

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.”¹ 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.² 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 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/mm³
- 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)

Anamnèse

- traitements en cours et arrêtés (surtout antibiothérapie et anti-inflammatoires)
- antécédents personnels ou familiaux de cancer, déficit immunitaire, maladie auto-immune ;
- implantation de matériel étranger (prothèse, pacemaker...), gestes invasifs et dentaires
- exposition (professionnelle ou non) aux animaux, piqûres, morsures
- contact professionnel ou de loisir avec une eau douce ou avec les eaux usées
- séjour en zone tropicale,
- notion de contagé, en particulier tuberculeux
- prise de toxiques et pratiques sexuelles

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†	Selective serotonin-reuptake inhibitors: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors: duloxetine, trazodone, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran, venlafaxine Tricyclic antidepressants: amitriptyline, nortriptyline 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) Antiemetic agents: ondansetron, metoclopramide Serotonin receptor agonists: psychedelics (LSD), fentanyl, buspirone, triptans, lithium Herbal products: St. John's wort, Syrian rue (harmine and harmaline) Cytochrome P-450 inhibitors‡: fluoxetine, ciprofloxacin, ritonavir, fluconazole, sertraline
Malignant hyperthermia	0.5–2.0 hr	Depolarizing muscle relaxants: succinylcholine Inhalation anesthetics: halothane, sevoflurane, isoflurane, desflurane
Neuroleptic malignant syndrome	1–2 wk	Antipsychotic agents: haloperidol, quetiapine, olanzapine, risperidone Antiemetic agents: metoclopramide, prochlorperazine Parkinsonism–hyperpyrexia syndrome: abrupt withdrawal of dopamine agonists or non-dopaminergic agents (amantadine)
Adrenergic fever	Variable	Sympathomimetic agents and MAO inhibitors: theophylline, cocaine, MDMA (ecstasy)
Anticholinergic fever	About 2 hr	Anticonvulsants: carbamazepine Antiemetics: scopolamine, promethazine, prochlorperazine Muscle relaxants: cyclobenzaprine, methocarbamol, carisoprodol Herbal agents: belladonna, jimsonweed (datura), lupin Antidepressants: amitriptyline, imipramine, nortriptyline
Mitochondrial uncoupling of oxidative phosphorylation	0.5–3.0 hr	Pesticides and toxins: organochlorine compounds, snake venom–derived phospholipases Salicylates: high-dose aspirin

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

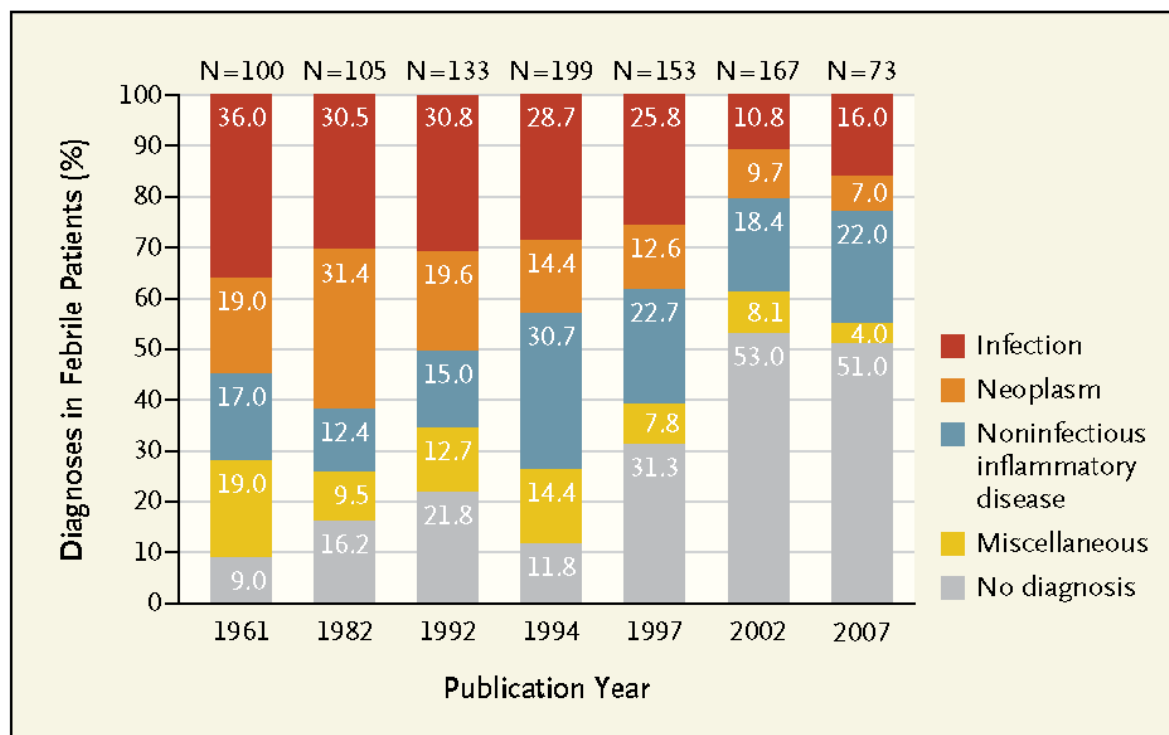
Principales causes

Tableau 2

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

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

^a 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.,³ and 2007 data are from Bleeker-Rovers et al.⁴

Commentaires

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

Tableau 3

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

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

^a 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

Caractéristiques des 4 syndromes auto-inflammatoires

	FMF	HyperIgD	TRAPS	Syndrome de Muckle-Wells FCAS/CINCA
Mode de transmission	Récessif	Récessif	Dominant	Dominant
Âge de début	Enfance/adolescence	Enfance	Variable	Enfance/néonatal
Durée de l'accès	1 à 4 jours	3 à 7 jours	Plus d'une semaine	Variable
Douleur abdominale	Très fréquente (péritonite)	Fréquente	Fréquente	Rare
Douleur thoracique	Pleurésie unilatérale	Inhabituelle	Fréquente	Rare
Signes cutanés	(< 5 %) pseudo-érysipèle des membres inférieurs	(> 90 %) polymorphes	Fréquents : pseudo-érysipèle n'épargnant pas les membres supérieurs, érythèmes divers	Urticaire/érythème
Atteinte articulaire	Mono-arthrite	Arthralgies	Myalgies	Arthrite/déformation
Autres signes	Péricardite, scrotite	Céphalées, adénopathies cervicales	Œdème orbitaire	Surdité, sensibilité au froid/retard mental, méningite/dysmorphie/papillite
Amylose	Oui	Oui	Oui	Oui
Traitement	Colchicine	Simvastatine, anti-TNF	Corticoïdes, anti-TNF	Corticoïdes, anti-IL1
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 (55 kD)	Cryopyrine

Tableau 1 FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; HyperIgD : hyperimmunoglobulinémie D ; TRAPS : *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome* ; FCAS : *familial cold autoinflammatory syndrome* ; CINCA : *chronic infantile neurological cutaneous and articular* ; TNF : *tumour necrosis factor* ; IL : interleukine.

Envisager d'autres causes qu'une maladie héréditaire

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

Le diagnostic reste non déterminé dans 50 % des cas

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

4ème étape : attendre et suivre le patient

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

FOI nosocomiale

FOI qui se développe chez les personnes hospitalisées :

- en soins intensifs: infections (bactériémie, pneumonie, infection à *Clostridium difficile*, fungémie, 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° >39°C	Pic t° <39°C
Pulmonaire	Pneumonie communautaire	-	+	
	Pneumonie associée à la ventilation	+	+	
	Embolie/infarctus pulmonaire	(+)		+
	ARDS	(+)		+
	Empyème	-	+	
	Epanchement pleural	(+)		+
	Atélectasie	(+)		+
	Pneumonie du LED	-	+	
	Trachéobronchite	(+)		+
	BOOP	(+)		+
	Cancer bronchique	-		+
	Médiastinite	(+)	+	
	Réactions pulmonaires médicamenteuses	(+)		+
Gastrointestinal	Abcès intra-abdominal	(+)	+	
	Cholécystite	-		+
	Cholangite	(+)	+	
	Hépatite virale	(+)		+
	Cholécystite alithiasique	(+)	+	
	Péritonite	(+)	+	
	Pancréatite	(+)		+
	Colite ischémique	-		+
	Hémorragie digestive	(+)		+
	Colon irritable/spastique	-	+	
	Diarrhée sur antibiotiques (Clostridium)	(+)		+
	Colite sur antibiotiques (Clostridium)	(+)	+	

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

Fièvre sous ventilation mécanique

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

Fièvre 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 (β -lactamines), immunosuppresseurs, antiépileptiques et psychotropes, etc.

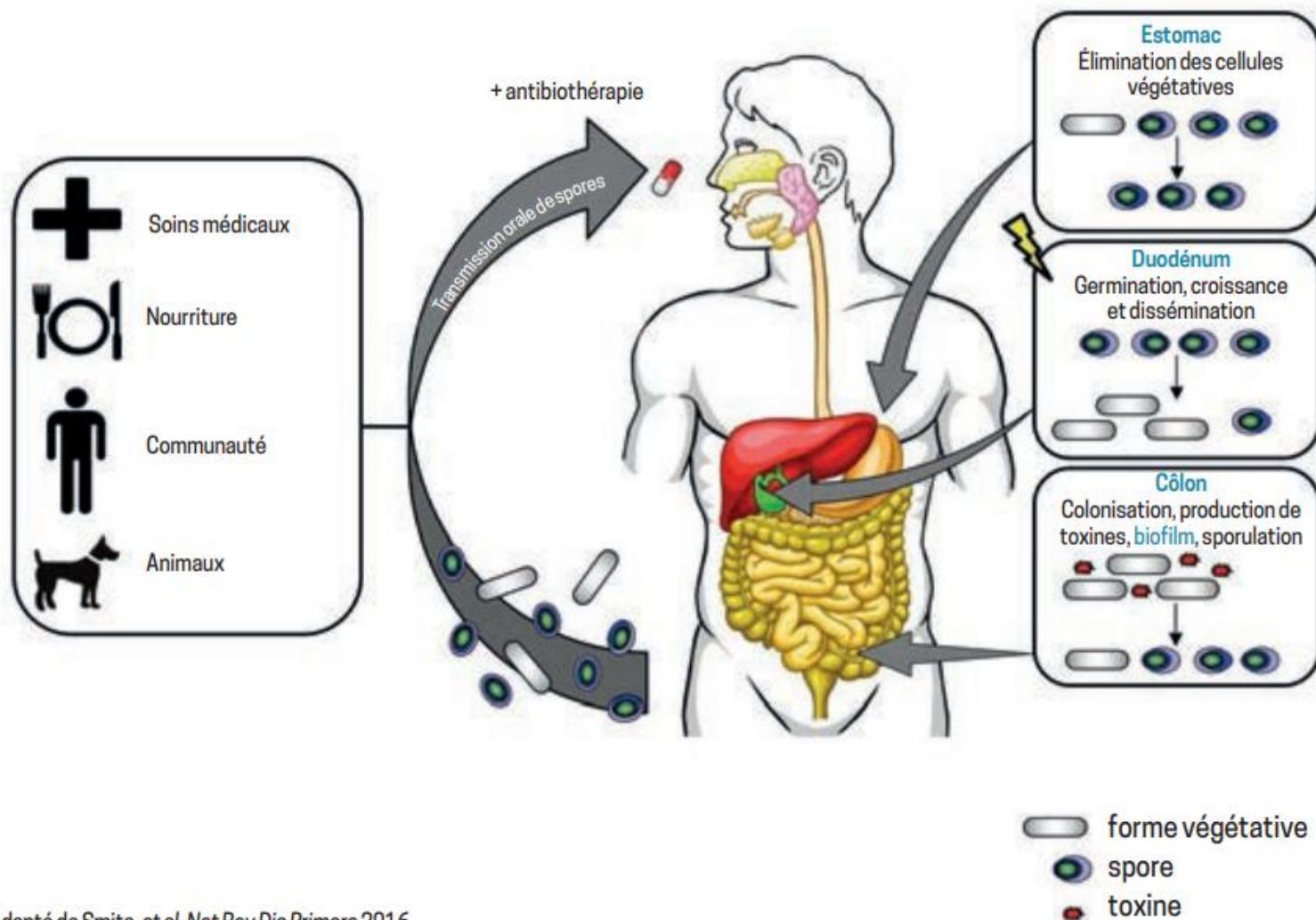
Diarrhée liée aux antibiotiques

TABEAU 2 Examens complémentaires potentiellement nécessaires dans l'exploration d'une diarrhée des antibiotiques

Examens	Contextes cliniques les indiquant
Recherche de toxine A ou B de <i>Clostridium difficile</i> (méthode immuno-enzymatique ou test de référence par cytotoxicité des selles) et recherche du germe par culture	D'emblée si diarrhée des antibiotiques accompagnée de fièvre ou de signes physiques faisant évoquer l'existence d'une colite (météorisme abdominal douloureux, signes péritonéaux) Secondairement si la diarrhée se prolonge après l'arrêt des antibiotiques
Coproculture standard comportant la recherche de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>	Diarrhée des antibiotiques avec fièvre ou se prolongeant malgré une recherche de <i>Clostridium difficile</i> et de ses toxines négative
Recherche de <i>Klebsiella oxytoca</i> par ensemencement des selles sur milieu sélectif	Diarrhée hémorragique sous antibiotiques
Rectosigmoïdoscopie ou coloscopie	Diarrhée hémorragique Signes physiques faisant évoquer l'existence d'une colite (météorisme abdominal douloureux, signes péritonéaux)

Diarrhée nosocomiale

- Si survient plus de trois jours après l'admission du patient en milieu hospitalier
- Facteurs de risque principaux: antibiothérapie, âge, présence d'un voisin de chambre et durée du séjour.
- Agent le plus souvent en cause : *C. difficile*, puis salmonelles, virus, certains parasites (*Giardia intestinalis*)



Adapté de Smits, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2016

Figure 1. Physiopathologie des infections à *C. difficile*.

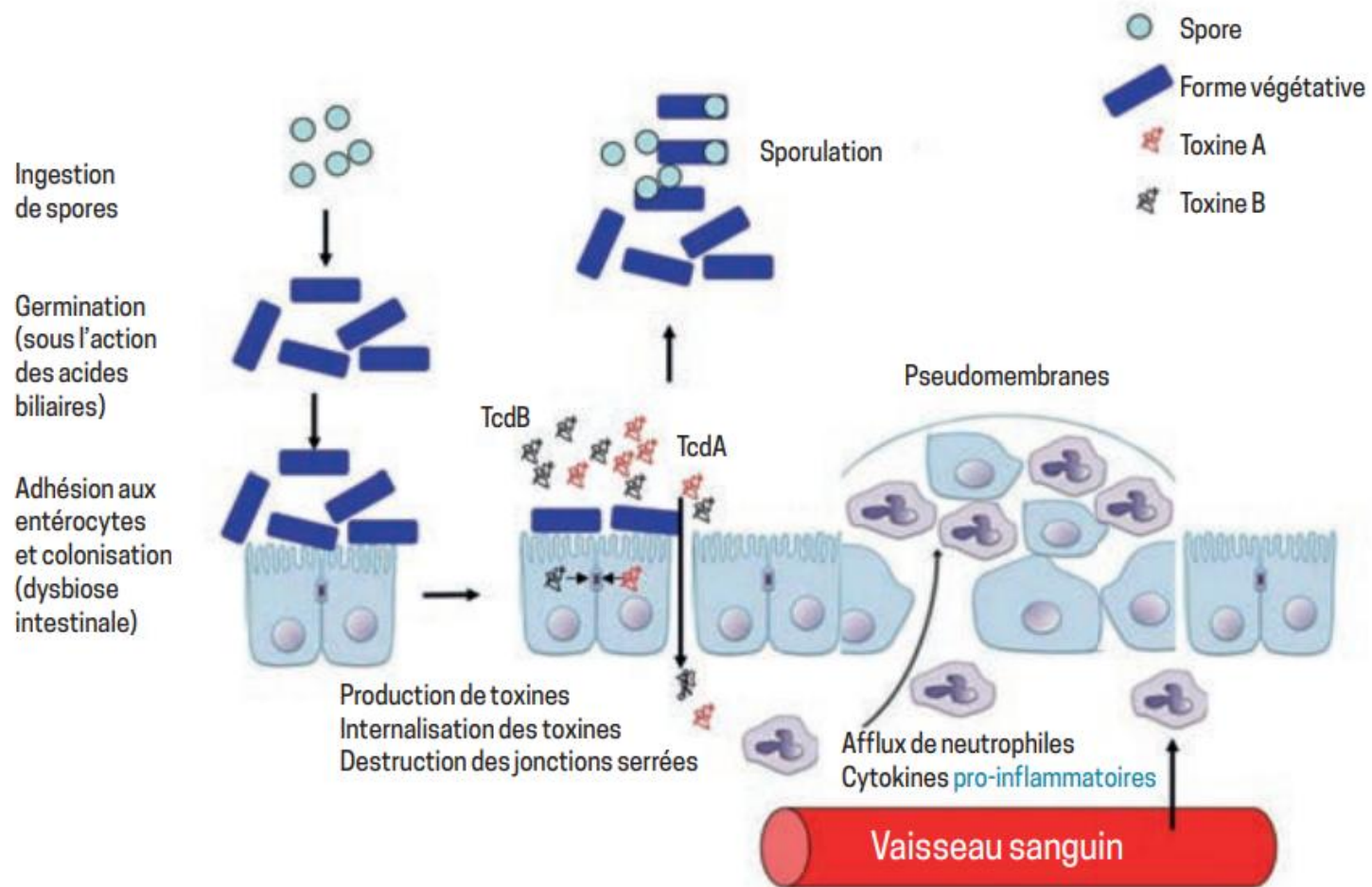


Figure 2. Mode d'action des toxines de *C. difficile*.

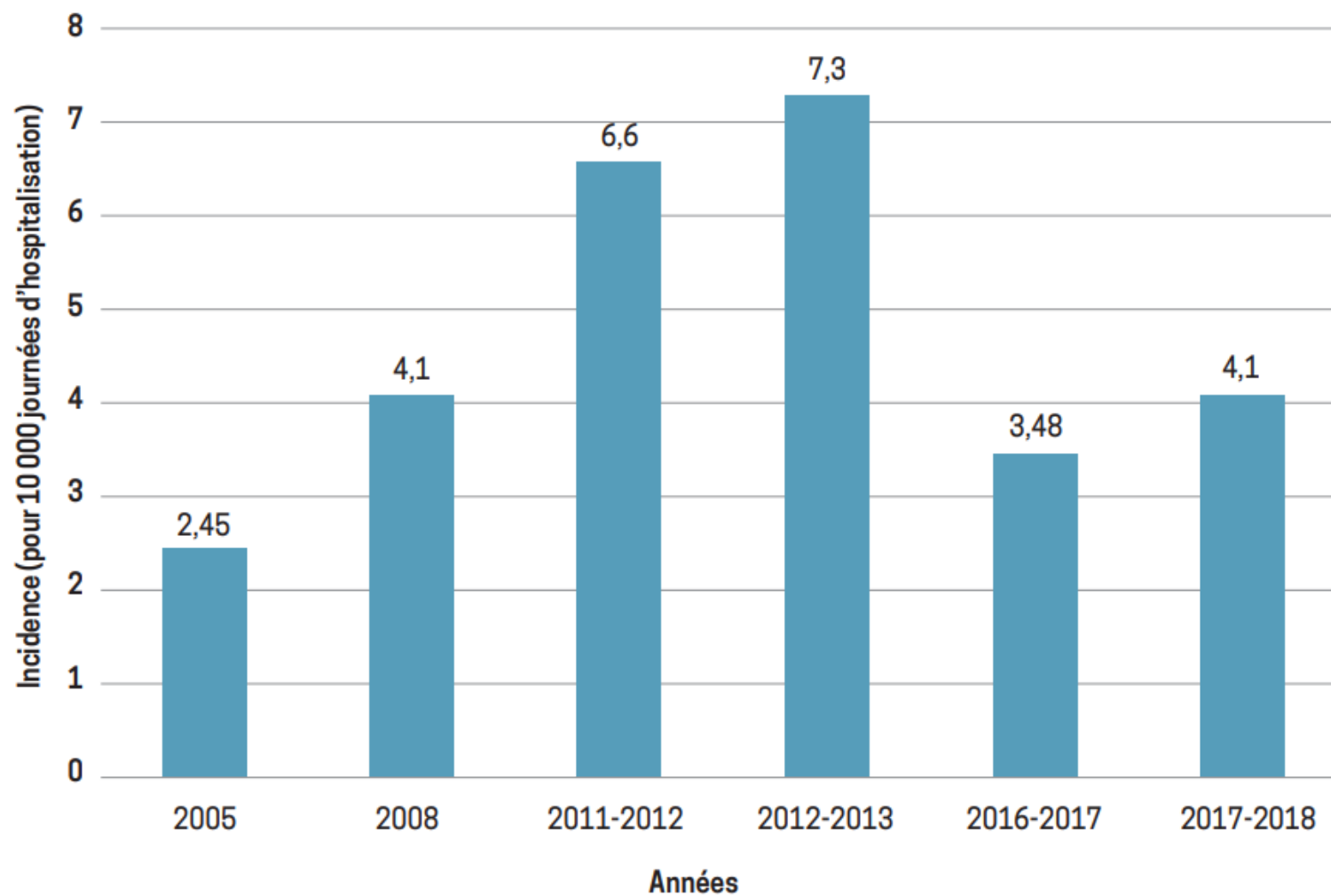
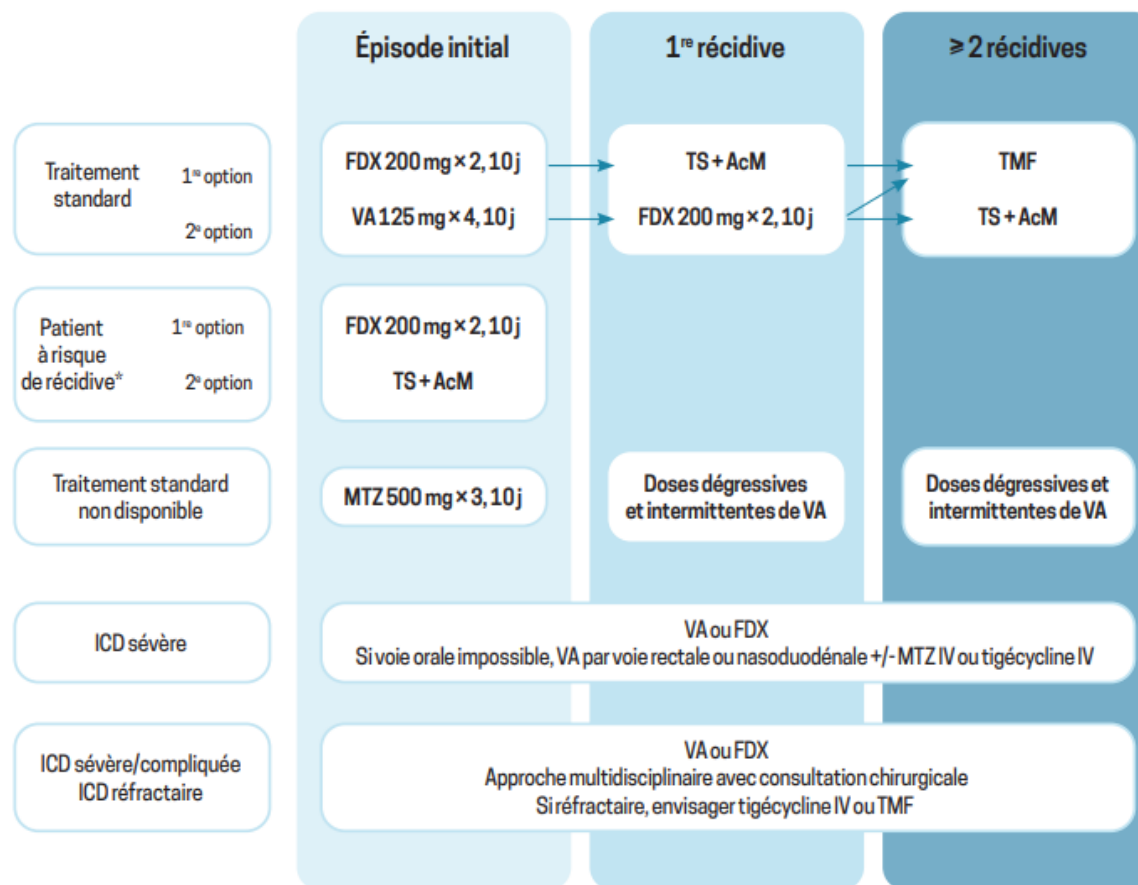


Figure 3. Évolution de l'incidence des infections à *C. difficile* en Europe.



AcM : anticorps monoclonal (bezlotoxumab)
 FDX : fidaxomicine
 IFD : infection à *Clostridioides difficile*
 IV : intraveineux
 MTZ : métronidazole
 TMF : transplantation de microbiote fécal
 TS : traitement standard
 VA : vancomycine

* Patient à risque de récurrence : âge > 65-70 ans, antécédent d'hospitalisation datant de trois mois ou moins, antibiothérapie concomitante, traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Pour les patients de plus de 65 ans, envisager la FDX à doses intermittentes (200 mg × 2 pendant 5 j, puis 200 mg /j un jour sur deux jusqu'à J25)

Figure 4. Traitement des infections à *C. difficile* selon les recommandations européennes de 2021. D'après réf. 20.

Formes sévères ou formes sévères et compliquées ?

- La définition des formes sévères et sévères et compliquées a été standardisée par l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID). On parle de formes sévères si le patient atteint d'ICD a l'un des critères suivants : température supérieure à 38,5 °C, hyperleucocytose supérieure à 15,10⁹/L et augmentation de 50 % de la créatinémie par rapport à son niveau initial.
- On parle de formes sévères et compliquées (ou fulminantes) en présence de l'un des signes suivants attribuables à *C. difficile* : hypotension artérielle, choc septique, augmentation des lactates sériques, iléus, mégacôlon toxique, perforation digestive ou détérioration rapide de l'état du patient. La prise en charge est alors le plus souvent réanimatoire ou chirurgicale.
- La distinction entre formes sévère et fulminante est importante pour définir le traitement le plus approprié.

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

La fièvre peut être d'origine non infectieuse

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

Les urgences absolues

Risque fatal immédiat :

- Neutropénie
- Asplénisme

Receveurs de greffe d'organes solides

Type	Déficit	Pathogène
<i>Grefe d'organe solide</i>	Immunité cellulaire Selon organe transplanté et pathologie sous-jacente	Selon délai : 1^{er} mois : postopératoires, infection provenant du greffon 1 à 6 mois : CMV, réactivation EBV, Nocardia, Listeria, Aspergillus > 6 mois : Tuberculose, cryptocoque

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/mm³ ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm³)

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 MASCC¹⁴.

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
TOTAL (compris entre 0 et 26)	

- 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 ≥ 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 β -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 (> 3e-4e jour) si la fièvre persiste : envisager
 - antibiothérapie par vancomycine (staphylocoque non couvert)
 - couverture empirique d'une mycose
 - fièvre liée aux médicaments
 - fièvre néoplasique

TABLEAU I

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

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

Traitement antibiotique à l'hôpital

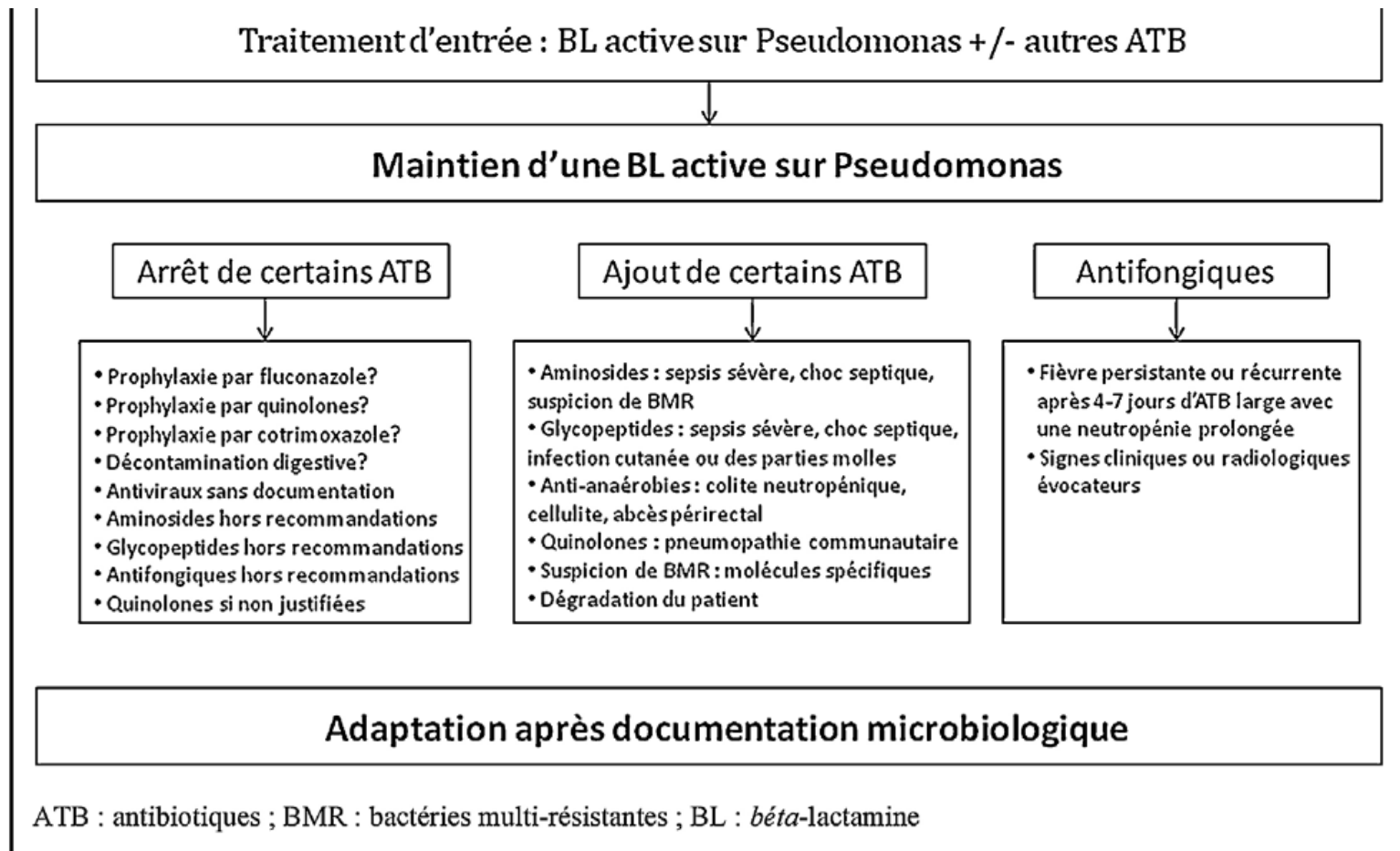


TABLEAU IV

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

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

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

TABLEAU II

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

Causes infectieuses de fièvre persistante

Posologie ou concentration sérique d'antibiotique inadaptée
Diarrhée à <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 Schnell¹, Elie Azoulay², Dominique Benoit³, Benjamin Clouzeau⁴, Pierre Demaret⁵, Stéphane Ducassou⁶, Pierre Frange⁷, Matthieu Lafaurie⁸, Matthieu Legrand⁹, Anne-Pascale Meert¹⁰, Djamel Mokart¹¹, Jérôme Naudin¹², Frédéric Pene¹³, Antoine Rabbat¹⁴, Emmanuel Raffoux¹⁵, Patricia Ribaud¹⁶, Jean-Christophe Richard¹⁷, François Vincent¹⁸, Jean-Ralph Zahar¹⁹ and Michael Darmon^{20,21*}

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

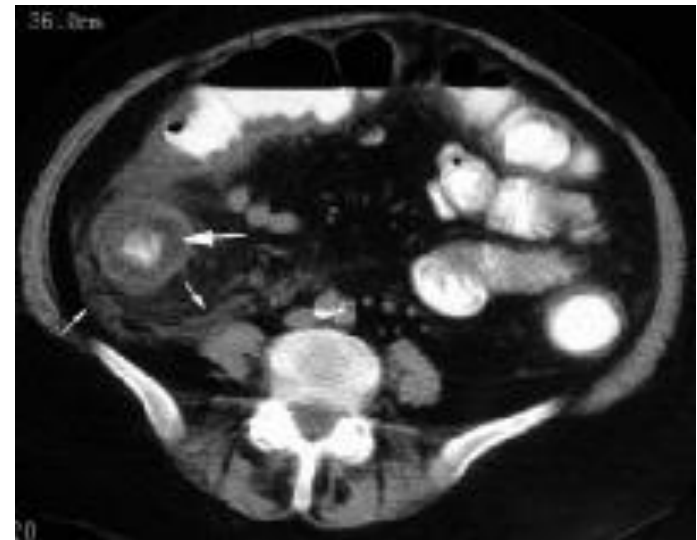
Tableau clinique

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

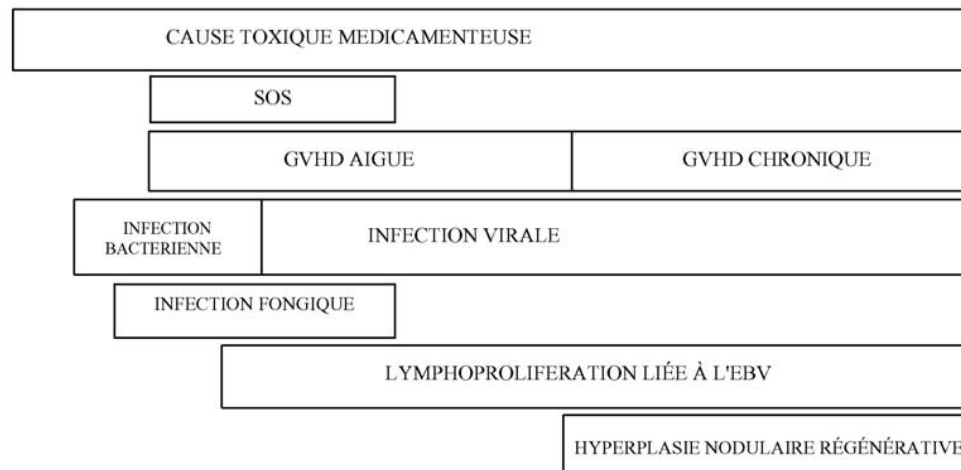
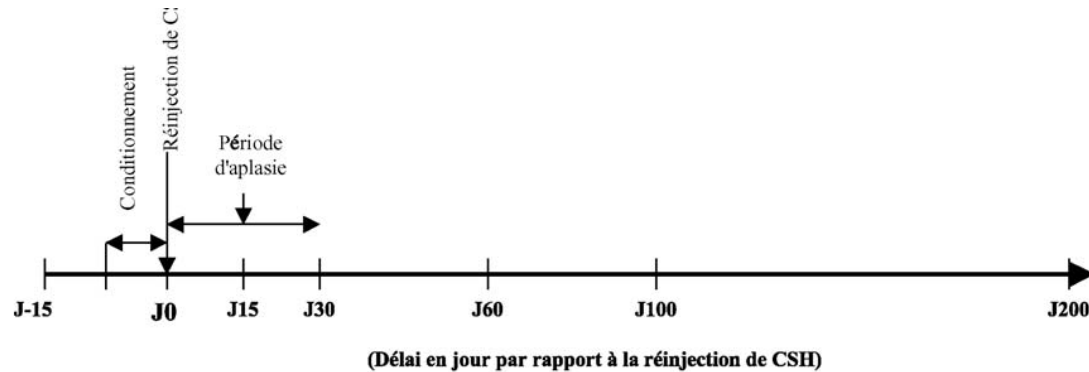
Receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques

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

Receveurs de greffe de cellules hématopoïétiques

- Causes avant prise de greffe : similaires aux causes de FOU 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 ³)	Pathogènes
> 500	Primo-infection
200 - 500	Pneumopathies (Pneumocoque) Tuberculose Zona
< 200	Pneumocystose HSV Toxoplasmose cérébrale Cryptococcose, histoplasmose Leishmaniose Tuberculose
< 100	CMV Mycobactéries atypiques

Syndrome inflammatoire 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 inexpliquées 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

Prise en charge des infections opportunistes

Prise en charge des infections bactériennes

Prise en charge des infections fongiques

Prise en charge des infections parasitaires

Prise en charge des infections virales

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) Cocci à Gram positif Aspergillus, Candida HZV, HSV
<i>LLC</i>	Cellulaire et humorale	Bactéries encapsulées HZV
<i>Leucémies à tricholeucocytes</i>	Cellulaire Neutropénie Monocytopénie	Entérobactéries Mycobactéries HSV Candida, cryptocoque
<i>Maladie de Hodgkin</i>	Cellulaire	HZV
<i>Myélome</i>	Humorale	Bactéries encapsulées

Tumeurs solides

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

SIDA

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

Transplantation et autres types

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

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^{ère} 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^{ème} 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

La Pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (ex *carinii*)

Ancien cadre	Nouveau cadre
Protiste d'assignation taxonomique incertaine	<i>Fungi</i> (<i>Ascomycota</i>)
<i>P. carinii</i>	<i>P. carinii</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>P. wakefieldiae</i> , <i>P. murina</i> , <i>P. oryctolagi</i> et <i>Pneumocystis</i> <i>species</i>
Une espèce unique	Des espèces multiples
Parasite euryxène	Espèces sténoxènes (coévolution)
Pneumocystose : zoonose	Pneumocystose : anthroponose
Origine endogène de l'infection (infection latente)	Origine exogène de l'infection (infection <i>de novo</i>)
Terminologie zoologique : trophozoïte, prékyste, kyste et corps intrakystique	Terminologie fongique : forme trophique, sporocyte, asques et ascospores

Tableau 1. *Pneumocystis* et pneumocystoses : changement radical du cadre conceptuel.

Stades	Nom	Contenu en ADN (C)	Ploïdie (n)	Nombre de chromatides	Nombre de noyaux	Paroi cellulaire
	Forme trophique jeune	1C	1n	1	1	Fine
	Forme trophique	1C, 2C	1n, 2n	1	1	Fine
	Sporocyte précoce	4C	2n - 1n	2	1 - 2	Fine
	Sporocyte intermédiaire	4C, 8C	1n	1	4 - 8	Épaisse
	Sporocyte tardif	8C	1n	1	8	Épaisse
	Kyste mature (asque)	8C	1n	1	8	Épaisse
	Ascospore	1C	1n	1	1	Fine

Tableau II. Caractérisation des différents stades du cycle biologique des organismes du genre *Pneumocystis*. Les formes trophiques (2-8 μ m).

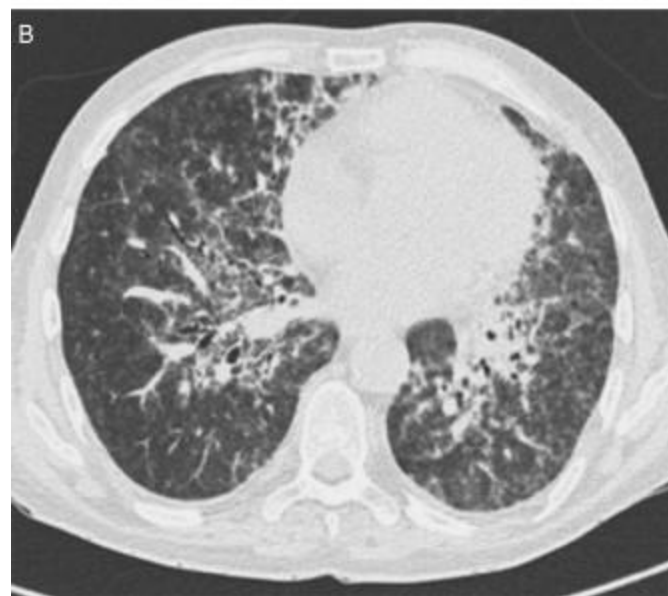
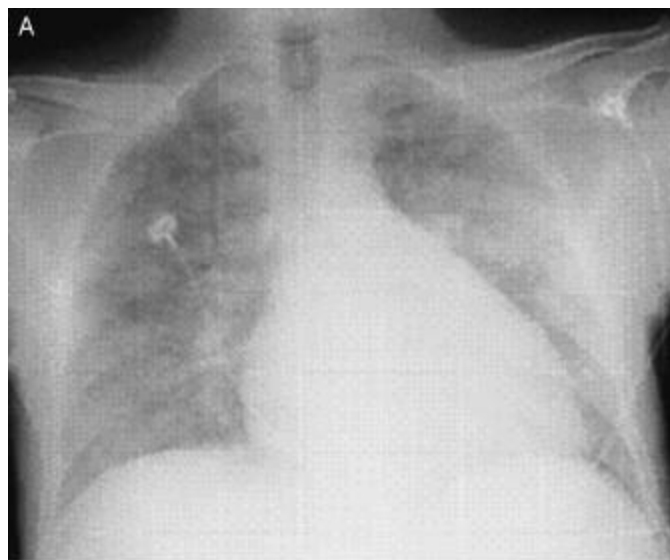
Contexte

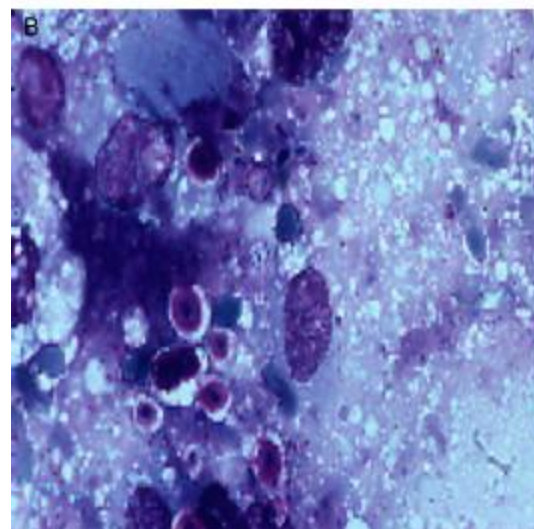
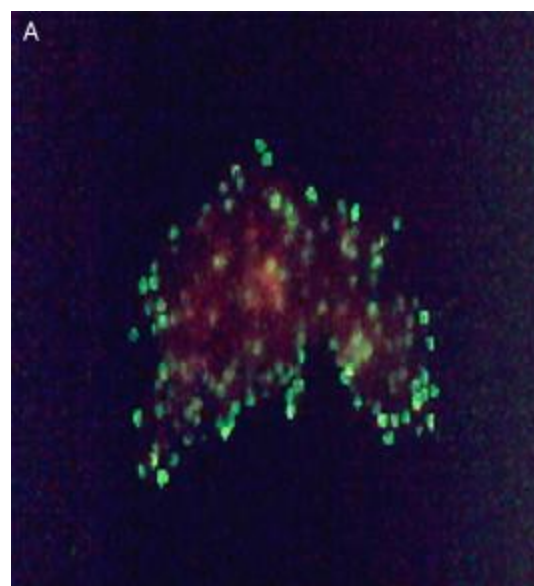
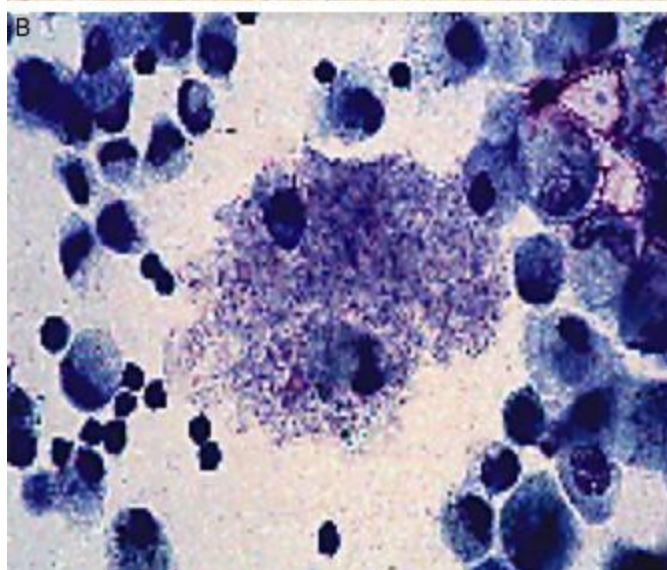
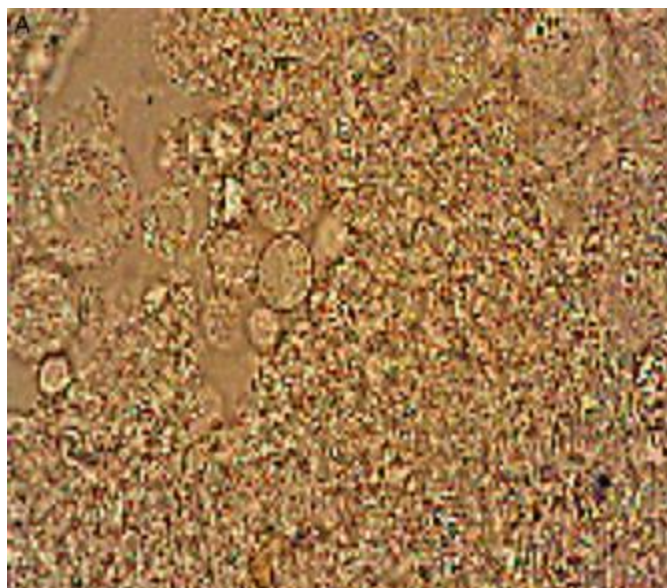
Immunodépression:

- greffe de moelle allogénique
- leucémies
- lymphomes
- SIDA
- tumeurs solides (corticothérapie, taxol)

Tableau clinique

- Début : fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, toux et dyspnée
- Pneumopathie interstitielle diffuse avec fièvre évoluant spontanément vers le SDRA
 - au début, une radiographie de thorax normale n'exclut pas le diagnostic
- Diagnostic : lavage bronchoalvéolaire avec examen direct (Giemsa, coloration argentique, IF) et PCR





Traitement non spécifique

- oxygénothérapie
- VNI
- ventilation mécanique invasive (cf SDRA)
- en cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$ sous $\text{FiO}_2 = 0,21$) : corticoïdes i.v.
 - méthylprednisolone 60 mg i.v. toutes les 6h x 5 jours

Traitement spécifique

- cotrimoxazole (association triméthoprim-sulfaméthoxazole amp i.v. à respectivement 80 et 400 mg): respectivement 20 et 100 mg/kg/j en 4 infusions (1 amp par 125 ml de soluté glucosé 5 %)
 - durée: 2 semaines
 - toxicité : cutanée (prurit, rash), hématologique (réversible à l'arrêt) : ajouter 5 à 20 mg/j d'acide folinique en cas d'apparition de cytopénie, insuffisance rénale, troubles digestifs
 - contre-indication : allergie aux sulfamidés
- en cas de résistance: *pentamidine*

Prévention

L'administration de cotrimoxazole oral à titre préventif a considérablement réduit le risque de pneumopathie interstitielle hypoxémiante chez le sujet à risque (greffe de moelle allogénique).

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

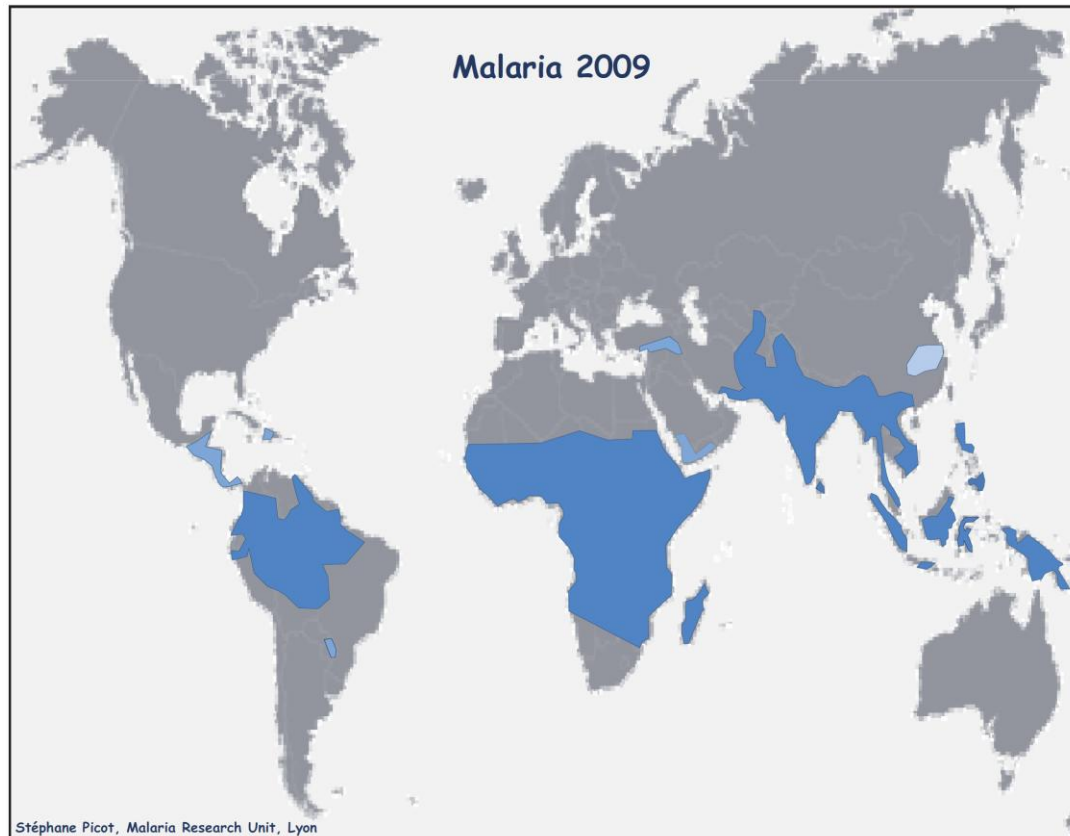


FIGURE 1 Répartition géographique du paludisme dans le monde.



Figure 2 Zones de transmission de *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*.

Avec l'aide de la cartographie de Dr Marc Mouton, 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
■ PIÈGES DIAGNOSTIQUES		
■ Pas de notion de séjour tropical	■ Émergence tardive* ■ Interrogatoire impossible (troubles de conscience, problème linguistique...) ■ Paludisme d'aéroport (rare)	■ Alerte par thrombopénie + absence d'hyperleucocytose ± anémie ■ Contexte évocateur : migrants, antécédents de voyage
■ Absence de fièvre	■ Patient vu en dehors des périodes de fièvre ■ Patient immun** (résidant en zone d'endémie) ■ Autotraitement incomplet	■ Savoir que le paludisme « sans fièvre » (ou à périodes apyrétiques) existe ■ Valeur du contexte et des signes biologiques d'alerte (v. tableau 2)
■ Ictère fébrile pris pour une hépatite virale	■ Ictère lié à l'hémolyse palustre	■ Frottis-goutte épaisse devant toute fièvre si séjour en zone à risque ■ Absence de cytolysse importante
■ Diarrhée fébrile	■ Expression fréquente du paludisme, notamment chez l'enfant (piège de la fausse gastroentérite fébrile)	■ Frottis-goutte épaisse et hémogramme devant toute fièvre
■ Attendre la prochaine crise fébrile pour réaliser le frottis-goutte épaisse	■ Notion fausse de la nécessité de la fièvre pour visualiser les parasites	■ Savoir que le diagnostic parasitologique est possible à tout moment
■ Remettre au lendemain le diagnostic (et le traitement)	■ Patient apparemment « bien » vu en dehors d'une crise fébrile	■ Confirmation diagnostique (et traitement) en urgence dès lors que le diagnostic est évoqué (aggravation brutale possible)
■ Paludisme à frottis négatif (paludisme « décapité »)	■ Patient immun** ■ Patient sous antipaludique préventif (notamment chloroquine ou chloroquine + proguanil) ■ Autotraitement insuffisant	■ Interrogatoire ++ sur les prises d'antipaludique(s) ■ Répéter les frottis-goutte épaisse ■ Tests diagnostiques rapides, <i>polymerase chain reaction</i> ■ Hospitalisation ■ Traitement présomptif envisageable

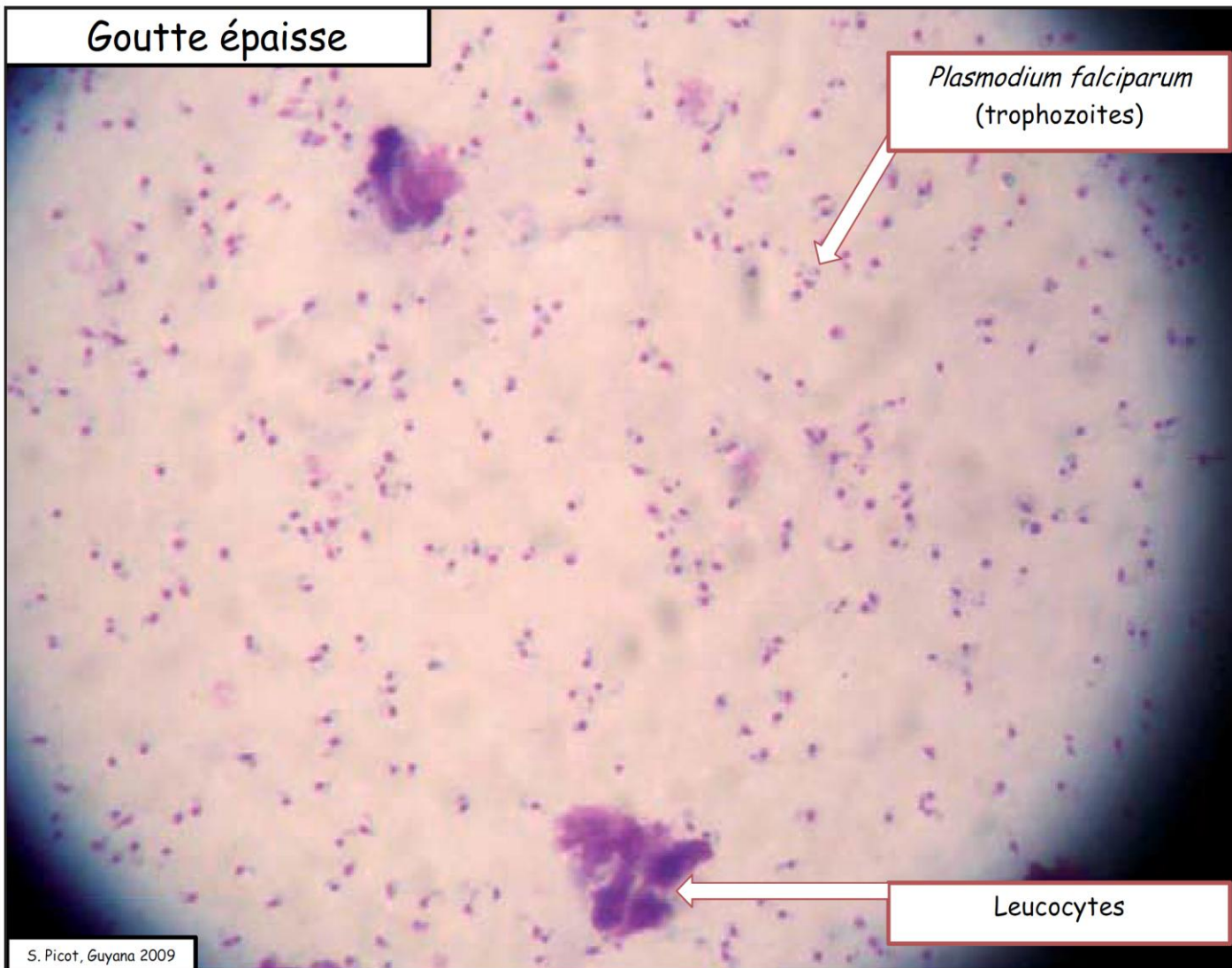
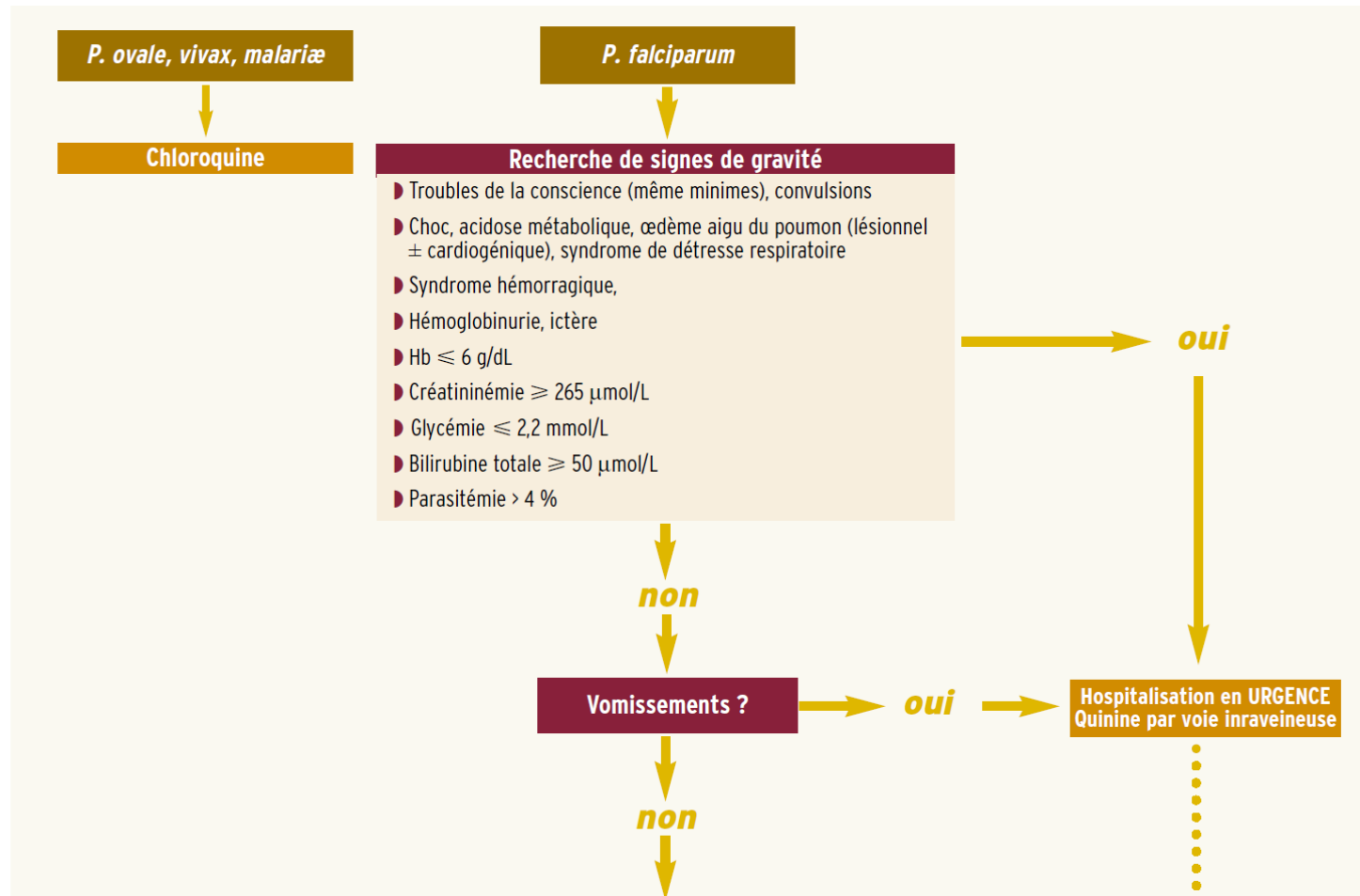


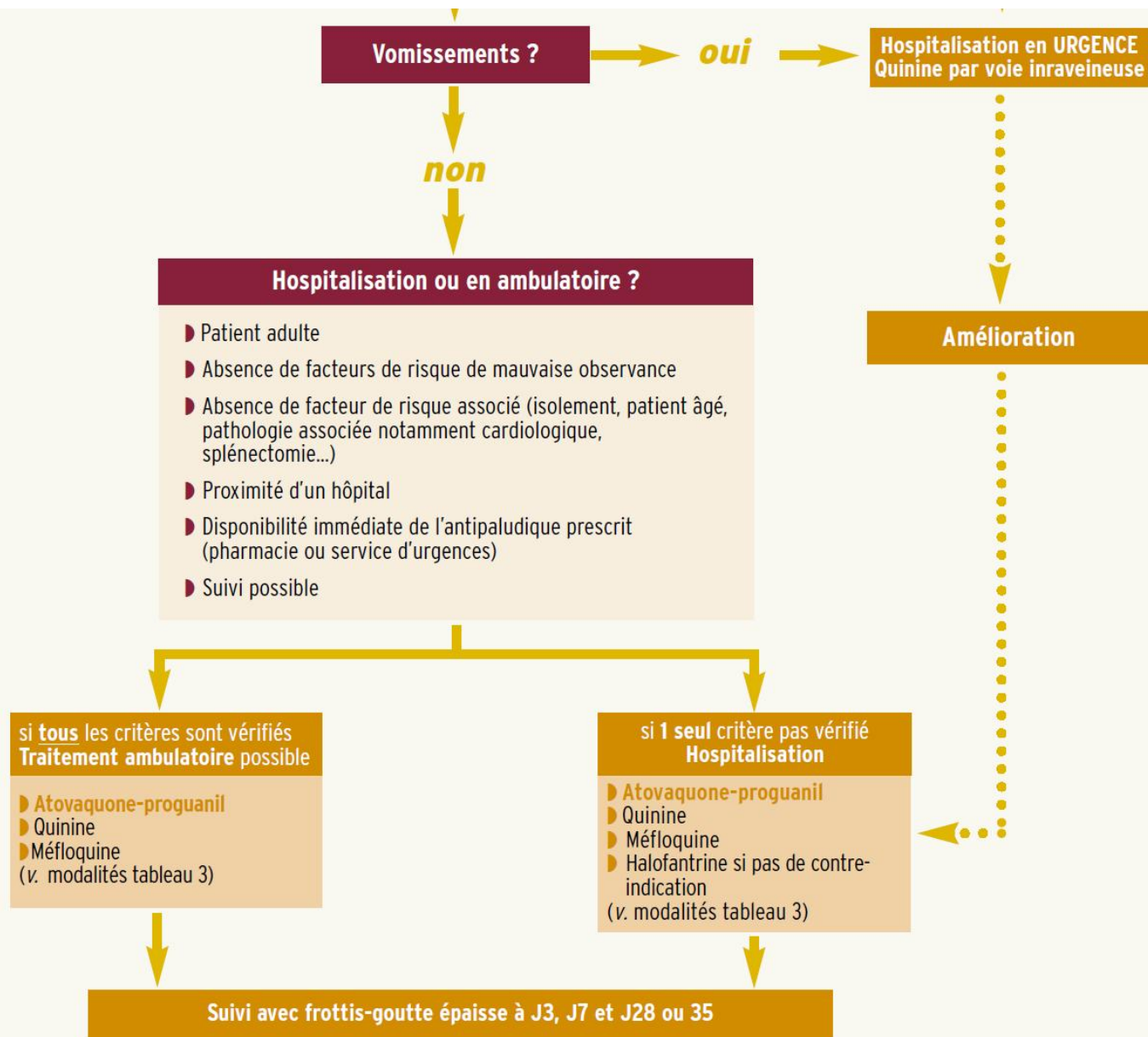
FIGURE 2 Goutte épaisse.

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

	INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE	INTÉRÊT PRONOSTIQUE
■ Numération formule sanguine	■ Thrombopénie ■ Absence d'hyperleucocytose ■ Hémoglobine « limite » basse	■ Si accès grave : ■ <u>hyperleucocytose</u> (démargination de « stress », infection bactérienne associée) ■ <u>anémie franche</u> (critère de gravité si hémoglobine < 6 g/dL)
■ 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) dans les formes graves
■ FROTTIS-GOUTTE ÉPAISSE	■ Identification d'espèce (<i>P. falciparum</i>, <i>ovale</i>, <i>vivax</i>, <i>malariae</i>) ■ Quantification de la parasitémie (% d'hématies parasitées)	■ Pas de forme grave avec <i>P. ovale</i>, <i>vivax</i>, <i>malariae</i> ■ Critère (relatif) de gravité si parasitémie > 4 %

Traitement





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

DCI (NOM COMMERCIAL)	« POUR »	« CONTRE »	CONTRE-INDICATIONS	EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX	POSOLOGIE
■ Atovaquone + proguanil (Malarone, cp à 250/100 mg et 62,5/25 mg)	■ Efficacité ■ Traitement court ■ Tolérance générale	■ Vomissements?	■ Aucune sauf allergie à l'un des constituants ■ Non recommandé si grossesse	■ Pratiquement pas sauf peut-être nausées et vomissements	■ 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours de 1 repas (soit 12 cp au total sur 48 h) ■ à partir de 12 ans*
■ Quinine (Quinimax cp à 500 et 125 mg Quinine chlorhydrate Lafran cp à 500 et 250 mg)	■ Efficacité Possible si grossesse	■ Tolérance ■ Traitement long	■ Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)	■ Cinchonisme : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (vers J2) [la survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine ; elle ne doit pas entraîner une réduction de dose] ■ Troubles du rythme (surdosage)	■ 8 mg/kg 3 fois par j pour 7 jours (= 1 cp à 500 mg 3 fois par jour chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2 g/j) ■ i. v. si vomissements (même dose)
■ Méfloquine (Lariam cp à 250 mg)	■ Efficacité ■ Traitement court	■ Tolérance	■ Antécédents neuropsychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique ■ Traitement par acide valproïque ■ Insuffisance hépatique sévère ■ Relais d'halofantrine ^s ■ Non recommandé si grossesse	■ Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) ■ Troubles neuropsychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	■ 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures ■ En pratique chez l'adulte 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)
■ Halofantrine (Halfan cp à 250 mg et sirop)	■ Efficacité ■ Rapidité d'action ■ Traitement court ■ Tolérance générale	■ Cardiotoxicité ■ Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	■ Antécédents de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique ■ Hypokaliémie ■ Médicaments allongeant QT ■ QTc allongé ■ Insuffisance cardiaque ■ Relais de méfloquine ^s ■ Grossesse	■ Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rare/grave)	■ 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 h, à jeun (en pratique chez l'adulte 2 cp x 3) + 2 ^e cure à J7-J10 chez le non-immun (1 tiers de dose ?**) ■ En milieu hospitalier si possible (surveillance ECG notamment entre 2 ^e et 3 ^e prise)

POSSIBLE EXPLICATION

MOYEN D'ÉVITEMENT

PIÈGES THÉRAPEUTIQUES

Retard au traitement

- Latence avant transfert dans service d'accueil
- Pas de disponibilité immédiate de l'antipaludique

- Respect de la règle du traitement d'urgence
- 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

Prendre pour un échec du traitement une augmentation paradoxale de la parasitémie le lendemain de la mise en route du traitement

- « Relargage » d'hématies parasitées

- Respecter les points de suivi recommandés (J3, J7, J28-J35)

Utilisation consécutive de méfloquine et d'halofantrine⁵

- Potentialisation de la cardiotoxicité (risque de troubles du rythme graves)

- Ne pas retraiter si pas nécessaire
- Si besoin utiliser 2 classes thérapeutiques différentes

Faire passer la quinine intraveineuse trop rapidement

- Zone toxique proche de la zone thérapeutique

- Préférer l'utilisation de la seringue électrique si non disponible : perfusion de 4 h

Pas d'électrocardiogramme pour le suivi d'un traitement par halofantrine notamment entre la 2^e et la 3^e dose

- Cardiotoxicité dépendante de l'halofantrinémié

- Utilisation de l'halofantrine en ambulatoire non souhaitable