

# Fièvre (suite)

# Contenu

Fièvre persistante : FOI

- FOI classique
- FOI nosocomiale
- FOI chez l'immunodéprimé
- FOI liée aux voyages

# Fièvre persistante

Aussi appelée fièvre d'origine indéterminée (FOI)

# Définition

- Ancienne 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
- Actuellement : pas de consensus
  - Pas de consensus sur la durée de la fièvre
  - Réduction de la période d'investigation par exemple à 3 jours d'hospitalisation ou au moins 3 visites ambulatoires

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

# Fever of Unknown Origin

Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D.

PERSISTENT FEVER WITH AN ELUSIVE CAUSE HAS BEEN RECOGNIZED FOR more than a century. In 1907, Cabot, a cofounder of the Clinicopathological Conferences at Massachusetts General Hospital, characterized fever lasting for 2 weeks or longer as “long fever.”<sup>1</sup> Over the ensuing decades, many studies of unexplained fever have been conducted with the use of various diagnostic criteria. In 1961, Petersdorf and Beeson defined fever of unknown origin (FUO) as a temperature of 38.3°C or higher for at least 3 weeks without a diagnosis, despite 1 week of inpatient investigations.<sup>2</sup> With the evolution of health care delivery in the am-

From the Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh. Dr. Singh can be contacted at [nis5@pitt.edu](mailto:nis5@pitt.edu) or at the Infectious Diseases Section, VA Healthcare System, University Drive C, Pittsburgh, PA 15240.

N Engl J Med 2022;386:463-77.

DOI: 10.1056/NEJMra2111003

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

# Contexte

- FOI classique
- FOI nosocomiale
- FOI chez l'immunodéprimé
- FOI liée aux voyages

# FOI classique

FOI malgré des investigations initiales raisonnables dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation externe

- inclut la FOI chez les personnes infectées par le VIH qui n'expriment plus le virus, avec un taux de CD4  $>200$  cellules/mm<sup>3</sup>
- les causes se répartissent en quatre catégories :
  - infections (par exemple, tuberculose, endocardite, abcès occultes, maladie de Whipple, fièvre entérique, syphilis [principalement secondaire], diverses zoonoses et histoplasmoses)
  - cancer
  - maladies auto-immunes et auto-inflammatoires
  - causes diverses.

# 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, ANCA, examen des urines (EMU, tigette)
- Examens microbiologiques : 3 HC, urine
- RX ou TDM 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)

**Table 4. Drug-Related Causes of Classic FUO.\***

| Type of Drug Reaction                                 | Usual Time to Onset of Fever | Commonly Implicated Drugs or Other Agents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypersensitivity reaction                             | 7–10 days                    | Antimicrobial agents (beta-lactams, sulfonamides, minocycline), allopurinol, anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine), methyldopa, heparin, quinidine, quinine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Chemotherapy-related reaction                         | 3–19 hr                      | Chemotherapeutic agents (cytosine arabinoside, bleomycin, chlorambucil, vincristine, cisplatin), molecular targeting agents for melanoma (dabrafenib, trametinib)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Infusion-related reaction                             | 0.5–3.0 hr                   | Amphotericin B formulations, vancomycin, bleomycin, vaccines, monoclonal antibodies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| DRESS                                                 | 2–6 wk                       | Sulfonamides, carbamazepine, allopurinol, lamotrigine, phenytoin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hyperthermia syndromes                                |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Serotonin syndrome                                    | 6 hr–several days†           | <p>Selective serotonin-reuptake inhibitors: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline</p> <p>Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors: duloxetine, trazodone, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran, venlafaxine</p> <p>Tricyclic antidepressants: amitriptyline, nortriptyline</p> <p>MAO inhibitors: nonselective irreversible inhibitors (phenelzine, tranylcypromine), non-selective reversible inhibitors (linezolid), selective irreversible MAO type A inhibitor (methylene blue), selective irreversible MAO type B inhibitor (selegiline)</p> <p>Antiemetic agents: ondansetron, metoclopramide</p> <p>Serotonin receptor agonists: psychedelics (LSD), fentanyl, buspirone, triptans, lithium</p> <p>Herbal products: St. John's wort, Syrian rue (harmine and harmaline)</p> <p>Cytochrome P-450 inhibitors‡: fluoxetine, ciprofloxacin, ritonavir, fluconazole, sertraline</p> |
| Malignant hyperthermia                                | 0.5–2.0 hr                   | <p>Depolarizing muscle relaxants: succinylcholine</p> <p>Inhalation anesthetics: halothane, sevoflurane, isoflurane, desflurane</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Neuroleptic malignant syndrome                        | 1–2 wk                       | <p>Antipsychotic agents: haloperidol, quetiapine, olanzapine, risperidone</p> <p>Antiemetic agents: metoclopramide, prochlorperazine</p> <p>Parkinsonism–hyperpyrexia syndrome: abrupt withdrawal of dopamine agonists or non-dopaminergic agents (amantadine)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Adrenergic fever                                      | Variable                     | Sympathomimetic agents and MAO inhibitors: theophylline, cocaine, MDMA (ecstasy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Anticholinergic fever                                 | About 2 hr                   | <p>Anticonvulsants: carbamazepine</p> <p>Antiemetics: scopolamine, promethazine, prochlorperazine</p> <p>Muscle relaxants: cyclobenzaprine, methocarbamol, carisoprodol</p> <p>Herbal agents: belladonna, jimsonweed (datura), lupin</p> <p>Antidepressants: amitriptyline, imipramine, nortriptyline</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mitochondrial uncoupling of oxidative phosphorylation | 0.5–3.0 hr                   | <p>Pesticides and toxins: organochlorine compounds, snake venom–derived phospholipases</p> <p>Salicylates: high-dose aspirin</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

# 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 avec injection contrastes
- 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



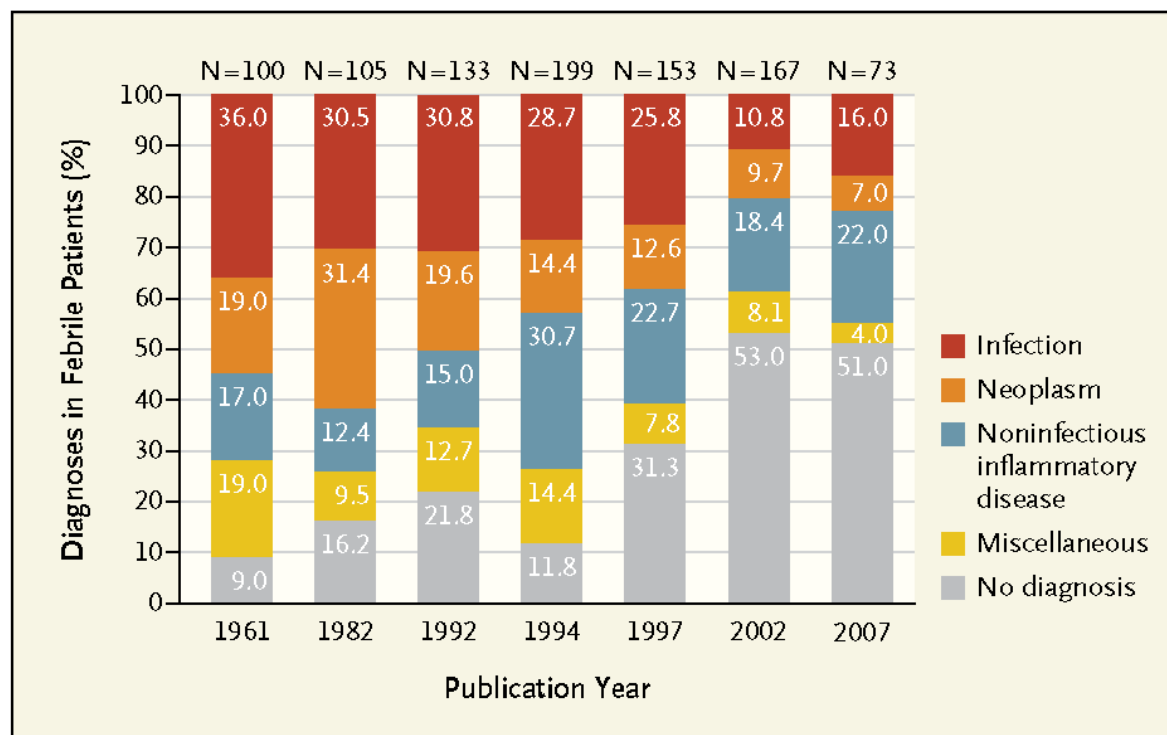
# Principales causes

**Tableau 2**

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

| Auteur, année de publication<br>Période d'étude, Pays  | Nombre de patients | Sans diagnostic<br>Nombre (%) | Avec diagnostic<br>Nombre (%) | Infections <sup>a</sup> | Néoplasies <sup>a</sup> | Maladies inflammatoires <sup>a</sup> | Causes diverses <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Petersdorf et al., 1961 [1]<br>1952–1957 États-Unis    | 100                | 9 (9,0)                       | 91 (91,0)                     | 39,6                    | 20,9                    | 18,7                                 | 20,9                         |
| Larson et al., 1982 [16]<br>1970–1980 États-Unis       | 105                | 17 (16,2)                     | 88 (83,8)                     | 36,4                    | 37,5                    | 14,8                                 | 11,4                         |
| Barbado et al., 1984 [17]<br>1968–1981 Espagne         | 133                | 29 (21,8)                     | 104 (78,2)                    | 39,4                    | 25,0                    | 19,2                                 | 16,3                         |
| Knockaert et al., 1992 [11]<br>1980–1989 Belgique      | 199                | 51 (25,6)                     | 148 (74,4)                    | 30,4                    | 9,5                     | 31,1                                 | 29,1                         |
| Likuni et al., 1994 [18]<br>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]<br>1992–1994 Pays Bas    | 167                | 52 (31,1)                     | 115 (68,9)                    | 37,4                    | 18,3                    | 33,0                                 | 11,3                         |
| Tabak et al., 2003 [19]<br>1984–2001 Turquie           | 117                | 16 (13,7)                     | 101 (86,3)                    | 39,6                    | 21,8                    | 28,7                                 | 9,9                          |
| Vanderschueren et al., 2003 [10]<br>1991–1999 Belgique | 223                | 98 (43,9)                     | 125 (56,1)                    | 25,6                    | 19,2                    | 36,8                                 | 18,4                         |
| Zenone, 2006 [15]<br>1999–2005 France                  | 144                | 37 (25,7)                     | 107 (74,3)                    | 30,8                    | 13,1                    | 35,5                                 | 20,6                         |
| Hot el al., 2009 [13]<br>1995–2005 France              | 280                | 92 (32,8)                     | 188 (67,2)                    | 15,9                    | 30,3                    | 40,2                                 | 13,6                         |
| Naito et al., 2013 [21]<br>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<br>Pays   | Nombre de patients | Sans diagnostic<br>Nombre (%) | Avec diagnostic<br>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]<br>Belgique | 45                 | 23 (52)                       | 22 (48)                       | 18                      | 9                       | 22,7                                 | 9                                             | 50                           |
| Vidal, 2006 [14]<br>France             | 87                 | 39 (45)                       | 48 (55)                       | 20,8                    | 27                      | 16,6                                 | 22,9                                          | 35,4                         |
| Hot el al., 2006 [22]<br>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 canalaïres  
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 immunitaire

---

**Table 3. Selected Malignant, Autoinflammatory and Autoimmune, and Miscellaneous Causes of FUO.\***

**Cancers**

Lymphomas (including Hodgkin's and intravascular lymphomas); widespread metastatic carcinomas; tumors with liver metastases; colon, hepatocellular, and renal-cell carcinomas; acute leukemias; brain tumors with thermoregulatory disorders

**Autoinflammatory and autoimmune disorders**

Autoinflammatory: familial Mediterranean fever, Muckle-Wells syndrome, familial cold autoinflammatory syndrome

Autoimmune: autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune polyendocrinopathy syndrome

Variable autoinflammatory and autoimmune expression or mixed-pattern diseases†: giant-cell and Takayasu's arteritis, inflammatory bowel disease, certain types of uveitis, Behçet's syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis

**Miscellaneous causes**

Granulomatous, idiopathic, familial: idiopathic granulomatous hepatitis, granulomatosis with polyangiitis, chronic granulomatous disease, Rosai-Dorfman disease, adjuvant or silicone-induced granulomas, lipogranulomas (e.g., from mineral oil ingestion), Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis), Kawasaki's disease, sclerosing mesenteritis

Vascular: atrial myxoma, aortic dissection, deep-vein thrombosis, pulmonary emboli, hematoma, thrombophlebitis, intracranial hemorrhage and strokes

Endocrine: Addison's disease, thyrotoxicosis, thyroid storm, thyroiditis, pheochromocytoma

Hematologic: hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura

Others: cirrhosis, pancreatitis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, intravesical bacillus Calmette-Guérin, lipid overload syndrome (from lipid emulsion therapy), factitious fever, retroperitoneal fibrosis, crowned dens syndrome (calcium pyrophosphate deposition disease)

# 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) : maladies auto-inflammatoires

= 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<br>voire plusieurs semaines                    | variable                   |
| Douleur abdominale                                                    | très fréquente (sérieuse)                               | fréquente                                                    | fréquente                                                                 | rare                       |
| Douleur thoracique                                                    | pleurésie unilatérale                                   | inhabituelle                                                 | fréquente                                                                 | rare                       |
| Signes cutanés                                                        | rare (< 5 %) pseudo-érysipèle<br>des membres inférieurs | très fréquents (> 90 %)<br>polymorphes (macules, papules...) | fréquents : pseudo-érysipèle<br>n'épargnant pas les membres<br>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<br>« pro » inflammatoire<br>« anti » inflammatoire | TNFα ≈, IL-1β ≈, IL-6 ↑<br>sTNFRSF1A ↑, IL-1ra ≈        | TNFα ↑, IL-1β ≈, IL-6 ↑<br>sTNFRSF1A ↑, IL-1ra ↑             | IL-1β ≈, IL-6 ↑<br>sTNFRSF1A ≈, IL-1ra ≈                                  | rythme circadien de l'IL-6 |
| Site chromosomique                                                    | 16p13.3                                                 | 12q24                                                        | 12p13                                                                     | 1q44                       |
| Gène                                                                  | <i>MEFV</i>                                             | <i>MVK</i>                                                   | <i>TNFRSF1A</i>                                                           | <i>CIAS1</i>               |
| Protéine                                                              | marénostrine/pyrine                                     | mévalonate kinase                                            | récepteur du TNF de type 1A                                               | cryopyrine                 |

≈ inchangé pendant les accès ; ↑ élevé pendant les accès ; sTNFRSF1A : 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<br>Prostatite<br>Mastoïdite<br>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)<br>Fièvre familiale méditerranéenne (2 patients)<br>Alvéolite allergique<br>Spondylarthrite ankylosante<br>Maladie de Castleman<br>Pseudotumeur inflammatoire ganglionnaire<br>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



# FOI nosocomiale

FOI qui se développe chez les personnes hospitalisées :

- en soins intensifs: infections (bactériémie, pneumonie, infection à *Clostridium difficile*, fongémie, infection d'escarre de décubitus), événements thromboemboliques, cholécystite alithiasique, fièvre médicamenteuse, accidents vasculaires cérébraux, hémorragies cérébrales et saignements
- hors soins intensifs : causes similaires bien que les patients ne soient pas gravement malades

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

# Fièvre sous ventilation mécanique

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

# Fièvre hors soins intensifs

Fièvre hors soins intensifs

# 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
- lésions cérébrales
- médicaments
  - antibiotiques ( $\beta$ -lactamines), immunosuppresseurs, antiépileptiques et psychotropes, etc.

# Chez l'opéré

- Infection site opératoire
- Pneumopathie
- Embolie pulmonaire
- Infection urinaire
- Phlébite
- Infection sur cathéter
- Fuites anastomotiques
- Fistules
- Hématomes
- Poussées aiguës de goutte (précipitées par hypovolémie et hypoxie tissulaire)
- Événements thromboemboliques
- Infections de treillis ou de greffon
- Infections à *Mycoplasma hominis* après des interventions cardiaques, orthopédiques ou neurochirurgicales





# FOI associée à l'immunodépression

Les causes sont très variables, selon le type d'immunodéficience sous-jacente :

- Receveurs de greffes d'organes
- Patients atteints de neutropénie
- Receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques
- Patients infectés par le VIH ne recevant pas de TARV (traitement antirétroviral), patients atteints du SIDA

# Patient immunocompromis

- Neutropénie ( $PN < 500 /mm^3$ ) d'au moins une semaine de durée au cours des 3 derniers mois
- SIDA connu
- Hémopathies malignes
- Tumeurs solides
- Déficit immunitaire commun variable :  
hypogammaglobulinémie ( $IgG < 50 \%$  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

## Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

---

|                                                    | Complications infectieuses                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Déficit de la fonction phagocytaire<br>Neutropénie | Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...)<br><br>Infections fongiques: candidose, aspergillose, (± mucormycose)<br>Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial                                         |
| Déficit de l'immunité cellulaire                   | Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries<br>Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose<br>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> , ...<br>Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus.<br>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

# Receveurs de greffe d'organes solides

| Type                                 | Déficit                                                                               | Pathogène                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Greffe d'organe solide</i></b> | <p>Immunité cellulaire</p> <p>Selon organe transplanté et pathologie sous-jacente</p> | <p>Selon délai :</p> <p>1<sup>er</sup> mois : postopératoires, infection provenant du greffon</p> <p>1 à 6 mois : CMV, réactivation EBV, Nocardia, Listeria, Aspergillus</p> <p>&gt; 6 mois : Tuberculose, cryptocoque</p> |

# Quelques grandes causes

- Virus
- Infections dérivées du donneur
- Superinfection par *Strongyloides stercoralis*
- Infections fongiques opportunistes
- Rejet et, dans de rares cas, GVHD
- Syndrome d'intolérance du greffon (à partir de greffons rénaux conservés in situ après échec du greffon)
- anciens greffons artério-veineux non fonctionnels après transplantation rénale (peut causer des infection ou fièvre)
- lymphohistiocytose hémophagocytaire
- Syndrome d'hyperammoniémie liée à *Ureaplasma urealyticum*



# Patients atteints de neutropénie

Prévalence : 1 à 2 %

Prévalence : 1 à 2 %

Prévalence : 1 à 2 %

Prévalence : 1 à 2 %

Prévalence : 1 à 2 %

# Patients atteints de neutropénie

- Les patients à haut risque atteints de neutropénie sont considérés comme atteints de FOI s'ils ont été fébriles pendant plus de 5 jours malgré une antibiothérapie empirique appropriée
- diagnostic étiologique influencé par la durée de la neutropénie, l'immunosuppression du traitement ou la prophylaxie de la GVHD et le traitement antimicrobien prophylactique

# 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 ( $PN < 500/mm^3$  ou, à défaut, leucocytose  $< 1000/mm^3$ )

# 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

# Echtyma 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 moxifloxacin 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,<br>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

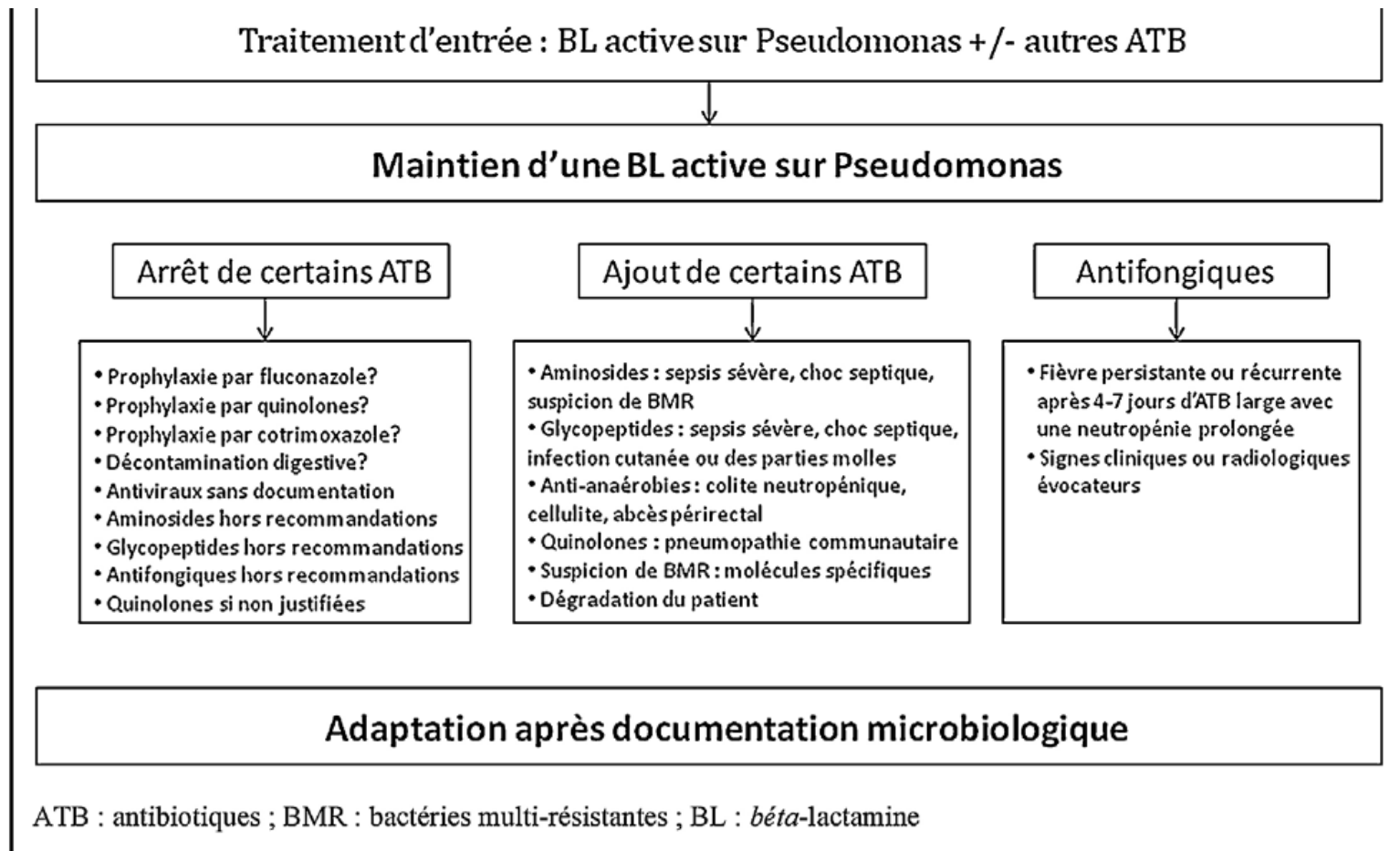


TABLEAU IV

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)<br>Tigécycline (BIII)<br>Aminosides (BIII)<br>Fosfomycine (CIII)                                                                                                                                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux BL              | Colistine/polymyxine B (AII)<br>Fosfomycine (CIII)                                                                                                                                                                           |
| <i>Acinetobacter</i> spp. résistant aux BL                  | Colistine/polymyxine B (BIII)<br>Tigécycline (BIII)                                                                                                                                                                          |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                         | Triméthoprim-sulfaméthoxazole (AI)<br>Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou moxifloxacine) (BII)<br>Ticarilline-clavulanate (BII)<br>Combinaison triméthoprim-sulfaméthoxazole + ceftazidime ou ticarilline-clavulanate (CIII) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> résistant à la vancomycine     | Linézolide (AII)<br>Daptomycine (BII)<br>Tigécycline (BIII)                                                                                                                                                                  |
| <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine      | Linézolide (AII)<br>Tigécycline (BIII)<br>Quinupristine/dalfopristine (BIII)                                                                                                                                                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> intermédiaire à la vancomycine | Linézolide (AII)<br>Tigécycline (BIII)<br>Quinupristine/dalfopristine (BIII)<br>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 <i>Clostridium difficile</i>                                                                                                |
| Pathogène résistant à l'antibiothérapie initiée : BMR, mycobactérie, légionnelle, mycoplasme, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Bartonella |
| Infection fongique : levures (Candida, cryptocoque), champignons (Aspergillus, zygomycetes)                                            |
| Infection parasitaire : toxoplasmose                                                                                                   |
| Infection virale : herpes virus (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV), virus <i>influenza</i> , para-influenza, VRS                               |
| Persistence 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                                            |

REVIEW

Open Access



# Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF)

David Schnell<sup>1</sup>, Elie Azoulay<sup>2</sup>, Dominique Benoit<sup>3</sup>, Benjamin Clouzeau<sup>4</sup>, Pierre Demaret<sup>5</sup>, Stéphane Ducassou<sup>6</sup>, Pierre Frange<sup>7</sup>, Matthieu Lafaurie<sup>8</sup>, Matthieu Legrand<sup>9</sup>, Anne-Pascale Meert<sup>10</sup>, Djamel Mokart<sup>11</sup>, Jérôme Naudin<sup>12</sup>, Frédéric Pene<sup>13</sup>, Antoine Rabbat<sup>14</sup>, Emmanuel Raffoux<sup>15</sup>, Patricia Ribaud<sup>16</sup>, Jean-Christophe Richard<sup>17</sup>, François Vincent<sup>18</sup>, Jean-Ralph Zahar<sup>19</sup> and Michael Darmon<sup>20,21\*</sup>

# Entérocolite (typhlite) du neutropénique

- principale cause d'abdomen aigu observée chez le neutropénique
- encore appelée entérolite nécrosante, colite agranulocytaire ou typhlite (en cas d'atteinte du caecum)
- mortalité de 20 à 60 % selon les séries

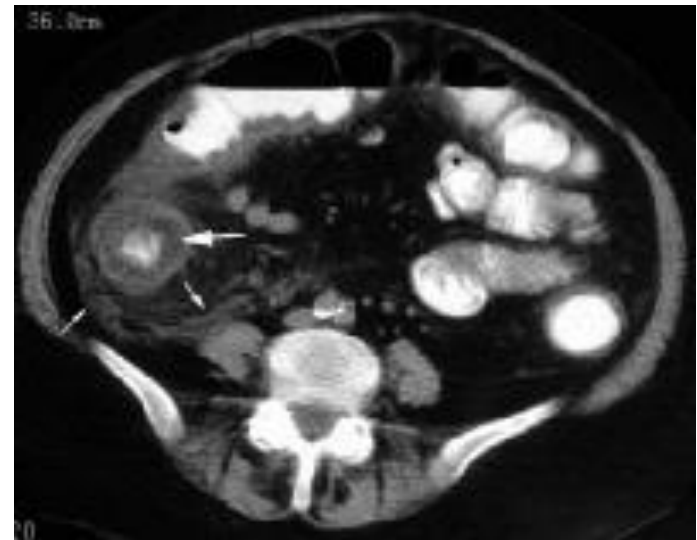
# Tableau clinique

très variable

- neutropénie fébrile
- diarrhée aqueuse
- douleurs abdominales diffuses ou localisées
- complications :
  - perforation digestive
  - abcès
  - *pneumatosis intestinalis*
  - hémorragie digestive
  - obstruction
  - sepsis et choc septique

# Mise au point

- abdomen à blanc
- échographie abdomen
- TDM abdomen
- hémocultures: positives dans 30 à 40 % des cas
- diagnostic d'exclusion en fait : exclure
  - Pancréatite
  - Candidiase hépatique
  - Diverticulite
  - Perforation digestive
  - Obstruction colique
  - Infarctus splénique
  - Cholécystite lithiasique
  - Appendicite
  - Gastrite
  - ...



# Attitude thérapeutique

conservatrice si possible :

- mise au repos digestive : aspiration digestive, alimentation parentérale
- antibiothérapie i.v. à large spectre (couvrant les anaérobies)
- examens radiologiques (TDM, écho) répétés avec ponction transpariétale des collections identifiées ou intervention chirurgicale en cas de complication ou de sepsis prolongé de plus de 24 h



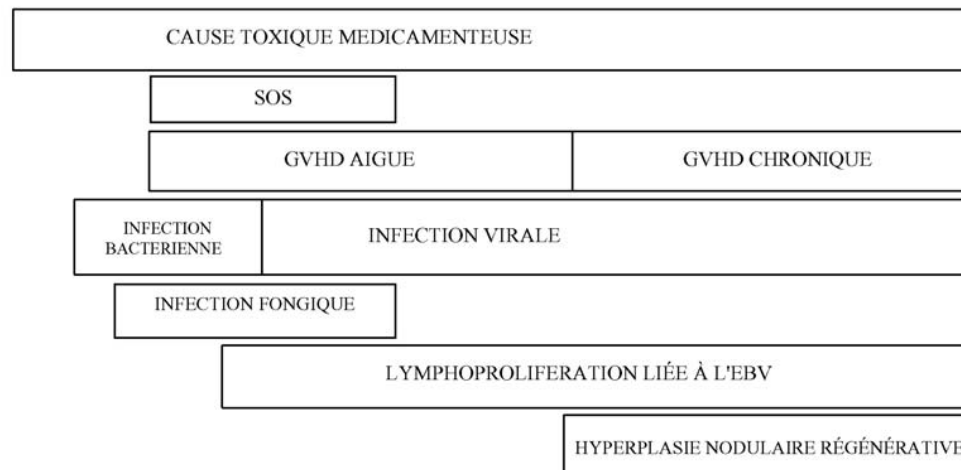
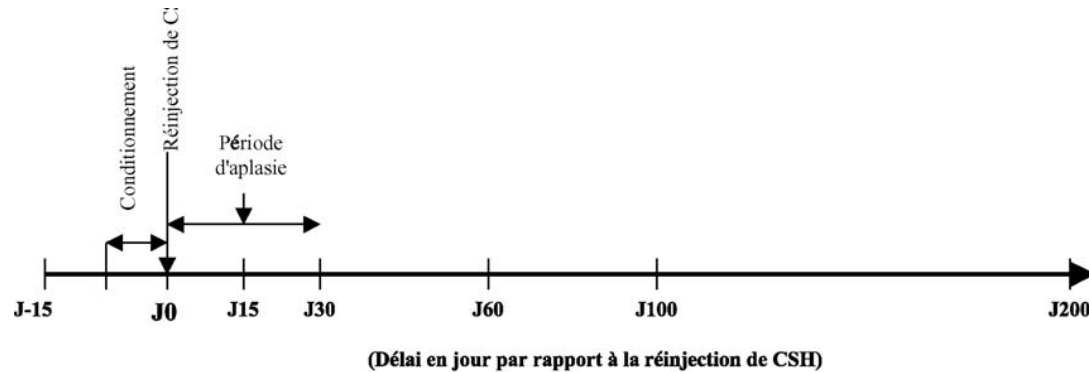
# Receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques

| Type                               | Déficit                                                                              | Pathogène                                                                         |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Allogreffe cellules souches</i> | <p>Risque accru si GVHD et infection à CMV</p> <p>Rôle de la procédure de greffe</p> | <p>Bactéries</p> <p>Virus : adénovirus, VRS, CMV</p> <p>Mycoses : aspergillus</p> |

# Receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques

- Causes avant prise de greffe : similaires aux causes de FUO neutropénique
- Causes dans la période précoce après la prise de greffe : prise de greffe elle-même, infections à herpèsvirus opportunistes, infection à adénovirus, GVHD suraiguë, pneumonie infectieuse, syndrome de pneumonie idiopathique
- Causes tardives après la prise de greffe : causes multiples, y compris cancer récidivant ; la reconstitution immunitaire n'est pas complètement restaurée pendant environ 24 mois, et les patients restent à risque d'infection (par exemple, à partir d'organismes encapsulés) pendant cette période

# *Allogreffe de cellules souches*



Patients infectés par le VIH ne recevant pas de TARV,  
patients atteints du SIDA

# Principales causes

- Syndrome rétroviral aigu
- Infection mycobactérienne
- Mycoses endémiques
- Toxoplasmose
- Cryptococcose
- Infection par le HHV-8 (p. ex., sarcome de Kaposi, lymphome à épanchement primaire, syndrome des cytokines inflammatoires du virus de l'herpès du sarcome de Kaposi)
- Lymphome

# *SIDA*

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

# 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  $\text{TNF}\alpha$  ou des anticorps anti-tumor necrosis factor ( $\text{TNF}\alpha$ ): *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

# La fièvre, découvrant l'immunodépression

Y penser si :

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

# L'abord chez l'immunodéprimé

Pratiquer la médecine d'urgence chez l'immunodéprimé

# Points importants à l'anamnèse

- Type d'immunodéficience
- Délai de survenue de la fièvre
- Antécédents d'infection
- Antibiothérapie antérieure
- 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)<br>Cocci à Gram positif<br>Aspergillus, Candida<br>HZV, HSV |
| <i>LLC</i>                          | Cellulaire et humorale                     | Bactéries encapsulées<br>HZV                                                  |
| <i>Leucémies à tricholeucocytes</i> | Cellulaire<br>Neutropénie<br>Monocytopénie | Entérobactéries<br>Mycobactéries<br>HSV<br>Candida, cryptocoque               |
| <i>Maladie de Hodgkin</i>           | Cellulaire                                 | HZV                                                                           |
| <i>Myélome</i>                      | Humorale                                   | Bactéries encapsulées                                                         |

# *Tumeurs solides*

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

# *SIDA*

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



# *Transplantation et autres types*

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

# 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 frustres (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
- Expectations : ex direct, culture, PCR (pneumocystis, aspergillus, legionella), IF (legionella)
- Prélèvements nasopharyngés (cultures virales, IF)
- PCR sang : CMV, EBV, HHV6, HHV8, sars-Cov-2
- 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



# FOI associée au voyage

Les causes comprennent le paludisme, la fièvre entérique, la leptospirose, les fièvres hémorragiques virales, le typhus et les maladies fébriles aiguës non spécifiques des pays tropicaux

# 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

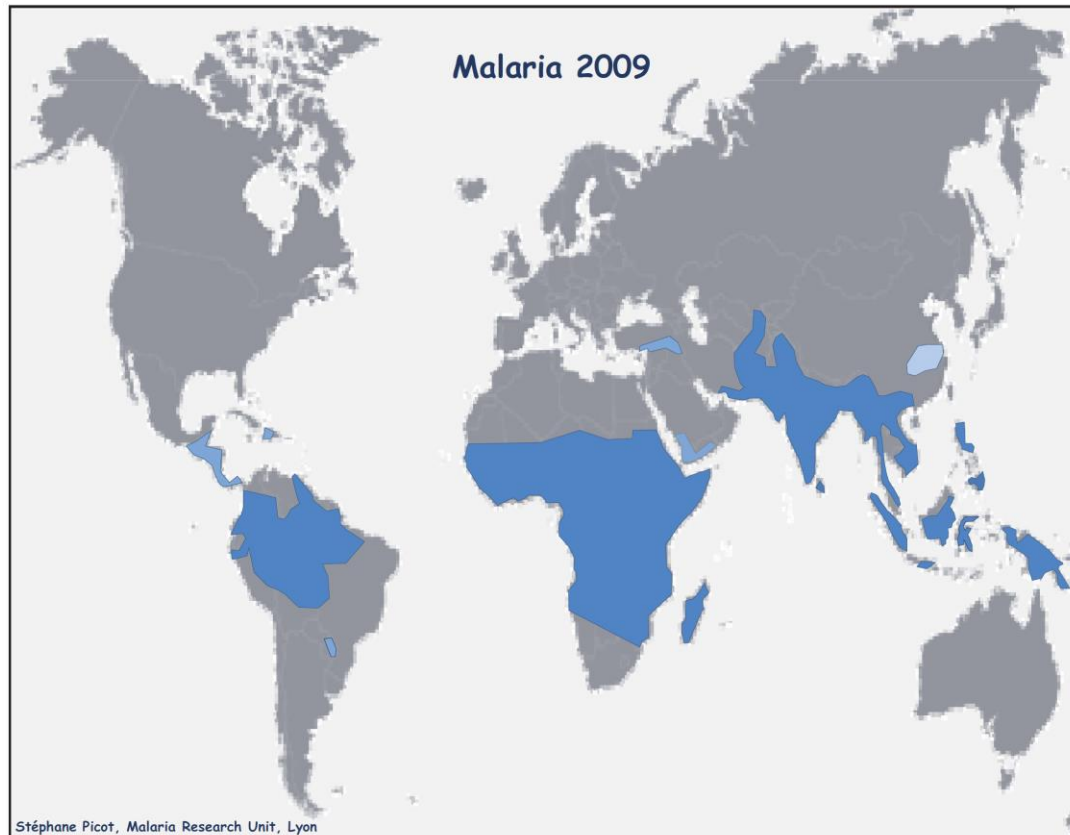
### **Amoebiose hépatique**

- hépatomégalie douloureuse

### **Rickettsiose**

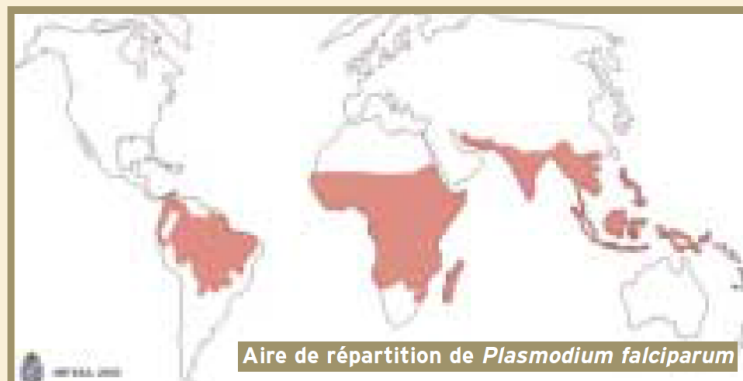
- escarre d'inoculation ■ éruption cutanée ■ adénopathies

# 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*.

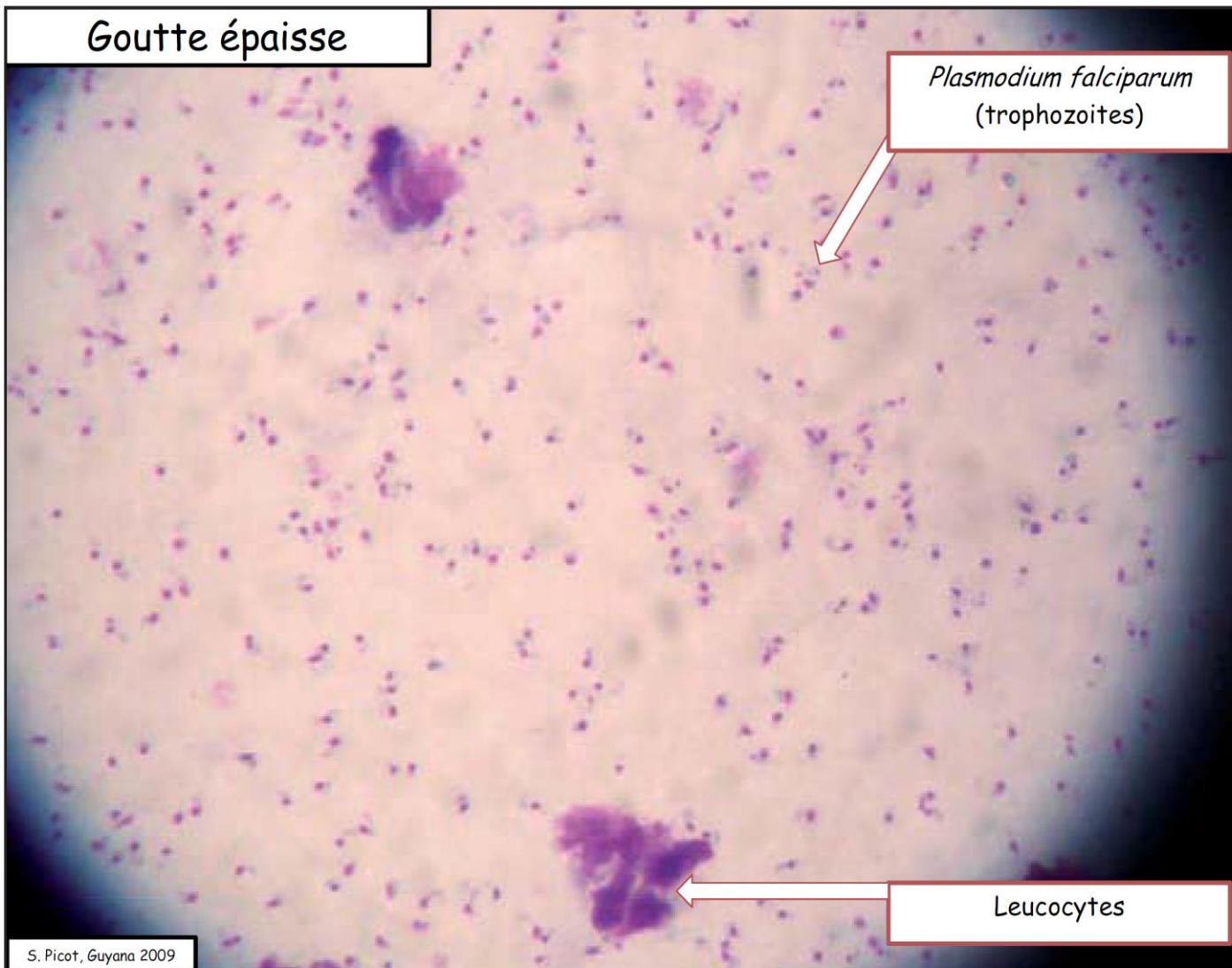
Avec l'aimable autorisation du Dr Marc Morillon, MFGA

# 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 cytolysse 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 fausse 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> |

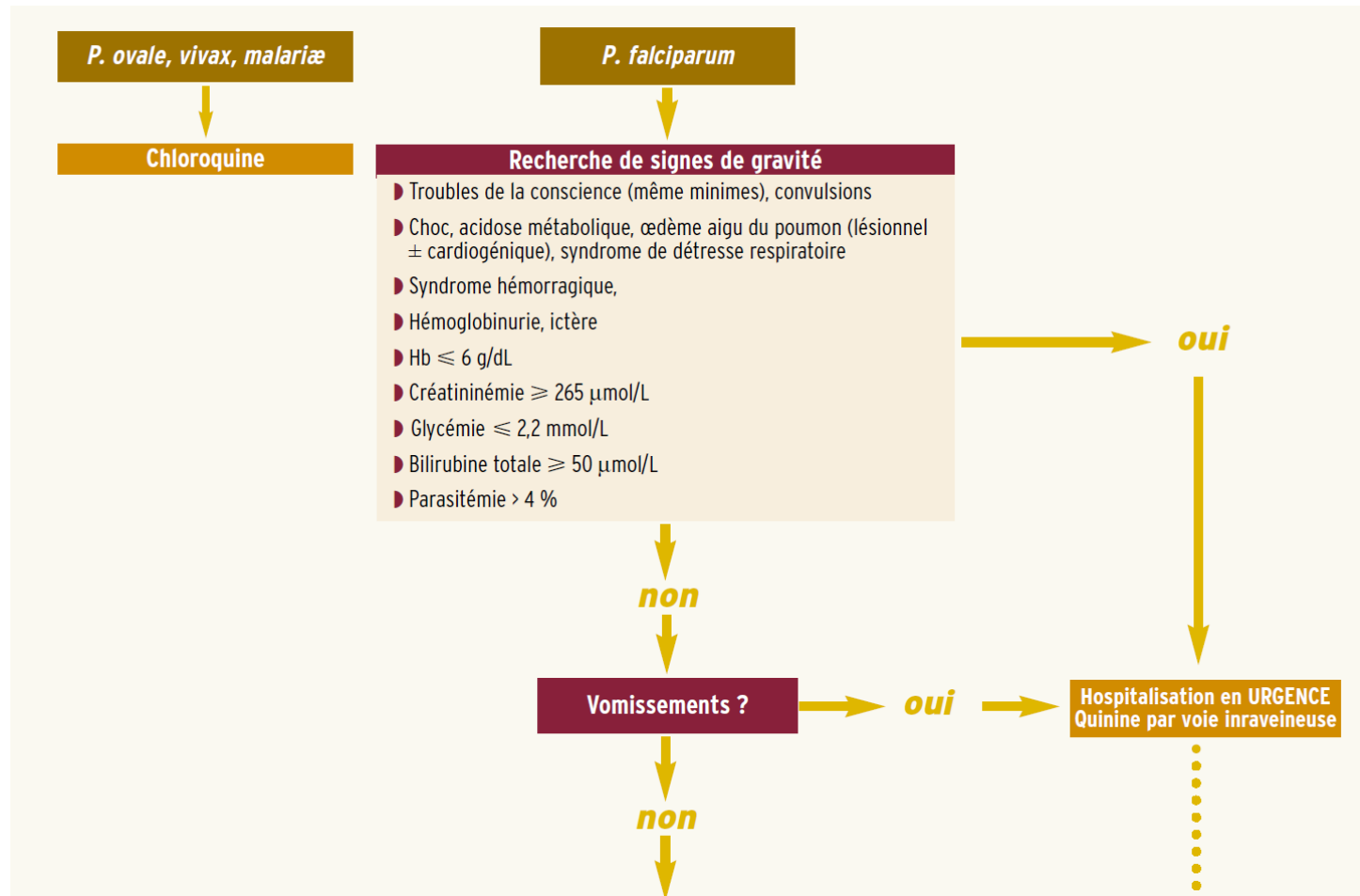


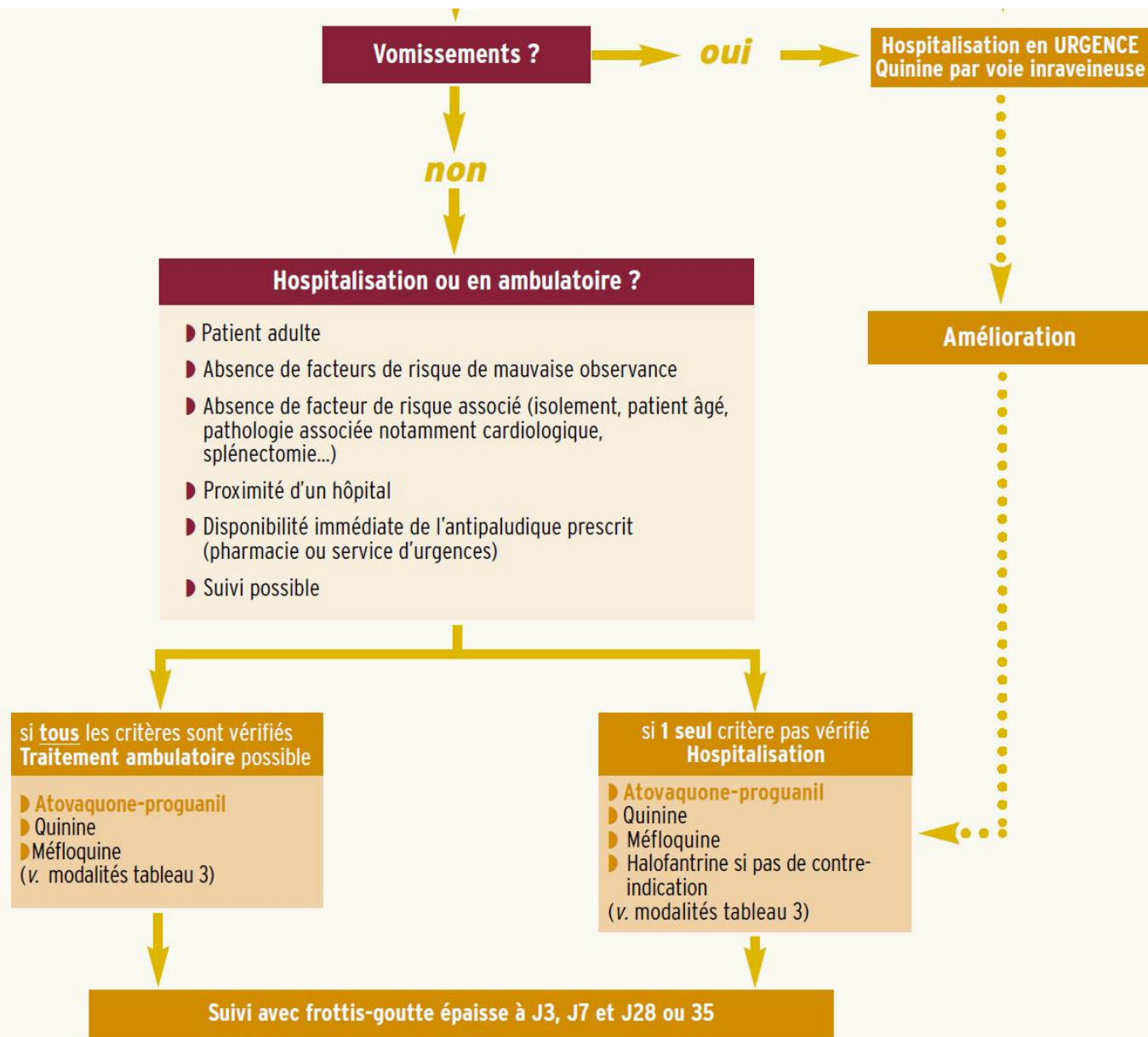
**FIGURE 2** Goutte épaisse.

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

|                                   | INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE                                                                                                                                                                                                          | INTÉRÊT PRONOSTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ Numération formule sanguine     | <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>■ <u>hyperleucocytose</u><br/>(démargination de « stress »,<br/>infection bactérienne associée)</li> <li>■ <u>anémie franche</u> (critère de gravité<br/>si hémoglobine &lt; 6 g/dL)</li> </ul> </li> </ul> |
| ■ Ionogramme sanguin              | ■ Non                                                                                                                                                                                                                         | ■ Troubles hydroélectrolytiques                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ■ Créatinine                      | ■ Non                                                                                                                                                                                                                         | ■ Critère de gravité si > 265 µmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ■ Glycémie                        | ■ Non                                                                                                                                                                                                                         | ■ Critère de gravité si < 2,2 mmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ■ Bilirubinémie                   | ■ stigmate d'hémolyse                                                                                                                                                                                                         | ■ Critère de gravité si > 50 µmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ■ Transaminases hépatiques (ALAT) | ■ augmentation < 2 fois la valeur normale                                                                                                                                                                                     | ■ Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ■ Hémocultures                    | ■ Non                                                                                                                                                                                                                         | ■ Infections associées (germes à Gram négatif)<br>dans les formes graves                                                                                                                                                                                                                                     |
| ■ FROTTIS-GOUTTE ÉPAISSE          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Identification d'espèce (<i>P. falciparum</i>, <i>ovale</i>,<br/><i>vivax</i>, <i>malariae</i>)</li> <li>■ Quantification de la parasitémie<br/>(% 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<br>(NOM COMMERCIAL)                                                                               | « POUR »                                                                          | « CONTRE »                                                                            | CONTRE-INDICATIONS                                                                                                                                                                                                                                                               | EFFETS SECONDAIRES<br>PRINCIPAUX                                                                                                                                                                                                                                                                                            | POSOLOGIE                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ Atovaquone<br>+ proguanil<br>(Malarone, cp à 250/100 mg<br>et 62,5/25 mg)                           | ■ Efficacité<br>■ Traitement court<br>■ Tolérance générale                        | ■ Vomissements?                                                                       | ■ Aucune sauf allergie<br>à l'un des constituants<br>■ Non recommandé<br>si grossesse                                                                                                                                                                                            | ■ Pratiquement pas sauf<br>peut-être<br>nausées et vomissements                                                                                                                                                                                                                                                             | ■ 4 cp en 1 prise<br>à renouveler 2 fois<br>à 24 h d'intervalle<br>au cours de 1 repas<br>(soit 12 cp au total sur 48 h)<br>■ à partir de 12 ans*                                                                                                                                             |
| ■ Quinine<br>(Quinimax cp à 500<br>et 125 mg<br>Quinine<br>chlorhydrate Lafran<br>cp à 500 et 250 mg) | ■ Efficacité<br>Possible si grossesse                                             | ■ Tolérance<br>■ Traitement long                                                      | ■ Pratiquement pas sauf<br>antécédent de fièvre bilieuse<br>hémoglobinurique<br>ou allergie (rare)                                                                                                                                                                               | ■ Cinchonisme :<br>troubles digestifs, céphalées,<br>acouphènes ++ (vers J2)<br>[la survenue d'un cinchonisme<br>et notamment d'acouphènes<br>n'est pas un signe de surdosage<br>mais un signe « d'imprégnation »<br>par quinine ; elle ne doit pas<br>entraîner une réduction de dose]<br>■ Troubles du rythme (surdosage) | ■ 8 mg/kg 3 fois par j<br>pour 7 jours<br>(= 1 cp à 500 mg 3 fois<br>par jour chez l'adulte<br>de poids moyen ;<br>ne pas dépasser 2 g/j)<br>■ i. v. si vomissements<br>(même dose)                                                                                                           |
| ■ Méfloquine<br>(Lariam cp à 250 mg)                                                                  | ■ Efficacité<br>■ Traitement court                                                | ■ Tolérance                                                                           | ■ Antécédents neuropsychiques<br>(dont convulsions), d'intolérance<br>à la méfloquine et de fièvre<br>bilieuse hémoglobinurique<br>■ Traitement par acide valproïque<br>■ Insuffisance hépatique sévère<br>■ Relais d'halofantrine <sup>s</sup><br>■ Non recommandé si grossesse | ■ Troubles digestifs, céphalées,<br>vertiges (fréquents)<br>■ Troubles neuropsychiques<br>(dont convulsions) : rares<br>mais potentiellement graves                                                                                                                                                                         | ■ 25 mg/kg en 3 prises<br>espacées de 8 heures<br>■ En pratique chez l'adulte<br>3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si<br>> 60 kg)                                                                                                                                                                     |
| ■ Halofantrine<br>(Halfan cp à 250 mg<br>et sirop)                                                    | ■ Efficacité<br>■ Rapidité d'action<br>■ Traitement court<br>■ Tolérance générale | ■ Cardiotoxicité<br>■ Absorption<br>faible et variable<br>(rares échecs<br>possibles) | ■ Antécédents de troubles<br>du rythme et de fièvre bilieuse<br>hémoglobinurique<br>■ Hypokaliémie<br>■ Médicaments allongeant QT<br>■ QTc allongé<br>■ Insuffisance cardiaque<br>■ Relais de méfloquine <sup>s</sup><br>■ Grossesse                                             | ■ Cardiotoxicité : allongement<br>QTc très fréquent ; troubles<br>du rythme (rare/grave)                                                                                                                                                                                                                                    | ■ 24 mg/kg en 3 prises espacées<br>de 6 h, à jeun (en pratique chez<br>l'adulte 2 cp x 3) + 2 <sup>e</sup> cure à<br>J7-J10 chez le non-immun<br>(1 tiers de dose ?**)<br>■ En milieu hospitalier si<br>possible (surveillance ECG<br>notamment entre 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> prise) |



## POSSIBLE EXPLICATION

## MOYEN D'ÉVITEMENT

### PIÈGES THÉRAPEUTIQUES

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Retard au traitement</b>                                                                                                               | <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> |
| <b>Prendre pour un échec du traitement une augmentation paradoxale de la parasitémie le lendemain de la mise en route du traitement</b>   | <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>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Utilisation consécutive de méfloquine et d'halofantrine<sup>5</sup></b>                                                                | <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>                                                                                                                                         |
| <b>Faire passer la quinine intraveineuse trop rapidement</b>                                                                              | <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>                                                                                                                                                       |
| <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> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiotoxicité dépendante de l'halofantrinémié</li> </ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation de l'halofantrine en ambulatoire non souhaitable</li> </ul>                                                                                                                                                                                |