

Fièvre

# Problème de fièvre : abord initial

- Faire la différence fièvre – hyperthermie
- Voir mode d'installation : aiguë ou persistante
- Voir l'évolution: analyse de la courbe thermique (de valeur assez limitée)
- Apprécier les conséquences cliniques de la fièvre et notamment la tolérance du patient
- Identifier un éventuel contexte particulier

# Hyperthermie

# Fièvre versus hyperthermie

## FIEVRE

- Induite par le déplacement vers des niveaux supérieurs des températures de référence vers le chaud et le froid
- Causée par des cytokines circulantes
- **Cliniquement indifférenciable de l'hyperthermie**

## HYPERTHERMIE

Survient lorsque la thermorégulation est défaillante:

- défaut de thermolyse
- excès de production de chaleur
- anomalie du thermostat

# Principales causes d'hyperthermie sévère

TABLEAU 1

## Principales causes d'hyperthermie

### Par production excessive de chaleur

- hyperthermie d'effort
- coup de chaleur d'effort
- hyperthermie maligne (suite à une anesthésie, des neuroleptiques)
- *delirium tremens*, état de mal épileptique, tétanos généralisé
- hyperthermie hormonale (crise thyrotoxisique, phéochromocytome...)
- déshydratation
- intoxication aux salicylés
- traitement anticholinergique
- stupéfiants : cocaïne, amphétamine

### Par évacuation insuffisante de chaleur

- coup de chaleur
- vêtements trop chauds, trop couvrants
- dysfonction dysautonomique
- syndrome malin des neuroleptiques

### Par dysfonction hypothalamique

- syndrome malin des neuroleptiques
- accident vasculaire cérébral
- encéphalite
- sarcoïdose et granulomatose
- traumatisme

## △△ : remarque fondamentale

Toute maladie systémique avec un tableau clinique similaire de fièvre et manifestations de dysfonctionnement cérébral ne doit être envisagé qu'après un coup de chaleur ait été exclue, car un retard dans le traitement du coup de chaleur augmente considérablement la morbidité et la mortalité.

# Coup de chaleur

- classique : en dehors de tout exercice, lors d'un séjour prolongé dans un espace confiné exposé à la chaleur
  - facteurs favorisants : déshydratation, transpiration insuffisante, consommation d'alcool, prise de médicaments (diurétiques, antihistaminiques, psychotropes,  $\beta$ -bloquants), comorbidités (maladie cardiovasculaire, troubles neurologiques ou psychiatriques, obésité, sujet âgé ...)
- à l'effort intense

# Tableau clinique du coup de chaleur

- Sensation intense de soif
- Température atteignant 39 °C ou 40 °C voire plus
- Peau chaude et sèche
- Asthénie, pseudo-vertiges, étourdissements
- Hallucinations, somnolence voire baisse du niveau de conscience ou convulsions



# Hyperthermie d'effort

Prodromes:

- Myalgies, crampes, asthénie, soif intense, troubles du comportement, état pseudo-ébrieux, nausées, vomissements et hyperthermie
- Dans une atmosphère chaude et humide.

# Phase d'état

- signes neurologiques : obnubilation, syndrome cérébelleux, syndrome méningé, coma pouvant être accompagné de convulsions
- signes musculo-cutanés : contractures diffuses, muscles œdématisés, anhidrose avec peau brûlante, pli cutané (traduisant la déshydratation)
- signes cardiovasculaires : état de choc hypovolémique avec tachycardie, hypotension artérielle et polypnée.
- hyperthermie  $> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

- Biologie : hémococoncentration, insuffisance rénale, acidose métabolique, rhabdomyolyse, anomalies ioniques, CIVD, perturbation des tests hépatiques.
- Évolution : se fait vers un **syndrome de défaillance multiviscérale**.

**Table 1. Epidemiologic and Clinical Features of Classic and Exertional Heatstroke.**

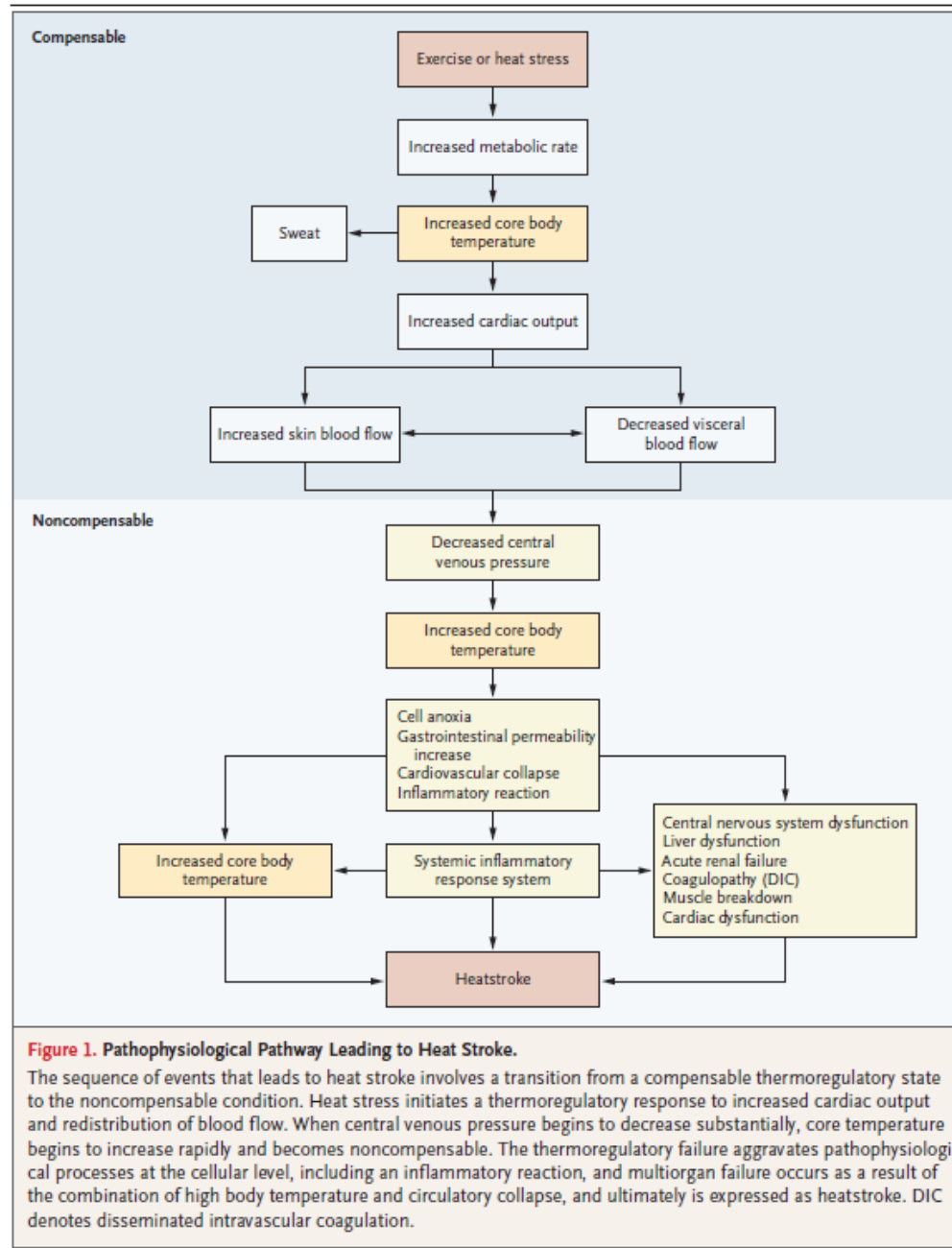
Feature*	Classic Heatstroke	Exertional Heatstroke
Age group	Prepubertal, elderly	Postpubertal and active
Occurrence	Epidemic (heat waves)	Sporadic (any time of year)
Concurrent activity	Sedentary	Strenuous
Health status	Chronically ill	Generally healthy
Medications	Often being used (prescribed medications)	Usually none being used (sometimes ergogenic aids, illicit drugs)
Mechanism	Absorption of environmental heat and poor heat dissipation	Excessive heat production, which overwhelms heat-loss mechanisms
Sweating	May be absent (dry skin)	Usually present (wet skin)
CNS dysfunction	Common	Common
Acid–base disturbance	Respiratory alkalosis	Metabolic acidosis
Rhabdomyolysis	Unusual	Frequent
Liver dysfunction	Mild	Marked to severe
Renal failure	Uncommon (<5%)	Common (25–30%)
DIC	Mild	Marked to severe
ARDS	Common	Common
Creatine kinase	Mildly elevated	Markedly elevated
Calcium	Normal	Low (hypocalcemia)
Potassium	Normal	Usually high (hyperkalemia)

\* ARDS denotes acute respiratory distress syndrome, CNS central nervous system, and DIC disseminated intravascular coagulation.

**Table 2. Risk Factors Underlying Heatstroke.\***

Heatstroke Type and Risk Factor	Explanation
<b>Classic</b>	
Weather	Heat waves, with successive hot days and nights
Physiological factors	Cardiovascular insufficiency impeding normal cardiovascular adjustments to heat stress: inability to maintain acceptable stroke volume in the heat, inadequate peripheral vasodilatation due to structural changes and compromised nitric oxide-mediated vasodilatory mechanism, reduced capillary density and quality of cutaneous microcirculation, decreased sweat rate and sweat-gland output in response to heat stress
Social factors	Social isolation, unventilated and non-air-conditioned living space, inability to care for oneself, confinement to bed
Underlying illness	Exacerbation of mental, cardiovascular, cerebrovascular, and pulmonary illnesses and multiple sclerosis by exposure to heat stress
Medications	Beta-blockers, diuretics, calcium-channel blockers, laxatives, anticholinergic drugs, salicylates, thyroid agonists, benzotropine, trifluoperazine, butyrophenones, $\alpha$ -agonists, monoamine oxidase inhibitors, sympathomimetic medications, tricyclic antidepressants, SSRIs
<b>Exertional</b>	
Social factors	Overmotivation, peer and coach pressure
Functional factors	Low physical fitness (physical effort unsuited to physical fitness; “killer workouts”), lack of acclimatization (habituation) to heat, low work efficiency, overweight (reduced ratio of skin area to mass and greater heat-storage capacity in fat layers), protective clothing (reduced sweating efficiency)
Acquired factors	Viral or bacterial infection (even if subclinical), dehydration, sleep deprivation, sweat-gland dysfunction (e.g., deep burns, scarred skin on >40% of total body-surface area)
Congenital factors	Chronic idiopathic or familial anhidrosis, ectodermal dysplasia
Drug abuse	Amphetamines and amphetamine-like agents (e.g., ephedra), MDMA, cocaine, PCP and LSD, synthetic stimulants of the cathinone class (e.g., $\alpha$ -PHP), alcohol

\* LSD denotes lysergic acid diethylamide, MDMA 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy), PCP phencyclidine,  $\alpha$ -PHP  $\alpha$ -pyrrolidino-hexanophenone, and SSRI selective serotonin-reuptake inhibitor.



**Table 3. Guidelines for the Treatment of Heatstroke.\***

<b>Treatment</b>	<b>Comments</b>
<b>Treatment on site</b>	
CPR	Perform according to ACLS protocol; administer oxygen at 4 liters/min to increase oxygen saturation to >90%
Core body temperature	Monitor rectal temperature and perform cooling in cases of hyperthermia; for exertional heatstroke, cold-water immersion; for classic heatstroke, conductive or evaporative cooling
Fluids	Administer isotonic saline IV (1–2 liters/hr); dehydration is not a major issue
Seizure medication	Administer benzodiazepines IV (5 mg) until seizures cease (not more than 20 mg)
Evacuation	For classic heatstroke, transport immediately to ED; for exertional heatstroke, transport to ED after cooling to body temperature <39.0°C
<b>Treatment in the ED</b>	
Core body temperature	Monitor rectal or intravesical temperature and perform cooling until core temperature <38.0°C; use either a cooling suit or cold fluids (4°C, 1000 ml/30 min) infused through central catheter; antipyretics are toxic and should be avoided; dantrolene has not been proved to be effective
Seizure medication	Administer benzodiazepines IV (5 mg, repeated) or phenytoin IV (loading dose, 15–20 mg/kg in 15 min) until seizures cease
Laboratory testing	Perform CBC, urinalysis, blood cultures, kidney-function and liver-function tests (ALT, AST, ammonia, INR); test for glucose, electrolytes, arterial blood gases and acid–base balance, clotting function, CK, LDH, myoglobin, CRP

**Table 3. (Continued.)**

Treatment	Comments
Monitoring of circulation	For circulatory failure, administer fluids (30 ml/kg), monitor CVP or perform invasive hemodynamic monitoring, maintain mean arterial pressure at >65 mm Hg (or >75 mm Hg if patient is elderly or has hypertension), all with a goal of normal lactate level and urine output >50 ml/kg/hr; vasopressors should be considered if fluid therapy fails
<b>Treatment in the ICU</b>	
General	<p>Perform CPR according to ACLS protocol; ECMO may be used as needed</p> <p>Monitor rectal, intravesical, or blood temperature; continue cooling to maintain core temperature at &lt;38.0°C by infusing cold fluids (4°C, 1000 ml/30 min) through central catheter or use extracorporeal blood cooling for resistant hyperthermia; antipyretics are toxic and should be avoided; dantrolene has not been proved to be effective</p> <p>Perform laboratory tests: CBC, glucose, arterial blood gases and acid–base balance, clotting function, CK, LDH, liver function (ALT, AST, ammonia, INR), myoglobin, kidney function, urinalysis, CRP, blood cultures; repeat every 12 hr during the first 48 hr, then every 24 hr</p>
Heart failure	Perform CPR according to ACLS protocol; perform invasive hemodynamic monitoring and echocardiography; for mild multiorgan failure, administer dobutamine IV (1 µg/kg/min, then 2–20 µg/kg/min as needed) or milrinone IV (loading dose, 50 µg/kg in 10 min, then 0.2–0.75 µg/kg/min) or adrenaline IV (1 µg/min); for severe multiorgan failure, ECMO may be used as needed
Acute kidney injury	Administer crystalloid solution to maintain urine output >50 ml/kg/hr; administer furosemide IV (10–20 mg in patients without previous exposure to diuretics; follow-up dose depends on urine output); provide hemodialysis or CVVH in cases of volume overload, severe acidosis, hyperkalemia, or uremia; adjust fluid infusion rate according to blood pressure and urine output; monitor electrolytes and correct as needed
Encephalopathy and brain edema	For a score of <8 on the GCS, † intubate and ventilate; for mild hyperventilation (Pco <sub>2</sub> , 34–36 mm Hg) administer hypertonic saline 3% IV (starting dose, 100 ml/30 min, then according to patient's total body water to reach sodium level increase of 12 mmol/day) or mannitol 20% IV (0.25–2 g/kg in 30 min); keep head at 45-degree angle, administer tranquilizers; patients with hyperammonemia require hemofiltration or MARS therapy; condition improves with cooling; consider monitoring ICP
Rhabdomyolysis	Administer IV fluid infusion, 1–2 liters/hr (aggressive fluid treatment in the first hour), then 300 ml/hr; furosemide IV (10–20 mg in patients without previous diuretic treatment; follow-up dose depends on urine output) in case of fluid overload; sodium bicarbonate, 30 mmol/hr (to achieve urine pH >6.5); myoglobinuria is expected; hypercalcemia and metabolic alkalosis (pH >7.5) should be avoided
DIC and other coagulation abnormalities	For bleeding and thrombosis, administer fresh-frozen plasma (bolus dose, 10–15 ml/kg, then 200–400 ml according to coagulation indexes); administer cryoprecipitate (5–10 U each time) for fibrinogen level of <180 mg/dl; administer platelet concentrates (infusion of one therapeutic dose) if platelet count <20 per mm <sup>3</sup> or if there is bleeding and platelet count <50 per mm <sup>3</sup> ; in patients with hepatic failure, consider PCC to achieve a target INR ≤1.5; inject PCC dose according to INR and patient's weight; avoid heparin; beware of hypothermia and metabolic acidosis
ARDS	Perform intubation and mechanical ventilation; avoid fluid overload
Liver failure	Monitor liver function and mental status for at least 4 days; provide supportive treatment: hemodynamic stability, N-acetylcysteine IV (bolus dose, 150 mg/kg in 200 ml of 5% glucose solution for 20 min, then 50 mg/kg in 500 ml of 5% glucose solution for 4 hr, then 100 mg/kg in 1000 ml of 5% glucose solution for 16 hr); administer hypertonic saline 3% IV or mannitol IV (0.25–2 g/kg in 30 min in 20% solution), hemofiltration, laxatives (e.g., oral lactulose, 30 ml every 2 hr until diarrhea occurs), oral rifaximin (400 mg 3 times a day) in case of fulminant liver failure; liver transplantation rarely needed, and there is no evidence that it is effective
ECG changes	Monitor continuously for possible arrhythmias; ECG changes are nonspecific
SIRS	Treat the same as sepsis; consider antibiotics



# Hyperthermie maligne

- au cours d'une anesthésie générale (succinylcholine, halothane)
- parfois jusqu'à 10h après l'induction
- lié à une anomalie héréditaire au niveau des muscles striés
- Traitement: dandrolène

**Tableau I.** Signes cliniques de la crise d'hyperthermie maligne.

<i>Signes précoces</i>	<i>Signes tardifs</i>
Spasme des masséters	Contracture généralisée
Tachycardie inexplicquée	Hyperthermie (> 40 °C)
Tachypnée	Acidose mixte
Augmentation PETCO <sub>2</sub>	Élévation majeure PETCO <sub>2</sub>
Rigidité localisée	Troubles du rythme

**Tableau II.** Signes biologiques de la crise d'hyperthermie maligne.

---

*Signes précoces*

Hypercapnie

Acidose respiratoire

Hyperkaliémie

↘ SvO<sub>2</sub>

---

*Signes tardifs*

Myoglobulinémie, myoglobulinurie

Hyperlactatémie, acidose mixte

↗ CPK

CIVD

---

SvO<sub>2</sub> : saturation veineuse en oxygène ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

# Syndrome malin des neuroleptiques

- réaction idiosyncrasique à des agents psychotropes
- principaux agents en cause : halopéridol, tiapride, rispéridone, métoclopramide
- tableau neurologique important : rigidité musculaire (tuyau de plomb), tremblements, dystonies, dyskinésies, troubles mentaux, instabilité végétative (tachycardie, tachypnée, arythmies cardiaques, HTA, hypotension, sudations...)

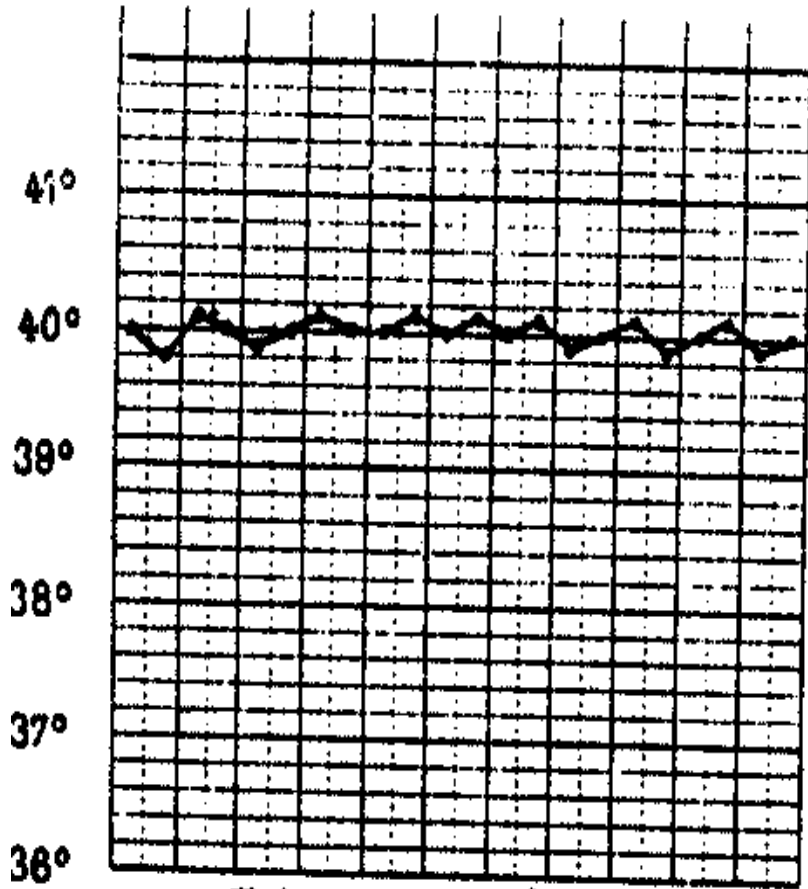
# Fièvre

# Mode d'installation

- fièvre aiguë :  $< 5$  jours
- fièvre persistante :  $> 20$  jours

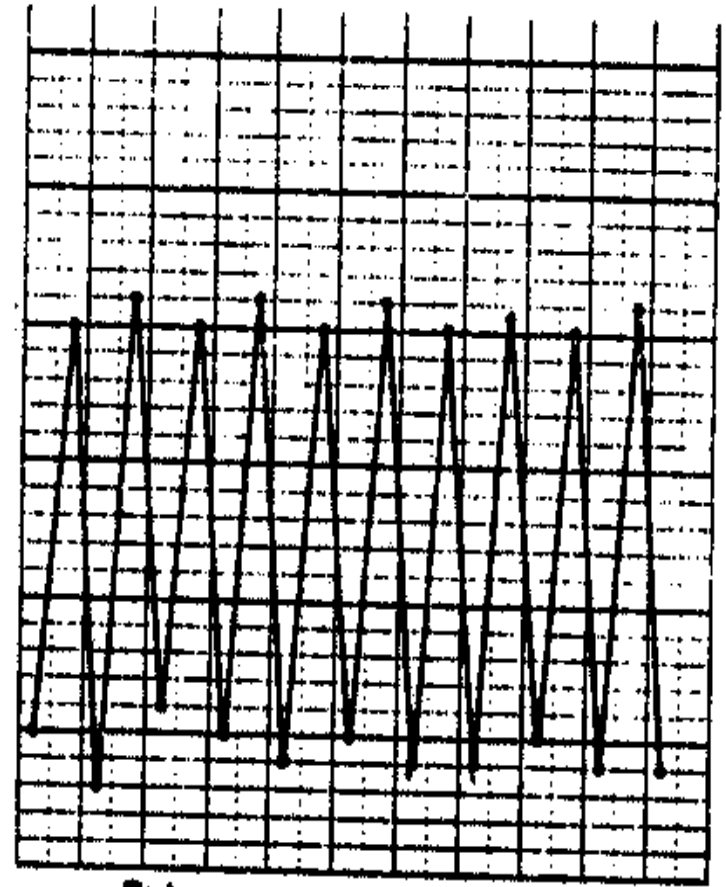
# Evolution de la fièvre : analyse de la courbe thermique

- En plateau ou continu
- Ondulante
  - fièvre de Pal Ebstein
- Intermittente (pseudopalustre)
- Rémittente
- Oscillante
- Hectique
- Fébricules (« états subfébriles »)



Fièvre en plateau

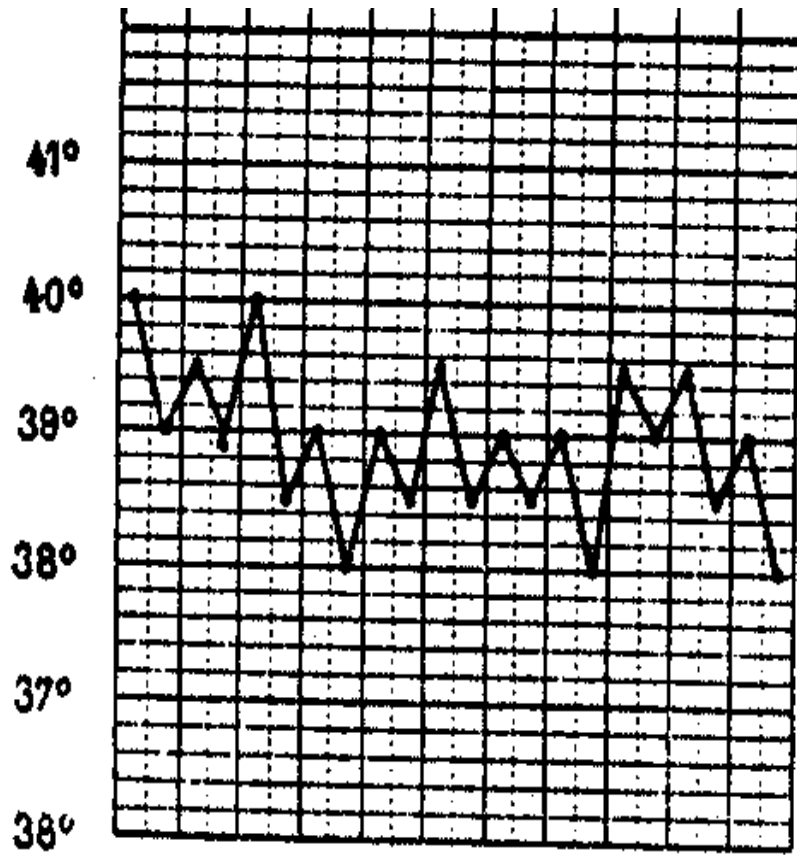
Fièvre typhoïde



Fièvre oscillante

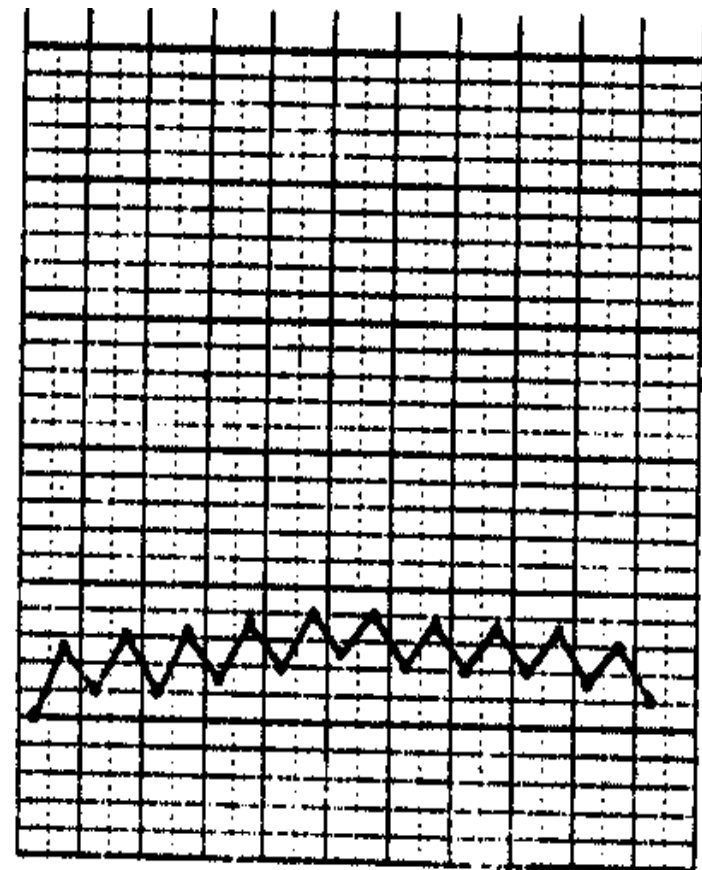
Septicémies





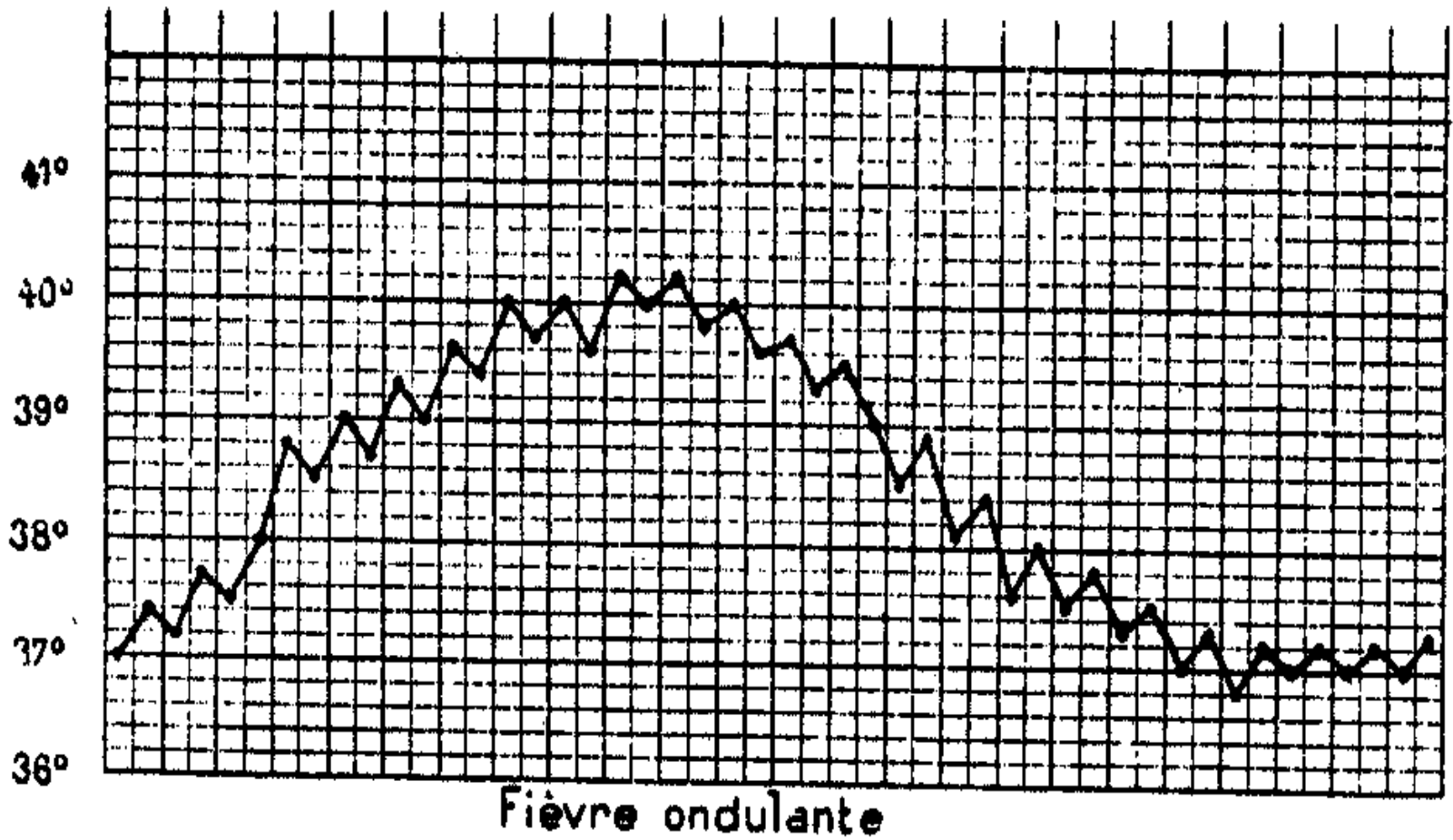
Fièvre rémittente

Infections localisées

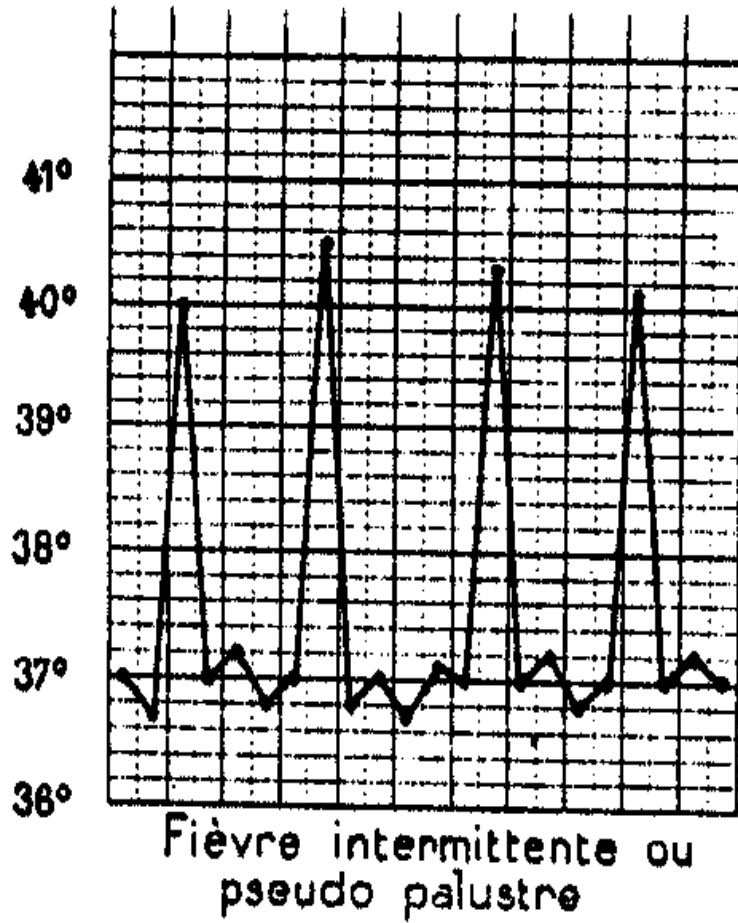


Fébricule

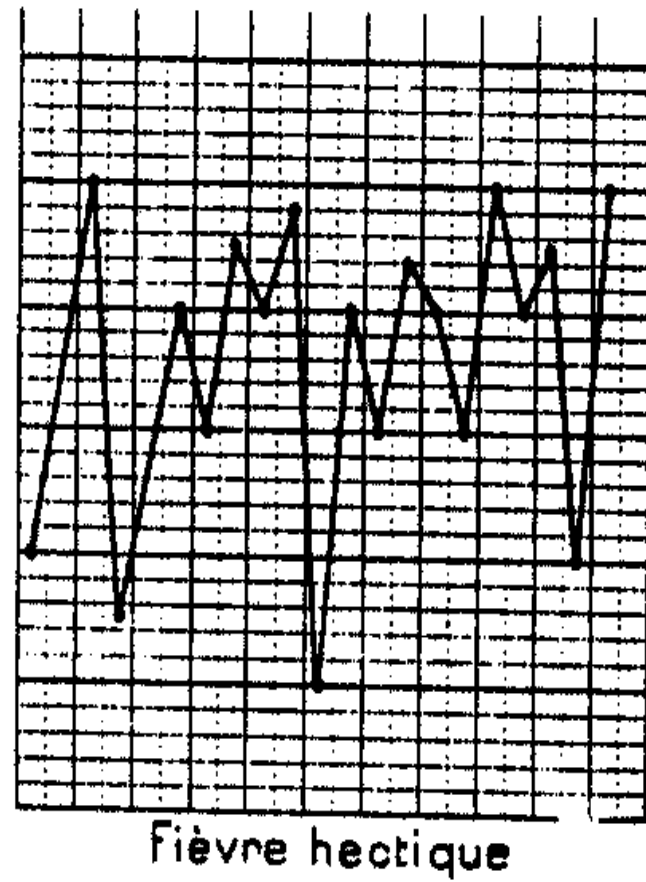
Tuberculose, TVP



Brucellose, lymphome de Hodgkin  
(fièvre de Pal Ebstein)

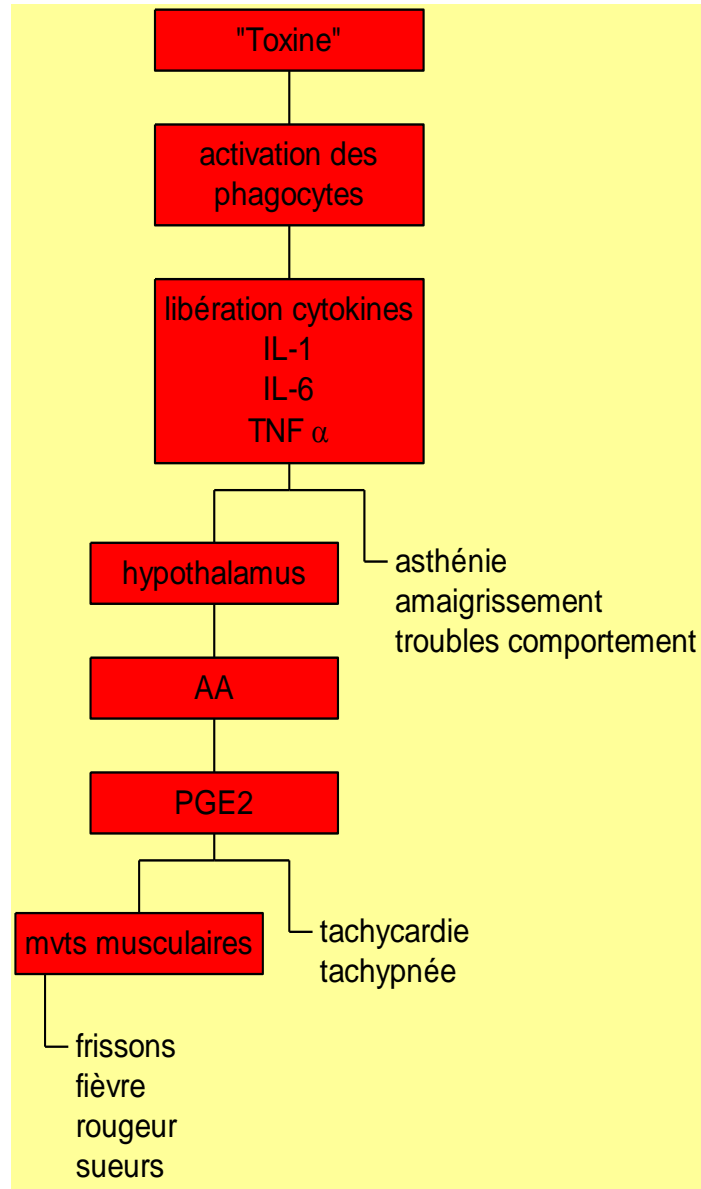


Malaria



Abcès profonds

# Conséquences cliniques



# Contextes particuliers

- Fièvre aiguë chez l'opéré récent
- Fièvre prolongée nosocomiale
- Neutropénie fébrile
- Immunocompromis
- Fièvre aux soins intensifs
- Fièvre sous ventilation mécanique
- Fièvre au retour des Tropiques

# Fièvre aiguë

# Température normale

Sujette à des variations individuelles  
physiologiques: 35,8-37,1 °C

et

- variation nycthémérale
- variation au cours du cycle menstruel
- variations liées à l'émotion, à l'exercice, à la digestion, à la T° ambiante

# Évaluer les signes de mauvaise tolérance

- déshydratation
- hypotension, choc
- pouls trop rapide ou trop lent
- hyperventilation
- cyanose, marbrures, purpura
- troubles de la conscience
- chute de la diurèse
- niveau de fièvre: « maligne » si  $> 42^{\circ}\text{C}$
- se méfier de l'immunodéprimé



# Fièvre aiguë à pouls

Normalement  $+ 1^{\circ}\text{C} = + 8 \text{ à } 12 \text{ batt/min}$

## Trop rapide:

- sepsis sévère
- choc toxi-infectieux
- maladie thrombo-embolique

## Trop lent:

- fièvre factice
- HTIC
- fièvre typhoïde
- pneumopathies atypiques
- hépatite virale
- oreillons

# Orientation diagnostique

## Isolée : rare

- médicaments
- malaria
- hépatite
- abcès hépatique
- endocardite
- ...

## Associée à une symptomatologie focale:

- pyélonéphrite, prostatite
- angine
- otite
- méningite
- pneumonie lobaire
- ...

## Principales causes de fièvre aiguë de cause infectieuse

Infections bactériennes	Infections virales	Infections parasitaires	Infections fongiques
<p><b>Septicémie</b> avec ou sans foyer  <b>Foyer localisé</b> avec ou sans bactériémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ORL</li> <li>■ respiratoire : pneumopathies (pneumocoque, germes intracellulaires, anaérobies)</li> <li>■ neuroméningé : méningocoque, pneumocoque, <i>Hæmophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>)</li> <li>■ génito-urinaire : salpingite, endométrite, pyélonéphrite, prostatite</li> <li>■ digestif : diarrhée (salmonelle, shigelle, <i>E.coli</i>, <i>Campylobacter</i>)</li> <li>■ hépato-biliaire : cholécystite, angiocholite (BGN, anaérobie)</li> <li>■ peau et tissus mous : dermohypodermite, fasciite nécrosante</li> <li>■ ostéoarticulaire : arthrite, ostéite</li> <li>■ cardiovasculaire : endocardite</li> <li>■ sur prothèse</li> </ul>	<p><b>Virus respiratoires</b> : <i>Myxovirus influenzae</i> ou <i>parainfluenzae</i>, VRS, coronavirus (SARS)...</p> <p><b>Virus intestinaux</b> : norovirus, calicivirus, West-Nile...</p> <p><b>Hépatites virales</b></p> <p><b>Arbovirus</b> : dengue, fièvre jaune, Chikungunya, West-Nile...</p> <p><b>Autres</b> : adénovirus, HSV, VZV, rougeole, oreillons...</p>	<p><b>Paludisme</b> : à évoquer devant toute fièvre au retour d'un pays en zone d'endémie</p> <p><b>Autres parasitoses</b> plus rares : migrations larvaires de certaines helminthoses (bilharzoses)</p> <p><b>Amoebose hépatique</b></p>	<p><b>Candidose systémique</b>  <b>Cryptococcose</b>            (contexte d'immunodépression)</p>

# Ancienne définition du Sepsis

- **SIRS** (syndrome de réponse inflammatoire systémique) : si deux ou plus des conditions suivantes sont remplies
  - température  $< 36^{\circ}\text{C}$  ou  $> 38^{\circ}\text{C}$
  - fréquence cardiaque  $> 90/\text{min}$
  - fréquence respiratoire  $> 20/\text{min}$  ou  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$
  - leucocytose  $> 12.000/\text{mm}^3$ ,  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou présence de formes immatures circulantes ( $> 10\%$  des cellules)
- **Sepsis** : si le SIRS est dû à une infection
- **Sepsis sévère** : si le sepsis est associé à une dysfonction organique, de l'hypoperfusion (acidose lactique, oligurie, troubles de conscience,...) ou de l'hypotension artérielle ( $\text{TAs} < 90 \text{ mm Hg}$  ou chute de  $> 40 \text{ mm Hg}$  de la valeur de base sans autre raison connue)
- **Choc septique** : sepsis avec hypotension, malgré un remplissage adéquat, avec des signes d'hypoperfusion
  - l'hypotension peut manquer si des agents vasopresseurs sont administrés

## Classification des états septiques

Syndrome de réponse inflammatoire systémique	Sepsis	Sepsis sévère	Choc septique
<p><b>Deux signes ou plus parmi :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ température &gt; 38 °C ou &lt; 36 °C</li> <li>■ rythme cardiaque &gt; 90/min</li> <li>■ rythme respiratoire &gt; 20/min ou hyperventilation avec PCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg en air ambiant</li> <li>■ Leucocytes &gt; 12 000/mm<sup>3</sup> ou &lt; 4 000/mm<sup>3</sup> ou &gt; 10 % de cellules immatures (sans autre cause)</li> </ul>	<p><b>Syndrome de réponse inflammatoire systémique + infection confirmée</b></p>	<p><b>Sepsis + dysfonction d'organe</b> (hypoxémie, oligurie &lt; 0,5 mL/kg/h, coagulopathie, acidose métabolique)  <b>+ hypoperfusion</b> (acidose lactique, oligurie, encéphalopathie aiguë)  <b>et/ou hypotension artérielle</b> (pression artérielle systolique &lt; 90 mmHg ou &lt; 40 mmHg des chiffres tensionnels habituels)</p>	<p><b>Sepsis sévère + hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adapté</b></p>

# Nouvelle définition du sepsis

Clinical Review & Education

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

## The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

*JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

# Définitions

= dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection.

- sepsis : défini par un score SOFA supérieur ou égal à 2 ou une augmentation supérieure ou égale à 2 points si une dysfonction d'organe est présente avant l'infection.
  - Afin de dépister rapidement les patients ayant un sepsis : , un score simplifié (quick SOFA).
- choc septique : défini par l'association d'un sepsis, de la nécessité de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mm Hg et un taux de lactate supérieur à 2 mmol/L malgré un remplissage adéquat

# Score SOFA

Organe/Système	Score				
	0	1	2	3	4
<b>↳ Poumons</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	● ≥ 400 (53,3)	● < 400 (53,3)	● < 300 (40)	● < 200 (26,7) avec assistance respiratoire	● ≤ 100 avec assistance respiratoire
<b>↳ Coagulation</b>					
Plaquettes, ×10 <sup>9</sup> /uL	● ≥ 150	● < 150	● < 100	● < 50	● < 20
<b>↳ Foie</b>					
Bilirubine, mg/dL (μmol/L)	● < 1,2 (20)	● 1,2-1,9 (20-32)	● 2,0-5,9 (33-101)	● 6,0-11,9 (102-204)	● > 12,0 (204)
<b>↳ Cardiovasculaire</b>					
	● PAM ≥ 70 mmHg	● PAM < 70 mmHg	● Dopamine < 5 ou Dobutamine	● Dopamine 5,1-15 ou Adrénaline ≤ 0,1 ou Noradrénaline ≤ 0,1	● Dopamine > 15 ou Adrénaline > 0,1 ou Noradrénaline > 0,1
<b>↳ Système nerveux central</b>					
Score de Glasgow	● 15	● 13-14	● 10-12	● 6-9	● < 6
<b>↳ Rein</b>					
Créatinine, mg/dL (μmol/L)	● < 1,2 (110)	● 1,2-1,9 (110-170)	● 2,0-3,4 (171-299)	● 3,5-4,9 (300-440)	● > 5,0 (440)
Diurèse, mL/j				● < 500	● < 200

PaO<sub>2</sub> : pression artérielle en oxygène ; FIO<sub>2</sub> : fraction d'oxygène inspiré ; PAM : pression artérielle moyenne. La dose de catécholamines est donnée en μg/kg/min sur au moins 1 heure.



# Quick SOFA

TABLEAU 2

## Quick SOFA

Quick SOFA ( $\geq 2$  critères) :

● FR  $\geq 22$ /min

● Glasgow  $\leq 13$

● PAS  $\leq 100$  mmHg

## Principaux germes communautaires et nosocomiaux chez les patients développant un choc septique en fonction de la porte d'entrée de l'infection

Sources potentielles de sepsis	Poumon	Abdomen	Peau/tissus mous	Urinaire	Système nerveux central
<b>Principaux germes communautaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>■ <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>■ <i>Legionella sp.</i></li> <li>■ <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Escherichia coli</i></li> <li>■ <i>Bacteroides fragilis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>■ <i>Clostridium perfringens</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Escherichia coli</i></li> <li>■ <i>Klebsiella sp.</i></li> <li>■ <i>Proteus sp.</i></li> <li>■ <i>Enterobacter sp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>■ <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>■ <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>■ <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>■ <i>Escherichia coli</i></li> </ul>
<b>Principaux germes nosocomiaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>■ Entérobactéries</li> <li>■ <i>Acinetobacter sp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>■ Anaérobies</li> <li>■ <i>Candida sp.</i></li> <li>■ Entérobactéries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bacilles aérobies Gram négatif</li> <li>■ <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>■ <i>Enterococcus sp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Staphylococcus sp.</i></li> <li>■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>■ <i>Escherichia coli</i></li> <li>■ <i>Klebsiella sp.</i></li> </ul>

## Traitement probabiliste des principaux états septiques chez un patient communautaire

Contexte clinique	Antibiothérapie probabiliste de première intention
<b>Sepsis communautaire sans point d'appel clinique</b>	■ Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou céfotaxime 3 g/24 h) + amikacine 30 mg/kg/j
<b>Méningite communautaire</b>	■ Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (ceftriaxone 100 mg/kg/24 h, céfotaxime 300 mg/kg/24 h)
<b>Pneumopathie communautaire grave</b>	■ Amoxicilline-acide clavulanique (2 g/8 h) ou ceftriaxone (1-2 g/24 h) ou céfotaxime (2 g/8 h) + spiramycine (9 MUI/24 h) ou ofloxacine (200 mg/12 h) ou lévofloxacine (500 mg/12 h)
<b>Infections urinaires communautaires</b>	
■ Formes sans signe de gravité	■ Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou cefotaxime 3 g/24 h) ou ofloxacine (200 mg/12 h)
■ Formes graves (hypotension)	■ Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou cefotaxime 3 g/24 h) + amikacine (30 mg/kg/j)
<b>Infections Intra-abdominales</b>	
■ Péritonite communautaire	■ Amoxicilline-acide clavulanique (2 g/8 h) + gentamicine (ou céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou cefotaxime 3 g/24 h) + métronidazole (500 mg/8 h)
■ Péritonites nosocomiales/postopératoires	■ Pipéracilline-tazobactam (4 g/6 h) + amikacine (30 mg/kg/j) ou imipénème (1 g/8 h) + amikacine (30 mg/kg/j)
■ Infection de liquide d'ascite	■ Amoxicilline-acide clavulanique (1 g/6 h) ou céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou cefotaxime 3 g/24 h)
■ Angiocholites aiguës communautaires	■ Amoxicilline-acide clavulanique (2 g/6 h) + gentamicine (5 mg/kg/j) si forme grave ou céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération IV (ceftriaxone 1 g/24 h ou céfotaxime 3 g/24 h) + métronidazole (500 mg/8 h) + gentamicine (5 mg/kg/j) si forme grave
<b>Dermohypodermite bactérienne nécrosante</b> Atteinte membres et région cervico-faciale Gangrène périnéale communautaire	■ Amoxicilline-acide clavulanique (100 mg/kg/j) + clindamycine (600 mg × 3-4/24 h) Pipéracilline-tazobactam (12 g/24 h) + clindamycine (600 mg × 3-4/24 h) + gentamicine (5 mg/kg/24 h) si forme grave
<b>Endocardite communautaire</b>	■ Amoxicilline-acide clavulanique (3 g/6 h) + gentamicine (3 mg/kg/j)

## Principales causes de fièvre non infectieuse

### Maladies thrombo-emboliques

- thrombose veineuse profonde
- embolie pulmonaire

### Maladies inflammatoires systémiques

- maladie de Still
- lupus
- maladie de Horton
- maladie périodique
- goutte...

### Affections malignes

- hémopathies malignes (leucémie, lymphome...)
- tumeurs solides (surinfection, nécrose, fièvre dite « spécifique »)

### Causes endocriniennes

- thyroétoxicose

### Médicaments

- **cardiovasculaires** : ■ antihypertenseurs ■  $\beta$ -bloquants  
■ quinidine ■  $\alpha$ -méthylidopa ■ antivitamine-K
- **anti-infectieux** : ■ pénicillines ■ céphalosporines ■ sulfamides, nitrofurane ■ cycline ■ vancomycine ■ amphotéricine B ■ isoniazide
- **neurotropes** : ■ neuroleptiques ■ barbituriques ■ phénytoïne  
■ carbamazépine
- **divers** : ■ estroprogestatifs ■ anti-inflammatoires non stéroïdiens ■ cimétidine ■ allopurinol ■ antihistaminiques  
■ antimitotiques ■ hydroxyurée ■ interféron

**FIÈVRE AIGUË CHEZ L'ADULTE  
APPRÉCIER LE DEGRÉ D'URGENCE**

**Mauvaise tolérance de la fièvre**  
(terrain, signes de gravité)

**Hospitalisation**  
pour traitement symptomatique

**Existence d'éléments cliniques  
d'orientation étiologique**

**Absence de signe  
de gravité immédiate**

**Pas de signe de gravité ni d'éléments  
d'orientation étiologique**

Mesures symptomatiques  
Examen clinique à 48 heures

**Résolution  
spontanée :**  
virose  
probable

Apparition  
d'un  
**nouvel  
élément  
clinique**  
orientant

**Fièvre  
persistante :**  
recherche  
de maladie  
infectieuse  
ou autres  
causes

**Cause présumée sévère : hospitalisation  
immédiate (en soins intensifs si nécessaire)**

**Cause non  
infectieuse :**

- néoplasie
- leucémie aiguë
- maladie thrombo-embolique
- allergie
- maladie auto-immune
- autres

**Cause infectieuse :**

- *purpura fulminans*
- méningite
- sepsis, choc septique
- paludisme
- urgence chirurgicale (abdominale, urologique, gynécologique, ostéo-articulaire)
- fasciite nécrosante

**Pathologie  
infectieuse focale**

**Virose :**  
infection  
saisonnière

Traitement à démarrer sans tarder

**Après prélèvement  
bactériologique :**

- à faire dès que possible
- obligatoire si sensibilité aux antibiotiques des micro-organismes non prévisibles

**Sans prélèvement  
bactériologique  
antibiothérapie  
initiale raisonnée :**

- selon contexte clinique, épidémiologique
- si prélèvement difficile ou impossible à réaliser
- si situation ou sensibilité bactérienne stable



# Pneumonie

Il faut différencier :

- bronchites : infections des bronches et de la trachée :  
bronchites aiguës (le plus souvent d'origine virale),  
exacerbations de BPCO
- pneumopathies aiguës : atteinte alvéolaire souvent  
localisée (**pneumonie**), parfois diffuse (pneumopathie  
interstitielle)
- abcès pulmonaires (suppurations)
- bronchiectasies
- pleurésies purulentes



# Tableau clinique

- typique : brutal avec douleur en point de côté, frissons, fièvre élevée, toux sèche puis productive (pneumonie lobaire aiguë à pneumocoque)
- toux, crachats purulents, dyspnée ...
- râles bronchiques, foyer de crépitants, souffle tubaire ...
- fièvre, frissons, myalgies, malaise général ...

# Principaux pathogènes dans le contexte communautaire

- pneumocoque (le plus fréquent)
- *Haemophilus influenzae*
- *Legionella pneumophila* : y penser si bradycardie relative, début subaigu, signes extrapulmonaires neurologiques ou digestifs, altération des tests hépatiques, hyponatrémie, hypophosphorémie, augmentation CPK, non réponse aux b-lactamines
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- Influenza : en cas d'épidémie, avec évolution possible vers le SDRA

## ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN CAS DE PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE

	Terrain	Signes évocateurs
Pneumocoque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge <math>\geq</math> 40 ans</li> <li>• Éthylisme</li> <li>• Immunodépression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Début brutal</li> <li>• Fièvre élevée, malaise général</li> <li>• Douleur thoracique</li> <li>• Expectoration purulente ou rouillée</li> <li>• Opacité alvéolaire systématisée</li> <li>• Hyperleucocytose à PNN, CRP élevée</li> </ul>
<i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge &lt; 40 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Début progressif</li> <li>• Fièvre peu élevée, état général conservé</li> <li>• Toux persistante</li> <li>• Céphalée, myalgie, rash cutané</li> <li>• Opacité alvéolo-interstitielle</li> <li>• PNN et CRP peu ou pas augmentés, anémie hémolytique auto-immune possible</li> </ul>
Légionellose	Situation à risque (source de contamination hydro-aérique individuelle ou collective)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Début progressif</li> <li>• Fièvre élevée</li> <li>• Manifestations extra-respiratoires : myalgies, troubles digestifs dans 50 % (douleurs abdominales, diarrhée), neurologiques dans 40 % (céphalées, confusion, troubles de la conscience), cardiologiques (BAV)</li> <li>• Atteinte alvéolaire souvent bilatérale</li> <li>• Hyperleucocytose à PNN, CRP très élevée, CPK élevées</li> <li>• Échec des bêtalactamines</li> </ul>

**Tableau 1.** BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; CPK : créatine phosphokinase ; CRP : protéine C-réactive ; PNN : polynucléaires neutrophiles.

# Attitude initiale

- identifier les signes de gravité : rechercher un sepsis (marbrures, polypnée, hypotension, ...)
- obtenir un bon cliché radiologique, si possible debout avec profil
- faire un examen direct des expectorations avec coloration de GRAM (le résultat doit être obtenu en urgence) voire LBA dans certains cas
- prélèvements :
  - hémocultures
  - gazométrie en air ambiant
  - EHC, CRP, fonction rénale, coagulation, tests hépatiques,...
  - sérologie atypiques (mycoplasme, legionnella, chlamydia) et virus
  - antigènes solubles urinaires (*Legionella pneumophila*)
- identifier les facteurs de risque : âge > 75 ans, BPCO, splénectomie, cancer pulmonaire, chimiothérapie, neutropénie, corticothérapie, contexte nosocomial

# Traitement ambulatoire des formes communautaires

- 1<sup>er</sup> choix : amoxicilline 3 x 1 g/jour
- en cas de suspicion d'atypique : clarithromycine (per os : 2 x 500 mg/j)
- en cas d'allergie : nouvelle fluoroquinolone active sur le pneumocoque
- en cas de pneumocoque résistant à la pénicilline: imipenem ou vancomycine

# Indications de passage en réanimation

- absolues :
  - FR > 30/min, tirage, épuisement, cyanose
  - RC > 140/min, sepsis sévère, choc, marbrures
  - signes neurologiques : agitation, confusion, troubles conscience
  - opacités radiologiques bilatérales alvéolaires systématisées et/ou d'évolution rapide
  - PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg, à l'air ambiant
- relatives :
  - BPCO
  - opacités radiologiques bilatérales

# Choix antibiotique initial à l'USI

- A. Pneumopathie acquise en dehors de l'hôpital ("communautaire")
  - germes à cibler : pneumocoque (le plus fréquent); Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae + atypiques (Legionella, Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumoniae) + virus respiratoires
  - choix initial : amoxicilline - clavulanate 3 x 1 à 2 g i.v./j puis 3x 500 mg/j p.o.
  - si suspicion atypique : clarithromycine (per os : 2 x 500 mg/j) ou lévofloxacine (2 x 250mg/j p.o.) ou moxifloxacine (1 x 400mg/j p.o.)
- B. Pneumopathie acquise à l'hôpital ("nosocomiale")
  - germes responsables : Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa, Staphylocoque doré
  - choix initial : pipéracilline/tazobactam (4 x 4g i.v.) + (si PS aeruginosa) aminoglycoside (amikacine 15 mg/kg 1 x /j DT 1,5 g/j)
  - en cas de suspicion de staphylocoque : vancomycine 2 x 1 g i.v.

## TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PROBABILISTE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES

### Absence de signes de gravité, patient ambulatoire ou hospitalisé en médecine

Micro-organismes ciblés selon le terrain	Antibiothérapie
Absence de comorbidités et âge ≤ 65 ans <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilline  En cas d'allergie : pristinamycine En cas d'échec à 48 heures : ajout de macrolide ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique*
Présence de comorbidités, contexte post-grippal et/ou âge > 65 ans <i>S. pneumoniae</i> Entérobactéries <i>H. influenzae</i> SAMS	Amoxicilline + acide clavulanique** OU ceftriaxone  En cas d'allergie : FQAP* En cas d'échec à 48 heures : hospitalisation si ambulatoire, ajout macrolide ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique*
Suspicion de bactéries intracellulaires (contexte) <i>L. pneumophila</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. burnetii</i>	Macrolide  En cas d'échec à 48 heures : ajout amoxicilline ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique*, hospitalisation en cas de comorbidités

### Présence de signes de gravité, patient hospitalisé en unité de surveillance continue ou en réanimation

Micro-organismes ciblés	Antibiothérapie
<i>S. pneumoniae</i> Entérobactéries <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline <i>L. pneumophila</i>	Ceftriaxone ET macrolide  En cas d'allergie : fluoroquinolone antipneumococcique* En cas de facteurs de risque de <i>P. aeruginosa</i> *** : bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> + amikacine + macrolide ou fluoroquinolone antipneumococcique*

**Tableau 2.** \* À proscrire en cas de prescription dans les 6 derniers mois). \*\* Premier choix en cas de suspicion d'inhalation (risque de bactérie anaérobie digestive). \*\*\* Bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou de colonisation des voies respiratoires à *P. aeruginosa*.

FQAP : fluoroquinolone antipneumococcique ; SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.



SCHÉMAS D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES		
Classe thérapeutique	Dénomination commune internationale	Posologie et mode d'administration
Pénicillines A	Amoxicilline	1 g x 3/j <i>per os</i> ou IV
	Amoxicilline + acide clavulanique	1 g x 3/j <i>per os</i> ou IV
Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération	Céfotaxime	1 g x 3/j IV
	Ceftriaxone	2 g x 1/j IV ou SC ou IM
Bêtalactamines anti-Pseudomonas	Pipéracilline + tazobactam	4 g x 3 à 4/j ou IVSE
	Céfépime	2 g x 2 à 3/j ou IVSE
	Ceftazidime	2 g x 2 à 3/j ou IVSE
Carbapénèmes	Imipénème	500 mg x 4/j IV
	Méropénème	1 à 2 g x 3/j IV
Macrolides	Azithromycine	500 mg x 1/j <i>per os</i>
	Clarithromycine	500 mg x 2/j <i>per os</i>
	Josamycine	1 g x 2/j <i>per os</i>
	Roxithromycine	150 mg x 2/j <i>per os</i>
	Spiramycine	3 millions d'unités x 3/j <i>per os</i> ou IV
Fluoroquinolones antipneumococciques	Lévofloxacine	500 mg x 1 à 2/j <i>per os</i> ou IV
	Moxifloxacine	400 mg x 1/j <i>per os</i> ou IV
Fluoroquinolone anti-Pseudomonas	Ciprofloxacine	400 mg x 2 à 3/j IV ou 500 à 750 mg x 2/j <i>per os</i>
Aminosides	Amikacine	15 à 30 mg/kg x 1/j IV
	Gentamicine	3 à 8 mg/kg/j x 1/j IV
Synergistines	Pristinamycine	1 g x 3 /j <i>per os</i>
Glycopeptides	Vancomycine	30 à 40 mg/kg en 2 IV/j ou IVSE
Lincosamides	Clindamycine	600 mg x 3 à 4/j IV
Oxazolidinone	Linézolide	600 mg x 2/j <i>per os</i> ou IV

**Tableau 4.** IV : voie intraveineuse ; IVSE : voie intraveineuse à la seringue électrique ; SC : voie sous-cutanée.

# Mesures d'accompagnement

- kinésithérapie respiratoire
- oxygénothérapie, évt support ventilatoire
- mucolytiques, bronchodilatateurs

# Pneumonie qui ne régresse pas : contexte d'efficacité clinique

- Diminution fièvre sous 3-4 j d'antibiotiques (sans antipyrétique)
- Diagnostic certain d'infection bactérienne

Problème = appréciation du **décal de résolution des images radiologiques** qui dépend de :

- âge : avec l'âge (il faut attendre 6 à 8 semaines chez le vieux)
- microorganisme : mycoplasme (4 semaines) < pneumocoque (8 semaines), Chlamydia, Haemophilus < Legionella (10 à 20 semaines)
- comorbidité générale et pulmonaire.

# Pneumonie qui ne régresse pas : contexte d'inefficacité clinique

- ni amélioration clinique, ni radiologique malgré antibiotiques
- à faire : bronchoscopie, CT scan thorax, scintigraphie pulmonaire

# En cause

## Causes non infectieuses

- néoplasique
- immunologique :
  - toxicité médicamenteuse
  - Wegener hypersensibilité
  - BOOP
  - pneumonie à éosinophiles
- embolie pulmonaire
- pneumopathie lipidique
- œdème pulmonaire

## Causes infectieuses

- mycoplasme
- tuberculose
- actinomyose, nocardiose
- anaérobies
- pneumocystose, toxoplasmose
- aspergillose
- influenza, CMV, herpès,...
- pleurésie purulente enkystée
- superinfection

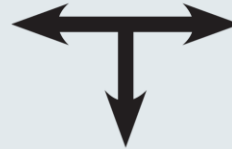
# Légionellose

TESTS DIAGNOSTIQUES DE LA LÉGIONELLOSE					
Test	Échantillon	Délai de résultat	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaires
Détection de l'antigène urinaire	Urine	< 1 h	70-90	> 99	Uniquement séro groupe 1 Concentration des urines avant analyse Positif pendant plusieurs semaines
Culture	Respiratoire	3-10 jours	10-80	100	Identification de toutes les espèces et sérogroupe À associer à l'antigénurie positive pour enquête épidémiologique Contraintes techniques
	Sang		10	100	Sensibilité trop faible pour intérêt clinique
PCR	Respiratoire	< 4 h	80-100	> 90	Technique d'avenir Dépecte toutes les espèces Peut être associé à la recherche d'autres pathogènes (PCR multiplex) Identification avant le résultat de la culture Encore non reconnu comme critère de définition
	Sérum		30-50	> 90	
	Urine		45-85	> 90	
Immunofluorescence directe	Respiratoire	< 4 h	25-70	> 95	Sa faible sensibilité limite son intérêt clinique Technique de moins en moins réalisée
Sérologie	Sérum	3-10 semaines	60-80	> 95	Diagnostic rétrospectif (délai de séroconversion) Résultat à interpréter avec prudence

## PNEUMONIE AIGÛ COMMUNAUTAIRE OU LÉGIONELLOSE ?

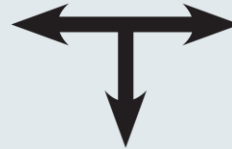
### Arguments de terrain

- Âge avancé, tabac, diabète
- Pathologies cardiopulmonaires chroniques
- Insuffisance rénale chronique
- Cancer, maladie hématologique
- Immunosuppression thérapeutique
- Corticoïdes



### Arguments cliniques (fréquence d'après la réf. 1)

- Fièvre > 38 °C (67-100 %), toux (41-92 %)
- Frissons (15-77 %), dyspnée (36-56 %)
- Manifestations neurologiques (38-53 %), digestives (19-47 %)



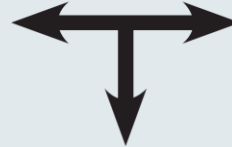
### Arguments anamnestiques

- Voyage, hôtels climatisés, croisières
- Exposition à l'eau (aérosols)
- Cas groupés, alerte
- Aggravation malgré le traitement par bêta-lactamines (3<sup>e</sup> jour de traitement)

### Arguments biologiques

- Hyponatrémie
- Cytolyse
- Élévation des CPK
- Myoglobulinurie
- Élévation ferritinémie

### Recherche antigènes urinaires (*Legionella pneumophila* séro-groupe 1)



**Antibiothérapie** probabiliste en monothérapie par macrolides ou fluoroquinolones si immunosuppression. La bithérapie ne se discute que pour les formes sévères relevant d'une hospitalisation

**Positive**  
(plus de 90 % des légionelloses en France)



**Négative**

- poursuite du traitement antibiotique
- déclaration de la maladie
- organiser prélèvement respiratoire

Considérer la possibilité de pneumonie due à un germe autre qu'à *Legionella pneumophila*

## AIDE À LA GESTION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DES LÉGIONELLOSES

Contexte du traitement antibiotique	Choix de la famille d'antibiotiques	Principales molécules	Posologies	Commentaires
Patients ambulatoires : – absence de signes de sévérité – absence de comorbidité menaçante – traitement <i>per os</i> possible	Monothérapie par macrolides en première intention	Essentiellement : – azithromycine – clarithromycine – roxithromycine  Moins utilisé pour des raisons de tolérance ou d'efficacité : – érythromycine – spiramycine	500 mg x 1/j 500 mg x 2/j 150 mg x 2 /j  1 g x 3/j 9 M UI x 2-3/j	Recommandation hors AMM concernant l'azithromycine Durée de traitement à adapter selon l'évolution de 8 à 10 j le plus souvent, pouvant être limitée à 5 j avec l'azithromycine si évolution rapidement favorable (48 h d'apyrexie) Précautions : foie, interactions médicamenteuses
	Monothérapie par fluoroquinolone à envisager si maladie ou traitement entraînant une immunosuppression	Plutôt : – lévofloxacine  Mais aussi : – ofloxacine – ciprofloxacine	500 mg x 1-2/j  400 à 800 mg x 2-3/j 500 à 750 mg x 2-3/j	Une dose initiale de 750 mg est proposée par certains pour la lévofloxacine Voie IV possibles avec tous ces médicaments En seconde intention car favorise l'émergence de bactéries résistantes, y compris en ville Tendinopathies (corticoïdes)
Patients hospitalisés mais sans signes de gravité, immunodéprimés	Envisager plutôt fluoroquinolone en première intention mais macrolide possible	Si traitement par voie IV : – lévofloxacine – ofloxacine – ciprofloxacine	500 mg x 1-2/j 400 à 800 mg x 2-3/j 400 mg x 2-3/j	Durée de traitement pouvant être prolongée au-delà de 10 j
Patients graves, de réanimation, patients sévèrement immunodéprimés	Envisager bithérapie	Plutôt association d'azithromycine et de lévofloxacine	Idem	Durée de traitement de 21 j La rifampicine reste proposée par certains





# Fièvre persistante

Aussi appelée *fièvre d'origine indéterminée* (FOI)

# Définition

- Fièvre persistant depuis au moins 3 semaines avec une température supérieure à 38,3 °C documentée à au moins deux reprises sans diagnostic malgré un examen « de base »
- À l'exclusion du patient immunocompromis

# Patient immunocompromis

- Neutropénie (PN < 500 /mm<sup>3</sup>) d'au moins une semaine de durée au cours des 3 derniers mois
- SIDA connu
- Hémopathies malignes
- Tumeurs solides
- Hypogammaglobulinémie connue (IgG < 50 % de la normale)
- Corticothérapie : > 10 mg prednisone (ou équivalent) pendant au moins deux semaines au cours des 3 derniers mois
- Traitements immunosuppresseurs
- Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Asplénisme

# Examen « de base »

- Examen clinique général (anamnèse + examen physique)
- Tests biologiques : VS, CRP, EHC, ionogramme, urée & créatinine, protéines + électrophorèse, PhAlc, sGOT, sGPT, LDH, CPK, AC antinucléaires, FR, examen des urines (EMU, tigette)
- Examens microbiologiques : 3 HC, urine
- RX thorax
- Écho ou TDM abdomen
- Intradermoréaction à la tuberculine

# Mise au point

# 1ère étape : examen clinique

- Réaliser un examen clinique minutieux (anamnèse et examen physique), à répéter éventuellement
- Rechercher une fièvre médicamenteuse et une fièvre factice
- Attention aux nombreux faux positifs (tests hépatiques, FR, FAN ...)
- Faire la différence entre une fièvre continue et une fièvre intermittente
- Identifier des éléments clés, à mettre au point par des tests ciblés
- En cas de fièvre intermittente : rechercher des syndromes spécifiques (ex fièvre méditerranéenne familiale)

# Éléments « clés »

*D'après Sleekers-Rovers, Medicine, 86 : 26-38 ; 2007*

- Perte de poids
- Faiblesse musculaire
- Lésions cutanées
- Antécédents
- Dyspnée
- Douleur thoracique
- Douleur abdominale
- Arthralgie
- Raideur matinale
- Auscultation pulmonaire anormale
- LDH élevée
- Anémie
- Hyperleucocytose
- Examen des urines anormal
- RX thorax anormale



## 2ème étape : tests systématiques de première intention

- Cryoglobulinémie
- **TEP** : contributif dans 1/3 des cas

# Cryoglobulinémies

- type I : monoclonale (IgM ou IgG)
- type II (mixte) : le plus souvent IgM à activité antiIgG (FR)
- type III (polyclonale) : hépatite C, maladies autoimmunes

Les types I et II peuvent se voir dans les gammopathies monoclonales malignes.

## 3ème étape : tests systématiques de deuxième intention

- TDM thorax
- TDM abdomen
- Biopsie de l'artère temporale chez le sujet de > 55 ans (?)

# Tests inutiles à titre systématique

- Microbiologie : sérologies, hémocultures répétées
- Tests endocriniens
- Échocardiographie
- Endoscopies digestives
- Bronchoscopie
- Imagerie des sinus
- Ponction sternale et biopsie osseuse
- Biopsie hépatique

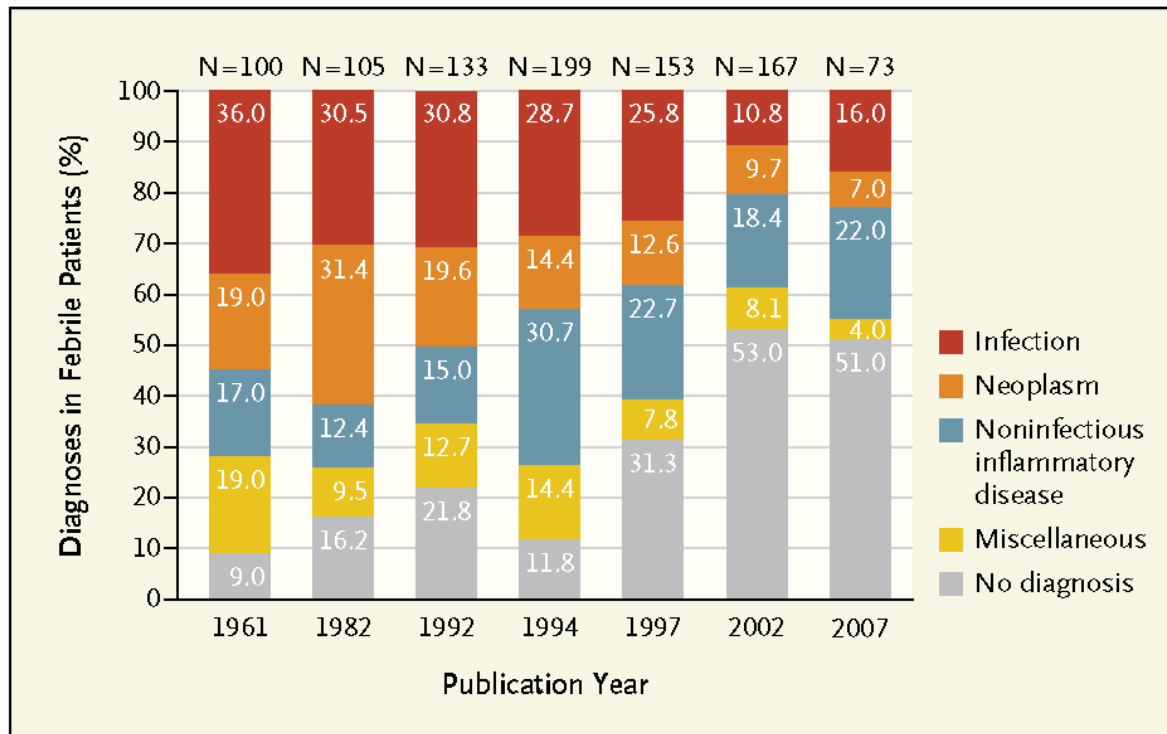
# Principales causes

**Tableau 2**

Répartition des catégories diagnostiques de fièvres prolongées inexpliquées dans différentes séries de la littérature.

Auteur, année de publication Période d'étude, Pays	Nombre de patients	Sans diagnostic Nombre (%)	Avec diagnostic Nombre (%)	Infections <sup>a</sup>	Néoplasies <sup>a</sup>	Maladies inflammatoires <sup>a</sup>	Causes diverses <sup>a</sup>
Petersdorf et al., 1961 [1] 1952–1957 États-Unis	100	9 (9,0)	91 (91,0)	39,6	20,9	18,7	20,9
Larson et al., 1982 [16] 1970–1980 États-Unis	105	17 (16,2)	88 (83,8)	36,4	37,5	14,8	11,4
Barbado et al., 1984 [17] 1968–1981 Espagne	133	29 (21,8)	104 (78,2)	39,4	25,0	19,2	16,3
Knockaert et al., 1992 [11] 1980–1989 Belgique	199	51 (25,6)	148 (74,4)	30,4	9,5	31,1	29,1
Likuni et al., 1994 [18] 1982–1992 Japon	153	18 (11,8)	135 (88,2)	32,6	16,3	34,8	16,3
De Kleijn et al., 1997 [9,20] 1992–1994 Pays Bas	167	52 (31,1)	115 (68,9)	37,4	18,3	33,0	11,3
Tabak et al., 2003 [19] 1984–2001 Turquie	117	16 (13,7)	101 (86,3)	39,6	21,8	28,7	9,9
Vanderschueren et al., 2003 [10] 1991–1999 Belgique	223	98 (43,9)	125 (56,1)	25,6	19,2	36,8	18,4
Zenone, 2006 [15] 1999–2005 France	144	37 (25,7)	107 (74,3)	30,8	13,1	35,5	20,6
Hot et al., 2009 [13] 1995–2005 France	280	92 (32,8)	188 (67,2)	15,9	30,3	40,2	13,6
Naito et al., 2013 [21] 2011 Japon	121	28 (23,2)	93 (76,8)	30,1	13,9	39,7	16,1

<sup>a</sup> Catégories diagnostiques (% des cas diagnostiqués).



**Distributions of Diagnoses (and Lack of Diagnosis) among Patients with Fever.**

Data for studies published in 1961 through 2002 are from Vanderschueren et al.,<sup>3</sup> and 2007 data are from Bleeker-Rovers et al.<sup>4</sup>

# Commentaires

- Infections beaucoup plus rarement en cause dans les pays occidentaux
- Prédominance des pathologies inflammatoires non infectieuses
- Taux élevé de cas sans diagnostic
- Cas particulier des soins intensifs (cause multifactorielle)

**Tableau 3**

Répartition des catégories diagnostiques de fièvres récurrentes prolongées dans différentes séries de la littérature.

Auteur, année de publication Pays	Nombre de patients	Sans diagnostic Nombre (%)	Avec diagnostic Nombre (%)	Infections <sup>a</sup>	Néoplasies <sup>a</sup>	Maladies inflammatoires <sup>a</sup>	Fièvre méditerranéenne familiale <sup>a</sup>	Causes diverses <sup>a</sup>
Knockaert et al., 1993 [8] Belgique	45	23 (52)	22 (48)	18	9	22,7	9	50
Vidal, 2006 [14] France	87	39 (45)	48 (55)	20,8	27	16,6	22,9	35,4
Hot el al., 2006 [22] France	95	41 (43)	54 (57)	7,4	25,9	31,4	22,2	35,1

<sup>a</sup> Catégories diagnostiques (% des cas diagnostiqués).



#### Tableau 4

Causes infectieuses de fièvres récurrentes.

---

*Causes fréquentes*

- Fièvres canalaies
- Foyer bactérien profond localisé
- Infection sur matériel étranger
- Endocardites infectieuses

*Causes rares*

- Tuberculose
- Yersiniose (*Yersinia enterocolitica*)

*Causes exceptionnelles*

- Brucellose
  - Fièvre Q
  - Bartonelloses
  - Rickettsioses
  - Paludisme
  - Borrélioses récurrentes (fièvres récurrentes à poux, fièvres récurrentes à tiques)
  - Méningococcémie chronique
  - Fièvres transmises par morsure de rat (infection à *Streptobacillus moniliformis*, sodoku)
  - Maladie de Whipple
  - Trypanosomiase africaine
  - Leishmaniose viscérale
  - Mélioïdose
  - Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
-

# Causes néoplasiques de FOI

## Hémopathies malignes

- maladie de Hodgkin
- lymphomes malins non hodgkiniens
- leucémies aiguës
- syndromes myéloprolifératifs en transformation
- prolifération B à EBV en cas de greffe de moelle allogénique

## Tumeurs solides

- nécrose tumorale :  $\Delta\Delta$  surinfection
- rein (hypernéphrome)
- côlon et rectum, estomac, pancréas
- bronche & poumon
- sarcomes
- métastases de tout siège et de toute origine
- mésothéliome

# Fièvre périodique (intermittente)

= épisodes répétés de fièvre alternant avec des intervalles libres d'au moins deux semaines et accompagnés de rémission apparente de la maladie

TABLEAU

## Caractéristiques des 4 principales maladies inflammatoires récurrentes héréditaires

	FMF	HyperIgD	TRAPS	Muckle-Wells
Nombre de familles affectées	10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>
Mode de transmission	récessif	récessif	dominant	dominant
Âge de début	< 20 ans	enfance	variable	enfance
Durée de l'accès	1-4 jours	3-7 jours	souvent plus d'une semaine voire plusieurs semaines	variable
Douleur abdominale	très fréquente (sérouse)	fréquente	fréquente	rare
Douleur thoracique	pleurésie unilatérale	inhabituelle	fréquente	rare
Signes cutanés	rare (< 5 %) pseudo-érysipèle des membres inférieurs	très fréquents (> 90 %) polymorphes (macules, papules...)	fréquents : pseudo-érysipèle n'épargnant pas les membres supérieurs	constants (urtiaire)
Autres signes	péricardite, scrotite, arthrite	céphalées, adénopathies cervicales	œdème orbitaire	arthrite
Amylose	oui	non	oui	oui
Traitement	colchicine prophylactique	aucun	Corticoïdes	aucun
Profil cytokinique « pro » inflammatoire « anti » inflammatoire	TNF $\alpha$ $\approx$ , IL-1 $\beta$ $\approx$ , IL-6 $\uparrow$ sTNFRS1A $\uparrow$ , IL-1ra $\approx$	TNF $\alpha$ $\uparrow$ , IL-1 $\beta$ $\approx$ , IL-6 $\uparrow$ sTNFRS1A $\uparrow$ , IL-1ra $\uparrow$	IL-1 $\beta$ $\approx$ , IL-6 $\uparrow$ sTNFRS1A $\approx$ , IL-1ra $\approx$	rythme circadien de l'IL-6
Site chromosomique	16p13.3	12q24	12p13	1q44
Gène	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRS1A</i>	<i>CIAS1</i>
Protéine	marénostrine/pyrine	mévalonate kinase	récepteur du TNF de type 1A	cryopyrine

$\approx$  inchangé pendant les accès ;  $\uparrow$  élevé pendant les accès ; sTNFRS1A : récepteur soluble du TNF de type 1A ; IL-1ra : antagoniste du récepteur de l'interleukine 1.

FMF : fièvre méditerranéenne familiale.

HyperIgD : hyperimmunoglobulinémie D.

TRAPS : TNFRSF 1A associated periodic syndrome.

TNF : tumour necrosis factor.

# Envisager d'autres causes qu'une maladie héréditaire

Causes des fièvres récurrentes d'origine indéterminée, selon Knockaert, série de 45 patients <sup>1</sup>		
Causes	Nombre (%)	Détail
Infections	4 (8,8)	Septicémie à Proteus Prostatite Mastoïdite Toxoplasmose
Tumeurs	2 (4,4)	Colique et rectale
Maladies multisystémiques	4 (8,8)	4 maladies de Still de l'adulte
Fièvres médicamenteuses	1 (2,2)	Cimétidine
Fièvre factice	1 (2,2)	
Causes diverses	10 (22)	Maladie de Crohn (3 patients) Fièvre familiale méditerranéenne (2 patients) Alvéolite allergique Spondylarthrite ankylosante Maladie de Castleman Pseudotumeur inflammatoire ganglionnaire Embolies de cholestérol
Pas de diagnostic	23 (51)	

# Le diagnostic reste non déterminé dans 50 % des cas

- Amélioration du diagnostic précoce (avant les 3 semaines de la définition grâce à l'imagerie)
- Beaucoup de ces patients vont bien et sont peu enclins à subir des examens invasifs
- Fièvres périodiques (de bon pronostic)

## 4ème étape : attendre et suivre le patient

- Risques associés aux faux positifs des tests réalisés systématiquement
- Des maladies inflammatoires non infectieuses peuvent se révéler tardivement
- Inutilité des traitements d'épreuve dans la FOI (antibiotiques, antituberculeux, corticoïdes)
- Assurer un suivi clinique régulier





# Contextes particuliers

# Chez l'opéré récent

- Infection site opératoire
- Pneumopathie
- Embolie pulmonaire
- Infection urinaire
- Phlébite
- Infection sur cathéter

# Fièvre prolongée nosocomiale

- patient hospitalisé
- fièvre absente à l'admission et se déclarant au cours du séjour (38,3 °C à plusieurs reprises pendant 3 semaines)
- sans diagnostic de certitude malgré 3 jours d'investigations appropriées

# Principales causes

- infections nosocomiales, en particulier :
  - infection de cathéters veineux périphériques ou centraux
  - pneumopathies
  - infection urinaire sur sonde
  - colite à *Clostridium difficile*
  - escarre
  - abcès profond
- thromboses
- hématomes
- médicaments
  - antibiotiques ( $\beta$ -lactamines), immunosuppresseurs, antiépileptiques et psychotropes, etc.

# Neutropénie fébrile

= fièvre de plus de 38,5°C en une prise (ou de 38°C à 3 reprises sur moins de 24 heures) dans un contexte de neutropénie (PN < 500/mm<sup>3</sup> ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm<sup>3</sup>)

# Attitude

- examen clinique
  - rechercher un foyer : pharyngite (! herpès), dentaire, mucosite, anorectal (TV, TR), pulmonaire, urinaire, digestif (diarrhée, typhlite), cutané (! ecthyma gangrenosum par Pseudomonas; Herpès zoster, maculopapules en cas de candidémie...), sinusite, infection sur cathéter (! PAC)
  - rechercher signes hémorragiques liés à une éventuelle thrombopénie associée
- faire d'office RX thorax, hémocultures, EMU+cult, frottis de gorge, EHC, biologie (iono, fonction rénale...)
- suivre la température (non rectale) toutes les 3h

# Echthyma gangrenosum



## Score MASCC<sup>14</sup>.

Caractéristiques	Poids
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie fébrile avec des symptômes modérés	3
Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé)	3
Age < 60 ans	2
<b>TOTAL (compris entre 0 et 26)</b>	

- La présence de symptômes associés à la neutropénie fébrile fait référence au statut clinique général du patient. Elle sera évaluée selon l'échelle suivante :
  - o pas de symptômes (5 points) ;
  - o peu de symptômes (5 points) ;
  - o symptômes modérés (3 points) ;
  - o symptômes sévères (0 point) ;
  - o patient moribond (0 point).
- Maladie pulmonaire chronique obstructive signifie bronchite chronique obstructive, emphysème, diminution pathologique du FEVs, nécessité d'oxygène et/ou de stéroïdes et/ou de bronchodilatateurs.
- Pas de déshydratation exigeant des fluides parentéraux : s'il n'y a aucun besoin d'hydrater le patient par une administration de fluides parentéraux.
- Infection fongique préalable signifie une infection fongique démontrée ou initiation d'un traitement empirique pour traiter une infection fongique suspectée.

Les points attribués à la variable " neutropénie fébrile " ne sont pas cumulatifs.



# Principes du traitement

- si le patient est à faible risque (score MASCC  $\geq 21$ ), une antibiothérapie orale à large spectre peut être proposée en ambulatoire dans des centres expérimentés (par exemple ciproxine 2 x 750 mg/j + amoxicilline-clavunamate 3 x 500 mg/j ou moxifloxacine 400 mg/j)
- initialement : association  $\beta$ -lactamine (+ aminoglycosides si sepsis sévère)
  - cf sepsis et à adapter aux données cliniques
  - les aminoglycosides seront évités les 8 premiers jours suivant un traitement par cisplatine (risque de toxicité du traitement)
- tardivement ( $> 3^e-4^e$  jour) si la fièvre persiste : envisager
  - antibiothérapie par vancomycine (staphylocoque non couvert)
  - couverture empirique d'une mycose
  - fièvre liée aux médicaments
  - fièvre néoplasique

TABLEAU I

**Posologies d'antibiotiques classiquement utilisées chez le patient neutropénique ayant une fonction rénale normale [13]**

Molécule	Doses
Céfépime	2 g IV toutes les 8-12 heures
Pipéracilline-tazobactam	4 g/500 mg IV toutes les 6-8 heures
Ceftazidime	1-2 g toutes les 8 heures ou dose de charge de 2 g, puis 6 g IVSE par 24 heures
Imipénème	500 mg toutes les 6 heures à 1 g toutes les 6-8 heures, jusqu'à 50 mg/kg/jour 1 g IV toutes les 6-8 heures pour les patients graves
Méropénem	0,5-1 g IV toutes les 8 heures 1 g IV toutes les 8 heures pour les patients graves
Amikacine	15-20 mg/kg IV 1 fois par jour 25-30 mg/kg/jour pour les patients graves
Gentamycine, tobramycine	3-5 mg/kg IV 1 fois par jour 7-8 mg/kg/j pour les patients graves
Vancomycine	15-20 mg/kg/jour toutes les 8-12 heures, ou dose de charge de 15 mg/kg/j IV, puis 30-60 mg/kg IVSE par 24 heures Dose de charge de 25-30 mg/kg pour les patients graves
Teicoplanine	6-12 mg/kg IV toutes les 12 heures de j1 à j4 puis 6-12 mg/kg/jour
Ciprofloxacine	400 mg toutes les 8-12 heures
Colimycine	75 000-150 000 UI/kg par 24 heures en 3 fois

# Traitement antibiotique à l'hôpital

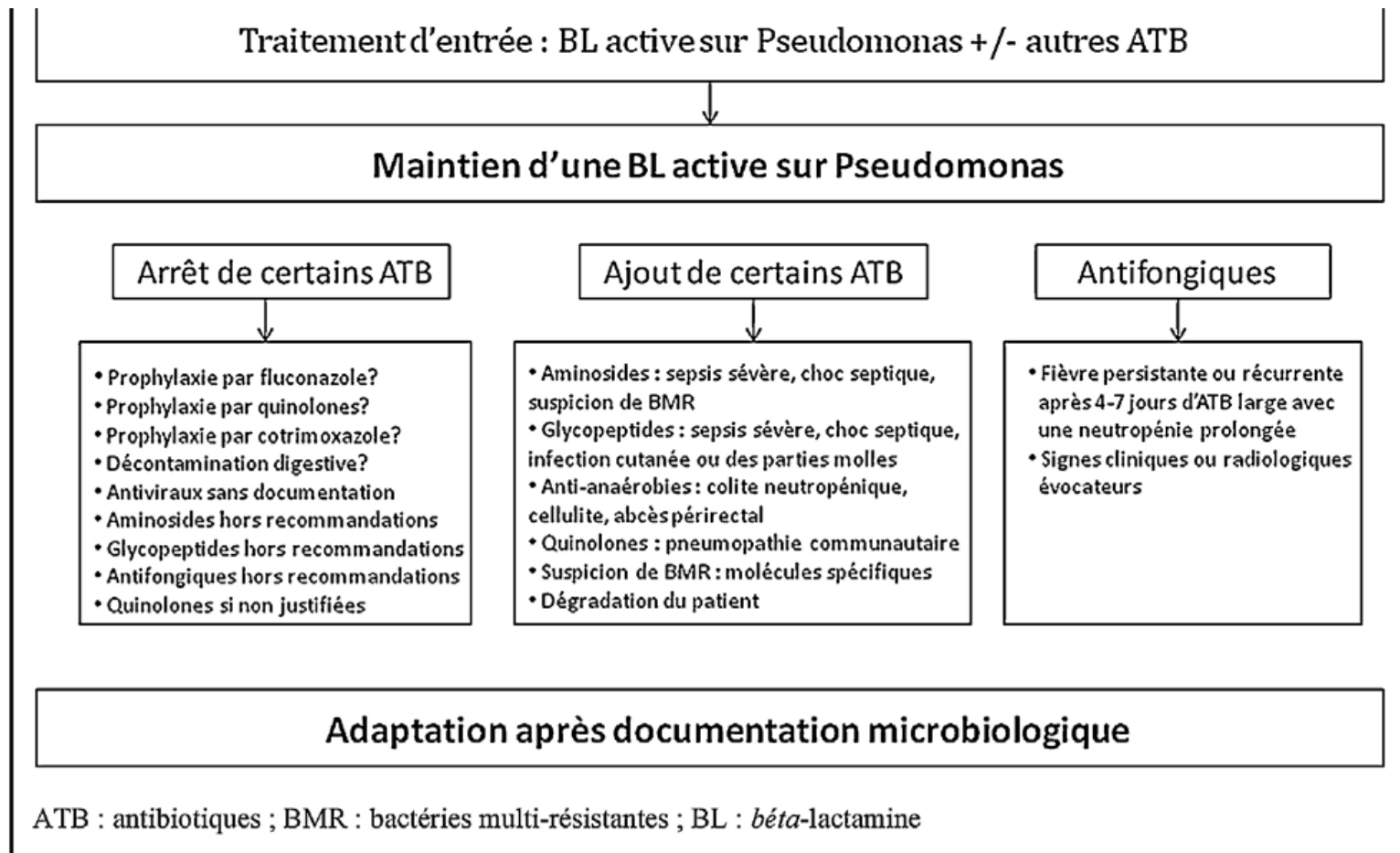


TABLEAU IV

**Options thérapeutiques concernant la prise en charge des infections à BMR à Gram négatifs et Gram positifs, basées sur les données de l'antibiogramme, et grade de recommandation [10]**

BMR	Options thérapeutiques
Entérobactérie résistante aux carbapénèmes	Colistine/polymyxine B (BII) Tigécycline (BIII) Aminosides (BIII) Fosfomycine (CIII)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux BL	Colistine/polymyxine B (AII) Fosfomycine (CIII)
<i>Acinetobacter</i> spp. résistant aux BL	Colistine/polymyxine B (BIII) Tigécycline (BIII)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Triméthoprime-sulfaméthoxazole (AI) Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou moxifloxacine) (BII) Ticarilline-clavulanate (BII) Combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole + ceftazidime ou ticarcilline-clavulanate (CIII)
<i>Enterococcus faecalis</i> résistant à la vancomycine	Linézolide (AII) Daptomycine (BII) Tigécycline (BIII)
<i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine	Linézolide (AII) Tigécycline (BIII) Quinupristine/dalfopristine (BIII)
<i>Staphylococcus aureus</i> intermédiaire à la vancomycine	Linézolide (AII) Tigécycline (BIII) Quinupristine/dalfopristine (BIII) Daptomycine (BII)

BMR : bactéries multi-résistantes, BL : bêta-lactamine. Toutes ces molécules doivent être préférentiellement utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques actifs in vitro, selon les données de l'antibiogramme. L'addition de rifampicine peut également être discutée.

## TABLEAU II

### Causes de fièvre persistante chez le patient neutropénique après initiation d'une antibiothérapie empirique [13]

#### Causes infectieuses de fièvre persistante

Posologie ou concentration sérique d'antibiotique inadaptée

Diarrhée à *Clostridium difficile*

Pathogène résistant à l'antibiothérapie initiée : BMR, mycobactérie, légionnelle, mycoplasme, *Chlamydia pneumoniae*, Bartonella

Infection fongique : levures (Candida, cryptocoque), champignons (Aspergillus, zygomycetes)

Infection parasitaire : toxoplasmose

Infection virale : herpes virus (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV), virus *influenza*, para-influenza, VRS

Persistance du foyer infectieux : cathéter

Infection incontrôlée : endocardite, péritonite

#### Causes non infectieuses de fièvre persistante

Fièvre post-transfusionnelle

Syndrome d'activation macrophagique

Thrombose veineuse profonde

Fièvre médicamenteuse

Maladie du greffon contre l'hôte chez le patient allogreffé

Pancréatite

Maladie maligne sous-jacente, rechute

Sortie d'aplasie

# Fièvre chez l'immunodéprimé

## Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

---

	Complications infectieuses
Déficit de la fonction phagocytaire	Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...)
Neutropénie	Infections fongiques: candidose, aspergillose, ( $\pm$ mucormycose) Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial
Déficit de l'immunité cellulaire	Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose Infections virales: herpès-simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus, Herpesvirus type 6, virus Epstein-Barr; adénovirus.
Déficit de l'immunité humorale/asplénie	Bactéries, en particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i> ), <i>M. catarrhalis</i> , ... Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus. Infections parasitaires: babésiose ( <i>asplénie</i> )

---

# La fièvre peut être d'origine non infectieuse

- Médicaments
- Affection néoplasique ou sous-jacente
- Thromboses veineuses
- Syndrome lymphoprolifératif associés à l'EBV
- Syndrome hémophagocytaire
- Syndrome inflammatoire lié à la reconstitution immunitaire



# Les urgences absolues

Risque fatal immédiat :

- Neutropénie
- Asplénisme

# La fièvre, découvrant l'immunodépression

# Y penser si

- Complications infectieuses :
  - récidivantes ou chroniques
  - pathogènes opportunistes
- Affections néoplasiques
- Lymphoproliférations non malignes
- Maladies auto-immunes

# Principales causes d'immunodépression

- Neutropénie : aplasie médullaire, leucémie...
- SIDA
- Affection néoplasique
- Déficit immunitaire commun variable :  
hypogammaglobulinémie (IgG < 50 % de la normale)

# La fièvre chez l'immunodéprimé connu

# Points importants à l'anamnèse

- Type d'immunodéficience
- Antibiothérapie antérieure
- Délai de survenue de la fièvre
- Antécédents d'infection
- Épidémiologie locale du patient (domicile, voyages, hôpital ...)
- Symptômes précoces (ex. douleur thoracique en cas d'aspergillose pulmonaire)

# *Hémopathies malignes*

Maladies	Déficit immunitaire	Pathogènes
<i>Leucémie aiguë</i>	neutropénie	BGN (Pseudomonas) Cocci à Gram positif Aspergillus, Candida HZV, HSV
<i>LLC</i>	Cellulaire et humorale	Bactéries encapsulées HZV
<i>Leucémies à tricholeucocytes</i>	Cellulaire Neutropénie Monocytopénie	Entérobactéries Mycobactéries HSV Candida, cryptocoque
<i>Maladie de Hodgkin</i>	Cellulaire	HZV
<i>Myélome</i>	Humorale	Bactéries encapsulées

# *Tumeurs solides*

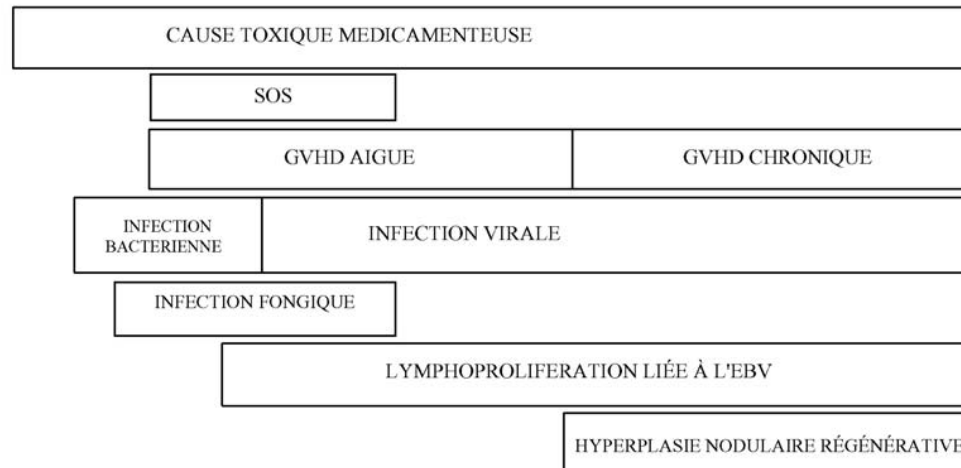
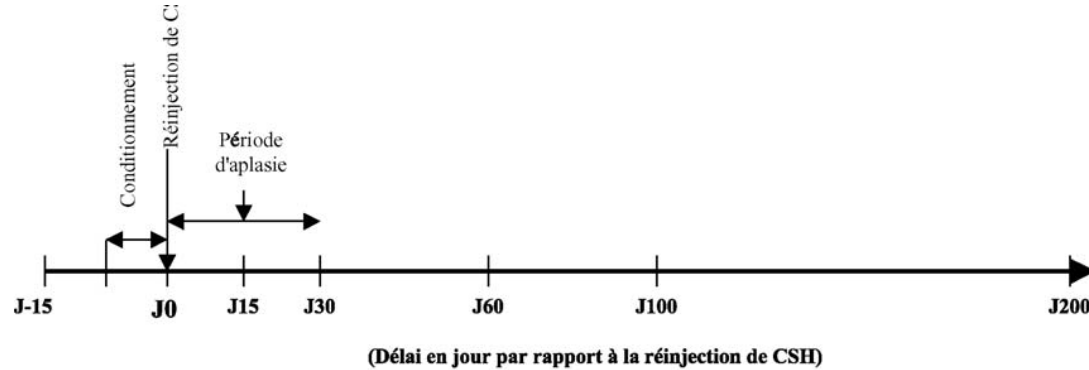
Neutropénie sur chimiothérapie	Infections bactériennes Infections fongiques : candida, aspergillus
Altération des barrières cutanéomuqueuses	
Déficit immunité cellulaire (corticoïdes)	



# Transplantation et autres types

Type	Déficit	Pathogène
<i>Allogreffe cellules souches</i>	Risque accru si GVHD et infection à CMV Rôle de la procédure de greffe	Bactéries Virus : adénovirus, VRS, CMV Mycoses : aspergillus
<i>Greffe d'organe solide</i>	Immunité cellulaire Selon organe transplanté et pathologie sous-jacente	Selon délai : 1 <sup>er</sup> mois : postopératoires, infection provenant du greffon 1 à 6 mois : CMV, réactivation EBV, Nocardia, Listeria, Aspergillus > 6 mois : Tuberculose, cryptocoque
<i>Asplénisme</i>		Bactéries encapsulées Capnocytophagus Babesia, Plasmodium
<i>DICV</i>	humorale	Bactéries encapsulées, Campylobacter, Entérovirus

# Allogreffe de cellules souches



# SIDA

Taux de lymphocytes CD4+ (/mm <sup>3</sup> )	Pathogènes
> 500	Primo-infection
200 - 500	Pneumopathies (Pneumocoque) Tuberculose Zona
< 200	Pneumocystose HSV Toxoplasmose cérébrale Cryptococcose, histoplasmose Leishmaniose Tuberculose
< 100	CMV Mycobactéries atypiques

# L'examen physique

- Signes cutanés
- Signes respiratoires
- Signes digestifs
- Signes neurologiques
- Signes ophtalmologiques
- Signes ORL

# *Signes cutanés*

- Neutropénie : *Pseudomonas aeruginosa* (echtyma gangrenosum : nodules s'ulcérant), mycose invasive (candidémie : nodules sous-cutanés)
- Déficits de l'immunité cellulaire : manifestations très variées
  - Abscès sous-cutanés, pustules, nodules : *Nocardia*, angiomatose bacillaire
  - Nodules : mycobactérioses cutanées
  - Eruptions diffuses multamériques : HZV
  - Lésions granulomateuses palpables : cryptococcoses
  - Toxidermie (rash fébrile)

# *Signes respiratoires*

- Peuvent être frustrés
- Ne pas hésiter à recourir à RX, voire TDM thoracique

## *Signes digestifs*

- Neutropéniques : typhlite
- Diarrhée fébrile : infection à *Clostridium difficile*
- Examen du périnée (point d'entrée)
- Splénomégalie : syndrome hémophagocytaire

# *Signes neurologiques*

## Rôle TDM/IRM cérébrale

- Méningite
  - *Listeria monocytogenes*
  - Pneumocoque
  - Cryptocoque
  - Tuberculose
- « Encéphalopathie », signes focaux : lésions intracérébrales
  - Toxoplasmose
  - Nocardiose
  - Abscès à pyogènes
  - Cryptococcose
  - Tuberculome
- Atteinte diffuse, signes neuroméningés
  - *Listeria monocytogenes*
  - CMV
  - Neurosyphilis
  - HSV, HZV
  - Nocardiose



# *Signes oculaires*

- Endophtalmite : Candidémie
- Chorioretinite : CMV, toxoplasmose, candidémie
- Zona ophtalmique

# *Signes ORL et stomatologiques*

- Sinusites : cocci à Gram positif, BGN, aspergillus, mucormycose
  - Signes souvent frustrés (lésions nasales nécrotiques, zones d'hyperesthésie, rhinorrhée claire)
- Mucosites : Candida, HSV
- Paraodontopathies : streptocoques, Candida

# Examens complémentaires de 1<sup>ère</sup> intention

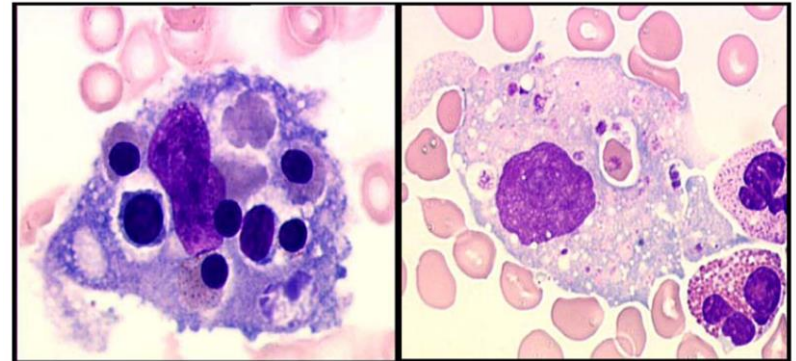
- Tests inflammatoires
- Hémocultures
- Expectorations : ex direct, culture, PCR (pneumocystis, aspergillus, legionella), IF (legionella)
- Prélèvements nasopharyngés (cultures virales, IF)
- PCR sang : CMV, EBV, HHV6, HHV8
- AG circulant : aspergillus
- RX thorax

# Examens complémentaires de 2<sup>ème</sup> intention (selon la clinique)

- TDM thoracique
- LBA : infections bactériennes, tuberculose, CMV, aspergillus, Pneumocystis
- Biopsie pulmonaire (exceptionnel !)
- RMN cérébrale
- LCR :
  - Ex direct et culture standard
  - Encre de Chine (cryptocoque)
  - PCR : HSV, CMV, VZV, EBV, virus JC, entérovirus
- TEP

# Syndrome d'activation macrophagique

= SAM ou syndrome  
hémophagocytaire ou  
lymphohistiocytose  
hémophagocytaire



# Critères diagnostiques

diagnostic retenu si au moins 5 des critères suivants présents:

1. fièvre (> 7 jours)
2. splénomégalie
3. bicytopenie : Hb <9 g/dl ; plaq < 100.000/mm<sup>3</sup> ; PN < 1100/mm<sup>3</sup>
4. hypertriglycérédémie et/ou hypofibrinogénémié (< 150 mg/dl)
5. hémophagocytose
6. taux bas ou nul de cellules NK
7. hyperferritinémie (> 500 µg/l)
8. taux élevé de CD-25 solubles (> 2400 UI/ml)

# Tableau clinique

- Fièvre élevée d'installation rapide
- Perte de poids
- Adénopathies périphériques (35%)
- Hépatosplénomégalie (50%)
- Infiltrats pulmonaires (20-30%)
- Atteinte cardiaque
- Atteinte rénale
- Atteinte cutanée (20%) : rash, érythème, purpura
- Encéphalopathie, méningite, convulsions
- Tableau d'insuffisance multi-organique

# Laboratoire

- Cytopénie (bi- ou pan)
- Élévation ferritinémie
- Hypofibrinogénémié
- CIVD
- Cytolyse ou cholestase hépatique
- Hypoalbuminémie
- Insuffisance rénale
- Hyponatrémie (SIADH)
- **Histologie** : hémato-phagocytose (moelle osseuse, ganglions, foie, rate)



# Etiologie

- infections virales (30%) : CMV, EBV, HSV, HIV
- infections bactériennes (30%) : mycobactéries, mycoplasme, Legionella, Chlamydia, Brucella
- infections fongiques ou parasitaires (8%) : malaria, leishmaniose, pneumocystose, aspergillose, candidose, toxoplasmose, cryptococcose
- maladies lympho-prolifératives (28%) : lymphomes T liés à EBV, HHV-8 ...
- tumeurs solides (1,5%)
- maladies systémiques (7%) : LED, maladie de Still, PCE, PAN, sarcoïdose, Sjögren ...
- cause non identifiée (20%)

# Syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)

- Il s'agit d'un syndrome inflammatoire lié à une reconstitution immunitaire excessive ou insuffisamment régulée.
- **Trois formes cliniques**
  - IRIS paradoxal : le traitement d'une infection permet l'amélioration initiale des symptômes qui s'aggravent secondairement après la reconstitution immune
  - IRIS infectieux : la reconstitution d'une réponse immune dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection jusqu'alors asymptomatique
  - IRIS auto-immun : pathologies auto-immunes ou inflammatoires qui peuvent être déclenchées ou aggravées par la modification de la réponse immune

# SIDA

- Pathologie de reconstitution immunitaire infectieuse
  - précoce (< 3 mois après l'introduction du traitement antirétroviral)  
liée à une réponse immune vis-à-vis d'un agent infectieux opportuniste actif mais quiescent
  - tardive (> 3 mois après l'introduction du traitement antirétroviral)  
liée à une réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène d'un agent infectieux non viable  
En cause : Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Cytomégalovirus, Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à JC virus
- Sarcoïdose de reconstitution immunitaire
- Pathologie auto-immune de reconstitution immunitaire

# En dehors du SIDA

- *Mycobacterium tuberculosis (IRIS paradoxal)* : rare en cas de tuberculose pulmonaire, plus fréquent en cas d'atteinte ganglionnaire et de tuberculose disséminée: fièvre, lymphadénite, aggravation lésion pulmonaire
- *Cancer* : dans un contexte d'hémopathies et de sorties d'aplasie après une chimiothérapie : SDRA après pneumopathie infectieuse, infection à *Aspergillus fumigatus*, candidose systémique
- Transplantation : *Cryptococcus neoformans*, uvéite au décours d'une rétinite à CMV
- Grossesse : mycobactérioses
- Pathologies inflammatoires et auto-immunes : thyroïdites de Hashimoto, maladie de Basedow (en post-partum)
- associé à l'arrêt des antagonistes du TNFa ou des anticorps anti-tumor necrosis factor (TNF):  *Mycobacterium tuberculosis*

## Diagnostic

Sera évoqué devant l'association de plusieurs critères :

- apparition de manifestations pathologiques liées à des signes inflammatoires lors d'un changement de l'immunité
- manifestations inexplicables ne correspondent ni à un échec de traitement, ni à une infection, ni à des effets secondaires du traitement, ni à l'évolution de l'infection ou de la pathologie auto-immune sous-jacente

# Fièvre en soins intensifs

Perspective  
JANUARY 17, 2013

## Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins?

Harold W. Horowitz, M.D.

Système en cause	Cause	Nosocomial	Pic t° >39° C	Pic t° <39° C
SNC	Méningite Encéphalite Infection shunt (Ommaya) Fièvre centrale Embolies de cholestérol AVC Hh intraventriculaire massive Convulsions	- - + (+) (+) (+) (+) (+)	+  + +  +  +	 +   + +  +
Cardiovasculaire	Endocardite bactérienne subaiguë Endocardite bactérienne aiguë Infarctus myocardique Voie centrale/ pace-maker infectés Péricardite virale Abcès myocardiques/périvalvulaires	- (+) (+) + - (+)	 +   + +	+  + +   +

Systeme en cause	Cause	Nosocomial	Pic t° >39°C	Pic t° <39°C
Pulmonaire	Pneumonie communautaire	-	+	
	<a href="#">Pneumonie associée à la ventilation</a>	+	+	
	Embolie/infarctus pulmonaire	(+)		+
	ARDS	(+)		+
	Empyème	-	+	
	Epanchement pleural	(+)		+
	Atélectasie	(+)		+
	Pneumonie du LED	-	+	
	Trachéobronchite	(+)		+
	BOOP	(+)		+
	Cancer bronchique	-		+
	Médiastinite	(+)	+	
	Réactions pulmonaires médicamenteuses	(+)		+
Gastrointestinal	Abcès intra-abdominal	(+)	+	
	Cholécystite	-		+
	Cholangite	(+)	+	
	Hépatite virale	(+)		+
	Cholécystite alithiasique	(+)	+	
	Péritonite	(+)	+	
	Pancréatite	(+)		+
	Colite ischémique	-		+
	Hémorragie digestive	(+)		+
	Colon irritable/spastique	-	+	
	Diarrhée sur antibiotiques (Clostridium)	(+)		+
	Colite sur antibiotiques (Clostridium)	(+)	+	

Système en cause	Cause	Nosocomial	Pic t° >39° C	Pic t° <39° C
Urinaire	Sepsis Bactériémie sur sonde Pyélonéphrite Cystite	(+) + - -	+ +	+ +
Peau et tissus de soutien	Cellulite Infection de plaie Gangrène gazeuse Ulcère de décubitus	- (+) - (+)	+ +	+ +
Ostéo-articulaire	Ostéomyélite chronique Ostéomyélite aiguë Arthrite septique Crise de goutte	(+) - (+) (+)	+ +	+ +
Divers	Fièvre médicamenteuse Embolie graisseuse Insuffisance surrénalienne Hématomes Septicémies transitoires Réactions transfusionnelles Sinusites Sevrage alcoolique Délirium tremens	(+) + (+) (+) + + (+) - -	+ + +	+ + + + +



# Fièvre sous ventilation mécanique

<b>cause</b>	<b>mécanisme</b>	<b>diagnostic</b>
<a href="#">(broncho)pneumonie</a>	intubation, aspiration, immuno- dépression	RX thorax LBA, prélèvements protégés hémocultures
infection urinaire	sonde urinaire	EMU+culture d'urines hémocultures échographie rénale
sinusite	sondes d'intubation (y compris gastrique)	CT scan ponction des sinus
méningite	neurochirurgie y penser si troubles neurologiques	PL
foyer abdominal	chirurgie, pancréatite, corticothérapie, cancer digestif	CT abdomen
cholécystite hépatite (virale, Candida)	y penser si sensibilité hypochondre	tests hépatiques écho/CT abdomen
colite pseudomembraneuse	antibiothérapie	coprocultures recherche toxine Cl. difficile
fièvre médicamenteuse	médicaments	arrêt du médicament incriminé
atélectasie	bouchons, mauvaise ventilation	RX thorax bronchoscopie disparition fièvre à la levée de l'atélectasie
empyème	métapneumonique	CT thorax ponction pleurale
phase fibroproliférative de l'ARDS	ARDS	diagnostic d'exclusion à la phase tardive de l'ARDS
fungémie	antibiothérapie prolongée, cathéters	hémocultures

# Fièvre au retour des Tropiques

Il faut penser, dans un contexte belge, à des étiologies

- **Spécifiques** des Tropiques
- **Non spécifiques** des Tropiques comme la dysenterie bactérienne, la pneumonie, la cellulite, la pyélonéphrite, la tuberculose, le SIDA, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles

# Principales maladies tropicales

- **Malaria**
  - délai : 3 semaines (mais parfois > 6 mois)
  - y penser si thrombopénie
  - diagnostic : goutte épaisse
- **Arboviroses**

Période d'incubation < 10 jours

  1. **Dengue**
    - la plus fréquente
    - fièvre, exanthème, douleurs articulaires
    - complications hémorragiques et neurologiques possibles
  2. **Chikungunya**
    - moins fréquent
    - fièvre, exanthème, douleurs articulaires prolongées
  3. **Fièvre jaune**

y penser devant hépatite ou syndrome hémorragique chez toute personne non vaccinée de retour d'un pays endémique.
- **Fièvre typhoïde**
  - céphalées, vertiges, insomnie, épistaxis
  - puis diarrhées et troubles de la conscience
  - diagnostic : hémocultures, coprocultures
- **Bilharziose**
  - **fièvre de Katayama** (schistosomiase aiguë) dans les 3 semaines suivant un bain en eau douce; avec toux, céphalées, urticaire, signes digestifs, cardiaques et neurologiques (liée à la migration des parasites par le foie et le poumon)
  - Diagnostic : hyperéosinophilie, séroconversion.
- **Rickettsioses**
  - typhus des broussailles (Asie du sud-est)
  - fièvre à tique (Afrique australe)
- **Amibiase invasive**
  - Histoire de diarrhée

## Principales maladies d'importation à l'origine de fièvre au retour des tropiques

### **Paludisme**

- troubles digestifs ou neurologiques

### **Fièvre typhoïde**

- céphalées
- confusion
- troubles digestifs
- pouls dissocié
- splénomégalie

### **Hépatites virales (A, B, E)**

- troubles digestifs
- ictère après la fièvre

### **Bilharziose au stade d'invasion**

- prurit
- urticaire
- arthralgies
- hépatomégalie

### **Dengue et autres arboviroses**

- myalgies
- arthralgies
- éruption cutanée

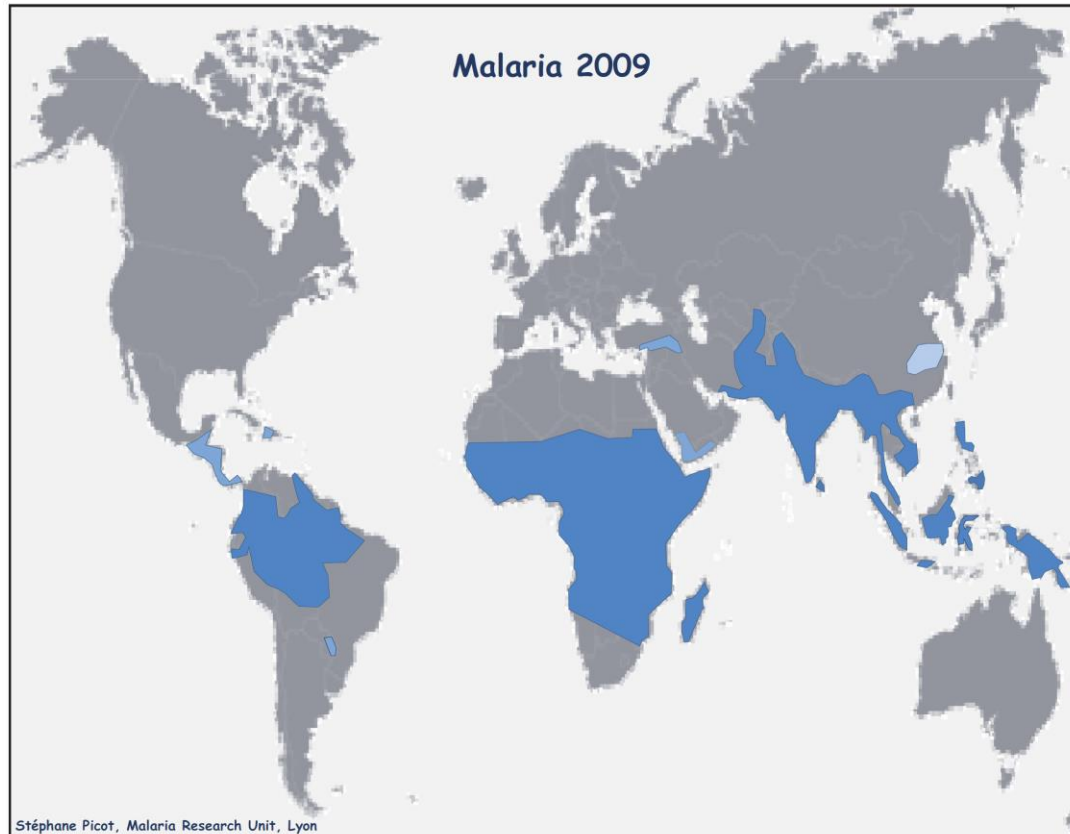
### **Amoebiose hépatique**

- hépatomégalie douloureuse

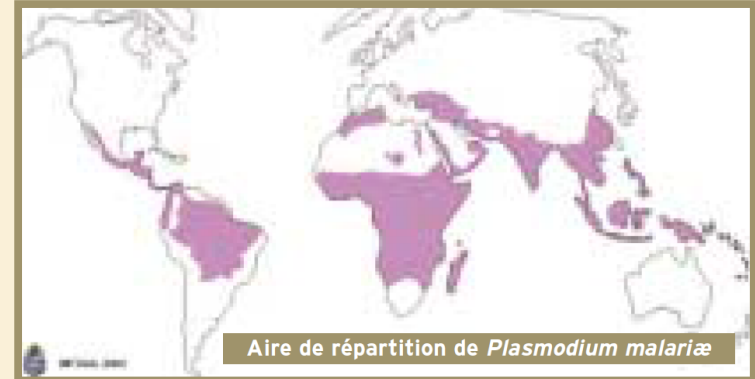
### **Rickettsiose**

- escarre d'inoculation
- éruption cutanée
- adénopathies

# Malaria



**FIGURE 1** Répartition géographique du paludisme dans le monde.



**Figure 2** Zones de transmission de *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*.  
Avec l'aimable autorisation du Dr Marc Meillon, MFCG.

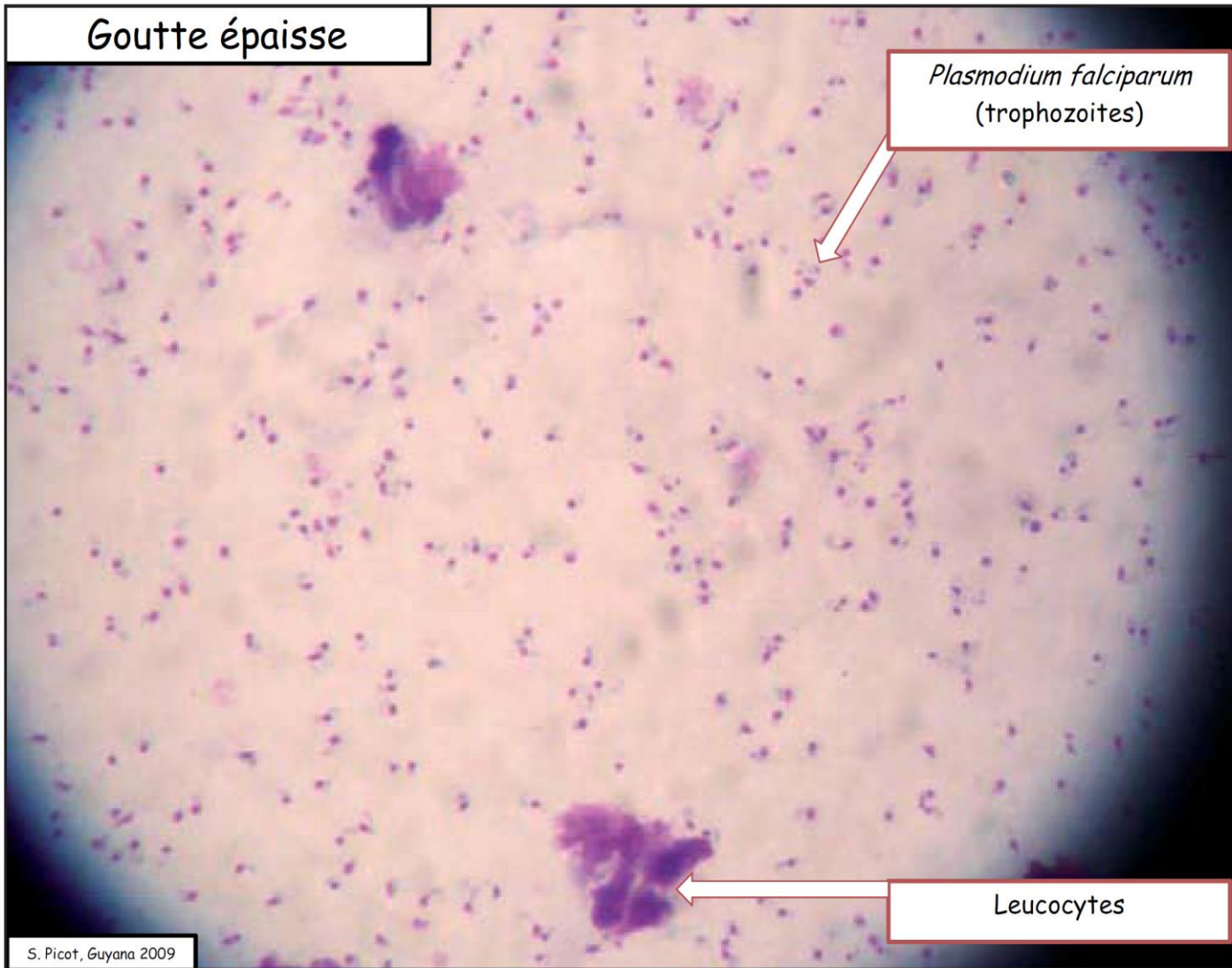
# Quand évoquer la malaria?

- Séjour en zone endémique
- « Toute fièvre au retour des Tropiques est une malaria jusqu'à preuve du contraire ».
- Triade : fièvre – frissons – céphalées
- myalgies, troubles digestifs (vomissements, diarrhée, signes neuropsychiques éventuellement
- La splénomégalie n'est pas fréquente.
- Les pièges à éviter:



## Principaux pièges diagnostiques et thérapeutiques dans le paludisme d'importation et moyens de les éviter

	POSSIBLE EXPLICATION	MOYEN D'ÉVITEMENT
<b>PIÈGES DIAGNOSTIQUES</b>		
<b>Pas de notion de séjour tropical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Émergence tardive*</li> <li>■ Interrogatoire impossible (troubles de conscience, problème linguistique...)</li> <li>■ Paludisme d'aéroport (rare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alerte par thrombopénie + absence d'hyperleucocytose ± anémie</li> <li>■ Contexte évocateur : migrants, antécédents de voyage</li> </ul>
<b>Absence de fièvre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patient vu en dehors des périodes de fièvre</li> <li>■ Patient immun** (résidant en zone d'endémie)</li> <li>■ Autotraitement incomplet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Savoir que le paludisme « sans fièvre » (ou à périodes apyrétiques) existe</li> <li>■ Valeur du contexte et des signes biologiques d'alerte (v. tableau 2)</li> </ul>
<b>Ictère fébrile pris pour une hépatite virale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ictère lié à l'hémolyse palustre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Frottis-goutte épaisse devant toute fièvre si séjour en zone à risque</li> <li>■ Absence de cytololyse importante</li> </ul>
<b>Diarrhée fébrile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Expression fréquente du paludisme, notamment chez l'enfant (piège de la fausse gastroentérite fébrile)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Frottis-goutte épaisse et hémogramme devant toute fièvre</li> </ul>
<b>Attendre la prochaine crise fébrile pour réaliser le frottis-goutte épaisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Notion fautive de la nécessité de la fièvre pour visualiser les parasites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Savoir que le diagnostic parasitologique est possible à tout moment</li> </ul>
<b>Remettre au lendemain le diagnostic (et le traitement)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patient apparemment « bien » vu en dehors d'une crise fébrile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Confirmation diagnostique (et traitement) en urgence dès lors que le diagnostic est évoqué (aggravation brutale possible)</li> </ul>
<b>Paludisme à frottis négatif (paludisme « décapité »)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patient immun**</li> <li>■ Patient sous antipaludique préventif (notamment chloroquine ou chloroquine + proguanil)</li> <li>■ Autotraitement insuffisant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interrogatoire ++ sur les prises d'antipaludique(s)</li> <li>■ Répéter les frottis-goutte épaisse</li> <li>■ Tests diagnostiques rapides, <i>polymerase chain reaction</i></li> <li>■ Hospitalisation</li> <li>■ Traitement présomptif envisageable</li> </ul>

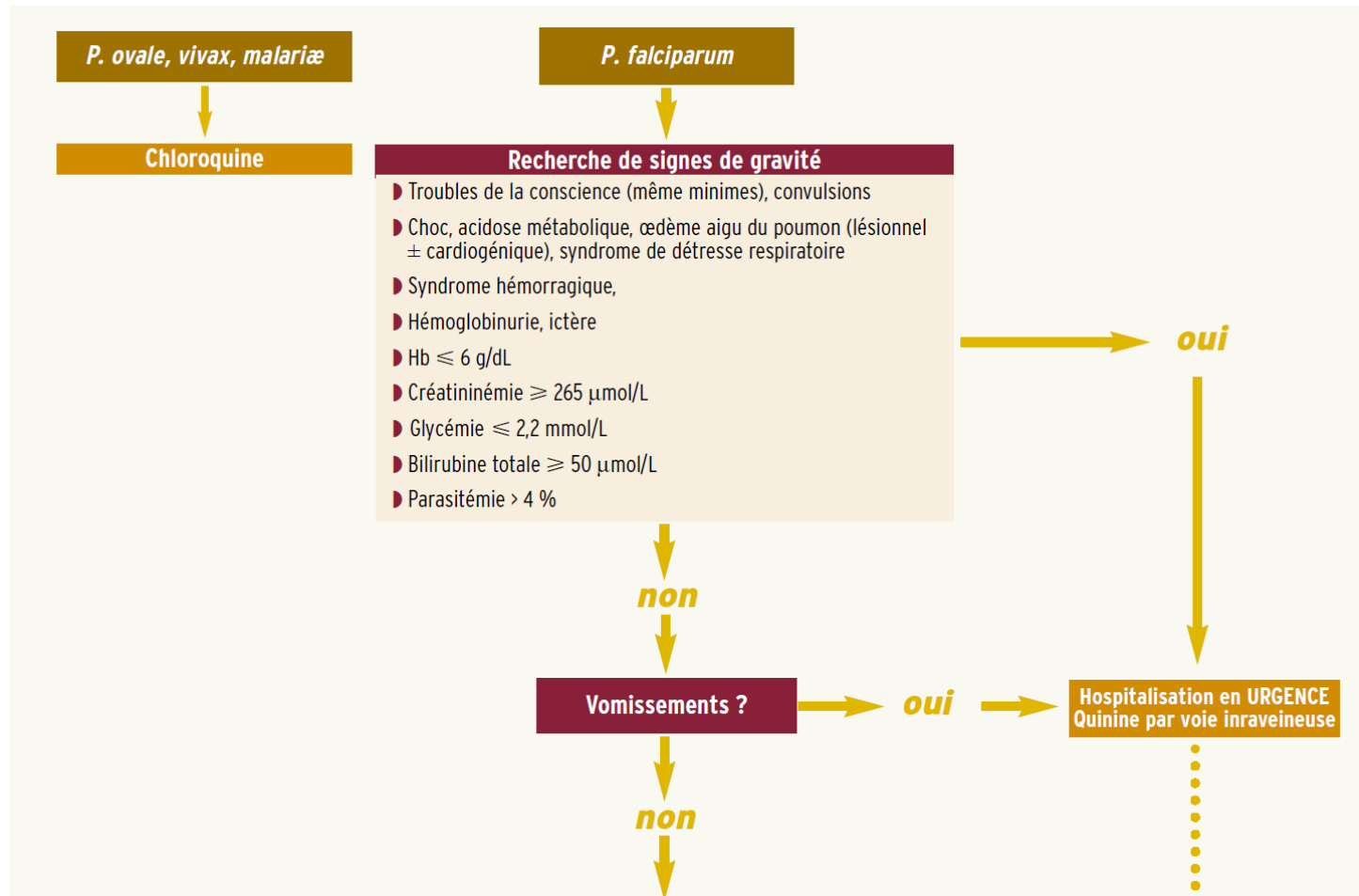


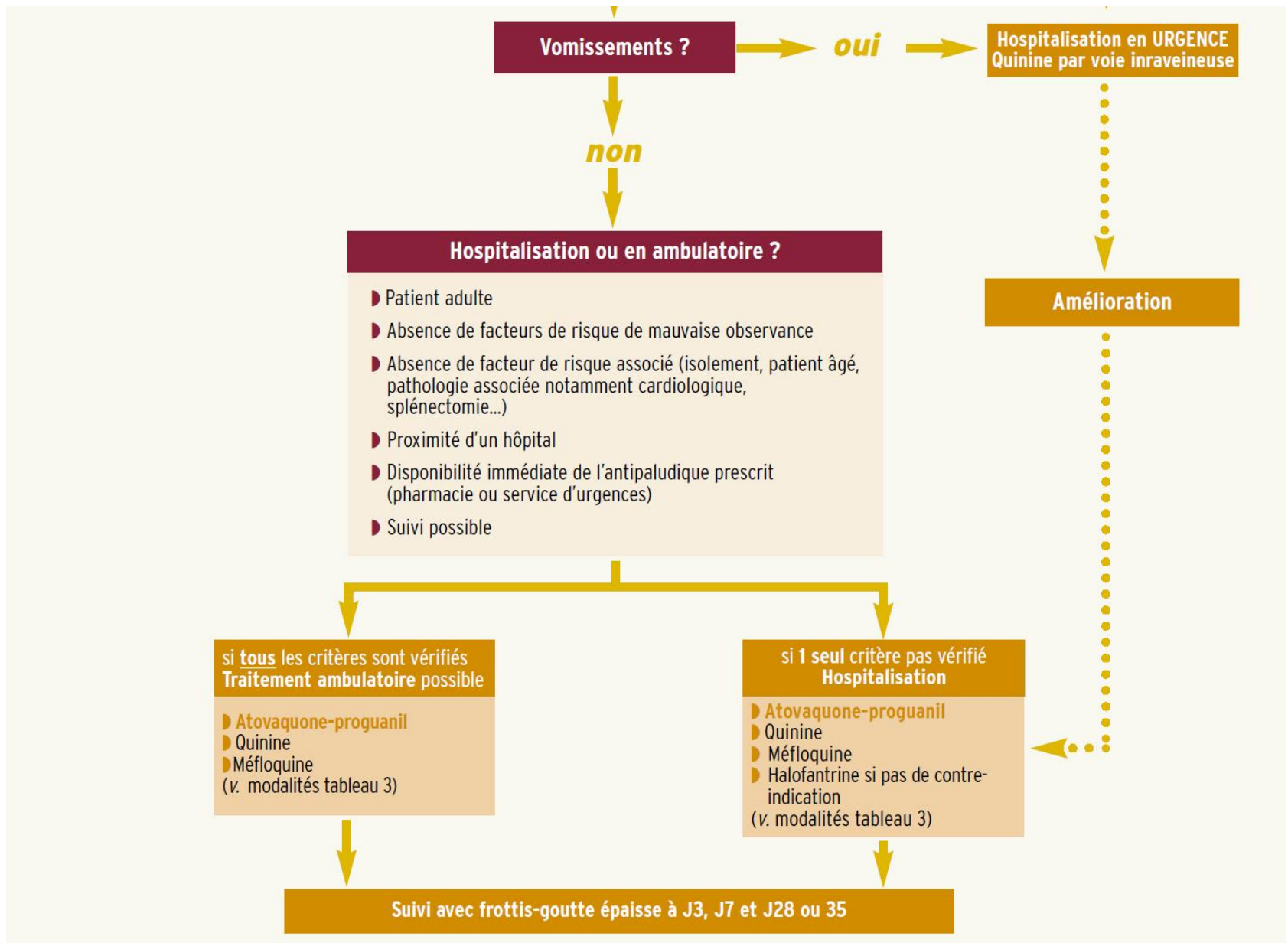
**FIGURE 2** Goutte épaisse.

## Éléments biologiques d'intérêt diagnostique et pronostique dans le paludisme d'importation

	INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE	INTÉRÊT PRONOSTIQUE
■ <b>Numération formule sanguine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Thrombopénie</li> <li>■ Absence d'hyperleucocytose</li> <li>■ Hémoglobine « limite » basse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Si accès grave : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ hyperleucocytose (démargination de « stress », infection bactérienne associée)</li> <li>■ anémie franche (critère de gravité si hémoglobine &lt; 6 g/dL)</li> </ul> </li> </ul>
■ <b>Ionogramme sanguin</b>	■ Non	■ Troubles hydroélectrolytiques
■ <b>Créatinine</b>	■ Non	■ Critère de gravité si > 265 µmol/L
■ <b>Glycémie</b>	■ Non	■ Critère de gravité si < 2,2 mmol/L
■ <b>Bilirubinémie</b>	■ stigmate d'hémolyse	■ Critère de gravité si > 50 µmol/L
■ <b>Transaminases hépatiques (ALAT)</b>	■ augmentation < 2 fois la valeur normale	■ Non
■ <b>Hémocultures</b>	■ Non	■ Infections associées (germes à Gram négatif) dans les formes graves
■ <b>FROTTIS-GOUTTE ÉPAISSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Identification d'espèce (<i>P. falciparum</i>, <i>ovale</i>, <i>vivax</i>, <i>malariae</i>)</li> <li>■ Quantification de la parasitémie (% d'hématies parasitées)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pas de forme grave avec <i>P. ovale</i>, <i>vivax</i>, <i>malariae</i></li> <li>■ Critère (relatif) de gravité si parasitémie &gt; 4 %</li> </ul>

# Traitement





## Critères de choix et principales modalités d'utilisation des antipaludiques dans le paludisme simple d'importation à *P. falciparum*

DCI (NOM COMMERCIAL)	« POUR »	« CONTRE »	CONTRE-INDICATIONS	EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX	POSOLOGIE
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atovaquone + proguanil (Malarone, cp à 250/100 mg et 62,5/25 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efficacité</li> <li>■ Traitement court</li> <li>■ Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vomissements?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aucune sauf allergie à l'un des constituants</li> <li>■ Non recommandé si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pratiquement pas sauf peut-être nausées et vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours de 1 repas (soit 12 cp au total sur 48 h) à partir de 12 ans*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Quinine (Quinimax cp à 500 et 125 mg Quinine chlorhydrate Lafran cp à 500 et 250 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efficacité</li> <li>■ Possible si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tolérance</li> <li>■ Traitement long</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cinchonisme : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (vers J2) [la survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine ; elle ne doit pas entraîner une réduction de dose]</li> <li>■ Troubles du rythme (surdosage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 8 mg/kg 3 fois par j pour 7 jours (= 1 cp à 500 mg 3 fois par jour chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2 g/j)</li> <li>■ i. v. si vomissements (même dose)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Méfloquine (Lariam cp à 250 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efficacité</li> <li>■ Traitement court</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tolérance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents neuropsychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique</li> <li>■ Traitement par acide valproïque</li> <li>■ Insuffisance hépatique sévère</li> <li>■ Relais d'halofantrine<sup>s</sup></li> <li>■ Non recommandé si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents)</li> <li>■ Troubles neuropsychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures</li> <li>■ En pratique chez l'adulte 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si &gt; 60 kg)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Halofantrine (Halfan cp à 250 mg et sirop)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efficacité</li> <li>■ Rapidité d'action</li> <li>■ Traitement court</li> <li>■ Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cardiotoxicité</li> <li>■ Absorption faible et variable (rares échecs possibles)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antécédents de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique</li> <li>■ Hypokaliémie</li> <li>■ Médicaments allongeant QT</li> <li>■ QTc allongé</li> <li>■ Insuffisance cardiaque</li> <li>■ Relais de méfloquine<sup>s</sup></li> <li>■ Grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rare/grave)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 h, à jeun (en pratique chez l'adulte 2 cp x 3) + 2<sup>e</sup> cure à J7-J10 chez le non-immun (1 tiers de dose ?**)</li> <li>■ En milieu hospitalier si possible (surveillance ECG notamment entre 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> prise)</li> </ul>

**POSSIBLE EXPLICATION**

**MOYEN D'ÉVITEMENT**

**PIÈGES THÉRAPEUTIQUES**

<p><b>Retard au traitement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Latence avant transfert dans service d'accueil</li> <li>■ Pas de disponibilité immédiate de l'antipaludique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Respect de la règle du traitement d'urgence</li> <li>■ Dispensation de la première dose de l'antimalarique dans les services d'urgence/ vérification préalable de la disponibilité des antimalariques dans la/(les) pharmacie(s) de proximité</li> </ul>
<p><b>Prendre pour un échec du traitement une augmentation paradoxale de la parasitémie le lendemain de la mise en route du traitement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ « Relargage » d'hématies parasitées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Respecter les points de suivi recommandés (J3, J7, J28-J35)</li> </ul>
<p><b>Utilisation consécutive de méfloquine et d'halofantrine<sup>5</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Potentialisation de la cardiotoxicité (risque de troubles du rythme graves)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ne pas retraiter si pas nécessaire</li> <li>Si besoin utiliser 2 classes thérapeutiques différentes</li> </ul>
<p><b>Faire passer la quinine intraveineuse trop rapidement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zone toxique proche de la zone thérapeutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Préférer l'utilisation de la seringue électrique si non disponible : perfusion de 4 h</li> </ul>
<p><b>Pas d'électrocardiogramme pour le suivi d'un traitement par halofantrine notamment entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> dose</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cardiotoxicité dépendante de l'halofantrinémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Utilisation de l'halofantrine en ambulatoire non souhaitable</li> </ul>