine et la fosfomycine.

Demi-vie apparente d'élimination : c'est le temps nécessaire pour que la concentration sérique de l'antibiotique diminue de moitié. Elle permet d'évaluer la posologie et le temps nécessaire à l'obtention de l'effet recherché. On l'utilise habituellement pour déterminer l'intervalle des doses. Plus elle est courte, plus l'intervalle entre les doses est minime.

Élimination : les deux voies essentielles d'élimination sont urinaires et/ou biliaires, sous forme active ou non. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les antibiotiques à élimination biliaire doivent être évités, car l'adaptation posologique ne peut être qu'empirique. En cas d'insuffisance rénale, facilement évaluée par la clairance de la créatinine, on peut utiliser soit des antibiotiques à métabolisme hépatique soit des antibiotiques à élimination rénale, avec adaptation de la posologie.

VIII) EFFETS INDÉSIRABLES

Manifestations cutanées : ce sont le plus souvent des manifestations d'hypersensibilité. Elles sont très fréquentes et peuvent revêtir plusieurs aspects. Les antibiotiques les plus incriminés sont les sulfamides et les Bétalactamines. Elles apparaissent le plus souvent entre le 7ème et le 21ème jour. On peut observer : urticaire, exanthème maculo-papuleux, érythrodermie squameuse ou suintante, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, purpura vasculaire, pustulose exanthématique aiguë généralisée....

Choc anaphylactique : beaucoup plus rare qu'on ne le pense. Il n'est que de l'ordre de 0,015 à 0,4 % des sujets traités par pénicilline.

Insuffisance rénale : il s'agit d'une tubulopathie provoquée par l'accumulation lysosomiale des aminosides au niveau des cellules tubulaires rénales. Rarement une néphropathie tubulointerstitielle aiguë peut survenir surtout avec les céphalosporines de première génération.

Manifestations digestives : elles peuvent aller de simples nausées voire de vomissements (macrolides, Bétalactamines) jusqu'à une gastrite et une œsophagite (prise de doxycyclines à jeun) ou une colite pseudomembraneuse à Clostridium difficile (lincomycine, rifampicine, Bétalactamines)

Manifestations hématologiques : elles sont variables pouvant aller d'une cytopénie ou d'une érythroblastopénie transitoire, jusqu'à une agranulocytose aiguë ou une aplasie médullaire retardée souvent graves voire mortelles. Les antibiotiques les plus incriminés sont les sulfamides, les phénicolés et les Bétalactamines (à moindres degrés).

Manifestations hépatiques : hépatite cholestatique d'hypersensibilité (macrolides); hépatite cytolytique et/ou cholestatique des antituberculeux.

Manifestations neurologiques : hallucinations, vertiges, convulsions, coma (bétalactamines à très fortes doses); convulsions, troubles psychiatriques (fluoroquinolones)...

Signes choclovestibulaires : toxicité des aminosides par accumulation dans l'endolymphhe et destruction des cellules sensorielles. Cette toxicité est cumulative d'où le rôle de la durée prolongée du traitement.

Manifestations rhumatologiques : elles se voient avec les fluoroquinolones pouvant engendrer de simples arthralgies et/ou myalgies, jusqu'à une tendinopathie voire une rupture tendineuse surtout chez les personnes âgées ou en cas de prise prolongée de corticoïdes.

IX) COÛT REEL

Afin de minimiser le coût de l'antibiothérapie :

On utilisera à efficacité égale le produit le moins cher d'où le rôle des génériques de plus en plus utilisés.

Les antibiotiques ayant une bonne biodisponibilité seront utilisés par voie orale si la situation le permet bien sûr.

Pour une infection donnée, on suivra le schéma de traitement le plus court (angines à streptocoque, fièvre typhoïde...)

X) ASSOCIATION ANTIBIOTIQUE

Une monothérapie suffit le plus souvent pour traiter efficacement la plupart des infections courantes. Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour buts :

- Éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux.
- Obtenir une bactéricidie accrue (recherche d'un effet synergique)
- Et/ou l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence des infections sévères non encore documentées, traitement des infections plurimicrobiennes où certaines bactéries sont difficiles à isoler tels les anaérobies et les chlamydia).

De ces trois arguments, isolés et/ou associés, découlent les indications d'une association d'antibiotiques :

- a) **Selon la bactérie causale et/ou l'antibiotique** : mycobactérie; brucella; entérobacter, serratia, citrobacter(bétalactamines); pseudomonas (bétalactamines et fluoroquinolones) staphylococcus aureus (rifampicine, fluoroquinolones, fosfomycine et acide fusidique)
- b) **Selon le site de l'infection** : endocardite, infection neuroméningée du nouveau-né ou post chirurgicale, infections ostéo-articulaires, abdominopelviennes, ou respiratoires graves non documentées.
- c) **Selon le terrain sous-jacent** : patient en état critique, neutropénique, porteur d'une infection nosocomiale...

Cependant, quel que soit le but, l'association fait augmenter la pression de sélection sur la flore commensale.

Les antibiotiques utilisés doivent avoir une diffusion comparable au site infectieux considéré afin d'éviter les situations de «fausses associations». Le bien-fondé du maintien d'une association doit être ré évalué, en particulier après identification bactérienne.

XI) CONCLUSION

La prise d'antibiotique doit toujours être précédée d'un avis médical. Seul ce dernier pourra juger de

- Sa nécessité lors de la situation clinique en question : la plupart des infections respiratoires sont virales et ne sont pas une indication à l'antibiothérapie.
- La nature de l'antibiotique à utiliser en tenant compte de ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques; mais aussi du malade, du site infectieux et de la bactérie présumée ou confirmée.

C'est uniquement en respectant ces précautions que l'on peut préserver notre arsenal thérapeutique antibactérien en limitant l'apparition de souches résistantes.

LE TÉTANOS

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Identifier le germe causal du tétanos.
2. Décrire la pathogénie du tétanos.
3. Réunir les signes épidémiologiques et cliniques évocateurs de tétanos.
4. Reconnaître les facteurs de risque de gravité du tétanos.
5. Organiser la prise en charge thérapeutique d'un patient suspect de tétanos.
6. Indiquer la prophylaxie anti-tétanique selon la gravité de la plaie et le statut vaccinal du patient.

Pré-requis

1. Composition et fonctionnement de la jonction synaptique.

1- INTRODUCTION

Le tétanos est une toxi-infection causée par une bactérie « *Clostridium tetani* ». C'est une maladie grave qui peut être émaillée de complications fréquentes et d'une létalité élevée. Elle est évitable par la vaccination.

PRÉ-TEST

1. Le tétanos est une maladie :

- A. Curable
- B. Grave
- C. Immunisante
- D. Contagieuse
- E. À déclaration obligatoire

2. Le diagnostic du tétanos est :

- A. Bactériologique
- B. Clinique
- C. Sérologique
- D. Radiologique

.....

2- ÉPIDÉMIOLOGIE

2.1. DANS LE MONDE

Dans les pays développés, où la vaccination antitétanique est disponible et généralisée, le tétanos est une pathologie rare. Il touche essentiellement les sujets âgés non ou mal vaccinés.

Dans les pays en voie de développement, le tétanos est en encore une infection fréquente avec une forte mortalité surtout dans sa forme néonatale.

2.2. EN TUNISIE

L'épidémiologie du tétanos en Tunisie n'est pas bien connue. C'est une maladie à déclaration obligatoire. Malgré un vaccin antitétanique systématique et efficace, on continue à voir quelques cas de tétanos en Tunisie.

3- BACTÉRIOLOGIE

Clostridium Tetani, appelé aussi bacille de Nicolaier, est un bacille à Gram positif sporulé et anaérobiose strict. Il se trouve dans le sol (tellurique) où il persiste indéfiniment grâce à ses spores. La bactérie se présente sous deux formes : la forme de résistance

représentée par les spores et la forme végétative présente dans le corps humain. Les spores tétaniques sont très résistantes à la chaleur, la dessiccation et les antiseptiques locaux.

Le germe est également présent dans l'intestin et dans les déjections de l'homme et de divers animaux (chevaux, bovidés). Il peut être trouvé dans les poussières, les eaux, voire dans l'environnement hospitalier (plâtre, talc, coton.....). Il est rare dans les zones non habitées et les forêts.

4- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

4.1. LA CONTAMINATION

La contamination se fait lors de pénétration de spores tétaniques à travers une effraction cutanée ou muqueuse. La porte d'entrée peut être:

- Une lésion chronique (ulcères, escarres, brûlures..) souillée par la terre.
- Une plaie occasionnée par un objet souillé.
- La voie obstétricale pour le tétanos néonatal.
- Dans 20% des cas, la porte d'entrée n'est pas retrouvée.

4.2. LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE

- Après pénétration dans l'organisme, les spores de tétaniques qui se trouvent dans les conditions d'anaérobiose. Elles se transforment en forme bactérienne végétative.
- La forme végétative de *Clostridium tetani* produit une exotoxine tétanique neurotrop : la tétanospasminoïde, qui va suivre les axones par voie nerveuse centripète vers les cornes antérieures de la moelle épinière.
- A ce niveau, la tétanospasminoïde va bloquer le système inhibiteur des motoneurones alpha, induisant ainsi une réponse anti-cholinergique incontrôlée, qui se traduit par les contractures et les spasmes.

5- TABLEAU CLINIQUE :

Le diagnostic de tétanos est essentiellement clinique. Les signes cliniques suivent une chronologie dans le temps, aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

5.1. L'INCUBATION

Elle est en moyenne de 8 jours avec des extrêmes allant de 3 à 30 jours. Elle est brève dans les formes sévères.

5.2. LA PHASE D'INVASION

La phase d'invasion est définie par l'intervalle qui sépare l'apparition du trismus de la génération des contractures. Elle varie de quelques heures à quelques jours avec une moyenne de deux jours. Une phase d'invasion courte est un élément de mauvais pronostic. Le trismus est presque toujours le premier signe du tétanos. C'est une contracture permanente, douloureuse et invincible des masséters. Il s'exagère lors des essais de l'ouverture de la bouche ou de la mastication.

Secondairement vont apparaître une dysphagie, une contracture des muscles de la face donnant un rire sardonique et une contracture des muscles du cou provoquant une raideur de la nuque.

5.3. LA PÉRIODE D'ÉTAT

Elle se caractérise par des contractures musculaires généralisées, permanentes, involontaires et invincibles et donnant :

- Une raideur du rachis, avec exagération de la lordose lombaire donnant l'attitude en opisthotonus.
- Une contracture des extenseurs des membres inférieurs et des fléchisseurs des membres supérieurs

Les contractures sont associées à des spasmes musculaires paroxystiques qui surviennent initialement lors des stimulations lumineuses, tactiles et sonores puis deviennent spontanés.

Certains signes généraux peuvent être présents tels que des sueurs profuses ou une déshydratation mais sans fièvre ni altération de l'état de conscience.

6- FORMES CLINIQUES :

• **Le tétanos céphaliques de Rose:** Il est secondaire à une plaie de la face ou du cuir chevelu. Il se traduit par un trismus avec une contracture et une paralysie faciale homolatérale à la plaie.

• **Le tétanos localisé à un membre :** Il est limité au membre où siège la blessure, peut rester limité au membre atteint ou se généraliser secondairement.

• **Le tétanos néonatal :** Il survient suite à un accouchement septique d'un nouveau-né d'une mère non vaccinée. Le nouveau-né présente après 12 jours en moyenne une difficulté de la tétée, puis apparaissent les contractures du tétanos. La mortalité est supérieure à 50%.

• **Le tétanos de la femme enceinte :** Il peut survenir au cours de la grossesse ou dans les six semaines suivant l'accouchement (ou l'avortement): c'est le tétanos maternel. La porte d'entrée est génitale.

7. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il s'agit de faire le diagnostic différentiel de trismus, qui peut être secondaire à :

- Un phlegmon de l'amygdale
- Un accident de la dent de sagesse.
- Le trismus neurologique : lésion protubérantielle
- L'arthrite temporo-maxillaire, une fracture de la mâchoire
- Les causes médicamenteuses : les neuroleptiques, dérivés de la phénothiazine.

8. COMPLICATIONS ET MORTALITÉ

Le tétanos est une pathologie grave avec une forte mortalité malgré le développement des moyens de réanimation. Les décès sont souvent dus aux complications de l'hospitalisation et de la réanimation.

8.1. FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Les facteurs prédictifs de formes graves sont:

- Une durée d'incubation courte inférieure à sept jours
- Une durée d'invasion courte de moins de 2 jours
- L'installation rapide de contractures généralisées
- Des spasmes musculaires fréquents et spontanés
- Les facteurs liés au terrain
 - L'âge néonatal
 - L'âge >70 ans
 - La présence d'une tare

8.2. LES COMPLICATIONS

La mortalité au cours du tétanos est tributaire à l'apparition des complications.

- Les complications infectieuses : les infections pulmonaires, urinaires, nosocomiales...
- Les accidents thromboemboliques
- Les troubles du rythme cardiaque
- La décompensation de tares : une cardiopathie ischémique, un diabète, une insuffisance respiratoire chronique
- Une insuffisance rénale aigue
- Des troubles ioniques
- Les séquelles : il s'agit de retractions tendineuses ou des fractures tassements vertébrales et de paralysies périphériques post-sérothérapie.

9. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU TÉTANOS

9.1. LE TRAITEMENT CURATIF

La prise en charge s'effectue en service de réanimation dès la suspicion du tétanos.

- Traitement de la porte d'entrée : Nettoyage et parage de plaie ; excision du tissu nécrosé ; retrait d'un corps étranger.
- Antibiothérapie par voie générale : Pénicilline G: 3 à 4 millions d'unités/j ou le Metronidazole 500 mg trois fois par jour pendant 5 à 7 jours pour inhiber le développement de *C. tetani*.
- Sérothérapie : Immunoglobulines spécifiques d'origine humaine, 500 UI par voie intramusculaire.
- Vaccination antitétanique systématique pour prévenir les récidives car le tétanos n'est pas une infection immunisante (sur un site différent de la sérothérapie).
- Le traitement symptomatique
 - Repos et isolement de la lumière et du bruit pour limiter les spasmes musculaires
 - Réanimation respiratoire avec intubation ou trachéotomie
 - Drogues décontracturantes (myorelaxants, sédatifs)
 - Alimentation par sonde gastrique ou par voie parentérale
 - Traitement anticoagulant prophylactique

9.2. PRÉVENTION DU TÉTANOS

• La vaccination antitétanique

Elle est obligatoire en Tunisie et fait partie du calendrier vaccinal tunisien. Il s'agit d'une anatoxine.

Le protocole vaccinal : 3 doses par voie IM ou SC à l'âge de 2 mois, 3 mois, 6 mois et 18 mois puis un rappel à l'âge de 7 ans, 12 ans et 18 ans.

Elle est indiquée chez d'autres populations particulières : les militaires, la femme enceinte....

Le schéma vaccinal chez la femme enceinte ayant une vaccination antitétanique absente ou douteuse comporte 2 doses à 1 mois d'intervalle avec un rappel à 1 an, à 5 ans puis tous les 10 ans.

• Prophylaxie en cas de plaie

La conduite préventive devant une plaie à risque de tétanos est variable selon la gravité de la plaie et l'état vaccinal du patient. Les plaies qui sont considérées à risque important pour le tétanos sont celles vu tardivement, étendues, souillées, avec un corps étranger, les brûlures, les écrasements, les gangrènes et les avortements septiques...

Les soins de la plaie sont systématiques pour tous les patients. La prévention antitétanique se base sur la vaccination antitétanique associée ou non aux immunoglobulines antitétaniques spécifiques humaines selon les cas (tableau I).

Tableau I: Prise en charge préventive du tétanos selon la gravité de la plaie et le statut vaccinal

Situation vaccinale	Risque modéré*	Risque important**
Vaccination complète et certaine	Dernier rappel < 5 ans	Rien
	Dernier rappel 5 à 10 ans	Rien
	Dernier rappel > 10 ans	Rappel
Vaccination incomplète	Rappel*	Rappel* + Ig (250 UI)
Vaccination absente ou douteuse	Vaccin* + Ig (250 UI)	Vaccin* + Ig (500 UI)

*Compléter ultérieurement la vaccination

10. CONCLUSIONS

Le tétanos est une toxo-infection grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital par les complications. La prévention repose essentiellement sur la vaccination.

POST-TEST

Vous recevez aux urgences un ouvrier agricole présentant un trismus évoluant depuis 24 heures sans autres signes cliniques. Vous suspectez le tétanos, quelle sera votre prise en charge?

- A. Hospitalisation en réanimation en urgence
- B. Injection de 250 UI d'immunoglobulines antitétaniques humaines
- C. Injection de 500 UI d'immunoglobulines antitétaniques humaines
- D. Vaccination antitétanique
- E. Anticoagulation à dose préventive

.....
Réponse : A, C, D, E
Post-test

Question 2 : A-B-E
Question 1 : A-B-E
Pré-test

Réponses :

LES INFECTIONS A ANAEROBIES EN DEHORS DU TÉTANOS ET DE L'ACTINOMYCOSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Citer les principales caractéristiques des bactéries anaérobies permettant de comprendre leur pouvoir pathogène et conditionnant leur diagnostic bactériologique et leur résistance aux antibiotiques.
2. Décrire la pathogénicité des anaérobies permettant d'identifier les personnes à risque et de comprendre les signes cliniques de ces infections.
3. Décrire les circonstances dans lesquelles il faut rechercher les bactéries anaérobies.
4. Décrire le diagnostic bactériologique des infections à bactéries anaérobies.
5. Poser le diagnostic d'une myonécrose devant une infection des parties molles.
6. Poser le diagnostic d'une colite à *Clostridium difficile* devant une diarrhée.
7. Poser le diagnostic de botulisme devant une paralysie flasque.
8. Poser le diagnostic d'une dermohypodermite nécrosante ou d'une fascite nécrosante
9. Poser le diagnostic d'une gangrène de Fournier.
10. Poser le diagnostic d'un syndrome de Lemierre devant une infection du cou.
11. Décrire les particularités des infections à *Bacteroides*.
12. Planifier la prise en charge thérapeutique des infections à anaérobies.

Pré-requis

1. Cellule bactérienne.
2. Croissance et nutrition bactérienne.
3. La fièvre et l'infection.
4. Diagnostic au laboratoire des infections bactériennes.
5. Antibiotiques.

INTRODUCTION

Les infections à anaérobies sont des infections fréquentes, souvent polymicrobiennes, pouvant être sévères pouvant engager le pronostic vital.

Les anaérobies sont dans la grande majorité des cas, des bactéries commensales de l'homme. Elles ont un rôle de protection des cavités et des muqueuses. Elles deviennent pathogènes en présence de facteurs favorisants.

Les infections induites par ces bactéries sont multiples avec une prédisposition pour le tube digestif et les sphères ORL et stomatologique.

Le diagnostic est clinique évoqué sur un faisceau d'arguments. En effet, la plupart de ces bactéries se développent lentement. Leur isolement et leur identification demandent un certain délai. Leur mise en évidence reste toujours délicate.

Le traitement est fréquemment médico-chirurgical, rapide, généralement empirique. Le pronostic dépend de la pathologie et du terrain.

I. CARACTÉRISTIQUES DES BACTERIES ANAEROBIES STRICTES

Les bactéries anaérobies strictes regroupent un grand nombre d'espèces différentes formé de bacilles et de cocci, à Gram positif et négatif. Ces bactéries ont comme principales caractéristiques :

- Leur incapacité d'utiliser l'oxygène comme accepteur final d'électrons et donc leur incapacité de se multiplier en présence d'oxygène. Les bactéries anaérobies sont dépourvues de catalase et de peroxydase, enzymes inactivant les dérivés toxiques de l'oxygène, d'où la toxicité de l'oxygène pour ces bactéries.
- Leur capacité de se multiplier dans les tissus nécrosés où le potentiel d'oxydo-réduction est bas.
- Leur pouvoir très gazogène, à l'origine de crépitations dans les tissus.
- Leur résistance naturelle aux aminosides.

II. CLASSIFICATION ET HABITAT

Deux grands groupes s'opposent par la diversité de leur habitat, leur pouvoir pathogène et leurs caractères bactériologiques (**annexe : tableau 1**). On distingue :

- **Les anaérobies de la flore exogène:** bacilles à Gram positif sporulés telluriques toxinogènes. Ce sont des hôtes du tube digestif des hommes et des animaux. La spore permet à ces bactéries de survivre en milieu hostile dans l'environnement. Elles peuvent pénétrer chez l'homme avec la terre par effraction (plaie, escarre) ou être à l'origine d'intoxications alimentaires (*C. botulinum*) ou de toxi-infections (*C. tetani*).
- **Les anaérobies de la flore endogène (flore de Veillon):** germes commensaux des cavités naturelles de l'homme (bouche, vagin, tube digestif,...). Ils sont dominants au sein de la flore digestive, en particulier colique (annexe : tableau 2 et figure 1). Leur rôle est important dans le cadre de l'effet de barrière. Ces germes sont des pathogènes opportunistes lors de la fragilisation des défenses immunitaires de l'hôte (ex : *Bacteroides fragilis*). La composition de cette flore est importante à considérer car de sa connaissance dépend la nature des espèces isolées dans son voisinage.

III. PATHOGENICITE DES ANAEROBIES

1. FACTEURS LIÉS À LA BACTÉRIE

On peut citer :

- L'adhésion (fimbriae et pili)
- La capsule polysaccharidique
- Les enzymes (protéases détruisant les immunoglobulines, collagénases, bêta-lactamases, DNases, neuraminidases, héparinases, ...)
- Les toxines (neurotoxines, toxines nécrosantes, leucotoxine, entérotoxines, ...)

D'autres facteurs peuvent également intervenir dans la pathogénicité :

- La synergie bactérienne : elle joue un rôle important. Un pus anaérobiose contient souvent six à huit micro-organismes, visibles à l'examen direct, mais pas toujours retrouvés en culture ; les aérobies et anaérobies abaissent le potentiel d'oxydoréduction au site infectieux et favorisent le développement des anaérobies.
- La production d'acides : en particulier l'acide succinique, inhiberait l'activité fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles.
- La production de gaz : certaines bactéries anaérobies produisent de grandes quantités de gaz (acides gras volatils) clivant et comprimant les tissus (à l'origine du phénomène de crétitation) et favorisant la diffusion de l'infection.

2. FACTEURS LIÉS À L'HÔTE :

Parmi les facteurs liés à l'hôte, on peut citer

- La déficience immunitaire : est favorable à la survenue d'une infection anaérobiose (diabète, cancers, leucoses).
- L'inhalation du contenu stomacal : crée des lésions œsophagiennes ou bronchiques et permet l'installation de bactéries anaérobies provenant de la flore buccodentaire.
- L'ischémie : favorise la survenue d'infections par abaissement de la pression partielle en oxygène.

L'ensemble de ces facteurs explique la rapidité de l'évolution de certaines gangrènes gazeuses; la quasi-totalité de la masse musculaire d'une cuisse peut être modifiée en quelques dizaines d'heures.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS MIXTES

Les muqueuses et la peau hébergent un grand nombre de bactéries anaérobies. Tout déplacement de ces bactéries opportunistes vers les tissus voisins peut entraîner une infection locale. À partir de ce foyer primitif, ces bactéries se développent et diffusent dans les tissus du voisinage. Il en est de même pour les infections exogènes, les *Clostridium telluriques* pénètrent à l'occasion de blessures et se développent en profitant de circonstances favorables responsables de la destruction tissulaire initiale (traumatisme, accident, extraction dentaire, rupture de l'appendice, chirurgie orale, gynécologique ou abdominale).

Les aéro-anaérobies facultatifs réduisent localement le potentiel d'oxydoréduction et créent les conditions favorables au développement des anaérobies commensaux présents au site de l'infection. Les bactéries peuvent gagner la circulation sanguine puis disséminer dans tout l'organisme. À distance, là où une mauvaise vascularisation crée des conditions d'anaérobiose, des micro-caillots se multiplient dans les capillaires étroits, créant ainsi un ou plusieurs thrombus septiques. Un abcès se forme et des bactéries peuvent alors disséminer par voie hématogène vers d'autres sites. Les complications apparaissent : hémolyse intravasculaire, nécrose tissulaire, choc, coagulation intravasculaire, collapsus cardiovasculaire et éventuellement mort du patient.

4. PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS À CLOSTRIDIUM

4. 1. Infection à *C. perfringens*

C. perfringens ou sa spore, provenant soit du tube digestif ou de l'environnement, introduit dans la plaie, se multiplie en présence de conditions favorables d'anaérobiose, d'ischémie, de pH acide (ex : traumatisme avec souillure de terre dans la majorité des cas, au décours d'une chirurgie abdominale, à partir d'une escarre chez un diabétique). La production d'enzymes (procollagénase, protéase, hyaluronidase, désoxyribonucléase, hémolysine, ...) et de toxines entraîne la destruction

tissulaire et la production de gaz. La toxine alpha est le principal facteur de virulence. C'est une toxine très puissante de type lécithinase qui est nécrosante et hémolytique. Elle est produite par toutes les souches de *C. perfringens* et particulièrement celles responsables de gangrènes gazeuses et de septicémies du post abortum. Dans la gangrène gazeuse, elle est responsable de la nécrose musculaire et dans l'infection du post abortum, elle est responsable de l'hémolyse intravasculaire aigüe.

4. 2. Infection à *C. difficile*

C. difficile est considéré comme un entéropathogène majeur responsable de colites ou de diarrhées post-antibiotiques. La prescription d'antibiotiques pendant plusieurs jours (en particulier, les aminopénicillines, les céphalosporines, les linco-samides, les cyclines et le chloramphénicol), l'utilisation des traitements qui modifient l'écosystème digestif (ralentisseurs de transit, antiacides et laxatifs) et l'usage de méthotrexate, de 5 fluoro-uracile et d'autres anticancéreux, entraînent au sein de la flore digestive, l'émergence et la sélection de *C. difficile* (d'origine endogène ou exogène). Les deux principaux facteurs de virulence impliqués sont les toxines A et B. La toxine A est une entérotoxine qui possède également une activité cytotoxique. La toxine B ou cytotoxine est mille fois plus puissante que la toxine A. Ces toxines inactivent des protéines régulatrices du cytosquelette d'actine entraînant une altération des jonctions intercellulaires. Elles induisent une réaction inflammatoire intense, avec recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria. Les souches non toxinogènes sont considérées comme non virulentes.

4-3 Infection à *C. botulinum*

C. botulinum est une bactérie tellurique, très répandue dans la nature. Les spores existent sur les fruits, les légumes et dans les intestins de divers animaux et poissons. La survie de la spore dans un aliment mal cuit et/ou mal conservé permet la transformation vers la forme végétative et la sécrétion de la toxine. Cette toxine, thermolabile, de nature protéique, est la plus puissante de la nature. Elle agit sur la jonction neuro-musculaire en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau présynaptique. Elle paralyse le muscle et n'affecte que la motricité. Il existe un effet rémanent car la toxine ne peut pas être détruite dans les terminaisons nerveuses, la synapse n'étant plus fonctionnelle. La toxine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique ce qui explique l'absence de signes neurologiques centraux.

IV. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIES ANAEROBIES

La recherche des anaérobies n'est pas systématique. Elle est conditionnée par des arguments cliniques et microbiologiques. Elle ne se pratique ni pour les intoxications ni pour les toxi-infections d'origine exogène. Pour ces infections, le diagnostic est essentiellement clinique.

Les bactéries anaérobies strictes ne peuvent se cultiver qu'en l'absence d'air ambiant ou d'oxygène ce qui va nécessiter des techniques bactériologiques inhabituelles, en l'absence d'oxygène (du prélèvement à l'antibiogramme). Ces contraintes techniques peuvent expliquer leur faible fréquence d'isolement dans de nombreux laboratoires.

1. CIRCONSTANCES DE RECHERCHE DES BACTÉRIES ANAÉROBIES :

Les bactéries anaérobies sont recherchées :

- Dans toutes les hémocultures de façon systématique
- Dans les suppurations profondes, surtout si elles sont accompagnées d'une odeur fétide.
- Dans les prélèvements de tissus nécrotiques et gangrènes.
- Dans les infections proches des muqueuses buccales, anales ou génitales
- Présence de crétitation au site de l'infection
- Dans les cas de morsures d'origine animale.
- Dans les interventions chirurgicales (digestive, gynécologique, orthopédique ou ORL)
- Absence d'amélioration sous un antibiotique inactif sur les anaérobies/aminoacide
- Dans les pus ayant des grains jaunes (suspicion d'*Actinomyces*).
- Pour les patients en réanimation quand il y a des prélèvements bronchiques.
- Quand l'examen direct du produit pathologique est évocateur (morphologie d'anaérobies, polymicrobisme ou échec des cultures en aérobiose malgré la présence de bactéries à l'examen direct).
- Présence de gaz sur les explorations radiologiques

2. PRÉLÈVEMENTS

Les prélèvements à la seringue (purgée d'air) ou à la pipette sont meilleurs que ceux par écouvillon. Ils permettent de prélever le pus au niveau du foyer infecté, en évitant la contamination par les flores du voisinage, la rétention de bactéries dans l'écouvillon et leur exposition à l'oxygène.

Les anaérobies ne doivent pas être recherchés dans les prélèvements provenant de sites normalement colonisés par ces bactéries. La recherche de *C. difficile* dans les selles se fait dans un contexte particulier.

3. TRANSPORT

Le transport du prélèvement au laboratoire doit être rapide. Si l'envoi est différé, il est nécessaire d'utiliser un milieu de transport.

4. ANALYSE BACTÉRIOLOGIQUE

4.1. Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique du pus à anaérobiose est souvent évocateur : quantité importante, odeur fétide, présence de gaz.

4.2. Examen microscopique

L'examen microscopique du frottis après coloration de Gram peut être évocateur : peu de polynucléaires et beaucoup de bactéries, morphologie des bactéries.

4.3. Mise en culture

La culture est, en général, difficile et lente (plusieurs jours). Elle nécessite des milieux de culture désoxygénés avant leur utilisation et des géloses conservées en anaérobiose. Il est recommandé d'ensemencer un milieu liquide (thioglycolate) et un milieu solide sélectif (à base de néomycine) et non sélectif. Elle est réalisée dans des jarres ou des sacs en plastique fermés hermétiquement.

4.4. Identification bactérienne

L'identification s'effectue en deux temps :

- Orientation présomptive : elle utilise des méthodes simples accessibles à tous les laboratoires tels que coloration de Gram, caractères culturaux, recherche d'oxydase et de catalase, croissance en présence d'antibiotiques (kanamycine, colistine, vancomycine) ou d'inhibiteurs (bile, vert brillant), fermentation de sucres, production d'indole et de gélatinase et étude de caractères enzymatiques grâce à une galerie d'identification rapide. Cette orientation présomptive permet la détermination du genre bactérien de la majorité des anaérobies (ce qui est souvent suffisant).
- Identification définitive : l'identification précise de certaines espèces est plus délicate et nécessite des examens complémentaires : chromatographie en phase gazeuse, biologie moléculaire.

4.5. Sensibilité aux antibiotiques

Les infections à anaérobies sont souvent polymicrobiennes. La culture et l'identification des souches est lente et l'antibiogramme tardivement disponible. Pour ces raisons, on doit souvent recourir à une antibiothérapie « de 1ère intention ». Les anaérobies sont caractérisés par une sensibilité spécifique aux nitro-imidazolés (métronidazole) et une résistance naturelle aux aminoglycosides. Leur sensibilité aux antibiotiques est variable en fonction de l'espèce. La plupart des anaérobies sont sensibles au métronidazole, aux bêta-lactamines associées à un inhibiteur de bêta-lactamases, aux carbapénèmes, à la clindamycine et au chloramphénicol (**Annexe : Tableau 3**).

V. ETUDE CLINIQUE DES INFECTIONS A BACTERIES ANAEROBIES

Les anaérobies sont responsables d'un spectre large d'infections (**Annexe : Figure 2**).

1. INFECTIONS À CLOSTRIDIUM

Le genre Clostridium est présent dans la flore tellurique et dans la flore endogène de plusieurs patients.

1.1. Myonécrose ou gangrène gazeuse

La forme la plus classique est due à **C. perfringens** mais elle peut être induite par d'autres anaérobies essentiellement **C. septicum** et **C. oedematiens**. C'est une pathologie rare (0,2 cas/100 000 habitants) qui représente une urgence médico-chirurgicale.

L'incubation est courte de quelques heures faisant suite le plus souvent à un traumatisme. Le patient se plaint d'une douleur vive, d'une fièvre élevée et d'une altération de l'état général. L'examen note une plaie atone, un œdème volumineux, des signes de choc (déshydratation, oligo-anurie, ictere, troubles de coagulation) et des crépitations neigeuses.

L'évolution se fait rapidement vers l'apparition de zones de nécrose, de décollement cutané et d'écoulement fait de sérosités nauséabondes.

Le diagnostic est clinique. Les hémocultures sont positives au mieux dans 20% des cas. Les ponctions de phlyctènes peuvent être contributives.

La radiologie montre la présence d'air dans les tissus.

La biologie cherche le retentissement de l'infection (hémogramme, fonction rénale, transaminases, bilirubines, ionogramme, gazométrie et TP-TCK).

Le traitement est médico-chirurgical associant un débridement large des tissus nécrosés, des mesures de réanimation et une antibiothérapie. Cette dernière doit être active sur les anaérobies et les aérobies les plus fréquents sur le site infecté selon le schéma suivant :

- Membres inférieurs : amoxicilline-a.clavulanique +/- fluoroquinolones **ou** benzylpénicilline + métronidazole
- Abdomen : imipénème +/- aminoside **ou** tazocilline + aminoside

L'oxygénothérapie hyperbare est indiquée pour augmenter le potentiel d'oxydoréduction.

La mortalité est de l'ordre de 20%.

1.2. Infection à *C. difficile*

C'est la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les diarrhées post-antibiotiques (15-25%). Elle est responsable de plus de 95% des colites pseudo-membraneuses, formes graves d'infections de la muqueuse colique.

C. difficile peut être responsable de portage asymptomatique, de diarrhée simple et de colite pseudo-membraneuse. Cette colite est caractérisée par une diarrhée liquidienne, abondante associée à des douleurs abdominales, à des signes de déshydratation extra-cellulaire, à une fièvre et à une hyperleucocytose.

En l'absence de traitement, certaines complications graves sont observées dont le mégacôlon toxique qui peut occasionner une perforation intestinale et un choc septique. Même en présence de traitement, des rechutes sont possibles.

Le diagnostic d'orientation repose sur la colonoscopie par la constatation de plaques jaunâtres qui constituent les pseudo-membranes. L'abdomen sans préparation peut montrer une aérocolie ou un pneumopéritoine.

Le diagnostic repose sur l'isolement d'une souche toxinogène dans les selles ou les biopsies digestives et sur la mise en évidence directe des toxines à partir des selles ou de liquide intestinal prélevé au cours d'examen endoscopique. C'est uniquement l'identification simultanée des toxines qui atteste du rôle pathogène.

- **Recherche de *C. difficile*** : L'écouvillonnage rectal est à éviter. La coloration de Gram d'un frottis de selles peut révéler une flore déséquilibrée composée majoritairement de bacilles à Gram positif sporulés et retrouver des leucocytes témoins d'une réaction inflammatoire colique. La culture s'effectue sur des milieux sélectifs. La réalisation de l'antibiogramme n'a pas d'intérêt en routine car les souches sont habituellement sensibles aux antibiotiques utilisés en thérapeutique (métronidazole ou vancomycine).

- **Détection de toxines dans les selles** : Les tests unitaires permettent de rendre un résultat en moins de 30mn.

Le traitement associe quatre rubriques :

- l'arrêt de l'antibiotique responsable
- la réhydratation avec apport d'électrolytes
- les antibiotiques:
 - Dans les formes simples, le métronidazole (500 mg x 3/j) par voie orale x 10 j
 - Dans les formes récidivantes ou qui ne répondent pas au métronidazole, la vancomycine (250-500 mg x 4/j) per os x 10 jours.
 - Dans les formes très graves ou associées à des vomissements, le métronidazole doit être administré par voie IV et la vancomycine par lavement ou par voie jéjunale ou par voie IV.
- l'apport de probiotiques (*Saccharomyces boulardii*) pour rétablir l'écosystème intestinal.

1.3. Botulisme

C'est une pathologie secondaire à l'ingestion de la toxine botulique préformée dans un aliment mal conservé contaminé par *C. botulinum*.

La toxine agit au niveau de la synapse cholinergique du système nerveux autonome et de la jonction neuromusculaire. Elle bloque de façon spécifique et irréversible la transmission neuromusculaire. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique ce qui explique l'absence de signes neurologiques centraux.

Après ingestion de l'aliment suspect, l'incubation est de 8-12 heures à 2-3 semaines.

La période d'invasion comporte des nausées, des vomissements et une diarrhée.

La phase d'état associe des troubles moteurs à type de paralysie pouvant toucher tous les muscles de l'organisme en dehors du cœur (mydriase, paralysie oculo-motrice, hypotonie musculaire, une dysphagie douloureuse) et le tarissement des différentes sécrétions. Tous ces signes évoluent dans un contexte apyrétique, le patient étant parfaitement conscient.

L'évolution est typiquement favorable. Les formes graves sont associées à une incubation courte, à l'atteinte du diaphragme et aux surinfections.

Le traitement : symptomatique basé sur l'hospitalisation en réanimation, l'assistance respiratoire et la prévention des infections. Le chlorure de guanidine réduirait les manifestations neurologiques.

2. INFECTIONS FRÉQUENTES À ANAÉROBIES

2.1. Dermohypodermite nécrosante et fasciite nécrosante

C'est une infection polymicrobienne des parties molles, qui constitue une urgence médico-chirurgicale.

Plusieurs localisations peuvent être observées. Elles peuvent toucher tous les téguments de l'organisme. En effet, la localisation abdominale est secondaire à une chirurgie biliaire ou digestive, l'atteinte de la tête et du cou est d'origine dentaire, les membres inférieurs sont touchés suite à un traumatisme ou à la prise d'AINS lors d'un érysipèle

Au plan clinique, toutes ces infections sont caractérisées par l'importance des douleurs, la présence de crépitations négeuses, un état de choc discordant avec un état local initialement peu inquiétant.

L'évolution se fait rapidement vers l'apparition de plages de nécrose, de phlyctènes à contenu hémorragique et d'un écoulement nauséabond.

La radiologie montre la présence de gaz dans les tissus.

Le diagnostic microbiologique est difficile basé sur les prélèvements de pus et per-opératoires. Les bactéries responsables sont *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*.

La numération et le reste de la biologie d'orientation cherchent les signes de retentissement.

Le traitement associe :

- un débridement large des tissus nécrosés et parfois des amputations
- une oxygénothérapie hyperbare
- antibiothérapie variable selon le site d'une durée de 15 jours
 - abdomen et membres inférieurs : pipéracilline-tazobactam ou ticarcilline-acide clavulanique
 - tête et cou : amoxicilline-acide clavulanique ou clindamycine (600 mg x 3-4/j)

Le pronostic dépend de la précocité du traitement chirurgical et du terrain. La mortalité est élevée. Les séquelles sont fréquentes nécessitant la chirurgie plastique.

2.2. Gangrène périnéo-scrotale de Fournier

C'est une cellulo-fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes.

L'orifice d'entrée est génito-urinaire ou ano-rectal. De là, l'infection diffuse vers l'abdomen et la racine des cuisses. Elle fait suite à un traumatisme urétral, une tumeur colique, un abcès anal, une fissure ou une fistule. Elle occasionne une ischémie secondaire à une endartérite des artères honteuses.

Au plan clinique : le début est brutal associant des douleurs intenses, un syndrome infectieux et des lésions inflammatoires de la région périnéo-génitale qui s'étendent vers l'abdomen. Rapidement, une défaillance multiviscérale s'installe associée à l'apparition de phlyctènes à contenu hémorragique et de nécrose entraînant un écoulement fétide. La douleur disparaît. La palpation trouve des crépitations neigeuses.

Les bactéries responsables sont les bacilles à Gram négatifs aérobies, ***B. fragilis*** et ***Clostridium sp.*** Elles peuvent être isolées au niveau des hémocultures ou des prélèvements locaux. La radiologie (ASP et TDM) trouve de l'air dans les tissus sous-cutanés pelviens et/ou des organes génitaux externes.

Le traitement associe un emboîtement à plat et un débridement large, une antibiothérapie (imipénème + aminoside ou pipéracilline-tazobactam + aminoside ou céphalosporine de 3 génération + métronidazole +/- aminoside) + mesures de réanimation.

2.3. Syndrome de LEMIERRE

C'est une entité associant une angine ou une rhinopharyngite, une thrombophlébite de la jugulaire interne et une pneumopathie ou un ou plusieurs abcès pulmonaires.

Ce syndrome survient dans les suites d'une angine purulente non traitée. La bactérie diffuse par voie hématogène pour donner les autres lésions à distance.

Au plan clinique, le patient présente une fièvre, des frissons, une douleur de la base du cou et une altération de l'état général. Rapidement, il présente un point de côté thoracique et parfois une hémoptysie. L'examen trouve une induration inflammatoire et douloureuse de la base du cou, un cordon veineux correspondant à la jugulaire thrombosée et des signes de condensation pulmonaire.

L'échodoppler confirme la thrombose veineuse, la radiographie thoracique ou mieux le scanner cherchent les métastases septiques ; les hémocultures peuvent identifier ***Fusobacterium necrophorum***.

Le traitement associe une antibiothérapie par amoxicilline-a.clavulanique +/- aminosides et des anticoagulants pendant 6 semaines. La clindamycine peut être prescrite en cas d'allergie.

L'évolution peut être marquée par la persistance de la thrombose dans 44% des cas après 6 mois du traitement.

3. AUTRES INFECTIONS

3.1. Infections abdomino-péritonéales

Représentées par les péritonites, les appendicites et les abcès sous-phréniques, para-rectaux et du foie. Elles sont polymicrobiennes et mixtes.

Le diagnostic est basé sur la TDM et l'échographie.

Le traitement est médico-chirurgical:

- drainage per-cutané des abcès
- chirurgie
- antibiotiques : métronidazole, amoxicilline-a.clavulanique, imipénème, céftriaxone.

3.2. Infections gynécologiques

Puissent survenir en post-opératoire, après un avortement septique ou une infection cervico-vaginale

Au plan clinique il peut s'agir d'une endométrite du post-partum, d'une cellulite vaginale en post-césarienne ou d'une salpingite aigüe

Le traitement associe : métronidazole + céfotaxime +/- aminosides

3.3. Infections pulmonaires

Elles sont favorisées par les troubles de la conscience et les maladies ORL et neurologiques entraînant la perte du réflexe de déglutition. L'infection atteint les poumons après fausse route, lors des troubles obstructifs de la ventilation et par voie hématogène.

Elles sont représentées essentiellement par les abcès du poumon, la pneumopathie d'inhalation et les pleurésies purulentes.

3.4. Autres

Les plus fréquentes sont les abcès dentaires, les sinusites, les cellulites du cou, l'angine de Vincent (angine ulcéro-nécrosante) et les abcès du cerveau. Ces infections sont en règle polymicrobiennes associant anaérobies, aérobies et anaérobies facultatifs.

4. INFECTIONS À BACTEROIDES

Bacteroidessp en particulier *B.fragilis*, est responsable de la majorité des infections anaérobies d'origine endogène. La particularité de *B. fragilis* est son implication dans les bactériémies. Ces infections, rares (2-3%), se greffent sur un terrain immunodéprimé, à partir d'une porte d'entrée fréquemment digestive. La prise en charge des infections à *Bacteroides* est compliquée par le manque de sensibilité aux antibiotiques. Imipénème et métronidazole constituent les traitements de choix.

La mortalité reste élevée (20%)

ANNEXES

Annexe 1 : Classification schématique des principales bactéries anaérobies strictes

	Flore tellurique exogène	Flore endogène de Veillon
Habitat	Sol Plantes Intestins de mammifères	Commensale des cavités naturelles
Bactériologie	Homogène :Bacilles à Gram positif du genre <i>Clostridium</i>	Variée :Bacilles et cocci à Gram positif et négatif(action synergique de plusieurs espèces aérobies et anaérobies)
Sporulation	+	-
Toxinogénèse	+++	-
Tableaux cliniques	Syndromes d'intoxication spécifiques, gangrène, septicémies	Infections pyogènes et putrides, septicémies

Tableau 2 : Répartition des anaérobies selon le site

	Nombre de bactéries/g ou ml	Rapport anaérobies/aérobies
Bouche		
Salive	$10^8 - 10^9$	1/1
Surface dentaire	$10^{10} - 10^{11}$	1/1
Sillon gingival	$10^{11} - 10^{12}$	1000/1
Tractus gastro-intestinal		
Estomac	$10^2 - 10^5$	1/1
Intestin grêle	$10^2 - 10^4$	1/1
Iléon	$10^4 - 10^7$	1/1
Colon	$10^{11} - 10^{12}$	1000/1
Vagin	$10^8 - 10^9$	3-5/1

Annexe 3 : Profil de sensibilité aux antibiotiques des anaérobies les plus fréquents en pathologie

	CGP	BGP non sporulés	Clostridium spp.	Bacteroides fragilis	Prevotella spp.	Porphyromonas spp.	Fusobacterium spp.
amoxicilline	>95	>95	>95	<5	<50	85-95	90-95
Amx-a. clavulanique	>95	>95	>95	>90	>95	>95	>95
Ticarcilline-a. c	>95	>95	>95	>90	>95	>95	>95
Pipéracilline-tazobactam	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95
Céfotaxime	80-90	80-90	70-80	<50	70-90	90-95	90-95
Imipénème	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95
Chloramphénicol	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95
Clindamycine	70-90	>95	70-80	70-80	>95	>95	90-95
Métronidazole	85-95	80-90	>95	>95	>95	>95	>95

clav : acide clavulanique, CGP : cocci à Gram positif, BGP : bacilles à Gram positif

Annexe 4 :

Figure 1 : Flore anaérobie endogène

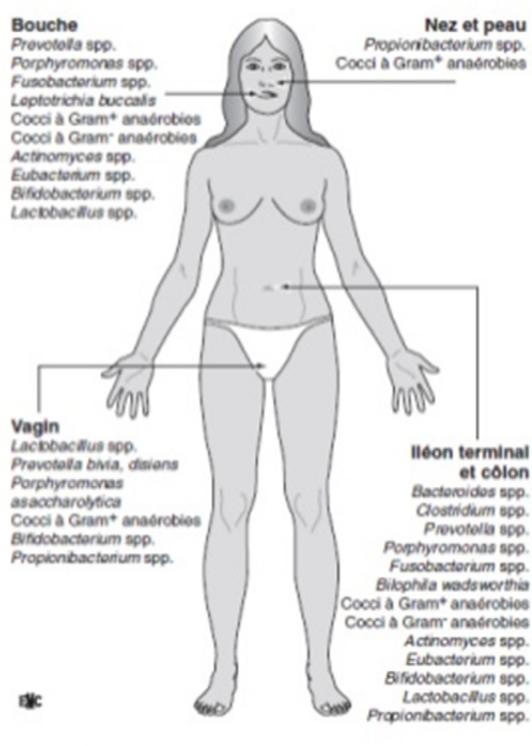
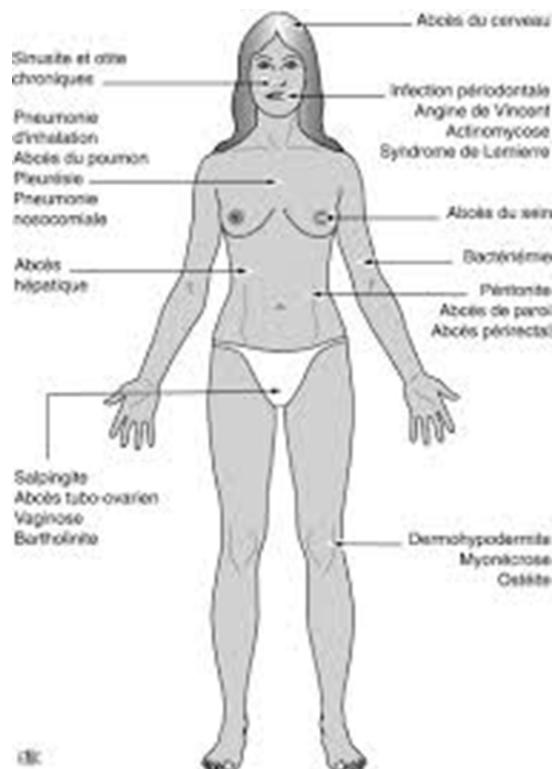


Figure 2 : Infections à anaérobies d'origine endogène



TESTS D'AUTOEVALUATION

1. Citer les 2 meilleures manières pour prélever un pus à la recherche de bactéries anaérobies.

.....
.....
.....

2. Citer 3 facteurs liés à l'hôte prédisposant aux infections à bactéries anaérobies.

.....
.....
.....

3. Citer la famille d'antibiotiques ayant une action spécifique sur les bactéries anaérobies.

.....
.....
.....

1. Prélevements à la seringue (purge d'air) ou à la pipette.
2. Déficience immunitaire, inhalation du contenu stomaçal, ischémie.
3. Imidazoles (metronidazole).

Réponses :

MORSURES ET GRIFFURES ANIMALES

INTRODUCTION :

Ce sont des incidents très fréquents de part le monde.

Leur fréquence est difficile à estimer, car elles ne sont pas toujours suivies d'une consultation. Cependant leur nombre est élevé vu la croissance des vaccinations antirabiques dans les centres adaptés. Elles sont responsables de complications variées. Si les morsures graves conduisent toujours à des soins locaux et généraux, ce sont les plaies minimes qui sont les plus fréquentes et qui passent inaperçues et donc responsables de complications locales ou générales.

Elles peuvent donc être redoutables, car peuvent entraîner le décès surtout par le tétanos ou par la rage.

Devant toute morsure deux risques sont à prévenir : le risque fonctionnel et le risque infectieux.

C'est souvent le médecin généraliste qui est confronté en premier lieu aux accidents de morsures ou de griffures. Sa responsabilité est donc engagée en premier.

PRÉVENTION DU RISQUE FONCTIONNEL :

A- LE TRAITEMENT DES MORSURES GRAVES

par leur siège ou par leur nombre avec avulsions tégumentaires étendues ou profondes est du ressort du chirurgien. Avant de diriger la victime auprès d'un établissement adéquat, il faut :

- Envelopper les zones mordues dans un linge sec et propre, stérile si possible en contrôlant un éventuel saignement par compression plus que par garrot.
- En cas de saignement important, mise en place d'une voie veineuse périphérique de gros calibre et passer des macromolécules.

B- DANS LES AUTRES CAS QUI SONT LES PLUS FRÉQUENTS, IL FAUT :

- Un lavage abondant de toute plaie à l'eau savonneuse (savon vert), suivi d'un rinçage à l'eau pure et enfin une désinfection par un antiseptique : alcool à 60°, povidone iodée (BetadineR)
- Toute plaie délabrante doit bénéficier d'un parage soigneux afin d'éliminer un éventuel corps étranger et exciser les tissus déchiquetés et dévitalisés.
- La plaie ne doit pas être suturée d'emblée, mais secondairement en l'absence de signes locaux au terme de 48 H. Cette règle ne s'applique pas pour le visage pour des raisons esthétiques et lorsque le pronostic fonctionnel est mis en cause, ou lorsqu'il s'agit de plaies larges dans ce dernier cas, des points lâches peuvent être mis en place.
- Pansement sec occlusif non serré qui doit être contrôlé dans les 24 heures.

I- LA RAGE

A) Epidemiologie

C'est une maladie virale qui réalise une **encéphalomyélite constamment mortelle**.

Elle est responsable selon l'OMS de 50000 décès et de 6 à 7 millions de traitements post rabiques par an.

Si elle a presque totalement disparu dans les pays développés, elle demeure un problème de santé publique dans les régions défavorisées en particulier en **Afrique** (23 700 décès/an), en **Asie** (31500 décès/an) et en Amérique latine.

C'est une zoonose qui peut toucher tous les animaux à sang chaud.

Le réservoir du virus est constitué par les mammifères sauvages (renard, loup, chacal...) qui hébergent le virus pendant une longue durée et le transmettent à leurs congénères ce qui entretient le réservoir animal et la rage sauvage. Ils peuvent aussi transmettre le virus à des animaux domestiques de rencontre ce qui favorise la rage urbaine appelée aussi rage des rues. Elle est due à la transmission du virus des animaux domestiques à l'homme.

Le chien est l'animal le plus responsable de cas humains (99 % selon l'OMS). Cependant tous les animaux à sang chaud peuvent transmettre la rage : chat, singe, rat, lapin, ruminants., animaux sauvages.

Transmission à l'homme : par un animal enragé suite à une morsure, griffure ou un simple léchage sur lésions cutanées préexistantes ou sur une muqueuse. Le virus n'est présent dans la salive de l'animal que 10 jours avant sa mort spontanée. Une contamination interhumaine est possible surtout par greffe d'organe (8 cas décrits à la suite de greffes cornéennes).

B) Étude clinique

1- L'incubation :

Elle est totalement silencieuse. Elle est longue, dure en général de 20 à 90 jours avec des extrêmes de 04 jours à plusieurs années.

Elle est raccourcie en cas de morsures profondes ou multiples et si elles siègent à la face (proximité du système nerveux central), au niveau des organes génitaux externes, aux mains ou aux pieds (riches en filets nerveux).

2- La forme la plus typique est la forme spastique :

C'est la plus fréquente et la plus classique. Elle réalise un tableau d'excitation psychomotrice majeure avec hallucinations et convulsions. Une hyperesthésie cutanée et sensorielle explique l'exacerbation des symptômes à la moindre excitation. La soif est vive, mais des contractions paroxystiques du pharynx provoquent un spasme : c'est l'hydrophobie pathognomonique.

Il s'y associe le plus souvent une aérophobie avec exagération des signes et l'apparition de spasmes à l'exposition à un courant d'air (souffler dans le visage du malade)

La salivation est exagérée.

Une fièvre élevée apparaît par la suite et s'associe à des troubles neurovégétatifs avec irrégularités cardiorespiratoires et sueurs abondantes évoluant en quelques jours vers la mort.

3- La forme paralytique : Elle présente comme une paralysie ascendante progressive avec atteinte des membres inférieurs puis troubles sphinctériens et enfin atteinte bulbaire avec paralysie des nerfs crâniens et arrêt cardiorespiratoire.

C) Le diagnostic

La suspicion diagnostique doit toujours être confirmée par un laboratoire spécialisé.

*Au vivant du malade , le diagnostic peut se faire sur :

- . des prélèvements de salive et de LCR,
- . des appositions cornéennes et
- . des biopsies cutanées,

Ils permettent la détection du virus par immunofluorescence directe (réponse en 2 heures) et l'isolement du virus en culture cellulaire de neuroblastome murin (réponse en 24 heures).

*L'autopsie révèle des lésions spécifiques constituées par des corpuscules de Négri (particules virales acidophiles) dans les cellules de la corne d'Ammon, associées à des lésions d'encéphalite non spécifiques.

Les mêmes techniques sont applicables chez l'animal.

D) Attitude thérapeutique après exposition au risque rabique :

Il n'existe pas de traitement établi de la rage déclarée. En cas de contamination, une vaccination débutée dès le contact infectant, fait apparaître une immunité avant que la maladie ne se déclare. La mise en œuvre de ce traitement reposera sur l'appréciation du risque de contamination. Chez tout **sujet mordu** ou en contact avec un animal pouvant être enragé, il faut observer la **conduite suivante** :

1-Traitemen local non spécifique : (voir prévention du risque fonctionnel)

2- Appréciation du risque de contamination : selon

2-1 Animal agresseur :

Le diagnostic clinique de la rage chez l'animal est difficile, mais d'une façon générale, on observe une modification de comportement.

- Si l'animal est vivant, il doit obligatoirement être placé sous surveillance vétérinaire pendant 14 jours avec établissement de 03 certificats vétérinaires à J0, J7 et J14. Si au terme de cette surveillance, la rage ne s'est pas déclarée, sa morsure n'était pas infectante.
- Si l'animal meurt spontanément ou a été abattu après la morsure, sa tête doit être envoyée d'urgence dans un milieu glacé à l'Institut Pasteur où le diagnostic de rage sera infirmé ou confirmé en moins de 24 h.

2- 2 Sièges de la morsure :

Les morsures de la face, du cou, des extrémités, des organes génitaux externes et des muqueuses sont les plus dangereuses en raison de la richesse en filets nerveux. L'interposition de vêtements s'ils n'ont pas été déchirés est en principe protectrice.

3- Traitement spécifique : (voir tableau 1)

3- 1 Traitement vaccinal :

- Schématiquement, 4 types de situations peuvent être envisagés :
 - a- L'animal est inconnu, disparu ou son cadavre détruit : traitement vaccinal complet.
 - b- L'animal est mort, mais son encéphale est intact : envoyer d'urgence sa tête à l'Institut Pasteur. La vaccination entreprise sera interrompue si le diagnostic de rage est infirmé.
 - c- L'animal est vivant et suspect au premier examen : débuter le traitement vaccinal et l'interrompre s'il s'avère sain aux contrôles vétérinaires.
 - d- L'animal est vivant et sain lors du premier examen : observation vétérinaire, pas de traitement. La vaccination sera

débutée si apparaissent chez l'animal des signes de rage.

•Types de vaccins :

Les vaccins préparés sur culture de cerveau animal nécessitant plusieurs injections et responsables de complications locales et générales (encéphalites) sont actuellement délaissés dans les pays riches et restent, faute de moyens, utilisés dans certains pays pauvres pour leur faible coût.

On utilise actuellement en **Tunisie** comme dans les pays développés un vaccin inactivé préparé **sur culture cellulaire** administré en IM au niveau du deltoïde.

•Protocoles de vaccination : 2 protocoles sont actuellement recommandés par l'OMS :

- **Un protocole dit « Zagreb »,** court comportant 2 injections à J0 en 2 sites différents, 1 à J7 et 1 à J 21 . C'est celui utilisé en Tunisie.
- **Un protocole dit « Essen »,** long comportant des injections à J0, J3, J7, J14 et 28.

3-2 Immunoglobulines spécifiques :

Elles peuvent être d'origine humaine (coût élevé) ou d'origine animale. Elles sont indiquées en cas de morsures ou de griffures ayant traversé la peau surtout s'il s'agit de lésions dangereuses et en cas de contamination muqueuse par salive. La moitié est injectée au niveau des lésions et l'autre moitié en IM dans un autre site que le vaccin. La posologie est de 20 U/kg de poids pour la forme humaine et le 40U/Kg de poids pour la forme équine (utilisée en Tunisie).

E) Prophylaxie

La prophylaxie de la rage humaine : comporte 3 mesures préventives principales à associer pour lutter contre cette infection. 3 structures doivent collaborer pour sa réussite : Ministère de l'Intérieur par ses services municipaux, Ministère de l'Agriculture et la direction de soins de santé de base (DSSB). Elle doit associer :

1) Lutte contre la rage animale :

C'est une mesure essentielle. Elle doit obligatoirement associer 2 mesures :

- La vaccination des animaux domestiques : chiens, mais aussi chats
- L'abattage des chiens errants.

2) Déclaration obligatoire des cas humains et animaux aux services concernés afin de réaliser une enquête pointue et des mesures urgentes dans la localité.

La rage est une maladie professionnelle qui concerne toutes les professions mettant en contact avec les animaux susceptibles de contracter la rage

3) Vaccination préventive humaine :

Elle concerne les métiers exposants (vétérinaires, personnels de laboratoires spécialisés, animaliers, gardes chasses...). Elle utilise le même vaccin que pour le traitement, suivant le protocole le plus efficace recommandé par l'OMS : J0, J7 et J28 avec un rappel à un an puis tous les 5 ans si nécessaire.

Tableau 1 : traitement antirabique post exposition (recommandations de l'OMS)

Catégorie	Nature du contact avec un animal présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée ou en cas d'animal ne pouvant être placé en observation	Commentaires
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte	Aucun traitement si une anamnèse fiable est obtenue
II	Peau découverte mordillée. Griffures bénignes ou excoriations sans saignements. Léchage sur peau érodée	Administrer le vaccin immédiatement Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10jours d'observation ou si abattage, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	Morsures ou griffures ayant traversé la peau Contamination des muqueuses par la salive (léchage)	Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabiques. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10jours d'observation ou si abattage, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

II) LES AUTRES INFECTIONS

Le risque infectieux provient de la présence saprophyte de nombreuses variétés de germes pathologiques dans la gueule des animaux. On distingue des germes banals présents chez tous les animaux et des germes spécifiques à chaque espèce. Ces infections multiples peuvent être uniquement locales ou entraîner des atteintes locorégionales ou générales (septicémies – endocardites).

Les plus fréquentes sont :

A) La Pasteurellose :

- * Elle est due à *Pasteurella multocida*, petit bacille à Gram négatif. Le réservoir principal est animal (chat, chien autres mammifères, oiseaux). La contamination humaine fait suite à une morsure ou griffure animale.
- * L'incubation est courte : 3 à 6 heures, toujours inférieure à 24 heures.
La région contaminée devient le siège d'un œdème dur, chaud, rouge et douloureux associé à une lymphangite, des adénopathies satellites et un syndrome infectieux. Au siège de la morsure apparaît un écoulement sérosanglant rarement purulent. En l'absence de traitement, surviennent des arthrites, des phlegmons des gaines voir sur terrains fragilisés des septicémies avec localisations secondaires. Un syndrome algodystrophique touchant l'articulation avoisinante peut survenir après une période de durée variable.
- * Le diagnostic est confirmé par l'isolement du germe dans le prélèvement local voire les hémocultures.
- * Le traitement antibiotique est basé sur l'amoxicilline (50mg/kg/jour), la doxycycline (200mg/jour) ou les fluoroquinolones. La durée du traitement antibiotique est de 07 à 10 jours.

B) La Tularemie :

- Cette infection se rencontre principalement dans les zones boisées de l'hémisphère nord entre 30 et 70 ° de latitude nord.
- * Elle est due à *Francisella tularensis*, transmise surtout par une manipulation d'un cadavre de lièvre ou d'un lièvre tué en incubation de la maladie. La bactérie traverse peau et muqueuses saines.
 - * La forme habituelle est ulcéro-ganglionnaire au membre supérieur : le point de pénétration devient au terme de 4 à 6 jours, rouge, douloureux, parfois chancreiforme avec une adénite à distance épitrochléenne ou axillaire douloureuse, pouvant évoluer vers la suppuration. Le syndrome infectieux est franc. Il existe des formes oculaires, pharyngées et pulmonaires voir septicémiques chez les immunodéprimés.
 - * Le diagnostic est surtout clinique. La sérologie et la mise en évidence des germes ne sont pas de pratique courante.
 - * Le traitement repose sur la doxycycline (200 mg/jour) ou la ciprofloxacine (500 mg x 2/jour) associées à un aminoside pendant 14 jours.

C) La Maladie des Griffes du chat : voir cours rickettsioses, bartonelloses.

D) Le Rouget du porc

- Elle est due à *Erysipelothrix rhusiopathiae*, bacille à Gram positif.
La transmission se fait par blessure par os de mouton ou de porc ou par piqûre par arête de poisson ou de crustacés.
- * L'incubation est de 12 à 48 heures.
 - * Le tableau habituel est cutané : placard de dermohypodermité érysipéloïde très douloureux de couleur aubergine accompagné d'une adénopathie satellite.
 - * Le traitement repose sur l'injection unique en IM d'une dose de 1,2 million de benzathine-pénicilline (Extencilline) ou de doxycycline (200 mg/jour) pendant 05 jours.

E) Le charbon

- C'est une zoonose touchant les herbivores transmissible à l'homme. Elle se voit encore dans les pays pauvres avec défaillance de la surveillance vétérinaire sanitaire.
- * Elle est dû à *Bacillus anthracis*, bacille à Gram positif encapsulé, pouvant sporuler en aérobiose, mais produisant surtout une toxine très puissante mortelle ce qui fait de cette bactérie une arme redoutable dans le bioterrorisme.
 - * La contamination se fait dans 95 % des cas par voie cutanée, faisant suite à la manipulation d'un animal ou de sa dépouille.
 - * Après une incubation de 2 à 3 jours apparaît une escarre noirâtre indolente, vésiculeuse non suppurative reposant sur un bourrelet œdémateux inflammatoire et ferme. On note une lymphangite avec adénite satellite et une fébricule. La guérison spontanée est possible, mais le plus souvent, en l'absence de traitement, l'évolution est fatale dans un tableau de choc toxi-infectieux.
 - * La contamination pulmonaire est à la base de l'action terroriste. Elle se manifeste par un tableau de détresse respiratoire avec cyanose conduisant au décès en l'absence de traitement.
 - * Le diagnostic de la forme cutanée repose sur l'isolement de la bactérie dans le prélèvement cutané alors que dans la forme pulmonaire, il est basé sur la notion d'exposition.
- Les antibiotiques efficaces sont les ciprofloxacine et la doxycycline prescrites en curatif ou en préventif après exposition à une poudre suspecte et ceci pendant 08 semaines.

F) Streptobacillose, Sodoku

- Il s'agit d'infections cutanées causées par 2 bactéries répandues en Amérique et appartenant à la flore oropharyngée de rongeurs sauvages.
Le tableau clinique est celui d'une éruption fébrile.
Le traitement repose sur la pénicilline G.

G) Infections à pyogène et à anaérobies :

- Elles sont dues à l'infection par des bactéries commensales du revêtement cutané et des muqueuses humaines. Strepto-

coque – staphylocoque – anaérobie.

- * Les tableaux cliniques sont variables pouvant aller d'une simple infection superficielle à des dermohypodermites, faciites voir mêmes gangrènes gazeuses.
- Leur diagnostic clinique doit, surtout dans les formes graves, être confirmé par des prélèvements locaux ou des hémocultures.
- * Leur traitement repose sur les antibiotiques actifs sur ces germes : Amoxicilline-acide clavulanique, oxacilline, pénicilline G, métronidazole

H) Prévention de ces infections :

- 1- Le traitement local de la plaie est un élément capital : après nettoyage il faut appliquer des antiseptiques, les antibiotiques par voie locale sont à éviter, car peu efficaces et peuvent sélectionner des germes.
- 2- Antiothérapie prophylactique : Les plaies à risque doivent bénéficier d'emblée d'une antiothérapie préventive.

Ce sont :

- Les plaies délabrantes surtout en cas de corps étranger.
- Les plaies vues tardivement ou incorrectement traitées
- Les plaies sur terrains débilités : pathologie vasculaire, alcoolisme, dénutrition, immunodépression.

Le but de cette antiothérapie est de prévenir une surinfection à Pasteurelle à staphylocoque ou une gangrène gazeuse. Elle est basée sur l'association amoxicilline-acide clavulanique.

CONCLUSION

Les morsures et griffures animales sont des incidents très fréquents. Elles sont responsables de lésions plus ou moins importantes pouvant avoir une répercussion sur le pronostic fonctionnel de l'organe touché. En plus, à cause de la rupture de la barrière cutanée, elles peuvent être à l'origine d'infections variées virales ou bactériennes de gravité variable. Si pour certaines le traitement antibiotique est simple, seule la prévention post blessure est efficace. C'est le cas du tétonos, et surtout de la rage, car une fois installée, elle évolue inévitablement vers le décès.

LES MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES

INTÉRÊT DU SUJET :

Les maladies émergentes peuvent causer des tableaux cliniques sévères avec une mortalité élevée. Notre pays a été le siège de deux épidémies dues au virus West Nil et à plusieurs alertes à la grippe aviaire et au syndrome respiratoire aigu sévère. Plusieurs pays voisins ont décris des cas de ces pathologies nouvelles. Les frontières étant de plus en plus proches et inexistantes à cause des vols aériens, nous avons jugé nécessaire d'inclure ce cours dans la formation du médecin tunisien.

1. INTRODUCTION

Les maladies infectieuses émergentes sont des infections à déclaration obligatoire. Elles constituent un panel de pathologies bactériennes, parasitaires et virales pouvant mettre en péril le système de santé mondial vu la gravité des tableaux cliniques, le nombre élevé de décès, le risque de pandémies et le manque de connaissances thérapeutiques disponibles. Ceci met au premier plan l'intérêt de la prévention et donc de la veille sanitaire qui servira à donner l'alerte en cas d'apparition de cas nouveaux d'une pathologie connue ou nouvelle afin de limiter la contagion et donc la dissémination de l'infection.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES

2.1. DÉFINITION :

Les maladies infectieuses émergentes se définissent comme étant des maladies qui apparaissent ou dont l'incidence augmente en un lieu donné. Quand il s'agit d'une maladie connue qui avait diminué ou disparu et qui réapparaît ou dont l'incidence augmente, on parle de résurgence ou réémergence.

Ces infections incluent l'apparition :

- de nouvelles infections jusque-là inconnues (SRAS.....)
- de nouvelles infections résultant du changement ou de modifications d'agents infectieux déjà connus (grippe...)
- de nouvelles infections qui apparaissent dans de nouvelles zones géographiques ou qui atteignent de nouvelles populations (dengue, syphilis, infection par le virus West Nil...)
- de nouvelles infections qui apparaissent dans des zones où une transformation écologique a été effectuée
- des infections anciennement connues qui réémergent par acquisition de résistance aux molécules anti-infectieuses ou à la suite d'un échec de mesures de santé publique visant à la supprimer (tuberculose résistante...)

2.2. PHASES DE L'ÉMERGENCE :

L'émergence s'effectue en règle générale en 2 étapes : l'introduction de l'agent pathogène (provenant de l'environnement, importé, variant d'un pathogène connu) dans la population humaine et sa dissémination dans une population non immunologiquement préparée. Ce phénomène complexe résulte de l'interaction entre trois facteurs :

- **l'hôte ou personne susceptible d'être infectée** : Cette susceptibilité aux infections peut être du fait de l'âge, de maladies intercurrentes ou de traitements immunsupresseurs..., mais aussi dans ses relations sociales et avec l'environnement
- **l'agent biologique** : l'émergence ou la réémergence peut être le fait de modifications de l'agent infectieux survenant aléatoirement (mutation ou réassortiments de matériel génétique) tel que pour le virus grippal ou en lien avec ses interactions avec l'environnement comme la pression de sélection exercée par l'utilisation des anti-infectieux
- **l'environnement qui peut subir plusieurs modifications** pouvant être incriminées dans l'émergence notamment les modifications de l'écosystème (travaux de déforestation ou d'irrigation, changements climatiques...), l'accroissement de la fréquence et de la vitesse des voyages locaux et régionaux, les perturbations de l'environnement social (guerre, famine...)

3. SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SÉVÈRE (SRAS)

Le SRAS est une infection respiratoire aiguë d'origine virale; elle est apparue en novembre 2002 sous forme épidémique dans certains pays asiatiques (essentiellement Chine et Vietnam) puis s'est étendue à plusieurs pays dans le monde à travers les vols internationaux. Au total, plus de 8000 personnes ont été infectées dans 32 pays avec 774 décès au cours de l'hiver 2002-2003.

3.1. ASPECTS VIROLOGIQUES ET MODES DE TRANSMISSION :

Le virus responsable du SRAS est un nouveau virus (SARS-CoV) appartenant à la famille des coronaviridae ; virus à ARN segmenté connus par la fréquence élevée de leurs mutations génétiques. C'est un virus enveloppé à ARN qui a été transmis à l'homme par des civettes (mammifères carnivores). La transmission interhumaine du SARS-CoV se fait essentiellement par voie respiratoire par l'intermédiaire de gouttelettes de sécrétions respiratoires des personnes infectées. La présence du virus dans les selles fait penser que la transmission par voie oro-fécale est également possible.

3.2. CLINIQUE :

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et peuvent se voir dans d'autres infections virales.

a/L'incubation moyenne est de 6 jours avec des extrêmes de 3 à 10 jours.

b/La phase d'état est caractérisée par un début plus ou moins brutal.

- **Les signes fonctionnels sont :**

La fièvre > 38 °C, les céphalées, un malaise général, des myalgies diffuses

En 24 à 36 heures s'installent une toux sèche et une dyspnée plus ou moins sévère.

D'autres signes cliniques peuvent se voir : frissons, diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, pharyngite, arthralgies, douleurs thoraciques, expectorations, vertiges, douleurs abdominales et rhinorrhée.

- **Les signes physiques sont :**

Râles crépitants aux deux bases, dyspnée, tachycardie, rarement polynévrite, convulsions

3.3. ÉVOLUTION :

Dans 60 à 90 % des cas, les signes cliniques s'atténuent en 3-4 jours. La durée moyenne d'hospitalisation est de 10 jours. La récupération totale est notée dans les 15 jours suivant la sortie.

Chez 10 à 40 % des patients, une aggravation vers le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) est notée vers le 8e-10e jour puis vers le 20e jour. La ventilation mécanique est nécessaire dans 10 à 15 % de ces cas.

La mortalité est de 9,6 % en moyenne. Elle est favorisée par :

- l'âge avancé
- le pays (infrastructure hospitalière)
- présence d'une pathologie sous-jacente : insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, diabète, cirrhose, hépatite B chronique, cancer
- sexe masculin
- hyperleucocytose, pics élevés de CPK et LDH, hyponatrémie

3.4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

3.4.1. Diagnostic d'orientation :

a/Examens biologiques : non spécifiques

Anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie

Cytolyse hépatique

Élévation des CPK et des LDH

Hypoxie, diminution de la saturation en O₂

b/Examens radiologiques :

- radiographie pulmonaire : infiltrats ou opacités alvéolaires prédominant aux bases, uni ou bilatéraux, uni ou multifocaux pouvant donner au maximum un aspect de SDRA
- scanner thoracique : objective des signes plus précoces à type d'opacités alvéolaires périphériques juxtapleurales

3.4.2. Diagnostic de certitude :

Le diagnostic repose sur des méthodes de diagnostic direct et indirect. Le diagnostic direct se fait essentiellement par mise en évidence du génome viral par RT-PCR dans le sang (durant les 1ers jours de l'infection), des produits d'aspirations naso-pharyngées (ARN présent jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes) et dans les selles (jusqu'à 3 semaines après infection). Un isolement viral sur cellules simiennes peut être également réalisé, mais nécessite un laboratoire à haut niveau de sécurité. Le virus étant peu cytopathogène, sa présence est confirmée par IF sur cellules. Le diagnostic indirect repose sur la mise en évidence des anticorps de type IgM et IgG par technique immunoenzymatique ou par IF; ces anticorps apparaissent vers le 10ème jour de l'infection, mais le diagnostic n'est fiable que vers le 21ème jour après l'apparition de la maladie.

3.5. TRAITEMENT :

a/traitement curatif :

- Hospitalisation avec isolement strict afin de rompre la chaîne de transmission
- Repos au lit, hydratation, oxygénation
- L'association ribavirine/corticoïdes est bénéfique sur les formes graves et la mortalité
- Antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne

b/mesures générales autour d'un cas :

- Transport médicalisé
- Protection individuelle par masque, lunettes, gants et surblouse pour le personnel soignant
- Hospitalisation dans un service de maladies infectieuses
- Isolement strict dans une chambre à pression négative de préférence
- Assurer les prélèvements virologiques nécessaires pour confirmer le cas
- Déclarer le cas aux structures sanitaires spécialisées
- Interdire les visites et les sorties de chambre
- Garder tout le matériel médical dans la chambre, tout comme les affaires du patient avec une désinfection régulière
- Aérer la chambre plusieurs fois par jour
- Informer les sujets contacts des symptômes et leur donner des masques qu'ils devront mettre si des signes apparaissent. Une quarantaine de 10 jours est alors obligatoire.

4. LA GRIPPE AVIAIRE

La grippe aviaire, aussi connue sous le nom de peste aviaire, désigne une maladie virale proche de la grippe secondaire à l'infection par un virus grippal qui infecte les oiseaux sauvages ou domestiques. Cette affection est transmissible entre volatiles et plus rarement à des mammifères (dont le porc qui est à la fois réceptif aux virus grippaux aviaires et humains), mais elle est habituellement difficilement transmissible à l'Homme. Certaines espèces d'oiseaux, et en particulier certains canards sont souvent porteurs asymptomatiques.

4.1. ASPECTS VIROLOGIQUES ET MODES DE TRANSMISSION :

Le virus responsable de la grippe aviaire est un virus Influenzae de type A. La plupart des virus aviaires sont avirulents, cependant certaines souches hyperpathogènes (H5 et H7) induisent des épidémies sévères chez les volailles avec un taux de léthalité pouvant atteindre 100 % et une mort précoce dans les 48 heures suivant le début de la maladie.

La grippe aviaire est une maladie animale. La transmission, entre les oiseaux, des virus responsables est directe par voie respiratoire ou indirecte par des aérosols contaminés par les déjections.

Ces virus grippaux aviaires se caractérisent généralement par une haute spécificité d'espèce. Cependant, dans quelques cas répertoriés par l'Organisation mondiale de la santé, ces virus ont pu franchir la barrière d'espèce et se transmettre à l'homme par le biais des sécrétions respiratoires des animaux infectés, leurs déjections ou les plumes et les poussières souillées. Seules les personnes qui ont des contacts étroits, prolongés et répétés avec des animaux malades sont exposées à une contamination par le virus aviaire A (H5N1).

La maladie n'est pas transmissible d'homme à homme (pas de contamination interhumaine); en effet, le virus n'est pas bien adapté actuellement à l'homme. Toutefois, un risque préoccupant existe qui est celui de la transformation du virus aviaire (par des réassortiments avec le virus humain) en une forme hautement infectieuse pour l'homme qui se propage facilement d'un sujet à l'autre. Une telle transformation pourrait constituer le point de départ d'une flambée mondiale (une pandémie). Une pandémie peut se déclencher quand trois conditions sont remplies : émergence d'un nouveau sous-type de virus grippal; infection de l'homme par ce virus virulent provoquant une pathologie grave et propagation interhumaine aisée et durable.

Dans le cas du virus H5N1, les deux premières conditions sont remplies : il s'agit d'un nouveau virus pour l'homme (les virus H5N1 n'ont jamais circulé largement chez l'homme) et d'un virus virulent qui a entraîné des tableaux sévères avec une haute mortalité. Personne ne disposera d'une immunité en cas d'émergence d'un virus H5N1 humanisé.

4.2. SIGNES CLINIQUES :

La grippe aviaire donne un tableau similaire à une grippe humaine. Certaines différences sont à souligner. La période d'incubation est plus longue de 7 jours en moyenne avec des extrêmes de 3 à 17 jours. La maladie est plus agressive avec une altération rapide, une plus grande fréquence des formes malignes parmi les sujets jeunes et une haute mortalité (59 %). On suspectera le diagnostic devant des signes respiratoires fébriles après un contact intime avec les volailles ou les oiseaux migrateurs ou un retour de pays où sévit l'infection.

Le tableau clinique est très variable allant des formes asymptomatiques à la défaillance multiviscérale en passant par les tableaux respiratoires modérés, le SDRA dû à une pneumonie virale ou bactérienne, la myocardite et l'encéphalite.

4.3. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE :

Comme pour la grippe « classique », le diagnostic est essentiellement direct. Il repose principalement sur la recherche du virus ou de son génome dans les prélèvements respiratoires. Deux techniques peuvent être utilisées, mais nécessitent un laboratoire spécialisé avec un niveau de biosécurité de type 3 :

- l'isolement viral sur cellules sensibles ou sur œuf de poule embryonné avec confirmation de l'effet cytopathogène (ECP) par immunofluorescence (IF)

- la détection du génome viral par RT-PCR utilisant des amores spécifiques du virus H5N1

Le diagnostic indirect par détection des anticorps spécifiques est important surtout pour les investigations épidémiologiques. Cette détection se fait par technique de séroneutralisation qui est la plus sensible et la plus spécifique dans ce cas.

4.4. TRAITEMENT

- Mesures générales autour du cas similaire à celles prises pour le SRAS

- Traitement symptomatique : antipyrrétiques (paracétamol), réhydratation, oxygénation

- Traitement antiviral : **Inhibiteurs de neuraminidase : à prescrire dans les 48 heures**

– Oseltamivir (Tamiflu*) par voie orale, chez les patients > 12 ans

75 mg x 2/j x 5 j dans les formes bénignes

150 mg x 2/j x 7-10 j dans les formes sévères

– Zanamivir (Relenza*) par voie inhalée chez les patients > 11 ans : 10 mg x 2/j x 5 j

- Antibiothérapie en cas de surinfection broncho-pulmonaire : amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine ou lévo-floxacine.

5. INFECTION PAR LE VIRUS WEST NILE

Cette infection est due à un **arbovirus** appartenant à la famille des Flaviviridae, genre Flavivirus. Ce virus, découvert pour la 1^{re} fois en Ouganda en 1937, sévit à l'état endémique essentiellement en Afrique subsaharienne, dans certains pays d'Asie et au Moyen-Orient. Durant les deux dernières décades, plusieurs épidémies ont été décrites dans des pays jusque-là indemnes tels que l'Afrique du Nord, l'Europe et plus récemment le continent américain. En Tunisie, deux pics épidémiques ont été observés en 1997 et 2003, ils ont touché essentiellement les régions du sahel. L'élosion de ces épidémies a été secondaire à :

- la situation géographique de la Tunisie qui se trouve sur le trajet du flux migratoire des oiseaux

- la présence du vecteur viral

- la présence de facteurs climatiques (température élevée et pluies abondantes) ayant favorisé la pullulation des moustiques

5.1. ASPECTS VIROLOGIQUES ET CYCLE DE TRANSMISSION :

Le virus West Nil (VWN) est un virus enveloppé donc fragile de forme sphérique constitué d'un génome à ARN entouré d'une capsid icosaédrique et d'une enveloppe virale dérivant de membrane du réticulum endoplasmique de la cellule hôte. Son cycle de transmission est complexe (Figure 1); il fait intervenir principalement :

- les **oiseaux** qui jouent le **rôle de réservoir** du virus, ces hôtes naturels peuvent être infectés sans présenter aucun signe clinique,

- les **moustiques** de type culex qui sont les **vecteurs** et dont le rôle est primordial dans la réplication et la dissémination virale et,

- les **hôtes accidentels** qui sont l'**homme** ou les équidés

La transmission du VWN se fait donc essentiellement par piqûre de moustiques infectés; toutefois, d'autres modes de transmission, interhumaine, peuvent être possibles, notamment parentérale, après transplantation d'organe ou encore placentaire.

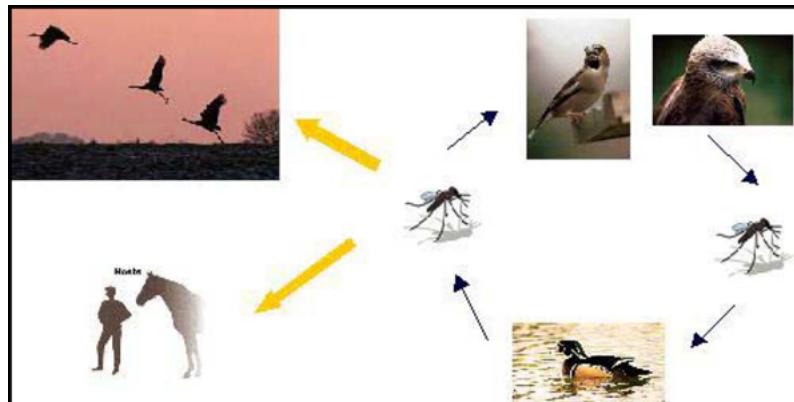


Figure 1 : Cycle de transmission du virus West Nil

5.2. CLINIQUE :

La période d'incubation après l'inoculation est de 2 à 14 jours. Uniquement 20 à 40 % des patients infectés développeront des symptômes. Moins de 1 % développeront une infection sévère. Différents symptômes peuvent se suivre chez un même patient.

a/formes bénignes : les plus fréquentes

Les patients présentent un syndrome pseudo-grippal associant fièvre > 38 °C, céphalées, malaise, myalgies, fatigue, éruption cutanée, adénopathies, vomissements et diarrhée.

b/formes sévères neuro-méningées : <1 %

- **méningite à liquide clair** : les patients présentent une fièvre, des signes d'irritation méningée associant céphalées, photophobie, raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski. Les patients s'améliorent spontanément et guérissent sans séquelles dans 75 % des cas.
- **méningo-encéphalite** : le virus touche avec préférence le cervelet, la substance noire et les ganglions de la base (le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus et le noyau sous-thalamique). Les patients se présentent avec différents niveaux de troubles de la conscience, désorientation et des signes de localisation (dysarthrie, convulsions, ataxie, mouvements anormaux, trémulations, syndrome extrapyramidal). Uniquement 25 % des patients guérissent sans séquelles.
- **paralysie flasque aiguë** : le virus atteint la corne spinale antérieure. Les patients présentent en quelques heures une paralysie flasque aiguë asymétrique d'un ou de plusieurs membres pouvant faire évoquer une poliomylérite ou un syndrome de Guillain et Barré. Une phase prodromique pseudo-grippale survient inconstamment 1 à 2 semaines avant les paralysies. Les troubles sensitifs et sphinctériens sont inconstants. Une atrophie musculaire survient pendant la phase tardive. La récupération sans séquelles survient dans 30 % des cas.

c/autres signes : Hépatite, pancréatite, myocardite, orchite, uvéite, choriorétinite

5.3. ÉVOLUTION :

La guérison spontanée sans séquelles se fait en quelques jours sauf pour les formes sévères. Les paralysies ne disparaissent que dans 30 % des cas, parfois tardivement au bout de quelques mois. Les encéphalites guérissent sans séquelles dans 25 % des cas au bout de quelques jours à quelques mois.

5.4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

5.4.1. Diagnostic d'orientation :

- a/ **Ponction lombaire** : le LCR est clair, la pleiocytose est lymphocytaire, initialement elle peut être mixte, la protéinorachie est modérément élevée, la glycorachie est normale
- b/ **IRM** : généralement normale en dehors des encéphalites où elle montre des lésions de la substance blanche hémisphérique, du thalamus, de la substance noire, du cervelet et des cornes spinales antérieures à type d'hypersignal T2.
- c/ **EMG-VCN** : diminution de la vitesse de conduction du motoneurone et du potentiel d'action musculaire.

5.4.2. Diagnostic au laboratoire :

Le diagnostic est essentiellement indirect reposant sur la mise en évidence des anticorps spécifiques au niveau du sérum ou du LCR. Ces anticorps apparaissent environ 12 jours après l'infection, les IgM, témoins d'une infection récente, restent généralement détectables pendant 2 à 4 mois et les IgG durant toute la vie. En cas d'atteinte neurologique, les anticorps sont détectables précocement au niveau du LCR dès les 1^{ers} jours des signes neurologiques. Le diagnostic direct peut être également réalisé, il est fait surtout en cours d'épidémies pour la caractérisation génétique de la souche épidémiogène ou chez les sujets immunodéprimés. Il repose sur la recherche du génome viral par RT-PCR ou par l'isolement viral sur cellules. Ce virus étant hautement infectieux, sa manipulation doit être faite dans un laboratoire à haut niveau de sécurité.

5.5. TRAITEMENT :

- **Mesures générales** autour des cas similaires à celles prises pour le SARS en dehors des mesures d'isolement et de la quarantaine
- **Traitements curatifs** : aucun traitement étiologique n'est disponible à ce jour.

Il faut hospitaliser le patient et démarrer un traitement symptomatique (réhydratation, antipyrétiques, antalgiques, oxygénéation)

6. LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES

S'il est difficile de se prémunir de l'émergence d'une pathologie infectieuse que l'on ne connaît pas, la compréhension de l'émergence ou de la réémergence des pathologies infectieuses basées sur l'expérience des dernières décennies doit permettre d'orienter les mesures nécessaires pour y faire face au mieux. Il convient donc en tout premier lieu de disposer d'un système de surveillance efficace dont l'objectif principal est d'identifier la source, le mode de transmission et les facteurs de risque, et l'évolutivité potentielle du problème afin de proposer à l'autorité sanitaire des mesures de prévention et de contrôle scientifiquement argumentées. Cette surveillance est gérée par un réseau sentinelle constitué par des cliniciens, des épidémiologistes et des biologistes sous la tutelle du ministère de la Santé publique. Ce réseau a pour rôle de détecter les cas suspects, de faire les prélèvements adéquats et les envoyer au laboratoire pour identifier l'agent responsable. En plus de l'homme, cette surveillance doit cibler également les espèces animales pouvant être incriminées en tant que réservoir ou vecteur viral afin de détecter précocement la source de l'infection et de l'éliminer; cette stratégie reste la mesure de prévention la plus efficace. Dans le cas de l'infection par le VWN par exemple, il est important de coupler la surveillance virologique des cas humains de méningo-encéphalite à celle entomologique pour la recherche du virus chez les vecteurs (moustiques) et animale (espèces aviaire et équine) afin de détecter à temps le réservoir viral potentiel et d'éventuels autres hôtes accidentels du virus. Cette surveillance, si elle est efficace, permet de prévenir une éventuelle épidémie en agissant sur le vecteur viral (stratégie de lutte contre les moustiques).

INFECTIONS À HERPES VIRUS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire la physiopathologie de l'infection par le HSV
- 2- Identifier les manifestations de la primo-infection herpétique.
- 3- Décrire les différents modes de transmission du VZV
- 4- Traiter une poussée d'herpès cutanéo-muqueux
- 5- Préciser les complications de l'infection herpétique
- 6- Diagnostiquer et traiter un zona dans ses différentes localisations
- 7- Diagnostiquer et de traiter une varicelle selon ses formes cliniques
- 8- Connaître les complications d'une varicelle
- 9- Décrire les différents signes cliniques de l'infection à CMV
- 10- Énumérer les modes de transmission du CMV
- 11- décrire les manifestations cliniques de l'infection par l'EBV

Connaissance préalables requises

E.PILLY 2004, 19 ° édition

1- INTRODUCTION

Les infections par les virus herpès sont fréquentes et posent un problème de santé publique. Huit virus différents de la famille des Herpesviridae sont responsables de différents types d'infections chez l'homme. Certains d'entre eux engendrent des formes sévères chez l'immunodéprimé. Ces virus ont en commun une structure identique et sont capables d'induire des infections latentes et de se réactiver.

2- VIROLOGIE (CF. COURS DE VIROLOGIE)

3- INFECTIONS PAR LES HERPES VIRUS SIMPLEX :

Ils sont de 2 types, HSV1 et HSV2. Ils ont un neurotropisme commun à l'origine d'infections graves mettant en jeu le pronostic vital, à savoir les méningo-encéphalites herpétiques.

3-1 ÉPIDÉMIOLOGIE

Classiquement, HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps. HSV2 est responsable de l'herpès génital, infection sexuellement transmise (IST) et de l'herpès du nouveau-né contaminé au passage de la filière génitale. Cette distinction n'est pas absolue, car on peut isoler HSV1 de lésions génitales et HSV2 de lésions labiales.

La survenue de la primo-infection à HSV1 est précoce au cours des premières années de la vie (80 % des enfants de plus de 5 ans ont des anticorps). Quant à l'infection à HSV2, la contamination est plus tardive, dans les premières décennies de la vie sexuelle. Sa prévalence est plus élevée pour certaines populations à risque (antécédents d'IST, prostitution, infection à VIH, sexe féminin). Dans la population générale, 60 à 80 % des herpès génitaux restent imputables à HSV2. L'herpès génital est la première cause d'ulcération génitale. L'HSV2 est aussi un facteur de risque du cancer du col utérin.

3-2 PHYSIOPATHOLOGIE :

Le HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéo-muqueux avec un sujet excrétant le virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique. Cette transmission est favorisée par les altérations du revêtement épithélial.

3-2-1 Primo-infection herpétique :

Le virus pénètre par une brèche cutanéo-muqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales. Puis, il disparaît et se localise dans le ganglion nerveux correspondant (ganglion de gasser pour HSV1, ganglion sacré pour HSV2) où il reste à l'état latent. La durée de l'excration virale est en moyenne de 8 jours, mais elle peut atteindre 20 jours. La primo-infection génitale survient en moyenne une semaine après le contact infectant et elle est souvent asymptomatique.

3-2-2 Récurrence herpétique :

À tout moment, sous l'influence de plusieurs facteurs (stress, soleil, traumatisme, les règles, chirurgie, rapports sexuels, infection bactérienne...), l'état de latence peut être rompu et le virus recolonise, par voie axonale, le territoire où avait eu lieu la primo-infection. Il y provoque des lésions plus limitées, mais volontiers récidivantes. La durée de l'excration virale est de 2 à 4 jours en cas de récurrence. La fréquence des récurrences dépend de la qualité des défenses immunitaires et elle est plus élevée en cas d'herpès génital à HSV2 qu'à HSV1.

3-2-3 Transmission mère-enfant :

L'herpès néonatal est dû à HSV2 dans environ 2/3 des cas. Il est grave avec un risque de mortalité et de séquelles neuro-sensorielles élevés chez le nouveau-né à terme.

Le nouveau-né se contamine de 3 façons :

- in utero, par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo-infection ou plus rarement par voie transmembranaire.
- à l'accouchement, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales infectées. Ce risque augmente en cas de rupture prématurée des membranes et en cas de primo-infection maternelle 1 mois précédent l'accouchement.
- lors de la période postnatale.

3- 3 DIAGNOSTIC CLINIQUE :

3-3-1 Infection à HSV1 :

3-3-1-1 Primo-infection herpétique :

Les formes inapparentes sont les plus fréquentes.

a/Gingivo-stomatite herpétique aiguë :

Elle est due à HSV1, survient le plus souvent à l'âge de 1 an.

Après une incubation de 3 à 6 jours, elle se caractérise par une dysphagie avec des ulcérasions polycliques couvertes d'un enduit blanchâtre atteignant les muqueuses jugales, gingivales, amygdaliennes et pouvant déborder sur les lèvres et le menton. Elle s'accompagne d'une fièvre élevée, d'adénopathies sous angulo-maxillaires. La guérison spontanée est de règle en 10 à 15 jours.

b/Kératite herpétique :

Il s'agit d'une kérato-conjonctivite unilatérale aiguë, avec des vésicules sur les paupières œdématisées. La kératite est souvent superficielle associée à une adénopathie prétragienne. Le plus souvent la kératite herpétique est une récurrence, parfois c'est la manifestation d'une primo-infection. Le risque de retentissement à long terme sur la vision est possible.

c/Encéphalite herpétique :

Elle est due à HSV1 dans 95 % des cas ou à HSV2 dans 5 % des cas. Elle réalise chez l'adulte jeune une encéphalite aiguë nécrosante et hémorragique affectant de manière bilatérale et asymétrique les lobes temporaux. C'est une urgence thérapeutique. L'évolution spontanée est gravissime : 80 % de mortalité et des séquelles graves chez les survivants.

d/Autres manifestations :

- Panaris herpétique : aspect vésiculeux, le plus souvent au niveau de l'index de la main.
- Angine herpétique isolée ou associée à une stomatite.
- rhinite aiguë se manifeste par une obstruction nasale, des vésicules périnariaires et des adénopathies cervicales.

3-3-2 Infection à HSV2 :

3-3-2-1 Primo-infection génitale :

elle est surtout due à HSV2, mais la responsabilité de HSV1 est en augmentation.

L'incubation est de 2 à 7 jours. Elle se traduit par une vulvo-vaginite aiguë douloureuse chez la femme. Les vésicules sur fond érythémateux s'ulcèrent rapidement aboutissant à des ulcérasions douloureuses à contours polycliques recouvertes d'un exsudat crémeux s'étendant vers l'anus. Chez l'homme, elle se localise sur le gland et le corps du pénis. Par contre, elle est plus intense, localisée sur la vulve, le périnée, les fesses, le col de l'utérus et le vagin. Les signes associés sont : fièvre, adénopathies inguinales sensibles, la dysurie et la rétention d'urine en cas d'atteinte urétrale, la constipation et névralgie en cas de radiculo-myélite sacrée. La cicatrisation spontanée des lésions peut prendre 2 à 3 semaines. Les patients sont exposés au risque de récurrence.

3-3-2-2 Herpes anal et péri-anal :

Une atteinte anale isolée ou une ano-rectite érosive aiguë sont possibles dans les 2 sexes. Il se traduit par de la fièvre, des malaises, des frissons associées à des douleurs anales et des ténesmes.

A l'examen, présence de vésicules et/ou des ulcérations cryptiques confluentes périanales, associées à un écoulement anal et des adénopathies inguinales. La guérison se fait en 1 à 3 semaines.

3-3-2-3 Herpes néonatal :

C'est une infection grave chez le nouveau-né, due principalement à HSV2. Les facteurs favorisants la contamination du nouveau-né sont : prématurité, rupture prolongée des membranes >6 h, blessure du scalp, importantes lésions cervico-vaginales.

L'infection néonatale se présente sous 3 formes cliniques :

- Forme disséminée : c'est une défaillance multiviscérale avec une hépatite nécrosante, une hémorragie cutanéo-muqueuse diffuse, une pneumopathie interstitielle grave, une encéphalite et une éruption vésiculeuse et nécrotique diffuse. La mortalité est élevée à 80 %.
- Forme localisée : méningo-encéphalite survenue tardivement vers la 3ème semaine de vie.
- Forme oculo-cutanée : elle associe une kérato-conjonctivite sévère associée à une éruption vésiculo-érosive.

3-3-3 Herpès récurrent :

Au moins 80 % de la population adulte héberge l'HSV à l'état latent et seuls 20 % présentent des réurrences favorisées par de nombreux facteurs. Des prodromes à type de sensation de cuisson, de prurit, de picotement précédent l'apparition de vésicules groupées en bouquet. Elles se rompent laissant une érosion couverte d'une croûte qui tombe en quelques jours. Les signes associés sont minimes (fibracule, petites adénopathies). La guérison spontanée se fait en 1 à 2 semaines. Le siège de l'herpès récurrent est déterminé par celui de la primo-infection. Les réurrences diminuent avec l'âge.

3-3-4 Herpès chez les sujets immunodéprimés :

Les atteintes cutanéo-muqueuses peuvent être diffuses avec ulcérations digestives notamment œsophagiennes et/ou périanales, et s'associer à une pneumopathie interstitielle, une hépatite... les localisations les plus fréquentes sont périanales, génitales et orofaciales. Il s'agit souvent d'ulcérations larges douloureuses, d'extension progressive, sans tendance à la cicatrisation spontanée.

3-4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Le diagnostic est essentiellement direct par la recherche d'antigènes de particules virales ou de son génome par PCR au niveau des sites de multiplication virale (Cf cours virologie).

3-5 TRAITEMENT :

Les antiviraux anti-herpès ont apporté un progrès dans le traitement des formes graves de l'herpès, mais ceux-ci n'empêchent pas l'infection latente et la survenue de réurrences.

3-5-1 Les anti-viraux :

3-5-1-1 Aciclovir (Zovirax®) : c'est un agent actif sur HSV1 et HSV2. Il pénètre dans la cellule sous une forme inactive, puis il subit des phosphorylations par une enzyme virale, la thymidine kinase virale, pour devenir actif.

3-5-1-2 Valaciclovir (Zélitrex®) : c'est une prodrogue de l'aciclovir. Il a l'avantage d'avoir une meilleure absorption orale.

3-5-1-3 Foscarnet (Foscavir®) : il est utilisé en cas de résistance à l'aciclovir.

3-5-2 Les indications :

3-5-2-1 Traitement curatif :

a/Gingivostomatite aiguë :

Elle nécessite une réhydratation par voie orale, bains de bouche avec aspirine et eau bicarbonatée, ainsi que des aliments semi liquides. Le traitement antiviral par aciclovir (200 mg X5/j ou 5 mg/kg x3/j) ou pendant 7 à 10 jours peut être prescrit en cas de gène importante lors de l'alimentation avec le risque de déshydratation. Rarement, l'hospitalisation pour réhydratation par voie IV est nécessaire.

b/Herpès génital :

- en cas de primo-infection : Aciclovir per os (200 mg x 5 fois/j pour 10 jour) ou Valaciclovir per os (500 mg x 2 fois/j pour 10 jours).
- en cas de récurrence : Aciclovir ou valaciclovir pour une durée de 5 jours

c/Méningo-encéphalite herpétique : c'est une urgence thérapeutique.

Aciclovir : 10 à 15 mg/kg toutes les 8 h pendant 21 jours.

d/Herpès néonatal : le traitement par aciclovir parentéral chez le nouveau-né est proposé devant :

- Formes neurologiques ou disséminées : aciclovir 60mg/kg/j pour 21 jours.
- Formes focalisées : aciclovir pour 14 jours.

e/Herpès de la femme enceinte :

- en cas de primo-infection 1 mois avant l'accouchement : Aciclovir per os 200 mg x 5 fois/j jusqu'à l'accouchement
- si avant le derniers mois : aciclovir per os 200 mg x 5 fois/j pour 10 jours.
- la césarienne est indiquée en cas de lésions génitales.

3-5-2-2 Traitement préventif : il peut être proposé en cas de plus de 6 récurrences par an d'herpès génital ou cutanéo-muqueux : Aciclovir 400 mg x2/ j ou valaciclovir 500 mg/j pendant 6 à 12 mois.

4- LES INFECTIONS PAR LE VIRUS DE LA VARICELLE-ZONA :

Le virus VZV est responsable de la varicelle et du zona. Sa grande contagiosité explique que 90 % des cas de varicelle surviennent chez l'enfant entre 1 an et 14 ans.

4-1 PHYSIOPATHOLOGIE :

La varicelle est la primo-infection par le VZV. Le contage est direct par les gouttelettes de salive, plus rarement par les lésions cutanéo-muqueuses. La contagiosité débute 2 à 3 jours avant le début de la maladie et persiste jusqu'à la disparition des croutes. Après pénétration par la muqueuse des voies aériennes supérieures, le virus se multiplie dans les ganglions lymphatiques régionaux et le système réticulo-endothélial. Il atteint la peau et les muqueuses, provoquant des lésions cliniques. Puis il gagne les ganglions sensitifs, où il persiste à l'état latent. Le zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV, favorisée par l'âge ou l'immunodépression (infection par le VIH, hémopathie maligne, traitement immunosupresseur). Au moment de la réactivation, le VZV présent dans les ganglions sensitifs, migre jusqu'à la peau à travers les fibres sensitives. Il produit une éruption localisée radiculaire caractéristique.

4-2 CLINIQUE :

4-2-1 Varicelle :

4-2-1-1 Forme typique :

L'incubation inapparente est de 14 jours en moyenne.

La phase d'état est caractérisée par une éruption localisée sur la face, le cuir chevelu et le thorax, évoluant par plusieurs phases successives, de macules rosées puis de papules, très prurigineuses avec apparition en 24 h d'une vésicule transparente, entourée d'un fin liseré érythémateux. Elles se dessèchent en 48 h, le contenu vésiculaire se trouble. Une croûte brunâtre apparaît au 4ème jour et tombe au 10ème jour. Il existe fréquemment un énanthème au niveau de la bouche avec de petites lésions érosives. La fièvre est modérée (38 °C) et une micro-polyadénopathies cervicales sont souvent associés. La guérison est spontanée en 10 à 15 jours.

4-2-1-2 Forme cliniques :

a/Complications :

- surinfections cutanées sont fréquentes.
- Complications neurologiques : ataxie cérébelleuse, convulsions et plus rarement encéphalite, polyradiculonévrite, myélite.
- purpura thrombopénique.
- pneumopathie interstitielle, en particulier au cours de la grossesse.

b/Formes de l'immunodéprimé : ce sont des formes graves marquées par un état infectieux sévère, une éruption nécrotico-hémorragique et des localisations viscérales (surtout pulmonaires, hépatique, neurologiques et CIVD).

c/Varicelle néonatale :

elle survient lorsque la mère contracte la varicelle peu avant l'accouchement. Elle est grave avec une mortalité de 30 %.

4-2-2 Zona :

4-2-2-1 Zona thoracique :

Il est marqué par une phase de prodromes faite de brûlures, prurit sur le terrain atteint. L'éruption est unilatérale en hémiceinture, le long d'une racine nerveuse avec des éléments érythémateux rose vif puis recouverts de vésicules recouverts

de vésicules groupées en bouquet. Elle se troublent puis forment des croûtes tombant au 10ème jour. L'éruption est dou-loureuse, avec paresthésies et troubles objectifs de la sensibilité. L'état général est conservé et une adénopathie satellite souvent retrouvée. Évolution favorable en 2 à 3 semaines.

4-2-2-2 Zona ophtalmique : il expose au risque d'atteinte ophtalmique mettant en jeu le pronostic visuel.

4-2-2-3 Complications :

a/Douleurs post-zostériennes : sont les principales complications neurologiques, surtout chez le sujet âgé et lors des localisations céphaliques. Ce sont des douleurs persistantes au-delà de la cicatrisation ou au-delà d'un mois après la survenu de zona. Elles disparaissent habituellement dans un délai de 6 mois, mais peuvent être définitives.

b/Autres : paralysies oculomotrices (zona ophtalmique), myélite, encéphalite.

4-3 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (cf. COURS DE VIROLOGIE) :

Le diagnostic de la varicelle et du zona est clinique.

4-4 TRAITEMENT :

4-4-1 Varicelle :

4-4-1-1 Traitement symptomatique :

- paracétamol ou ibuprofène utilisés pour la fièvre. L'aspirine est contre-indiquée.
- les anti-histaminiques sédatifs : hydroxyzine, dexchlorphéniramine sont indiqués.
- Bains et douches quotidiens, à éviter les produits anti-septiques.

4-4-1-2 Traitement antiviral :

Il est réservé aux formes graves (surtout chez l'adulte), aux formes de l'immunodéprimé et chez la femme enceinte. Aciclovir en IV : 10mg/kg toutes les 8 h pendant 10 jours.

4-4-1-3 Traitement préventif :

- éviction scolaire jusqu'à disparition des croutes.
- Vaccination par le vaccin vivant atténué, chez les enfants exposés aux risques des formes graves de la maladie

4-4-2 Zona :

4-4-2-1 Traitement symptomatique :

- douches et bains quotidiens et soins locaux
- traitement antalgique par du paracétamol-codéine ou paracétamol-dextropropoxifène.

4-4-2-2 Traitement antiviral : son but est de réduire la fréquence et l'intensité des algies post-zostériennes.

- a/ **Zona ophtalmique** : l'antiviral doit être administré précocément avant la 72 h de la phase éruptive. Aciclovir oral (800 mg x5/j pendant 7 jours) ou valaciclovir (1g x3/j pendant 7 jours) chez l'immunocompétent.
- b/ **Autres localisations** : le traitement est indiqué chez le sujet âgé de plus de 50 ans et si le traitement peut être entrepris dans les 72 h après l'éruption.
- c/ **Chez l'immunodéprimé** : tout zona sur ce terrain doit être traité par aciclovir IV (10mg/kg toutes les 8 h pendant 7-10 jours).

5- LES INFECTIONS PAR LE CYTOMEGALOVIRUS :

Elles sont quasiment toujours inapparentes. Cependant, elles peuvent revêtir des formes graves chez les sujets immuno-déprimés. La transmission est exclusivement interhumaine, l'homme est le seul réservoir de virus. Le virus se transmet par la voie respiratoire, la salive, les urines, le lait et parfois sexuelle. Les transfusions massives de sang frais (circulation extra-corporelle) et les greffes peuvent être un mode de contamination. La transmission materno-fœtale par voie hématogène ou par contact avec les sécrétions cervico-vaginales est possible.

5-2 PHYSIOPATHOLOGIE :

Lors de la primo-infection, le virus dissémine par voie hématogène et atteint les organes cibles. La multiplication virale s'effectue dans les cellules cibles (épithéliales, endothéliales et fibroblastiques) et il reste à l'état quiescent chez le sujet immuno-compétent. En présence d'un état d'immunodépression, les réactivations virales sont symptomatiques et peuvent être graves.

5-3 CLINIQUE :

5-3-1 chez le sujet immunocompétent : la primo-infection est le plus souvent asymptomatique et elle peut revêtir plusieurs aspects cliniques :

- la fièvre isolée de l'adulte jeune : la fièvre est en plateau entre 38 ° et 40 °C, avec ou sans frissons, se prolonge pendant 2 à 3 semaines.
- les signes associés sont : asthénie, pharyngite, toux sèche, splénomégalie, hépatomégalie et des adénopathies cervicales. Rarement, on peut rencontrer une myocardite, un syndrome de Guillain barré, une colite ulcéreuse, une péricardite, une pneumopathie interstitielle et une méningite.
- les examens biologiques : syndrome mononucléosique avec neutropénie et thrombopénie. Une augmentation modérée des transaminases est habituelle et une hyper-gammaglobulinémie est observée.

5-3-2 chez le sujet immunodéprimé :

Les infections viscérales à CMV surviennent lors d'une immunodépression de type cellulaire.

- chez les greffés d'organes : c'est l'infection opportuniste la plus fréquente (30 à 50 %) et la plus grave. Elle est à l'origine de : pneumopathie interstitielle, leucocytose et thrombopénie, de glomérulopathie. Son diagnostic doit être précoce afin de démarrer un traitement spécifique urgent.
- au cours de l'infection par le VIH : l'infection à CMV est indicatrice du SIDA lorsque le taux de CD4 < 50/mm³. Les rétinites représentent la localisation la plus fréquente suivis de l'atteinte digestive (colite, cholangeite), plus rarement de pneumopathie interstitielle et d'atteinte neurologique.

5-4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (cf. COURS DE VIROLOGIE) :

5-5 TRAITEMENT :

Il n'y a pas de traitement curatif de l'infection chez le sujet immunocompétent. Le traitement antiviral est indiqué chez le sujet immunodéprimé.

La prévention repose sur l'utilisation d'un greffon de donneur CMV séronégatif chez un receveur CMV séronégatif en cas de transplantation. En post-greffe, un traitement prophylactique par les antiviraux est indiqué. L'utilisation de sang déleucocyté est recommandée chez les sujets négatifs vis-à-vis du CMV.

6- LES INFECTIONS PAR LE VIRUS D'EPSTEIN BARR (EBV) :

6-1 EPIDÉMIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE :

L'EBV est un virus ubiquitaire, infecte la grande majorité de la population générale. Il est à l'origine d'une primo-infection symptomatique (mononucléose infectieuse (MNI)) et elle confère une immunité solide. Contrairement aux autres virus du groupe herpès, il n'y a pas de récurrence symptomatique chez les sujets sains. Le virus intervient comme co-facteurs dans les tumeurs de Burkitt et la genèse de certains cancers du nasopharynx. La transmission est essentiellement salivaire, « maladie du baiser » et exceptionnellement sanguine.

Après pénétration au niveau de l'oropharynx, l'EBV infecte les lymphocytes B et s'y multiplie. Il les détruit libérant de nouveaux virions, ce qui explique la richesse de la salive en virions. Chez le sujet immunocompétent, il s'établit un équilibre entre le virus et les défenses immunitaires éliminant les cellules infectées. Le virus reste à l'état latent dans les lymphocytes B. L'EBV est réactivé périodiquement avec une excrétion des virions dans la salive. Chez le sujet immunodéprimé, cette réactivation est quantitativement amplifiée avec une prolifération lymphocytaire B maligne même après des années de persistance virale.

6-2 CLINIQUE :

6-2-1 Forme type : MNI

Elle débute par une asthénie profonde, une fièvre modérée à 38 ° C. puis apparaît, une angine souvent erythémato-pulsatrice bilatérale avec un œdème de la luette, un purpura pétéchial du voile du palais, une voix nasonnée et un œdème palpébral.

A l'examen : adénopathies cervicales, occipitales parfois diffuses à tous les aires ganglionnaires avec une splénomégalie dans 50 % des cas. Il existe un exanthème morbilliforme spontané à tronc, de la racine des membres dans 5-10 % des cas. Cette éruption peut être déclenchée par la prise d'aminopénicilline. Il ne s'agit pas d'une allergie vraie aux betalactamines. L'évolution se fait vers la guérison spontanée en 3 à 4 semaines, mais avec une phase de convalescence qui peut être prolongée.

6-2-2 Autres formes cliniques :

6-2-2-1 Formes symptomatiques :

- l'angine peut être pseudo-membraneuse.
- une hépatite biologique parfois icterique est fréquente.
- Une atteinte hématologique est fréquente : anémie hémolytique à coombs positif, purpura thrombopénique, cryoglobulinémie.

6-2-2-2 Formes compliquées :

- atteinte neurologique : encéphalite, polyradiculonévrite, syndrome cérébelleux, méningite lymphocytaire, paralysie faciale
- Myocardite, pleurésie
- rupture de rate est rare.
- chez l'immunodéprimé, une infection par l'EBV est souvent associée à une lymphoprolifération chez les transplantés et les sujets infectés par le VIH.

6-3 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE (cf. COURS DE VIROLOGIE) :

- MNI test : rapide et simple, met en évidence des Ig M
- Réaction de Paul-Bunnell-Davidson
- recherche d'anticorps spécifiques : Ig M anti-VCA associées à l'absence d'anti-EBNA permet d'affirmer la primo-infection.

6-4 TRAITEMENT :

Il est essentiellement symptomatique. La corticothérapie (1mg/kg/j pendant 10jours) en cas de gène respiratoire ou d'anémie hémolytique.

7- LES INFECTIONS PAR LE HHV-6 :

C'est une infection ubiquitaire, acquise le plus souvent avant l'âge de 4 ans. Il se manifeste par l'exanthème subit du nourrisson (6ème maladie). Après une incubation de 5 à 15 jours, une fièvre à 40 °C survient, puis elle disparaît au 5ème jour et apparaît une éruption maculopapuleuse sur le cou, le tronc et les cuisses et elle disparaît spontanément. On peut noter une pharyngite, des adénopathies cervicales.

Le diagnostic se fait par la sérologie. Il n'y a pas de traitement curatif, ni préventif.

8- LES INFECTIONS PAR LE HHV-7 :

C'est un virus lymphotrope, pourrait être responsable d'exanthème subit.

9- LES INFECTIONS PAR LE HHV-8 :

Ce virus a été identifié dans des lésions de Kaposi au cours de l'infection par le VIH.

LA TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une tuberculose extrapulmonaire
- 2- Énumérer les formes les plus fréquentes de tuberculose extrapulmonaire
- 3- Reconnaître une tuberculose ganglionnaire
- 4- Indiquer les examens complémentaires nécessaires pour le diagnostic d'une tuberculose ganglionnaire
- 5- Diagnostiquer une tuberculose péritonéale
- 6- Diagnostiquer une tuberculose uro-génitale
- 7- Diagnostiquer une tuberculose ostéo-articulaire
- 8- Prescrire le traitement antituberculeux adapté à la forme diagnostiquée

I- INTRODUCTION

La tuberculose extrapulmonaire (TBCEP) est de plus en plus fréquente depuis 2003, elle est dominée par la tuberculose ganglionnaire qui représente actuellement 25 % des tuberculoses, toutes formes confondues. Le diagnostic est parfois difficile, basé sur l'isolement du Mycobacterium (Bk) sur un prélèvement de pus ou tissulaire et/ou l'identification du granulome épithélioïde et giganto-cellulaire associé à une nécrose caséuse sur l'histologie d'un fragment biopsique++. Le traitement est difficile, non consensuel, associant le traitement médical antituberculeux et parfois un traitement chirurgical (drainage ou excision).

II- DÉFINITION

La tuberculose extra pulmonaire est définie par la présence d'une tuberculose maladie qui touche un ou plusieurs organes en dehors du parenchyme pulmonaire.

La tuberculose extra pulmonaire peut être isolée ou associée à l'atteinte du poumon.

L'atteinte pleurale est considérée comme une atteinte extrapulmonaire faisant partie de la maladie. Le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire doit être établi sur la base de prélèvements directs par ponction ou biopsie soumis à un examen microbiologique (examen direct par la coloration de Ziehl Neelsen ou à l'auramine; culture; éventuellement PCR pour la recherche de complexes de mycobactéries) et à un examen histologique. La culture est un élément essentiel pour l'orientation de la thérapie et l'antibiogramme, compte tenu du développement croissant des résistances aux antituberculeux sur le plan mondial.

Dans tous les cas, il faut souligner l'importance de l'histologie pour le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire (granulome épithélioïde et gigantocellulaire associé à la nécrose caséuse)

Cas confirmé : Culture positive pour *M. tuberculosis* complex ou expectoration positive et confirmation par PCR et/ou une histologie typique.

Cas probable (en l'absence de confirmation bactériologique) : Clinique compatible avec une tuberculose et présence d'autres indices (radiologiques, présence de mycobactéries dans l'expectoration ou PCR positive).

III- ÉPIDÉMIOLOGIE

La tuberculose est endémique en Tunisie avec une prévalence de 28/100. 000 habitants. En 2011, nous avons recensé presque 3000 cas de tuberculose dont 52 % de formes extrapulmonaires, parmi lesquels ~ 50 % étaient des formes ganglionnaires.

Les formes osseuses, neurologiques, urogénitales et des séreuses sont les formes les plus fréquentes après la ganglionnaire.

IV- CARACTÉRISTIQUES MICROBIOLOGIQUES

La charge bactérienne est variable, typiquement basse.
Les bactéries responsables ne sont pas des bactéries extra-cellulaires, à multiplication rapide.
Ce sont plutôt des bactéries à multiplication intracellulaire, lente++.
La diffusion des antibiotiques est parfois difficile au niveau du site infecté comme au niveau neuro-méningé ou ganglionnaire.

V- PHYSIOPATHOLOGIE

Une tuberculose primaire contractée des années auparavant peut se réactiver à l'âge avancé. Une réactivation est également possible à la suite d'une immunosuppression favorisée par certains traitements médicamenteux (thérapie immuno-modulatrice comme les antiTNFa, les stéroïdes), d'une immunodéficience acquise (HIV/SIDA) ou encore dans le cadre de certaines affections chroniques (silicose, diabète, insuffisance rénale, tumeurs malignes, alcoolisme, dénutrition). La réactivation peut se faire au niveau de n'importe quel organe et parfois au niveau de plusieurs organes à la fois.

VI- LYMPHADÉNITE TUBERCULEUSE OU TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE

VI-1- GÉNÉRALITÉS :

La manifestation extrapulmonaire la plus commune (jusqu'à 50 % des tuberculoses extrapulmonaires) est la lymphadénite tuberculeuse.

VI-2- CLINIQUE :

Elle se traduit par l'apparition d'adénopathies isolées ou multiples, superficielles et/ou profondes.

VI-2-1 : adénites superficielles :

Les localisations cervicales sont les plus fréquentes. Les patients présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires dont la taille augmente lentement.

Les adénopathies sont souvent volumineuses et diffuses. Elles sont initialement fermes, sans signes inflammatoires locaux, mobiles par rapport aux deux plans superficiel et profond. En évoluant, elles peuvent se liquéfier, devenir inflammatoires, pouvant fistuliser à la peau.

Quand elle est ouverte, l'adénite laisse sourdre un pus épais jaune blanc qui est le caséum. Parfois une cicatrice rétractile (écrouelles) témoigne d'adénite ancienne.

Une adénopathie superficielle tuberculeuse peut être révélée par :

- **une douleur localisée** (adénopathie inflammatoire) ou une gêne fonctionnelle liée à la compression d'un tissu ou organe de voisinage ou une structure vasculaire ou nerveuse;
- **la découverte de l'adénopathie par le malade lui-même** lors de la toilette ou d'un auto-examen;

Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. En effet, les signes d'imprégnation tuberculeuse (fièvre, anorexie, amaigrissement) manquent fréquemment dans les formes superficielles isolées.

VI-2-2- adénites profondes :

Dans les formes profondes, il s'agit fréquemment d'un tableau de fièvre prolongée associée parfois à une altération de l'état général.

Elles sont fréquemment révélées par des signes généraux qui constituent **les signes d'imprégnation tuberculeuse** :

- **des sueurs nocturnes** abondantes en dehors de toute prise d'antipyrétiques.
- **une fièvre** pouvant s'accompagner ou non de sueurs et d'un amaigrissement significatif (> 10 % du poids du corps),
- **une altération de l'état général**.

Une atteinte des ganglions médiastinaux et rétro-péritonéaux est classique, toutes les chaînes profondes pouvant être touchées.

L'atteinte ganglionnaire peut être isolée ou associée à une atteinte des organes hémato-poïétiques ou à une miliaire.

V-3- DIAGNOSTIC

V-3-1- diagnostic de confirmation ou de certitude

Le diagnostic est basé sur

- l'isolement du Mycobacterium sur le caséum ou sur le ganglion (BAAR et après culture)
- et/ou sur l'anatomopathologie pratiquée sur le tissu ganglionnaire suite à une ponction à l'aiguille fine (cytoponction) ou de préférence une biopsie.

V-3-2- diagnostic d'orientation :

La radiologie peut faire suspecter le diagnostic

- l'échographie montre des adénopathies hétérogènes à centre hypoéchogène
- la tomodensitométrie identifie des adénopathies à centre nécrotique

Les examens radiologiques servent aussi à rechercher les localisations associées

L'IDR à la tuberculine peut être fortement positive, phlycténulaire ou même négative

VII- TUBERCULOSE DES SÉREUSES

VII-1- TUBERCULOSE PLEURALE

La tuberculose pleurale, en général due à l'extension directe d'un infiltrat pulmonaire, plus rarement hématogène, est normalement unilatérale. Elle est satellite d'une primo-infection (jeunes adultes++) ou de l'extension locale d'une réactivation tuberculeuse pulmonaire.

L'évolution est le plus souvent insidieuse. Elle est révélée par un syndrome pleurétique (toux, douleur pleurale).

Diagnostic :

Le diagnostic est suspecté sur plusieurs éléments :

- Opacité pleurale à la radiographie de thorax
- IDR fortement positive (sauf en cas d'immunodépression)

- Ponction pleurale : liquide clair, jaune citrin, exsudatif, lymphocytaire (500 à 2500 éléments, 90 % de lymphocytes)

Le diagnostic de confirmation est bactériologique et/ou anatomopathologique. Il est difficile et repose le plus souvent sur l'examen de biopsies pleurales ou la recherche de *Mycobacterium* dans le liquide pleural ou par l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée.

La recherche de BK est habituellement négative à l'examen direct du liquide pleural et positive dans < 50 % des cas en culture. En effet, les liquides lors des sérites tuberculeuses sont pauvres en bacilles (on dit qu'ils sont **pauci-bacillaires**).

La biopsie pleurale est pratiquée lors d'un geste de thoracoscopie ou d'un drainage-biopsie, elle sera envoyée pour un examen histologique et la culture.

Complication : en dehors de tout traitement, l'évolution se fait vers la fibrose pleurale donnant l'aspect en « os de seiche ».

VII-2- PÉRICARDITE TUBERCULEUSE

Clinique : Elle est d'évolution subaiguë. Le patient présente une fièvre, des douleurs thoraciques, une dyspnée, parfois une symptomatologie de tamponnade. Les signes d'imprégnation tuberculeuse sont inconstants.

L'examen note un frottement péricardique dans 50 % des cas. Des œdèmes des membres inférieurs, une hépatomégalie douloureuse, un reflux hépato-jugulaire sont observés en cas de tamponnade.

Diagnostic :

- Anomalies ECG diffuses, concordant dans toutes les dérivations, dans 90 % des cas
- Radiographie du thorax : élargissement de la silhouette cardiaque
- Échographie cardiaque : elle montre un épanchement péricardique d'abondance variable; elle étudie les signes de compression sur le ventricule droit et les cavités cardiaques.
- Culture du liquide péricardique : positive dans 50 % des cas

Le diagnostic de confirmation est obtenu sur l'isolement du BK sur le liquide de ponction et/ou l'identification du granulome épithéloïde sur la biopsie péricardique.

Complication :

En l'absence de traitement adapté, elle évolue pour son propre compte pour donner une tamponnade ou une péricardite chronique constrictive.

VII-3- PÉRITONITE TUBERCULEUSE

Elle se manifeste par une ascite exsudative, traînante associée à une altération de l'état général ou une péritonite d'allure primitive.

Le patient consulte pour une augmentation du volume abdominal associée à des troubles du transit, parfois des douleurs abdominales, une asthénie, une fièvre vespéro-nocturne, une anorexie et un amaigrissement.

L'examen note une augmentation du périmètre abdominal et une matité des flancs en faveur d'une ascite d'abondance variable.

Le diagnostic de présomption :

- La ponction d'ascite ramène un liquide séro-fibrineux épais, exsudatif et lymphocytaire.
- L'examen cœlioscopique de la cavité péritonéale permet de voir les granulations tuberculeuses localisées sur le péritone et les organes intra abdominaux.
- L'échographie abdominale et le scanner abdominal étudient l'abondance de l'ascite, si elle est libre ou cloisonnée et recherchent d'autres localisations.
- Le marqueur tumoral CA125 est élevé à des titres comparables à ceux observés lors des tumeurs ovariennes.

Le diagnostic de confirmation est basé sur l'isolement du BK au niveau du liquide d'ascite et/ou l'identification du granulome épithéloïde sur la biopsie péritonéale.

Dans la tuberculose péritonéale il faut chercher une localisation du tube digestif associée et une autre atteinte séreuse par la radiographie thoracique et l'échographie cardiaque.

VIII- TUBERCULOSE GÉNITO-URINAIRE

La tuberculose génito-urinaire peut être génitale, urinaire ou associée. Elle s'accompagne d'une leucocyturie aseptique à l'examen cytobactériologique des urines ou d'une hématurie asymptomatique.

VIII-1- TUBERCULOSE RÉNALE

Elle est fréquente, mais souvent asymptomatique. Les plaintes se limitent à une dysurie et à des douleurs des flancs.

Elle est à évoquer et à rechercher devant une leucocyturie aseptique ou une cystite trainante.

La radiologie a un grand apport dans le diagnostic en mettant en évidence des lésions caractéristiques. Il est classique de dire que « le BK creuse le parenchyme rénal et sténose la voie excrétrice ».

1- Échographie : moins performante que l'UIV, elle peut montrer des aspects évocateurs

- La dilatation d'une partie seulement des cavités par sténose localisée, le plus souvent avec débris.
- La dilatation des cavités calicielles sans bassinet visible.
- Le rein peut être d'aspect strictement normal avec bonne différenciation corticomédullaire. Cet aspect associé à celui d'un rein muet à l'UIV est pathognomonique de TUG et correspond à une infiltration diffuse du parenchyme.

2- UIV : c'est l'examen de référence

- Caverne tuberculeuse : image d'addition en dehors de la ligne de Hodson
- Sténose des voies excrétrices, unique ou multiple, des calices jusqu'à l'uretère lui donnant l'aspect en « collier de perles »
- Image de convergence, due à l'attraction du parenchyme du côté de la sténose : pathognomonique de la tuberculose
- Petite vessie

3- Uroscanner : étudie mieux la fonction du rein et les petites images corticales

- Les calcifications parenchymateuses.
- Les cavernes tuberculeuses et les hydro calices.
- Les encoches corticales.
- Les hypodensités parenchymateuses en rapport avec la nécrose caséuse.

Le diagnostic de confirmation passe par l'isolement du BK au niveau des urines. Le prélèvement se fait 3 jours de suite, sur la totalité de la miction du matin (80 à 90 % de positivité en culture).

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'hydronéphrose, la dissémination génitale, la néphrite interstitielle granulomateuse et la rétraction vésicale.

VIII-2- TUBERCULOSE GÉNITALE :

Elle est souvent satellite d'une atteinte rénale chez l'homme ou par voie hématogène chez la femme.

Elle se manifeste chez l'homme par une prostatite, une épididymite ou une masse scrotale. Chez la femme, elle est révélée par des troubles menstruels et des douleurs abdomino-pelviennes. Elle peut s'associer à une atteinte péritonéale.

Diagnostic :

Chez l'homme, elle est suspectée sur la présence de calcifications au niveau de l'épididyme ou de la prostate.

Chez la femme, elle est confirmée par la culture du BK sur les menstruations ou sur les frottis cervicaux. La biopsie de l'endomètre est nécessaire pour l'étude histologique et la recherche du BK.

En l'absence de traitement, l'**évolution** se fait vers la stérilité; circonstance fréquente de découverte de la tuberculose uro-génitale.

IX- TUBERCULOSE OSSEUSE

La tuberculose osseuse s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne vertébrale thoracique. L'os est touché par contiguïté ou suite à une dissémination hématogène ou lymphatique. Deux formes sont décrites. La tuberculose rachidienne ou mal de Pott et la tuberculose osseuse périphérique.

IX-1- MAL DE POTT

C'est le nom donné aux spondylodiscites tuberculeuses.

Elle est caractérisée par l'atteinte du bord antérieur de la vertèbre avec survenue d'**angulation et de gibbosité**. L'atteinte de l'arc postérieur est très évocatrice de la tuberculose.

Clinique :

Il y a une extension de l'infection aux parties molles para vertébrales sous la forme d'abcès des muscles psoas et carré des lombes. Une tuméfaction abdominale ou du dos est fréquemment le motif de consultation. L'étage le plus touché est dorsal, ceci dit, tous les étages peuvent être touchés et parfois une atteinte multi-étagée est observée.

L'infection se propage vers les parties molles et les espaces péri-médullaires générant des troubles neurologiques d'installation progressive. La compression médullaire est possible associant : un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel et un syndrome sous lésionnel.

Diagnostic :

- Radiographie osseuse : normale au début, elle montre des déformations, un pincement de l'interligne articulaire ou un fuseau para-vertébral.
- IRM rachidienne : montre l'image classique «en miroir», la destruction osseuse, la présence d'épidurite ou d'abcès péri-vertébraux et la myélite.
- Ponction-biopsie vertébrale sous scanner : doit emporter plusieurs carottes qui seront adressés en anatomopathologie et en bactériologie. La mise en évidence du granulome à l'histologie et/ou la culture positive dans 50 % des cas, confirment le diagnostic.

Complications :

- Déformations rachidiennes sévères
- Tassemements vertébraux
- Syringomyélie
- Paraplégie ou tétraplégie selon l'étage touché

IX-2- TUBERCULOSE OSTÉO-ARTICULAIRE PÉRIPHÉRIQUE

Physiopathologie : à partir des épiphyses des os longs, l'infection se propage lentement vers l'articulation puis vers la région péri articulaire avec la formation d'abcès froids traînantes, fistulisés à la peau. Ensuite l'articulation est détruite. Les hanches et les genoux sont les articulations le plus souvent touchées.

Clinique : douleur articulaire, impotence fonctionnelle, déformation articulaire, absence de rougeur et de chaleur. Ceci a entraîné leur appellation d'abcès froids.

Diagnostic :

- Radiographie standard : au début, elle est normale. Secondairement, elle montre des géodes sans signes de reconstructions, des destructions osseuses et articulaires, un pincement de l'interligne, un épaississement des parties molles périarticulaires.
- TDM et IRM osseuse : elles montrent des géodes, des destructions articulaires, les abcès périarticulaires et la diffusion aux parties molles adjacentes.
- La ponction articulaire : retire un liquide souvent trouble, mais non purulent, les leucocytes sont de l'ordre de 15.000/mm³ de type lymphocytaire. La recherche du BK dans le liquide articulaire doit être faite systématiquement. L'examen direct n'est pas contributif.
- La biopsie synoviale et/ou osseuse est nécessaire aussi bien pour l'histologie que pour la culture du BK.

Complications : symphyse osseuse, destruction et déformations articulaires définitives

X- TRAITEMENT :

Le traitement est médical associé ou non à la chirurgie de drainage.

X-1- LE TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX :

Principes :

Quadrithérapie usuelle, quotidienne (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide) pendant 2 mois puis une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant au moins 7 mois pour cumuler au moins 9 mois de traitement.

La streptomycine n'a pas de place dans le traitement des formes extrapulmonaires.

Posologies :

- Isoniazide : 3-5 mg/kg/j
- Rifampicine : 10 mg/kg/j
- Ethambutol : 15-20 mg/kg/j
- Pyrazinamide : 25-30 mg/kg/j

La durée :

- dans les séreuses est de 9 mois à 1 an
- dans le mal de Pott est de 12 à 18 mois
- dans l'ostéo-articulaire périphérique : 6 à 9 mois
- dans l'uro-génitale : au moins 9 mois

La corticothérapie :

Prednisone 0,5 mg/kg/j pendant 4 semaines pour la péricardite afin d'éviter la constriction.

Dexaméthasone 0,4 mg/kg/j pendant 4 semaines pour la spondylodiscite associée à une épидurite.

La diminution des doses doit être lente pour éviter l'insuffisance surrénalienne.

Traitements chirurgicaux :

Drainage d'abcès froid, Péricardectomie ou péricardotomie dans la forme constrictive, Correction des déformations articulaires après guérison clinico-radiologique.

FONGEMIES ET MYCOSES INVASIVES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire la physiopathologie de l'infection par le candida
- 2- Identifier les manifestations cliniques des fongémies.
- 3- Décrire les différents facteurs de risque des fongémies
- 4- Traiter une fongémie
- 5- Décrire les manifestations cliniques de la cryptococcose
- 6- Connaitre les protocoles thérapeutiques de la neurocryptococcose
- 7- Connaître les principaux signes cliniques des aspergilloses invasives.
- 8- Connaître les facteurs de risque d'une aspergillose invasive, les sources environnementales de contamination aspergillaire et savoir indiquer les mesures préventives.
- 9- Connaître les principes du traitement des aspergilloses invasives.

Niveau prérequis :

- 1- Cours de parasitologie

I- INTRODUCTION

Les mycoses systémiques sont des infections opportunistes, favorisées par un état d'immunodépression le plus souvent acquis, iatrogène ou due au VIH, ou plus rarement congénitale. Ces infections fongiques invasives représentent un groupe hétérogène d'infections par les agents en cause (*Candida sp*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus sp*, autres champignons angio-invasifs : *Fusarium sp*, Zygomycètes...)

II- CANDIDOSES SYSTÉMIQUES

La candidose systémique ou candidémie est définie par l'identification de levures du genre *Candida* au niveau d'au moins une hémoculture. La fongémie est plus large et englobe tous les champignons. Elles surviennent préférentiellement chez les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs, porteurs d'un cathéter vasculaire. Elles sont en nette augmentation dans certains groupes à risque. Les candidoses systémiques sont graves avec plus de 40 % de mortalité globale. Elles sont opportunistes, iatrogènes et le plus souvent nosocomiales.

1- AGENT CAUSAL : (CF. COURS DE PARASITOLOGIE)

Les levures sont des champignons microscopiques se multipliant par bourgeonnement. Les champignons filamentueux sont représentés par un complexe de filaments plus ou moins ramifiés. Parmi les nombreuses espèces connues, seules certaines espèces peuvent être pathogènes pour l'homme ; *C.albicans* reste la plus fréquente. *C.glabrata* représente environ 15 % des isolats au cours des fongémies, plus fréquent chez le sujet âgé et en hématologie.

Certaines espèces se sont spécialisées pour certains sites anatomiques. Ainsi, *C.albicans* est un saprophyte des muqueuses digestives et génitales, et ne se trouve que rarement sur peau saine. A l'inverse, *C.parapsilosis* est une levure fréquente de la peau, mais non du tube digestif, et expose du risque de contaminations manuportées. *C.glabrata* a une écologie proche de celle de *C.albicans*.

2- ÉPIDÉMIOLOGIE

Les candida sont des saprophytes humains ou animaux. *C.albicans* fait partie de la flore résidente de la cavité buccale et de l'ensemble du tube digestif, plus rarement les voies génitales. Parfois, l'infection est d'origine exogène : contamination du nouveau-né dans la filière génitale, transmission sexuelle ou orale, transmission interhumaine nosocomiale, notamment dans les services de soins intensifs en raison du manuportage. Le plus souvent, elle est d'origine endogène à partir de la flore saprophyte dont le pouvoir pathogène est exacerbé par les facteurs locaux et généraux.

Les principaux facteurs sont l'altération des barrières mécaniques naturelles :

- Présence de cathéters intraveineux centraux avec formation de biofilms sur le matériel étranger, ulcération des muqueuses (chimiothérapie cytotoxique, radiothérapie), interventions chirurgicales digestives.

Parmi les facteurs généraux, la présence d'une neutropénie profonde, l'antibiothérapie à large spectre, la corticothérapie prolongée, les hémopathies malignes, l'infection par le VIH le diabète, l'âge extrême (nouveau-né, sujet âgé), la toxicomanie intraveineuse et la nutrition parentérale.

L'incidence des candidémies est plus élevée dans les unités de soins intensifs. En effet, cette incidence en cas d'hospitalisation est de 0,1 à 3,7/1000 admissions et l'incidence en cas d'admission en USI, est de 1,2 à 94,0/1000 admissions.

3- PHYSIOPATHOLOGIE :

L'immunité cellulaire joue un rôle prédominant dans la protection contre les candidoses superficielles cutanéo-muqueuses. La phagocytose par les polynucléaires neutrophiles prévient la dissémination hématogène. Les cellules des muqueuses ont des récepteurs où se fixent les levures par l'intermédiaire du mannose pariétal. C.albicans émet des filaments qui favorisent la pénétration dans les tissus.

Dans les candidoses septicémiques, les levures diffusent dans l'organisme à partir du tube digestif (patients neutropéniques ou en chirurgie digestive le plus souvent) ou à partir des téguments, un cathéter central pouvant servir de porte d'entrée (réanimation). Le nombre et la fonction des polynucléaires jouent un rôle important dans la prévention et dans l'évolution favorable des formes septicémiques.

Les candidémies sont favorisées par un terrain particulier, en particulier des terrains déficients (neutropéniques, patients de réanimation surtout chirurgicale, les brûlés et les opérés récents du tube digestif). La présence d'un cathéter intraveineux central est aussi un élément favorisant.

- **Les portes d'entrée sont nombreuses** : le plus souvent les ulcérations digestives provoquées par une chimiothérapie antinéoplasique ou d'un cathéter intraveineux central. La nutrition parentérale est souvent en cause et la toxicomanie intraveineuse à été l'occasion d'épidémies sporadiques chez les usagers de drogues. La porte d'entrée peut être chirurgicale (digestive ou cardiaque).

4- CLINIQUE :

Plusieurs formes cliniques des candidémies peuvent être observées. Il n'existe pas de symptomatologie spécifique des fongémies et des candidémies systémiques. Les différentes formes cliniques comportent :

Les candidémies : au moins 1 hémoculture positive, sans ou avec localisation endocardique à rechercher de manière systématique

Les candidoses disséminées aiguës : au moins 2 viscères atteints avec ou sans formes métastatiques cutanées diffuses

Les candidoses disséminées chroniques (ou candidose hépatosplénique)

Les formes monoviscérales : candidoses osseuses, méningites, péritonites.

4-1 Fièvre :

Elle est observée dans 80 % des cas, parfois atténuée, irrégulière, désarticulée. L'état général s'altère rapidement. La splénomégalie peut se voir tardivement. Devant ce tableau de fièvre inexplicable, résistant aux anti-bactériens, survenant sur un terrain à risque, l'étiologie fongique doit être évoquée. Les éléments à rechercher en faveur d'une candidose sont les manifestations cutanées et les manifestations oculaires.

4-2 Manifestations cutanées des candidoses systémiques :

Les lésions cutanées s'observent lors des neutropénies prolongées. Il s'agit de papulo-pustules, de nodules érythémateux. Elles sont uniques ou multiples siégeant préférentiellement au tronc et aux extrémités. Le diagnostic est confirmé par la biopsie avec culture et histologie. Des myalgies sont fréquemment observées. L'association fièvre, myalgies, éruption papuleuse est évocatrice de fongémie chez un sujet neutropénique. Des ulcérations nécrotiques, des abcès et plus exceptionnellement des cellulites nécrosantes ont été décrites.

4-3 Manifestations oculaires :

Les localisations oculaires surviennent précocement au cours des candidoses systémiques. La présence de lésions rétiennes est assez couramment constatée dans les populations à risque, mais la présence d'emblée de lésions typiques d'une atteinte à Candida spp. Au fond d'œil est rare. Les lésions oculaires n'entraînent pas toujours de troubles visuels (scotome, flou visuel) en raison de la situation périphérique prédominante des lésions choroïdorétiniennes. L'aspect typique observé au fond d'œil (FO) est celui de nodules rétiniens cotonneux blanc-jaunâtre de la rétine. L'atteinte oculaire est plus fréquente chez le non neutropénique.

4-4 L'atteinte cardiaque :

Les endocardites candidosiques sont rares. Elles se caractérisent par une évolution aiguë et la fréquence des embolies artérielles. La présence de végétations volumineuses est en faveur de mycose. Le diagnostic repose sur les hémocultures (une seule positive suffit à l'affirmer) et sur les données de l'échographie. La péricardite à candida spp. est une urgence médi-

co-chirurgicale. Un antécédent de péricardiotomie récente est fréquemment retrouvé. Le tableau clinique est peu spécifique, une tamponnade est possible. Le diagnostic est réalisé par l'examen du liquide péricardique et la biopsie du péricarde.

4-5 Les candidoses du système nerveux central :

L'atteinte du système nerveux central est rare au cours des candidémies. Les lésions sont des microabcès diffus, des abcès parenchymateux et surtout des méningites. Ces dernières s'observent surtout chez les prématurés et les toxicomanes par voie intraveineuse. La méningite évolue volontiers sur un mode chronique, une hydrocéphalie peut se voir tardivement. Les signes cliniques sont souvent discrets, se résumant la plupart du temps à des céphalées et une fièvre. L'analyse du LCR révèle une réaction cellulaire modérée avec hypoglycorachie et discrète protéinorachie. L'examen direct et surtout la culture permettent un diagnostic étiologique.

4-6 Les candidoses osseuses :

Elles restent relativement rares, résultant le plus souvent d'une dissémination par voie hématogène. Les toxicomanes par voie IV et les prématurés représentent les principales populations à risque. La localisation vertébrale lombaire est la plus fréquente. Elle peut se révéler plusieurs semaines ou mois après un épisode de candidémie qui a pu être méconnue. Les os longs sont également des localisations préférentielles. Les signes cliniques sont dominés par la douleur, parfois une tuméfaction ou un abcès des parties molles. Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques. Le diagnostic repose essentiellement sur la biopsie.

4-7 Candidose hépatosplénique (candidose disséminée chronique) :

C'est une forme particulière de candidémie évoluant sur le mode chronique. Elle s'observe chez les patients ayant une leucémie aiguë dont la maladie est en rémission après une chimiothérapie. La maladie apparaît généralement lors de la sortie d'aplasie et se caractérise par une hépatosplénomégalie fébrile, des douleurs abdominales et des phosphatases alcalines élevées. Le scanner ou l'IRM abdominale objectivent de nombreuses lacunes hépatiques et/ou spléniques correspondant à des abcès. Le diagnostic repose sur la biopsie. Les cultures étant souvent négatives.

4-8 Candidémies du nouveau-né:

Les candidémies sont fréquentes chez le nouveau-né ayant un faible poids de naissance. L'infection se développe à partir d'un cathéter veineux central ou d'un foyer intestinal initial. Elle s'annonce par une perte de poids associée à un état fébrile, un état général altéré. La présence d'une candidose buccale peut orienter le diagnostic. Des localisations cérébroméningées sont fréquentes sur ce terrain.

5- DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE (CF COURS DE MYCOLOGIE) :

La confirmation diagnostique d'une candidémie est difficile.

5-1 les hémocultures :

Elles doivent être pratiquées sur milieu de Sabouraud dans toutes les circonstances favorisantes. La sensibilité des hémocultures n'est pas supérieure à 50 %. Chez l'agranulocytaire, la positivité des hémocultures est souvent tardive. La culture de l'extrémité d'un cathéter peut être positive. Les hémocultures quantitatives sur cathéter peuvent être utilisées pour affirmer l'origine de la candidémie.

5-2 Ponctions et biopsies :

Toute lésion accessible à la ponction ou à la biopsie avec culture et histologie doit être prise en considération. Ces explorations agressives sont contre-indiquées en cas de thrombopénie. En cas de candidose hépato-splénique, la biopsie hépatique montre inconstamment de rares levures à l'examen direct; la culture de la biopsie est très souvent négative.

5-3 Prélèvements périphériques :

La positivité des cultures au niveau de plusieurs sites : (bouche, expectoration, selles, urines) a une valeur de présomption chez un sujet à risque. La positivité d'un lavage alvéolaire est sans valeur diagnostique pour une pneumonie nosocomiale en réanimation, sauf chez le neutropénique.

5-4 Sérodiagnostic :

La détection isolée d'anticorps a été utilisée pour établir le diagnostic présomptif d'infection fongique. La positivité ou la séroconversion peuvent évoquer le diagnostic, mais le sérodiagnostic est souvent négatif ou trop tardivement positif chez l'immunodéprimé. La recherche d'antigène manque de spécificité et de sensibilité. Actuellement, la détection simultanée des anticorps antimannanes et du mannane de *Candida* s'est montrée utile chez le non-neutropénique.

6- TRAITEMENT :

L'arsenal antifongique s'est considérablement diversifié ces dernières années avec la commercialisation de nouvelles molécules. Le traitement antifongique ne se conçoit qu'en prenant en compte les facteurs de risque locaux et généraux et leur traitement. L'ablation du matériel étranger est souvent un prérequis pour la stérilisation des foyers lors des candidoses profondes. La chirurgie a son intérêt dans certaines localisations.

6-1 Traitement curatif :

a- Indications thérapeutiques

Le traitement des candidoses systémiques repose classiquement, en l'absence d'insuffisance rénale, sur l'amphotéricine B éventuellement associée à la flucytosine (5-FC) s'il existe des localisations endocardiques, oculaires, méningées.

Le fluconazole, à fortes doses, 800 mg le premier jour puis 400 mg/j, peut être utilisé chez le non-neutropénique soit en relais de l'amphotéricine B, soit en 1re intention en l'absence de traitement prophylactique antérieur par un antifongique azolé et après identification de la levure, s'il ne s'agit pas d'un *C.krusei* ou d'un *C.glabrata*.

Plus récemment, la caspofungine est une alternative à l'amphotéricine B dans le traitement des candidoses systémiques chez les adultes neutropéniques ou non. En raison de son coût, son indication est souvent réservée en cas de traitement antérieur par un antifongique azolé ou en cas d'insuffisance rénale, étant donné son profil de tolérance particulièrement favorable. Le voriconazole peut être proposé dans le même cadre. La durée du traitement varie s'il existe des signes de candidose profonde. Elle est de 6 mois dans les atteintes osseuses, les endocardites sur valves natives.

6-2 Traitement préventif :

- Il s'agit de la prévention des infections nosocomiales (lavage des mains, soins de cathéter, contrôle de l'utilisation des antibiotiques et des antifongiques,,)
- Il n'y a pas d'indication à la chimioprophylaxie primaire ou secondaire des candidoses oropharyngées chez les sujets infectés par le VIH.
- La chimioprophylaxie primaire des candidoses est systématique

III CRYPTOCOCCOSE

La cryptococcose est une mycose invasive grave due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans*. Elle survient le plus souvent sur un terrain de déficit immunitaire. Elle se présente souvent sous la forme d'une méningo-encéphalite disséminée chez un patient ayant un déficit de l'immunité cellulaire, en particulier une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le pronostic de cette infection est sombre avec une mortalité de 20 malgré les traitements antifongiques.

1- ÉPIDÉMIOLOGIE :

Ce champignon est ubiquitaire, présent dans le sol, en particulier lorsqu'il est enrichi en fientes d'oiseaux. Les facteurs favorisants sont les déficits de l'immunité cellulaire, en particulier l'infection par le VIH évoluée ($CD4 < 50$ cellules/mm³), la maladie de Hodgkin, les chimiothérapies et la corticothérapie prolongée. Elle s'observe aussi au cours de la sarcoidose, des cirrhoses, des greffes d'organes et exceptionnellement chez les sujets en apparence immunocompétents.

2- PHYSIOPATHOLOGIE :

Le mode de contamination habituel est la porte d'entrée pulmonaire par inhalation. Une porte d'entrée cutanée traumatique est possible, responsable de cryptococcoses cutanées primitives, y compris chez des sujets immunocompétents.

3- CLINIQUE :

3-1 Atteinte pulmonaire : le plus souvent, la primo-infection pulmonaire est asymptomatique et guérit spontanément. Elle peut se manifester par une opacité parenchymateuse, le cryptococcome qui est exceptionnel. Parfois une pneumopathie coexiste avec l'atteinte neuro-méningée.

3-2 Atteinte neurologique : l'infection se présente en général sous la forme d'une méningo-encéphalite à début volontiers insidieux, progressif pouvant mettre plusieurs semaines ou mois à constituer un tableau clinique avec céphalées, modification de l'humeur ou du caractère, paralysie d'un nerf crânien, puis syndrome méningé plus franc avec hypertension intracrânienne. Certaines méningites ont une évolution très aiguë. La rapidité d'installation des signes est un signe de gravité. Des troubles visuels aigus, attribués à une névrite optique, peuvent survenir précocement, tandis qu'une baisse progressive de l'acuité visuelle est plus évocatrice d'une hypertension intracrânienne (HTIC) avec œdème papillaire au FO et une hypertension du LCR. Les signes d'irritation méningée sont souvent discrets, voire absents à l'examen clinique. La présence d'une atteinte méningée signe en général l'existence d'une infection disséminée. La ponction lombaire ramène un LCR clair hypertendu à formule mixte ou lymphocytaire avec hyperalbuminorachie et hypoglycorachie. Le LCR peut être normal sur le plan chimique et cellulaire chez le sujet infecté par le VIH. C'est la présence de levures encapsulées à l'examen à l'encre de Chine et la détection d'antigène polysaccharidique qui permettent le diagnostic. La brièveté de l'évolution des symptômes et la présence des signes d'HTIC (œdème papillaire, déficit neurologique, trouble de la conscience, hypertension du LCR) sont des éléments de pronostic défavorable quel que soit le statut VIH. La faible cellularité du LCR (< 20 EB/mm³), l'hypoglycorachie, la positivité de l'examen direct sont aussi des signes de pronostic péjoratif chez tous les patients, quel que soit le statut VIH. En absence de traitement, l'évolution se fait vers l'aggravation et la mort.

3-3 Atteinte cutanée : dans les formes disséminées, les lésions sont acnéiformes, pustuleuses, papuleuses, nodulaires ou ulcéronécrotiques, intéressant surtout le visage.

3-4 Atteinte osseuse : il s'agit d'abcès froid pseudo-tuberculeux.

3-5 Formes disséminées : elles sont à hémocultures positives, n'importe quel viscère peut être atteint : ganglions, rate, foie, moelle osseuse, prostate, en particulier au cours de l'infection par le VIH.

4- DIAGNOSTIC POSITIF :

Les arguments du diagnostic biologique sont :

- **La mise en évidence de la levure** qui est le seul critère formel du diagnostic. S'il est possible d'isoler C.neoformans de l'expectoration, les produits biologiques qui se prêtent le mieux à l'isolement sont le LCR, le pus d'abcès, la biopsie cutanée, le LBA. Le champignon peut être isolé des urines, de la moelle osseuse ou par hémocultures. L'examen direct des produits met en évidence des levures par la coloration de chine.

- **Recherche d'antigène cryptococcique** : elle se fait surtout dans le LCR et le sérum.

5- TRAITEMENT :

La cryptococcose avec atteinte méningée doit être traitée par une association d'amphotéricine B (0,7 à 1mg/kg/j) dès le 1er jour du traitement et de flucytosine (5-FC) (100mg/kg/j) pendant 14 jours si l'évolution est favorable. Un relais par du fluconazole à la dose d'au moins 400 mg/j durant 2 mois puis 200 mg/j en prophylaxie secondaire si l'immunodépression persiste. L'arrêt de la prophylaxie secondaire se discute en cas de restauration immunitaire durable au cours de l'infection par le VIH. Des PL soustractive peuvent être réalisés en cas hyperpression du LCR.

IV ASPERGILLOSES INVASIVES

Les infections par les champignons du genre Aspergillus sont actuellement en recrudescence, d'apparition plus récente et constituent une préoccupation majeure dans les services hébergeant des patients immunodéprimés, notamment dans les services d'Hématologie..

Les aspergilloses constituent un ensemble nosologique très large et de pronostic variable. Ces affections sont provoquées par des champignons filamentueux cosmopolites, ubiquitaires, et pathogènes opportunistes puisqu'ils profitent d'une défaillance naturelle ou iatrogène des systèmes de défense de l'hôte pour l'infecter. L'intensité des facteurs favorisants et le niveau d'exposition à une source environnementale seront déterminants dans la présentation clinique de l'infection. Le spectre clinique s'étend des formes localisées (colonisation ou infections d'évolution souvent chronique), aux atteintes invasives multiviscérales gravissimes. Le diagnostic de ces mycoses est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Les infections fongiques invasives sont Ces atteintes invasives nécessitent une prise en charge et une prévention adaptées, car elles sont généralement de très mauvais pronostic.

1- AGENT CAUSAL (cf, COURS DE PARASITOLOGIE)

2- ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les facteurs favorisants des aspergilloses sont des conditions locales et/ou générales qui contribuent le plus au développement du champignon chez son hôte. Parmi les principaux facteurs favorisants, on retrouve :

- **des facteurs locaux** : perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, notamment l'altération du tapis muco-ciliaire, cavités préformées, etc.
- **des facteurs généraux** : neutropénie et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitives ou résultant d'immunosuppressions iatrogènes (greffe de moelle osseuse, greffe d'organes solides, immunosuppresseurs, corticoïdes, cytolytiques, antibiotiques, etc.) ou plus rarement, viroinduites.

3- PHYSIOPATHOLOGIE :

Les infections invasives concernent souvent les patients agranulocytaires et traités par corticothérapie à forte dose. Le tropisme vasculaire des Aspergillus est responsable de thrombose avec foyer d'infarcissement hémorragique et de nécrose et dissémination. Les aspergilloses bronchopulmonaires allergiques témoignent d'une hypersensibilité aux antigènes avec un tableau d'asthme allergique.

4- CLINIQUE :

C'est la localisation la plus fréquente. Il s'agit d'une pneumopathie extensive, fébrile de l'immunodéprimé. Dans cette circonstance, la résistance aux antibactériens fait évoquer la nature fongique de la fièvre. Les signes cliniques d'appel sont marqués par un début progressif, comportant une fièvre associée à une toux, parfois douleur thoacique et hémoptysie. La radiographie du thorax peut être normale au début et c'est le scanner thoracique qui est plus informatif. Les signes radiologiques très évocateurs d'aspergillose pulmonaire sont à un stade précoce le signe du halo (60 % des cas chez le neutropénique) et à un stade tardif, l'existence d'une excavation (croissant gazeux) au sein d'un nodule. Un épanchement pleural peut coexister.

Évolution :

L'aspergillose pulmonaire invasive est caractérisée par une évolution rapidement péjorative, du fait de l'envahissement local avec nécrose, mais aussi de l'invasion des capillaires permettant une diffusion hématogène de l'infection. L'évolution est gravissime (mortalité entre 70 et 90 % des cas), et seuls le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic. Le bilan d'extension doit faire rechercher des localisations cérébrales, sinusien, hépatiques, rénales, cardiaques, et cutanées.

Formes extrapulmonaires :

- Les sinusites aspergillaires invasives : elles sont redoutables par leur extension aux vaisseaux de la base du crâne et à la partie antérieure du cerveau.
- La diffusion hématogène : elle peut intéresser tous les organes : cerveau, os, endocarde, foie, peau, rétine,. En absence d'un traitement précoce, la mortalité est très élevée (90 %). Aspergillus peut surinfecter un eczéma du conduit auditif externe, puis devenir invasif, donnant un tableau d'otite externe maligne chez le sujet immunodéprimé.

5- DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE (CF.INFECTIEUX) :

Les prélèvements peuvent être ciblés en fonction des points d'appel cliniques, ou sanguins pour la mise en évidence d'une dissémination hématogène. Le prélèvement doit se faire dans des conditions d'asepsie, dans un récipient stérile, et conservé à 4 °C en attendant son acheminement rapide au laboratoire. L'isolement d'*Aspergillus* de produits biologiques issus de sites stériles (biopsies d'organes à l'aiguille ou chirurgicales, liquide céphalo-rachidien, urines) affirment le diagnostic. L'isolement d'*Aspergillus* de sites anatomiques pouvant être colonisés (arbre respiratoire ou sites superficiels) est d'interprétation plus délicate et doit prendre en compte le contexte clinique et l'ensemble des arguments diagnostiques. Les prélèvements respiratoires protégés (liquide de LBA, prélèvement transtrachéal protégé, par exemple) auront une valeur supérieure à l'examen des expectorations. L'examen anatomopathologique met en évidence des filaments mycéliens septés « de type aspergillaire » et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire. Il fait appel à des colorations non spécifiques (hémalun éosine safran, periodic acide Schiff) ou spécifiques basées sur la coloration argentique qui colore la paroi fongique.

6- TRAITEMENT :

6-1- Les molécules :

- Amphotéricine B (AmB) et formulations lipidiques d'AmB :

Son spectre d'activité est étendu. Sous la forme d'AmBdésoxycholate (Fungizone®), elle est administrée à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j en IV. La durée du traitement est déterminée par le tableau clinique et le terrain sous-jacent, mais aussi par la survenue d'événements indésirables, principalement une néphrotoxicité. Ceux-ci peuvent contraindre à l'arrêt du traitement, en particulier en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques (lors de greffe de moelle ou d'organes solides par exemple). Il est alors préférable d'utiliser une formulation lipidique d'AmB (AmBisome®, 3 mg/kg/j en IV, ou Abelcet®, 5 mg/kg/j en IV), au moins aussi efficace, mieux tolérée, mais beaucoup plus onéreuse.

- Dérivés azolés :

- Le voriconazole (VFEND®) : C'est un dérivé triazolé qui a fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive. Il est fongicide vis-à-vis d'*A. fumigatus* à la dose de charge de 6 mg/kg x 2 en IV le premier jour, suivie de 4 mg/kg/j x 2 en IV (avec la possibilité d'un relais per os). La durée totale de traitement sera définie en fonction du terrain et de l'évolution clinique et biologique de l'infection. Le voriconazole diffuse dans le tissu cérébral et en fait une molécule de choix en cas d'aspergillose cérébrale. Cette molécule possède un bon profil de tolérance en dehors d'effets indésirables, notamment des perturbations du bilan biologique hépatique ou d'anomalies de la vision rapidement réversibles.
- L'itraconazole (Sporanox®) : est un dérivé triazolé administrable par voie orale (400 à 600 mg/j). Il est principalement réservé aux infections non invasives.
- Echinocandines : L'acétate de caspofungine (Cancidas®) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques ayant comme cible la paroi fongique des *Candida* et des *Aspergillus*. Cette molécule fungistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus*

tus est indiquée dans le traitement de seconde intention des *aspergilloses invasiv* réfractaires. Son administration est intraveineuse à la posologie de 70 mg le premier jour puis de 50 mg/j les jours suivants. Le profil de tolérance de cette molécule est particulièrement satisfaisant.

6-2 Chirurgie :

Le traitement chirurgical précoce est indiquée en cas de lésions pulmonaires siégeant près de gros vaisseaux pour éviter l'hémoptysie.

7- PRÉVENTION DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE CHEZ LE PATIENT NEUTROPÉNIQUE OU IMMUNODÉPRIMÉ

Isolement protecteur du patient : En cas de neutropénie profonde (< 0,5 giga/L) et de longue durée (> 1 mois), l'objectif à atteindre est un environnement exempt de spores fongiques. C'est dans ce cadre-là que des secteurs dits « protégés » sont implantés, notamment dans les services d'Hématologie clinique. Ils comprennent idéalement un système de filtration de l'air de haute efficacité « HEPA » (ou d'épuration de haute efficacité tel que le système Immunair®, en cours de validation) associé à un haut renouvellement d'air avec ou sans flux laminaire.

LES ANTIBIOTIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Indiquer les principales caractéristiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) de chaque famille d'antibiotiques.
2. Indiquer les effets indésirables de chaque antibiotique.
3. Justifier les contre-indications de chaque antibiotique.
4. Justifier la prescription de chaque antibiotique et en préciser le mode d'administration et la posologie en fonction :
 - de la nature du germe,
 - du spectre d'action de l'antibiotique,
 - de la localisation de l'infection,
 - de la pharmacocinétique de l'antibiotique,
 - du terrain et des effets indésirables.
5. Identifier les associations « antibiotiques/autres médicaments » qui sont à éviter.
6. Préciser les examens complémentaires nécessaires pour surveiller les risques dus à certains antibiotiques.

INTRODUCTION

1. HISTORIQUE :

L'histoire des antibiotiques est longue et commence bien avant la découverte de l'action de la Pénicilline par A. Fleming (États-Unis d'Amérique). C'est ainsi que des médecins russes ont utilisé dès 1871 une moisissure pour traiter une roséole syphilitique (Polotebnov et Manassein).

De nombreuses constatations du même ordre sont faites par J. Tyndall (Grande-Bretagne **1876**), J. Joubert et Pasteur (France **1877**), mais il faudra attendre **1889** pour voir utiliser la première fois le terme **Antibiotique** par Vuillemin (France).

En **1928** Paul Guelmo, chimiste autrichien fabrique le premier sulfamide qui sera utilisé en **1940** par O. Gsell (Suisse) et G. Dömagk (Allemagne).

En 1928 Alexander Fleming fait état de la décomposition de staphylocoques à proximité d'un champignon : le *Penicillium Notatum*.

Chain, biochimiste Anglais, isole la **pénicilline G** en **1939** avec Florey, et l'utilise en **1941** pour la première fois dans une septicémie. Elle sera produite de façon industrielle dès **1942**.

Tous ces travaux valent en 1945 le Prix Nobel à Fleming, Florey et Chain.

D'autres dates importantes jalonnent l'histoire des antibiotiques :

- **1940** : Waksman (États-Unis d'Amérique) isole l'actinomycine.
- Bernaiem (États-Unis d'Amérique) découvre l'action du P.A.S..
- **1944** : Waksman, encore lui, isole avec Bugie et Schatz la streptomycine qui sera en 1953 le premier antituberculeux utilisé.
- **1945** : La première céphalosporine est extraite à partir de champignons isolés de l'eau de mer à la sortie d'un égout (Broizzi, Italie).
- **1947** : Aginsworth (Grande-Bretagne) utilise un nouvel antibiotique : la polimyxine.
- D. Gottlieb et J. Enrlich (États-Unis d'Amérique) isolent le chloramphénicol qui sera utilisé la première fois en Bolivie.
- **1948** : Découverte de l'auréomycine (B. Duggar) et utilisation en 1952 de la Tétracycline (A. Finlay).
- **1952** : J. Mac Guire (États-Unis d'Amérique) isole l'erythromycine. Vitali Chorine, un biochimiste russe préconise l'utilisation d'un « vieil antibiotique », découvert en 1912 et abandonné, l'isoniazide.
- **1957** : On découvre la kanamycine (Umezawa, Japon). E. Chain isole le noyau commun à toutes les pénicillines : le 6 A.P.A..

Comme on le voit, les grandes classes d'antibiotiques ont été connues avant 1960. Après cette date et jusqu'à nos jours, de nouveaux antibiotiques de plus en plus puissants sont découverts. Ils le seront essentiellement par manipulation chimique à partir de précurseurs (6 A.P.A., 7 A.C.A.,...).

2. DEFINITION :

Un antibiotique est une substance chimique :

- élaborée par un organisme vivant ou produite par synthèse,
- possédant un coefficient chimiothérapeutique élevé (ce coefficient est souvent élevé sauf pour certaines classes comme les aminosides et les polypeptides).
- dont l'activité thérapeutique se manifeste par l'**inhibition des processus vitaux à l'égard de micro-organismes** (virus, bactéries, etc...) et même de certaines cellules cancéreuses.

Cette définition donne au terme **antibiotique** son sens éthymologique (**anti** : contre, **bio** : vie). Elle englobe tous les produits connus, mais aussi ceux à découvrir dans des classes peu fournies actuellement (antiviraux par exemple).

3. CLASSIFICATION :

Plusieurs critères peuvent être pris pour servir de base à la classification : la nature chimique, le groupe de germes sensibles, le mode d'action ainsi que le mécanisme et le lieu de cette action.

3.1. Selon la nature chimique :

C'est celle qui est la plus employée. L'analogie de structure explique l'existence des mêmes caractères physico-chimiques et permet de dégager des **caractéristiques communes** à chaque groupe. C'est ainsi qu'on distinguera dans ce cours les bêta-lactamines, les aminoglycosides ou aminosides, les polypeptidiques, les sulfamides, les macrolides, les tétracyclines, les quinolones, les phénicolés...

3.2. Selon les germes sensibles :

Certaines classes très disparates sur le plan chimique seront regroupées suivant une activité commune. Deux exemples illustrent bien ceci : les antistaphylococciques et les antituberculeux.

3.3. Selon le mode d'action :

Nous les classerons en antibiotiques BACTERICIDES et BACTERIOSTATIQUES (voir les définitions aux paragraphes suivants).

- **Bactericides** : bêta-lactamines, aminosides, polypeptidiques, quinolones, isoniazide...
- **Bacteriostatiques** : macrolides, sulfamides, tétracyclines, phénicolés...

3.4. Selon le mécanisme d'action :

L'action des différents antibiotiques se situe à des niveaux ou des lieux différents de la bactérie. Les uns agissent sur la paroi, d'autres sur la membrane, les troisièmes sur le matériel génétique ou les ribosomes... Ces différents lieux peuvent se résumer sur un schéma. Pour les détails du mécanisme se reporter à chaque classe d'antibiotiques.

4. SPECTRE D'UN ANTIBIOTIQUE :

C'est l'ensemble (théorique) des agents infectieux sensibles à l'action de cet antibiotique. L'étendue de ce spectre est variable en fonction des antibiotiques. Ainsi il peut être :

- large (tétracyclines, chloramphénicol),
- moyen (bêta lactamines),
- ou étroit (pratiquement spécifique d'un germe ou d'un groupe de germes (I.N.H. sur le Bacille de Koch et colimycine sur les bacilles Gram Négatif)).

La connaissance de ce spectre permet de guider le choix de l'antibiotique en ciblant le mieux possible le germe à atteindre, celui-ci étant présumé « coupable » grâce au diagnostic clinique, ou par identification après prélèvement.

Chaque antibiotique a son propre spectre d'activité à l'intérieur duquel la **majorité** des souches sont sensibles. Mais il faut savoir qu'un pourcentage variable de souches d'un germe théoriquement sensible, est résistant, donc non-inhibé par les concentrations d'antibiotiques obtenues avec les **posologies habituelles**. C'est pour cela qu'il faut déterminer dans ces cas, leur sensibilité aux antibiotiques.

5. SENSIBILITE DES GERMES AUX ANTIBIOTIQUES :

On peut être amené à apprécier :

- La sensibilité d'un germe à différents antibiotiques : c'est **l'antibiogramme** et l'étude de la C.M.I.. C'est l'étude de la sensibilité qui est le plus fréquemment réalisée en pratique médicale.
- La sensibilité de nombreux germes à un antibiotique pour déterminer le spectre de ce dernier (en particulier lors de l'étude d'une nouvelle molécule).

6. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

La résistance c'est-à-dire l'insensibilité aux antibiotiques peut exister :

6.1. SOIT D'EMBLEE : résistance d'espèces (germe en dehors du spectre d'un antibiotique).

6.2. SOIT ETRE ACQUISE pour une souche par augmentation brutale de la C.M.I.. Elle peut exister pour un seul ou pour plusieurs antibiotiques : **résistance croisée**. En général la résistance est croisée pour une même famille d'antibiotiques.

La résistance acquise peut être dûe à :

- une MUTATION : accident rare, survenant indépendamment de l'antibiotique.
- une INDUCTION : la bactérie produit un enzyme qui détruit l'antibiotique (ex. bêta-lactamases).
- un TRANSFERT : la bactérie résistante transmet la résistance à une bactérie de son espèce ou d'une autre espèce, par transduction grâce à un bactériophage ou par conjugaison entre 2 bactéries et passage des plasmides par l'intermédiaire d'un pilus.

Ces deux derniers types de résistance sont dûs à la **pression de sélection des antibiotiques**. Ce sont les types d'acquisition de résistance les plus courants et dépendent de la fréquence d'utilisation des antibiotiques, que cet emploi soit fait de façon rationnelle ou non.

La sélection des germes résistants se fait généralement pour ceux qui sont mal couverts par les spectres des antibiotiques les plus utilisés. Ainsi on retrouvera surtout le staphylocoque pathogène, certains Gram négatifs (surtout le pyocyanique et le protéus indol+), des levures (*candida albicans*) ou des anaérobies.

Ce phénomène est de plus en plus fréquent. Il est nuisible sur les plans individuel mais aussi et surtout communautaire (changement dans l'écosystème de l'équilibre entre les bactéries pathogènes et saprophytes).

Jusqu'à présent, dans cette course poursuite entre l'acquisition de résistance et la découverte de nouveaux antibiotiques actifs, c'est cette dernière qui a eu le dessus. Dans l'avenir il pourrait « apparaître » des souches résistantes à tous les antibiotiques connus. Pour éviter cette éventualité il faut cibler l'utilisation d'un antibiotique sur le germe présumé ou connu.

Donc une seule règle générale utilisable dans la majorité des cas.

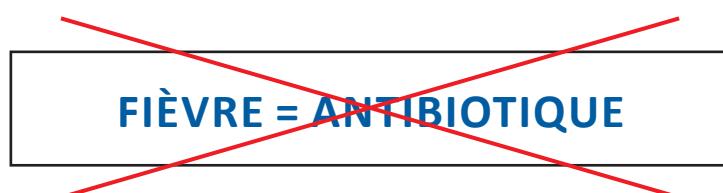
7. CRITERES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE PAR LE PRATICIEN :

Une bonne connaissance des diverses classes d'antibiotiques permettra au praticien de faire le choix de l'antibiotique le plus adapté à la maladie et au patient, tout en veillant à ne pas contribuer au développement des résistances. Il faut donc veiller à respecter un certains nombre de règles d'utilisation de ces médicaments.

7.1. Devant un syndrome infectieux, il faut se poser une première question « **est-ce que l'utilisation d'un antibiotique est nécessaire ?** ». Cette interrogation ne constitue pas une perte de temps, car elle peut éviter un traitement qui est

- toujours coûteux (les antibiotiques sont chers),
- parfois inutile (en cas d'infection virale),

Elle entraîne par ailleurs l'obligation de mieux cerner le diagnostic posé et de rejeter l'équation.



Par ailleurs, **il faut éviter l'antibiothérapie de couverture ou à l'aveugle**. Par contre on peut recourir à :

- l'antibiothérapie prophylactique ou préventive (ex. : Rhumatisme Articulaire Aigu, entourage d'un sujet atteint d'une méningite ou d'un choléra, ou surinfections chez les bronchitiques en hiver).
- et à l'antibiothérapie de dissuasion qui est de courte durée (24 h à 48 h) et qui accompagne un acte opératoire (extraction dentaire chez un cardiaque, chirurgie osseuse ou digestive... etc.).

7.2. Si la réponse à la 1re question est oui, il faut se poser une deuxième : « combien d'antibiotiques ? »

Dans la majorité des cas un seul suffit = **Monothérapie**.

L'association de 2 ou même de 3 antibiotiques peut se révéler nécessaire dans certains cas :

- pour éviter la sélection des germes résistants (Tuberculose),
- élargir le spectre (septicémie et infections graves ou terrain déficient comme chez les immunodéprimés),
- pour obtenir une synergie potentialisatrice.

Cette association doit obéir à plusieurs règles :

- n'associer que des antibiotiques bactéricides contre des bactéries en phase de multiplication (bétalactames) avec ceux bactéricides tout le temps (aminosides, polypeptides, quinolones...),
- ne pas associer des antibiotiques bactéricides avec des antibiotiques bactériostatiques,
- associer des antibiotiques ayant des niveaux d'action différents (l'un sur la paroi ou la membrane et l'autre sur les ribosomes...),
- ne jamais associer des antibiotiques ayant des effets indésirables semblables pour ne pas les potentialiser.

7.3. La 3ème question est la plus importante : « lequel ? » Dans ce choix, il faut s'aider par ordre de priorité :

- du germe en cause,
- des caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques,
- du terrain (malade) et des effets indésirables éventuels,
- et finalement du coût.

a. Germe en cause :

L'examen clinique permet souvent de suspecter avec **une forte présomption** le germe en cause. Il aide à mettre en place une antibiothérapie de **première intention** qui ne doit commencer pour certaines pathologies (ménigrites, septicémies, infections urinaires...) qu'après avoir pris la précaution de faire les prélèvements bactériologiques indispensables pour une confirmation du type de germe et de l'étude éventuelle de ses capacités de résistances.

A titre d'exemples des germes suspectés en fonction des pathologies :

Furoncles, anthrax, impétigo :	staphylocoque.
Angines bactériennes, érysipèle :	streptocoque.
Pneumonie franche lobaire aiguë :	pneumocoque.
Autres infections pulmonaires :	pneumocoque et hemophilus.
Infections urinaires :	escherichia coli et protéus.
... etc.	

Tout ceci doit aboutir au choix d'un **antibiotique à spectre le plus étroit possible**.

Ainsi si :

- . le germe n'est que cliniquement suspecté, l'antibiotique à spectre étroit a l'avantage d'appuyer ou d'affirmer l'hypothèse présumée.
- . le germe est biologiquement identifié, il suffit de choisir le produit actif le plus ciblé sur ce germe.

Cette façon de faire limite les facteurs d'extension des résistances et les incovénients d'ordre écologique.

b. Foyer infectieux à atteindre :

Parmi les antibiotiques actifs sur le germe, il faudra choisir celui (ou ceux) qui arrive sur le lieu de l'infection sous forme active et à des concentrations efficaces. Ainsi la parfaite connaissance des propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques est indispensable et en particulier :

- le pourcentage de résorption d'un antibiotique donné par voie orale (voie préférentielle).

- la diffusion tissulaire :

* **poumons** : bonne diffusion des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole, des bétalactames.

* **Méninges inflammés et liquide céphalorachidien** :

. péni G :	10 %
. ampicilline :	25 %-30 %
. sulfamides :	75 %
. chloramphénicol (actif sur l'hemophilus) :	50 %
. aminosides, polypeptides :	<5 %.

* **Reins** : forte élimination sous forme active des sulfamides et du cotrimoxazole, des aminosides, des polypeptidiques (colimycine), de l'ampicilline (mais peu efficace sur les germes urinaires).

- la voie d'élimination qui va conditionner la posologie en cas d'insuffisances rénale ou hépatique.

c. Terrain (malade à traiter) :

Il faut choisir les médicaments adaptés au malade : ainsi on utilisera avec précaution ou on évitera certains antibiotiques (bêta lactames) chez les sujets allergiques, d'autres chez les vieillards, la femme enceinte, la femme allaitante, les insuffisants rénaux et hépatiques (adapter les doses). A titre d'exemples :

Femme enceinte :

Antibiotiques pouvant être prescrits :

- bêta lactamines (pénicillines, céphalosporines)
- polypeptides
- macrolides
- synergistines
- ethambutol
- isoniazide

Antibiotiques à éviter :

- aminosides
- chloramphénicol et dérivés

Nouveau-né ou Prématuré :

Il faut éviter : les tétracyclines; les sulfamides; le chloramphénicol; les quinolones; la rifampicine; le nitrofurantoïne.

Par ailleurs il faudra tenir compte des **effets indésirables éventuels** des autres antibiotiques et choisir l'antibiotique le **moins nocif**.

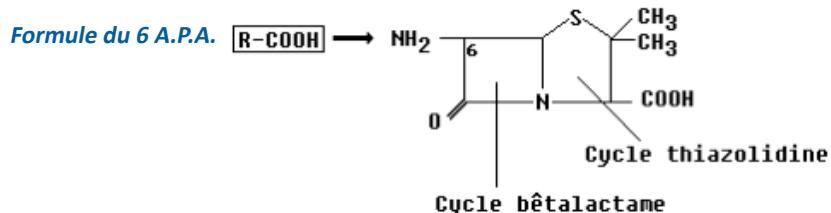
d. En dernier lieu choisir l'antibiotique :

- le moins cher (à activité antibiotique égale),
- le moins sélectionnant.

LES BÉTALACTAMINES

Mise à jour Juin 2019

Les **bétalactamines** ou **bétalactames** forment une classe de produits naturels ou semi-synthétiques, ayant en commun le fait de posséder un noyau bétalactame.



Le noyau bétalactame étant le support de l'**allergie**, il existe une allergie **croisée** entre tous les dérivés des bétalactamines. Cette classe se subdivise en 3 groupes dont les 2 premiers sont les plus importants :

- Les dérivés de l'ACIDE-6-AMINO-PENICILLIQUE (6 A. P.A) : cet acide est obtenu par action d'une amidase sur la Pénicilline G. Ce groupe comprend plusieurs sous-groupes dont le plus important est celui des « Pénicillines ».
- Les dérivés de l'ACIDE-7-AMINO-CEPHALOSPORANIQUE (7.A.C.A) qui est obtenu par action sur une Céphalosporine. Le sous-groupe le plus important est celui des Céphalosporines.
- Les MONOBACTAMS : groupe actuellement peu représenté.

La naissance de ces nombreux dérivés a commencé en 1928 quand Fleming a découvert dans une boîte de pétri abandonnée, que des moisissures attaquaient autour d'elles des colonies de germes en culture. Ces moisissures contenaient en fait, une pénicilline. Depuis, les pénicillines et les autres dérivés sont extraits de divers microorganismes de façon industrielle ou semisynthétique.

CARACTÈRES COMMUNS

Tous les produits de ce groupe agissent sur le mode **bactéricide** lorsque les germes sont en phase de **multiplication**. Le mécanisme d'action est l'inhibition de la **transpeptidase** nécessaire à la formation des ponts polypeptidiques qui rendent normalement la paroi bactérienne rigide.

Le noyau Bétalactame commun est le support de l'**allergie croisée dans 4 à 10% des cas**.

LES DERIVES DU 6 A.P.A.

Ce groupe se subdivise en 4 sous-groupes. Le plus fourni est celui des **pénicillines** ou **pénams**, les autres sont plus récents :

- Les PÉNICILLINES ou PENAMS,
- Les CARBAPENEMS,
- Les PENEMS,
- Les CLAVAMS.

1. LES PÉNICILLINES OU PENAMS :

Dans un but didactique, nous allons commencer par l'étude de la vieille Pénicilline G qui servira ensuite de référence à l'étude des autres dérivés.

1.1. PENICILLINE G ou BENZYL-PENICILLINE:

a. Structure et propriétés physicochimiques :

La pénicilline G (G pour gold standard) est préparée actuellement industriellement à partir de pénicillium notatum, variété chrysogénum. C'est un dipeptide particulier, fait de l'accrolement de deux noyaux : **lactame** et **thiazolidine**, le premier portant un radical benzyle et le second, une fonction acide COOH.

C'est un solide blanc, utilisé sous forme de sels (de **Na** ou **K**), solubles dans l'eau. Mais les solutions sont très instables et ne doivent être préparées que juste avant l'emploi.

Le maximum de stabilité de ces sels est obtenu pour des pH de 6 à 6,5 : ils sont inactivés rapidement quand le pH est inférieur à 5 ou supérieur à 7,5 (inactivation par l'acidité de l'estomac).

La dégradation se fait selon 3 modes :

- Hydrolyse alcaline ou action de la pénicillinase donnant l'acide pénicilloïque inactif.
- Hydrolyse acide donnant une pénicilloaldéhyde et de la pénicillamine. Cette dernière est utilisée comme chélateur du cuivre dans la maladie de Wilson.
- Par action de la pénicilline-amidase (produite par les colibacilles) on obtient de l'ACIDE AMINO 6 PENICILLIQUE, point de départ de nombreux antibiotiques semi-synthétiques.

b. Pharmacodynamie :

Spectre :

Il est **relativement étroit** et couvre les germes suivants :

- Coccis Gram+ : tous les **streptocoques**, en particulier les hémolytiques, les pneumocoques et les staphylocoques qui ne produisent pas de pénicillinase.
 - Coccis Gram- : **gonocoques** et **méningocoques**.
 - Bacilles Gram+ en particulier ceux responsables de la diphtérie, de la listériose, du charbon et les **anaérobies**.
 - Spirochères (tréponème), leptospires et actinomycètes.
- Sont donc **insensibles** à la pénicilline G, tous les bacilles Gram-, la majorité des staphylocoques et les rickettsies.

Mode d'action :

La pénicilline G est **bactéricide** (les doses bactéricides sont de 2 à 20 fois plus élevées que les doses bactériostatiques).

Mécanisme d'action :

Elle agit en détruisant la paroi bactérienne rigide. Celle-ci est formée de mucopeptides reliés par des ponts créés par une transpeptidase. La pénicilline BLOQUE CETTE TRANSPEPTIDASE.

Le spectre est en partie expliqué par le mécanisme d'action : les coccis Gram+, sensibles à la pénicilline ont 60 % de leur paroi formés de mucopolysaccharides alors que les bacilles Gram-, peu sensibles, n'en ont que 10 %.

Il apparaît de nombreuses souches résistantes par induction et formation de bétalactamases : enzymes inactivant la pénicilline.

c. Pharmacocinétique :

La **résorption** est bonne par toutes les voies, sauf par voie digestive. De plus la pénicilline G est détruite au niveau du tube digestif en raison de l'acidité et de la présence de bactéries secrétant de la pénicillinase. On l'administre donc principalement par la voie I. M. qui donne un pic sanguin en 15 à 30 mn, avec des taux dégressifs sur 4 heures environ, d'où la nécessité d'injections répétées pour maintenir des taux efficaces pendant 24 heures. Par voie I.V., le pic est plus élevé, mais l'action est plus brève (2 heures environ).

La **diffusion** est incomplète et inégale, suivant les tissus. Elle est mauvaise au niveau de l'os et des tissus nerveux. Au niveau des méninges inflammées le passage est faible (1/10 de la concentration sanguine), mais suffisant si on utilise des doses élevées.

L'**élimination** se fait rapidement par voie urinaire en grande partie sous forme intacte (60 à 70 %), mais réagissant aux variations du pH. Elle se fait, par excréition tubulaire active essentiellement (90 %) et filtration glomérulaire (10 %).

d. Posologie et mode d'administration :

Les doses de pénicilline G sont exprimées en unités internationales (U.I.) : 1 Million d'U.I. = 0,60 g.

Elle a un coefficient chimiothérapeutique élevé. On peut donc augmenter les doses sans inconvénients.

L'administration se fait par :

- Voie I. M. (injections douloureuses) toutes les 4 heures ou
- Voie I.V. toutes les 2 heures.

Les doses sont variables suivant les infections traitées :

- Pneumonie = 4 M. U.I./j.
- Endocardite = 50 M. U.I./j.
- Méningites à méningocoque = 30 M. U.I./j.

Chez l'enfant 20000 U.I./kg/j.

Chez le nouveau-né on peut utiliser 50000 U.I./kg/j.

Il ne faut pas l'utiliser par voie intra-rachidienne, cela entraîne des accidents neurologiques.

e. Effets indésirables :

Hypernatrémie ou Hyperkaliémie si les doses utilisées sont très élevées (1 million d'U.I. apportent 1,7 mEq de Na ou 1,5 mEq de K). Ceci peut être important à considérer lors de l'insuffisance cardiaque ou de l'insuffisance rénale.

Phénomène de Jarish-Herxheimer (hyperthermie, syndrome pseudogrippal, exceptionnellement ictere) qui peut survenir au cours du traitement de la syphilis par lyse brutale des germes. Ce risque peut être évité par l'utilisation de doses progressives.

Convulsions : rarement observées, elles apparaissent surtout si on utilise de très fortes doses chez les nourrissons ou la voie intrarachidienne. Ce risque est plus important chez les insuffisants rénaux.

Néphrites : sont liées à des réactions d'hypersensibilité.

Accidents Allergiques : les plus importants. Ils sont relativement rares, mais peuvent être graves (voir fin du chapitre des bétalactamines).

f. Conclusion :

C'est un excellent antibiotique qui a rendu et rend d'énormes services dans les infections à cocci Gram+ (streptocoques et pneumocoques), cocci Gram- (méningocoques et gonocoques), dans la syphilis, la diphtérie, la listériose et dans les infections par les anaérobies. Néanmoins, il a des inconvénients qui en limitent l'utilisation et ont été à l'origine de nombreux essais d'amélioration :

- 1) un séjour trop bref dans l'organisme.**
- 2) l'administration par voie parentérale.**
- 3) la résistance à la pénicilline G des staphylocoques Pénicillinase-sécrétants.**
- 4) le spectre relativement étroit.**
- 5) le caractère allergisant.**

Des palliatifs (correctifs) ont été trouvés pour les 4 premiers inconvénients. Reste le problème de l'allergie. Ces palliatifs vont nous servir de ligne directrice du plan de ce cours.

1.2. AUTRES PÉNICILLINES :

Leur mise au point a permis de pallier aux inconvénients de la pénicilline G.

a. Prolongation de la durée d'action :

Probénicide (Bénamide®) : cette substance retarde l'élimination de la Pénicilline G par inhibition compétitive de son excrétion tubulaire. Elle est actuellement peu utilisée.

Pénicilline G + procaïne (Bipénicilline®) : a une durée d'activité de 24 à 48 heures. A ne pas administrer aux enfants, car la Procaïne donne des accidents nerveux.

Benzathine pénicilline G (Extencilline®) : elle est utilisée en I.M. (600.000, 1 200 000 et 2 400 000 U.I.) dans les traitements prophylactiques : rhumatisme articulaire aigu, syphilis, urétrite gonococcique.

b. Utilisation par voie orale :

Pénicilline V : (Oracilline®, Ospen®) : autre pénicilline naturelle, elle est absorbée intacte au niveau duodénal. On doit utiliser des doses doubles de celles de la Pénicilline G : 3 à 4 M. U.I./j chez un adulte.

c. Antibiotiques actifs sur les staphylocoques : PENICILLINES du groupe M.

La première pénicilline résistante aux pénicillinasées fut la méticilline. Elle est actuellement retirée du marché à cause d'une toxicité rénale.

Oxacilline (Bristopen®, Staphymicin®) : a une très bonne activité, utilisable par voie orale, I.M. ou I.V. à la dose de 1,5 à 2 g/j.

La Cloxacilline (Cloxypen®), la Dicloxacilline (Diclocil®) et la Flucloxacilline (Floxpathen®) sont utilisées par voie orale.

d. Élargissement du spectre : PENCILLINES du groupe A.

Chef de file : ampicilline (Totapen (R), Ampicil (R))

Nette amélioration par rapport à la Péni G sur les plans pharmacodynamique et pharmacocinétique.

Pharmacocinétique :

Elle s'absorbe moyennement par voie orale (40 à 60 %), passe la barrière méningée (1/4 des concentrations sanguines) et s'élimine sous forme active par voie rénale et biliaire.

Spectre :

Sur les Cocc+ et les bacilles Gram+ : il n'y a aucun avantage par rapport à la Péni G, en particulier pas d'action sur les Staphylocoques Pénicillinase-sécrétants.

Par contre elle agit sur certains bacilles Gram-. Notons qu'elle est souvent active sur les colibacilles, les protéus mirabilis, les salmonelles et les shigelles, mais qu'elle est inactive la plupart du temps sur le reste des Gram- rencontrés essentiellement à l'Hôpital (les pyocyaniques, les klebsielles et les protéus indol +...). On rencontre de plus en plus de résistance à cet antibiotique.

Effets indésirables :

Les mêmes que ceux de la Péni G, mais la manifestation allergique la plus fréquente est de type cutané (elle apparaît à la 2^{ème} semaine de traitement).

Utilisation : par voie orale, I.M. ou I.V.. Dans les infections courantes : 2 g chez l'adulte et 50mg/kg/j chez l'enfant. Dans les Infections graves : 6 à 12g maximum chez l'adulte et 100 à 300 mg/kg chez l'enfant. La voie orale n'est pas très intéressante vu sa faible biodisponibilité.

Apparentés et dérivés de l'ampicilline :

- Amoxicilline (Hiconcil®, Clamoxyl®, Saïfoxyl®) : elle a un avantage important : une meilleure résorption (95 %) par voie orale que l'ampicilline et une meilleure action sur les salmonelles (fièvre typhoïde). Elle supplante actuellement l'ampicilline.
- Son activité sur l'helicobacter pylori explique son utilisation dans le traitement curatif de l'ulcère gastro-duodénal.
- Carbénicilline (Pyopen®) : Sel de Na de carbénicilline (5 mEq de Na/gramme). Actif sur les pyocyaniques et protéus à doses importantes. Peu toxique, il diffuse bien, en particulier dans le L.C.R. (comme l'ampicilline).
- Ticarcilline (Ticarpen®) : active par voie parentérale sur les Pyocyaniques et les Protéus.
- Pipéracilline (Pipéracilline®). Utilisée exclusivement par voie injectable.

e. Suppression du caractère allergisant :

On a cru pallier à cet inconvénient avec les céphalosporines. En fait, il n'en est rien, car ces antibiotiques ont une **allergie croisée avec la pénicilline G** dans 4 à 10 % des cas environ.

2. PENEMS:

La seule différence avec les Penams est une double liaison sur le 2ème noyau.

3. CARBAPENEMS:

Un carbone remplace le souffre du 2^{ème} noyau. Le Tiénam® est commercialisé sous la forme d'un sel de thiénamycine ou **imipénème** en association avec la **cilastatine** qui est un inhibiteur de l'enzyme rénale qui inactive l'imipénème. C'est un produit utilisé par voie I.V. (3 ou 4 perfusions de 250 mg ou 500 mg/24h). Son élimination est essentiellement rénale sous forme active.

C'est un antibiotique actif sur de très nombreux germes (Gram+, Gram-, anaérobies...) avec des CMI basses et peu d'effets indésirables.

Plusieurs autres carbapénems ont été commercialisés tels le méropénem, l'ertapénem, le doipénem. Ils ont un large spectre, et sont actifs aussi bien sur les bactéries gram positives que gram négatives, qu'elles soient aérobies ou anaérobies. les carbapénems sont formulés sous forme injectable à cause de leur faible résorption par voie orale. L'ertapénem se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 90 %), et possède une demi vie de 4 heures. tandis que l'imipénem, le méropénem et le doripénem ne se lient que faiblement aux protéines plasmatiques (< 20 %) et possèdent une demi vie courte de 1 heure. les carbapénem ont une bonne diffusion dans la plupart des tissus.

4. CLAVAMS:

Un oxygène remplace le souffre du 2^{ème} noyau.

L'**acide clavulanique**, sans activité antibactérienne par lui-même, s'est avéré être un excellent INHIBITEUR des BETALACTAMASES. Son association avec l'amoxicilline (**Augmentin®**) lui permet de rendre celle-ci active sur les klebsiellas et les bactéries sécrétant des pénicillinases (staphylocoques, certains bacilles Gram-) par voie orale, la biodisponibilité de l'amoxicilline est de 95 % et celle de l'acide clavulanique de 75 %. Les demi-vies d'élimination pour l'amoxicilline est de 60 à 70 min et de 55 à 65 min pour l'acide clavulanique. Les deux composés se lient faiblement aux protéines plasmatiques et leur élimination se fait principalement par voie rénale.

Par voie orale la biodisponibilité de l'amoxicilline est de 95 % et celle de l'acide clavulanique de 75 %. Les demi-vies d'élimination pour l'amoxicilline est de 60 à 70 min et de 55 à 65 min pour l'acide clavulanique. Les deux composés se lient faiblement aux protéines plasmatiques et leur élimination se fait principalement par voie rénale.

LES DERIVES DU 7 A.C.A.

Ce groupe comporte :

- Les céphalosporines ou céphems,
- les oxacéphems,
- Les céphamycines, peu fournies actuellement.

LES CEPHALOSPORINES

Elles ont été développées en 5 générations.

Produites par semi-synthèse à partir de Céphalosporium (champignon marin), elles ont en commun avec les pénicillines le **noyau bétalactame**, ce qui explique l'**allergie croisée** (4 à 10 %) et justifie la précaution d'éviter d'utiliser ces produits chez les sujets ayant une allergie aux bétalactamines en général.

1. 1^{re} GENERATION :

Ce sont les plus anciennes. Leur spectre est celui des pénicillines A (ampicilline) et des pénicillines M (oxacilline) réunis. Elles sont insensibles aux pénicillinases, mais sensibles aux bétalactamases et aux céphalosporinases produites par les Gram-. Elles sont inactives sur le pyocyanique, mais actives sur le klebsiella et les staphylocoques.

Actives uniquement par voie parentérale :

céfapirine : Céfaloject®.
céfazoline : Céfazol (R).

Actives par voie orale :

céfadroxil : Oracéfal®.

Pharmacocinétique :

Bien résorbées par toutes les voies, leurs taux sanguins sont efficaces pendant 6 à 8 h. L'élimination rénale sous forme active se fait avec une très bonne concentration urinaire (intérêt dans les infections urinaires). Par contre il y a de très mauvaises concentrations dans la bile et le L.C.R. (contrairement à celles de 3ème génération).

2. 2ème GENERATION :

Utilisées uniquement par voie parentérale : **I.M. ou I.V..**

céfotétan : Apacef®.
céfuroxime : Curoxime®.

Les céphalosporines de 2ème génération ont une résistance accrue aux bétalactamases. Le céfotétan est actif, en plus, sur les anaérobies.

3. 3ème GENERATION :

Actives uniquement par voie parentérale :

céfopérazone : Céfobis®.
céfotaxime : Claforan®.
ceftazidime : Fortum®.
ceftriaxone : Rocéphine®.
cefsulodine : Pyocéfal®.

Actives par voie orale :

cefpidoxime : Orelax®.
céfixime : Oroken®.

Elles se distinguent des céphalosporines précédentes, par leur meilleure résistance aux bétalactamases et par leur **puissance antibactérienne** supérieure, présentant des C.M.I. 10 à 50 fois plus basses.

Leur diffusion dans l'organisme est meilleure que celle des autres céphalosporines. Elles franchissent en particulier la barrière méningée. La ceftriaxone (Rocéphine®) a une demi-vie de 7 à 8 h autorisant 1 seule injection/j, la demi-vie des autres céphalosporines de 3ème génération n'excédant pas les 2 h (2 à 3 injections/j).

Elles sont utiles surtout dans les infections par entérobactéries multirésistantes. La Cefsulodine est réservée au traitement des infections par le pyocyanique, la ceftazidime peut, elle aussi, être utilisée dans ces infections.

Elles sont moins actives sur les staphylocoques que les céphalosporines de 1^e génération.

Insérer avant la dernière phrase le paragraphe 4 et 5

4. 4ème génération ou 3ème génération à spectre élargi: la 4ème génération est celle qui possède le spectre d'activité le plus large parmi les 5 groupes de céphalosporines. Ces médicaments tels le cefepime et le cefpirone sont actifs contre la plupart des bacilles gram négatif comme le P. aeruginosa et gardent une activité également à l'encontre des cocci gram positifs.

5. 5ème génération: la 5ème génération est active sur les staphylocoques méticilline-résistants et comprend la ceftaroline et la ceftobiprole. Ces médicaments sont également actifs contre le streptococcus Pneumoniae et l'Enterococcus Faecalis.

Leur activité vis à vis des BGN est similaire aux céphalosporines de 3ème génération. La ceftobiprole est active aussi sur le P aeruginosa.

LES MONOBACTAMS

Ils n'ont qu'un seul noyau : le noyau Bétalactame. Peu de produits. Actuellement seul l'**aztréonam** (Azactam®) est commercialisé. Il s'agit d'un produit actif par voie parentérale, sur les Gram-, mais non-actif sur les Gram+ et les anaérobies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Toutes les Bétalactamines ont les mêmes types d'effets indésirables, mais à des degrés divers, en particulier pour les manifestations générales.

1. Troubles digestifs :

les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) sont plus marqués avec les bétalactamines à large spectre et une modification de la flore intestinale (dysmicrobisme intestinal) peut conduire à l'apparition de surinfections à Candida (en particulier avec l'association amoxicilline-acide clavulanique), et de colite pseudomembraneuse à Clostridium difficile avec l'imipénem.

2. ALLERGIE CUTANÉE :

L'allergie cutanée aux bétalactamines peut revêtir plusieurs formes de lésions cutanées, notamment le simple rash cutané et l'urticaire, mais peut donner des atteintes graves comme les dermatoses bulleuses telles que l'érythème polymorphe ou le syndrome de Lyell.

3. LE CHOC ANAPHYLACTIQUE :

C'est une manifestation souvent dramatique de l'allergie médicamenteuse. C'est un phénomène **grave**, mais heureusement **rare**. CALDWELL signale 3 décès pour 30000 malades ayant reçu des Bétalactamines. MANTEN et WELCH relèvent 1 à 4 accidents dont 1 à 2 mortels sur 100000 malades. Une statistique française donne 17 accidents dont 3 mortels pour 10.000.000 d'**injections**.

Cliniquement, cela se manifeste le plus souvent quelques secondes à quelques minutes après l'injection (par voie orale, jusqu'à 2 heures après l'administration, mais jamais après 24 heures) par des prodromes : malaise général avec fièvre, vomissements, angoisse, sensation de constriction thoracique avec dyspnée, parfois une urticaire. Ensuite brutalement apparaît le **collapsus cardio-vasculaire**, l'**œdème** et le **spasme laryngés** qui conduisent à l'arrêt cardio-respiratoire si une thérapeutique n'est pas entreprise d'urgence (Corticoïde I.V. et surtout Adrénaline : en sous-cutané ou en intraveineux).

Ces manifestations sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant et surtout, chez les sujets ayant un terrain allergique. D'où la règle de ne plus prescrire les antibiotiques « allergisants » chez ces sujets. Des tests allergologiques aux bétalactamines sont effectués incluant des pricks tests et des intra-dermo-réaction (IDR) afin de préjuger des allergies croisées entre les différentes bétalactamines. Ces tests sont réalisés selon les recommandations internationales et présentent une bonne valeur prédictive négative (93 à 99 %).

Les produits qui donnent ces chocs sont essentiellement les bétalactamines et parmi elles dans l'ordre de fréquence décroissante : la bipénicilline (le risque est augmenté par la présence de procaïne), la pénicilline G, l'oxacilline, les Céphalosporines et les Pénicillines du groupe A. Il est à signaler que l'Extencilline* donne peu d'accidents ce qui est heureux pour le traitement prophylactique du rhumatisme articulaire aigu. D'autres familles d'antibiotiques donnent beaucoup plus rarement ce type d'accident : les tétracyclines, le chloramphénicol, les aminosides et la nitrofurantoïne.

Il est à noter que toute manifestation allergique antérieure aux bétalactamines quelle que soit sa gravité doit faire craindre que la récidive peut se manifester par un état de choc.

4. LA FIEVRE :

Phénomène d'origine immunologique, la fièvre peut se manifester d'emblée ou bien entre le 3ème et le 7ème jour et peut revêtir toutes les formes possibles (pic, en plateau, rémittante...). Elle est parfois isolée, mais s'accompagne souvent d'autres signes cliniques (sueurs, frissons...) et surtout d'une hyperleucocytose franche avec éosinophilie et d'une accélération de la vitesse de sédimentation.

Devant un tel cas on se retrouve confronté à un problème diagnostique important : est-ce une fièvre dûe aux antibiotiques au processus infectieux qui n'est pas jugulé ? Le meilleur moyen de le savoir est d'arrêter ces antibiotiques : si la fièvre cède rapidement, ces derniers sont donc impliqués et dans le cas contraire c'est l'infection qui est en cause.

Cette fièvre peut s'observer par tous les antibiotiques, mais essentiellement les **pénicillines** (pénicilline G, ampicilline : avec éruption cutanée au 9ème jour) et les **céphalosporines**.

5. Atteintes hépatiques:

Des atteintes hépatiques ont été essentiellement rapportées lors d'un traitement supérieur à 10 jours par l'association amoxicilline-acide clavulanique.

6. LA MALADIE SERIQUE :

C'est un phénomène d'hypersensibilité retardée qui apparaît 1 à 3 semaines après la prise du médicament.

Il est plus fréquent, mais moins grave que le choc anaphylactique. Les principaux signes sont cutanés (urticaire), articulaires (arthralgies) et généraux (fièvre et céphalées). Ces signes s'amendent en quelques jours après l'arrêt du traitement.

Ces incidents sont le plus souvent l'apanage des **pénicillines**.

7. ACCIDENTS DE LYSE BACTERIENNE :

Ces accidents sont dûs à la lyse bactérienne et la décharge brutale d'endotoxines et porte le nom de phénomène de Jarish-Herxheimer.

LES AMINOSIDES

Mise à jour Juin 2018

1. GENERALITES :

Les antibiotiques de ce groupe ont une structure chimique semblable de nature aminoglycosidique. Elle leur confère des particularités pharmacocinétiques communes :

- **Absence de résorption par voie orale.**
- **Pas** de passage à travers la barrière hématoméningée.
- Excrétion **rénale rapide et exclusive.**

Les Aminosides ont

- un **spectre large** englobant essentiellement le staphylocoque et les bactéries Gram-- un mécanisme d'action semblable touchant la synthèse protéique et
- une **toxicité** affectant électivement la 8ème paire de nerfs crâniens et le rein. Cette toxicité a empêché l'administration par voie générale de certains aminosides dont la néomycine la framycétine et la paromomycine qui ne sont utilisés que par voie locale.

PRODUITS UTILISES

Voies générales	Voies locales
Amikacine	Néomycine
Gentamicine	Framycétine
Streptomycine	Paromomycine
Tobramycine	
Dibékacine	
Sisomicine	
Nétilmicine	
Spectinomycine	
Kanamycine	

2. PHARMACODYNAMIE :

2.1. MÉCANISME ET MODE D'ACTION :

Les aminosides empêchent la **synthèse protéique bactérienne** et entraînent ainsi la mort de la bactérie.

Les antibiotiques de cette famille sont **bactéricides** à des concentrations proches de leur concentration minimale inhibitrice.

2.2. SPECTRE DES AMINOSIDES :

Les aminosides sont essentiellement actifs sur les **bactéries Gram-** et sur les **staphylocoques**. La streptomycine et l'amikacine sont également actives sur le Mycobactérium tuberculosis à doses thérapeutiques.

Les bactéries anaérobies strictes, les streptocoques et le pneumocoque sont résistants à l'action des aminosides. Cependant, l'association bétalactamine-aminoxydase est **souvent synergique** sur les streptocoques. Cette synergie s'explique par une meilleure pénétration de la bactérie par l'aminoside grâce à l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne par les bétalactamines.

Actuellement, la prescription d'un aminoside ne peut être basée uniquement sur la connaissance du spectre d'action théorique étant donnée l'importance des résistances acquises par de nombreuses souches bactériennes.

La prescription d'un aminoglycoside dans une infection à bactérie à Gram- se fera en tenant compte des résultats de l'antibiogramme.

3. PHARMACOCINETIQUE DES AMINOSIDES :

Les aminosides, dérivés très polaires, très peu liposolubles, franchissent très difficilement les membranes de l'organisme. Étant donné leur structure chimique très voisine, ils ont une pharmacocinétique comparable.

3.1. RESORPTION :

Par voie orale, la résorption est quasi nulle. Cependant elle peut être de l'ordre de 5 % pour la néomycine et la paromomycine, ce qui amène à utiliser cette voie avec beaucoup de prudence chez l'insuffisant rénal. En effet, une faible quantité résorbée, peut conduire par défaut d'élimination, à des taux sériques toxiques.

Habituellement, les aminosides sont administrés par voie veineuse en perfusion **lente** : une injection intraveineuse directe peut se solder par des concentrations plasmatiques toxiques à cause de la marge thérapeutique étroite des aminosides. Il faut se méfier de l'application locale sur de larges blessures ou des ulcérations de peau, application qui peut induire des taux plasmatiques toxiques (notamment avec la néomycine).

Les aminosides ont une action concentration-dépendante ce qui permet d'utiliser ces médicaments en une seule dose journalière (DUJ)

3.2. DIFFUSION :

Les aminosides, étant insolubles dans les graisses, ne pénètrent ni dans les cellules adipeuses ni dans l'œil ni dans le système nerveux central. Leur volume de distribution est faible, entre 0,2 et 0,3 l/kg, ce qui correspond à une distribution dans l'espace liquide extra-cellulaire dont le volume est estimé à 30 % du poids corporel idéal.

La diffusion tissulaire des aminosides est faible sauf dans le parenchyme **rénal**.

3.3. ELIMINATION :

Les aminosides sont éliminés par filtration glomérulaire.

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie est de 2 à 3 heures.

Ces dérivés ne sont pas métabolisés et leur élimination biliaire est très faible; l'insuffisance hépato-biliaire a peu ou pas de retentissement sur leur demi-vie d'élimination.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

4.1. TOXICITE RENALE :

a. Mécanismes :

Les complications rénales sont la conséquence d'une action毒ique directe liée à **l'accumulation dans le cortex rénal** de ces antibiotiques, et intéressant les cellules du tube contourné proximal. L'exemple de la gentamicine est particulièrement probant :

- après une seule injection, sa concentration dans le cortex rénal est supérieure à 20 fois la concentration sérique.
- 4 semaines après une seule injection de gentamicine, sa concentration dans la corticale est de l'ordre de 7 mcg/g.
- 8 mois après un traitement d'une semaine par la gentamicine, sa concentration dans la corticale est encore de l'ordre de 7 à 9 mcg/g.

Il n'existe guère de différence entre les différents aminosides. Les concentrations corticales obtenues au cours d'un traitement seraient comparables pour la gentamicine, l'amikacine et la sisomicine.

b. Fréquence :

La fréquence de l'atteinte se situerait aux environs de 9 %.

L'insuffisance rénale est souvent à diurèse conservée.

L'évolution est en règle générale favorable après arrêt du traitement.

4.2. OTOTOXICITE:

a. Mécanisme :

Les aminosides **s'accumulent progressivement dans la périlymph et l'endolymphe de l'oreille interne**, et ce, d'autant plus que les concentrations plasmatiques sont élevées. L'ototoxicité se manifeste par une destruction des cellules sensorielles vestibulaires et cochléaires.

b. Manifestations cliniques :

L'atteinte vestibulaire est la plus fréquente : vertiges giratoires, déséquilibres et nystagmus qui seront corrigés par une

compensation vestibulaire centrale.

L'atteinte cochléaire, plus rare, est toujours plus grave. Elle est au tout début annoncée par des bourdonnements, et elle est à ce stade réversible. Ensuite apparaît une surdité de perception endocochléaire bilatérale qui affecte d'abord les fréquences les plus aiguës, puis s'étend aux fréquences de la conversation. Chez le jeune enfant, un tel déficit équivaut à une surdi-mutité.

4.3. REACTIONS ALLERGIQUES MINEURES :

Rash cutané, urticaire, prurit, disparaissant à l'arrêt du traitement.

5. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS :

5.1. CONTRE-INDICATIONS :

- a. Les infections à anaérobies, car non seulement les aminosides ne sont pas actifs sur ces germes, mais ils en favorisent l'émergence.
- b. Les infections à streptocoques et à pneumocoques des voies respiratoires, tous germes sur lesquels les aminosides sont régulièrement inefficaces.
- c. Les salmonelloses, car les aminosides ne diffusent pas dans le tissu lymphatique.

5.2. INDICATIONS :

a. Streptomycine :

- *Tuberculose* :

Moins efficace que l'isoniazide et la rifampicine.

- *Endocardites streptococciques* :

Streptocoques viridans, entérocoques (groupe D).

b. Gentamycine, amikacine, tobramycine, dibékacine, sisomycine, nétilmicine :

- *Septicémies à bacilles Gram-* :

On utilise le plus souvent une bithérapie, guidée par l'antibiogramme associant selon les cas, à l'aminoacide choisi, une ampicilline.

- *Infections à staphylocoques* :

Les aminosides jouent un rôle dans la recherche d'un effet synergique par association avec une pénicilline ou une céphalosporine.

- *Infections urinaires* :

Seules les infections urinaires sévères, à germes résistants, sont justifiables d'un traitement par les aminosides, après isolement et étude de la bactérie responsable.

c. Néomycine, framycétine, paromomycine.

Leur emploi en thérapeutique humaine est exclusivement local : per os, par voie cutanée ou muqueuse (oculaire, auriculaire ou vaginale).

L'utilisation per os des aminosides pour leurs propriétés antibactériennes intestinales est de plus en plus limitée en raison de la sélection fréquente dans le tractus digestif de souches porteuses de plasmides de résistance qui risqueraient de « contaminer » l'ensemble de la flore résiduelle.

En plus de son action antibactérienne, il faut signaler l'activité amoebicide et antihelminthique (*taenia* notamment) de la paromomycine.

d. Spectinomycine:

Molécule apparentée à la famille des aminosides, son utilisation est réservée au traitement « minute » de la gonococcie. Elle n'a pas d'action sur le tréponème pâle. Aux doses thérapeutiques recommandées elle est habituellement bien tolérée.

6. PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Lors d'un traitement aux aminosides, certaines précautions doivent être prises pour éviter la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

6.1. NEPHROTOXICITE:

a. Reconnaître les sujets les plus susceptibles de développer des complications rénales :

- les sujets ayant une insuffisance rénale connue,
- les personnes âgées chez qui la créatininémie est faussement rassurante. Il vaut mieux estimer d'emblée que leurs clairances sont le plus souvent abaissées à 60 ml/mn.
- les personnes qui viennent de subir une agression rénale :
 - . cure récente par un aminoside,
 - . néphropathie tubulo-interstitielle aiguë notamment au moment de la phase de récupération.

La potentialisation de la néphrotoxicité des aminosides peut se faire par :

- la déplétion sodée,
- leur association avec les céphalosporines, l'amphotéricine B, le cisplatine, la ciclosporine.

b. Surveiller le traitement :

- en sachant que les altérations de la fonction rénale peuvent survenir chez des sujets aux reins antérieurement sains,
- il est indispensable de surveiller la fonction rénale au moins 2 fois par semaine chez l'insuffisant rénal et notamment lorsque le traitement est prolongé au-delà de 7 jours, par des dosages de créatininémie et/ou des déterminations de clairances.

6.2. OTOTOXICITE:

Il est nécessaire d'éviter de prescrire ces antibiotiques chez les patients âgés ou ceux porteurs d'un déficit auditif. Les cures répétées, ou de trop longue durée sont à proscrire, de même que l'association à d'autres médicaments ototoxiques.

Des examens audiométriques répétés et un contrôle régulier des concentrations plasmatiques peuvent éviter dans la majorité des cas, des atteintes graves. Il faut cependant savoir que des aggravations secondaires, après l'arrêt du traitement, sont possibles, notamment en cas d'insuffisance rénale.

7. RECOMMANDATIONS :

7.1. Aucun aminoside ne doit être prescrit à visée préventive.

7.2. Lorsque le germe responsable de l'infection n'est pas identifié, il n'est pas licite de prescrire un aminoside.

7.3. Eviter d'associer les aminosides à d'autres thérapeutiques néphrotoxiques ou ototoxiques et en particulier à certains diurétiques (furosémide).

7.4. Éviter les aminosides chez la femme enceinte, car ils comportent un risque toxique pour l'appareil cochléo-vestibulaire du fœtus.

7.5. En cas d'insuffisance rénale, plusieurs méthodes ont été proposées pour adapter la posologie, dont les abaques basées sur la créatininémie ou la clairance de la créatinine (cf. l'abaque de DETTLI).

Quelque soit la méthode utilisée, il est recommandé de vérifier par des dosages régulièrement répétés que les **taux sériques** sont supérieurs à la dose minimale active, mais inférieurs à la dose toxique.

7.6. A sensibilité égale, il importe d'utiliser le produit le plus ancien sur le marché afin de préserver l'activité des produits les plus récents.

8. CONCLUSION :

Tous ces antibiotiques comportent un risque important de toxicité.

Leur utilisation doit être exceptionnelle en l'absence d'infection grave prouvée bactériologiquement. Le choix d'un aminoside se fait alors d'après les résultats de l'antibiogramme.

Leur utilisation en monothérapie doit se limiter :

- au traitement de la gonococcie.
- au traitement d'infections urinaires à germes multirésistants.
- aux traitements locaux (néomycine, framycétine, paromomycine).

LES MACROLIDES

Mise à jour Juin 2018

1. GENERALITES :

C'est un groupe d'antibiotiques dont le chef de file l'Erythromycine est découvert en 1952.

Leur intérêt réside dans l'étroitesse de leur spectre assez comparable à celui de la pénicilline G et dans leur bonne tolérance générale.

PRODUITS UTILISÉS :

Les macrolides de première génération :

Érythromycine

Triacétyl oléandomycine

Spiramycine

Josamycine

Midécamycine

Les macrolides de deuxième génération :

Roxithromycine

Clarithromycine

Azithromycine

Dirithromycine

Les macrolides de troisième génération :

Télithromycine

2. PHARMACOCINETIQUE :

L'Érythromycine est la moins stable en présence de suc digestif. Cette stabilité s'améliore avec les esters d'erythromycine. La **résorption digestive** peut être retardée ou diminuée par l'alimentation. Elle est beaucoup plus importante pour la roxithromycine.

La **liaison aux protéines plasmatiques** peut atteindre 80 à 90 %.

Leur **diffusion** est excellente dans tous les tissus en particulier dans les poumons, les amygdales, l'oreille moyenne, la salive et le foie. On les retrouve dans le liquide prostatique. La diffusion hématoencéphalique est négligeable sauf pour le triacétyl oléandomycine. La clarythromycine, l'azithromycine et la dirithromycine diffusent rapidement vers les tissus avec stockage intracellulaire et relargage lent à partir de ces réserves intracellulaires.

Les macrolides traversent faiblement le placenta, sans effets néfastes sur le fœtus.

La **élimination** est surtout biliaire pour la plupart des produits. Ces substances sont excrétées dans la salive et le lait (sauf pour la roxithromycine).

3. PHARMACODYNAMIE :

A. SPECTRE THÉORIQUE :

Le spectre est étroit incluant :

- les cocci gram + et gram-,
- les bacilles gram +,
- le campylobacter,
- le *mycoplasme pneumoniae*,
- la *legionnella pneumophila*
- de nombreuses souches du *chlamydae trachomatis*.

Ils n'ont pas d'action sur les bacilles gram- sauf sur l'*hémophilus influenzae* et l'*helicobacter pylori*, particulièrement pour la clarithromycine et l'azithromycine.

Les staphylocoques méti-R et les entérobactéries leurs sont résistants.

B. MODE ET MÉCANISME D'ACTION :

Ils sont en général bactériostatiques. Ils inhibent la synthèse protéique par liaison à l'unité 50 S du ribosome.

C. RÉSISTANCES ACQUISES :

Elles peuvent s'observer avec le pneumocoque en cas d'utilisation intensive.

La résistance est fréquente avec les souches de staphylocoques dorés isolées à l'hôpital responsables de staphylococcies sévères.

La résistance est croisée entre les macrolides.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

En général les macrolides sont bien supportés, mais on peut observer :

- des troubles digestifs.
- une atteinte hépatique à type de cholestase en cas de posologies élevées.
- des réactions d'hypersensibilité peu fréquentes.

Cependant il ne faut pas oublier les risques de voir les taux plasmatiques de certains médicaments comme la théophylline, la carbamazépine, les dérivés de l'ergot de seigle, les corticoïdes ou la digoxine, augmenter lors de l'association avec les macrolides. Ceci étant consécutif à leur pouvoir inhibiteur enzymatique.

5. INDICATIONS :

Les macrolides ont leur intérêt, lors de **l'allergie à la pénicilline G**, pour traiter des infections sensibles à cette dernière comme : les streptococcies, les pneumonies à pneumocoques, le tétanos et la syphilis.

Ils sont également utilisés :

- dans la **prophylaxie** du rhumatisme articulaire aigu., en cas d'allergie à la péniG.
- dans la **pneumonie atypique** et la **Maladie des légionnaires**.
- dans les **infections à chlamydia** où ils peuvent constituer une alternative aux cyclines chez la femme enceinte et les enfants.
- dans les infections **stomatologiques**, à cause de leur diffusion dans la salive (surtout spiramycine).
- dans le traitement curatif de l'**ulcère gasro-duodénal**, particulièrement la clarithromycine et l'azithromycine.

Les doses moyennes varient entre 250 mg à 500 mg toutes les 6 heures. Chez l'enfant la posologie est de 30 à 50mg/kg/j répartie en 4 prises.

6. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Il faut mettre l'accent sur les associations à éviter telles que :

Triacétyle oléandomycine+ oestroprogesteratifs : risque d'ictère cholestatique

Triacétyle oléandomycine+ ergotamine : risque de spasmes artériels.

Macrolides + théophylline : augmentation des taux plasmatiques de la théophylline.

7. LES KETOLIDES:

3^{ème} vagues des macrolides,

- obtenues par modification chimique de l'**érythromycine A**. Elles conservent :
 - L'acquis pharmacocinétique des médicaments de la 2^{ème} vague
 - L'acquis antibactériens sur les bactéries atypiques

En plus, elles sont actives sur les souches bactériennes résistantes à l'érythromycine A.

- obtenues par modification chimique de La **clarythromycine**. Ils ont une meilleure activité que la clarythromycine sur les souches de S. pyogènes ayant une résistance à l'érythromycine.

La **Télithromycine (KETEK®)** : est un médicament obtenu par modification de l'érythromycine.

SPECTRE : en plus des souches sensibles aux autres macrolides, elle :

- Couvre la majorité des bacilles G+
- Est plus active que clarythromycine sur les cocci G+ et G- et bacilles G+ dont les souches sont sensibles à l'érythromycine
- Est active sur les cocci G+ dont les souches sont résistantes à l'érythromycine A

MÉCANISME D'ACTION : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la fraction 50s du ribosome (même site que pour érythromycine et clarythromycine). Sa concentration intracellulaire est importante comme pour l'azithromycine.

LES TETRACYCLINES

Il s'agit d'une classe d'antibiotiques à large spectre dont la première molécule la chlortétracycline (Orécycline®) a été découverte en 1948.

Malgré le développement de nombreuses résistances, liées à leur très large utilisation thérapeutique, elles gardent tout leur intérêt pour le traitement des infections par les Brucella, les Rickettsiae, le Mycoplasma, les Chlamydia et même les Spirochètes.

De nombreuses molécules ont été mises au point dont :

l'Oxytétracycline

la Tétracycline

la Méthacycline

la Doxycycline

la Méthylénecycline

la Limecycline

la Tigecycline

2. PHARMACOCINETIQUE :

A. RÉSORPTION DIGESTIVE :

Elle est le plus souvent incomplète : 30 % pour la chlortétracycline, 60 à 80 % pour l'oxytétracycline et la Tétracycline ; elle est importante pour la doxycycline puisqu'elle avoisine alors les 95 %.

Le repas augmente cette résorption.

Cependant la présence de produits lactés, de gels d'hydroxyde d'aluminium, de bicarbonate de sodium, de sels de calcium ou de magnésium, de produits contenant du fer, **diminue** cette résorption par **chélation** ou par **augmentation du pH** gastrique.

B. LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES :

Les données de la littérature sont très variables; cette liaison est de l'ordre de :

Oxytétracycline : 20 à 40 %

Tétracycline : 65 %

Méthacycline: 80 %

Doxycycline : 80 à 95 %.

C. DIFFUSION :

Les tétracyclines se distribuent très largement dans tous les tissus et les liquides de l'organisme, quoique faiblement dans le liquide céphalorachidien.

Leur diffusion intracellulaire est importante et elles sont stockées dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Elles ont une forte affinité pour l'os ainsi que la dentine et l'émail des dents en poussée.

Elles traversent le placenta.

D. ÉLIMINATION :

Elles sont éliminées essentiellement par le rein par filtration glomérulaire. On les retrouve dans les selles, car elles sont excrétées par la bile après concentration dans le foie. Elles subissent un cycle entérohépatique par réabsorption partielle. La concentration biliaire peut atteindre 5 à 10 fois celle du plasma.

Elles passent également dans le lait.

Leur demi-vie est de 6 à 12 h pour l'oxytétracycline et la tétracycline, nécessitant deux à quatre administrations par jour.

Elle est de 16 h pour la méthacycline et de 16 à 18 h pour la doxycycline.

Pour la doxycycline éliminée en partie sous forme conjuguée, sa demi-vie peut être diminuée lors de l'association de barbituriques ou de phénytoïne, à cause du phénomène d'induction enzymatique.

3. PHARMACODYNAMIE :

A. SPECTRE THÉORIQUE :

Elles présentent un spectre large incluant :

- les bactéries Gram+ et Gram-.
- les spirochètes (borrelia recurrentis responsable du typhus, tréponème pâle).
- les chlamydia (ornithose-psittacose, lymphogranulomatose, trachome, conjonctivites...).
- les mycoplasmes (pneumopathie atypique).

Elles n'ont aucune action sur le pyocyanique (*pseudomonas aeruginosae*).

B. MODE ET MÉCANISME D'ACTION :

Elles sont bactériostatiques, l'inhibition étant plus prononcée par la doxycycline que par la Tétracycline ou l'oxytétracycline. Elles agissent par inhibition de la synthèse protéique en se fixant à la fraction ribosomale 30 S.

C. RÉSISTANCES ACQUISES :

Elles sont nombreuses, le plus souvent croisées et intéressant :

- de très nombreuses souches de streptocoques, de staphylocoques, de germes aérobies Gram-.
- certaines souches de pneumocoques.

Parmi les souches qui restent sensibles on peut citer :

Les brucellas, le vibron cholérique, les haemophilus influenzae et ducreyi, le gonocoque et le méningocoque.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

A. TROUBLES DIGESTIFS :

Il peut s'agir d'**intolérance digestive** à type d'épigastralgies, de pesanteur, de nausées, de vomissements ou de diarrhée. On a également décrit des **ulcération œsophagiennes** (comprimé avalé avec peu d'eau) et une **pancréatite**.

B. ATTEINTE HÉPATIQUE :

Peu fréquente, elle se voit aux doses élevées. Le risque est plus élevé chez la femme enceinte avec une atteinte plus sévère.

C. SYNDROME DE FANCONI :

Il s'agit d'une atteinte rénale s'observant chez les sujets ayant ingéré des tétracyclines périmées. Il se manifeste par : nausées, vomissements, polyurie, polydypsie, protéinurie, acidose, glycosurie et aminoacidurie élevée.

D. RÉACTIONS DE PHOTOSENSIBILISATION :

Plus fréquentes avec les tétracyclines périmées.

E. EFFET SUR LES TISSUS CALCIFIÉS EN CROISSANCE :

On peut observer une coloration brune des dents. Ce risque existe aussi bien pour le fœtus (en particulier à la deuxième moitié de la grossesse) que pour l'enfant jusqu'à l'âge de 7 ans.

La fixation des tétracyclines se fait également sur l'os en croissance déprimant son développement (il a été signalé jusqu'à 40 % de dépression chez le prématuré).

F. SURINFECTIONS MYCOSIQUES :

Par déséquilibre de la flore intestinale saprophyte.

G. THROMBOPHLEBITES :

Si l'injection est répétée dans la même veine. On peut l'éviter par l'usage de cathéters.

H. TROUBLES SANGUINS :

En particulier si la thérapeutique est prolongée.

I. RÉACTIONS ALLERGIQUES :

Urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, choc anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite.

5. INDICATIONS :

Les infections par les **rickettsies**, le **mycoplasme pneumoniae**, les **chlamydias** (en particulier les conjonctivites à inclusion et le trachome).

L'**urétrite non-spécifique** dans laquelle s'associe fréquemment le chlamydia trachomatis.

Les maladies sexuellement transmissibles :

- gonococcies et syphilis chez les sujets allergiques à la Pénicilline G.
- infections endocervicales et rectales par les chlamydias.

La **brucellose**.

Le **choléra**, en particulier comme **prophylaxie** de l'entourage en les administrant pendant 5 jours.

La diarrhée des voyageurs.

Les pneumopathies et les infections bronchiques. Mais il y a un développement de résistance par les pneumocoques.

Les infections urinaires ne se justifient qu'après antibiogramme.

L'**acné** : à faible dose, elles diminueraient les acides gras contenus dans le sébum. On utilise notamment la doxycycline, la méthacycline et la tétracycline.

6. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

La prudence est de règle chez l'insuffisant rénal ou en cas de troubles hépatiques.

Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant âgé de moins de huit ans et chez les sujets connus allergiques aux tétracyclines.

Il faut se méfier des tétracyclines périmées.

Par ailleurs :

L'injection intraveineuse de doxycycline doit toujours être très lente.

Pour les administrations orales on réduit l'incidence de l'intolérance digestive en utilisant des doses minimales, en associant une quantité suffisante d'eau (60 ml) et en les administrant au cours des repas.

Il ne faut pas oublier d'éviter la prise simultanée de chélateurs ou de modificateurs du pH gastrique avec toutes les tétracyclines.

LES SULFAMIDES

Mise à jour Juin 2019

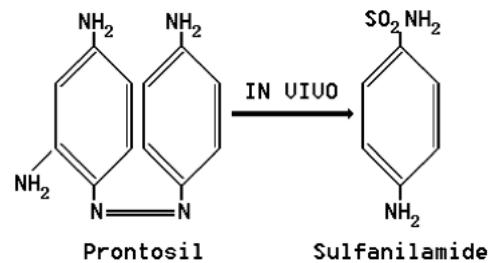
1. GENERALITES ET STRUCTURE CHIMIQUE :

DOMAGK en 1933 a été le premier à découvrir les « vertus anti-infectieuses » des sulfamides. Le premier produit utilisé était un colorant azoïque : le Prontosil®. Il s'agit en fait d'un promédicament.

Ils sont utilisés depuis lors dans la chimiothérapie antiinfectieuse de manière intense.

Tombés ensuite en désuétude suite à l'apparition d'autres antibiotiques aussi actifs ou plus actifs et moins dangereux. Ils ont eu ensuite un regain d'intérêt par l'adjonction d'une substance qui renforce leur efficacité : Le triméthoprime.

Ce sont des produits peu solubles dans l'eau.



2. PHARMACODYNAMIE :

2.1. SPECTRE :

Le spectre d'action est à l'origine large. Mais les souches résistantes sont devenues très nombreuses. D'où la nécessité de contrôler leur efficacité par un antibiogramme. La résistance est croisée à tous les produits du groupe.

spectre théorique :

- Coccis Gram+ : pneumocoque, streptocoque (surtout A), staphylocoque.
- Coccis Gram- : méningocoque (résistance++), gonocoque.
- Bacille Gram+ : clostridies (tetani, perfringens), bacille du charbon, bacille diptérique.
- Bacille Gram- : hemophilus ducreyi et influenzae, shigelle (résistance++), brucella, E.coli, klebsiella pneumonie, pasteurella pestis.
- Chlamydias : trachome, psittacose, ornithose.
- Toxoplasmes.

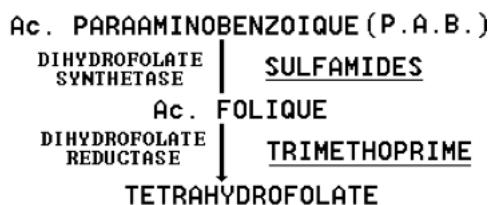
2.2. MODE ET MÉCANISME D'ACTION :

Il s'agit d'agents BACTERIOSTATIQUES. Ils deviennent BACTERICIDES à **fortes concentrations**. Ainsi ils sont bactériostatiques dans le sang et deviennent bactéricides dans les urines où ils se concentrent.

Le Mécanisme d'action est **biochimique** :

Ces médicaments agissent en inhibant les enzymes responsables de la synthèse des tétrahydrofolates.

L'effet inhibiteur complémentaire du triméthoprime explique sa synergie d'action avec les sulfamides.



3. PHARMACOCINETIQUE :

La résorption digestive des sulfamides d'utilisation « systémique » (ou par voie générale) est excellente (70 à 100 %). Elle a lieu essentiellement au niveau du grêle. Le Tmax est de 4 à 6 h.

La prise alimentaire ralentit cette résorption, mais la rend plus complète.

Il existe des sulfamides qui ne sont pas résorbés par voie digestive et qui sont utilisés :

- comme désinfectants intestinaux
- ou par voie locale en application cutanée.

Mais il faut se méfier d'une résorption accidentelle.

La liaison aux protéines plasmatiques : 20 à 30 %, variable selon le degré d'hydrosolubilité.

La diffusion : est très bonne dans tous les tissus. Les concentrations au niveau du L.C.R. égalent celles du plasma. Dans le L.C.R. les sulfamides sont presque entièrement sous forme libre d'où leur efficacité dans les méningites.

Il existe un passage placentaire (risque de toxicité fœtale) et lacté.

La biotransformation : se fait par acétylation du radical NH₂ entraînant une inactivation. Mais, même inactivés, les sulfamides gardent leur toxicité.

Cette acétylation peut être soit rapide soit lente selon le type de sujet.

Les dérivés acétylés sont moins solubles et présentent un risque de PRECIPITATION dans le système urinaire, d'où la règle de BOIRE beaucoup d'eau pour augmenter la diurèse pendant le traitement.

L'élimination : est rénale sous forme libre par filtration glomérulaire essentiellement. Au niveau des urines, la concentration urinaire peut atteindre 20 fois la concentration plasmatique d'où une activité bactéricide à ce niveau.

4. PRINCIPAUX DERIVES :

4.1. ANTIINFECTIEUX GENERAUX :

Sulfadiazine (Sulfadiazine®).

Sulfaméthoxazole associé au triméthoprime (Bactrim®, Cotrim®).

4.2. ANTISEPTIQUES INTESTINAUX :

Sulfaguanidine (Sulfaguanidine®) : peu efficace.

Salazosulfapyridine (Salazopyrine®).

4.3. ANTISEPTIQUES URINAIRES :

Sulfaméthizol (Rufol®).

5. EFFETS INDÉSIRABLES :

Intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhées.

Néphrotoxicité:

- précipitation des dérivés acétylés entraînant une insuffisance rénale.
- néphrite tubulo-interstitielle (d'origine allergique).

Réactions cutanées : Dermatoses bulleuses : exceptionnelles, mais graves.

- syndrome de Stevens-Johnson
 - érythème polymorphe.
 - syndrome de Lyell : atteinte cutanéo-muqueuse avec épidermolyse entraînant dans environ 1 cas sur 3 la mort.
- L'administration à des sujets ayant déjà présenté une allergie aux sulfamides est contre-indiquée, même sous la forme de préparations à usage externe.
- Accidents sanguins :**
- anémie hémolytique :
 - . si déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase).
 - . par mécanisme immunoallergique.
 - anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie : après traitement prolongé ou insuffisance rénale.
 - agranulocytose par atteinte toxique de la moelle.

6. UTILISATION ET INTÉRÊT THERAPEUTIQUE :

L'utilisation des sulfamides dans les infections digestives, respiratoires et dans les méningites a fortement diminué à cause des résistances.

Le sulfaméthoxazole + triméthoprime est davantage indiqué actuellement dans les infections urinaires, les septicémies, les infections graves à bacilles Gram négatif, les surinfections des bronchites chroniques et les toxoplasmoses.

La Sulfasalazine est utilisée dans la rectocolite hémorragique.

La Sulfadiazine est utilisée dans la toxoplasmose cérébrale du SIDA

7. CONTRE-INDICATIONS :

- Femme enceinte.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Nouveau-né : à cause de l'immaturité hépatique.
- Allergie aux sulfamides.
- Déficit en G6PD.
- Éviter les applications cutanées.

LES ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES

Mise à jour Juin 2021

Les antibiotiques polypeptidiques ou **polymyxines** constituent un groupe d'antibiotiques de nature polypeptidique cyclique, qui comprend 2 produits utilisés en clinique, très voisins l'un de l'autre :

- La polymyxine B.
- La colistine ou polymyxine E.

Ces 2 produits **ont en commun les caractères suivants :**

1. Leur spectre d'action est limité strictement à des germes Gram-, parmi lesquels le pseudomonas aeruginosa est très fréquemment sensible. Les résistances ne se développent que lentement.

2. Ils se fixent aux phospholipides de la membrane bactérienne et la désorganisent, ce qui entraîne une fuite des composants cytosoliques et la mort de la bactérie. Ils sont actifs sur les bactéries en phase de repos et en phase de multiplication.

Aux doses habituellement utilisées, ils sont bactériostatiques, mais peuvent être bactéricides à des concentrations 3 à 5 fois plus élevées.

3. Ils ne sont pas résorbables par voie digestive : per os, ils ne sont actifs qu'au niveau du tube digestif; ils sont injectables par voie I.M., I.V. et même intrarachidienne.

4. Leur toxicité est nerveuse et rénale.

La polymyxine B est plus毒 que la colistine : mieux tolérée, cette dernière est plus largement utilisée bien qu'elle soit moins active.

5. Avec l'avènement des pénicillines actives contre le pseudomonas aeruginosa, l'importance thérapeutique de ces antibiotiques a diminué.

Ces dernières années, vu l'isolement de germes résistants à tous les germes sauf à la colistine cette dernière a eu un regain d'intérêt

1. POLYMYXINE B.

A- PHARMACOCINÉTIQUE :

Les polymyxines ne traversent pratiquement pas la barrière digestive. L'administration par voie locale (cutanée, intestinale, vésicale) ne donne lieu à aucune diffusion systémique sauf en cas de lésions cutanées étendues et profondes.

La voie élective d'administration est parentérale, intraveineuse ou mieux intramusculaire.

La diffusion dans les différents tissus est faible, la distribution reste mal connue. La diffusion dans le liquide céphalorachidien est nulle même en cas d'inflammation méningée. De même, les polymyxines ne pénètrent ni dans le liquide pleural, ni dans le liquide synovial ni dans le tissu nerveux.

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale sous forme essentiellement inactive. Comme il n'y a pas de biotransformation hépatique, cette inactivation se ferait par un mécanisme inconnu au niveau du tube digestif.

B- EFFETS INDÉSIRABLES :

Les manifestations toxiques sont d'une fréquence (25 % des cas) et d'une gravité assez dissuasive :

b1. Insuffisance rénale apparaissant même avec des doses correctes dès le début du traitement et continuant d'évoluer même après son arrêt. En cas de posologie excessive, il y a risque de nécrose tubulaire aiguë et d'évolution fatale.

b2. Accidents neurotoxiques

b3. Altération du fonctionnement de la plaque motrice et peut occasionner, au décours d'anesthésie, des blocs neuro-musculaires prolongés.

b4. Réactions allergiques diverses sont possibles. Des **leucopénies** et des **atteintes hépatiques** ont été rapportées. L'association polymyxine-aminoxyde, en raison de l'addition des effets toxiques, doit être évitée.

2. COLISTINE (POLYMYXINE E) :

A- PHARMACODYNAMIE

Les propriétés de la colistine sont très voisines de celles de la polymyxine B.

B- PHARMACOCINÉTIQUE

La diffusion dans les tissus est mauvaise. L'élimination est rénale.

L'utilisation systématique abusive de l'associaiton Pénicilline-Colistine augmente le risque d'accidents néphrotoxiques et neurotoxiques de la polymyxine.

3. ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES A USAGE UNIQUEMENT LOCAL :

Ce sont des substances trop toxiques pour une utilisation générale. Il en est fait un très large usage dans des préparations locales très diverses (pommades, poudres, collyres, gouttes auriculaires, pastilles, etc...).

Leur spectre d'action est variable incluant :

- Gram+ et Gram- : bacitracine et gramicidine.
- Gram+ prédominants : thyrothricine, amfomycine, fusafungine.

LES PHENICOLES

1. GENERALITES :

Isolé en 1947 à partir de venezuelae streptomyces puis synthétisé, le chloramphénicol avait été utilisé avec succès dans la fièvre typhoïde (d'où le nom Tifomycine®) et le typhus. Mais il donna des accidents hématologiques importants d'où l'arrêt de leur commercialisation.

Le thiampénicol lui est chimiquement apparenté.

2. PHARMACODYNAMIE :

A- SPECTRE :

Très large (avec des C.M.I. de 1 à 4 mcg/ml).

- Cocci : gonocoque et méningocoque, pneumocoque, streptocoque et staphylocoque.
- Bacilles : salmonelles (Eberth, para A, para B), clostridium, listeria, leptospires. brucella, E.coli, shigella, pasteurella, protéus (certaines souches), bacille diphtérique.
- Actinomycètes.
- Rickettsies : typhus, fièvre boutonneuse, fièvre Queensland, fièvre pourprée des montagnes rocheuses.
- Chlamydiacées : psittacose, mycoplasme (pneumonie atypique).

Germes Insensibles : pyocyanique, certains protéus, le bacille de Koch, les champignons, les virus.

B- MODE ET MÉCANISME D'ACTION

Le chloramphénicol est **bactériostatique**.

Il inhibe la synthèse des protéines au niveau des ribosomes en empêchant la fixation de l'ARNt et le transfert des acides aminés codés.

3. PHARMACOCINETIQUE :

A. RÉSORPTION DIGESTIVE :

bonne. Le Tmax est de 2 h.
Il a une demi-vie de 1 h 30 à 3 h 30 et disparaît du sang en 12 à 18 h, ce qui oblige à réadministrer le produit toutes les 6 heures.

B. LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES :

modérée, de l'ordre de 40 à 60 %.

C. DIFFUSION :

très bonne, elle se fait dans tous les tissus, mais surtout dans le foie, le rein, le poumon, la rate.
Dans la lymphé, les concentrations sont parfois supérieures à celles qu'on retrouve au niveau du sang. Ceci justifie l'indication élective du chloramphénicol dans la fièvre typhoïde.

Dans le liquide céphalo-rachidien on peut trouver des concentrations égales à la moitié du taux sanguin en cas d'inflammation des méninges.

Il y a un passage placentaire et le sang fœtal présente une concentration égale aux 3/4 de la concentration plasmatique maternelle.

D. BIOTRANSFORMATION :

elle se fait au niveau du foie par glycuronoconjugaison.

E. ELIMINATION :

Le thiampénicol est éliminé dans les urines, pour plus d'un tiers sous forme active.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

A. ACCIDENTS HÉMATOLOGIQUES :

Pancytopénie avec aplasie médullaire (fréquence : 1/6 000 à 1/150 000). La mortalité est de 50 à 80 %. Ces accidents surviennent quand le produit est administré par voie générale, mais aussi par voie locale (collyre).

Ces accidents ne sont pas en relation avec la dose utilisée, car il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité liée au terrain (phénomène d'idiosyncrasie).

La gravité de ces accidents nous incite à une restriction de l'emploi de cet antibiotique.

B. ACCIDENTS DE LYSE BACTÉRIENNE :

Les doses excessives entraînent une lyse bactérienne avec libération d'endotoxines. Cela conduit à un collapsus vasculaire fatal. Ainsi la posologie doit être prudente au début du traitement.

C. AUTRES :

- **Hypersensibilité cutanée.**

- **Irritation digestive** (nausées, vomissements, diarrhée).

• **Syndrome « gris ».** Il se voit chez le nouveau-né et en particulier chez le prématuré. Il s'agit d'un accident mortel par une absence de glycuroconjuguaison hépatique et une mauvaise élimination urinaire du produit non-conjugué.

5. INDICATIONS :

- Fièvre typhoïde.
- Rickettsioses.
- Certaines méningites (*Haemophilus influenzae*, méningocoque, pneumocoque).

Il faut surveiller la **numération formule sanguine** régulièrement.

6. CONTRE-INDICATIONS :

Femme enceinte, femme allaitante, nourrisson.

Allergie connue aux phénicolés.

Antécédents d'aplasie médullaire.

Éviter les préparations à usage externe.

LES QUINOLONES

1. GENERALITES

A des dérivés à utilisation thérapeutique presque exclusivement urinaire comme pour l'acide nalidixique, est venue s'ajouter une nouvelle génération : les **fluoroquinolones** obtenues par adjonction d'un atome de Fluor. Ces molécules agissent sur de nombreuses infections sévères et en particulier les infections nosocomiales à staphylocoques méticilline-résistants, entérobactéries et pseudomonas.

2. PHARMACODYNAMIE

A- SPECTRE

Tableau 1 : Spectre des quinolones

	A.nalidixique Négram*	Péfloxacine Peflacin*	Ofoxacine Oflocef*	Ciprofloxacine Ciflox*	Lévofoxacine Tavanic*
Staphylocoque	R	S	S	S	S
Streptocoque	R	R	R	R	S
Entérocoque	R	R	R	R	R
E. Coli	S	S	S	S	S
Klebsiella	S	S	S	S	S
Protéus	S	S	S	S	S
Serratia	S	S	S	S	S
Salmonella	S	S	S	S	S
Pseudomonas	R	S	S	S	S
Acinetobacter	R	S	S	S	R
Haemophilus	-	S	S	S	S
Neisseria	-	S	S	S	S
Legionella	-	S	S	S	S
Clostridium	R	I	I	I	I
Bacteroïdes	R	R	R	R	R

R : résistant. **S** : sensible. **I** : intermédiaire.

L'acide nalidixique = Négram® a un spectre étroit limité aux bactéries Gram-. Mais la plupart des pseudomonas y sont résistantes.

Les fluoroquinolones ont un spectre plus étendu, notamment aux staphylocoques et aux pseudomonas.

Mais les fluoroquinolones actuelles ne sont pas assez actives sur les streptocoques et les anaérobies.

Elles agissent également sur les : haemophilus, neisseria, legionella, mycoplasmes, chlamydia.

Il faut noter également que la lévofoxacine est active sur le pneumocoque.

B- MÉCANISME D'ACTION

Les quinolones inhibent l'ADNgyrase impliquée dans la réPLICATION de l'ADN bactérien.

L'apparition d'une résistance bactérienne aux quinolones implique une mutation chromosomique.

3. PHARMACOCINETIQUE :

A- RÉSORPTION DIGESTIVE

Elle est rapide en 1,5 à 2 h. Mais les quinolones sont plus ou moins complètement résorbées par voie orale. Elle est rapide

en 1,5 à 2 h. Mais les quinolones sont plus ou moins complètement résorbées par voie orale.

Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques des quinolones

	Biodis.(%)	LP(%)	Biotrans.	Elimin.
Ac. nalidixique	20	93	75	96% urines
Norfloxacine	45	15	20	40% urines et 60% bile
ofloxacine	80	10	5	80% urines
ciprofloxacine	65	20	50	Uries et bile
pefloxacine	>95	25	60	Urinaire des métabolites
levofloxacine	100	30-40	5	85% urines

La norfloxacine et la ciprofloxacine ne sont que partiellement résorbées.

La biodisponibilité est excellente pour la pefloxacine et l'ofloxacine. Elle est de 100 % pour la lévofloxacine.

La résorption digestive des quinolones diminue en présence d'antiacides et d'aliments.

B- BIOTRANSFORMATIONS

Elles sont variables, mais on retrouve des quantités importantes de médicaments sous forme active dans les urines notamment pour la norfloxacine et l'ofloxacine, car elles sont moins métabolisées (cf. tableau 2).

C- DIFFUSION

La liaison aux protéines plasmatiques n'est importante que pour l'acide nalidixique.

Pour les fluoroquinolones, les concentrations dans la plupart des tissus sont 1 à 3 fois les taux sériques correspondants. Ceci est vrai dans l'os, la prostate et les valves cardiaques.

Mis à part la norfloxacine, les fluoroquinolones pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien avec des taux de l'ordre de 50 à 60 % des taux plasmatiques.

Ces molécules ont une bonne diffusion intracellulaire, en particulier dans les macrophages.

D- ÉLIMINATION

La $t_{1/2}$ d'élimination est variable.

Celle-ci augmente en cas :

- d'insuffisance rénale pour : l'ofloxacine, la lévofloxacine et la norfloxacine.
- d'insuffisance hépatique pour : la ciprofloxacine et la pefloxacine. (cf. tableau 2).

4. INDICATIONS :

Pour les fluoroquinolones :

- **Les infections ORL et broncho-pulmonaires.**
- **Les infections à pseudomonas.** Mais du fait du taux de mutation important de ces germes, il vaut mieux les utiliser en association au moins au début du traitement.
- **Les septicémies et endocardites à germes résistants** : staphylocoques, entérobactéries hospitalières, pseudomonas, acinetobacter.
- **Les infections urinaires compliquées.**
- **Les infections neuroméningées.**
- **Les infections ostéo-articulaires.**
- **Les légionelloses** dans leur forme grave.
- **La fièvre typhoïde** : les fluoroquinolones ont été utilisées avec succès et ont permis d'écourter la durée de son traitement.

Pour l'acide nalidixique :

- **Les infections génito-urinaires.** La norfloxacine peut être utilisée à condition d'**éviter les abus** du fait du risque de développement de résistance. On utilise également d'autres quinolones ayant un profil pharmacodynamique et pharmacocinétique comparable à celui de l'acide nalidixique : l'acide pipédimique et l'acide oxolinique.

5. LES EFFETS INDÉSIRABLES :

Pour l'**acide nalidixique**, les effets indésirables aux doses faibles sont peu fréquents. Il s'agit de :

- troubles digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.
- photosensibilisation.
- manifestations allergiques (rash, prurit, urticaire, arthralgies).
- rares leucopénies ou thrombopénies.
- anémies hémolytiques en cas de déficit en G6PD.
- céphalées.

Aux fortes doses les accidents neurologiques à type de céphalées, vertiges, troubles psychiques, troubles du goût et de l'odorat, convulsions...) deviennent plus fréquents.

Des cas d'hypertension intracrânienne ont été signalés.

Les **fluoroquinolones** semblent donner les mêmes types d'incidents avec en plus des :

- colite pseudo-membraneuse,
- douleurs musculaires,
- tendinopathies et des ruptures du tendon d'Achille.
- allergie cutanée : prurit, urticaire, plus rarement choc anaphylactique ou réactions bulleuses graves,
- augmentations modérées des transaminases et de la créatininémie.

6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- La cimétidine réduit le métabolisme des quinolones et augmente leur demi-vie.
- Le métabolisme de la théophylline est réduit en présence de quinolones. Il en est de même pour les antivitamines K.
- La rifampicine réduit les taux sériques de la pefloxacine.
- Du fait de sa liaison aux protéines plasmatiques l'acide nalidixique risque de déplacer les antivitamines K coumariniques.
- L'acide nalidixique peut positiver la réaction de recherche de glucose dans les urines.

7. CONTRE-INDICATIONS :

- Leur mode d'action sur le DNA, l'inhibition de la croissance des cartilages de conjugaison chez l'animal amènent à contre-indiquer les quinolones chez les jeunes enfants, la femme enceinte et la femme allaitante.
- L'acide nalidixique peut être utilisé **avec prudence** chez l'enfant de plus de 18 mois.
- Il faut également éviter les quinolones en cas d'antécédents
- d'allergie aux quinolones,
- de convulsions,
- et de déficit en G6PD.
- Les fluoroquinolones doivent être évités en cas d'antécédents de tendinopathies avec ces médicaments.
- Il faut se méfier de l'existence d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique.

LES ANTISTAPHYLOCOCCIQUES

1. GENERALITES :

Si au départ tous les staphylocoques étaient tués par la pénicilline G, ils ont rapidement développé une résistance de type enzymatique par la production de pénicillinase.

La découverte des pénicillines du groupe M, puis des céphalosporines et des inhibiteurs des bétalactamases a permis d'obtenir des antibiotiques stables aux pénicillinases.

Cependant il existe d'autres souches de staphylocoques qui ont développé une résistance intrinsèque non-enzymatique. Elles sont méticilline-résistantes (méti-R).

D'autres antibiotiques que les bétalactamines ont une activité compromise sur les méti-R, en particulier les macrolides, les lincosamides, les fluoroquinolones et les tétracyclines.

Quant aux aminosides, ils doivent être utilisés dans les staphylococcies en association, à cause de leur coefficient chimiothérapeutique faible.

2. LES SYNERGISTINES:

Virginiamycine

Pristinamycine

Formées de deux groupes de constituants, dénommés groupes I et II. Ces constituants sont proches chimiquement des macrolides, ce qui explique certains caractères communs avec ces derniers. Ces deux groupes associés exercent une action bactéricide avec un effet **synergique**, par inhibition de la synthèse protéique au niveau de l'unité 50 S du ribosome.

A- SPECTRE

Très voisin de celui des macrolides. Elles sont très actives sur :

- les streptocoques (surtout A),
- les staphylocoques même producteurs de pénicillinase,
- les pneumocoques,
- les gonocoques,
- l'hoemophilus.

Il n'y a pratiquement aucune modification de leur spectre d'activité. Peu de résistances sont apparues.

B- PHARMACOCINÉTIQUE

Utilisés par voie orale. Leur résorption digestive est bonne.

Leur diffusion tissulaire est excellente avec des concentrations au moins égales aux concentrations sanguines. Mais il n'y a pas de passage hémato-méningé.

L'élimination se fait essentiellement dans la bile sous forme inactive et dans les urines.

C- EFFETS INDÉSIRABLES

Elles sont remarquablement bien tolérées même en traitement prolongé.

Les troubles digestifs à type de gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée sont le plus souvent bénins.

D- INDICATIONS

Antibiotiques de choix des staphylococcies, on peut les utiliser en monothérapie ou en association avec les aminosides, dans les infections graves telles que les septicémies et les endocardites.

3. LES LINCOSAMIDES

Lincomycine

Clindamycine

A- SPECTRE

Elles ont un spectre étroit : Cacci Gram+ et Cacci Gram-, anaérobies, actinomycètes, mycoplasmes.

La clindamycine agit en outre sur les gonocoques, l'hémophilus et le bacteroïdès.

Ces substances sont bactéricides. Elles agissent par inhibition de la synthèse protéique en se liant à l'unité 50S du ribosome. Ainsi elles peuvent entrer en compétition avec l'erythromycine pour cette liaison.

Leur utilisation abusive, en particulier pour la lincomycine est à l'origine de résistance en particulier du pneumocoque et du streptocoque.

Cette résistance est croisée avec l'erythromycine, uniquement dans le sens Erythromycine-Lincomycine.

B- PHARMACOCINÉTIQUE

La résorption digestive de la lincomycine est rapide, mais partielle. Elle est meilleure loin des repas. Alors que la résorption de la Clindamycine n'est pas influencée par les aliments.

Par voie orale l'administration se fait 4 fois par jour.

Par voie intramusculaire, l'injection de lincomycine est faite deux fois par jour.

La voie intraveineuse est possible (mais risque d'arrêt cardiaque).

La diffusion est bonne dans les liquides intra et extra-cellulaires de tous les tissus. Mais il y a un faible passage hémato-méningé.

L'élimination est essentiellement biliaire pour la clindamycine, surtout biliaire, mais aussi rénale pour la lincomycine.

C- EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance est globalement bonne.

-Accidents d'ordre digestif : les plus fréquents et en particulier les diarrhées.

-Accidents sanguins à type de leucopénie, de thrombopénie : régressent à l'arrêt du traitement.

-Allergie cutanée.

-Élévation transitoire des transaminases.

-L'accident le plus sévère est la **colite pseudomembraneuse** avec une diarrhée sanglante, une fièvre et une leucocytose.

Attribuée à un déséquilibre de la flore intestinale. Elle peut être mortelle.

D- INDICATIONS

Leur intérêt thérapeutique réside dans les infections à cocci Gram+. Mais il vaut mieux les réserver à certaines infections, comme les infections ostéo-articulaires à staphylocoques en raison de leur bonne diffusion.

4. L'ACIDE FUSIDIQUE

L'Acide fusidique est un antibiotique bactériostatique à spectre étroit, limité aux cocci Gram+ et Gram-. Il agit sur les staphylocoques mêmes ceux résistants aux pénicillines. Il est inactif sur les bacilles Gram-.

Bien résorbé par voie digestive, il présente une diffusion tissulaire faible. Mais il a un passage suffisant dans le liquide céphalorachidien. Son élimination est surtout biliaire.

5. FOSFOMYCINE

C'est un antibiotique de synthèse caractérisé par son absence de parenté structurale avec les autres classes d'antibiotiques existantes.

A- PHARMACODYNAMIE

Elle a un spectre large : staphylocoques sensibles ou résistants aux pénicillines du groupe M, salmonella, E.coli, klebsiella, entérobacter, serratia, protéus autres que morganii, pseudomonas, providencia, haemophilus.

Les espèces habituellement résistantes sont les streptocoques A, B et D, protéus morganii, acinetobacter et les anaérobies.

Elle est **bactéricide**

Elle bloque le tout premier stade de la synthèse protéique bactérienne, en amont du site actif des autres antibiotiques.

B- PHARMACOCINÉTIQUE

La voie exclusive d'administration est la voie intraveineuse.

La diffusion est excellente y compris dans le liquide céphalorachidien. La fosfomycine n'est pas métabolisée. Elle est éliminée par voie urinaire sous forme active.

C- EFFETS INDÉSIRABLES

La teneur élevée en sodium de la fosfomycine peut entraîner des troubles hydroélectrolytiques se manifestant par des œdèmes ou des troubles de la vigilance. La fosfomycine peut augmenter la kaliurèse avec risque d'hypokaliémie. Il n'a pas été rapporté d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques.

D- INDICATIONS

Elles sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles. C'est un antibiotique de choix dans les méningites, les

ventriculites et les infections ostéo-articulaires. Il est indispensable d'utiliser la fosfomycine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants.

7. LES GLYCOPEPTIDES

7.1 VANCOMYCINE :

a- pharmacodynamie :

Elle a un spectre étroit. La vancomycine ne peut pénétrer la membrane externe des bactéries à Gram-. Ainsi son spectre n'intéresse que les bacilles et les Coccis à Gram+ aérobies et anaérobies.

Cette substance est bactéricide.

b- pharmacocinétique :

La seule voie d'administration parentérale possible est intraveineuse. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la vancomycine n'est pas résorbée.

Sa diffusion est correcte dans les séreuses et les valves cardiaques, aléatoire dans le liquide céphalorachidien, mal connue ailleurs. Son élimination est exclusivement rénale sous forme active.

c. effets indésirables :

- Phlébites des veines perfusées (10 à 30 % des cas).
- Accidents immunoallergiques (peau, fièvre, rein, éosinophilie, neutropénie).
- Ototoxicité : exceptionnelle.
- Néphrotoxicité : rare si la posologie est correcte.

d. indications :

- Endocardites à Gram+ en cas de résistances et d'allergie aux pénicillines.
- Infection nosocomiale à staphylocoque doré.
- Infections digestives à staphylocoque et à Clostridium (voie orale).

7.2. TEICOPLANINE:

Cette molécule a les mêmes propriétés pharmacologiques que la Vancomycine avec en plus une utilisation possible par voie intramusculaire et une meilleure tolérance en effet, la teicoplanine est moins néphrotoxique que la vancomycine.

8. LA RIFAMYCINE :

Cette molécule antistaphylococcique, est également active sur le streptocoque viridans et le bacille de Koch (car c'est un apparenté de la Rifampicine).

Elle agit par inhibition de l'ARN polymérase (ADN-dépendante).

Elle a une durée de vie de 6 à 8 h avec un métabolisme hépatique. Son élimination est essentiellement biliaire et un peu urinaire. Elle subit un cycle entérohépatique.

Elle est utilisée par voie locale (dermatologie, ophtalmologie, O.R.L.) et par voie générale (I.M. associée à la lidocaïne) dans les infections à **staphylocoques** : septicémies et infections siégeant au niveau de la peau, de l'os, des poumons et de la bile où elle diffuse bien.

9. AUTRES GROUPES :

Voir chapitres correspondants.

- Les pénicillines semisynthétiques : Bristopen®, Pénistaph®.
- Les aminosides : Kamycine®, Gentalline®, Amiklin®.
- Les céphalosporines.
- Les macrolides.
- Les fluoroquinolones.

LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE : ANTIVIRAUX ET ANTIRETROVIRAUX

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Identifier les différents mécanismes d'action des antiviraux
2. Classer les différents anti-viraux en fonction de leur mécanisme d'action
3. Classer les différents anti-rétroviraux en fonction de leur mécanisme d'action
4. Citer les différents obstacles auxquels se heurte la chimiothérapie antivirale

Mise à jour Juin 2018

I- INTRODUCTION :

La chimiothérapie antivirale est l'utilisation thérapeutique de molécules chimiquement synthétisées capables d'interférer avec le métabolisme du virus pour inhiber plus ou moins complètement son cycle de multiplication. Il s'agit de molécules à action VIROSTATIQUE.

Actuellement, l'émergence d'infections virales persistantes et mortelles comme le SIDA ou l'hépatite C ou d'infections dues à de nouveaux virus et qui posent un problème majeur de santé, a permis le développement de nouvelles molécules et de nouveaux concepts en thérapie antivirale.

La multiplication virale comporte de manière générale 8 étapes et chacune de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle :

1. Attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cytoplasmique
2. Pénétration dans la cellule par endocytose ou par fusion
3. Décapsidation qui libère le génome viral
4. RéPLICATION, où le génome viral détourne la « machinerie » cellulaire
5. Transcription
6. Traduction
7. Formation de nouveaux virions
8. Libération de nouveaux virions

1. LES ANTIVIRAUX NON ANTIRÉTROVIRAUX :

1.1. ANTIHERPÉTIQUES ET ANTICYTOMÉGALOVIRUS :

Les antiherpétiques : Il existe différentes molécules dont,

- **L'aciclovir, le valaciclovir**, et le ganciclovir agissent sur la réPLICATION virale en inhibant l'ADN polymérase des herpes virus. Ce sont des analogues nucléosidiques entraînant un arrêt complet ou un ralentissement de l'elongation de la chaîne d'ADN viral.

- Les autres molécules sont : le penciclovir, le docosanol et letrifluridine.

Les anticytomegalovirus : sont le valganciclovir, le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir.

Ces molécules sont efficaces, pour la prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV) après greffe d'organe et le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA.

1.2. LES ANTIHÉPATITES:

1.2.1. ANTI-HÉPATITE VIRALE B (HVB) :

Les traitements antiviraux utilisés dans les hépatites virales, reposent sur deux grands principes : l'immuno-modulation et l'inhibition de la réPLICATION virale.

L'interféron alpha, molécule physiologique associe des propriétés antivirales, immuno-modulatrices et antiprolifératives.

Le mécanisme d'activité antivirale passe par la synthèse de facteurs cellulaires inhibant la réPLICATION virale. Les analogues nucléosidiques (lamivudine, l'entécavir et la telbivudine) et les analogues nucléotidiques (l'adéfovir et le ténofovir) agissent également en inhibition de la réPLICATION virale en inhibant la polymérase du HVB.

1.2.2. ANTI-HÉPATITE VIRALE C (HVC) :

Jusqu'à peu, le traitement de l'hépatite virale C reposait sur l'association d'interféron et de ribavirine (anologue nucléosidique).

De nouvelles molécules ont été développées, elles présentent une meilleure efficacité, évaluée en termes de réponse virologique. Ces nouveaux médicaments permettant de raccourcir les durées préconisées pour le traitement. Leurs profils de tolérance et de résistance apparaissent plus favorables que ceux des traitements précédents.

Nouvel arsenal thérapeutique

L'ARN viral code pour trois protéines structurelles (core, E1, E2), ainsi que pour sept protéines non structurelles (NS) impliquées dans différentes étapes du cycle du VHC.

Les nouveaux anti-VHC sont des anti-viraux à action directe, ciblent des étapes spécifiques du cycle viral. Ces molécules diffèrent par leur activité vis-à-vis des différents génotypes viraux et par leur niveau de barrière aux résistances. Leur prescription en combinaison vise à exploiter leurs effets synergiques.

Pour une même classe, le développement de générations successives vise à étendre le spectre d'action et à relever le niveau de barrière aux résistances.

1.2.2.1 INHIBITEURS DE LA PROTÉASE NS3-4A:

Bocéprévir, Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir,

La protéase NS3-4A est essentielle à la réPLICATION virale. La liaison de ses inhibiteurs au site catalytique empêche de libérer des protéines non structurelles fonctionnelles.

1.2.2.2 INHIBITEURS NS5A :

Ledipasvir, Daclatasvir, Elbasvir, Ombitasvir, Velpatasvir,

Les inhibiteurs NS5A agissent sur deux fronts: en bloquant la réPLICATION et en inhibant l'assemblage des particules virales. Ils permettent ainsi une décroissance rapide de la réPLICATION virale dès les premiers jours de traitement.

1.2.2.3 INHIBITEURS DE LA POLYMÉRASE NS5B : Sofosbuvir, Dasabuvir

Les inhibiteurs de l'ARN-polymérase dépendante NS5B du VHC sont des analogues nucléosidiques/nucléotidiques qui agissent comme des substrats inhibiteurs, conduisant à un arrêt de la synthèse de la chaîne d'ARN viral.

Les inhibiteurs non nucléosidiques se fixent sur la polymérase et modifient la conformation enzymatique.

Le **Sofosbuvir** est un promédicament, inhibiteur nucléotidique de la polymérase virale NS5B. Après une biotransformation dès un premier passage hépatique, son entrée dans la cellule et son activation par phosphorylation aboutissent à la forme triphosphate active.

C'est un médicament très efficace et bien toléré.

1.3. ANTI-GRIPPE :

Ces molécules sont soit des inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, peramivir) ou des adamantanes (amantadine, rimantadine).

Le traitement est recommandé chez les patients présentant des infections sévères ou à haut risque de développer des complications (pneumopathies, péricardites...).

2. LES ANTIRÉTROVIRAUX :

Il existe actuellement six classes de médicaments anti-VIH, avec des mécanismes d'action différents.

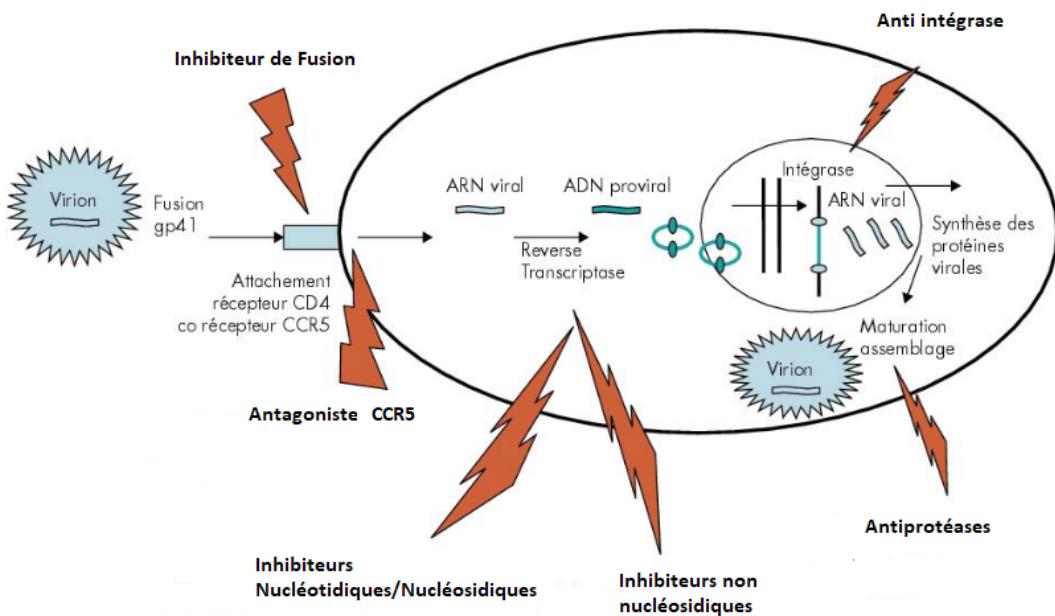


Figure 1 : Modes d'action des six classes d'antirétroviraux selon les différentes étapes du cycle viral du VIH.*

*Hépato-Gastro, vol. 16, n° 2, mars-avril 2009 modifié

2.1. LES INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUE/NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE DU VIH (INTI)

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse s'incorporent dans la chaîne d'ADN proviral du VIH et empêchent son élongation. Ils se comportent comme de faux analogues, entraînant une interruption du cycle de réPLICATION virale et inhibant donc sa multiplication dans les cellules infectées.

Les INTI sont des pro-médicaments. Pour être actifs, ils doivent être tri-phosphorylés dans les cellules infectées.

Les analogues nucléosidiques triphosphorylés se lient à la transcriptase inverse beaucoup mieux que le nucléoside naturel. De plus, ils ont une affinité plus grande pour la transcriptase inverse que pour les ADN polymérasées cellulaires. Toutefois, cette spécificité n'est pas absolue et peut être à l'origine d'effets indésirables.

La **zidovudine** (AZT), la **stavudine** (D4T) et la **didanosine** (DDI), ne doivent plus être utilisés dans les trithérapies en première intention à cause de leurs effets indésirables.

Il est désormais recommandé de prescrire les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse : **le ténofovir** (disoproxil fumarate et surtout alafénamide fumarate) et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse notamment, la **lamivudine**, **l'emtricitabine** et **l'abacavir** qui produisent moins d'effets indésirables.

2.2. INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

Les INNTI sont également des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH mais, contrairement aux INTI, ils agissent directement, sans être phosphorylés, ce qui leur permet de rester actifs sur des souches de VIH multirésistantes aux INTI ou aux antiprotéases.

Ces molécules inhibent directement la transcriptase inverse en s'y liant sur un site de liaison spécifique.

On compte quatre représentants dans cette classe : **la névirapine** et **l'éfavirenz**, (INNTI dits "de première génération"), **l'étravirine** et **la rilpivirine** (nouvelle génération).

Une légère variation apportée par une simple mutation de la transcriptase inverse peut entraîner l'apparition rapide d'un haut niveau de résistance ce qui limite leur spectre d'activité.

Par conséquent, les INNTI doivent donc toujours être utilisés au sein d'une multithérapie puissante, afin d'éviter l'émergence de résistances.

Les INNTI sont des inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 pouvant induire des interactions médicamenteuses.

2.3. INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)

La protéase du VIH est une enzyme virale. Elle possède un rôle central dans le cycle de réPLICATION du virus en réalisant le clivage protéolytique de différents précurseurs peptidiques. Cette action permet la production à la fois de protéines structurelles et fonctionnelles, indispensables à la formation de nouveaux virus.

Les IP se fixent sur le site actif de la protéase virale, l'empêchant de catalyser le clivage des polypeptides du virus. La maturation protéique étant altérée, les virions formés sont inactifs et non infectieux.

La protéase virale peut cependant muter, entraînant une forte résistance croisée à l'ensemble de la classe, mais moindre avec les molécules les plus récentes.

Cette classe regroupe huit molécules actives : **Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Fosamprénavir, Lopinavir/ritonavir, Tipranavir, Darunavir, Atazanavir**.

Les IP sont métabolisés intensément dans le foie et possèdent des propriétés inhibitrices enzymatiques. Le **ritonavir** est un puissant **inhibiteur enzymatique** du cytochrome P450. Il est utilisé comme « booster ». L'association des IP au ritonavir à faible dose entraîne une augmentation de leur biodisponibilité et ralentit leur élimination.

2.4 INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE (INI)

Les INI bloquent l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule infectée.

La classe des INI comprend à l'heure actuelle trois molécules: **l'éltégravir, le raltégravir, le doltégravir**.

2.5 INHIBITEURS DE FUSION (IF)

Le seul représentant est **l'enfuvirtide**. C'est un peptide de synthèse qui, du fait de son homologie de séquence avec une région (HR2) de la gp41, se fixe dans le milieu extracellulaire à la gp41 du VIH.

Cette fixation bloque l'entrée du VIH dans les cellules T4.

Il n'est prescrit qu'en association avec d'autres anti-rétroviraux, dans le traitement des patients ayant présenté un échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance à ces mêmes traitements.

L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui s'administre par voie sous-cutanée.

2.6 INHIBITEURS DU RÉCEPTEUR CCR5

Le **maraviroc** est le seul représentant de la classe des anti-CCR5. Cette molécule empêche le VIH de pénétrer dans les cellules de l'hôte en se fixant de façon sélective au récepteur CCR5.

Il est prescrit, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, uniquement dans le traitement de l'infection par le VIH-1, à tropisme détecté CCR5. Un test sanguin de tropisme au CCR5 est obligatoire avant toute initiation du traitement.

Annexe 1 : les antirétroviraux

INTI : Les inhibiteurs nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse		
	Zidovudine Stavudine Didanosine Ténofovir Lamivudine Emtricitabine Abacavir	Zidovudina® ,Retrovir®, Combivir® Epivir®, Zeffix®, Combivir® Ziagen®
INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
	Néviparine Efavirenz Etravirine Rilpivirine	Stocrin®
IP : Inhibiteurs de la protéase		
	Ritonavir Saquinavir Indinavir Fosamprénavir Lopinavir/ritonavir Atazanavir Tipranavir Darunavir	Kalétra®
INI : Inhibiteurs de l'intégrase		
	Elvitégravir Raltégravir Dolutégravir	
IF : Inhibiteurs de fusion		
	Enfuvirtide	
Inhibiteurs de la fixation au récepteur CCR5		
	Maraviroc	

*Les noms des molécules disponibles en Tunisie sont écrits en gras

LES ANTI-PARASITAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les différentes molécules anti-parasitaires selon le type de parasite visé.
2. Expliquez le mécanisme d'action des principales molécules anti-parasitaires.
3. Énumérez les principales propriétés pharmacocinétiques des différents anti-parasitaires.
4. Énumérez les principaux effets indésirables des anti-parasitaires.
5. Citez les principaux antipaludéens.
6. Décrire le mécanisme d'action et les principaux effets indésirables des antipaludéens.

Mise à jour Juin 2023

INTRODUCTION

Les antiparasitaires sont les traitements préventifs ou curatifs des infestations dues aux parasites.

1. MEDICAMENTS ANTI-HELMINTHIQUES :

1.1. BENZIMIDAZOLES

Les benzimidazolés sont des antihelminthiques à large spectre particulièrement actifs contre les nématodes adultes du tube digestif (oxyure, ascaris...), les larves de nématodes en migration (larva migrans viscéral), les cestodes adultes ou larve (taenia, larve hydatique...).

Ces médicaments agissent en inhibant la polymérisation de la tubuline nécessaire à l'édification du cytosquelette et bloquent le métabolisme énergétique du parasite. La mort des parasites intestinaux sensibles survient lentement.

a- Albendazole (Z Zole®, Zentel®, Zentis®):

- Propriétés pharmacocinétiques :

L'albendazole est faiblement absorbé après administration orale. Sa résorption est améliorée par l'ingestion d'aliment riche en lipides.

Le métabolisme est intestinal et hépatique, et conduit à la formation d'un métabolite actif (sulfoxyde-albendazole).

La demi-vie plasmatique de l'albendazole est d'environ 8 heures et il s'élimine principalement par voie biliaire.

- Indications :

L'albendazole est indiqué en **prise unique** dans le traitement des nématodoses intestinales.

Une **seconde prise** est préconisée 1 à 3 semaines plus tard dans le traitement de l'oxyurose.

Il est prescrit pendant 15 j pour le traitement du syndrome de larva migrans viscéral.

Il peut être prescrit pendant plusieurs mois pour le traitement d'une hydatidose, particulièrement quand la chirurgie ne peut pas être réalisée.

- Effets indésirables :

Ils sont rares. Les plus fréquents sont à type de manifestations digestives, céphalées, vertiges ou fièvre isolée.

Des cas d'alopecies réversibles, de leucopénies parfois sévères et de perturbation du métabolisme hépatique ont été rapportés lors des traitements prolongés par l'Albendazole.

L'Albendazole est tératogène et embryotoxique chez l'animal (le rat, le lapin), chez l'homme il n'a pas montré d'augmentation du risque tératogène par rapport à la population.

b- Mébendazole (Vermox®)

- Propriétés pharmacocinétiques :

Le mébendazole est faiblement absorbé après administration orale et subit un effet de premier passage hépatique important, limitant sa biodisponibilité à 20 %. La demi-vie plasmatique est de 3-6 heures. Le mébendazole est excrété dans les selles.

- Indications :

Il est principalement indiqué dans le traitement des nématodoses intestinales.

Il est moins efficace que l'Albendazole pour les cysticercoses, les hydatidoses et les filarioSES.

c- Autres benzimidazolés

- le flubendazole : faiblement absorbé au niveau intestinal (5 à 10 %) et particulièrement bien toléré.
- le tricalbendazole : caractérisé par une longue demi-vie : 11 heures. Il est indiqué dans la prise en charge des grandes douves du foie.

1.2. IVERMECTINE

- Mécanisme d'action :

Elle interrompt la neurotransmission induite par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), et provoque ainsi une paralysie neuromusculaire des parasites conduisant à leur mort.

- Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration orale, un pic plasmatique est observé à la 4ème heure. Cette molécule est principalement métabolisée au niveau du foie. De fortes concentrations sont retrouvées au niveau de la peau. La demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures et s'élimine principalement par voie biliaire.

- Indications :

Médicament de référence dans le traitement des filarioSES et des anguilluloses.

Elle est également indiquée en prise unique dans le traitement de la gale (utilisation plus simple et plus rapide que le traitement local).

- Effets indésirables :

L'Ivermectine est généralement bien tolérée.

Les principaux effets indésirables bénins et transitoires se caractérisent surtout par des troubles gastro-intestinaux, des troubles neurologiques (vertiges, somnolence, tremblements...), des perturbations du bilan biologique (cytolysé hépatique modérée, hyperéosinophilie...) et des modifications non spécifiques de l'électrocardiogramme (ECG). Des effets plus sévères ont été rapportés chez des sujets porteurs d'une charge en microfilarie importante avant traitement.

1.3. AUTRES ANTI-HELMINTHIQUES

a. Pyrantel (Helmintox®)

Il est utilisé dans le traitement de l'Oxyurose, de l'Ascaridiose, et de l'Ankylostomiasis.

b. Praziquantel

Il est indiqué dans le traitement de la Bilharziose et de la Distomatose. Ses effets indésirables sont transitoires et doses-dépendants.

c. Niclosamide

C'est un excellent taenicide.

2. MEDICAMENTS ANTI-PROTOZOAIRES :

2.1. NITRO-IMIDAZOLES

Métronidazole (Biogyl®, Birodogyl®, Rodogyl®, Bispirazol®, Spirazol®, Flagyl®, Metrogyl®, Metronidazole®, Ogyl®, Proto-gyl®, Spirogyl®, Tamizol®, Tergynon®, vagilen®)

Tinidazole (Fasigyne®)

La présence d'un groupement nitré en position 5 sur un cycle imidazole confère à ces médicaments une activité à la fois antiparasitaire et antibiotique contre les espèces anaérobies. La réduction de leur groupement NO₂ lèse l'acide désoxyribonucléique (ADN).

- Propriétés pharmacocinétiques :

La résorption digestive est rapide et la biodisponibilité est de presque 100 %. La diffusion tissulaire est rapide. Les demi-vies d'élimination sont variables : 8 h pour le métronidazole, 13 heures pour l'ornidazole et le tinidazole et 25 heures pour le secnidazole.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables sont modérés et doses-dépendants, ils regroupent des troubles digestifs et neurologiques. Les traitements prolongés ont été associés à des leucopénies, et des neuropathies périphériques. En cas de prise simultanée d'alcool, un effet antabuse peut être observé.

Le métronidazole peut colorer les urines en brun-rouge.

Actuellement les produits disponibles à l'échelle internationale sont le métronidazole (chef de file des nitro-imidazolés), l'ornidazole, le tinidazole le secnidazole, le nimorazole, le fexinidazole, et l'azanidazole.

2.2. DERIVES DE L'HYDROXYQUINOLINE

Tiliquinol + tilbroquinol (Intétrix®)

Ces dérivés présentent un effet amoebicide de contact dont le mécanisme d'action reste incertain. Ils sont utilisés seuls dans le traitement des porteurs sains d'amibes ou en association avec les 5-nitro-imidazolés dans le traitement des formes invasives de l'amoebose.

Les effets indésirables les plus fréquents sont à type de nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, fièvre, neuropathies périphériques, éruptions cutanées.

2.3. DERIVES ANTIMONIES

L'antimoniate de méglumine (Glucantime®) est utilisé dans le traitement de la leishmaniose viscérale et cutanée. C'est un dérivé pentavalent dont la teneur en antimoine Sb5 est de 85 mg/ml.

- Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action reste mal connu; l'antimoine serait réduit en antimoine trivalent actif inhibant la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP).

- Propriétés pharmacocinétiques :

Son absorption est quasi nulle par voie digestive, d'où son utilisation par voie intramusculaire. Par ailleurs, son administration intralésionnelle au cours des leishmanioses cutanées est possible.

L'élimination rénale est rapide et suit une courbe biphasique (demi-vie initiale d'environ 2 heures, demi-vie terminale d'environ 40 heures) avec possibilité de concentration dans les cellules du système des phagocytes mononucléés où il est transformé en dérivés actifs trivalents. Cependant son élimination peut être incomplète conduisant à l'apparition d'une « stibio-intoxication ».

Le schéma posologique recommandé est de 20 mg/kg/jour d'antimoine pendant 20 jours pour la leishmaniose cutanée et 28 jours pour la leishmaniose cutanéo-muqueuse et viscérale.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables sont fréquents et augmentent avec l'âge.

On parle de stibio-intolérance pour des effets à type de nausées, vomissements, céphalée, asthénie, myalgies, dysgueusie ou douleur au point d'injection.

On parle de stibio-intoxication pour des manifestations systémiques. Ils sont à type d'atteintes hépatiques, pancréatiques, rénales, ou myocardiques.

Les effets indésirables dus aux injections intra-lésionnelles peuvent apparaître tels que des surinfections staphylococciques, ou des nodules sous-cutanés.

2.4. AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE ®)

Utilisées comme antifongique, l'Amphotéricine B et ses formulations lipidiques sont également de puissants agents anti-leishmaniens.

- Mécanisme d'action :

Elle agit en se fixant sur les stérols membranaires des parasites entraînant un déséquilibre ionique létal. Elle stimule par ailleurs, l'activité phagocytaire des macrophages.

- Éléments de pharmacocinétiques :

La forme liposomale Ambisome® permet d'accroître la biodisponibilité, la demi-vie (26-38 heures), la tolérance et l'efficacité de l'Amphotéricine B.

- Effets indésirables :

L'Amphotéricine B présente de nombreux effets indésirables parfois sévères : des signes d'intolérance nécessitant le ralentissement de la perfusion ou l'emploi de corticoïdes (fièvre, frissons, hypotension, vertiges, convulsions, choc...), une néphrotoxicité dose dépendante généralement réversible et une toxicité hématologique nécessitant une surveillance rigoureuse des lignées sanguines.

L'Ambisome® est mieux tolérée. Des réactions anaphylactoides sont exceptionnellement rapportées. Son usage est surtout limité par son coût.

2.5. ANTI-ARTHROPODES

2.5.1. Anti-scabieux :

a. Traitement local :

Il repose actuellement sur deux principes actifs : pyréthrinoïde de synthèse (Sprégal®) et benzoate de benthyl (Ascabiol®). Seul l'Ascabiol est disponible en Tunisie.

b. Traitement oral :

Il repose sur l'ivermectine (Stromectol®), en prise unique, à la dose de 200 µg/kg.

c. Traitement de l'environnement :

Quel que soit le traitement anti-scabieux utilisé, il est indispensable d'effectuer un traitement antiparasitaire des draps de lit, des couvertures, du linge de toilette, des vêtements, des chaussures du patient, mais aussi de son domicile.

2.5.2. Anti-poux :

Ils obstruent les opercules respiratoires des poux et empêchent l'excration : les poux meurent par suffocation, déshydratation et blocage de leur métabolisme.

2.6. ANTI-PALUDEENS

2.6.1. Chloroquine : (Nivaquine®, Clip®)

La chloroquine a été le médicament de choix à la fois pour la chimioprophylaxie du paludisme, mais aussi pour traiter le *P. falciparum*; son utilisation a été compromise par l'apparition de résistance. Toutefois, elle reste le traitement de choix du paludisme à *P. falciparum* sensible et de celui aux autres espèces plasmodiale.

- Propriétés pharmacocinétiques :

Elle est rapidement et presque entièrement résorbée par le tube digestif, atteint des pics de concentration en 3 heures, et se distribue dans les tissus. Elle est lentement libérée par les tissus puis métabolisée. Elle est principalement excrétée dans les urines; sa demi-vie plasmatique est de 3 à 5 jours.

- Mécanisme d'action :

Quand son efficacité n'est pas limitée par une résistance, la chloroquine est un schizonticide sanguin très actif. Elle est également active contre les gamétozytes de *P. vivax*, *P. ovale*, et de *P. malariae*. Le mécanisme d'action reste controversé. La chloroquine agit probablement en se concentrant dans les vacuoles de nourriture des parasites, empêchant la polymérisation du produit de dégradation de l'hémoglobine, et exposant ainsi le parasite à la toxicité liée à l'accumulation de l'hème libre.

- Effets indésirables :

Elle est habituellement bien tolérée. Un prurit est fréquent, plus rarement on peut observer des douleurs abdominales, des céphalées, une anorexie, un malaise, des troubles de la vision et une urticaire.

Les réactions rares incluent également la possibilité d'hémolyse chez les personnes présentant un déficit en G6PD, des troubles de l'ouïe, des manifestations neuropsychiques, des agranulocytoses, des modifications électrocardiographiques (élargissement du QRS, anomalies de l'onde T). Une ototoxicité irréversible, des rétinopathies, et des neuropathies périphériques ont été vues lorsque la chloroquine est administrée à fortes doses au cours d'un traitement prolongé dans certaines maladies rhumatismales.

2.6.2. Quinine et Quinidine :

La Quinine et la Quinidine restent les traitements de premier choix pour le paludisme à *P.falciparum*, en particulier lorsque celui-ci est grave, bien que des préoccupations en matière de toxicité compliquent le traitement. Son mécanisme d'action reste inconnu.

- Propriétés pharmacocinétiques :

La quinidine est un stéréo-isomère dextrogyre de la quinine. Elle est administrée par voie parentérale dans le traitement du paludisme grave à *P. falciparum*.

La quinine est rapidement résorbée par voie orale et atteint des pics de concentration plasmatique en 1 à 3 heures. Elle est largement distribuée dans les tissus de l'organisme. L'utilisation d'une dose de charge dans le paludisme grave permet d'obtenir des concentrations plasmatiques élevées en quelques heures.

La pharmacocinétique de la quinine est variable en fonction des populations; les patients ayant le paludisme ont des taux plasmatiques du médicament plus élevés que les témoins en bonne santé, mais la toxicité n'est pas augmentée, et cela semble dû à une augmentation de la fixation protéique. La demi-vie de la quinine est également plus élevée chez les patients ayant un paludisme (18 heures) que chez les témoins en bonne santé (11 heures). La quinine est métabolisée par le foie et excrétée par les reins.

- Effets indésirables :

Le cinchonisme se manifeste par des acouphènes, des céphalées, des sensations vertigineuses, des flushes cutanés et des troubles visuels.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est grave et rare. Elle inclut une hémolyse importante avec hémoglobinurie dans le traitement du paludisme par la quinine.

2.6.3. Méfloquine :

C'est un traitement actif contre les souches de *P. falciparum* résistante à la chloroquine. Son mécanisme d'action est inconnu.

- Propriétés pharmacocinétiques :

Chimiquement proche de la quinine, elle n'est administrée que par voie orale, car elle entraînerait des irritations locales importantes en cas d'usage par voie parentérale. Elle est largement distribuée aux tissus, elle n'atteint ses concentrations maximales qu'à 18 heures environ et sa demi-vie plasmatique est d'environ 20 jours, ce qui permet une administration hebdomadaire en cas de chimioprophylaxie.

- Effets indésirables :

Toxicité neuropsychiatrique, une hyperleucocytose, des thrombopénies et des élévations des transaminases ont été signalées.

2.6.4 les dérivés de l'artémésine :

Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels (quinine, méfloquine), les dérivés de l'artémisinine (arté-sunate [acide artésunique], artémether, artéether, artélinate, artémotil) ont une action sur presque tous les parasites intra-érythrocytaires, des stades asexués précoce (stade anneau) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes) immatures.

Cette classe réduit la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire. L'activité sur les stades anneau circulants empêche ainsi leur développement (parasiticidie rapide et puissante) et inhibe en quelques heures l'attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités (rosettes) et aux cellules endothéliales (cytoadhérence).

Un autre effet original des dérivés de l'artémisinine est le « pitting » ou épépinage débarrasse le globule rouge parasité de son résidu parasitaire mort. Le globule ainsi « nettoyé » est remis en circulation générale sans hémolyse immédiate.

Le traitement par les dérivés de l'artémisinine induit donc une inhibition rapide de la cytoadhérence, accompagnée d'une baisse de la parasitémie, sans destruction (au moins à court terme) des globules rouges.

2.6.4.1 L'artésunate (AS)

A une action毒ique directe sur le parasite en développement et sur sa vacuole nutritive (inhibition des pompes calcium ATPase parasitaires).

Il est essentiellement administré par voie orale et intraveineuse. L'AS est une prodrogue rapidement hydrolysée dans la circulation systémique par une estérase en un métabolite actif.

Il est bien toléré, occasionnant des effets indésirables à type de troubles digestifs, de neutropénies ou d'atteintes hépatiques.

2.6.4.2 Artéméther-Luméfantrine (Co Artem®) :

L'artéméter est un dérivé de l'artémisine liposoluble utilisable par voie orale, intramusculaire et rectale. Il est disponible seul ou en association.

La luméfantrine, apparentée à l'halofantrine, est disponible sous forme d'une association avec l'artemether (Co Artem®). Le Co Artem® est très efficace dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*, mais c'est un médicament coûteux. Il ne paraît pas avoir la cardiotoxicité observée avec l'halofantrine.

2.6.5. Atovaquone-Proguanil (malarone®) :

L'association d'atovaquone et de proguanil a montré son efficacité dans la **chimioprophylaxie** du paludisme à *P. falciparum*. Elle a l'avantage sur la méfloquine et la doxycycline de nécessiter des périodes de traitement plus courtes, avant et après la période de transmission du paludisme, mais elle est plus coûteuse que les autres traitements.

2.6.6. Halofantrine :

L'halofantrine est active sur les stades érythrocytaires des 4 espèces plasmodiales.

Elle est active sur la plupart des souches de *P. falciparum* résistant à la chloroquine.

Son utilisation reste limitée par une résorption irrégulière et une toxicité cardiaque (allongement des intervalles QT et PR).

2.6.7 La primaquine :

Il s'agit d'une 8-aminoquinoléine administrée par voie orale qui est active sur les schizontes hépatiques primaires, les hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale*), les gamétocytes et potentiellement sur les schizontes érythrocytaires. Sa biodisponibilité est bonne, et la demi-vie plasmatique est courte variant de 4 à 9 heures. Son volume de distribution est important traduisant une forte distribution tissulaire. La primaquine est rapidement métabolisée dans le foie, en plusieurs métabolites actifs dont le principal est la carboxyprimaquine par la voie des cytochromes P450. Les polymorphismes génétiques inhibant l'activité de l'enzyme CYP2D6 et diminuant la concentration de primaquine est une cause possible d'échec de la cure radicale. Elle est utilisée dans la chimioprophylaxie et dans le traitement radical de *P. vivax* et *P. ovale* à cause de son action contre la forme latente tissulaire de ces Plasmodium. Dans le traitement curatif, on lui associe un schizonticide sanguin.

La principale restriction à son utilisation tient à la potentielle toxicité associée à son action hémolytique. En effet, les antipaludiques de la classe des 8-aminoquinoléines peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique aiguë (AHA), chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD. Le risque de survenue d'une AHA et sa sévérité potentielle sont dépendants de la posologie de primaquine utilisée, de la durée d'exposition, du niveau de déficit en G6PD et du type de variant (variant B particulièrement à risque). Elle est contre-indiquée en cas de déficit **sévere** en G6PD, chez les porteurs de variant de type B, ou en cas de déficit en NADH méthémoglobine réductase. Chez les sujets déficients en G6PD, l'OMS recommande que la posologie de la primaquine soit adaptée au statut du patient en termes d'activité G6PD et propose un algorithme de prescription en fonction du sexe et du niveau de déficit en G6PD du patient.

La primaquine traverse le placenta et peut être responsable d'une AHA chez un fœtus déficient en G6PD. De fait, elle est contre-indiquée en cas de grossesse et au cours de l'allaitement jusqu'à ce que le statut G6PD de l'enfant soit connu. Faute de données, son utilisation est proscrite chez les enfants de moins de 6 mois.

Pour l'apparition des effets indésirables, elle reste une molécule bien tolérée, et est préférentiellement administrée au cours des repas afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.

LES ANTI-FONGIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les antifongiques selon leur principal mécanisme d'action.
2. Préciser le spectre d'activité des différents antifongiques.
3. Comparer les principales caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques.
4. Décrire les effets indésirables des antifongiques, en expliquant le mécanisme.

Mise à jour Juin 2016

INTRODUCTION

Les traitements antifongiques (tableau I) sont le plus souvent indiqués dans les infections mycosiques superficielles, ils sont de plus en plus prescrits dans les mycoses invasives survenant dans des contextes particuliers, principalement chez des patients immunodéprimés (HIV, greffés...). Ils peuvent également être utilisés pour éradiquer un champignon responsable de phénomènes allergiques comme dans les aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques.

1. CLASSIFICATION

Classe	DCI	Nom galénique	Voie d'administration
Polyènes	Amphotéricine B	Fungizone® Abelcet® Ambisome® Amphocil® Mycostatine®	IV, Orale IV IV IV Locale
	Nystatine		
Analogues nucléosidiques	5-fluorocytosine	Ancotil®	IV, Orale
Azolés	Imidazolés - Miconazole - Kétoconazole	Daktarin® Kétoderm®	Locale Locale
	Triazolés - Itraconazole - Fluconazole - Voriconazole - Posaconazole	Sporanox® Triflucan® V-Fend® Noxafil®	Orale IV,Orale IV,Orale Orale
	Echinocandines Caspofungine Anidulafungine Micafungine	Cancidas® Ecalta® Mycamine®	IV
Inhibiteurs de la mitose cellulaire	Griséofulvine	Griséofulvine®	Orale
Allylamine	Terbinafine	Lamisil®	Orale, Locale

2. LES POLYÈNES:

2.1. AMPHOTÉRICINE B (FUNGIZONE®)

L'amphotéricine B (AmB) est un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques d'administration essentiellement intraveineuse.

Pharmacodynamie :

- L'AmB se lie à l'ergostérol (constituant essentiel de la paroi des champignons) et conduit à la formation de canaux. Elle augmente ainsi la perméabilité des membranes fongiques aux cations monovalents (Na^+ , K^+). La déplétion du potassium intracellulaire entraîne la mort cellulaire.
- Son spectre d'activité est large. L'AmB est active sur la plupart des espèces pathogènes pour l'homme : *Candida*, *Cryptococcus neoformans* et *Aspergillus*.
Elle présente une activité fongistatique à faible concentration et fongicide pour des concentrations élevées (0,5 à 2 fois la CMI). L'AmB est utilisée actuellement dans le traitement d'un grand nombre de mycoses profondes avec des CMI de 0,5 à 1 mg/l pour *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*.

Pharmacocinétique :

Par voie orale sa résorption digestive est quasi nulle (<5 %) et son action est locale. Par voie parentérale sa demi-vie plasmatique est d'environ 15 jours. La diffusion est bonne au niveau du foie et moins importante au niveau de la rate, les poumons et les reins. La diffusion au niveau des liquides inflammatoires (plèvre, péritoine, articulations, humeur aqueuse) est bonne, mais la pénétration intracérébrale et dans le LCR est très faible. Les concentrations sériques obtenues ne sont pas modifiées par l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et l'épuration extrarénale.

Effets indésirables :

La tolérance de l'AmB est médiocre. Les effets indésirables apparaissent dans environ 50 % des cas et sont dominés par sa toxicité aiguë liée à la perfusion et sa néphrotoxicité dose-dépendante.

- Toxicité aiguë : fièvre, frissons, malaise, flush, céphalées, myalgie, vomissements liés à la vitesse de perfusion et expliqués par la production de médiateurs pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes.
- Irritation veineuse avec risque de thrombophlébite. Elle est également décrite pour les sites d'injection locaux.
- Néphrotoxicité : glomérulaire, vasculaire ou tubulaire. Elle peut être potentialisée par l'administration d'autres médicaments néphrotoxiques.
- Autres effets indésirables : neurologiques (céphalées, vertiges, convulsions), hématologiques (anémie, agranulocytose.), cardiaques (troubles du rythme, perturbations tensionnelles.), respiratoires (dyspnée, bronchospasme).

2.2. DÉRIVÉS DE L'AMPHOTÉRICINE B :

Les nouvelles formulations galéniques de l'AmB : **complexe lipidique** (Abelcet®), **dispersion colloïdale** (Amphotericin B Colloidal Suspension) (Amphotericin B Colloidal Suspension) et **liposomale** (Ambisome®) ont permis de réduire la toxicité de l'AmB tout en conservant son efficacité. Toutefois, leur utilisation est limitée par le coût (Tableau II).

Tableau II : Fréquence des effets indésirables (%) des différentes formulations lipidiques de l'AmB.

	Fungizone® AmB	Abelcet® ABLC	Amphotericin B Colloidal Suspension ABCD	Ambisome® LAmb
Frissons	55	15-20	50-70	18
Fièvre	40	10-20	10-20	7
Créatininé ↑	30-40	15-20	10-20	19
Hypotension	5-10	5-10	5-10	4
Hypokaliémie	12	5	10	7

2.3. NYSTATINE (MYCOSTATINE®)

Son mode d'action et ses propriétés antifongiques sont comparables à ceux de l'AmB. L'absence d'absorption intestinale et la toxicité en cas d'injection intramusculaire ou intraveineuse limitent sa prescription aux mycoses cutanées, vaginales et digestives.

3. LES ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES : LA 5 -FLUOROCYTOSINE

La 5-fluorocytosine est très peu utilisée en monothérapie vu le risque d'émergence de mutants résistants. Elle est le plus souvent utilisée en association avec l'AmB.

Pharmacodynamie :

Elle agit par 2 principaux modes d'action :

- une perturbation de la synthèse protéique par substitution du 5-fluorouracile à l'uracile dans l'ARN fongique
- une altération de la biosynthèse de l'ADN fongique par inhibition de la thymidylate synthétase.

Spectre : essentiellement *Candidas* et *Cryptococcus neoformans*.

La 5-fluorocytosine a une activité fongistatique aux doses thérapeutiques chez l'homme.

Pharmacocinétique :

L'absorption digestive est rapide et complète. La fixation protéique est faible et la diffusion tissulaire est excellente. L'excrétion est urinaire à 90 % par filtration glomérulaire sous forme inchangée. La demi-vie est de 3 à 5 heures.

Effets indésirables :

- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements...
- Troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie ou pancytopénie.
- Hépatotoxicité : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques et souvent régressive à l'arrêt du traitement.
- Manifestations allergiques : rash cutané ou exceptionnellement syndrome de Lyell.

4. LES AZOLÉS

Les triazolés sont obtenus par N-substitution des imidazolés. Ils sont plus récents, moins toxiques, et plus efficaces. Leur administration est systémique contrairement aux imidazolés qui sont surtout utilisés par voie locale.

Pharmacodynamie :

Les azolés ont un mécanisme d'action commun. Ils inhibent l'enzyme fongique la 14-alpha-déméthylase qui permet la transformation du lanostérol en ergostérol et compromet, ainsi, l'intégrité de la membrane cellulaire. Cette inhibition a pour conséquences, une accumulation des précurseurs méthylés et une inhibition de la croissance du champignon.

Spectre : Les imidazolés ne sont actifs que sur les *Candidas* et *l'Aspergillus*. Les triazolés ont un spectre étendu : *Candidas*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, dermatophytes et champignons dimorphiques. Le fluconazole n'est pas actif sur l'*Aspergillus*. Les azolés sont fongistatiques. Ils sont plus actifs sur les champignons en phase stationnaire.

Pharmacocinétique :

Les triazolés sont lipophiles et leur biodisponibilité est généralement élevée. Elle est majorée par la prise au cours du repas pour l'itraconazole et le posaconazole. Leur liaison protéique est élevée sauf pour le fluconazole. Il existe un effet de premier passage hépatique pour l'itraconazole et le voriconazole. Ces derniers sont fortement métabolisés.

La diffusion tissulaire est importante sauf au niveau du LCR. L'élimination du posaconazole et de l'itraconazole est essentiellement biliaire, celle du fluconazole est surtout rénale. La demi-vie du fluconazole, de l'itraconazole et du posaconazole est longue (respectivement >30 H, 34 H et 28 H) et de 6 h pour le voriconazole.

Tous les azolés hormis le fluconazole sont sujets à une variabilité interindividuelle nécessitant des dosages sériques.

Tableau III : Caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques Azolés

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Biodisponibilité (%)	95	73	90	-
Effet de 1er passage hépatique	0	+++	+	-
Liaison protéique (%)	<23	99,8	65	>98
Diffusion dans LCR	+++	faible	-	faible
Métabolisation	10 à 25 %	Métabolite actif : hydroxyitraconazole +++	95 %	30 %
Élimination rénale (%)	70 à 90	<5	<5	<5
Demi-vie (heure)	>30	34	6	28

Interactions médicamenteuses :

Inhibition enzymatique : Les azolés sont des inhibiteurs enzymatiques. Ils inhibent en particulier les isoenzymes des cytochromes CYP 2C9, CYP 3 A, CYP 2C19 et augmentent, ainsi, la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes : immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), inhibiteurs de protéase, phénytoïne, théophylline, sulfamides hypoglycémiants, antivitamine K...

Effets indésirables :

Les effets indésirables communs aux azolés sont à type de :

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, douleurs abdominales, diarrhées.
- Atteinte hépatique : élévation transitoire des enzymes hépatiques. Elle est dose dépendante et fonction de la durée du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité : prurit, rash cutané
- Troubles endocriniens : baisse de la libido, impuissance, gynécomastie.
- Troubles neurologiques : le plus souvent des céphalées et des troubles visuels (vision trouble, photophobie, chromatopsie...) surtout avec le voriconazole.

5. LES ÉCHINOCANDINES

Pharmacodynamie :

Elles inhibent spécifiquement le complexe enzymatique (bêta-D-glucane-synthase) responsable de l'incorporation du glucose dans la paroi fongique et donc de l'intégrité structurale de la paroi fongique.

Spectre : Elles sont fongicides vis-à-vis des *Candidas* et fongistatiques vis-à-vis de *l'Aspergillus*.

Pharmacocinétique :

Administrées uniquement par voie intraveineuse. Elles sont fortement fixées à l'albumine (80 à 99 %). Leur diffusion tissulaire est bonne. La demi-vie varie de 10 h (caspofungine) à 25 h (anidulafungine). Elles subissent une biotransformation hépatique et nécessitent l'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique.

Effets indésirables :

Les échinocandines sont habituellement bien tolérées et leurs effets indésirables sont rares :

- Réactions pseudoallergiques (histaminolibération) : fièvre, prurit, urticaire bouffées vasomotrices.
- Rares cas d'élévations des enzymes hépatiques.
- Phlébite au site d'injection

6. LES INHIBITEURS DE LA MITOSE CELLULAIRE : LA GRISÉOFULVINE

Pharmacodynamie :

Elle inhibe la mitose cellulaire par action sur les microtubules et de la synthèse des acides nucléiques.

Spectre : strictement limité aux dermatophytes : microsporum, épidermophyton et trichophyton.

Elle est fongistatique.

Pharmacocinétique :

La résorption est augmentée par les aliments riches en graisse. La liaison protéique est de 80 %. La diffusion est excellente au niveau de la peau et des phanères en rapport avec son tropisme pour la kératine. La demi-vie est d'environ 24 heures. La griséofulvine est éliminée sous forme inchangée dans les selles.

Effets indésirables :

La griséofulvine est généralement bien tolérée.

- Manifestations neurologiques : céphalées en début de traitement; plus rarement, vertiges, confusion, neuropathies périphériques.
- Réactions allergiques cutanées rares : photosensibilisation, toxidermie bulleuse.
- Troubles digestifs : anorexie, nausées, diarrhées, perturbation du goût et parfois atteinte hépatique.

Interactions médicamenteuses :

Elle a un effet inducteur enzymatique (CYP3A4) et accélère le métabolisme, en particulier, des antivitamines K et des oestrogénoprogesteratifs.

7. LES ALLYLAMINES : LA TERBINAFINE

Pharmacodynamie :

Elle inhibe la synthèse de l'ergostérol en bloquant la squalène époxydase.

Spectre : dermatophytes, certains champignons dimorphiques.

Son action est fongicide.

Pharmacocinétique :

La résorption par voie orale est bonne. Elle diffuse à travers le derme et s'accumule dans la couche cornée. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux et les ongles. Elle est intensément métabolisée par le foie et éliminée sous forme inactive surtout dans les urines (80 %). La demi-vie est de 17 heures.

Effets indésirables :

La terbinafine est habituellement bien tolérée. Les effets indésirables sont rares.

- Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales, diarrhée, dysgueusie
- Troubles hépatiques : imposant la réalisation d'un bilan hépatique avant et au cours du traitement. L'augmentation des enzymes hépatiques sous terbinafine impose l'arrêt du traitement.
- Troubles cutanés : photosensibilité, rash, exceptionnellement des dermatoses bulleuses.
- Autres : céphalées, arthralgies, myalgies...

Interactions médicamenteuses :

La terbinafine est un inhibiteur enzymatique du cytochrome 2D6 : bêtabloquants, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.