



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 2016-2017

www.fmt.rnu.tn

PLAN

La fièvre et l'infection	Infectieux	3
Méningites Purulentes	Infectieux	9
Méningites tuberculeuses	Infectieux	18
Méningites lymphocytaires	Infectieux	25
Brucelloses	Infectieux	29
L'infection par le VIH	Infectieux	36
Infections à streptocoques	Infectieux	57
Rickettsioses	Infectieux	70
La grippe	Infectieux	75
Septicémies à bacilles Gram négatif	Infectieux	83
Infections à Staphylocoques	Infectieux	94
Infections urinaires	Infectieux	107
Paludisme	Infectieux	115
Fièvre typhoïde	Infectieux	125
Règles de prescription des antibiotiques	Infectieux	132
Tétanos	Infectieux	138
Infections à anaérobies	Infectieux	145
Morsures et griffures animales	Infectieux	152
Infections émergentes (SRAS, Grippe Aviaire)	Infectieux	157
Infections à herpès virus	Infectieux	163
Tuberculose extra pulmonaire	Infectieux	170
Fongémies et mycoses invasives	Infectieux	176
Les antibiotiques	Pharmacologie	183
Les betalactamines	Pharmacologie	188
Les aminosides	Pharmacologie	194
Les macrolides	Pharmacologie	199
Les tétracyclines	Pharmacologie	201
Les sulfamides	Pharmacologie	204
Les antibiotiques polypeptidiques	Pharmacologie	206
Les phénicoles	Pharmacologie	208
Les quinolones	Pharmacologie	210
Les antistaphylococciques	Pharmacologie	213
La chimiothérapie antivirale : antiviraux et antirétroviraux	Pharmacologie	216
Les antiparasitaires	Pharmacologie	221
Les antimycosiques	Pharmacologie	226

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 antipyrétique 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 $\geq 37,5$ °C le matin et ≥ 38 °C le soir.

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

- Le nyctémère : 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 antipyrétiques 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 cathéters 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 vasoplégie 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 pancytopénie 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 détersion, 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 $> 38\text{ °C}$ ou $< 36\text{ °C}$,
- rythme cardiaque > 90 battements/min,
- rythme respiratoire > 20 /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 inexpliquée**, 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 vasopresseurs 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- D'indiquer les caractéristiques du début d'une méningite purulente.
- 3- Décrire de syndrome méningé à la phase d'état.
- 4- Préciser les données de la ponction lombaire au cours d'une méningite purulente.
- 5- Citer les principaux examens complémentaires à pratiquer devant la suspicion d'une méningite purulente.
- 6- Réunir les arguments en faveur de l'origine bactérienne d'une méningite.
- 7- Rechercher et reconnaître la porte d'entrée et d'évaluer les éléments du pronostic.
- 8- Suspecter la nature du germe en cause selon les données de l'âge, les signes cliniques et le terrain.
- 9- Décrire les principales complications d'une méningite purulente de l'adulte.
- 10- Décrire les différents tableaux cliniques de la méningite purulente en fonction de l'âge.
- 11- Reconnaître les formes graves d'une méningite purulente.
- 12- Réunir les arguments en faveur d'une méningite bactérienne devant un LCR clair, hémorragique ou xanthochromique.
- 13- Planifier le traitement d'une méningite purulente en fonction de sa gravité et de son étiologie.
- 14- Prendre 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'ethmoïde.

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

a-Généralement à partir de la sphère oropharyngée :

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 septicémique, 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 endotoxinique, de production de leucotriènes et du PAF (platelet activating factor).

La libération des cytokines est bloquée par les corticoïdes.

C- 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 gêne 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 2ème 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 hyperextension 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 ostéotendineux
- 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 (>500 éléments/mm³) avec prédominance de polynucléaires neutrophiles à majorité altérés.
- * Analyse biochimique : la protéinorachie est augmentée, souvent >1 g/l ; le glucose est abaissé (<0,40 g/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 complétera 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, C ; pneumocoque, Haemophilus Influenzae) dans le LCR a l'avantage de donner un résultat rapide.

c2- Les hémocultures :

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

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

- **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 ostéoméningée 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.
- **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.

e- Évolution :

e1- Éléments 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 cardiocirculatoire
 - surveillance des éléments purpuriques (nombre, aspect)
- **Paracliniques** :
 - LCR : une ponction lombaire de contrôle sera réalisée à J2 pour contrôler la négativité de la culture
 - 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 débilite : diabète, éthylisme 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 psychomoteur
- 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 débilite
- Un germe résistant aux antibiotiques

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 : due à un cloisonnement méningé, elle est à l'origine de signes d'hypertension intracrânienne avec augmentation du périmètre crânien. La tomodensitométrie cérébrale posera le diagnostic.
 - Hypotension intracrânienne avec collapsus ventriculaire ;
 - Épanchement 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 endocriniennes : 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 archaïques, 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 présuppurative 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 glycorachie 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 naso-labial (qui peut se voir également avec le pneumocoque) ;
- Des arthralgies ou des arthrites ;
- Et surtout un purpura pétéchial parfois vésiculo-pustuleux 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 réserver parfois le pronostic.

b- Méningite à pneumocoque :

b1- Circonstances favorisantes.

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

* Brèche ostéoméningée, 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'albuminorrhachie 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 méningo-encéphalite 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, septicopyoémie 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'ethmoïde ;
- Un déficit du complément ;
- Une hypogammaglobulinémie.

E- 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 a 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 tomodynamométrie 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 carcinomateuses.

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, épyème 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 Behçet, Lupus érythémateux systémique, Méningite irritative (myélographie, injections intrathécales).

F-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 administrée par voie parentérale afin d'obtenir des concentrations bactéricides dans le LCR pour éliminer rapidement le germe responsable.

a1- Antibiothérapie de première intention (en dehors d'une orientation étiologique) :

- chez le nouveau-né

Ampicilline : 300 mg/kg/j + Amikacine : 7,5 mg/kg toutes les 8 heures.

Ou Ampicilline + Céfotaxime : 200 mg/kg/j

- chez le nourrisson ou l'enfant jusqu'à 8 ans

L'émergence de souches d'*Haemophilus* résistantes à l'ampicilline fait utiliser en première intention une céphalosporine de 3ème génération : Céfotaxime : 200 mg/kg/j (ou Ceftriaxone)

- chez l'adulte

Ampicilline : 200 mg/kg/j en IVD (doses réparties toutes les 4 heures).

En cas d'allergie : Chloramphénicol : 1 gx3/j en IVD.

a2 -Lorsque la porte d'entrée est connue :

Circonstances	Germe probable	Antibiotiques
Méningites otogènes :		
Otite aiguë	Pneumocoque, <i>Haemophilus</i>	C3G
Otite chronique	Pneumocoque, entérobactéries, staphylocoque	C3G+Fosfomycine
Otite cholestéatomateuse	<i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , BGN, anaérobies,	Ceftazidime+ Metronidazole
Méningite post-traumatique précoce	Staphylocoque, pneumocoque	C3G + Fosfomycine
Tardive	Pneumocoque, bacille à gram négatif	C3G
Méningite post-opératoire	Staphylocoque, bacille à gram négatif	C3G+fosfomycine
Facteurs favorisant l'infection à <i>Listeria</i>	<i>Listeria</i>	Amoxicilline+ gentamicine ou amoxicilline + cotrimoxazole

C3G : céfotaxime ou ceftriaxone

b- Durée du traitement :

La durée du traitement est variable selon le germe :

- 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 l'*Haemophilus influenzae* : 15 jours avec PL de contrôle en fin de traitement.
- Pour *Listeria* : 4 semaines avec PL de contrôle en fin de traitement.

2-TRAITEMENTS ADJUVANTS :

a- Traitement anticonvulsivant : on utilisera le diazepam ou le clonazepam avec du phénobarbital.

b- Prévention d'une décompensation de tares : on corrigera les désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, déshydratation), les troubles acido-basiques éventuels, équilibration d'un diabète.

c- La corticothérapie est indiquée en cas de méningite purulente avec troubles de la conscience et signes d'HTIC. On utilisera préférentiellement la dexaméthasone : 0,15 mg/kg/6h durant 4 jours.

d- L'apparition :

- * de troubles de la conscience ou leur aggravation
- * d'un état de mal convulsif
- * de troubles respiratoires (pauses, irrégularité...)
- * de troubles cardiocirculatoires, impose le transfert du malade en unité de soins intensifs.

3-TRAITEMENT PRÉVENTIF :

a- Pour le méningocoque :

- déclaration obligatoire.
- Isolement du malade
- Éviction scolaire
- Pour l'entourage :
 - surveillance médicale
 - vaccination s'il s'agit d'un méningocoque A ou C
 - 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.

b- Pour le pneumocoque : vaccination antipneumococcique pour les sujets à risque ou péni V : 30 à 50000 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.

4- DANS TOUS LES CAS :

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

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-SOON 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.

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, aphasie 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, aphasie 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 neuropsychiatrique, 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 épидидymes, toucher pelvien) ostéo-articulaire.

Il n'est pas exceptionnel de trouver une hépatomégalie et/ou une splénomégalie en relation avec une dissémination miliaire 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 hyperalbuminorrachie, 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 basilaire. 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 : contagé familial, complexe ganglionnaire ou miliaire radiologique.
 - Positivité des réactions tuberculiques :
 - 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.

- Leptospirose ;
- 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 neoformans* :

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 monocytoides. 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 :

- Dérivation 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 AIGÜES 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 :
 - Albuminorrachie : modérément élevée
 - Glycorachie 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 glycorachie.

I- MÉNINGITES A LIQUIDE CLAIR LYMPHOCYTAIRE AVEC HYPOGLYCORACHIE :

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 contagio 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 épaississement 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-encéphaliques et de l'atteinte basilaire.
- La possibilité d'un liquide initialement clair avec formule lymphocytaire et hypoglycorachie.
- 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 glycorachie 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 perniciosus 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 convulsivante 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 cytomegalovirus :

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 AIGÜES 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 cutanéomuqueuse : à type d'érythème 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 multirécurrenente 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

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une brucellose
- 2- Préciser les germes pouvant être responsables de la brucellose
- 3- Décrire les mécanismes physiopathologiques de la brucellose
- 4- Connaître l'épidémiologie de la brucellose
- 5- Connaître les arguments cliniques en faveur d'une brucellose
- 6- Réunir les arguments para cliniques en faveur d'une brucellose
- 7- Savoir interpréter une sérologie de Wright, une épreuve au rose-bengale
- 8- Décrire l'évolution clinique d'une brucellose
- 9- Décrire les complications d'une brucellose
- 10- Décrire les différentes localisations viscérales au cours d'une brucellose focalisée
- 11- Exposer les formes cliniques d'une brucellose aiguë
- 12- Connaître les schémas de traitement curatif d'une brucellose aiguë, focalisée et chronique
- 13- Connaître les mesures de prophylaxie collectives et individuelles

I- INTRODUCTION

La brucellose est une maladie infectieuse commune à l'homme et à certains animaux (ovins, caprins, bovins, porcins), due aux bactéries du genre *Brucella*. C'est une anthroponose. Primitivement décrite dans le bassin Méditerranée, elle est actuellement connue dans le monde entier. Elle est à déclaration obligatoire et classée comme maladie professionnelle. Son meilleur traitement reste la prophylaxie.

II- ÉTIOLOGIE

Les agents de la brucellose sont des bactéries appartenant à la famille des parvobactériaceae. Ce sont des coccobacilles à Gram négatif de 1 - 2 μ de longs, asporulés et immobiles. Ils sont aérobies stricts, mais *Brucella abortus* se développe préférentiellement en atmosphère contenant 10 % de CO₂. Ils cultivent lentement en 2 à 15 jours (sur des milieux de culture enrichis).

Il existe 6 variétés de brucelles. Aux 3 espèces fondamentales : *Brucella melitensis*, *Br. abortus bovis* (*Br. Abortus*), *Br. abortus suis* (*Br. suis*) sont venues s'ajouter 3 variétés mineures du moins en pathologie humaine : *Br. neotomae*, *Br. ovis* et *Br. canis*. Leur caractérisation repose sur une série d'épreuves biochimiques.

III- ÉPIDÉMIOLOGIE

La brucellose humaine sévit là où sévit la brucellose animale. Suivant les régions d'élevage, jusqu'à 8 % de la population exposée est atteinte.

III.1 : LA BRUCELLOSE ANIMALE :

Elle peut toucher tous les animaux domestiques et sauvages. *Br. melitensis* atteint, essentiellement, les ovins et les caprins, *Br. abortus* les bovins, *Br. suis* les porcins et *Br. canis* les chiens. Cette règle n'est pas absolue, car il ne paraît pas exister de correspondance étroite entre une espèce brucelliene et une espèce animale déterminée. D'autres animaux peuvent transmettre plus exceptionnellement les brucelles : Cheval (*Br. abortus*), chat, lièvre, rat, pigeon, etc.

En Tunisie, on rencontre surtout le genre *Br. melitensis*, exceptionnellement le genre *Abortus*, *suis* et *ovis*.

En Tunisie, le taux de brucellose animale est de 3 % au cours des dernières décennies. La vaccination des petits ruminants par le vaccin B19 à partir de 1970 a contribué à la baisse du taux des animaux infectés, autrefois à 8 - 9 %. Depuis 1989, la maladie connaît une recrudescence chez les animaux et les hommes dans le sud-ouest et le centre tunisien.

III.2 : MODES DE TRANSMISSION À L'HOMME :

Dans la règle, l'homme s'infecte à partir des animaux ou des substances d'origine animale.

III.2.1 : Contamination directe : (2/3 à 3/4 des cas)

Surtout d'ordre professionnel : vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, employés d'abattoirs, bouchers...

a) Les sources de contamination sont variables : produits de l'avortement et de mise-bas (avortons, annexes fœtales, placenta, lochies, sécrétions vaginales).

Après la délivrance, la virulence des sécrétions vaginales persiste durant plusieurs semaines. Les sols et les fumiers restent dangereux pendant environ 2 mois. La contamination est plus rare en contact des viandes et des viscères. La contamination de laboratoire est possible liée à la manipulation de germes vivants et de suspensions vaccinales.

b) la pénétration du germe se fait par voie cutanée ou muqueuse soit à la faveur d'une excoriation (il n'est pas exclu que le germe puisse traverser la peau saine), soit par l'intermédiaire des mains souillées et portées à la bouche. La voie conjonctivale est plus rare ainsi que la contamination aérienne par inhalation de poussières infectées, dans les étables en particulier.

III.2.2 : la contamination digestive : (1/4 cas) :

a) ingestion de lait non bouilli ou non pasteurisé (le germe est éliminé pendant des mois dans le lait des animaux infectés).

b) surtout les fromages frais. Les brucelles persistent dans les fromages de 10 jours (chèvre) à 1 mois (vache).

c) consommation de légumes et fruits souillés, crus.

d) très rarement, consommation de viande peu cuite ou de salaisons. Ces faits expliquent la contamination des citadins.

IV- ANATOMOPATHOLOGIE :

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.

V- PHYSIOPATHOLOGIE

La brucellose est une maladie chronique dont la physiopathologie fait schématiquement intervenir 4 phases successives.

V.1 : PHASE LOCORÉGIONALE :

Correspond à la pénétration des germes dans l'organisme. Ceux-ci migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où ils se multiplient. Cette phase locorégionale correspond à la période d'incubation qui est en moyenne de 8 à 15 jours sans dépasser 3 semaines.

V.2 : PHASE DE DISSÉMINATION SEPTICÉMIQUE :

Du ganglion colonisé, les germes gagnent par voie hématogène d'autres groupes ganglionnaires, ainsi que les organes riches en cellules réticulo-histiocytaires (foie, rate, tissus osseux, génital...) où vont se constituer des foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire histiomonocytaire et lymphocytaire.

A cette phase surviennent des manifestations cliniques aiguës de la brucellose et les hémocultures sont positives.

Dès la 2^{ème} semaine, la formation d'anticorps spécifiques va s'opposer au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser.

V.3 : PHASE DE LOCALISATION SECONDAIRE OU BRUCELLOSE SUBAIGUË :

Ultérieurement, un ou plus rarement plusieurs foyers brucelliens vont évoluer sur le mode subaigu : localisations ostéo-articulaires, neurologiques, testiculaires, hépatospléniques, etc., et être à l'origine de rechutes. Une virulence exceptionnelle du germe ou un terrain déficient sont susceptibles de déterminer une affection polyviscérale maligne.

V.4 : PHASE DE PARASITISME CONTRÔLÉ :

Malgré le traitement antibiotique, l'éradication de tous les gîtes microbiens n'est pas possible (intracellulaire) entraînant le développement d'une immunité de prémunition.

Ce sujet apparemment porteur de germe peut développer une sensibilisation à l'endotoxine brucellienne à médiation cellulaire. Les manifestations cliniques, témoins de cette sensibilisation, prennent l'allure d'une maladie : la brucellose chronique.

VI- CLINIQUE

La brucellose est une maladie dont la traduction clinique est polymorphe et peu spécifique surtout au début. L'antibiothérapie en a modifié la physionomie.

VI.1 : FORMES SEPTICÉMIQUES :

VI.1.1 : Forme commune : brucellose aiguë ou fièvre sudoro-algique. Elle constitue l'aspect le plus habituel.

1) 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.

2) Période d'état :

a) Elle associe 3 symptômes majeurs :

1- **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.

Cette fièvre peut prendre un aspect rémittent, en plateau ou pseudo-palustre.

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

3- **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.

b) l'examen physique généralement pauvre recherchera :

- la splénomégalie : fréquente, modérée

- l'hépatomégalie : indolore, molle

- râles bronchiques aux bases

- 2 localisations viscérales évocatrices de la brucellose sont à rechercher dès la phase aiguë. Ce sont l'orchi-épididymite unilatérale et la sacro-iliite.

Devant ces éléments cliniques (fièvre, sueurs, syndrome algique avec à l'examen une hépato-splénomégalie, des adénopathies, une 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 :

c) les examens complémentaires

1 : L'hémogramme : (examen d'orientation) met en évidence une leuconéutropénie (3500-5000 éléments/mm³) ou une leucocytose normale.

2 : VS normale ou modérément augmentée

3 : Les hémocultures : doivent être faites à l'acmé thermique en avertissant le laboratoire de la possibilité d'une brucellose. En effet, les cultures doivent être faites en atmosphère normale et en atmosphère enrichie en CO₂ (5-10 %) et doivent être conservées pendant 30 jours à cause de la lenteur de développement des germes (5 - 14 jours). Elles sont rarement positives (1/4 des cas).

Une fois le germe isolé, l'espèce en cause sera précisée.

4 : Méthodes sérologiques : nombreuses

Leur intérêt respectif est d'inégale valeur selon le stade de la maladie.

1) Séro-agglutination de WRIGHT (1897) :

C'est la méthode la plus employée (O.M.S.).

Elle met en évidence la présence d'anticorps de type IgM dans le sérum. Un taux de dilution >1/80 correspond à une brucellose évolutive récente. Positif dès le 12^{ème} jour, décroît à une valeur non significative en 4-5 mois et peut durer de

1 à 2 ans. On recherchera une élévation du taux à 2 examens séparés de 15 jours d'intervalle, témoignant du caractère évolutif.

Il peut être faussement positif lors d'une infection à *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella* et en cas de vaccination anti-cholérique. Il peut se positiver après une IDR à la fraction phénol insoluble (FPI), d'où la règle de le faire avant.

2) Réaction de Fixation du Complément (RFC) : spécifique, assez sensible, se positive plus tardivement que le sérodiagnostic de WRIGHT, mais le reste plus longtemps. Seuil de positivité 1/8.

3) Immuno Fluorescence Indirecte (IFI) : la limite de positivité est de 1/100. Son titre est maximal au 3ème mois puis décroît plus lentement que le sérodiagnostic de WRIGHT et la RFC, restant positif à des taux appréciables dans la brucellose chronique.

4) Épreuve à l'Ag tamponné, « card-test » ou épreuve au rose-Bengale = méthode d'agglutination rapide sur lame, spécifique, sensible et restant longtemps positive. Utile surtout pour le dépistage et les enquêtes épidémiologiques.

5) IDR à la fraction phénol insoluble (FPI) : injection de 1/10 ml de FPI à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture s'effectue à la 48ème heure : la positivité est marquée par une rougeur et une induration avec parfois lymphangite, adénopathie satellite voire une fièvre fugace. Elle se positive 3-4 semaines après le début clinique. Elle reste longtemps positive et ne permet pas de distinguer une brucellose maladie d'une simple contamination asymptomatique ou d'une brucellose ancienne guérie. Elle est fortement positive et phlycténulaire en cas de brucellose chronique.

En pratique, le diagnostic repose sur le sérodiagnostic de WRIGHT, le card-test et les hémocultures.

3- Évolution

1- En l'absence de traitement, la température persiste pendant plusieurs semaines avant de disparaître. Une asthénie avec sueurs peut persister. Des manifestations localisées peuvent apparaître.

2- 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.

VI.1.2 : Formes cliniques :

1- 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 infracliniques.

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

3- Forme subaiguë polyviscérale maligne : exceptionnelle.

- s'observe chez les sujets tarés, de pronostic grave.

- le tableau clinique associe :

- . une endocardite ulcéro-mutilante aiguë ou subaiguë, à prédominance aortique
- . une myocardite
- . une atteinte rénale fréquente avec oligurie, protéinurie et hyperazotémie
- . une localisation pleuropulmonaire.
- . une localisation hépatique : hépatite nécrotique aiguë

VI. 2 : LOCALISATIONS VISCÉRALES = BRUCELLOSE FOCALISÉE

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 :

1) Localisations ostéo-articulaires : elles sont les plus fréquentes, réalisant souvent des ostéo-arthrites.

1- 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 épидурite ou d'une arachnoïdite.

2- Sacro-iliite : unilatérale ou bilatérale, d'incidence variable est très évocatrice (10-50 %)

- douleur locale avec parfois sciatique (sciatique fébrile de Roger)
- radiographie : flou de l'interligne sacro-iliaque élargissement et condensation des berges iliaques.

3- 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

4- Périostite : exceptionnelle

2) Localisations nerveuses (10 %) réalisant 3 tableaux :

- méningo-myéloradiculite : névralgie (sciatique + +), radiculo-névrite (paraplégie flasque).
- méningo-encéphalite : troubles psychiques, atteinte des paires crâniennes, survenue brutale et brève de paresthésies, dysarthrie, aphasie.
- méningite, rarement isolée avec un LCR clair, hypercytose lymphocytaire, hyperalbuminorrhachie, glycorachie normale ou abaissée où on peut retrouver les brucelles.

3) Localisations hépatiques et spléniques :

- l'hépatite granulomateuse est fréquente au cours de la phase aiguë.
- splénomégalie discrète
- l'hépatosplénite subaiguë hémorragique est devenue exceptionnelle, évoluant vers la guérison ou l'ictère grave et la cirrhose

4) Localisations génitales : (2 - 20 %)

- orchio-épididymite : d'évolution favorable en quelques jours, évocatrice, unie ou bilatérale, ne suppure pas, n'évolue pas vers l'atrophie
- les autres localisations génitales : exceptionnelles, ovarite, mammite, avortement.

5) Localisations pleuropulmonaires : réalisant des tableaux de pneumonie, de broncho-pneumonie ou de pleurésie

6) Localisations cardiaques :

- dominées par l'endocardite maligne avec délabrement valvulaire important (forme ulcéro-végétante)
- péricardite, myocardite : exceptionnelles

7) Autres :

- GNA
- cutanées : surtout chez les vétérinaires. Il s'agit de troubles de la pigmentation, de dermatites érythémateuses ou ulcéreuses (eczéma).
- formes pseudo-tumorales : brucellose hépatique, splénique ou rénale : rares

Le diagnostic des formes focalisées se fait par :

- les prélèvements bactériologiques dans les foyers atteints (LCR, pus articulaire, etc.)
- la sérologie brucellienne : sérodiagnostic de wright, card-test, IFI
- les hémocultures sont pratiquement toujours négatives.

VI.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'une fébricule transitoire de quelques jours.

Ces symptômes peuvent s'accompagner :

- de la persistance de foyers quiescents ou peu évolutifs (osseux, articulaires, neuro-méningés)
- de manifestations d'allergie : érythème noueux, pyodermite, infiltrats pulmonaires labiles, iritis, irido-cyclite, rhumatismes inflammatoires, manifestations neurologiques.
- seule l'IDR à la fraction P.I. et l'IFI permettent le diagnostic (NFS normale, VS normale, hémocultures négatives).

VII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

VII.1 : LES FORMES AIGUËS FÉBRILES ENTRENT DANS LA DISCUSSION DES FIÈVRES PROLONGÉES AVEC LEUCONEUTROPÉNIE :

- 1- Fièvre typhoïde : éliminée par les hémocultures, le sérodiagnostic de Widal et les coprocultures
- 2- Septicémies à pyogènes : éliminées par les hémocultures
- 3- Virose
- 4- Endocardite subaiguë
- 5- Kala-Azar
- 6- Tuberculose : primo-infection tuberculeuse, miliaire
- 7- Hodgkin
- 8- Paludisme : séjour en zone d'endémie, goutte épaisse
- 9- Collagénose : forme fébrile, leucopéniant du LED.

VII.2 : AU STADE DE BRUCELLOSE FOCALISÉE : le diagnostic se pose de façon variable suivant la localisation.

1- Spondylodiscite:

- * mal de Pott : atteinte paucivertébrale, absence d'ostéolyse exubérante, fréquence des abcès paravertébraux, examens histologiques et BK
- * spondylodiscite à germes banals (staphylocoque, BGN)

2- Méningite à liquide clair bénigne :

- * méningite lymphocytaire aiguë virale, à *Listeria*, à *Leptospire*, etc.
- * méningite tuberculeuse

3- Myélite : radiculite d'étiologie virale

VII.3 : AU STADE DE BRUCELLOSE CHRONIQUE :

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

VIII- TRAITEMENT

VIII.1 : TRAITEMENT CURATIF :

1- Antibiothérapie :

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

1,1 : Les antibiotiques utilisés

a) cyclines : doxycycline : 200 mg/j ; oxytétracycline : 2 g/j

* Contre-indications : Femme enceinte, enfant < 8 ans

b) rifampicine : 20 mg/kg/j

La prise de ce produit impose une surveillance des transaminases.

c) phénicolés : peu employés en raison de leur toxicité hématologique

d) streptomycine : 1 g/j IM

e) cotrimoxazole : 6 cp/j chez l'adulte (SMX 400 mg TMP 80 mg).

Risque d'allergie et d'accidents hématologiques.

1,2 : Les associations proposées sont :

- cycline + rifampicine
- cycline + streptomycine : donne un taux de rechute plus élevé
- cotrimoxazole + rifampicine

1.3 : Cas particuliers de la femme enceinte et de l'enfant < 8 ans :

rifampicine seule (15-20mg/kg/j) en raison de la contre-indication des cyclines.

1,4 : Indications :

- a) Brucellose aiguë :** cycline + rifampicine x 6 semaines.
ou cycline x 6 semaines + rifampicine x 3 semaines : schéma national.
- b) Brucellose polyviscérale :** Cycline + Rifampicine + Streptomycine x 8 semaines + corticoïdes (Cortancyl : 30 mg/j)
- c) Brucellose subaiguë :**
- * bithérapie pendant 3 mois dans certaines localisations neuro-méningées, osseuses, etc.
 - * chirurgie (remplacement valvulaire) si endocardite délabrante

* vaccinothérapie intraveineuse pyrogène en cas de localisation ostéo-articulaire douloureuse : 5-6 injections à 4-5 jours d'intervalle.

Contre-indication de la vaccination :

- . Âge > 60 ans
- . Tare cardio-vasculaire, rénale, hépatique
- * corticoïde (Cortancyl : 30 mg/j x 4-6 semaines)

d) Brucellose chronique : antibiotique seulement en cas de foyer encore accessible.

1,5 : Suivi du patient :

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

2) Désensibilisation : indiquée dans les brucelloses chroniques afocales.

Elle utilise la fraction phénol insoluble (PI) (stallergène*) : 2 injections en SC/semaine soit 8 à 12 injections.

VIII.2 : PROPHYLAXIE :

1- Elle repose sur la **lutte contre la brucellose animale :**

- . Surveillance sérologique des animaux d'élevage
- . Abattage des animaux séropositifs
- . Vaccination des jeunes animaux

2- Pour l'homme :

- . Déclaration obligatoire de la maladie
- . Hygiène des manipulations : port de gants, lavage des mains
- . Éducation sanitaire
- . La consommation de lait cru et de ses dérivés frais est à éviter (pasteurisation, ébullition).
- . Vaccination des personnes exposées par fraction PI : elle est actuellement abandonnée.

IX- CONCLUSION

La brucellose est une maladie professionnelle à déclaration obligatoire. Devant son extrême 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.

Le meilleur traitement est préventif basé sur la vaccination du cheptel et des personnes exposées.

Intêret 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 neoplasies
- 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 a été 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 capside virale est constituée de la p24. C'est à l'intérieur de cette capside 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 CXCR4 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, hyperactivé, 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 (IFN γ) 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 2^{ème} 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 : 2^{èmes} semaine du syndrome mononucleosique
 - . 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 15^{ème} 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 :

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- 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 3mois
- 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 cutané-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 : ↓↓CD4 ↑CV

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'immunodéficiences. 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 hémoptysies,

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, **imposant 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-alcoolo-résistants (BAAR) par la coloration de Ziehl-Nielsen, à l'examen direct (EMD) de bacilloscopies 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 Epidémiologie

- 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 crépitations 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 *P.Jiroveci* 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 hypoxémiant 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 **triméthoprime-sulfaméthoxazole (SXT)** ou cotrimoxazole IV ou par voie orale : 20/100 mg/kg en 4 doses/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 + dapsons, 100 mg/j une fois/j X14-21 jours
- Corticoïdes X 10j si PaO₂ < 70 mmHg. + Oxygénothérapie

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 **réurrences 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 : *mycobacterium 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'azythromycine

E-La pneumopathie interstitielle à cytomégalo virus

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'étendre au système nerveux central.

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

F-2 L'histoplasmose 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- *Cesophagites*

A-1 Candidose œsophagienne

- L'agent causal est *Candida albicans*
- Localisation la plus fréquente des atteintes candidosiques chez le sidéen CD4 < 100/μl ; 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 < 100/μl

*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 jéjunale 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 bienensei* 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 cytomégaliennes 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 $\ll 100/\text{mm}^3$
- 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 : hémiparésie, 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/traitement

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 deuxième intention, il est possible d'utiliser pyriméthamine aux mêmes posologies associé à la clindamycine (2,4 g/j).

2 - Anticonvulsivants

3 - Anti-œdémateux cérébral : Déxaméthasone

c/traitement 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

→ traitement et évolution

- le traitement de référence reste l'amphotéricine 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 néphrotoxicité 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

- Rétinite 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 angiomateux 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 angiomateuse et fibroblastique.
- Traitement : traitement par radio ou cryothérapie dans les formes cutanéomuqueuses 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 sensitive 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) LE TRAITEMENT ARV CHEZ L'ADULTE

A- Objectifs du traitement ARV :

- restauration de l'immunité cellulaire :
 - obtention d'une charge virale plasmatique (CVP) indétectable à 6 mois et durable et - notable du nombre des CD4 : >500/mm³
- 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 discuté. Il est recommandé :

- En cas de symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou d'infection opportuniste.
- En cas de déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic avec un taux de CD4 < 500/mm³.
- En cours de grossesse.

→ En fait les **indications actuelles de l'instauration du traitement ARV** sont les suivantes :

Chez tout patient symptomatique,

C'est à dire ayant présenté des complications liées au déficit immunitaire, à savoir :

- Infection opportuniste, néoplasie, affection liée au VIH classant en catégorie C (classification CDC 1993)
- Symptômes récidivants de la catégorie B quel que soit le taux des CD4,
- Néphropathie liée au VIH
- Autre atteinte spécifique d'un organe liée au VIH
- Cancer non lié au VIH
- Co-infection VHC
- Co-infection VHB

Chez un patient asymptomatique ; CD4 < 500/mm³

→ Le traitement ARV est initié quelque soit le niveau de charge virale,

Chez un patient asymptomatique ; CD4 > 500/mm³,

- Le traitement est actuellement différé en surveillant le compte des CD4 tous les 3 mois, néanmoins si :
 - CVP > 100 000 copies/ml
 - > 50 ans
 - risque cardiovasculaire élevé

→ Le traitement peut être proposé

C – Protocoles thérapeutiques

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

- deux inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase reverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP)
- soit deux inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase reverse et un inhibiteur non nucléosique 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 :

Trithérapie de première intention :

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

- Choix des INTI :
 - En 1^{re} intention : AZT (zidovudine) +3 TC (epivir) ou FTC (emtricitabine)
 - Alternatives : Le ténofovir (TDF) peut être utilisé en première intention en cas d'anémie ou de co-infection avec le VHB.
- Choix de l'IP :
 - En 1^{re} intention : lopinavir/ritonavir
- Choix de l'INNTI :
 - En 1^{re} intention : Efavirenz (EFV)
 - La névirapine est réservée à certaines indications de la transmission mère-enfant.

D- Recommandations concernant les associations d'ARV

Associations combinées fixes recommandées :

- zidovudine/lamivudine : Combivir®
- emtricitabine/ténofovir : Truvada®
- zidovudine/lamivudine/efavirenz : Atripla®

Associations ARV non recommandées :

- d4t + ddl : Risque plus élevé de toxicité mitochondriale.
- AZT + d4t ; association antagoniste
- TDF + ddl : Majoration de la toxicité mitochondriale et manque de puissance

E- 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

F -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 : ddi, 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

G-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 et 3 mois, puis} tous les 3 mois
- Au-delà de 1 an de ttt et pour les patients ayant une CVP indétectable :
 - tous les 3 à 4 mois si $CD4 < 500/mm^3$
 - tous les 4 à 6 mois si $CD4 > 500/mm^3$

2- Examens visant à apprécier la tolérance du traitement

- dépendent des antirétroviraux utilisés.
- la surveillance de leur hépatotoxicité est systématique

3- Contrôle annuel systématique des sérologies :

toxoplasmose, les hépatites virales, la syphilis et le CMV

H/Soutien psychosocial

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

I/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.

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 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
- La ddl ne doit plus faire partie d'une trithérapie antirétrovirale pendant la grossesse
- éviter l'association de 3 INTI au cours de la grossesse, en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus
- 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, prosta-glandines 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 avec l'infectiologue 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**
- 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** ou faible (< 1000 copies/ml) associée à un accouchement (césarienne ou voie basse) sans complication :

→ Monothérapie : AZT pendant 6 semaines

2- Mère dont la CVP reste détectable (entre 1000 et 10000 copies/ml) sous traitement au 8ème mois et pour laquelle la césarienne n'a pas été possible :

→ Bithérapie : AZT+3TC pendant 6 semaines

3- Mère n'ayant pas reçu de prévention durant la grossesse et/ou l'accouchement.

- 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.

- CVP maternelle élevée à l'accouchement (> 10000 copies/ml) malgré un ttt ARV

• 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 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.
- 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 :
- la surveillance de la toxicité surtout hématologique et métabolique.

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 III)
- 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 : **zidovudine + lamivudine +lopinavir/ritonavir**
 - alternatifs : Ténofovir + lamivudine + ritonavir/lopinavir
- Autres schémas si intolérance ou contre-indication :
- Ténofovir + lamivudine + efavirenz
 - Zidovudine + lamivudine + efavirenz
 - Zidovudine + lamivudine + ténofovir*

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, créatininémie

J15 : tolérance biologique du ttt ARV : NFS bilan hépatique, créatininémie, 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- Durée de la prophylaxie : 28jours

d- 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

Étant 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(le)s 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.

- Le traitement psychosocial de la dépendance aux drogues d'efficacité limitée avec des taux élevés de rechutes.
- 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) 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

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

ANNEXE II

Précautions universelles en milieu de soins

Si contact avec du sang ou liquide biologique	Après piqûre, blessure : lavage et antiseptie 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 matériels 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 III

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

Nb CD4	A asymptomatique Primo-infection/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 oesophagi
- Histoplasiose 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 jiroveccii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encephalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

LES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES

L'ANGINE STREPTOCOCCIQUE

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

PATHOLOGIE STREPTOCOCCIQUE SUPPURATIVE

I/L'ANGINE STREPTOCOCCIQUE :

C'est la plus fréquente des infections streptococciques, elle est plus fréquente chez l'enfant. Non traitée, elle peut se compliquer de rhumatisme articulaire aigu. Elle est due à streptococcus pyogenes (groupe A) principal responsable de la quasi-totalité des angines bactériennes.

I/1- Clinique :

Le début est rapide avec fièvre à 39 °-40 °C, frissons, douleurs pharyngées et dysphagie intense.

Chez l'enfant, il peut y avoir des douleurs abdominales et des vomissements.

- **L'examen de la gorge** chez un malade couché, décontracté, utilisant un abaisse-langue et une source lumineuse, met en évidence l'**angine érythémateuse** avec des amygdales volumineuses, rouges avec des piliers du voile enflammés. L'angine est dite pultacée, lorsque les amygdales sont recouvertes d'un enduit blanchâtre, irrégulier et facilement détachable.
- Il existe une adénopathie sous angulo-maxillaire, douloureuse, fixée, sans péri-adénite.
- Plus rarement, l'angine est ulcéro-nécrotique ou pseudo-membraneuse.

I/2- Examens complémentaires :

- Le prélèvement de gorge est l'examen le plus important et la mise en évidence d'un **streptocoque A β -hémolytique** confirme l'origine streptococcique. Mais en pratique, cet examen est peu pratiqué, et même si cela est possible, le médecin doit commencer le traitement avant le résultat du prélèvement.
- A l'hémogramme (s'il est fait), il y a une hyperleucocytose à polynucléose.
- Le dosage des ASLO, quand il est fait, montre une augmentation de leur taux > 300 U et dans 2/3 des cas.

I/3- Évolution :

- Sous traitement, l'angine guérit en quelques jours.
- Des complications sont possibles.

I/3- (1) : Complications précoces suppuratives :

- Sinusite, otite, phlegmon amygdalien, adénophlégon.
- Ces complications sont rares depuis les antibiotiques.

I/3- (2) : Complications secondaires non suppuratives :

- Glomérulonéphrite aiguë ;
- Rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou Maladie de Bouillaud ;
- Chorée.

I/4- Diagnostic :

- Étant donné la fréquence des angines streptococciques et la difficulté de pratiquer un prélèvement de gorge, l'aspect de l'angine est suffisant pour retenir l'origine streptococcique ; néanmoins il faut savoir que l'angine chez l'adulte est d'origine virale dans 50 – 90 % cas.
- Certains signes négatifs sont importants au diagnostic de l'origine bactérienne de l'angine : absence de toux, absence de signes de bronchite.

- En outre, le « test de diagnostic rapide » (TDR) de l'antigène du streptocoque A β hémolytique, fait au niveau des amygdales ou du pharynx, aide à lever le doute entre une angine bactérienne et une angine virale et permet d'éviter ainsi la prescription abusive d'antibiotiques.

I/5- Traitement :

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 reste le traitement de choix : dose de 1 à 2 millions d'unités de Pénicilline G par 24 heures en 2 fois. Durée de traitement : 10 jours.

Si l'on craint une mauvaise observance du traitement, on peut donner de la Benzathine-Pénicilline 600 000 à 1 200 000 en IM en une seule injection.

- Amoxicilline per os : 50mg/kg/j pendant 6 jours
- Cefuroxime – axetil 250 mg X2/j pendant 4 jours
- En cas d'allergie aux betalactamines, on prescrit un macrolide, exemple :
 - Érythromycine 50 mg/kg/jour pendant 10 jours ;
 - Clarithromycine 500 mg/j en 2 prises pendant 5jours.
 - Azithromycine 500 mg/j pendant 3jours
 - Pristinamycine 50mg/kg/jour pendant \geq 8 j au-delà de l'âge 6 ans

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, quel que 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.

Réponses :
 1- A – B
 2- D
 3- Le prélèvement de gorge à la recherche de streptocoque β hémolytique ; le test de diagnostic rapide (TDR) et le dosage des ASLO.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Suspecter l'origine streptococcique d'une septicémie sur des signes cliniques d'examen
- 2- Démontrer l'intérêt des hémocultures au diagnostic et au traitement des septicémies à streptocoque
- 3- Reconnaître les localisations secondaires des septicémies à streptocoque
- 4- Rechercher systématiquement une localisation secondaire endocardique
- 5- Traiter une septicémie à streptocoque sans atteinte cardiaque.

Pre-requis

Cours bactériologie

Les septicémies à streptocoques (SS) 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.

Étant donné que l'évolution et le pronostic de l'endocardite sont différents de ceux de la SS pure, les deux tableaux seront étudiés séparément.

SEPTICÉMIES À STREPTOCOQUES SANS ATTEINTE CARDIAQUE

I-BACTERIOLOGIE :

- Les streptocoques sont des coques gram positif, qui en culture prennent une disposition en chaînettes.
- De métabolisme anaérobie, ils tolèrent bien la présence d'air atmosphérique.
- Ce sont des germes exigeants, ce qui explique la difficulté relative de leur culture.
- Il existe plusieurs biotypes de streptocoques dont l'identification se base sur la méthode de Lancefield ; ainsi il existe une série de biotypes A, B,.... P. D'autres streptocoques ne possèdent pas l'antigène de Lancefield et sont appelés streptocoques non groupables dont *Streptococcus pneumoniae*.

II-ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les septicémies à streptocoques sont rares. Elles se classent après les septicémies à staphylocoques et à bacilles Gram négatif.

En milieu hospitalier, il est possible de voir survenir une septicémie à streptocoque D chez des malades traités par des antibiotiques à large spectre notamment les aminosides.

III-CLINIQUE : FORME TYPE : LA FORME AIGÜE HABITUELLE

A- 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
- État 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.

1) 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
- Non retrouvée

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.

2) 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.

a- Les manifestations cutanées :

- Érythèmes scarlatiniformes
- Placards érysipélateoïdes
- Éruption noueuse des membres
- Éruption vésiculeuse ou pustuleuse contenant du streptocoque.

b- 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.

c- Localisations pleuropulmonaires : sont fréquentes :

Elles sont souvent latentes et doivent être recherchées par les clichés de thorax systématiques.

- Les atteintes parenchymateuses : sont variables
- Miliare streptococcique
- Abscesses
- 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.

d- Les phlébites streptococciques : rares

e- 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.

f- L'atteinte hépatique fréquente : hépatomégalie, l'ictère est rare, les tests hépatiques sont perturbés de façon discrète.

g- Les péricardites purulentes sont rares.

h- L'endocardite aiguë : 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...)

B- Les examens complémentaires sont dominés par :

a- les hémocultures :

- Répétées
- Avant toute antibiothérapie
- Au moment des clochers thermiques
- Milieux aéroanaérobies

Elles confirment le diagnostic par l'isolement d'un streptocoque qu'il faut grouper et typer. Elles permettent d'effectuer un antibiogramme et une étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques.

b-D'autres examens complémentaires sont systématiques :

- La NFS montre une anémie, une hyperleucocytose
- Glycémie, iono, bilan rénal, Rx thorax, ECG.

C- Évolution :

Elle est suivie sur : les pouls, la TA, la diurèse, les examens cliniques répétés, les hémocultures, la tolérance aux antibiotiques.

1- La guérison : constitue d'éventualité la plus fréquente.

Critères de guérison :

- Apyrexie durable
- Disparition de l'hyperleucocytose
- Négativisation des hémocultures
- Stérilisation du foyer d'origine et des localisations secondaires éventuelles.

2- La persistance ou la réapparition de la fièvre doit faire rechercher :

- La persistance de la porte d'entrée
- Une localisation secondaire
- Une intolérance aux antibiotiques
- Une décharge bactérienne à partir d'un cathéter de perfusion
- Plus rarement une résistance d'un germe, ce qui nécessite la réadaptation de l'antibiothérapie en fonction du pouvoir bactéricide des antibiotiques et du pouvoir bactéricide du sérum.

IV/FORMES CLINIQUES

1- Formes symptomatiques : avec choc infectieux imposant le remplissage sous contrôle de la PVC, dans un 2^{ème} temps : les drogues vaso-actives. 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, éthylysme, traitements corticoïdes et immunosuppresseurs.

3- Selon le germe :

- Streptocoque du groupe A : 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.
- Streptococcus pneumoniae : réalisant une pneumonie qui la porte d'entrée.

4- Formes décapitées :

Par un traitement antibiotique insuffisamment entrepris à tort, avant les hémocultures. Elles ont une évolution subaiguë et peuvent se compliquer de localisation secondaire.

V/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

a- 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.

b- Après les hémocultures :

- Éliminer 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 Péni G 500 000 U/kg en 6 injections IV associé à Gentamicine 3 mg/kg (en perfusion de 100 à 150 cc à passer en 45 mn) ou streptomycine 1 g en IM ; l'aminoside sera prescrit pendant 7-10 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 : 1 mois minimum, jusqu'à éradication de toute localisation métastatique
- Traiter la porte d'entrée et les localisations métastatiques.
- Traitement adjuvant : rééquilibration hydroélectrolytique, transfusion.....

B) préventif :

traiter une angine, faire des soins dentaires, aseptie 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 :
1- B-C
2- • Existence d'une localisation secondaire non accessible aux antibiotiques.
• Une cause iatrogène (cathéter par exemple).
3- l'endocardite

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 érythrogyène 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 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 atténuées :

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 hyperéosinophilie.
- 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.

- Éruption d'origine staphylococcique. Rechercher une porte d'entrée évocatrice (cutanée, génitale) et isoler le staphylocoque (hémocultures, prélèvement génital).
- 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 :

Réponses :
1 - B - C
2 - Pénicilline G : 2 M/j pendant 10 jours.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Définir le RAA
- Décrire le RAA dans sa forme type
- Reconnaître les syndromes post streptococciques mineurs
- Traiter correctement une poussée de RAA.

Niveau prérequis

- Le streptocoque – diagnostic biologique et sensibilité aux antibiotiques
- La sémiologie des maladies cardiaques

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (RAA)

I- INTRODUCTION

De par sa prévalence, et ses complications essentiellement cardiaques, le RAA constitue encore un fléau à l'échelle de la Santé publique en Tunisie. L'intérêt de cet exposé est de décrire les syndromes post streptococciques en insistant sur le risque d'atteinte cardiaque et de définir le protocole thérapeutique tout en mettant l'accent sur le rôle du traitement préventif.

II-DEFINITION

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.

III- PATHOGÉNIE

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.

IV- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le nodule d'Aschoff est la lésion principale. C'est un nodule granulomateux qui évolue vers le stade de sclérose lâche surtout au niveau de l'endocarde.

V-ÉPIDÉMIOLOGIE

- Maladie rare avant 5 ans
- Le maximum de fréquence se situe entre 7 à 12 ans.
- L'incidence de la maladie est de 1,44 % selon un travail de l'INSE.
- Dans les pays occidentaux, la maladie a régressé de façon spectaculaire grâce à l'amélioration du niveau socio-économique.
- L'angine streptococcique se complique de RAA dans 0,3 à 3 % selon un travail de l'INSE.

VI- CLINIQUE :

1 : Forme classique : La maladie de Bouillaud :

1-1 : Polyarthrite fébrile

- **Clinique** : 2 à 3 semaines après une angine non ou insuffisamment traitée, se développe une polyarthrite aiguë fébrile et mobile des grosses articulations.

- A l'examen, les signes inflammatoires (rougeur, chaleur, œdème) sont présents.
- Ces **arthrites** sont mobiles, passant d'une articulation à une autre, et fugaces elles **régressent sans laisser de séquelle**.

Les radiographies des articulations touchées sont normales.

- La **fièvre** accompagne chaque poussée articulaire.
- Les **signes cutanés** sont rares, mais utiles pour le diagnostic :
 - Érythème marginé : éléments maculo-papuleux festonnés, siégeant au tronc.
 - Nodosités de Meynet : en 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.
 - Syndrome inflammatoire : constante augmentation de sédimentation de l' α_2 et des gammaglobulines, augmentation de la fibrinémie, de l'haptoglobine et de la C réactive protéine.
 - Augmentation des ASLO à plusieurs dosages successifs, c'est l'examen le plus courant. On peut aussi doser les anti-Dnases, les antistreptokinases, et les anticorps anti-polysaccharidiques. Le dosage des ASLO associé à la recherche du streptocoque A dans la gorge représente l'examen spécifique de l'infection streptococcique.
- **Évolution** : 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.

1-2 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 tricuspide 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.

2 - Les Syndromes post streptococciques mineurs :

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 de rythmes
- La persistance des signes inflammatoires après une angine streptococcique : fièvre modérée, élévation de la VS.

3. Diagnostic :

3. 1. Diagnostic positif :

Les critères de Jones classiques établis en 1944 servent à établir le diagnostic de RAA.

- Critères majeurs :
 - polyarthrite
 - Érythème marginé
 - Nodule de Meynet
 - Chorée
- Critères mineurs :
 - fièvre
 - Élévation 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

3,2 : Diagnostic différentiel :

- Hémopathie, leucose, drépanocytose
- Arthrite rhumatoïde
- Maladies infectieuses
 - Virales : rubéole – hépatites virales
 - Bactériennes : septicémies à streptocoque – staphylocoque.

VII-TRAITEMENT

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 Prédnisonne 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.
 - Traitement 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 ; érythromycine 50 mg/kg/j.
- **En cas de défaillance cardiaque**, on traitera par une association digitalo-diurétique.

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'Érythromycine 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.

ÉVALUATION FORMATIVE

I- LES ARTHRITES DU R.A.A.

- | | |
|--|--------------------------------|
| A- Intéressant plutôt les petites articulations | B- Guérissent sans séquelles |
| C- Réagissent favorablement au traitement anti-inflammatoire | D- Peuvent guérir spontanément |
| E- Ne suppurent jamais | |

II - Pour la prophylaxie de RAA, il est nécessaire :

- A- D'éradiquer un foyer infecté dentaire
- B- De traiter correctement toute angine présumée par des antibiotiques
- C- De traiter toute lésion cutanée infectée
- D- De traiter par l'extencilline toute personne ayant fait un épisode de RAA.

Réponses : 1-B-C-D-E 2-B-D

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Poser le diagnostic d'une glomérulonéphrite aiguë (GNA) sur les données de l'anamnèse et de l'examen clinique.
- Confirmer le diagnostic par des examens biologiques
- Suivre l'évolution d'une GNA
- Prise en charge thérapeutique d'une GNA non compliquée.
- Planifier la prévention de la GNA

Niveau prérequis

Anatomie pathologique des glomérulonéphrites aiguës

I- ÉTIOLOGIE :

La GNA succède à une infection 10 à 20 jours auparavant. Il peut s'agir d'une angine, otite, d'une scarlatine ou d'une infection cutanée à type d'impétigo, de pyodermite.

C'est le streptocoque A qui est responsable de la maladie, surtout le type 12.

La maladie atteint surtout le grand enfant et ne rechute pas.

II-CLINIQUE :

II-1- Le début est brutal, marqué par une bouffissure du visage, et des lombalgies.

II-2- Quelques jours après, le tableau est plus riche avec :

- Œdèmes matinaux, siégeant au visage, aux lombes et aux membres inférieurs.
- Une hypertension artérielle en règle modérée évoluant par poussée et pouvant se compliquer d'un OAP, d'une encéphalopathie hypertensive avec convulsion chez l'enfant.
- Une oligurie avec urines foncées, bouillon sale, parfois une hématurie.

III-3- Signes biologiques : L'examen des urines montre :

Hématurie : souvent microscopique, peut-être macroscopique.

- Protéinurie : modérée : 1 g/24 h.
- La fonction rénale est atteinte de façon modérée : élévation de l'azotémie, de la créatinémie et natriurèse basse.

Les signes les plus importants au diagnostic sont :

- La baisse de la fraction C3 du complément sérique.
- Élévation du titre des ASLO surtout quand la porte d'entrée est rhino-pharyngée. Quand il s'agit d'infection cutanée, les antinucléases B sont élevées.
- Le prélèvement de gorge à la recherche du streptocoque doit être systématique quand la porte d'entrée est rhino-pharyngée.

III- ÉVOLUTION – PRONOSTIC

III-1. Favorable le plus souvent, surtout chez l'enfant et l'adolescent avec normalisation de la diurèse, fonte des œdèmes et normalisation de la TA en une à deux semaines.

- Le complément sérique se normalise en quelques semaines, et la protéinurie se normalise plus tardivement ainsi que l'hématurie.

III-2. Défavorable, suspectée sur :

- La persistance d'une HTA, d'un syndrome néphrotique
- La persistance d'une hématurie, d'une protéinurie, d'un complément sérique bas ou d'une altération de la fonction rénale.

Dans ces conditions, un examen s'impose c'est la ponction biopsie rénale qui permet d'envisager le pronostic et le traitement.

Les corrélations anatomocliniques sont schématisées ainsi :

Guérison { GNA proliférative endocapillaire diffuse
GNA endo et extracapillaire à croissants focaux 25 %

Évolution prolongée vers l'IR { + Endo et extracapillaire à croissants focaux 75 %
Membrano proliférative

Évolution rapide vers l'IR endo et extra capillaire à croissants diffus.

IV - FORMES CLINIQUES

IV-1 - Formes compliquées d'insuffisance cardiaque, d'encéphalopathie hypertensive

IV-2 - Formes anuriques

IV-3 - Formes œdémateuses = syndrome néphrotique

IV-4 - Formes discrètes qui peuvent passer inaperçues

V - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

V-1 - les formes compliquées doivent être discutées.

La recherche d'une hématurie, d'une protéinurie et de la baisse en complément sérique oriente le diagnostic.

V-2 - Devant une hématurie, discuter une lithiase rénale, un néo du rein.

VI - TRAITEMENT

VI-1- curatif

VI-1.1 dans la forme commune : repos au lit et restriction sodée tant qu'il y a des œdèmes ou une HTA
L'antibiothérapie anti streptococcique à base de Pénicilline G 1 à 2 M/J est instituée pendant 10 jours.
Son intérêt est d'éradiquer un foyer streptococcique, mais n'a aucune influence sur l'évolution de la GNA

VI -1,2 les formes compliquées sont traitées :

- Diurétique, Furosémide, en cas d'HTA
- Antihypertenseurs : Nephrosol en cas d'HTA
- Insuffisance rénale : hémodialyse

Les corticoïdes et immunosuppresseurs sont réservés aux formes complexes.

VI-2. Préventif

Traiter correctement un foyer infectieux : sinusite ; otite ; angine.

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.

Réponse :

Eruption généralisée, touchant souvent les paumes et les plantes.
Boutonneuse, érythémateuse, parfois associant des éléments purpuriques, apparaît entre le 7ème jour de la maladie

disparaît sans laisser de séquelles.

2 - Énumérer 4 signes physiques pouvant s'associer à l'éruption cutanée, chez un patient atteint d'une forme simple de FBM.

Réponse : Une fièvre, une conjonctivite, un éanthème de l'oropharynx, un chancre d'inoculation (tache noire) une adénopathie satellite du chancre d'inoculation.

3 - Énumérer les principales complications viscérales de la FBM.

Réponse : Les complications neurologiques : La méningite, la méningo-encéphalite, les paralysies des nerfs crâniens, les polyradiculonévrites. L'atteinte cardiaque : myocardite, coronarite. La pneumopathie, Les arthrites réactionnelles, Les hépatites.

4 - Donner les examens complémentaires à réaliser dans une FBM simple.

Réponse : Biologie : hémogramme, urée, créatininémie, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, Electrocardiogramme ; Radiographie thoracique.

5 - Quels sont les examens complémentaires qui aident au diagnostic bactériologique de la FBM ?

Réponse :

L'isolement du germe n'est pas un examen de routine ;

La mise en évidence du germe à l'examen histologique : par la technique d'immunofluorescence directe.

La sérologie : l'examen de réalisation courante, en immunofluorescence indirecte, le titre doit être supérieur à 1/40.

Il existe plusieurs tests diagnostiques le test sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte.

Ce test détecte les IgM et les IgG dirigés contre un grand nombre d'antigènes.

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 de la maladie.

• La détection immunologique des rickettsies

La tache noire et les papules peuvent être biopsiées.

Les bactéries sont détectées par immunofluorescence dans les cellules endothéliales, après digestion des tissus par la collagénase.

• La détection par amplification génique

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 diagnostique sera obtenue par deux prélèvements 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.

• Les antibiotiques efficaces dans la FBM :

Les cyclines : doxycycline

Les macrolides : josamycine et Clarithromycine

Les phénicolés : chloramphénicol

Les fluoroquinolones : Oflo et Ciprofloxacine

La rifampicine.

Le traitement de la FBM

Le traitement curatif du patient ;

Le traitement préventif :

La déclaration de la maladie ;

Le traitement des chiens : éradiquer les Tiques.

Le traitement antibiotique curatif de la FBM

Forme cutanée :

Adultes : Doxycycline : 200 mg/jour – 7 à 10 jours

Enfants moins de 8 ans : Josamycine 50 mg/kg/jour, La Clarithromycine 15 mg/kg/j.

Femme enceinte : Josamycine 2 g/jour.

Pneumopathie : Doxycycline ou Josamycine, durée 14 jours.

Méningo-encéphalite : Fluoroquinolones : Ciprofloxacine injectable ou ofloxacine injectable 200 mg x 2/jour pendant 14 jours.
Autres formes compliquées : traitement injectable en milieu hospitalier et durée longue 2 semaines, 1 mois ?

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 AIGÜE 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 anévrysmes 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 péliose 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 Amoxiciline +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 ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les particularités des virus de la grippe et leur nomenclature.
- 2- Connaître les caractères épidémiologiques de la grippe.
- 3- Décrire la physiopathologie à l'origine des différentes formes de la grippe.
- 4- Décrire le tableau clinique d'un syndrome grippal.
- 5- Connaître les formes cliniques de la grippe.
- 6- Énumérer les complications de la grippe.
- 7- Confirmer par des examens complémentaires le diagnostic.
- 8- Expliquer les principes du traitement curatif en précisant les indications de l'antibiothérapie au cours de la grippe.
- 9- Décrire les modalités et les indications de la 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 contagieuse caractérisée par son extrême contagiosité, sa gravité sur certains terrains et ses conséquences socio-économiques importantes. L'absence de traitement curatif efficace souligne l'importance de la prévention, particulièrement, 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 XVII^{ème} 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 meurtrière a été celle de 1918-1919 (dite grippe espagnole) survenant au lendemain de la 1^{re} 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.

III- VIROLOGIE

Le virus responsable, *Myxovirus influenzae*, appartient à la famille des *Orthomyxoviridae*. C'est un virus à ARN monocaténaire, à symétrie hélicoïdale, entouré d'une enveloppe dont la surface est hérissée de spicules glycoprotéïques : l'Hémagglutinine (H) et la Neuraminidase (N) codées par le génome viral.

- **L'hémagglutinine** fixe le virus sur les récepteurs cellulaires et permet d'agglutiner les hématies de certaines espèces animales.
- **La neuraminidase** permet le détachement des nouveaux virions de la membrane cellulaire après la réplication et en facilite la propagation d'une cellule à une autre.

Ces deux glycoprotéïnes sont antigéniques. L'hémagglutinine est plus immunogène que la neuraminidase. L'immunité induite par ces 2 antigènes confère une protection contre la grippe.

On reconnaît, actuellement, 3 types de virus grippaux : A, B, C qui sont totalement distincts antigéniquement et donc n'induisant pas d'immunité croisée.

- **Le virus A** est le plus important, car il est responsable des plus grandes épidémies et des tableaux cliniques les plus graves. Cette particularité dérive d'une instabilité de l'ARN de ce virus à l'origine d'une variabilité des glycoprotéïnes de surface (H et N) qui sont en continuelle mutation. On distingue, 2 types de variations antigéniques portant sur l'hémagglutinine ou la neuraminidase ou les deux à la fois :
 - variations antigéniques **mineures** ou « **glissement** » qui surviennent tous les 2 à 3 ans. Le virus échappe alors partiellement à l'immunité de masse et provoque des épidémies localisées ;
 - variations antigéniques **majeures** appelées « **saut antigénique** » ou « **cassure** » qui surviennent tous les 10-20 ans à l'origine de pandémies qui diffusent à tout le globe en quelques mois.
- **Le virus B** est beaucoup plus stable que le virus A. Néanmoins, il cause tous les 3-6 ans des épidémies localisées moins graves que celles dues au virus A.
- **Le virus C** est responsable d'infections limitées à des cas sporadiques.

IV- ÉPIDÉMIOLOGIE

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.

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.

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...)

Les sujets infectés sont contagieux dès la veille des signes apparents de la maladie et durant 7 jours.

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. 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).

4- NOMENCLATURE :

Les modifications antigéniques incessantes dictent la nomenclature des virus grippaux ; elle indique dans l'ordre : le type, l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement, et pour les virus de type A, les sous types de l'hémagglutinine et de la neuraminidase.

Ainsi : A/Hongkong/1/68/(H3N2) est le virus A isolé à Hongkong dont le numéro de souche est 1, identifié en 1968 et dont les sous-types sont H3N2.

- Souche 2008 :** A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
B/Florida/4/2006
- Souche 2009-2010 :** A/California/1/09 (H1N1)
- Souche 2010-2011 :** A/California/7/2009 (H1N1 porcine)
+ A/Perth/16/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008
- Souche 2011-2012 :** identique à celle de l'année précédente

5- MORBIDITÉ ET MORTALITÉ :

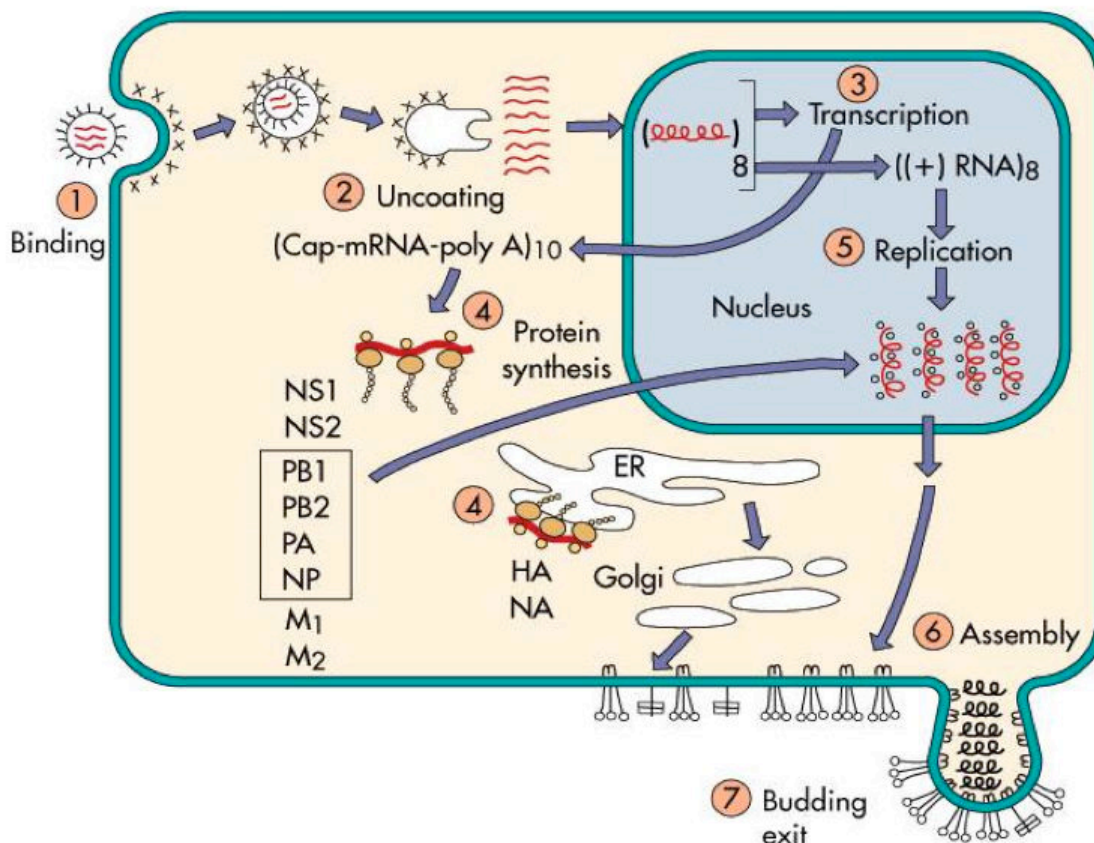
La grippe reste un problème de santé publique majeur. Lors des pandémies ou des épidémies, elle est responsable d'une mortalité non négligeable, particulièrement, chez les sujets âgés et fragilisés et d'un taux d'absentéisme élevé dans la population générale source de pertes économiques importantes. Dans le cas de la grippe A H1N1 pandémique, les formes graves sont plutôt l'apanage des sujets jeunes.

V- 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**, il va y avoir une lyse cellulaire et libération de nouveaux virions qui 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, et l'action de la neuraminidase qui démasque les récepteurs d'attachement bactérien facilitent la colonisation et la pénétration profonde des bactéries dans la muqueuse respiratoire. La diminution des capacités de phagocytose des polynucléaires contribue à affaiblir les défenses de l'organisme.

Lorsque l'agression virale porte sur les cellules alvéolaires, la desquamation de celles-ci provoque une exsudation hémorragique qui s'oppose aux échanges gazeux. De plus, les capillaires peuvent être le siège de thromboses. Ainsi, s'explique l'insuffisance respiratoire des formes graves de la grippe.



VI- ÉTUDE CLINIQUE

Type de description : Forme commune de l'adulte sain.
Cette forme à 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 accompagné 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** témoignent de la sévérité de l'état infectieux avec 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 pharyngo-laryngée (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 sont d'intérêt limité :

- La **NFS** est en règle normale. La leuconéutropénie classique avec inversion de la formule blanche 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 parahilaires de pneumopathie atypique grippale. Plus rarement, elle montre un infiltrat limité, des images micronodulaires 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.

VII- COMPLICATIONS

Elles sont dominées par :

1 - LA SURINFECTION BACTÉRIENNE :

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 ou la réapparition de la fièvre, une expectoration 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. Une tuberculose pulmonaire doit être systématiquement recherchée en cas d'évolution traînante malgré une antibiothérapie bien conduite. On demandera une IDR à la tuberculine et la recherche de BK dans les crachats.

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.

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 %.

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.

VIII- FORMES CLINIQUES

1 : FORMES SYMPTOMATIQUES

1,1 - Formes atténuées et inapparentes : 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 sérofibrineuse. 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.

1,5 : Grippe maligne : rare, elle survient chez le sujet jeune non taré 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 dyspnéiques.

2,2 - Formes de la femme enceinte :

Elles sont caractérisées par la possibilité d'avortement. Le virus de la grippe n'a pas d'action tératogène.

2,3 - Formes du vieillard :

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 440 cas et 262 décès jusqu'à août 2009.

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 (sérotypage 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).

Transmission du virus à l'homme (franchissement de la barrière d'espèce) et description chez l'homme pour la première fois en 1997.

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 humain n'a pas été établie.

3-2- Grippe H1N1 ou grippe porcine

Elle possède :

- un **fort potentiel pandémique** : Première pandémie du XXIème siècle avec un nombre total des cas confirmés et rapportés de grippe pandémique A (H1N1) 2009 dans le monde : 329976 dont 3644 décès (au 07/09/2009);
- une haute contagiosité/à celle de la grippe espagnole ou de 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.

A noter la survenue de formes graves et de décès, chez des personnes plutôt jeunes.

IX- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude de la grippe repose sur l'isolement du virus et la sérologie.

1 - L'ISOLEMENT DU VIRUS SUR CULTURES CELLULAIRES peut être pratiqué pendant les 3 premiers jours des manifestations cliniques, à partir de prélèvements des voies aériennes supérieures tels qu'un écouvillage 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.

2 - 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.

3 - 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).

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 médicale, il n'est pas possible de recourir systématiquement aux examens biologiques de confirmation.

En dehors d'une épidémie, la difficulté du diagnostic est évidente.

- **Certaines viroses dues à un Adénovirus, au Virus Respiratoire Syncytial 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 la sérologie redressent le diagnostic.
- Enfin, on peut discuter :
 - 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 à base d'antalgiques, antipyrétiques et d'antitussifs en cas de toux sèche. Il faut, par ailleurs, assurer une hydratation correcte et une alimentation équilibrée. Les antibiotiques ne sont pas indiqués.
- Dans les gripes compliquées de surinfection, l'antibiothérapie est indispensable. On peut prescrire des antibiotiques adaptés aux bactéries responsables tels que l'association amoxicilline - acide clavulanique 1 g x 3/j ou la pristinamycine 1g x 3/j ou la lévofloxacine 500 mg/j.
- La grippe maligne doit être traitée en milieu de réanimation.

• Le traitement spécifique à base d'inhibiteur de neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir) diminue la sévérité de la maladie, en raccourcit la durée et diminue la contagiosité. Il 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 pour le traitement curatif, et à demi dose en prophylaxie. 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. Il est à éviter également chez la femme enceinte. Lors des pandémies, l'indication a été élargie aux petits nourrissons.

- Tableau posologique de l'Oseltamivir :

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**. Il est à éviter chez la femme enceinte.

En contexte épidémique, les médicaments anti viraux ne doivent plus être distribués en traitement préventif.

2- TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il repose sur la vaccination 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. 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 de 36 mois à 10 ans ;
- 1 ml chez l'adulte.

- Il est recommandé de vacciner au début de l'automne, par voie sous-cutanée profonde au niveau du deltoïde ou dans la fosse sous-épineuse ou bien par voie intramusculaire.
- 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 cardiopathie congénitale grave ; de mucoviscidose ou de myopathie mal tolérée ;
 - les femmes enceintes au 2ème ou au 3ème trimestre ;
 - les sujets ayant une profession exposée (cadre médical et paramédical, police...) ou vivant en collectivité (maison de retraite...).

Ces indications peuvent être élargies 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'œuf) ; nourrisson âgé de moins de 6 mois.
- Le vaccin antigrippal peut être associé à l'anatoxine tétanique (Tétagrip)*

2.2- Chimio prophylaxie

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 après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus
- chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale

Posologies : chez l'adulte, 75 mg/j x 10 jours

Historiquement, elle reposait sur deux médicaments qui empêchent la pénétration du virus A dans la cellule hôte. Actuellement, le virus grippal est résistant à ces molécules dans de grandes proportions et donc elles n'ont plus de place dans la pratique courante.

- Le chlorhydrate d'amantadine (Mantadix)* : 200 mg/jour, par voie orale, pendant 10 jours.
- La rimantadine (Roflual)* prescrite à la dose de 100 mg/jour, par voie orale, pendant 10 jours.
- Ils peuvent entraîner des effets indésirables bénins : insomnie, céphalées, vertiges ou des troubles digestifs.
- 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 chimio prophylaxie est efficace uniquement sur le virus A pour les anciennes molécules et contre les virus A et B pour oseltamivir. Elle doit être prescrite juste après le contagion (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 avec une solution hydroalcoolique.
- Limiter les contacts non nécessaires avec les personnes malades.
- Se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir en papier lors de la toux et des éternuements.
- Jeter les mouchoirs dans une poubelle à couvercle.

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'un traitement curatif spécifique réellement efficace, justifient l'attention apportée à sa prévention.

LES SEPTICÉMIES A BACILLES GRAM NEGATIF (SBGN)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Énumérer les germes qui peuvent être responsables de S.B.G.N. communautaires et nosocomiales.
2. Énumérer les facteurs déterminant une septicémie à BGN sur un terrain fragilisé
3. Expliquer le mécanisme physiopathologique de la S.B.G.N.
4. Citer les portes d'entrée possibles à une S.B.G.N.
5. Expliquer les modifications hémodynamiques au cours du choc septique.
6. Reconnaître le syndrome septicémique et suspecter un BGN devant certains signes physiques.
7. Exposer la conduite à tenir devant une S.B.G.N.
8. Reconnaître les signes d'un choc septique chez un malade septicémique.
9. Rechercher les localisations métastatiques de la S.B.G.N.
10. Établir les éléments de surveillance d'une S.B.G.N.
11. Evaluer le pronostic d'une S.B.G.N.
12. Distinguer sur des arguments épidémiologiques et cliniques les S.B.G.N communautaires des septicémies nosocomiales.
13. Planifier le traitement d'urgence d'un choc septique.
14. Exposer la conduite de l'antibiothérapie d'une S.B.G.N en fonction du terrain et du caractère nosocomial ou communautaire de la S.B.G.N.
15. Apprécier l'intérêt du traitement de la porte d'entrée et des localisations secondaires
16. Apprécier l'importance des mesures prophylactiques dans le traitement des S.B.G.N nosocomiales et communautaires.

I-DEFINITION:

Sont habituellement regroupées sous le vocable de septicémies à Bacilles à Gram Négatif (BGN), les infections dues :

-à E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia ;

-à Pseudomonas

-à Acinetobacter

-aux BGN anaérobies du genre Bacteriodes à l'exclusion des septicémies à Salmonella, à Shigella et à Brucella.

Ce sont des infections généralisées dues à des décharges bactériennes répétées, massives, dans le sang, à partir d'un foyer initial, en règle par le biais d'une **thrombophlébite satellite**. Elles sont actuellement les **plus fréquentes** et les plus graves des septicémies.

Leur **gravité** est liée :

- au **terrain** sur lequel elles surviennent (sujets affaiblis)

- à la **résistance** des germes en cause aux antibiotiques usuels

- au risque d'une complication précoce, redoutable : le **choc endotoxinique** = choc septique

II-RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE :

-Entérobactéries : hôtes habituels du tube digestif ; aéroanaérobies ; culture facile.

-Pseudomonas : aérobie strict ; culture facile ; multirésistant ; germe hospitalier.

-Acinetobacter : coccobacille ; aérobie strict ; multirésistant ; germe plutôt hospitalier

-Bactéroïdes : hôte habituel du colon ; anaérobie strict ; culture difficile.

III-ÉPIDÉMIOLOGIE :

A) FRÉQUENCE :

Ce sont les plus fréquentes des septicémies (plus de la moitié des septicémies)

B) GERMES EN CAUSE :

Ce sont par ordre de fréquence décroissante : *E.Coli*, les germes du groupe klebsiella, Entérobacter, Serratia (KES), Pyocyanique puis Acinetobacter.

C) CIRCONSTANCES DE SURVENUE :

Il existe 2 types de septicémies à BGN :

-Les septicémies communautaires :

Elles sont les plus fréquentes en Tunisie. Leur point de départ est souvent **canalaire** (urinaire ou biliaire). Le germe responsable est généralement **E.Coli**.

-Les septicémies iatrogènes : nosocomiales

Elles deviennent de plus en plus fréquentes avec la multiplication des investigations et des thérapeutiques instrumentales et chirurgicales de plus en plus agressives.

Leur fréquence est grande dans les milieux de réanimation. Elles sont le plus souvent provoquées par des germes hospitaliers, multirésistants.

IV- PHYSIOPATHOLOGIE :

A-DE LA SEPTICÉMIE

Pour qu'il y ait SBGN, il faut schématiquement 3 éléments :

1- un germe pathogène 2- un terrain fragilisé 3- une porte d'entrée.

1) Facteurs de pathogénicité des B.G.N

Éléments indispensables à la dissémination septicémique :

- a- L'adhérence bactérienne,
- b- Résistance aux défenses non spécifiques (phagocytose),
- c- La présence du lipopolysaccharide (LPS) qui est l'endotoxine et/ou d'une capsule.

2) Terrain

Il s'agit de patients **fragilisés** et les facteurs qui déterminent la septicémie à BGN sur ce terrain sont multiples et souvent associés :

- **Utilisation d'une antibiothérapie préventive** à large spectre (en milieu hospitalier favorisant la sélection de germes multi-résistants).
- **Agression chirurgicale** : surtout chirurgie des organes creux sous-diaphragmatiques.
- **Certaines lésions anatomiques** : urinaires (obstacle) ; biliaires (lithiase, etc. ...), respiratoire ; cutanées (destructions étendues de l'épiderme telles les brûlures).
- **Baisses des défenses immunitaires** :
 - * par la maladie sous-jacente : diabète, insuffisance rénale, cancer, hémopathie, malnutrition, SIDA...
 - * par des thérapeutiques immunosuppressives : chimiothérapie, corticothérapie...
- **Certaines maladies inflammatoires diffuses** : maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, etc. ...

3) Porte d'entrée :

a- urinaire : la plus fréquente : 1/3 des cas

- lithiase du haut appareil
- tout obstacle à l'évacuation de l'urine : tumeur, malformation, sténose, etc.
- une intervention sur les voies urinaires
- une manœuvre instrumentale : endoscopie, sondage vésical au long cours.

b- digestive :

- 1- péritonite
- 2- gestes chirurgicaux et manœuvres instrumentales sur le tube digestif
- 3- lésions pariétales : recto-colite hémorragique, diverticulose colique avec sigmoïdite, néoplasie, lithiase ou néo de la voie biliaire principale, traumatisme de l'abdomen

c- gynécologique :

- avortement septique ++ - infection post-partum
- salpingite - chirurgie gynécologique

d- iatrogène :

- cathétérismes veineux divers - dialyse péritonéale
- perfusion contaminée - trachéotomie, etc.

e- respiratoire : surtout en cas de fausse route.

f- cutanée : brûlures, escarres

4) Mécanisme :

Au contact de la porte d'entrée se produit une thrombophlébite : où vont se multiplier les germes. **La fragmentation** du caillot septique sous l'influence des enzymes protéolytiques bactériennes va être responsable de l'essaimage d'embolies 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 (L.P.S) dans la circulation qui va être à l'origine d'une complication redoutable = **le choc septique** (ou endotoxinique).

B) DU CHOC SEPTIQUE :

Le choc septique se définit comme une **insuffisance aiguë et durable** du flux sanguin à assurer les **besoins en oxygène** des tissus au cours d'une infection bactérienne sévère souvent à BGN. Il résulte non seulement de la libération des **toxines microbiennes** (LPS pour les BGN), mais aussi d'une réponse **brutale et parfois inadaptée** de l'hôte à l'agression de ses systèmes de défense.

- l'endotoxine agit par l'intermédiaire d'une cytokine : La **CACHECTINE** encore appelée TNF (Tumor Necrotic Factor)
- Cette cytokine produite par les macrophages est responsable de l'activation :
 - Du système du complément
 - Du facteur XII de la coagulation (F. Hageman)
- On assiste à une induction de réactions enzymatiques en cascade :
 - Libération de kinines vasoactives responsables de la **VASODILATATION** +++ qui est au centre de la physiopathologie du choc septique, d'où chute de la TA.
 - La Cachectine réduit la **contractilité du myocarde** d'où baisse du débit cardiaque
 - Elle peut altérer la **barrière alvéolo-capillaire** d'où œdème lésionnel.
 - L'activation du **facteur XII** est responsable d'une consommation anormale de plaquettes et de fibrinogène qui peut aller à la **CIVD (coagulation intra vasculaire dessiminée)**.

V- ÉTUDE CLINIQUE :

Les circonstances du diagnostic sont :

- soit un syndrome fébrile
- soit une complication : choc septique, oligoanurie...

A) TYPE DE DESCRIPTION : SBGN RÉVÉLÉE PAR UN SYNDROME FÉBRILE

A1- Le syndrome septicémique :

1- Le symptôme essentiel et parfois unique est la fièvre

- **Début** : Le plus souvent brutal, précédé par des frissons
- **Aspect** : elle peut revêtir tous les aspects : oscillante, continue, etc..

Bien souvent sur un fond de fièvre irrégulière entre 38-39 °C apparaissent des accès fébriles à 40 °C (expression des décharges bactériennes).

- Des périodes d'hypothermie peuvent s'observer. Elles sont de bonne valeur diagnostique.
- Cette hypothermie est caractéristique, sinon **spécifique** des SBGN. Les périodes d'hypothermie peuvent s'observer notamment après une décharge bactérienne et souvent avant l'installation d'un choc.

2- Signes généraux

- L'altération de l'état général est alarmante et constante
- Asthénie massive, abattement, anorexie
- Sueurs abondantes
- Parfois des signes digestifs : diarrhée et vomissements

3- L'examen clinique est pauvre

- Le faciès est altéré : grisâtre, terreux, yeux cernés, langue sèche
- Malade prostré, parfois agité ; on peut noter un ictère conjonctival
- Pouls rapide
- Splénomégalie : inconstante, modérée, faisant évoquer la septicémie

* **L'hyperventilation, l'agitation**, de même que **la diarrhée** constituent des symptômes évocateurs de la SBGN.

4- Le diagnostic de septicémie étant évoqué il faudra :

- hospitaliser le patient
- juger la gravité immédiate (état respiratoire et surtout circulatoire) et surveiller attentivement **l'état hémodynamique +++**.
- Pratiquer des examens complémentaires : **hémocultures +++**
- Rechercher une porte d'entrée.
- Rechercher une localisation secondaire.

A2- Les examens complémentaires

1- les hémocultures :

- C'est l'examen clé aussi bien sur le plan diagnostique et thérapeutique.
- Elles doivent être effectuées de principe en cas d'accès fébrile ou d'hypothermie
- La technique doit être parfaite :
 - avec toutes les précautions d'asepsie
 - répétées (au moins 3 hémocultures) si l'état du patient le permet (toutes les 2 à 3 heures).
 - avant toute antibiothérapie
 - sur milieu aéro et anaérobie
 - elles doivent comporter une quantité suffisante de sang (environ 10cc).
- Le germe pousse généralement en 18 à 24 h. Un antibiogramme est pratiqué systématiquement.

2- Autres examens complémentaires :

Aucun n'est spécifique en dehors des hémocultures

- hémogramme : une hyperleucocytose avec polynucléose est fréquente. Une leucopénie peut se voir, témoignant d'une particulière gravité. Il est surtout fréquent de noter une thrombopénie
- le syndrome inflammatoire est constant : VS, CRP, fibrinémie
- gaz du sang : Alcalose avec hypocapnie
- bilan d'hémostase
- d'autres examens sont systématiques : glycémie, ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguines, radiographie du thorax, E.C.G.

A3-la recherche d'une porte d'entrée (P.E) :

La nature de ce foyer oriente souvent vers un germe précis où permet son isolement, aidant ainsi le choix de l'antibiothérapie avant même le résultat des hémocultures.

- urinaire :

Diagnostic confirmé par L'ECBU

L'AUSP, l'échographie rénale et éventuellement l'UIV pourront découvrir une cause latente.

- digestive :

L'attention est attirée par les troubles du transit et les signes locaux.

Intérêt des coprocultures et parfois de l'endoscopie digestive.

La classique angiocholite urémigène n'est autre qu'une SBGN compliquée d'insuffisance rénale aiguë. La connaissance des antécédents du patient (lithiase vésiculaire), la localisation des signes, et un ictère franc orientent le diagnostic qui sera confirmé par l'échographie.

- gynécologique :

- L'origine génitale est envisagée de principe dans les suites d'un accouchement, d'un avortement non médical (le plus souvent due à une rétention placentaire infectée avec signes d'endométrite) ou en post opératoire d'une chirurgie gynécologique.
 - En dehors de la grossesse, une infection annexielle peut être éventuellement confirmée par un et une coéloscopie.
 - intérêt du prélèvement vaginal, utérin
 - **iatrogènes** : Elles sont de plus en plus fréquentes
- Le contexte est évocateur : cathéter, perfusions, sonde vésicale, manœuvres instrumentales, d'endoscopie, etc....
- La suspicion de septicémie doit imposer l'ablation du matériel étranger et sa mise en culture.

- **pulmonaire** :

Chez les patients ventilés (Klebsiella pneumoniae++). Intérêt des prélèvements respiratoires : prélèvement trachéal protégé (PTP), fibro aspiration

- **cutanée** : intérêt des prélèvements locaux

- **Dans 25 % des cas, aucune p.e n'est retrouvée** :

Il faut alors suspecter une p.e intestinale surtout chez le neutropénique ou le cirrhotique.

A4- Évolution :

L'évolution des SBGN est toujours préoccupante, car elle engage le pronostic vital.

1- Éléments de surveillance :

Une surveillance rigoureuse est indispensable, notamment lors des premiers jours de l'évolution. Elle sera suivie sur :

* des éléments cliniques : courbe de la température, pouls, TA, diurèse, examen clinique répété pour guetter l'apparition d'une localisation secondaire.

* des éléments paracliniques :

Hémogramme, bilan inflammatoire, fonction rénale, radiographie du thorax.

2- Modalités évolutives :

a) Évolution favorable :

C'est une modalité fréquente lorsque le diagnostic et le traitement ont été précoces. Les critères de guérison sont :

- l'apyrexie durable avec amélioration de l'état général
- la régression de l'hyperleucocytose
- la négativation des hémocultures
- la stérilisation du foyer initial et des foyers secondaires éventuels

Ces signes favorables doivent persister après l'arrêt du traitement.

b) Complications :

De graves complications menacent l'évolution des SBGN et mettent en jeu le pronostic vital. La complication la plus redoutable est le choc septique.

b1- le choc septique (ou endotoxinique)

Dans 20 % des cas, la SBGN se complique d'un choc septique. La majorité des chocs septiques sont dus à des BGN. Il réalise une extrême urgence médicale. En dehors du traitement, l'évolution est toujours mortelle. Sous traitement, la mortalité varie de 40 à 70 %.

• Il débute généralement par des frissons et une élévation de la température à 40 ° ou plus. Le choc passe par 2 étapes :

- tableau de choc chaud : **Sade hyperkinétique** :

- patient anxieux et agité
- **vasodilatation cutanée** avec peau rouge et chaude
- tachycardie, pouls souvent ample
- la TA est conservée ou légèrement abaissée

Au **plan hémodynamique** : ce stade se caractérise par :

- une hypovolémie relative : résistances artérielles systémiques basses.
- un index cardiaque élevé.

-Très rapidement s'installe le choc froid : **stade hypokinétique**

- la température se normalise, voire même s'abaisse
- vasoconstriction cutanée intense : extrémités froides, **marbrures sur les membres**, cyanose des extrémités.
- le malade qui était agité devient progressivement obnubilé, prostré.
- tachycardie avec pouls filant, voire imprenable
- hyperventilation
- effondrement tensionnel
- oligurie

Au **plan hémodynamique** :

- baisse de l'index cardiaque = diminution de la performance cardiaque
- les pressions de remplissage s'élèvent ainsi que les résistances artérielles systémiques.

• L'état de choc peut revêtir une allure trompeuse

- TA normale ou élevée par libération de catécholamines. Ceci n'exclut nullement le diagnostic quand les autres signes sont présents.

- La polypnée peut être au premier plan pouvant réaliser un tableau de détresse respiratoire aiguë.

• **Les signes biologiques sont :**

- alcalose respiratoire suivie de l'apparition d'une acidose métabolique
- hyperleucocytose avec polynucléose qui peut être remplacée au début par une leucopénie.
- hyperglycémie puis hypoglycémie
- cytolyse hépatique, hyperlactatémie
- thrombopénie fréquente, CIVD rare.

• **Les signes témoignant d'un retentissement viscéral spécifique :**

- œdème pulmonaire lésionnel
- hémorragie digestive par ulcère de stress
- néphropathie tubulo interstitielle aiguë.

b2-Les localisations secondaires :

- Ces localisations ont un double intérêt : diagnostique et thérapeutique
- Elles sont moins fréquentes que dans les septicémies à cocci Gram positif.
- Rarement bruyantes, du moins au début, elles sont le plus souvent latentes et dépistées au cours de l'évolution et de la surveillance du patient.

* Localisations pleuropulmonaires

Leurs manifestations cliniques sont le plus souvent peu bruyantes justifiant la pratique régulière de radiographie pulmonaire. Il peut s'agir d'un tableau de :

- pneumopathie ou de broncho-pneumonie
- infarctus pulmonaire
- abcès du poumon
- pleurésie : purulente ou sérofibrineuse.

Ces localisations aggravent lourdement l'évolution par leur retentissement sur les fonctions respiratoires.

* Localisations cardiaques :

- **Endocardite**

Elle est rare, mais de **mauvais pronostic**. Peut survenir sur un cœur sain, mais surtout favorisée par une valvulopathie antérieure. Elle peut être aiguë ou subaiguë et doit être recherchée systématiquement par une auscultation cardiaque quotidienne.

Le diagnostic est évoqué devant :

- la persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie bactéricide
- L'apparition ou la modification d'un souffle pré existant. L'endocardite tricuspидienne doit être suspectée en cas d'embolies pulmonaires répétées (embolies septiques).

Au moindre doute, l'échographie cardiaque transthoracique, voire transoesophagienne, est pratiquée à la recherche de végétations.

Parfois une insuffisance cardiaque vient la révéler. Son pronostic est sévère.

-**Péricardite et myocardite : rares**

* Localisations ostéo-articulaires

- Spondylodiscite:
 - C'est la localisation la plus fréquente, de siège surtout lombaire
 - Le prélèvement local biopsique permet l'isolement du germe.
 - Les radiographies standard peuvent ne pas montrer d'anomalies au début. L'imagerie moderne (TDM, IRM) et la scintigraphie osseuse peuvent à ce stade être d'un apport diagnostique précieux.
 - La spondylodiscite peut évoluer vers la chronicité ; ou se compliquer d'épidurite.
- **Les arthrites aiguës et les ostéomyélites sont plus rares**

* Localisations hépatiques :

- **Les abcès du foie uniques ou multiples** doivent être suspectés sur une hépatomégalie douloureuse, avec parfois un ictère, des modifications du bilan hépatique. Le diagnostic est fait par l'échographie ou l'examen TDM.

* localisations rénales : Il peut s'agir de

- **Lésions suppurées** : abcès ou phlegmon péri néphrétique, le plus souvent par dissémination hématogène.
Signes d'appels : douleurs des fosses lombaires
Diagnostic : échographie rénale ou TDM
- **Lésions glomérulaires ou interstitielles qui peuvent être secondaires** :
 - à l'état de choc :
L'insuffisance rénale (I.R) est d'abord fonctionnelle par diminution du débit rénal puis évolue, en cas de persistance

de l'état de choc, vers l'insuffisance rénale organique par nécrose tubulaire puis par nécrose corticale qui est de mauvais pronostic. L'évolution de cette I.R est donc liée à la précocité du traitement de l'état de choc.

- à une néphropathie interstitielle (pyélonéphrite aiguë) par dissémination du germe dans le parenchyme rénal.
- aux antibiotiques néphrotoxiques

*localisations neuro-méningées :

Elles sont exceptionnelles, mais graves. Il ne faut pas considérer, à tort, l'altération de l'état de conscience comme une conséquence générale de la septicémie.

- **Méningite** : Le diagnostic est fait sur les données de la ponction lombaire pratiquée en présence d'un syndrome méningé.
- **Abcès du cerveau** : Suspecté devant des signes de localisation neurologiques et/ou des signes d'hypertension intracrânienne. Le diagnostic est fait sur le scanner cérébral ou encore l'IRM.

*localisations cutanées :

Elles ne sont pas spécifiques en dehors de :

- **L'ecthyma gangreneux d'Ehlers** qui est pathognomonique d'une infection à pyocyanique : l'élément initial est une macule qui devient rapidement une papule, puis une vésicule contenant un liquide trouble ou sérohémostatique, riche en bacilles. La vésicule rompue, la lésion prend l'aspect d'une escarre noirâtre entourée d'un anneau érythémateux.
- Les sièges d'élection sont : le périnée, la face interne des cuisses, les aisselles.

b3) persistance ou reprise de la fièvre sous traitement :

Il faudra rechercher :

- une porte d'entrée ou une localisation secondaire inaccessible au traitement
- une résistance du germe.
- une infection intercurrente
- une veinite au point de perfusion
- une intolérance aux antibiotiques
- une phlébite surale

c) Éléments de pronostic.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- **le terrain** :
 - âge : les deux extrêmes de la vie
 - affection sous-jacente (diabète, insuffisance rénale, cardiaque, néoplasie neutropénie)
- **la nature du germe** : Pyocyanique, Klebsiella, Entérobacter sont plus graves qu'E. Coli.
- **l'origine nosocomiale de la septicémie**
- **la survenue d'un état de choc ou d'une CIVD**
- **porte d'entrée non traitée responsable de décharges bactériennes**

La mortalité est comprise entre **25** et **50 %** et elle **dépasse les 50 %** en cas d'état de choc.

VI – FORMES CLINIQUES

A. FORMES SELON LE TERRAIN

1) Le nouveau-né : Le diagnostic du syndrome septicémique est difficile à cet âge. *E. Coli* est le germe le plus fréquemment responsable. L'atteinte méningée est fréquente et le pronostic est **grave**.

2) Le neutropénique

- Les localisations métastatiques sont graves et fréquentes
- La p.e. est souvent **intestinale** (flore endogène du patient)
- Le pronostic est grave

B. FORMES SELON L'ORIGINE DE LA SEPTICÉMIE :

1) Septicémies communautaires :

- Les plus fréquentes en Tunisie
- Dues à *E. Coli*, *Proteus* et *Klebsiella*
- La p.e. urinaire est la plus fréquente

2) Septicémies nosocomiales

- De plus en plus fréquentes
- Dues à des germes multirésistants : Serratia, Acinetobacter, Pyocyanique
- S'observent surtout dans les services de réanimation, d'oncohématologie, de chirurgie et de néonatalogie.

C. FORMES SELON LE GERME :

1) E. Coli :

- germe le plus fréquent
- la p.e est urinaire ou digestive
- donne fréquemment des localisations **pleuro pulmonaires**

2) Pyocyanique :

- touche électivement le sujet neutropénique
- c'est un germe hospitalier par excellence
- l'ecthyma gangréneux d'Ehlers en est **pathognomonique**

3) *Klebsiella pneumoniae* : chez l'éthylique; le patient ventilé

4) Anaérobies :

- Surtout Bacteroides fragilis
- la p.e. est souvent digestive (colon ++) : sigmoïdie, tumeur, etc.
- les localisations secondaires sont fréquentes.

5) Formes polymicrobiennes :

Elles sont l'apanage de l'immunodéprimé. Elles sont secondaires aux suppurations intra-abdominales.

D. FORMES ÉVOLUTIVES :

1) **Suraiguës** : sont mortelles en quelques heures

2) **Formes compliquées d'un état de choc**

E. FORMES SYMPTOMATIQUES

- Forme révélée par un **choc septique**
- Forme révélée par une **détresse respiratoire aiguë**
- Forme révélée par une **oligurie**
- Forme avec **hypothermie**

VII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

A-DE LA SEPTICÉMIE

1) Avant les hémocultures

Il faut penser à la septicémie devant tout état fébrile de même que devant une hypothermie.

2) Après les hémocultures

a- Si elles sont positives

il peut s'agir d'une **souillure** : il faudra multiplier les hémocultures et confronter le germe isolé dans le sang avec celui du foyer initial.

Il peut s'agir d'une **bactériémie**

b- Si elles sont négatives. Il peut s'agir :

soit d'une forme décapitée par des antibiotiques

soit d'un défaut technique.

B-DEVANT UNE COMPLICATION

1) L'état de choc

Le contexte clinique est souvent évocateur

Le problème est différent selon la pression veineuse centrale (P. V.C) :

- P.V.C basse

On discutera un choc **hypovolémique** (hémorragique, etc.)

- P.V.C élevée

On discutera un **choc cardiogénique** (embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.). En fait l'élément caractéristique du choc septique est la baisse importante des résistances artérielles systémiques.

2) L'insuffisance rénale aiguë

- Elle accompagne souvent le choc et pose les mêmes problèmes de diagnostic différentiel
- Quand elle est tardive, il faut penser à une néphropathie toxique.

VIII- TRAITEMENT :

A-TRAITEMENT CURATIF:

Il doit être appliqué en urgence. Trois préoccupations dominent

- donner une antibiothérapie adaptée
- maintenir ou restaurer la condition générale du malade
- traiter le ou les foyers septiques.

1) Traitement antibiotique :

a- Principes :

- L'antibiothérapie doit être instaurée **en urgence**
- Une antibiothérapie adaptée fait réduire la mortalité de moitié
- Elle doit être instituée après la pratique des hémocultures et des prélèvements bactériologiques et sans attendre les résultats (selon la nature de la p.e et le terrain).
- Il faut utiliser des antibiotiques connus actifs sur ces germes qu'on changera après, selon le résultat de l'hémoculture et de l'antibiogramme.

b) Principaux antibiotiques :

- Pénicilline A : Ampicilline et Amoxicilline

Leur utilisation devient rare à cause de la fréquence des résistances des BGN. Elle est limitée aux infections communautaires à *E. Coli* et à *Proteus indol* négatif, à condition que la sensibilité soit testée.

- Carboxypénicillines : Ticarcilline (Ticarpen*) Pipéracilline (Piprax*) sont utilisées :

- dans les infections à *Pyocyanique* et à certains *Acinétobacter*
- chez le neutropénique.

- Les uréidopénicillines : Azlocilline, Mezlocilline

- ont une bonne activité sur les BGN
- meilleure diffusion tissulaire que les carboxypénicillines (surtout dans le LCR)

- Les Céphalosporines de 1^{re} et 2^{ème} génération (CGI et CGII)

Ex. : Céfapirine (Céfaloject*), Céfuroxime axétil (Zinnat*)

Ont très peu d'intérêt actuellement (excepté quelques septicémies communautaires à BGN sensibles).

- Les Céphalosporines de 3^{ème} génération (CGIII) : Ce sont des antibiotiques de choix

Ex. : Céfotaxime (Claforan*), Céftriaxone (Rocéphine*)

Les CGIII actives sur le *Pyocyanique* sont :

- Cefsulodine (Pyocéfal*) - Ceftazidime (Fortum*) - Céfopérazone (Cefobis*)

- L'imipénèm : Tiénam*

A le spectre le plus large parmi les β lactamines

Actif sur le *pyocyanique*.

- Les aminosides : Gentamicine, Amikacine, Tobramycine

-Sont principalement utilisées en association avec les β lactamines et les fluoroquinolones (FQ).

- Les quinolones de 2^{ème} génération (QG II) = Fluroquinolones (FQ)

Ex. : Ofloxacin, Ciprofloxacine

leur spectre et leur pharmacocinétique sont intéressants

certaines sont actives sur le *Pyocyanique* (ciprofloxacine)

à utiliser en association avec les β lactamines ou les aminosides.

- La Fosfomycine

- active sur la plupart des BGN
- à ne pas utiliser en monothérapie, car expose au risque d'apparition d'une résistance acquise
- toxicité faible.

- Cotrimoxazole : Bactrim*

- Résistance de plus en plus fréquente des BGN à cet antibiotique
- Effets indésirables : allergie, toxicité hématologique

- Métronidazole : Flagyl*

Actif sur les BGN anaérobies.

c- Conduite de l'antibiothérapie

- Avant le résultat des hémocultures : antibiothérapie de 1^{re} intention
- En présence d'éléments de gravité (choc, septicémie nosocomiale, neutropénique... etc.).
CGIII (Ex : Céfotaxime =100 – 200 mg/kg/j) + Aminosides (Ex : Gentamicine = 3mg/kg/j)
ou Uréidopénicilline +Aminoside ou FQ + β lactamine ou FQ + aminoside
- Si BGN contracté en extrahospitalier (septicémie communautaire)
CG III + Aminoside ou FQ + aminoside
- Si un germe anaérobie est suspecté = adjonction du Métronidazole : 500 mg x 3/j.
- Après les résultats des hémocultures : antibiothérapie de 2^{ème} intention
 - Adapter le traitement selon l'antibiogramme
 - Monothérapie par une CG III si SBGN communautaire sur terrain non immunodéprimé.
 - Association si : Septicémie à Pyocyanique ou nosocomiale, endocardite, choc septique, neutropénie.
 - En cas d'allergie aux β lactamines

Intérêt des Fluoroquinolones et de la Fosfomycine

- Modalités
 - Voie IV x 1 à 2 semaines
 - Durée : 30 à > 40 j
 - > 40 j si endocardite ou méningite ou localisation osseuse
 - 20 à 30 j si terrain normal, p.e supprimée et pas de localisations secondaires
 - Jusqu'à guérison des localisations secondaires et suppression de la porte d'entrée.

2) Traitement symptomatique

a- Traitement de l'état septicémique

- Correction d'une déshydratation, des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques
- Apports nutritifs équilibrés

b- Traitement des complications

- Le choc septique
 - Assurer une hématose correcte : apport d'oxygène, parfois ventilation artificielle
 - Mise en place d'un cathéter de PVC
 - Remplissage vasculaire
 - Amines vasoactives : dobutrex si bas débit cardiaque
 - Corticoïdes à forte dose ?
- I R A
 - Remplissage + dobutrex, furosémide, hémodialyse
- Traitement des foyers septiques :
 - Au niveau de la p.e
 - Ablation du corps étranger : cathéter veineux et sa mise en culture
 - Révision utérine
 - Au niveau des localisations secondaires
 - Drainage d'une pleurésie purulente
 - Drainage d'un foyer infectieux intra abdominal
 - Immobilisation plâtrée d'une arthrite

B – TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

* Septicémies à BGN nosocomiales+++

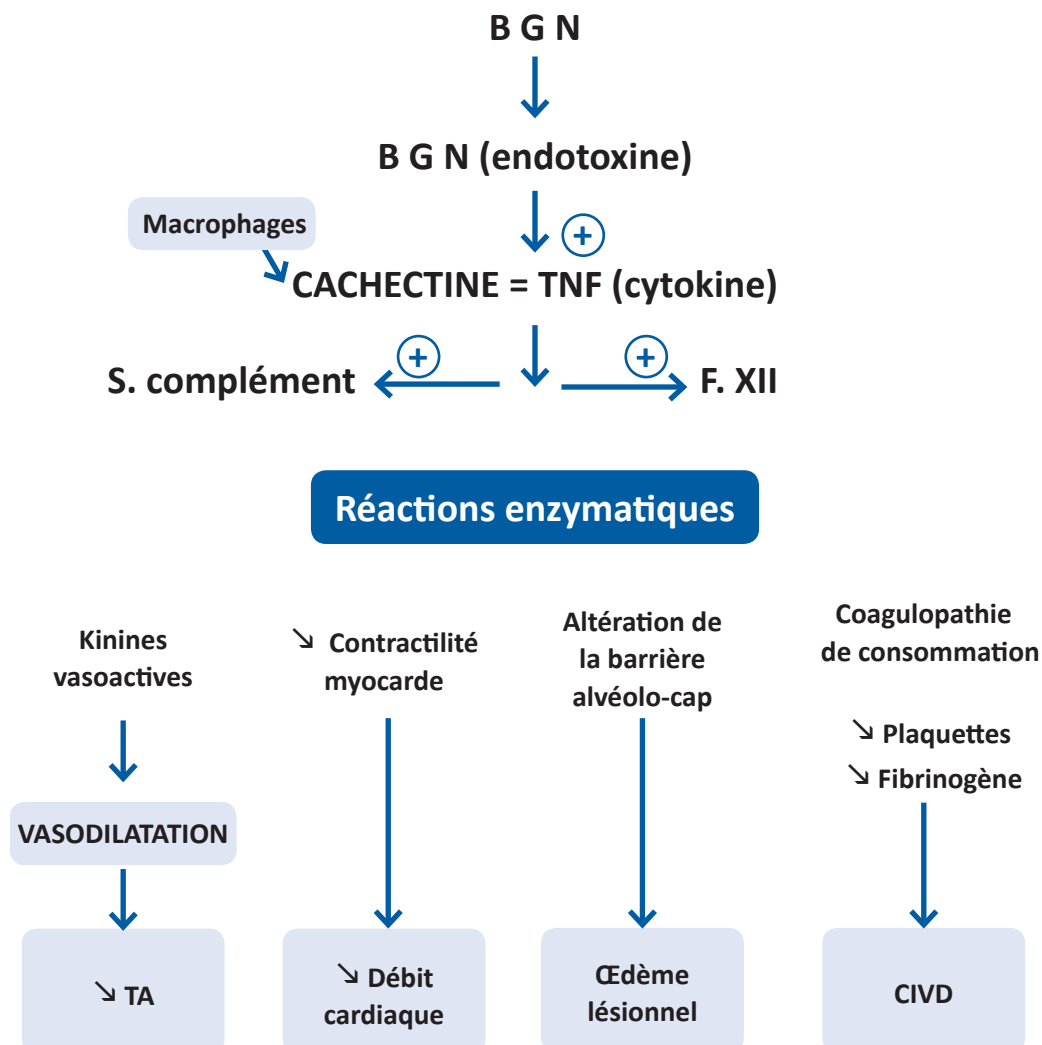
- Asepsie rigoureuse (pose d'un KT ou d'un sondage vésical)
- Limiter les gestes servant de portes d'entrée
- Encadrer tout acte chirurgical à risque d'infection d'une antibioprofylaxie.

CONCLUSION

- Les SBGN sont fréquentes (la fréquence croissante des SBGN nosocomiales va de pair avec l'essor des manœuvres instrumentales, dont elles constituent la rançon).
- Elles sont graves de part le choc septique
- Elles nécessitent :
 - la suppression impérative du foyer initial, à l'origine des décharges bactériennes.
 - Un traitement antibiotique précoce
- Leur prophylaxie nécessite une utilisation rationnelle des antibiotiques et l'application des règles d'hygiène hospitalière.

CHOC SEPTIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE

- Insuffisance **aiguë et durable** du flux sanguin à assurer les **lésions en O₂** des tissus.
- Libération de **TOXINES** + Réponse **Brutale** et **inadaptée**



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- Dictier 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 cutané-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 cutanéomuqueuse commensale par staphylococcus aureus, secondaire à une rupture traumatique de la barrière cutanéomuqueuse : 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 épidermidis (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'évènement initial est la rupture de la barrière cutanéomuqueuse 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 cutanéomuqueuse.
- 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 septico-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 désarticulée, 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 érysipélateux ou cellulite.
 - Nodosités dermohypodermiques
 - Éruptions bulleuses
 - Exanthème scarlatiniforme
 - Abscesses sous-cutanés

b. *Autres manifestations :*

L'examen clinique peut retrouver d'autres atteintes métastatiques, en particulier pleuropulmonaires, génito-urinaires, os-téo-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.

►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 remaniant très rapidement, pouvant évoluer vers la bulle géante, le pneumothorax.

►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.

►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 épидурite 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

►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 cyto-bactériologique et de décider d'un drainage en cas d'arthrite suppurée

b3) Génito-urinaires :

►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 périnéphrétique est beaucoup moins fréquent ; il se manifeste par une douleur avec empatement 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.

► **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 :

► **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, anévrysmes).
- 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 tricuspидienne après avortement septique et thrombose pelvienne ou chez les toxicomanes par voie intraveineuse.

► **Autres atteintes : plus rares**

- Péricardite suppurée.
- Abcès du myocarde
- Myocardite
- Phlébites, anévrysmes.
- Embolies septiques.

b5) Neurologiques :

- L'abcès cérébral unique ou multiple, nécessitant parfois un traitement chirurgical.
- Une embolie cérébrale ou un anévrysmes, 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

► **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.

► **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.

► **Des séquelles** :

sont possibles : neurologiques, articulaires, cardiaques, pleuropulmonaires

► **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** :

► **staphylococcie « maligne » de la face** :

La forme érysipélateoïde 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 érysipélateoïde touche l'hémiface avec tuméfaction rouge sombre, présentant des vésiculo-pustules enchâssées 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 exophtalmie. 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

► **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**

► **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.

► **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 :

► **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 *saprothiticus*
 - 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 mononuclées 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-toxinique 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 (certains 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 cutanéomuqueuses** :

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 périunguëale 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

L'onyxis et le périonyxis

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 élévation rouge périlolaire 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'hydrosadénite suppurée est l'infection des glandes sudoripares, le plus souvent localisée au creux axillaire, plus rarement à la région périnéale caractérisée par la fréquence des récurrences (chronicité).

Staphylococcies des muqueuses

Le staphylocoque peut être en cause dans le phlegmon de l'amygdale, les sinusites, les otites récurrentes. Il peut l'être également dans les laryngites sous-glottiques, les conjonctivites et les blépharites.

C/STAPHYLOCOCCIES NON SUPPURATIVES

1-SCALDED 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 récurrence 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- Bêta-lactamines:

- Pénicilline M : Oxacilline : 150 – 200 mg/kg/j : IV : flacon de 1 g
cp à 500 mg

- Céphalosporine 1re génération : céfalotine : 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 :

Ofloxacin = 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/Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMT – SMZ) 160 mg/800 mg = cotrimoxazole : 4 à 6 amp/j (IV) ;4 à 6 comprimés/j per os

e/Linezolid(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 choisira 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 péfloxacin-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 adjuvants

- 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 et les facteurs favorisant 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 aiguës communes et récidivantes
- 4) Réunir les arguments anamnestiques et physiques permettant de porter le diagnostic clinique d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée
- 5) Reconnaître une prostatite aiguë sur les signes fonctionnels et les données de l'examen physique
- 6) Définir la pyélonéphrite aiguë compliquée et décrire ses différents tableaux cliniques
- 7) Savoir demander les différents examens bactériologiques de confirmation de l'infection urinaire en fonction du tableau clinique
- 8) poser l'indication des différents examens radiologiques nécessaires en fonction des formes cliniques d'infections urinaires
- 9) évoquer les différents diagnostics différentiels de l'infection urinaire
- 10) prescrire le traitement antibiotique adapté en fonction des différentes formes d'infection urinaire

I- INTRODUCTION

Ce sont des infections qui 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 variable 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 cyto-bactériologique 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 remontent le long de l'urètre avant d'atteindre la vessie réalisant alors une cystite. L'infection peut par la suite 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 des facteurs favorisant et du 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 important chez l'homme

→ Fréquence des mictions

→ Intégrité de la muqueuse vésicale avec présence d'une couche de mucopolysaccharide acide et la présence d'oromucoïde (ou protéine de TAMM HOSFALL) sécrétée par le rein qui améliore la clairance bactérienne lors de la miction

→ Constantes biochimiques de l'urine : PH acide et osmolarité faible

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
 - 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.), hypertrophie prostatique, rétrécissement urétral, rétention volontaire pour éviter les mictions hors domicile.
 - Corps étrangers intravésicaux
 - Obstruction sur la voie excrétrice : lithiase, sténose, tumeur.
 - Reflux vésico-urétéral
 - 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-urétéral, mais aussi les malformations (maladie de la jonction.).

Enfin, l'infection urinaire est l'infection nosocomiale la plus fréquente en rapport avec le cathétérisme urétral (sondage à demeure surtout) et l'instrumentation urologique à but diagnostique 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 entérocoques.

Dans les infections urinaires nosocomiales, on retrouve les entérobactéries avec un profil de sensibilité différent (K. pneumonie 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 Aigue:

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 impériosité mictionnelle, des douleurs sus-pubiennes et l'émission d'urines troubles parfois hématuriques. 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 détectent les leucocytes et les nitrites.

V-1-2- Cystite récidivante :

Définie par la présence d'au moins trois 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, 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 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, colprocèle 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 :

C'est la présence de germes à un taux > 105/ml 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. Elle doit être recherchée chez la femme enceinte de façon systématique en raison des répercussions qu'elle peut avoir 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 survient le plus souvent au cours ou au décours d'une cystite négligée ce qui oriente facilement le diagnostic. Elle associe donc 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 canalair (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 empâtée, 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 VS et 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 : À 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 voir 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 particulièrement la PNA emphysémateuse avec production locale de gaz par des BGN gazogènes : *E. coli*, *K. pneumoniae* entraînant une nécrose locale plus ou moins importante avec choc toxinique pouvant emporter le malade. Son traitement est médicochirurgical, nécessitant souvent le recours à la néphrectomie.
- c) **Pyonéphrose :** 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 gêne à l'écoulement des urines (lithiase, 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 commune. 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 l'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- La Néphrite interstitielle aiguë infectieuse

Elle est en rapport avec une contamination hématogène du parenchyme rénal à partir d'un foyer à distance (abcès ; endocardite...) Elle se traduit par une IRA oligurique sans HTA, mais avec protéinurie et hématurie. Les bactéries responsables étant les staphylocoques, les streptocoques et les salmonelles ; elles sont mises en évidence par des hémocultures et non par l'ECBU.

La tomodensitométrie est l'examen de choix montrant des foyers pré suppuratifs voir des microabcès disséminés dans les 2 reins.

V-2-3- 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 aiguë 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 aiguë 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 cyto bactériologique 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 soignée (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 achèvement. 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. Cette méthode est réservée à un usage clinique auprès des malades. 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 aiguë 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 $\geq 10^4$ /ml et une bactériurie $\geq 10^5$ UFC/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 : antiseptique sans rinçage.

→ Contamination par les leucocytes d'origine vaginale.

→ Diabète, néphropathie interstitielle, lithiase urinaire

→ Tuberculose uro-génitale

b) Bactériurie faible $\leq 10^4$ /ml voir 10^3 /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. 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.

VI-5- L'ANTIBIOGRAMME :

Il n'est réalisé que si l'infection est confirmée. Il permet d'étudier la sensibilité de la bactérie isolée aux antibiotiques.

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 uroradiologiques 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

VII-2- ÉCHOGRAPHIE DES VOIES URINAIRES :

C'est un examen peu onéreux, non invasif qui permet d'étudier la différenciation cortico-sinusale, les cavités excrétrices, la taille du rein, la graisse périrénale 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.

VII-3- U.I.V

Elle permet la mise en évidence d'anomalies pyélocalicielles, urétérales ou vésicales. Elle est toujours à demander à distance de l'épisode aiguë. 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-urétéral ; rétrécissement urétral ; résidu post mictionnel.

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 présuppuratives hypodenses triangulaires à base corticale. Mais c'est un examen coûteux qui doit être réservé aux formes de dia-

gnostic morphologique insuffisamment porté par les examens précédents et au repérage pour des ponctions percutanées de collections du rein ou des voies urinaires.

VII-5- EXPLORATION DE LA VESSIE :

Elle comprend l'urétéro-cystographie rétrograde (UCR) ; la cystoscopie et l'étude urodynamique de la miction. Cette exploration va donc permettre de mettre en évidence des anomalies du bas appareil telles que le reflux vésico-urétéral, le rétrécissement urétral. Elle ne peut être effectuée que si les urines sont stériles.

VIII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

VIII-1- LITHIASÉ 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 :

→ *Traitement 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

L'ECBU est obligatoire à une semaine pour confirmer la guérison bactériologique et s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'une PNA non diagnostiquée.

→ *Traitement ≥ 05 jours*

Il est indiqué après échec d'un traitement court ou sur des terrains fragilisés (immunodéprimé, malformation connue, lithiase vésicale.), l'ECBU avant traitement est nécessaire.

Les molécules utilisées sont la furadoïne 100 mg x 2/jour x 5 jours, les fluoroquinolones pendant 3 jours en empirique et le corimoxazole 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 antiseptiques, corriger le sens de la toilette), éviction des mictions retenues, vêtements non moulants, régularisation du transit.
- Apport d'œstrogènes par voie locale ou par voie générale chez la femme ménopausée pour agir contre l'atrophie pelvienne et ainsi rétablir le pH et les colibacilles protecteurs.
- Corriger les prolapsus par la rééducation, les œstrogènes ou la chirurgie
- Récidives peu fréquentes : < 4/ans. Traitement au cas par cas

- Récidives fréquentes : antibio-prévention quotidienne ou discontinue 2 à 3 fois par semaine.
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 subinhibitrice). La durée étant de 6 à 12 mois.
Exemple : Norfloxacin : 400 mg ; Nitrofurantoïne : 50 mg ; Ac. Pipemidique : 200 mg
Cotrimoxazole : 400/80 mg
- Cystite déclenchée par les rapports sexuels : antibiothérapie préventive en dose unique + miction post coïtale.

IX-1-3- Bactériurie asymptomatique :

Elle ne nécessite pas de traitement antibiotique sauf chez la femme enceinte et avant un geste urologique ou la mise d'une prothèse. 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 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**
 - Ofloxacin (200 mg x 2)
 - Ciprofloxacine (500 mg x 2)

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 (Cefixime : Oroken* : 200 mg x 2). 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 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).

La durée du traitement est généralement de 7 à 10 jours.

→ Les PNA compliquées.

Une bithérapie est prescrite au début du traitement pour bénéficier de la synergie surtout lors des septicémies, des supurations et parfois en présence de lithiase. 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

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 urologique 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 débiter 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 sondage sus-pubien et non par cathétérisme 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 pyélonéphrose. Il comporte un drainage percutané ou par la montée d'une sonde JJ par voie endoscopique. Une néphrectomie est parfois nécessaire comme dans les pyélonéphroses dépassées et les pyélonéphrites emphysémateuses.

Il peut être différé comme une lithotritie extra-corporelle, la correction d'un reflux vésico-urétral, 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 tares 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 PARENCHYMATEUSES

Non compliquée : mono antibiothérapie

C3G injectable :

- Céfotaxime : 1 g x 3/j (50 mg/kg/j)
- Céftriaxone : 1 g/j

OU

Fluoroquinolone : (IV ou par voie orale)

- Ofloxacin : 200 mg x 2/j
- Ciprofloxacine : 500 mg x 2/j

Compliquée : association (2 parmi les familles suivantes)

C3G : Céfotaxime : 2 g x 3/j (100 mg/kg/j)

Fluoroquinolones idem pour les femmes

Si prostatite :

- Ofloxacin : 200 mg x 3/j
- Ciprofloxacine : 750 mg x 2/j

Aminosides : en une injection IV de 30 mn

- Gentamicine : 3 mg/kg/j
- Nétilmicine : 4-6 mg/kg/j
- Amikacine : 15 mg/kg/j

LE PALUDISME

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Connaître les 5 espèces de Plasmodium pathogènes, leur répartition géographique, leur cycle et les modes de contamination de l'homme.
- Connaître la physiopathologie et les conséquences cliniques de l'infection plasmodiale et les différents tableaux cliniques du paludisme.
- Connaître 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.
- Connaître les techniques de diagnostic biologique d'un paludisme (frottis sanguin, goutte épaisse, et autres...) et leurs limites.
- Connaître les principaux médicaments antipaludiques, en ayant des notions sur la chimiorésistance et savoir traiter un accès simple et un paludisme grave.
- Connaître 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

A 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-à-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 parasitémies 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, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes melanifères). L'hémossiderine, 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'hémossiderine. 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 « **d'embaras 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'opisthotonos 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. Pratiquement 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 :

Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
Urines 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

Collapsus circulatoire

Œdème pulmonaire

Signes de CIVD

Anémie grave

Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 %
Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15 %

Hypoglycémie :

Glycémie < 2,2 mmol/L

Acidose métabolique :

pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L

Hyperlactatémie :

Lactates plasmatiques > 5 mmol/L

Hyperparasitémie

> 4 %/sujet non immun

Insuffisance rénale

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 prémuni, 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 antimalarique 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 lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictère 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 méfloquine. 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 neuropaludisme. 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*, majoré 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 prémuni (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/mm³ 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/mm³). 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 utilisée 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 méfloquine, 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 méfloquine présente un risque de complications neuropsychiatriques potentiellement sévères. Utilisée à dose curative, la méfloquine entraîne souvent des effets secondaires (nausées, vomissements, vertiges).
- **Arthéméter-Luméfántrine (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 luméfántrine. 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 méfloquine **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 méfloquine 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 d'un traitement à base de **quinine par voie intraveineuse** selon le schéma suivant :
 - dose de charge de 17 mg/kg en 4 heures,
 - suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, en perfusion
 - continue ou en 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.
- Traitement symptomatique : en cas de défaillance viscérale, le traitement antiparasitaire devra être complété des mesures de réanimation habituelles.
- Enfant et femme enceinte : les principes de prise en charge sont les mêmes en tenant compte d'un risque plus élevé d'hypoglycémie.

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 concerné (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 chimioprophylaxie 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 autour 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 :

- I : *S. enterica subsp. enterica*
- II: *S. enterica subsp. salamae*
- IIIa: *S. enterica subsp. arizonae*
- IIIb: *S. enterica subsp. diarizonae*
- IV : *S. enterica subsp. houtenae*
- VI : *S. enterica subsp. Indica*

Il existe plus de 2500 sérovars dont *S. Typhi* (Bacille d'Eberth) et *S. Paratyphi A, B, C*. Ces salmonelles majeures appartiennent à la sous-espèce I.

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) exceptionnel (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 en train de diminuer significativement grâce à une meilleure couverture par le réseau de drainage des eaux usées et par le réseau d'eau contrôlée.

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 lithiase 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 12 h à 48 h 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 %
- Délire inconstant
- Douleurs abdominales
- Diarrhée liquide, ocre, fétide dite en « jus de melon » : 70 %
- Anorexie et amaigrissement.

V-3-2- Signes d'examen : le tableau est évident

- 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
- 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 :

- Biphase simulant une gastro-entérite fébrile
- Complicée 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 : 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 aiguë et moins fréquemment par une péritonite asthénique dans les formes graves où les signes de sepsis sont au 1er plan et la contraction 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*

**Complications hépatiques :*

- Hépatite granulomateuse
- Inflammation portale
- Nécrose hépatocytaire
- Cholécystite sur lithiase vésiculaire, fréquente.
- Biologie : cytolyse, γ GT élevé, augmentation de bilirubine.
- Appendicite : exceptionnelle
- Complications pancréatiques : augmentation des enzymes.

VI-3-2- Complications cardio-vasculaires :

- Myocardite latente, électrique < 1 %
- Péricardite 1 %
- Endocardite 1 – 5 %
- Artérite, phlébite : exceptionnelles
- Collapsus cardiocirculatoire par choc septique de mécanisme endotoxinique.

VI - 3 - 3- Complications neuro-méningées :

**Inflammatoires :* encéphalite, méningite à liquide clair, lymphocytaire, 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'accroît 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 ; ostéo-arthrite*

**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 3ème 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.

État 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- 7 jours. Le typhus cède en 48 h. 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, par une excrétion des salmonelles dans les selles ou les urines au-delà de 1 an (1-4 %).

Il est favorisé par la lithiase vésiculaire.

Le risque est le développement de cancers hépatobiliaires, du côlon, 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 :

Leuconutropénie (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 2ème 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.

• **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.

• **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

– Les Ac anti-O apparaissent au 8ème jour, augmentent puis régressent rapidement pour disparaître en 2-4 mois. Le seuil de positivité est 1/100 chez le non-vacciné, 1/200 chez le vacciné. Ils signent une infection récente.

– Les Ac anti-H apparaissent au 10-12ème jour, augmentent puis diminuent sans disparaître. Le seuil de positivité est 1/200. Identifiés seuls, ils signent une infection ancienne ou une immunité post-vaccinale.

– Des faux négatifs se voient en cas de réaction précoce ou de réponse immune faible à cause d'une antibiothérapie précoce.

– Des faux positifs se voient lors des yersinoses, des candidoses et des autres salmonelloses.

• Dans les laboratoires spécialisés :

– Recherche d'Ac anti Vi par hémagglutination indirecte

– 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 excréta
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.
L'antibiotique doit répondre à certains impératifs :
- Être rapidement bactéricide
- Être actif sur les salmonelles
- Avoir une bonne diffusion sérique, tissulaire et macrophagique
- Avoir une bonne activité intralysosomale

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'apyrexie est obtenue en 3 à 4 j ; les rechutes se voient dans 10 à 20 %.
Effets indésirables : hématotoxicité 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 :*

ampicillines 100 mg/kg/j ; amoxicilline 4 g/j
Les hémocultures se négativent en 48 heures. Apyrexie rapide en 48 H.
Rechutes dans 8 -21 %.

Indication : grossesse, nourrisson, leucopénie

• *Cotrimoxazole : 14 – 21 jours*

Triméthoprime 6- 10 mg/kg/j - sulfaméthoxazole 30 – 50 mg/kg/j
Les hémocultures se négativent en 24 -36 h ; apyrexie en 5 jours
Effets indésirables : accidents hématologiques et allergiques.

X -2 -2- : les nouvelles molécules :

Elles ont plusieurs avantages comparées aux anciennes :

- Meilleure activité et diffusion
- Meilleure tolérance
- Raccourcissement du traitement
- Bactéricidie rapide
- Diminution des rechutes et portage

• *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*

Ofloxacine 200 mg x 2/j
Ciprofloxacine 500 mg x 2/j (10 -15 mg/kg/j 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 :

X - 3 -1 - hémorragie digestive :

- Abord veineux
- Transfert en réanimation chirurgicale
- Mise au repos du Tube digestif
- Transfusion si anémie aiguë mal tolérée
- Vessie de glace sur l'abdomen

X - 3-2- perforation digestive :

- Chirurgie urgente - Mesures de réanimation - Antibiothérapie élargie sur les BGN et les anaérobies

X - 3 - 3- collapsus

Remplissage + tonocardiaque + traitement étiologique

X - 3 - 4 - Myocardite :

prednisone 1mg/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, elle peut prolonger la durée du portage.

- FQ pendant 15 j à 1 mois
- ou amoxicilline pendant 6 semaines
- cholécystectomie en la présence d'une lithiase vésiculaire.

XI - PRÉVENTION :

C'est l'étape essentielle de la lutte antityphique

XI/1 - PROPHYLAXIE COLLECTIVE :

C'est la plus importante, elle vise à lutter contre le péril fécal.

Évacuation correcte des eaux usées.

Approvisionnement en eau courante.

Contrôle et surveillance régulière des points d'eau.

Lutte contre l'usage des engrais humains.

Éducation sanitaire. Surveillance épidémiologique.

Déclaration obligatoire et enquête autour 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 polyside 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.

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 érythématopultacée, 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 coûteuse 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 (embolies 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'hôte, 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 foétales, 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 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 Cocci 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-isolement 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 (méningites, 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 neuroméningées, prostatiques, endocarditiques, osseuses, endophtalmique...

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 neuroméningées 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 métronidazole. 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 métronidazole sur les bactéries sensibles. Avec les Bétalactamines, l'effet post antibiotique n'est noté que pour les 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 unitaire 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, métronidazole, 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 les l'intervalle entre les doses sont 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 évaluable 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 chocléovestibulaires : toxicité des aminosides par accumulation dans l'endolymphe et destruction des cellules sensorielle. 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 :

- 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)
- Selon le site de l'infection** : endocardite, infection neuroméningée du nouveau-né ou post chirurgicale, infections ostéo-articulaires, abdominopelviennes, ou respiratoires graves non documentées.
- 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 ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire les différentes portes d'entrée du tétanos
- 2- Expliquer les facteurs favorisants du tétanos
- 3- Expliquer le mécanisme d'action de la toxine tétanique et son rôle dans la physiopathologie du tétanos
- 4- Connaître les signes cliniques du tétanos à la phase d'invasion et d'état
- 5- Décrire les diagnostics différentiels du trismus
- 6- Connaître le traitement curatif et préventif du tétanos

Niveau prérequis :

- 1- Cours de microbiologie générale

1- INTRODUCTION

Le tétanos est une toxi-infection grave, causée par une bactérie *Clostridium tetani* ou bacille de Nicolaïer. C'est un bacille à Gram positif sporulé, anaérobie strict, qui libère une exotoxine neurotrope. C'est une maladie non immunisante à déclaration obligatoire.

Malgré un vaccin antitétanique efficace, le tétanos n'est pas une maladie rare. Le tétanos est une maladie grevée d'une létalité élevée malgré les progrès thérapeutiques.

Les données dans les différents pays font état d'une diminution du nombre de cas dans les pays où la vaccination antitétanique est disponible et généralisée.

2- BACTÉRIOLOGIE (CF. COURS DE BACTÉRIOLOGIE)

Clostridium tetani est un germe qui se trouve dans le sol où il persiste indéfiniment grâce à sa spore. Il est rare dans les zones non habitées et les forêts. 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...). La bactérie existe sous forme végétative et sporulée. L'infection reste strictement limitée dans les tissus dévitalisés (blessure, brûlure, cordon ombilical ligaturé, suture chirurgicale) où les spores ont été introduites. Le volume de tissu infecté est petit, et la maladie est presque uniquement une toxémie. *C. Tetani* produit deux exo protéines, une hémolysine (tétanolysine) et une neurotoxine (tétanospasmine). La tétanospasmine (TS) est la seule responsable de la maladie. La germination de la spore et la multiplication des formes végétatives qui vont produire la toxine tétanique nécessitent :

- des tissus nécrosés, c'est-à-dire l'anaérobiose,
- la présence d'un corps étranger,
- la présence de bactéries pyogènes qui doivent vraisemblablement aider à maintenir un potentiel d'oxydoréduction bas.

3- ÉPIDÉMIOLOGIE

3-1 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

La maladie est rare dans les pays industrialisés grâce à la vaccination généralisée. L'OMS estime que le tétanos néonatal (TNN) cause annuellement le décès d'environ 250 000 nourrissons en période néonatale dans l'ensemble des pays en voie de développement. L'objectif de l'élimination du tétanos néonatal a été atteint en Tunisie depuis 1996. Ce résultat a été réalisé grâce à l'amélioration du taux des accouchements assistés et au renforcement de la vaccination antitétanique des femmes en âge de procréer.

3-2 MODE DE CONTAMINATION :

Les spores tétaniques pénètrent dans l'organisme suite à une plaie contaminée par le sol. Il s'agit d' :

- une plaie souillée par la terre et causée par un corps étranger ou lors d'un délabrement tissulaire,
- une lésion chronique : ulcères, escarres, brûlures
- une intervention chirurgicale sur l'intestin,
- une manœuvre obstétricale par des instruments souillés à l'origine de tétanos néonatal

3-3 LES GROUPES À RISQUE :

Toute personne non ou mal vaccinée est exposée au risque de tétanos. Dans les pays développés sont particulièrement concernés les sujets âgés, porteurs de plaies chroniques (ulcères variqueux). En l'absence de vaccination systématique, toute effraction cutanéomuqueuse comporte un risque de tétanos y compris lors des soins médicaux.

3-4 LES PORTES D'ENTRÉE :

Toute effraction cutanéomuqueuse constitue une porte d'entrée à des spores de *C.tetani*. Les portes d'entrée sont :

- plaie récente
- Manœuvres abortives ou obstétricales
- Les plaies du cordon ombilical
- plaie chronique : ulcères variqueux
- Les plaies chirurgicales

4- PHYSIOPATHOLOGIE

Trois conditions doivent coexister pour qu'un tétanos se développe :

- absence de vaccination.
- Introduction de spores lors d'une effraction cutanéomuqueuse
- Faible potentiel d'oxydoréduction au niveau de la plaie en raison de la présence de tissus nécrosés, d'ischémie ou de corps étranger.

Au niveau de la porte d'entrée (plaie), *C. tetani* libère la neurotoxine après germination des spores et multiplication bactérienne. La toxine se fixe sur les récepteurs de la membrane. Elle pénètre au niveau des jonctions neuromusculaires des motoneurons alpha proches du site d'inoculation. Cette toxine migre par voie axonale rétrograde vers la corne antérieure de la moelle. La neurotoxine tétanique n'exerce pas son action directement sur les neurones, mais elle agit sur des interneurons inhibiteurs intra médullaires, en franchissant des fentes synaptiques. Elle se fixe sur les terminaisons des fibres nerveuses inhibitrices des motoneurons α , en inhibant la libération des neuromédiateurs (GABA, Glycine). Ceci entraîne une activité incontrôlée des motoneurons α et l'apparition de spasme généralisé. D'autres perturbations neurophysiologiques sont possibles. Au niveau du système nerveux autonome, la toxine tétanique interrompt le réflexe sympathique inhibiteur médullaire entraînant un état hyper adrénergique secondaire à l'hypersécrétion des catécholamines. Il s'agit de dérèglements hormonaux, métaboliques, respiratoires, circulatoires... Ces anomalies ne sont pas spécifiques à la maladie tétanique.

5- ÉTUDE CLINIQUE :

La sémiologie du tétanos est en général stéréotypée, et permet de porter facilement le diagnostic sur la seule constatation de contractures caractéristiques.

5-1 INCUBATION :

Elle s'écoule entre le moment de l'inoculation et l'apparition des premières contractures. Elle est de 3 à 21 jours et elle est en moyenne de 8 jours. Plus l'incubation est courte, plus la maladie est grave. Chez des patients ayant reçu une sérothérapie préventive, la maladie est parfois possible, caractérisée par une incubation longue, souvent supérieure à 3 semaines.

5-2 INVASION :

Elle sépare le 1er symptôme de la généralisation des contractures. Sa durée moyenne est de 2 jours. Le premier signe est presque toujours le **trismus**. Le trismus est une contracture invincible, bilatérale, permanente et douloureuse des masséters. Le trismus s'exagère lors des essais de l'ouverture de la bouche. La fièvre est absente.

Les autres signes associés au trismus sont :

- Une impression de gorge serrée : dysphagie gênant la déglutition de la salive et modifiant la voix
- Le rire sardonique
- La contracture des muscles du cou provoquant une raideur de la nuque.

5-3 LA PHASE D'ÉTAT : TÉTANOS GÉNÉRALISÉ

En deux à trois jours le tétanos se généralise. La rapidité de cette extension est un élément pronostic important. Les signes de généralisation sont :

5-3-1 Généralisation des contractures :

La contracture s'étend progressivement aux muscles du thorax, de l'abdomen et des membres. Le patient se présente en attitude en opisthotonos qui se traduit par une raideur douloureuse du rachis, avec exagération de la lordose lombaire, une saillie des muscles abdominaux et thoraciques contractés et une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires et une contracture des extenseurs des membres inférieurs et des fléchisseurs des membres supérieurs. Une hyperréflexivité ostéotendineuse généralisée est notée, sans signe de Babinski ni trouble de la conscience.

5-3-2 Les paroxysmes :

il s'agit de contractures toniques ou tonico-cloniques violentes et brèves. Ces paroxysmes surviennent au cours des 2 premières semaines sur un fond de contracture permanente. Ils peuvent être spontanés, imprévisibles ou provoqués par des stimuli sensoriels auditifs (bruit), le toucher (soins de nursing).

5-3-3 Atteinte du système nerveux autonome :

elle se manifeste par la dysautonomie :

- Hyperactivité sympathique : poussées d'hypertension artérielle, tachycardie, sueurs profuses et troubles de la repolarisation.
- Hyperactivité parasympathique : hypotension, bradycardie

Le diagnostic de tétanos est essentiellement clinique, aisé devant les contractures renforcées par les paroxysmes, la présence d'une porte d'entrée. Aucun examen complémentaire n'est utile. Au stade de paroxysmes, une augmentation des CPK plasmatiques témoignant d'une rhabdomyolyse peut se voir. Une insuffisance rénale aiguë est possible. L'évolution de ce syndrome se fait vers l'état de choc avec bradycardie ou arrêt cardiaque brutal.

6- LES FORMES CLINIQUES DU TÉTANOS :

6-1 TÉTANOS LOCALISÉS

6-1-1 Tétanos céphalique de Rose :

il se caractérise par l'apparition d'une contracture musculaire localisée au niveau d'une plaie céphalique. Il engendre un trismus unilatéral, une dysphagie, ou une paralysie faciale périphérique unilatérale à la plaie. L'incubation est courte et le pronostic est réservé.

6-1-2 Tétanos ophtalmoplégique de Worms :

il succède à une plaie du globe oculaire ou de la paupière et affecte la II^{ème} paire crânienne. L'ophtalmoplégie est le premier signe.

6-1-3 Tétanos localisé des membres :

il survient après contamination d'une plaie de ce membre. La contracture est circonscrite aux muscles proches de la plaie, voire de l'ensemble du membre sans généralisation.

6-2 TÉTANOS NÉONATAL :

Il survient chez les nourrissons dont la mère n'est pas vaccinée. L'enfant est contaminé lors de la section du cordon, de la manipulation ou des soins du cordon par des produits contaminés. Son pronostic est redoutable. L'incubation est en moyenne de 12 jours après la naissance (3-21 jours). Les premiers signes sont l'agitation, la difficulté puis le refus de téter, le trismus puis la raideur généralisée associant à des spasmes généralisés entraînant la cyanose de l'enfant.

7- L'ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le tétanos est une maladie redoutable avec une mortalité élevée arrivant à 50 %.

7-1 SCORE DE GRAVITÉ :

Les facteurs de mauvais pronostic sont : le terrain, une période d'incubation courte inférieure à 7 jours, une période d'invasion inférieure à 2 jours, l'âge > 70 ans ou le nouveau-né, les contractures généralisées fréquentes, l'atteinte respiratoire, la dysphagie et le syndrome dysautonomique. Les scores de gravité les plus utilisés sont le score de Dakar et la classification de Mollaret (annexe).

La classification de Mollaret :

- Groupe 1 : Forme fruste, limitée au trismus
- Groupe 2 : Forme aiguë généralisée nécessitant la trachéotomie
- Groupe 3 : Forme grave qui nécessite aussi la curarisation.

7-2 LES COMPLICATIONS

7-2-1 Les complications précoces

Elles sont liées à la maladie, au terrain et au recours aux moyens de réanimation.

7-2-1-1 Maladie thromboembolique : elle est favorisée par l'alitement, le mauvais état veineux préexistant, plus fréquent chez le sujet âgé.

7-2-1-2 Les infections nosocomiales : infections urinaires, escarres, infections pulmonaires, septicémie suite au cathétérisme central ou périphérique.

7-2-1-3 Les complications digestives : distension gastrique, iléus paralytique, hémorragie digestive

7-2-1-4 Les complications respiratoires mécaniques : les spasmes entraînent un blocage respiratoire et les laryngospasmes sont responsables d'épisodes hypoxiques profonds entraînant un arrêt cardiaque.
La diminution de la compliance thoracique : atélectasie ou barotraumatismes (ventilation).

7-2-1-5 Les complications cardiovasculaires : le syndrome dysautonomique comprenant :

- des accès hypertensifs
- des épisodes de bradycardie entraînant un arrêt cardiaque
- des accès de tachycardie (flutter, fibrillation auriculaire)
- des troubles électriques

7-2-1-6 Insuffisance rénale aiguë : elle est liée à la nécrose tubulaire aiguë suite à la rhabdomyolyse (spasmes) aggravée par la déshydratation.

7-2-1-7 Décompensation d'une tare sous-jacente

7-2-2 Les complications tardives :

- Sténose trachéale (trachéotomie)
- Rétraction musculo-tendineuse au niveau des membres
- Para-Ostéoarthropathies calcifiantes (coudes +++): Ce sont les séquelles les plus importantes du tétanos. Les signes cliniques apparaissent entre le 20ème et le 60ème jour.

Il s'agit d'une véritable ossification des tissus mous périarticulaires. Elle semble plus fréquente chez les sujets de 40 à 60 ans ayant des formes graves.

Les articulations atteintes sont : les coudes et les épaules, et moins souvent les genoux, les hanches et les articulations des mains.

Cliniquement, les articulations sont douloureuses, souvent tuméfiées et chaudes, leur mobilité est réduite. Le tout parfois accompagné d'une poussée fébrile. Dans quelques cas, la découverte de la POA est radiologique.

Les premiers signes radiologiques sont des opacités siégeant dans les parties molles périarticulaires ou au contact de l'os. Ces opacités augmentent de volume, restant isolées de l'os ou formant des arches qui réunissent les segments osseux, tout en respectant les interlignes articulaires.

- **Fractures vertébrales** : Surviennent précocement avant que la sédation thérapeutique soit satisfaisante. Elles sont plus fréquentes chez les sujets de moins de 20 ans, probablement parce que les vertèbres ne sont pas complètement ossifiées. Il s'agit habituellement de fractures tassements des vertèbres dorsales (D3 à D10); les fractures cervicales et lombaires sont rares. Les complications neurologiques sont exceptionnelles. Parfois, ces fractures sont latentes ou n'entraînent qu'une gêne modérée. Ailleurs, elles provoquent une déformation thoracique.

- **Luxations temporo-maxillaires**

- **Amaigrissement, amyotrophie**

8- DIAGNOSTIC

8-1 DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic du tétanos est clinique, doit être évoqué chez toute personne ayant les symptômes initiaux, dont le statut vaccinal est déficient, survenant après une plaie cutanée ou muqueuse même minime. Les analyses bactériologiques sont inutiles, car la recherche de *C.tetani* au niveau de la porte d'entrée est souvent négative.

8-2 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Devant un trismus, on élimine facilement :

- un abcès dentaire (dent de sagesse)
- un phlegmon amygdalien
- une arthrite temporo-maxillaire

Les causes médicamenteuses du trismus sont :

- un accident des neuroleptiques (butyrophénones, les phénothiazines pipérazinés (les contractures ne sont pas invincibles), l'empoisonnement à la strychnine).

Les autres causes du trismus :

- Une pathologie du tronc cérébral (le trismus cède lors des mouvements de bâillement)
- Maladie de parkinson
- une alcalose hypocalcémiant
- L'hystérie (contexte psychologique particulier)

9- TRAITEMENT

L'élément le plus important est le traitement préventif et la déclaration obligatoire. Le traitement nécessite une hospitalisation en milieu de réanimation, quelle que soit la gravité.

9-1 TRAITEMENT CURATIF :

9-1-1 Traitement à visée étiologique :

9-1-1-1 Les immunoglobulines (sérothérapie) :

Elles protègent pendant 30 jours, en neutralisant la toxine encore circulante, mais sans effet sur la toxine déjà fixée. Ce sont des immunoglobulines humaines spécifiques.

Les doses sont entre 250 à 500 UI en intramusculaire. Elles doivent être administrées avant l'antibiothérapie et avant le traitement local de la plaie pour éviter la libération de la toxine après la lyse bactérienne.

9-1-1-2 L'antibiothérapie :

Son but est d'inhiber le développement de C.tetani au niveau de la porte d'entrée en arrêtant la production de toxines. Cette antibiothérapie doit être associée à la sérothérapie. C'est la Pénicilline G à la dose de 3 à 6 Millions par jour pendant 5 à 7 jours.

9-1-1-3 Le traitement de la porte d'entrée :

C'est le nettoyage et le parage de la porte d'entrée avec le retrait du corps étranger. Ce traitement se fait après la sérothérapie et l'antibiothérapie.

9-1-1-4 La vaccination :

Devant un tétanos, la vaccination est obligatoire et le vaccin doit être injecté en un site différent des immunoglobulines. Le schéma comporte 3 doses de vaccin (J0, J30, 3ème injection entre 6 et 12 mois après) puis un rappel 1 fois tous les 10 ans.

9-1-2 Le traitement symptomatique :

Son but est de supprimer les contractures et les paroxysmes, de permettre une meilleure fonction ventilatoire et de prévenir les complications

9-1-2-1 Le traitement des spasmes : il repose sur les **benzodiazépines** (Diazépam ou Valium) et les **myorelaxants** (Baclofène ou lioréal) qui possèdent une action agoniste des récepteurs GABA type A et B. La **curarisation** est indiquée en cas de persistance des crises toniques, en cas de geste invasif ou de difficultés ventilatoires sous ventilation mécanique.

Le traitement des spasmes nécessite généralement une assistance respiratoire associée.

9-1-2-2 Le traitement du syndrome dysautonomique :

a-Le sulfate de magnésium : il freine la sécrétion des catécholamines et il est indiqué dans les formes sévères. Il possède aussi un effet myorelaxant et vasodilatateur.

b- Le traitement des accès hypertensifs ou de tachycardie : c'est l'usage des bêtabloquants et alpha bloquants. La morphine peut être aussi utilisée pour diminuer l'hyperactivité sympathique.

En cas d'hyperactivité parasympathique, il faut prescrire :

- l'atropine en continu
- la dopamine et la noradrénaline en cas d'hypotension
- si bradycardie : isuprel voire sonde d'entraînement électrosystolique.

9-1-3 Autres traitements :

- chambre individuelle
- Alimentation parentérale
- sondage vésical
- prévention des phlébites (héparinothérapie) et des escarres.

9-2 TRAITEMENT PRÉVENTIF :

9-2-1 En dehors de toute plaie :

La vaccination antitétanique est obligatoire en Tunisie. Le vaccin est une anatoxine qui peut être associée à d'autres vaccins (diphtérie, Poliomyélite, coqueluche et Haemophilus).

Le schéma pour l'enfant est de : 3 injections à 1 mois d'intervalle dès l'âge de 3 mois puis un rappel à 12 mois, tous les 5 ans et tous les dix ans.

Le schéma pour l'adulte est de : 2 injections à 1 mois d'intervalle, 1 rappel à 6-12 mois puis tous les dix ans.

9-2-2 En cas de plaie : (Tableau N° 3)

- Mise à plat, nettoyage et désinfection de la plaie
- Administration d'immunoglobulines humaines en IM en fonction du statut vaccinal : en cas de vaccination absente ou douteuse Ig : 250UI si risque modéré 500 UI si risque élevé

10- CONCLUSION

Le tétanos est une maladie non immunisante grave. Le diagnostic est clinique surtout devant le trismus et elle est à déclaration obligatoire. Le traitement doit être réalisé dans une unité de soins intensifs.

ANNEXES

Tableau N° 1 : Classification Mollaret

Groupe 1	Forme fruste	Trismus, rire sardonique Invasion lente (4-5 j) Pas de tr. Respiratoire, Pas de dysphagie, Pas de paroxysme
Groupe 2	Forme aiguë généralisée	Invasion rapide (2-3 j) Trismus, raideur rachidienne Contracture abdominale Tr.respiratoires, dysphagie Paroxysmes toniques généralisés
Groupe 2	Forme grave	Invasion rapide (<24 h) Contractures généralisées Tétanos céphalique Tr.respiratoires avec blocage thoracique Dysphagie intense Paroxysmes tonico-cloniques spontanés

Tableau N° 2 : Score de Dakar (à établir au 3ème jour d'évolution du tétanos)

N°	Facteurs pronostiques	1 point	0 point
1	Durée d'incubation	< 7 jours	≥ 7 jours ou inconnue
2	Durée d'invasion	< 2 jours	≥ 2 jours
3	Porte d'entrée	Ombilic, utérus, brûlures, factures ouvertes, intervention chirurgicale, injection IM	Porte d'entrée autre ou inconnue
4	Paroxysmes	Présents	Absents
5	Température rectale	>38,4 °C	≤ 38,4 °C
6	Pouls : Adulte Nouveau-né	>120/mn >150/mn	≤120/mn ≤150/mn

Score sur 6 points, formes graves dès 4/6

Tableau N° 3 : guide pour la prévention du tétanos après plaie

Situation vaccinale	Risque modéré*	Risque important**
Vaccination complète et certaine		
Dernier rappel < 5 ans	Rien	Rien
Dernier rappel 5 à 10 ans	Rien	Rappel
Dernier rappel > 10 ans	Rappel	Rappel + Immunoglobulines 250 UI
Vaccination incomplète	Rappel***	Rappel*** + Immunoglobulines 250 UI
Vaccination absente ou douteuse	Vaccin*** + Immunoglobulines 250 UI	Vaccin*** + Immunoglobulines 500 UI

*Plaie minime vue précocement < 6 h, ulcère, intervention chirurgicale

**plaie étendue, souillée avec corps étranger ou vue tardivement, brûlures, gangrène, avortement septique.

***compléter ultérieurement la vaccination.

LES INFECTIONS A ANAEROBIES EN DEHORS DU TÉTANOS ET DE L'ACTINOMYCOSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir une bactérie anaérobie
2. Identifier la localisation physiologique des anaérobies les plus fréquents
3. Déterminer les caractéristiques des infections à anaérobies
4. Indiquer les prélèvements microbiologiques adéquats afin d'optimiser l'isolement des anaérobies
5. Faire le diagnostic d'une dermohypodermite nécrosante ou une fasciite nécrosante
6. Reconnaître un syndrome de Lemierre devant une infection du cou
7. Faire le diagnostic d'une myonécrose devant une infection des parties molles
8. Réunir les arguments en faveur d'une colite à *Clostridium difficile* devant une diarrhée
9. Savoir évoquer un botulisme devant une paralysie flasque
10. Savoir planifier la prise en charge thérapeutique des infections à anaérobies
11. Prescrire les mesures prophylactiques visant à prévenir les infections anaérobies

Pré-requis

cours de microbiologie

I- INTRODUCTION

Les infections à anaérobies sont des infections fréquentes, sévères pouvant faire 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 prédilection pour le tube digestif et les sphères ORL et stomatologique. Le diagnostic microbiologique est gêné par la culture difficile de ces pathogènes. Le traitement est fréquemment médico-chirurgical, l'antibiothérapie est en règle probabiliste.

II- DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Les bactéries anaérobies sont des bactéries incapables de se multiplier en présence d'oxygène et dans un milieu où le potentiel d'oxydoréduction est élevé de l'ordre de $-0,1$ à $0,2$ V.

Elles sont caractérisées par l'absence de certaines enzymes du système respiratoire d'où leur sensibilité à l'oxygène (Catalase, Péroxydase, Superoxyde dismutase). Certaines bactéries virulentes comme *Bacteroides* possèdent ces enzymes afin de pouvoir survivre dans le sang artériel. Elles produisent l'énergie nécessaire à leur survie par un processus fermentatif. Leur identification et leur classification ont été longtemps gênées par la culture exigeante et difficile. Actuellement et grâce aux techniques élaborées des dernières décennies, elles sont classées en deux groupes.

- Le groupe tellurique, sporulé, toxigène représenté par les *Clostridium*
- Le groupe endogène, commensal, non sporulé, non toxigène, qui représente la flore de Veillon

Leur taxonomie est en perpétuel mouvement depuis la meilleure connaissance des outils moléculaires et l'étude de l'ARN ribosomal. Actuellement, elles sont divisées en 4 genres :

- BGN : *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*
- CGN : *Veillonella*
- BGP:
 - Sporulés : *Clostridium*
 - Non sporulés : *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*
- CGP : *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*

III- FLORE NORMALE

La flore de Veillon est une flore qui a un rôle de protection. En effet, elle tapisse toutes les muqueuses, les cavités de l'organisme et la peau entraînant un effet barrière physique contre l'invasion par des bactéries pathogènes. Elles sont concentrées au niveau de la bouche, du tractus digestif et du vagin où elles représentent la flore dominante. (tableau I, annexe 1)

Tableau I : 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
Côlon	$10^{11} - 10^{12}$	1000/1
Vagin	$10^8 - 10^9$	3-5/1

La peau et le nez sont colonisés par *Propionibacterium* spp., la bouche et le pharynx par *Bacteroides* et *Clostridium*, le tractus génito-urinaire par *Lactobacillus* et le tractus digestif par au moins 400 espèces.

IV- POUVOIR PATHOGÈNE

Les *Bacteroides* du genre *fragilis* sont les plus virulents.

Les anaérobies possèdent des enzymes de diffusion tissulaire (collagénase, fibrinolyse, héparinase.), des hémolysines, des facteurs d'adhésion, des facteurs d'aggrégation plaquettaire.

Elles possèdent une capsule polysaccharidique et des endotoxines. La synthèse des exotoxines des anaérobies entraîne une lyse des membranes cellulaires et la nécrose avec une altération du chimiotactisme et de la phagocytose.

V- PRÉLÈVEMENT

Un site normalement colonisé ne doit pas être prélevé.

Le prélèvement peut se faire au lit ou au bloc opératoire. Le tissu infecté enlevé pendant la chirurgie pullule de bactéries. Le prélèvement bactériologique doit être protégé, fait par ponction de préférence sur une lésion fermée.

L'air doit être chassé et le prélèvement qu'il soit du pus ou du tissu doit être rapidement transporté en bactériologie dans une ambiance anaérobie.

VI- SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

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.

Tous les anaérobies sont résistants aux aminosides.

Propionibacterium, bactérie responsable de l'acné, est résistante au métronidazole et sensible aux bêta-lactamines.

Le tableau II résume les sensibilités des microorganismes les plus fréquents

Tableau II : profil de sensibilité 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
Ticaracilline-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

VII- PHYSIOPATHOLOGIE

Les anaérobies ne sont pas pathogènes en temps normal. En présence de certains facteurs, elles peuvent générer des infections endogènes.

La croissance des anaérobies devient exponentielle en présence d'un potentiel d'oxydoréduction inférieur à $-0,5$ V. Ce potentiel est abaissé par le développement de bactéries anaérobies facultatives (d'où la synergie entre les deux genres) et par un apport insuffisant en oxygène dans différentes circonstances comme les maladies vasculaires (artérite, diabète), les traumatismes avec nécrose tissulaire, les hématomes, les corps étrangers et l'injection de médicaments vasoconstricteurs. Certaines circonstances peuvent favoriser les infections à anaérobies comme la chirurgie (colorectale, gynécologique et ORL), les avortements septiques, les tumeurs (digestives, ORL et pulmonaires), l'antibiothérapie à large spectre inactive sur les anaérobies et les troubles de la déglutition d'origine neurologique ou ORL.

VIII- ORIENTATION VERS LES ANAÉROBIES

Les anaérobies sont responsables d'un spectre large d'infections (annexe 2). Les différents tissus de l'organisme peuvent être colonisés puis infectés par les anaérobies.

Différents éléments cliniques et radiologiques orientent vers la présence des anaérobies. Nous citons à titre d'exemple :

- Infection d'un site normalement riche en anaérobies (colon, vagin, sillon gingival)
- Suppuration fermée, surtout en présence d'une odeur fétide
- Présence de crépitation au site de l'infection
- Infection secondaire à une morsure
- Infection secondaire à une injection intramusculaire
- Après chirurgie digestive, gynécologique, orthopédique ou ORL
- Absence d'amélioration sous un antibiotique inactif sur les anaérobies/aminoside
- Infection proche d'une muqueuse (anale, buccale, génitale)
- Une discordance entre un Gram positif et une culture négative lors de l'examen microbiologique d'un pus
- Présence de gaz sur les explorations radiologiques

IX- INFECTIONS À CLOSTRIDIUM

Le genre *Clostridium* est présent dans la flore tellurique et dans la flore endogène de plusieurs patients.

IX-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.

Transmission : Suite à un traumatisme par souillure de terre dans la majorité des cas, ou encore après chirurgie abdominale ou à partir d'une escarre chez un diabétique, la bactérie pénètre l'organisme humain.

Clinique : L'incubation est courte de quelques heures. 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, oligoanurie, ictère, 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, tazocilline + aminoside

L'oxygénothérapie hyperbare est indiquée pour augmenter le potentiel d'oxydoréduction.

Pronostic : La mortalité est de l'ordre de 20 %.

IX-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 qui représentent une forme grave d'infection de la muqueuse colique.

Les facteurs favorisant l'éclosion de ces diarrhées sont :

- Les antibiotiques, en particulier les aminopénicillines, les céphalosporines, les lincosamides, les cyclines et le chloramphénicol
- Les traitements qui modifient l'écosystème digestif (ralentisseurs de transit, antiacides et laxatifs)
- Usage de methotrexate, de 5 fluoro-uracile et d'autres anticancéreux.

Physiopathologie : Grâce à la présence de deux toxines A et B, la bactérie occasionne une destruction des entérocytes et un échappement de liquides.

Description clinique :

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 extracellulaire, à une fièvre et à une hyperleucocytose.

Évolution :

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.

Diagnostic :

La colonoscopie oriente vers le diagnostic par la constatation de plaques jaunâtres qui constituent les pseudomembranes. L'isolement de la bactérie se fait sur des selles fraîchement émises. C'est uniquement l'identification simultanée des toxines qui atteste du rôle pathogène. L'identification des toxines dans les selles se fait dans les laboratoires spécialisés.

L'abdomen sans préparation peut montrer une aérocolie ou un pneumopéritoine.

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 ou
 - 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.
- et l'apport de probiotiques (*Saccharomyces boulardii*) afin de rétablir l'écosystème intestinal.

IX-3- LE BOTULISME

C'est une pathologie secondaire à l'ingestion de la toxine botulique préformée dans un aliment mal conservé contaminé par *C. botulinum*.

Transmission : La bactérie est 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 est la plus puissante de la nature, mais elle est thermolabile.

Pathogénie : 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 hématoencéphalique ce qui explique l'absence de signes neurologiques centraux.

Clinique : 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 oculomotrice, 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 est symptomatique basé sur l'hospitalisation en réanimation, l'assistance respiratoire et la prévention des infections.

Le chlorure de guanidine réduirait les manifestations neurologiques.

X- INFECTIONS FRÉQUENTES À ANAÉROBIES

X-1- DERMOHYPODERMITE NÉCROSANTE ET FASCIITE NÉCROSANTE

Définition : C'est une infection polymicrobienne des parties molles, qui constitue une urgence médico-chirurgicale.

Localisation : 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

Clinique : Toutes ces infections sont caractérisées par l'importance des douleurs, la présence de crépitations neigeuses, 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 par un écoulement nauséabond.

Diagnostic : La radiologie montre la présence de gaz dans les tissus. Le diagnostic microbiologique est difficile basé sur les prélèvements de pus et peropérateurs. 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-a. clavulanique
 - tête et cou : amoxicilline-a. 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.

X-2- GANGRÈNE PÉRINÉO-SCROTALE DE FOURNIER

Définition : C'est une cellulite-fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes.

Mécanisme : 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.

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.

Diagnostic : Les bactéries responsables sont les BGN 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.

Traitement : mise à plat et débridement large + antibiothérapie (imipénème + aminoside ou pipéracilline-tazobactam + aminoside ou céphalosporine de 3e génération + métronidazole +/- aminoside) + mesures de réanimation

X-3- SYNDROME DE LEMIERRE

Définition : C'est une entité associant une angine ou une rhinopharyngite, une thrombophlébite de la jugulaire interne et une pneumopathie ou un abcès pulmonaire.

Mécanisme : suite à une angine purulente non traitée, la bactérie diffuse par voie hématogène pour donner les autres lésions à distance.

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.

Diagnostic : 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 amoxicilline-a.clavulanique +/-aminosides et des anticoagulants pendant 6 semaines. La clindamycine peut être prescrite en cas d'allergie.

La thrombose peut persister dans 44 % des cas après 6 mois du traitement.

X-4- LES INFECTIONS ABDOMINO-PÉRITONÉALES

Représentées par les péritonites, les appendicites et les abcès sous-phréniques, pararectaux et du foie.

Elles sont polymicrobiennes et mixtes.

Le diagnostic est basé sur la TDM et l'échographie.

Le traitement :

- drainage percutané des abcès
- chirurgie
- antibiotiques : métronidazole, amoxicilline-a.clavulanique, imipénème, ceftriaxone.

X-5- INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

Circonstances : post opératoire, avortement septique, infection cervico-vaginale.

Clinique : endométrite du post-partum, cellulite vaginale en post-césarienne, salpingite aiguë.

Traitement : métronidazole + céfotaxime +/- aminosides

X-6- LES 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 hémotogène.

Elles sont représentées essentiellement par les abcès du poumon, la pneumopathie d'inhalation et les pleurésies purulentes.

X-7- AUTRES INFECTIONS À ANAÉROBIES

Les plus fréquentes sont représentées par 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.

XI- INFECTIONS À BACTEROIDES

Bacteroides en particulier *fragilis*, est responsable de plusieurs infections qui rejoignent les autres infections à anaérobies. Ce sont des hôtes des cavités naturelles de l'homme en particulier du tube digestif et urogénital. Ces bactéries sont responsables de la majorité des infections anaérobies d'origine endogène. Ce sont de loin les plus virulentes des bactéries anaérobies.

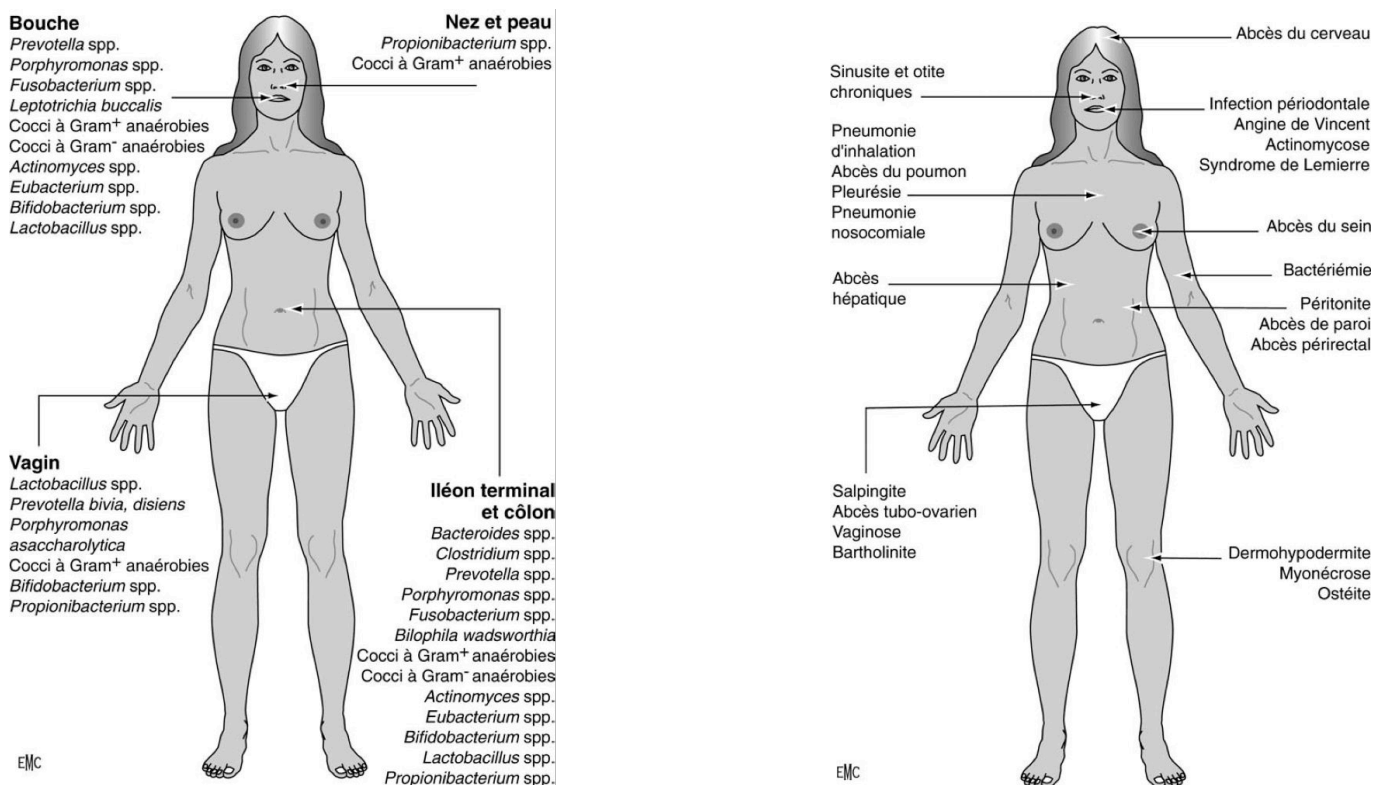
La particularité de *B. fragilis* est son implication dans les septicémies. Ce sont des infections rares (2-3 %) qui se greffent sur un terrain immunodéprimé. La porte d'entrée est fréquemment digestive. La mortalité est élevée (20 %).

La prise en charge des infections à *Bacteroides* est compliquée par le manque de sensibilité aux antibiotiques. En effet, elles présentent une résistance naturelle vis-à-vis des aminosides, des fluoroquinolones, du triméthoprime, de l'aztréonam, de la fosfomycine, des glycopeptides et des polymyxines. Une céphalosporinase naturelle lui confère une résistance aux aminopénicillines, aux céphalosporines orales et à certaines C3G.

Impipénème et métronidazole constituent les traitements de choix.

XII- CONCLUSION

Les infections à anaérobies sont des infections sévères qui constituent fréquemment des urgences médico-chirurgicales. Le diagnostic est clinique évoqué sur un faisceau d'arguments. L'isolement des microorganismes en pratique courante est limité. Elles sont fréquemment polymicrobiennes. Elles nécessitent un traitement rapide généralement empirique. Le pronostic dépend de la pathologie et du terrain.



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 minimales 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.

PRINCIPALES INFECTIONS TRANSMISES PAR INOCULATION

I) LE TÉTANOS

Voir cours correspondant

II) LA RAGE

A) Epidémiologie

C'est une maladie virale qui réalise une **encéphalomyélite constamment mortelle**.

Elle est responsable selon l'OMS de 50 000 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** (31 500 décès/an) et en Amérique latine.

C'est une zoonose qui peut toucher tous les animaux à sang chaud.

Le virus responsable est du genre Lyssavirus (de la famille des Rhabdoviridae) dont il existe 7 génotypes.

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.

Elle est transmise 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 (proches du système nerveux central), les organes génitaux externes et les mains (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- Il existe aussi une forme paralytique qui se 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 cardio-respiratoire.

C) Le diagnostic

La suspicion diagnostique doit toujours être confirmée par un laboratoire spécialisé.

*Au vivant du malade :

- . des prélèvements de salive et de LCR,
- . des appositions cornéennes et
- . des biopsies cutanées,

sont à réaliser. 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-Traitement 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 : débiter 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 28. 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 : 3 mesures préventives principales sont 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 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	Administer le vaccin immédiatement Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours 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)	Administer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabiques. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ou si abattage, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

III) 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, bartonnelloses.

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 dermohypodermite 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. Streptocoque – staphylocoque – anaérobie.

* Les tableaux cliniques sont variables pouvant aller d'une simple infection superficielle à des dermohypodermes, 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- Antibiothérapie prophylactique : Les plaies à risque doivent bénéficier d'emblée d'une antibiothérapie préventive.

Ce sont :

- Les plaies délabrantes surtout en cas de corps étranger.
- Les plaies vues tardivement ou incorrectement traitées
- Les plaies sur terrains débilisés : pathologie vasculaire, alcoolisme, dénutrition, immunodépression.

Le but de cette antibiothérapie 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 tétanos, 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 décrit 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 immunosuppresseurs..., 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 juxta-pleurales

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
- Informers 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 létalité 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 amorces 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 : antipyrétiques (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 pristinaquine ou lévofloxacine.

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'éclosion 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 capsidie 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.

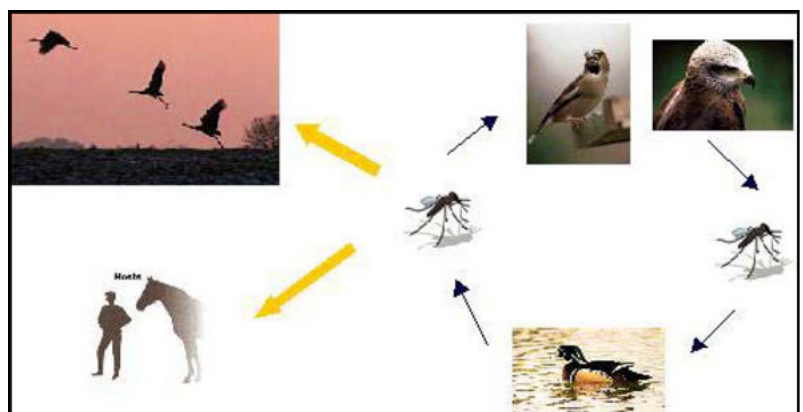


Figure 1 : Cycle de transmission du virus West Nil

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 prédilection 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 poliomyélite 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, chorioretinite

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
- **Traitement curatif** : aucun traitement étiologique n'est disponible à ce jour.

Il faut hospitaliser le patient et démarrer un traitement symptomatique (réhydratation, antipyrétiques, antalgiques, oxygénation)

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 cutanéomuqueux
- 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^e 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 cutanéomuqueux avec un sujet excréteur 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 cutanéomuqueuse 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'excrétion 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'excrétion 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 élevées 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 ulcérations polycycliques 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 ulcérations douloureuses à contours polycycliques 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 ténésmes.

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 favorisant 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 cutanéomuqueuse 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 récurrences favorisées par de nombreux facteurs. Des prodromes à type de sensation de cuisson, de prurit, de picotement précèdent 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 (fébricule, 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 récurrences diminuent avec l'âge.

3-3-4 Herpès chez les sujets immunodéprimés :

Les atteintes cutanéomuqueuses 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 récurrences.

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 gêne 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 cutanéomuqueux : 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 contagion est direct par les gouttelettes de salive, plus rarement par les lésions cutanéomuqueuses. La contagiosité débute 2 à 3 jours avant le début de la maladie et persiste jusqu'à la disparition des croûtes. 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 immunosuppresseur). 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 éanthème 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 hémicinture, le long d'une racine nerveuse avec des éléments érythémateux rose vif puis recouverts de vésicules recouvertes

de vésicules groupées en bouquet. Elle se trouble puis forment des croûtes tombant au 10ème jour. L'éruption est douloureuse, 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 survenue 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 croûtes.
- 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 7jours) ou valaciclovir (1g x3/j pendant 7jours) 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 7-10jours).

5- LES INFECTIONS PAR LE CYTOMEGALOVIRUS :

5-1 ÉPIDÉMIOLOGIE- MODES DE TRANSMISSIONS :

Elles sont quasiment toujours inapparentes. Cependant, elles peuvent revêtir des formes graves chez les sujets immunodéprimés. 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 extracorporelle) 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 immunocompétent. 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, leuconéutropénie 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 suivies de l'atteinte digestive (colite, cholangite), 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 érythémato-pul-tacée 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 d 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 bêta-lactamines. 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 ictérique 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 gêne 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 immunomodulatrice 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 tomодensitométrie 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 2 500 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 granulo-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 coelioscopique de la cavité péritonéale permet de voir les granulations tuberculeuses localisées sur le péritoine 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 cytot bactériologique 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 calicelles sans bassinnet 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.

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
- Tassements 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 traînants, 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.

Traitement chirurgical :

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- Connaître 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 représente un groupe hétérogène d'infections par les agents en cause (*Candida sp*, *Cryptococcus néoformans*, *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 filamenteux 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 cutanéomuqueuses. 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 a 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 inexplicée, 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 rétinienne 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 choroïdaires. L'aspect typique observé au fond d'œil (FO) est celui de nodules rétinien 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 cérébro-méningées 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 favorisant. La sensibilité des hémocultures n'est pas supérieure à 50 %. Chez l'agranulocyttaire, 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 1^{re} 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 sarcoïdose, 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 méningés 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 soustractives 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 filamenteux 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'infarctus 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 thoracique 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, sinusiennes, 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, endocardie, 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 (hémalum 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'évènements 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 fongistatique vis-à-vis d'*A. fumiga-*

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 (Broizu, Italie).
- **1947** : Aginsworth (Grande-Bretagne) utilise un nouvel antibiotique : la polymyxine.
D. Gottlieb et J. Enrich (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'érythromycine. 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 étymologique (**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 BCTERIOSTATIQUES (voir les définitions aux paragraphes suivants).

- **Bactéricides** : bêta-lactamines, aminosides, polypeptidiques, quinolones, isoniazide...
- **Bactériostatiques** : 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. (voir 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 due 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 dues 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 certain 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.

~~FIÈVRE = ANTIBIOTIQUE~~

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 Articulaires Aigus, 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 (bêtalactames) 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 (méningites, 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 :

Furuncles, 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'infirmier 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 inconvénients 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 bêtalactames.

* **Méninges inflammés et liquide céphalorachidien** :

- . pénicilline G : 10 %
- . ampicilline : 25 %-30 %
- . sulfamides : 75 %
- . chloramphénicol (actif sur l'hémophilus) : 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 (bêtalactames) 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 :

- bêtalactamines (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**.

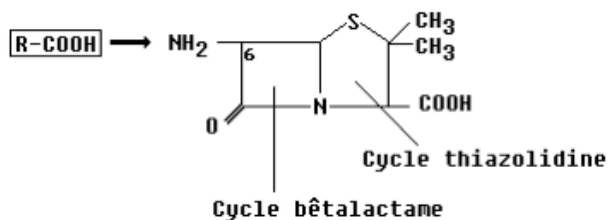
d. En dernier lieu choisir l'antibiotique :

- le moins cher (à activité antibiotique égale),
- le moins sélectionnant.

LES BÉTALACTAMINES

Les **bêtalactamines** ou **bêtalactames** forment une classe de produits naturels ou semi-synthétiques, ayant en commun le fait de posséder un noyau bêtalactame.

Formule du 6 A.P.A.



Le noyau bêta-lactame étant le support de **l'allergie**, il existe une allergie **croisée** entre tous les dérivés des bêta-lactamines. Cette classe se subdivise en 3 groupes dont les 2 premiers sont les plus importants :

- Les dérivés de l'ACIDE-6-AMINO-PENICILLANIQUE (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.

CARACTERES 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 Bêtalactame commun est le support de **l'allergie croisée**.

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 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 PENICILLANIQUE, point de départ de nombreux antibiotiques semi-synthétiques.

b. Pharmacodynamie :

Spectre :

Il est **relativement étroit** et couvre les germes suivants :

- Cocci Gram+ : tous les **streptocoques**, en particulier les hémolytiques, les pneumocoques et les staphylocoques qui ne produisent pas de pénicillinase.
- Cocci Gram- : **gonocoques** et **méningocoques**.
- Bacilles Gram+ en particulier ceux responsables de la diphtérie, de la listériose, du charbon et les **anaérobies**.
- Spirochètes (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 cocci 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 bêtalactamases : 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 sécrétant 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 excrétion 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 20 000 U.I./kg/j.

Chez le nouveau-né on peut utiliser 50 000 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 ictère) 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 bêta-lactamines).

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 :

Probénécide (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, uréthrite gonococcique.

b. Utilisation par voie orale :

Pénicilline V : (Oracilline®, Oспен®) : autre pénicilline naturelle, elle est absorbée intacte au niveau duodéal. 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 : PÉNICILLINES du groupe M.

Oxacilline (Bristopen®, Staphymicine®) : a une très bonne activité, utilisable par voie orale, I.M. ou I.V. à la dose de 1,5 à 2 g/j.

Cloxacilline (Cloxyphen®) : est utilisée par voie orale à raison de 2 à 3 g/j (en 4 prises) chez l'adulte.

Dicloxacilline (Diclozil®) : est utilisée par voie orale seulement, à raison de 1 g à 1,5 g/j chez l'adulte (en 3 prises).

d. Elargissement du spectre : PÉNICILLINES du groupe A.

Chef de file : ampicilline (Totapen®, Pénicline®, Penbritine®, Opticilline®).

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 Cocci+ 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 :

- **Métampicilline** (Suvipen[®], Magnipen[®]) : concentrations biliaires sous forme active très élevées lors de l'utilisation par voie injectable.
- **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-duodéal.
- **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.
- **Bacampicilline** (Bacampicine[®]). Promédicament, elle se transforme en Ampicilline dès le passage à travers la barrière intestinale.
- **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 10 à 20 % des cas environ.

2. PENEMS:

La seule différence avec les Penams est une double liaison sur le 2^{ème} noyau.

3. CARBAPENEMS:

Un carbone remplace le soufre 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.

4. CLAVAMS:

Un oxygène remplace le soufre 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 klebsielles et les bactéries sécrétant des pénicillinases (staphylocoques, certains bacilles Gram -).

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 3 générations.

Produites par semi-synthèse à partir de Céphalosporium (champignon marin), elles ont en commun avec les pénicillines le **noyau bêtalactame**, ce qui explique l'**allergie croisée** (10 % des cas environ) et justifie la précaution d'éviter d'utiliser ces produits chez les sujets ayant une allergie aux bêtalactamines 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 bêtalactamases 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 : | Céfacidal [®] ; Kefzol [®] . |

Actives par voie orale :

céfadroxil : Oracéfal®.
céfradine : Eskacef® ; Vélosef®.

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 3^{ème} génération).

2. 2^{ème} GENERATION :

Utilisées uniquement par voie parentérale : **I.M. ou I.V.**

céfoxitine Méfoxin®.
céfotétan : Apacef®.
céfuroxime : Curoxime®.

Les céphalosporines de 2^{ème} génération ont une résistance accrue aux bêtalactamases. La céfoxitine et le céfotétan sont actifs, en plus, sur les anaérobies.

3. 3^{ème} GENERATION :

Actives uniquement par voie parentérale :

céfopérazone : Céfobis®.
céfotaxime : Claforan®.
ceftazidime : Fortum®.
ceftizoxime : Céfizox®.
ceftriaxone : Rocéphine®.
cefsulodine : Pyocéfal®.

Actives par voie orale :

cefopodoxime : Orelox®.
céfixime : Oroken®.

Elles se distinguent des céphalosporines précédentes, par leur meilleure résistance aux bêtalactamases 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 3^{ème} 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^{re} génération.

LES MONOBACTAMS

Ils n'ont qu'un seul noyau : le noyau Bêtalactame. 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 Bêtalactamines ont les mêmes types d'effets indésirables, mais à des degrés divers, en particulier pour les manifestations générales.

1. ALLERGIE CUTANÉE :

L'allergie cutanée aux bêtalactamines 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.

2. 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 30 000 malades ayant reçu des Bêtalactamines. MANTEN et WELCH relèvent 1 à 4 accidents dont 1 à 2 mortels sur 100 000 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 un 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. D'autre part comme ce phénomène peut apparaître à des doses infimes, les tests cutanés sont plus dangereux qu'utiles.

Les produits qui donnent ces chocs sont essentiellement les bêtalactamines 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 bêtalactamines quelle que soit sa gravité doit faire craindre que la récurrence peut se manifester par un état de choc.

3. 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 due 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**.

4. 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**.

5. ACCIDENTS DE LYSE BACTERIENNE :

Ces accidents sont dus à la lyse bactérienne et la décharge brutale d'endotoxines et porte le nom de phénomène de Jarish-Herxheimer.

LES AMINOSIDES

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 hémato-méningée.
- Excrétion **rénale rapide et exclusive.**

Les Aminocyclitolides ont

- un **spectre large** englobant essentiellement le staphylocoque et les bacilles 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 (habituellement I.M.) de certains aminocyclitolides dont la néomycine (Néomycine®), la framycétine (Soframycine®) et la paromomycine (Humatin®) qui ne sont utilisés que par voie locale.

PRODUITS UTILISES

D.C.I.	Nom de spécialité	Voie d'adm.	Dose max./j	Cp moy. (mcg/ml)	Administration (toutes les...)
Streptomycine	Streptomycine®	I.M.	2 g	15-20	12 h
Kanamycine	Kamycine®	I.M.	1 g	20	12 h
Gentamicine	Gentalline®	I.M.	240 mg	4	8 h
Amikacine	Amiklin®	I.M.	1 g	20-25	8h
Tobramycine	Nebcine®	I.M.	225mg	4	8h
Dibécacine	Débécacyl®	I.M.	300mg	5-6	8-12h
Sisomicine	Sisolline®	I.M.	225mg	3-7	8h
Nétilmicine	Nétromicine®	I.M.	450 mg	8-12	8 h
Spectinomycine	Trobicine®	I.M.	4 g	100-160	injection unique

2. PHARMACODYNAMIE :

2.1. MÉCANISME ET MODE D'ACTION :

Les aminocyclitolides 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 AMINOCYCLITOLIDES :

Les aminocyclitolides 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 aminocyclitolides. Cependant, l'association bêta-lactamine-amincyclitolide est **souvent synergique** sur les streptocoques. Cette synergie s'explique par une meilleure pénétration de la bactérie par l'amincyclitolide grâce à l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne par les bêta-lactamines.

Actuellement, la prescription d'un aminocyclitolide 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 intramusculaire**, le pic sérique est obtenu alors en 30 à 90 minutes. On peut utiliser la 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).

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 liquidien 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 toxique 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 périlymphe 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, la streptomycine demeure cependant un antibacillaire très utilisé en Tunisie.

- *Endocardites streptococciques* :

Streptocoques viridans, entérocoques (groupe D).

b. Gentamycine, amikacine, tobramycine, dibécacine, sisomycine, nétilmicine :

- *Septicémies à bacilles Gram-* :

On utilise le plus souvent une bithérapie, guidée par l'antibiogramme associant selon les cas, à l'aminoside choisi, une ampicilline.

Lorsque la bactérie Gram- est multirésistante (pyocyanique, serratia, protéus), le choix de l'antibiotique associé à un aminoside se fera sur les résultats de l'étude in vitro de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques.

- *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 justiciables d'un traitement par les aminosides, après isolement et étude de la bactérie responsable. On peut souvent se contenter d'une monothérapie en raison de l'élimination urinaire majeure de ces antibiotiques et leur parfaite diffusion dans le parenchyme rénal.

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 (cf. tableau) 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 (Edécrine®).

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 (acide étacrynique : Edécrine*, furosémide : Lasilix®).

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 (Trobicine®).
- au traitement d'infections urinaires à germes multirésistants.
- aux traitements locaux (néomycine, framycétine, paromomycine).

LES MACROLIDES

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 :

Erythromycine	Erythrocin® Erythrodar® Propiocine® Abboticine®
Triacétyl oléandomycine	T.A.O.* ®
Spiramycine	Rovamycine®
Josamycine	Josacine®
Midécamycine	Midécacine®

Les macrolides de deuxième génération :

Roxithromycine	Rulid®
Clarithromycine	Zeclar®
Azithromycine	Zithromax®
Dirithromycine	

2. PHARMACOCINETIQUE :

L'Erythromycine 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 T. A.O.®. La clarithromycine, 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.

L'élimination est surtout biliaire pour la plupart des produits, mais également urinaire (20 % pour le T.A.O.®). 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 *legionella pneumophila*
- de nombreuses souches du *chlamydiae 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, mais pas nécessairement dans le sens érythromycine-T.A.O.[®].

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 pénicilline G.
- 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 Rovamycine[®]).
- 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 :

T.A.O.[®]+ oestroprogestatifs : risque d'ictère cholestatique

T.A.O.[®]+ 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 **clarithromycine**. Ils ont une meilleure activité que la clarithromycine sur les souches de *S. pyogènes* ayant une résistance à l'érythromycine.

La **Télithromycine (KETEK[®])** : est un médicament obtenue 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 clarithromycine 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 clarithromycine). Sa concentration intracellulaire est importante comme pour l'azithromycine. Elle est commercialisée en Tunisie en 2005.

LES TETRACYCLINES

1. GENERALITES :

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 :	Oxytétracycline®. Terramycine®. Terramycine retard®.
la Tétracycline :	Amphocycline®. en association dans : Chymocycline®. Bisolvomycine®.
la Méthacycline :	Physiomycine®.
la Doxycycline :	Doxycycline®. Vibramycine®. Vibraveineuse®.

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 intéressent :

- 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 **ulcérations 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. THROMBOPHLÉBITES :

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'**uréthrite non-spécifique** dans laquelle s'associe fréquemment le chlamydia trachomatis.

Les maladies sexuellement transmissibles :

- gonocoques 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'**acnée** : 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

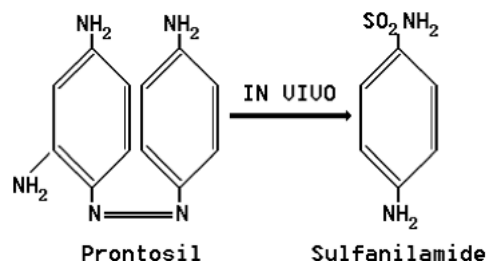
1. GENERALITES ET STRUCTURE CHIMIQUE :

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 anti-infectieuse 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 :

- Cocci Gram+ : pneumocoque, streptocoque (surtout A), staphylocoque.
- Cocci Gram- : méningocoque (résistance++), gonocoque.
- Bacille Gram+ : clostridies (tetani, perfringens), bacille du charbon, bacille diphtérique.
- Bacille Gram- : hemophilus ducreyi et influenzae, shigelle (résistance++), brucella, E.coli, klebsiella pneumonie, pasteur-rella pestis.
- Chlamydias : trachome, psittacose, ornithose.
- Toxoplasmes.

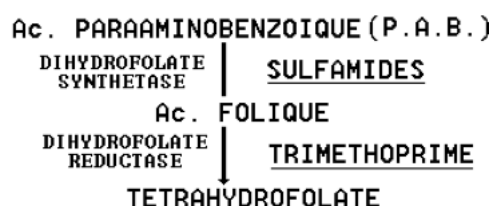
2.2. MODE ET MÉCANISME D'ACTION :

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 T_{max} 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 triméthoprim (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 cutanéomuqueuse 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 mégalo-blastique, 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 + triméthoprim (Bactrim®, Cotrim®) 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 Salazopyrine® 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'immaturation hépatique.

- Allergie aux sulfamides.

- Déficit en G6PD.

- Éviter les applications cutanées.

LES ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES

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.
Leur toxicité est nerveuse et rénale.
La polymyxine B est plus toxique que la colistine : mieux tolérée, cette dernière est plus largement utilisée bien qu'elle soit moins active.
- 4.** Avec l'avènement des pénicillines actives contre le pseudomonas aeruginosa, l'importance thérapeutique de ces antibiotiques a diminué.

1. POLYMYXINE B.

A- ORIGINE

Elle est extraite de bacillus polyxema en même temps que les polymyxines A, C,D (trop toxiques pour une utilisation clinique) et E (la colistine).

B- 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.

C- MÉDICAMENTS UTILISÉS :

Pour la voie orale : Polymyxine B® (sulfate) comprimés à 25 mg. Non-résorbée, elle est alors utilisée pour son action désinfectante intestinale seulement.

Pour la voie générale (voie I.M. ou I.V.) : Polymyxine B® (sulfate) flacon de 50 mg (soit 500 000 unités). Par voie intraveineuse le produit doit être perfusé, après dissolution dans le solvant, mélangé à 500 ml de soluté isotonique.

La même présentation (flacon de 50 mg) peut aussi être utilisée localement : en intra-rachidien, intra-articulaire, intra-séreuse ou sur des plaies cutanées.

D- EFFETS INDÉSIRABLES :

Les manifestations toxiques sont d'une fréquence (25 % des cas) et d'une gravité assez dissuasive :

d1. 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. L'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques aggrave ce risque.

d2. Accidents neurotoxiques : paresthésies et hypoesthésies des extrémités, picotements péri-bucaux, polynévrites, névrites optiques, ataxie, vertige, troubles psychiques, somnolence et convulsions ont été rapportés.

d3. Altération du fonctionnement de la plaque motrice et peut occasionner, au décours d'anesthésie, des blocs neuromusculaires prolongés.

d4. Réactions allergiques diverses sont possibles. Des **leucopénies** et des **atteintes hépatiques** ont été rapportées. L'association polymyxine-aminoside, 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, avec une efficacité et, il est vrai, une toxicité moindre pour le dérivé méthane-sulfonate. Le spectre antibactérien est par ailleurs comparable.

Les germes sensibles sont toujours Gram -. Ce sont les entérobactéries : pseudomonas aeruginosa, E coli, enterobacter, klebsiella, salmonella et shigella.

B- PHARMACOCINÉTIQUE

La diffusion dans les tissus est mauvaise. L'élimination est rénale.

L'utilisation systématique abusive de l'association Pénicilline-Colistine augmente le risque d'accidents néphrotoxiques et neurotoxiques de la polymyxine.

C- PRODUITS UTILISÉS

La colistine est commercialisée sous forme de :

- sulfate : Colimycine® en comprimés de à 250 000 U.
- méthane sulfonate : Colimycine® injectable (flacon de 500 000 U).

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 streptomycetes 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. Le thiamphénicol (Thiophénicol®) 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, leptospir. brucella, E.coli, shigella, pasteurella, protéus (certaines souches), bacille diphtérique.
- Actinomycètes.
- Rickettsies : typhus, fièvre boutonneuse, fièvre Queensland, fièvre pourprée des montagnes rocheuses.
- Chlamydiales : psittacose, mycoplasme (pneumonie atypique).

Germes Insensibles : pyocyanique, certains protéus, le bacille de Koch, les champignons, les virus.

Une résistance a été observée avec certaines salmonelles, l'E. coli, les staphylocoques dorés. Cette résistance est de type extrachromosomique. Elle se fait par acétylation de la molécule.

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 lymphe, 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 de chloramphénicol égale aux 3/4 de la concentration plasmatique maternelle.

D. BIOTRANSFORMATION : elle se fait au niveau du foie par glycuronoconjugaison.

Le chloramphénicol exerce un pouvoir inhibiteur enzymatique vis à vis : des analgésiques, des antivitaminés-K, des antidiabétiques oraux, des barbituriques et des antiépileptiques.

e. Élimination : le chloramphénicol est éliminé dans les urines à 80 % sous forme conjuguée inactive.

Le thiamphénicol est éliminé dans les urines, pour plus d'un tiers sous forme active.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

A. ACCIDENTS HÉMATOLOGIQUES :

Pancytopenie 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 à la seule indication valable actuellement, la fièvre typhoïde, et un arrêt de l'emploi des formes locales, notamment les collyres.

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 glycuronoconjugaison hépatique et une mauvaise élimination urinaire du produit non-conjugué : 2 à 9 j après le début du traitement, on observe des vomissements, un refus de téter, une respiration irrégulière, une distension abdominale, un épisode de cyanose suivi d'un état de flaccidité avec couleur grise, diminution de la température et acidose lactique réfractaire.

D. ASSOCIATIONS DANGEREUSES :

- Les antivitamines K sont potentialisés par la destruction de la flore intestinale qui habituellement fournit les Vitamines K, et, par inhibition enzymatique.
- Les hypoglycémiant oraux sont potentialisés par l'inhibition enzymatique.

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	lévofloxacin	péfloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin
Staphylocoque	R	S	S	S	S
Streptocoque	R	S	R	R	R
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	R	S	S	S
Haemophilus	-	S	S	S	S
Neisseria	-	S	S	S	S
Legionella	-	S	S	S	S
Clostridium	R	I	I	I	I
Bactéroïdes	R	R	R	R	R

R : résistant. **S** : sensible. **I** : intermédiaire.

L'acide nalidixique = Négram® a un spectre étroit limité aux bacilles Gram -. Mais la plupart des pseudomonas y sont résistants.

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 lévofloxacin (Tavanic*) 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

La norfloxaciné et la ciprofloxacine ne sont que partiellement résorbées.
La biodisponibilité est excellente pour la p floxaciné 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 norfloxaciné 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 norfloxaciné, 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 norfloxaciné.
- d'insuffisance hépatique pour : la ciprofloxacine et la p floxaciné. (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 norfloxaciné 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 pip dimique et l'acide oxolinique.

Tableau 3 : Posologies moyennes quotidiennes:

DCI	Spécialité	Posologie quotidienne
Acide nalidixique	N�gram [®] . :	1 g x 2
Norfloxaciné	Noroxine [®]	0,4 g x 2
Lévofloxacine	Tavanic [®]	0,5 g � 1 g
P�floxaciné	P�flacine [®]	0,4 g x 2
Acide oxolinique	Urotrate [®]	0,75 g x 2
Ofloxacine	Oflozet [®] .	0,2 g x 2 � 3
Ciprofloxacine	Siflox [®]	0,5 g x 2 � 3

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 péfloxacin.
- 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 bêtalactamases 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 bêtalactamines 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 staphylocoques en association, à cause de leur coefficient chimiothérapeutique faible.

2. LES SYNERGISTINES:

Virginamycine: Staphylomycine®.

Pristinamycine : Pyostacine®.

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 staphylocoques, 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 : Lincocine®

Clindamycine : Dalacine®

A- SPECTRE

Elles ont un spectre étroit : Cocci Gram+ et Cocci 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'érythromycine 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'érythromycine, 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. LA FUCIDINE®

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.

En général bien toléré, il est administré chez l'adulte à la dose de 1,5 à 2 g/j en 3 prises au milieu des repas.

5. LA NOVOBIOCINE : CATHOMYCINE®

Utilisée comme antistaphylococcique, elle est pratiquement abandonnée du fait de sa toxicité et du développement de résistances.

6. FOSFOMYCINE : FOSFOCINE®

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** (CMI : 32 mcg/ml en gélose de Mueller-Hinton).

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.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la posologie est de 100 à 200mg/kg/j en perfusions de 4 heures, soit 3 à 4 perfusions de 4 g/j. 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 : VANCOCINE®

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 Cocci à Gram+ aérobies et anaérobies.

Cette substance est bactéricide (CMI : 0,5 à 1,5 mcg/ml).

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: TARGOCID®

Cette molécule a les mêmes propriétés pharmacologiques que la Vancomycine avec en plus une utilisation possible par voie intramusculaire et une meilleure tolérance.

8. LA RIFAMYCINE : RIFOCINE®.

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. Citer les différents obstacles auxquels se heurte la chimiothérapie antivirale
4. Identifier les effets indésirables et les caractéristiques pharmacocinétiques des antiretroviraux

Connaissances préalables requises

Généralités sur les virus (Agressions Biologiques, Thème VII, PCEM 1)

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**. Contrairement aux infections bactériennes, peu de molécules antivirales spécifiques sont actuellement disponibles. 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.

II- CIBLES DES ANTIVIRAUX ET ANTIRETROVIRAUX :

Le cycle de multiplication intracellulaire des virus se décompose en 6 étapes :

- Attachement du virus sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire
- Pénétration du virus dans la cellule hôte
- Décapsidation et libération du génome viral
- Réplication :
 - * Transcription et synthèse des protéines virales
 - * Synthèse des acides nucléiques viraux
- Assemblage et maturation des nouveaux virus
- Libération des virus néo-formés

Ces six étapes constituent des cibles potentielles pour une inactivation virale efficace. Toutefois, la majorité des antiviraux actuellement prescrits chez l'homme agissent pendant la phase de réplication, au cours de laquelle des **éléments spécifiques viraux** apparaissent.

1-1- ATTACHEMENT, PÉNÉTRATION, DÉCAPSIDATION

La seule molécule actuellement disponible est la **rimantadine** : c'est un antiviral bloquant la pénétration et la décapsidation des virus grippaux (influenza) de type A. Elle modifie le pH au sein des vacuoles d'endocytose contenant le virus en entraînant une acidification du milieu permettant la fusion entre enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

1-2- RÉPLICATION

La plupart des antiviraux disponibles actuellement agissent sur la réplication proprement dite.

La synthèse des acides nucléiques viraux diffère de celle des acides nucléiques cellulaires. Elle utilise en général des enzymes codées par le génome viral. Ces enzymes, présentes uniquement dans les cellules **infectées**, sont des cibles privilégiées pour une action antivirale sélective. Ces enzymes virales sont **spécifiques** à chaque virus :

- les rétrovirus (VIH), par exemple, possèdent une rétrotranscriptase ou **ADN polymérase** ARN dépendante
- et les entérovirus nécessitent une réplicase virale ou **ARN polymérase** ARN dépendante pour se répliquer.

1-3- ASSEMBLAGE, MATURATION ET LIBÉRATION DES NOUVEAUX VIRUS :

Certains antiviraux agissent en inhibant des enzymes virales autres que la polymérase tels que les **antiprotéases** du VIH ou de la **neuraminidase** des virus grippaux.

- **Les Anti-protéases** : la protéase virale est une enzyme synthétisée sous la dépendance du gène pol des VIH; elle est indispensable pour la **maturation** des protéines virales et la production de particules virales infectieuses. Elle peut être inhibée efficacement par des peptides de synthèse mimant la structure du substrat peptidique naturel mais qui ne sont pas hydrolysables; ceci aura pour conséquence la réduction significative de la charge virale sanguine.
- **Les Anti-neuraminidases** : La neuraminidase des virus grippaux favorise la diffusion des virions néoformés en les libérant de la cellule après le bourgeonnement. Le Zanamivir et l'Oseltamivir inhibent l'action de cette enzyme et ont ainsi une action **préventive** et **curative** sur l'infection grippale **quel que soit le type** de virus.

ÉTAPE	CIBLE	MOLÉCULE(S) UTILISÉE(S)	
Fixation/Décapsidation	Récepteurs cellulaires	Analogues de récepteurs viraux	
Transcription du génome viral	Transcriptase virale	Inhibiteurs de la transcriptase oligonucléotides antisens	*
Régulation de la transcription	Protéines de régulation	Inhibiteurs de la protéine Tat (VIH)	*
Montage des ARN transcrits	cibles variées	Ribavirine	*
Traduction des ARNm	ARN-m	Interférons oligonucléotides antisens	*
Réplication de l'ADN	ADN polymérase virale	Acyclovir (Zovirax®)	*
Réplication de l'ARN	ARN-polymérase virale	Inhibiteurs de la ARN-polymérase	
Transcription réverse	Transcriptase réverse (RT)	Zidovudine (Rétrovir®)	*
Fragmentation des polyprotéines	Protéase virale	Inhibiteurs des protéases	
Assemblage des virions	Protéines de matrice	Inhibiteurs des protéases	*

* molécules disponibles ou en cours d'expérimentation

III- CLASSEMENT DES ANTIVIRAUX EN FONCTION DE LEUR MÉCANISME D'ACTION

1-INHIBITEURS DE L'ADN POLYMÉRASE VIRALE

Ils constituent à l'heure actuelle la famille d'agents antiviraux **la plus importante**.

L'ADN polymérase assure la synthèse de l'ADN à partir d'une matrice d'ADN (ou d'ARN pour les rétrovirus).

Ces molécules sont des **analogues de structure des nucléosides** qui se distinguent des substrats naturels par des modifications chimiques de leur sucre ou de leur base purique ou pyrimidique.

Tous les nucléosides artificiels sont des **promédicaments**; Inactifs, ils doivent être obligatoirement **triphosphorylés** avant d'exercer leur activité antivirale. Ces phosphorylations sont réalisées dans les cellules, en trois étapes successives, par des enzymes appelées kinases.

1-a ANALOGUES DE NUCLEOSIDES ACTIFS SUR LES VIRUS A ADN

Ces molécules ont une faible affinité pour les ADN polymérases cellulaires et une forte affinité pour les ADN polymérases virales : ce qui explique leur sélectivité. La **sélectivité** des nucléosides a le plus souvent comme conséquence un spectre d'activité assez étroit. Chaque molécule n'est active que sur un virus ou un groupe de virus apparentés.

La sélectivité n'est d'ailleurs pas absolue et la toxicité vis-à-vis des cellules s'exprime par des effets indésirables très fréquents lors des chimiothérapies antivirales.

- **Aciclovir** (Zovirax®) : actif sur certains Herpesvirus : HSV 1 et 2 et le VVZ
- **Valaciclovir** (Zelitrex®) : ester de la L-valine et de l'aciclovir rapidement et entièrement métabolisé en aciclovir. Il est utilisé dans le traitement du zona.
- **Gancyclovir** (Cymévan®) : il est de structure proche de l'aciclovir. Il est actif sur la plupart des Herpesvirus. Il est 100 fois plus actif que l'aciclovir sur le virus cytomégalique (CMV). Il est également beaucoup plus toxique (toxicité médullaire : neutropénie et thrombopénie). Il n'est utilisé que dans le traitement des infections sévères chez les immunodéprimés
- **Famcyclovir** (Oravir®) : utilisé dans le traitement des infections à virus varicelle-zona (VVZ)
- **Acide phosphonoformique** (Foscarnet®) : Produit toxique (fixation osseuse, toxicité rénale). On l'utilise dans le traitement des infections par CMV ou virus herpétique devenus résistants à l'aciclovir chez les patients immunodéficients.

1-b ANALOGUES DE NUCLEOSIDES ACTIFS SUR LES VIRUS A ARN :

se sont des antirétroviraux utilisés dans le traitement des infections à HIV (virus d'immunodéficience humaine).

Quatre produits sont actuellement utilisés

- Zidovudine (Retrovir®)
- Didanosine (Videx®)
- Zalcitabine (Hivid®)
- Stavudine (Zerit®)

Ces molécules sont phosphorylées dans les cellules infectées et dans les cellules saines par des kinases cellulaires. L'analogue triphosphaté est utilisé comme un substrat par la transcriptase inverse qui est bloquée. L'analogue est environ 100 fois plus inhibiteur vis-à-vis de la **transcriptase inverse** qu vis-à-vis de l'ADN polymérase cellulaire.

Les effets indésirables sont variés :

Rétrovir® : présente une toxicité hématologique : anémies et neutropénies plus fréquentes avec des posologies élevées ou chez les patients à un stade évolué de la maladie.

Videx® et Hivid® : ne présentent pas de toxicité hématologique, mais peuvent provoquer des neuropathies périphériques douloureuses et des pancréatites.

Certains antiviraux appartenant à cette famille peuvent également être efficaces sur des virus à ADN nécessitant pour leur réplication le passage par une étape de rétrotranscription comme le cas du virus de l'hépatite B et la lamivudine.

1-c LA RIBAVIRINE

La structure de cette molécule est à première vue celle d'un analogue de nucléoside avec un noyau pyrimidique ouvert. Elle ressemble en fait à la guanosine.

Le spectre théorique d'activité de la molécule est étendu :

- virus à ADN : adénovirus, herpèsvirus
- et surtout virus à ARN : virus de l'hépatite C, virus influenza A et B, virus respiratoire syncytial (VRS), arenavirus, bunyavirus, reovirus et VIH.

La molécule est toxique : elle provoque des anémies et des embryopathies (dangers au cours de la grossesse). Actuellement la ribavirine est utilisée pour le traitement de l'hépatite chronique C en association avec l'interféron ; elle peut être également utilisée sous forme d'aérosols dans le traitement des infections sévères à VRS chez le jeune enfant.

2- INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH, mais différemment des analogues nucléosidiques. Ils bloquent la transcriptase en se fixant sur le site actif de cette enzyme et l'empêchent de fonctionner.

Molécules actuellement disponibles :

- Efavirenz (Sustiva®)
- Névirapine (Viramune®)
- Delavirdine (Rescriptor®)

3- INHIBITEURS DE PROTÉASE (IP) :

Se sont des antirétroviraux. Les IP interfèrent avec la dernière phase de la réplication virale. Ils bloquent l'enzyme protéase de façon à empêcher l'assemblage correct des virus nouvellement formés. Les virus créés sont donc, par conséquent, incapables d'infecter d'autres cellules.

Quatre inhibiteurs de la protéase sont actuellement utilisés dans le traitement du VIH :

- l'indinavir (Crixivan®)
- le saquinavir (Invirase®)
- le ritonavir (Norvir®)
- le nelfinavir (viracept®)

IV- PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIRETROVIRAUX

Les (médicaments) antirétroviraux sont des médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus. La difficulté rencontrée dans l'élaboration de ces composés est du même type que celle rencontrée pour les molécules anticancéreuses : la spécificité. En effet, les rétrovirus ne possèdent que très peu de molécules qui leur soient propres. Ils parasitent la machinerie cellulaire et la détournent. Bloquer la machinerie de transcription des cellules saines pour bloquer celle du rétrovirus revient à tuer ces cellules saines. C'est la raison pour laquelle les molécules antirétrovirales sont dirigées contre les enzymes ou autres molécules spécifiques du virus, comme la transcriptase inverse (Inhibiteurs de la transcriptase inverse), les protéases (Inhibiteurs des protéases) procédant à la création des nouveaux virions ou pour les médicaments les plus récents, les mécanismes de fusion virale avec la cellule saine (Inhibiteurs de Fusion) ou ceux réalisant la liaison préalable avec cette dernière (Inhibiteurs d'entrée).

Classiquement, les médicaments antirétroviraux sont regroupés en 3 classes pharmacologiques :

1- INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (IN)

Analogues de nucléosides actifs sur les virus à ARN. Seuls les dérivés triphosphorylés par la cellule sont actifs. Leur biodisponibilité est en général bonne. Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangées, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuroconjugués.

2- INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INN)

Les deux médicaments qui ont une AMM, la névirapine et l'éfavirenz, ont pour principale caractéristique pharmacocinétique d'avoir une demi-vie d'élimination prolongée (> à 40 h), ils sont éliminés par les cytochromes hépatiques. Ils ont des propriétés inductrices enzymatiques (l'induction enzymatique est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments)).

3- INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH (IP) DONT LA DEMI-VIE EST COURTE (2-9 h).

L'élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes **P-4503A** (CYP3A), pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices. Le nelfinavir et le ritonavir sont par ailleurs inducteurs enzymatiques.

Les caractéristiques pharmacologiques des antirétroviraux font que des interactions pharmacodynamiques (effet des médicaments sur un organe cible) ou pharmacocinétiques (effet de l'organisme sur les concentrations du médicament) sont susceptibles de survenir lorsqu'ils sont associés entre eux.

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INN et les IP, métabolisés par les cytochromes P450, en particulier l'isoforme 3A4 (CYP3A4). Du fait de l'affinité importante des IP pour ce CYP, ils ont des propriétés inhibitrices importantes.

Le nelfinavir est également métabolisé par le CYP2C19, qui lui confère un profil d'interactions différent des autres IP.

Enfin la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir et le nelfinavir sont également inducteurs enzymatiques du CYP, rendant très complexe la prévention des interactions médicamenteuses chez des malades polytraités.

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés, sont résumés ci-dessous.

Un certain nombre de situations physiopathologiques particulières entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques des antirétroviraux :

- Âge (nouveau-né, enfant) et grossesse
- Insuffisance rénale et hémodialyse :
- Insuffisance hépatique

V- LIMITES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE

1- LA RÉSISTANCE :

L'émergence de souches virales résistantes chez un patient infecté et traité par un antiviral spécifique est un événement dont la survenue est liée à l'antiviral lui-même, les virus responsables de l'infection et du patient infecté.

- Tous les antiviraux, exerçant une action sélective et ciblée sur l'une des composantes virales, s'associent à l'émergence de virus résistants. L'expression de cette résistance est modulée par les doses de l'antiviral et les traitements prolongés ou répétés.
- Les virus possèdent deux propriétés leur permettant d'échapper à l'action inhibitrice d'un antiviral : leur capacité de se multiplier à haut titre dans la cellule générant une charge virale importante et l'hétérogénéité des populations virales chez un sujet infecté secondaire à l'activité peu fidèle de l'enzyme virale responsable de l'accumulation rapide des mutations génétiques. L'association de ces deux éléments favorise la production de mutants résistants.
- L'état immunitaire des patients module l'émergence des populations virales spontanément résistantes.

Trois mécanismes moléculaires sont responsables de la résistance dans le cas des antiviraux inhibant l'étape de réplication virale :

- L'absence d'activité de la kinase virale
- La non-reconnaissance de l'antiviral par la kinase virale
- La modification de la polymérase virale qui va échapper ainsi à l'action de l'antiviral

2- LA CYTOTOXICITÉ :

Elle est secondaire à la perturbation du métabolisme cellulaire normal. Toute thérapeutique anti-infectieuse a en effet pour objectif de supprimer l'agent infectieux sans léser la cellule. Or, la plupart des virus utilisent des voies métaboliques de la cellule-hôte pour la réplication de leur génome. De nombreuses molécules capables de bloquer leur réplication sont donc aussi des toxiques cellulaires.

3- LA LATENCE :

Tous les antiviraux, actuellement prescrits sont des virostatiques. Ils stoppent la production virale en bloquant l'une des étapes du cycle de multiplication intracellulaire des virus. Leur utilisation est ainsi limitée à la phase aiguë de l'infection. Toutefois, certains virus comme les herpèsvirus sont capables de se maintenir en latence dans les cellules de façon quiescente. Cette latence virale échappe à l'action des antiviraux.

VI- ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ INHIBITRICE D'UN ANTIVIRAL

Elle peut se faire de deux façons :

1- IN VITRO : L'activité antivirale d'une molécule est exprimée par sa concentration inactivant la croissance virale selon un pourcentage donné : CI50 (concentration inhibitrice 50 %) et CI90 (concentration inhibitrice 90 %). En pratique, des cellules permissives sont infectées par un inoculum viral fixe et sont traitées par des concentrations croissantes de l'antiviral. La CI50 ou la CI90 est mesurée par la technique de réduction du nombre de plages de lyse selon une représentation graphique.

2- IN VIVO : L'efficacité antivirale est jugée sur l'amplitude de la réduction de la charge virale plasmatique par comparaison avec le titre infectieux initial. Plusieurs techniques sont actuellement disponibles pour la quantification des charges virales (PCR compétitive, PCR en temps réel...).

CONCLUSION :

Actuellement, la chimiothérapie antivirale connaît un grand essor avec le développement d'autres molécules en cours d'essai ayant le même mécanisme d'action que celles déjà citées, mais prenant en considération une meilleure connaissance de la structure moléculaire des gènes viraux. De même, afin de diminuer la fréquence des résistances antivirales, le traitement antiviral se base de plus en plus sur l'association de plusieurs antiviraux ayant des mécanismes d'action différents.

LES ANTI-PARASITAIRES

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.

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'alopécies 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 (cytolyse 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 microfilaire importante avant traitement.

1.3. AUTRES ANTI-HELMINTHIQUES

a. Pyrantel (Helmintox®)

Il est utilisé dans le traitement de l'Oxyurose, de l'Ascariidose, et de l'Ankylostomiase.

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 désoxyribo-nucléique (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'antimoniote 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 cutané-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 : pyréthrianoïde 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'excrétion : 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 plasmodiales.

- 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 gamétocytes 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 hémoglobulinurique 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. 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.

2.6.5. Artéméter-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'artéméter (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.

2.6.6. 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).

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 en expliquant le mécanisme.

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®	IV, Orale	
		Abelcet®	IV	
		Ambisome®	IV	
		Amphocil®	IV	
		Mycostatine®	Locale	
Analogues nucléosidiques	5-fluorocytosine	Ancotil®	IV, Orale	
Azolés	Imidazolés	Daktarin®	Locale	
		Kétoderm®	Locale	
	Triazolés	- Itraconazole	Sporanox®	Orale
		- Fluconazole	Triflucan®	IV,Orale
		- Voriconazole	V-Fend®	IV,Orale
		- Posaconazole	Noxafil®	Orale
		Echinocandines	Caspofungine	Cancidas®
Anidulafungine	Ecalta®			
Micafungine	Mycamine®			
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** (Amphocil®) 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	Amphocil® ABCD	Ambisome® LAmB
Frissons	55	15-20	50-70	18
Fièvre	40	10-20	10-20	7
Créatinine ↑	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 *Candida* 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 pancytopenie.
- 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 *Candida* et l'*Aspergillus*. Les triazolés ont un spectre étendu : *Candida*, *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 hypoglycémisants, antivitamin 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, chromatopie...) 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 : microsporium, 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 oestroprogestatifs.

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.