L'UNIVERSITÉ
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
„VICTOR BABEŞ" DE TIMIŞOARA

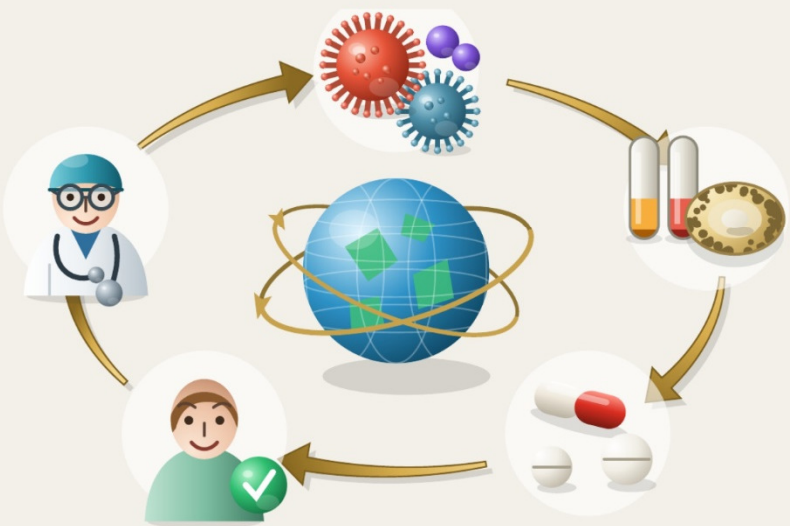
Coordinatrice:

Elena-Voichița Lăzureanu

MALADIES INFECTIEUSES

GUIDE DE TRAVAUX PRATIQUES

pour les étudiants de 6e année de médecine générale



GHIDURI ŞI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Éditions „Victor Babeș"
Timișoara, 2026

Editura „Victor Babeş”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: GHIDURI ŞI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Adrian Vlad

Referent științific: Prof. univ. dr. Cătălin Marian

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-670-4

COORDINATRICE :

PR. Elena-Voichița Lăzureanu

Autrices :

Dr Ruxandra Laza, maître de conférences

Dr Adelina-Raluca Marinescu, chef de travaux

Dr Alexandra Herlo, assistante universitaire

Dr Talida-Georgiana Novăcescu, chef de travaux

Dr Ioana-Melinda Grădiștean, assistante universitaire

Le présent ouvrage est la traduction française de l'édition originale roumaine :

Lăzureanu EV (coord.), Laza R, Marinescu AR, Herlo A, Novăcescu TG, Grădiștean IM. Boli infecțioase. Îndreptar de lucrări practice pentru studenții anului VI, Medicină generală. Timișoara: Editura „Victor Babeș"; 2026. ISBN 978-606-786-662-9.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1. ANTIBIOTIQUES ET ANTIBIOTHERAPIE 10

Pr Elena-Voichița Lăzureanu

1.1. PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES.....12

1.2. ANTIBIOTIQUES DE RÉSERVE.....14

1.3. PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE PENDANT LA GROSSESSE 17

1.4. PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT 19

1.5. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES (STEWARDSHIP ANTIMICROBIEN) 20

1.6. RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS (RAM) 21

1.6.1. CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE D'AMBLER 23

1.6.2. CLASSIFICATION SELON LA SÉVÉRITÉ.....26

1.6.3. SYNERGIE DES ANTIBIOTIQUES.....31

1.6.4. ANTIBIOPROPHYLAXIE 32

1.7. CAS CLINIQUES 39

Cas 1 : la virose respiratoire – un piège.....39

Cas 2 : évaluation des risques et des contre-indications liées à l'âge.....40

Cas 3 : adulte atteint de colite à C. difficile 40

Cas 4 : infection urinaire chez une patiente enceinte.....41

Cas 5 : pneumonie communautaire et risque d'allongement de l'intervalle QT 42

BIBLIOGRAPHIE :.....43

CHAPITRE 2. SYNDROME MÉNINGÉ.....44

Dr Ruxandra Laza, maître de conférences

2.1. ÉLÉMENTS D'ORIENTATION CLINIQUE 44

2.2. PONCTION LOMBAIRE : VALEUR POUR L'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE 51

2.3. PARAMÈTRES BIOCYTOCHIMIQUES DU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN : VALEURS NORMALES ET MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES 53

2.4. LA MÉNINGITE : UNE URGENCE MÉDICALE.....59

2.5. QUESTIONS DE RÉVISION.....60

2.6. PRÉSENTATIONS DE CAS CLINIQUES 62
2.6.1. Méningite à liquide opalescent – difficultés d'orientation étiologique 62
2.6.2. MÉNINGITE À PNEUMOCOQUE RÉCIDIVANTE 68
2.6.3. MÉNINGO-ENCÉPHALITE D'ÉTIOLOGIE MIXTE.....74
Bibliographie :.....80
CHAPITRE 3. SYNDROME ÉRUPTIF FÉBRILE 81
Dr Adelina-Raluca Marinescu, chef de travaux
3.1. Lésions cutanées élémentaires primaires 81
3.2. Cas pratiques.....84
3.3. À RETENIR.....95
3.3.1. Rougeole.....95
3.3.2. PESS – panencéphalite sclérosante subaiguë.....97
3.3.3. Vaccins contre la rougeole (tableau 3).....101
3.3.4. Varicelle.....102
3.3.5. Vaccins contre le VZV (tableau 5).....106
3.3.6. Zona.....108
3.3.7. Scarlatine 109
3.3.8. Rhumatisme articulaire aigu – traitement et prophylaxie secondaire.....110
3.3.9. Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique 111
3.3.10. Autres entités post-streptococciques 112
3.3.11. Mononucléose infectieuse..... 112
BIBLIOGRAPHIE :..... 114
CHAPITRE 4. SYNDROME ICTÉRIQUE. HÉPATITES VIRALES 115
Dr Alexandra Herlo, assistante universitaire
4.1. Syndrome ictérique — définition et reconnaissance clinique 115
4.2. Métabolisme de la bilirubine..... 116
4.3. Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie..... 118
4.3.1. Conséquences cliniques de l'hyperbilirubinémie.....120
4.4. Évaluation du patient ictérique 120
4.5. Hépatites aiguës virales 123
4.5.1. Hépatite virale A 124

4.5.2. Hépatite virale B 127
4.5.3. Hépatite virale D (delta) 133
4.5.4. Hépatite virale C 134
4.5.5. Hépatite virale E 138
4.5.6. Régime alimentaire dans l'hépatite aiguë 140
4.6. Diagnostic différentiel du syndrome ictérique 143
4.6.1. Ictères par hyperbilirubinémie non conjuguée 143
4.6.2. Ictères d'origine infectieuse autres que les hépatites A–E 144
4.6.3. Ictères hépatocellulaires non infectieux 145
4.6.4. Ictères cholestatiques et obstructifs 146
4.7. Cas cliniques 147
Cas 1 – Hépatite aiguë C après exposition professionnelle, diagnostiquée pendant la fenêtre sérologique 147
Cas 2 — Hépatite virale aiguë A, forme sévère, chez l'adulte 150
Cas 3 — Hépatite B aiguë ou exacerbation d'une hépatite B chronique ? 154
Cas 4 – Hépatite chronique B et D chez un patient étiqueté porteur inactif 159
Bibliographie : 162
CHAPITRE 5. DIARRHÉE AIGUË D'ÉTIOLOGIE INFECTIEUSE 163
Dr Talida-Georgiana Novăcescu, chef de travaux
5.1. Définition, terminologie 163
5.2. Voies de transmission et facteurs de risque 164
5.3. Étiologie 166
5.4. Pathologie et physiopathologie 168
5.4.1. Classification pathogénique des diarrhées infectieuses 168
5.5. Tableau clinique 171
5.5.1. Évaluation initiale 171
5.5.2. Syndromes cliniques 174
5.5.3. Examen des selles 175
5.5.4. Évaluation de l’état d’hydratation 175
5.6. Formes étiologiques particulières 178
5.6.1. Infections virales 178

5.6.2. Choléra 179
5.6.3. Shigellose 180
5.6.4. Salmonellose non typhique 180
5.6.5. Campylobactériose 180
5.6.6. Infections à Escherichia coli 181
5.6.7. Yersiniose 181
5.6.8. Parasitoses intestinales 182
5.7. Diagnostic biologique 183
5.7.1. Méthodes diagnostiques 184
5.8. Diagnostic différentiel 186
5.8.1. Diagnostic différentiel étiologique 186
5.8.2. Diagnostic différentiel avec les affections non infectieuses 189
5.9. Complications 192
5.10. Traitement 193
5.10.1. Réhydratation 193
5.10.2. Traitements adjuvants 195
5.10.3. Antibiothérapie 196
5.10.4. Rééquilibration parentérale : principes de calcul 197
5.10.5. Critères d'hospitalisation et surveillance 199
5.11. Infection à Clostridioides difficile 199
5.12. Diarrhée du voyageur 201
5.13. Prophylaxie et mesures de santé publique 202
5.13.1. Mesures générales 202
5.13.2. Vaccination 203
5.13.3. Surveillance et déclaration 204
5.14. Cas clinique 204
5.14.1. Présentation du cas 204
5.14.2. QCM à réponses multiples 205
5.15. Questions d'auto-évaluation 206
5.15.1. QCM à réponse unique 206
5.15.2. Cas cliniques – QCM à réponses multiples 207
5.16. Réponses correctes et commentaires 209
5.16.1. Cas clinique (section 5.14) 209
5.16.2. QCM à réponse unique (section 5.15.1) 210

5.16.3. Cas cliniques – QCM à réponses multiples (section 5.15.2) 212
Bibliographie 213
CHAPITRE 6. PATHOLOGIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE 215
Dr Ioana-Melinda Grădiștean, assistante universitaire
6.1. GRIPPE 215
6.1.1. Définition et terminologie 215
6.1.2. Étiologie et structure virale 216
6.1.3. Épidémiologie 216
6.1.4. Physiopathologie 217
6.1.5. Manifestations cliniques 218
6.1.6. Complications 218
6.1.7. Diagnostic biologique 219
6.1.8. Traitement 220
6.1.9. Prévention 223
6.1.10. Évaluation des connaissances 223
6.1.11. CAS CLINIQUES 232
6.1.12. CORRIGÉ DES CAS CLINIQUES 235
6.2. INFECTION À SARS-CoV-2 (COVID-19) 239
6.2.1. Introduction et définition 239
6.2.2. Étiologie et structure virale 239
6.2.3. Épidémiologie et variants viraux 240
6.2.4. Physiopathologie 241
6.2.5. Tableau clinique 242
6.2.6. Diagnostic positif 243
6.2.7. Diagnostic différentiel et pronostic 245
6.2.8. Évolution et pronostic 245
6.2.9. Complications 245
6.2.10. Traitement étiologique de l'infection par le SARS-CoV-2 246
6.2.11. Évaluation des connaissances 247
6.2.12. CAS CLINIQUES 256
6.2.13. CORRIGÉS 258
6.3. COQUELUCHE 260
6.3.1. Spectre étiologique (genre Bordetella) 260

6.3.2. Principaux facteurs de virulence 260
6.3.3. Évolution clinique par stades 261
6.3.4. Critères du diagnostic positif.....262
6.3.5. Particularités diagnostiques 263
6.3.6. Classification des cas 263
6.3.7. Protocole de prise en charge thérapeutique 263
6.3.8. Conduite à tenir vis-à-vis des sujets contacts 265
6.3.9. Protocole de prophylaxie et de vaccination.....266
6.3.10. Évaluation des connaissances : QCM.....267
6.3.11. CAS CLINIQUES 277
6.3.12. Corrigé des cas cliniques.....280
BIBLIOGRAPHIE :.....285

CHAPITRE 1
ANTIBIOTIQUES ET ANTIBIOTHERAPIE

Pr *Elena*-Voichița Lăzureanu

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés exclusivement pour le traitement et la prévention des infections bactériennes. Ils agissent soit comme bactéricides, en détruisant directement les bactéries (p. ex. pénicilline, vancomycine, gentamicine), soit comme bactériostatiques, en arrêtant leur multiplication (p. ex. érythromycine, doxycycline, chloramphénicol).

Les antibiotiques ne sont efficaces ni sur les virus (virus grippaux, SARS-CoV-2, rotavirus, etc.), ni sur les champignons (Candida, Cryptococcus, etc.), ni sur les parasites (Giardia lamblia, Trichinella spiralis, etc.).

Selon leur spectre d'activité, les antibiotiques sont classés comme suit :

- Spectre étroit : actifs uniquement sur un groupe spécifique de bactéries (p. ex. pénicilline, oxacilline, vancomycine)
- Spectre large : actifs sur une grande variété de bactéries différentes (p. ex. amoxicilline + acide clavulanique, ceftriaxone, méropénème)

L'antibiothérapie est la modalité thérapeutique qui consiste à utiliser des antibiotiques pour traiter ou prévenir une infection bactérienne. Elle constitue une branche fondamentale de la thérapeutique anti-infectieuse et repose sur le principe de la toxicité sélective : détruire ou bloquer les bactéries cibles sans atteindre les cellules de l'organisme hôte.

Selon l'objectif clinique, l'antibiothérapie se divise en :

- **Antibiothérapie curative** : administration du traitement afin de guérir une infection déjà présente et documentée cliniquement ou biologiquement.
- **Antibiothérapie prophylactique** : administration de courte durée, en l'absence d'infection, afin d'en prévenir la survenue (p. ex. antibioprophylaxie chirurgicale avant une intervention).

Selon le degré de certitude diagnostique, l'antibiothérapie s'organise ainsi :

1. **Antibiothérapie empirique/de première intention** (probabiliste) : elle est instaurée immédiatement, avant de connaître avec certitude la bactérie responsable. Le choix de l'antibiotique repose sur les signes cliniques, les agents pathogènes les plus probables et les recommandations, après réalisation des prélèvements biologiques.
2. **Antibiothérapie ciblée** (documentée) : le traitement est ajusté après obtention des résultats biologiques (identification de la bactérie par culture et réalisation de l'antibiogramme), en choisissant l'antibiotique le plus efficace et au spectre le plus étroit possible.

Pour bien choisir l'antibiotique, il est important d'identifier le type d'infection : communautaire ou nosocomiale.

Caractéristique	Infection communautaire	Infection nosocomiale (associée aux soins)
Lieu d'acquisition	En dehors de l'établissement de santé	Pendant ou à la suite de soins médicaux
Moment de survenue	Présente à l'admission chez un patient sans contact avec le système de santé	Absente et non en incubation à l'admission, survient ultérieurement
Exemples	Pneumonie communautaire, infection des voies urinaires, grippe, gastro-entérocolite	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique, infection du site opératoire, bactériémie liée au cathéter
Germes	Plus souvent flore communautaire	Plus souvent germes hospitaliers, parfois multirésistants
Résistance aux antibiotiques	Généralement plus faible	Peut être élevée, du fait de la sélection de germes résistants

1.1. PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Les principales classes d'antibiotiques sont présentées dans le tableau ci-dessous **:**

Classe d'antibiotiques	Exemples représentatifs	Principaux germes cibles	Infections courantes traitées
Bêtalactamines Action : inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire			
Pénicillines	Pénicilline G, V, amoxicilline, ampicilline, oxacilline, pipéracilline	Streptocoques, staphylocoques, *Enterococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas* (pénicillines à spectre élargi)	Angine, otite, sinusite, pneumonie, infections cutanées, endocardite, syphilis.
Céphalosporines	Céfalexine (1re génération), céfuroxime (2e génération), ceftriaxone (3e génération), céfépime (4e génération), ceftaroline (5e génération, anti-SARM)	*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* (4e génération)	Infections urinaires, pneumonies sévères, méningite bactérienne, infections intra-abdominales, sepsis.
Carbapénèmes	Méropénème, imipénème, ertapénème	Bactéries à Gram négatif multirésistantes (BLSE), anaérobies, *Pseudomonas aeruginosa (mais pas l'ertapénème !!!)*	Infections nosocomiales (hospitalières) graves, péritonite, sepsis sévère.
Monobactames	Aztréonam	Uniquement bactéries à Gram négatif aérobies (*Pseudomonas*, *E. coli*)	Infections urinaires ou respiratoires sévères
Macrolides et kétolides Action : inhibition de la synthèse protéique (sous-unité 50S)	Azithromycine, clarithromycine, érythromycine, télithromycine	Bactéries atypiques (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), *Campylobacter*, streptocoques	Pneumonies atypiques, infections respiratoires hautes, IST (Chlamydia), ulcère à *H. pylori*.

Fluoroquinolones Action : inhibition de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV	Ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine	*E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, bactéries atypiques	Infections urinaires compliquées, pneumonies communautaires, infections digestives, sinusites bactériennes aiguës.
Tétracyclines Action : inhibition de la synthèse protéique (sous-unité 30S)	Doxycycline, minocycline, tigécycline (glycylcycline)	*Borrelia*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Propionibacterium acnes*, SARM	Maladie de Lyme, fièvres boutonneuses (rickettsioses), acné, infections sexuellement transmissibles.
Aminosides Action : inhibition de la synthèse protéique (sous-unité 30S), effet bactéricide	Gentamicine, amikacine, tobramycine, néomycine	Bacilles à Gram négatif aérobies (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*)	Sepsis, infections urinaires compliquées, endocardite (en association), infections oculaires/usage topique.
Glycopeptides et lipoglycopeptides Action : inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	Vancomycine, teicoplanine, dalbavancine	Uniquement bactéries à Gram positif résistantes (SARM, *Enterococcus* résistant à l'ampicilline, *Clostridioides difficile*)	Infections cutanées sévères, ostéomyélite, endocardite à SARM, colite pseudomembraneuse (vancomycine per os).
Lincosamides Action : inhibition de la synthèse protéique (sous-unité 50S)	Clindamycine, lincomycine	Bactéries à Gram positif, bactéries anaérobies (*Bacteroides fragilis*)	Infections stomato+logiques, ostéomyélite, infections pelviennes, abcès pulmonaires, acné (usage topique).
Streptogramines Action : destruction de la membrane externe bactérienne	Quinupristine/dalfopristine	Staphylocoques (SARM), *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine	Infections nosocomiales sévères à bactéries à Gram positif multirésistantes
Lipopeptides Action : lyse de la membrane cellulaire	Daptomycine	Uniquement bactéries à Gram positif multirésistantes (SARM, ERV)	Infections compliquées de la peau, bactériémie, endocardite bactérienne du cœur droit.

Sulfamides et triméthoprime Action : inhibition de la synthèse de l'acide folique	Sulfaméthoxazole + triméthoprime	*Staphylococcus aureus* (y compris SARM), *E. coli*, *Pneumocystis jirovecii*	Infections urinaires non compliquées, exacerbations de bronchite, pneumonie à *Pneumocystis* (chez les patients immunodéprimés).
Nitro-imidazolés Action : production de radicaux libres qui détruisent l'ADN	Métronidazole, tinidazole	Bactéries anaérobies (*Clostridium*, *Bacteroides*), protozoaires (*Giardia*, *Trichomonas*)	Vaginite, amibiase, giardiose, infections intra-abdominales, prophylaxie en chirurgie colorectale.
Nitrofuranes Action : lésion de l'ADN bactérien	Nitrofurantoïne	*E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*	Cystite aiguë non compliquée (exclusivement infections urinaires basses).
Fosfomycines Action : inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire	Fosfomycine	*E. coli*, *Enterococcus*, bactéries à Gram négatif productrices de BLSE	Cystite aiguë non compliquée (traitement en dose unique).
Rifamycines Action : inhibition de l'ARN polymérase	Rifampicine	Mycobacterium tuberculosis, staphylocoques (dans les infections sur prothèse, en association)	Tuberculose, endocardites (en association)

1.2. ANTIBIOTIQUES DE RÉSERVE

Les principaux antibiotiques de réserve sont :

1. Bêtalactamines et associations avec des inhibiteurs de bêtalactamases : pipéracilline-tazobactam, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, méropénème-vaborbactam, imipénème-cilastatine-relebactam.
   - Germes cibles : entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC), Pseudomonas aeruginosa multirésistant (MDR) et Klebsiella pneumoniae productrice de carbapénémase (KPC/classe A) et d'OXA-48/classe D

- Indications : pneumonies acquises sous ventilation mécanique, infections intra-abdominales compliquées et infections urinaires sévères acquises à l'hôpital.

2. Glycylcyclines : tigécycline, éravacycline.
   - Germes cibles : Acinetobacter baumannii, SARM, entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et anaérobies. Inactive sur Pseudomonas aeruginosa ! !
   - Indications : infections compliquées de la peau et des tissus mous, infections intra-abdominales sévères.

3. Polymyxines : colistine (polymyxine E), polymyxine B.
   - Germes cibles : « superbactéries » à Gram négatif ultrarésistantes (XDR), en particulier Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa et Klebsiella pneumoniae.
   - Indications : sepsis et infections nosocomiales sévères lorsqu'aucune autre option n'est plus efficace. Risque toxique très élevé (néphrotoxicité et neurotoxicité).

4. Oxazolidinones et lipopeptides : linézolide, tédizolide, daptomycine.
   - Germes cibles : bactéries à Gram positif multirésistantes : SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline) et ERV (Enterococcus résistant à la vancomycine).
   - Indications : pneumonies sévères (linézolide), bactériémies et endocardites infectieuses (daptomycine). La daptomycine n'est pas utilisée dans les pneumonies, car elle est inactivée par le surfactant pulmonaire.

5. Céphalosporines sidérophores : céfidérocol.
   - Germes cibles : bactéries à Gram négatif aérobies résistantes aux carbapénèmes (y compris celles qui produisent des métallo-bêtalactamases, situation dans laquelle les autres nouvelles options échouent).
   - Indications : infections respiratoires, urinaires ou systémiques chez des patients dont les options thérapeutiques sont limitées.

Tableau des bactéries et des antibiotiques efficaces

Bactéries	Classes/sous-classes d'antibiotiques efficaces
Bactéries à Gram positif	Pénicillines, céphalosporines (en particulier de 1re génération), glycopeptides, lipopeptides, oxazolidinones, macrolides
Bactéries à Gram négatif	Aminosides, fluoroquinolones, céphalosporines de 3e–4e génération, carbapénèmes, monobactames, polymyxines
Anaérobies	Métronidazole, carbapénèmes, pénicillines associées à un inhibiteur de β-lactamase, clindamycine
Bactéries atypiques	Macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones à visée respiratoire
Staphylocoques résistants à la méticilline	Vancomycine, linézolide, daptomycine, ceftaroline, parfois cotrimoxazole (selon la sensibilité)
Pseudomonas aeruginosa	Pipéracilline/tazobactam, ceftazidime, céfépime, céfidérocol, méropénème/imipénème ± inhibiteurs de β-lactamase, aztréonam ± avibactam, ciprofloxacine, lévofloxacine, aminosides, polymyxines, fosfomycine injectable.
Entérocoques	Ampicilline, vancomycine (en cas de sensibilité), linézolide, daptomycine

Les effets indésirables les plus fréquents des antibiotiques sont présentés dans le tableau suivant :

Classe d'antibiotiques	Exemples courants	Effets indésirables spécifiques	Risque d'infection à ***Clostridioides difficile***
Pénicillines	Amoxicilline, ampicilline	Allergies, choc anaphylactique, diarrhée simple, candidoses.	**Fréquent** (risque accru avec les associations à un inhibiteur de bêtalactamase).
Céphalosporines	Céfalexine, ceftriaxone	Allergies croisées avec la pénicilline, nausées, perturbations du bilan hépatique.	**Très fréquent** (en particulier avec les 2e et 3e générations).
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, lévofloxacine	Tendinite/rupture tendineuse, troubles du rythme, atteinte neurologique.	**Très fréquent** (parmi les princi-pales classes en cause).
Lincosamides	Clindamycine	Douleurs abdominales sévères, nausées, éruptions cutanées.	**Très fréquent** (risque le plus élevé rapporté par dose).
Sulfamides / diamino-pyrimidines	Triméthoprime**,** cotrimoxazole	Éruptions cutanées (rash), hyperkaliémie (potassium élevé), rares troubles hématologiques.	**Modéré** / **faible** (risque bien moindre qu'avec les céphalo-sporines ou les fluoroquinolones).

Macrolides	Clarithromycine, azithromycine	Inconfort gastrique sévère, troubles du rythme cardiaque, dysgueusie.	**Modéré** / **rare**.
Tétracyclines	Doxycycline, minocycline	Photosensibilisation, coloration des dents chez l'enfant, irritation œsophagienne.	**Rare** (considérées parmi les plus sûres sur le plan microbiologique).
Aminosides	Gentamicine, amikacine	Toxicité rénale, atteinte de l'audition et de l'équilibre.	**Rare** (très peu d'effet sur les bactéries anaérobies du côlon).

Afin de préserver l'efficacité de ces médicaments, les hôpitaux appliquent des règles strictes d'administration des antibiotiques.

- Initiation conditionnelle : administration uniquement après isolement du germe au laboratoire et réalisation d'un antibiogramme confirmant la résistance aux traitements standard.
- Approbation spéciale : leur prescription nécessite souvent l'avis d'un infectiologue ou d'une commission de surveillance de la consommation d'antibiotiques.
- Surveillance de la toxicité : nombre de ces molécules nécessitent un contrôle régulier de la fonction rénale (colistine, daptomycine) ou de l'hémogramme (linézolide).

1.3. PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE PENDANT LA GROSSESSE

1. Antibiotiques considérés comme sûrs (de première ligne) pendant la grossesse

Ces classes n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus dans les études cliniques contrôlées et sont largement utilisées dans les infections respiratoires, urinaires ou gynécologiques.

- Pénicillines : amoxicilline, ampicilline, pénicilline G, oxacilline, y compris les associations avec des inhibiteurs (amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam).
- Céphalosporines (toutes générations) : céfalexine (1re génération), céfuroxime (2e génération), ceftriaxone (3e génération), céfépime (4e génération).
- Monobactames : aztréonam.

- Certains macrolides : l'érythromycine et l'azithromycine sont considérées comme sûres.
  Remarque : la clarithromycine doit être évitée (catégorie de risque plus élevée).

2. Antibiotiques à utiliser avec prudence (uniquement si le bénéfice maternel l'emporte sur le risque fœtal)
Ils ne sont administrés que dans les infections sévères, lorsque les options sûres ont échoué, ou selon l'antibiogramme dans les infections nosocomiales.

- Carbapénèmes : le méropénème et l'ertapénème sont relativement sûrs, mais il est préférable d'éviter l'imipénème (les études animales ont montré un risque de toxicité embryonnaire).
- Glycopeptides : la vancomycine (par voie intraveineuse) n'est utilisée que dans les infections graves à SARM et nécessite une surveillance stricte des concentrations sériques maternelles.
- Clindamycine (lincosamides) : sûre en usage topique/intravaginal, à utiliser avec prudence par voie systémique.
- Fosfomycine : sûre et très utilisée en dose unique dans les cystites non compliquées de la femme enceinte.

3. Antibiotiques contre-indiqués (effets toxiques/tératogènes démontrés)

Ces molécules présentent des risques avérés pour le développement fœtal et doivent être totalement évitées, sauf en cas de risque vital extrême sans alternative.

- Tétracyclines (doxycycline, minocycline) : CONTRE-INDIQUÉES aux 2e et 3e trimestres. Elles se fixent sur le calcium des structures osseuses en développement, entraînant une hypoplasie de l'émail dentaire, une coloration jaune-brun irréversible des dents du fœtus et un ralentissement de la croissance osseuse.
- Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) : CONTRE-INDIQUÉES. Elles ont une affinité pour le tissu conjonctif et peuvent provoquer des arthropathies, décrites comme des lésions des cartilages de croissance chez le fœtus.
- Aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine) : CONTRE-INDIQUÉS (sauf risque vital maternel, p. ex. sepsis sévère). Ils

traversent le placenta et exposent à un risque accru d'ototoxicité fœtale (surdité congénitale par atteinte du nerf vestibulocochléaire, VIII) et de néphrotoxicité.

- Sulfamides/triméthoprime :
    - *Le triméthoprime* est un antagoniste de l'acide folique ; administré au 1er trimestre, il augmente le risque d'anomalies du tube neural (p. ex. *spina bifida*).
    - *Les sulfamides* administrés au 3e trimestre entrent en compétition avec la bilirubine pour les sites de liaison de l'albumine sérique, ce qui augmente le risque d'ictère nucléaire sévère (kernictère) chez le nouveau-né.
- Nitrofurantoïne : sûre aux 1er et 2e trimestres pour les infections urinaires basses, mais CONTRE-INDIQUÉE à terme (semaines 38-42) en raison du risque d'anémie hémolytique chez le nouveau-né (déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase).

1.4. PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT

L'antibiothérapie chez l'enfant doit être adaptée à l'âge, au poids corporel et aux éventuelles défaillances d'organes (hépatique, rénale), avec une surveillance attentive de l'évolution et des effets indésirables.
Certaines classes d'antibiotiques ne sont pas utilisées, ou seulement en dernier recours, en raison de leurs effets toxiques sur le développement de l'enfant :

- Tétracyclines : contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans. Elles se fixent dans l'émail dentaire et dans les os, provoquant une coloration jaune-brun définitive des dents et un ralentissement de la croissance osseuse.
- Fluoroquinolones : généralement contre-indiquées chez l'enfant et l'adolescent. Elles peuvent atteindre les cartilages de croissance articulaires et provoquer des lésions tendineuses.
- Sulfamides : contre-indiqués au cours des 2 premiers mois de vie. Ils peuvent déclencher un ictère nucléaire grave (atteinte cérébrale par accumulation de bilirubine).

Effets indésirables spécifiques et fréquents chez l'enfant :

- Troubles digestifs sévères : la diarrhée, les vomissements et les épigastralgies sont les plus fréquents. Le microbiote intestinal de l'enfant est fragile et facilement détruit par les

antibiotiques, ce qui favorise des infections secondaires (p. ex. entérocolite).

- Allergies cutanées : les réactions cutanées allergiques sont relativement fréquentes, en particulier avec les pénicillines (amoxicilline, ampicilline) et les céphalosporines. Une simple éruption peut parfois être confondue avec une allergie ; le médecin doit donc vérifier s'il s'agit d'une réaction médicamenteuse ou d'un signe de la maladie (comme dans la mononucléose). Les antibiotiques peuvent déclencher un syndrome de Stevens-Johnson, d'évolution défavorable.
- Toxicité auditive et rénale (aminosides : p. ex. gentamicine, amikacine) : utilisés uniquement à l'hôpital pour des infections graves, ils nécessitent une surveillance attentive.
- Aphtes et candidoses : la destruction des bactéries bénéfiques du microbiote digestif peut favoriser l'apparition d'une candidose buccale ou digestive.
- Colite à Clostridioides difficile : lorsque les bactéries bénéfiques disparaissent, cette bactérie prolifère de manière excessive et libère les toxines A et B, à l'origine de la colite. Chez l'enfant de moins de 1 an : cette bactérie est normalement présente (« portage asymptomatique ») chez plus de 30-50 % des nourrissons en bonne santé. Ceux-ci ne possèdent pas de récepteurs matures permettant à la toxine de les rendre malades. C'est pourquoi les recommandations ne préconisent pas la recherche de C. difficile chez l'enfant de moins de 1 an, sauf dans des cas extrêmement rares (maladies congénitales), car un résultat positif est le plus souvent une simple coïncidence et la diarrhée a une autre cause (par exemple, un virus). Chez l'enfant de 1 à 3 ans : le portage reste assez élevé. Le test n'est réalisé que si le médecin a éliminé les autres causes (rotavirus, Salmonella, etc.).

1.5. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES (STEWARDSHIP ANTIMICROBIEN)

Le bon usage des antibiotiques (stewardship antimicrobien) désigne un ensemble d'interventions et de stratégies médicales coordonnées visant à optimiser l'utilisation des antibiotiques afin d'améliorer la prise en charge des patients et de réduire la résistance bactérienne. Il promeut l'utilisation du bon antibiotique, à la bonne dose, par la voie d'administration optimale et pendant une durée strictement limitée.

Les 5 « C » du stewardship (principes de base)

- Choix de la voie : choix entre l'administration intraveineuse (dans les infections sévères) et la voie orale.
- Calcul de la dose optimale : ajustement rigoureux des doses en fonction du poids, de l'âge et de la fonction rénale du patient.
- Chronologie (durée) : recours à la durée de traitement la plus courte garantissant la guérison.
- Ciblage : passage rapide d'un spectre large (empirique) à un spectre étroit après isolement de la bactérie au laboratoire (désescalade).
- Cas approprié : éviter totalement les antibiotiques dans les infections virales telles que le rhume, la grippe ou la COVID-19.

Pourquoi ce programme est-il essentiel ?

1. Il prévient la résistance bactérienne (RAM) : la réduction de la consommation inutile diminue le nombre de bactéries « ultrarésistantes » à l'hôpital et dans la communauté.
2. Il protège le patient : il réduit le risque d'infections secondaires graves, telles que l'entérocolite à *Clostridioides difficile*.
3. Il réduit les coûts : l'optimisation des traitements diminue la durée d'hospitalisation et le gaspillage de médicaments onéreux.

1.6. RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS (RAM)

La résistance aux antimicrobiens (RAM), ou résistance bactérienne, est la capacité des bactéries à survivre et à se multiplier en présence d'antibiotiques qui, normalement, les détruiraient ou arrêteraient leur croissance. Selon leur mode d'apparition, on distingue 2 grands types de résistance bactérienne.

Les 2 grands types de résistance

1. Résistance naturelle (intrinsèque)

Il s'agit d'une caractéristique innée et permanente de toute une espèce bactérienne.

- Toutes les bactéries de l'espèce sont résistantes, car elles sont dépourvues de la cible de l'antibiotique ou possèdent une

barrière naturelle (le surfactant pulmonaire est responsable de l'inactivité de la daptomycine dans les infections pulmonaires)

- Exemple : *Mycoplasma* ne possède pas de paroi cellulaire. Il est donc naturellement résistant aux pénicillines, puisque ces antibiotiques n'agissent qu'en détruisant la paroi cellulaire ; Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant à l'ertapénème.

2. Résistance acquise

Elle survient chez une bactérie normalement sensible à un antibiotique.

- Elle résulte d'une modification génétique et constitue un problème clinique majeur.
- Elle peut se produire par deux mécanismes :
    - Mutations génétiques spontanées de l'ADN propre de la bactérie.
    - Transfert horizontal de gènes à partir d'une autre bactérie (par plasmides ou bactériophages).

Les bactéries utilisent 4 stratégies physiques ou chimiques pour bloquer l'antibiotique :

- Inactivation enzymatique : la bactérie produit des enzymes qui détruisent l'antibiotique (comme les *bêtalactamases de la classification d'Ambler*).
- Pompes d'efflux : la bactérie développe des « pompes » microscopiques qui expulsent l'antibiotique hors de la cellule avant qu'il n'agisse.
- Imperméabilité membranaire : modification des canaux protéiques (porines), qui bloque l'entrée de l'antibiotique dans la bactérie.
- Modification de la cible : la bactérie modifie légèrement sa structure interne, de sorte que l'antibiotique ne peut plus s'y fixer.

L'utilisation inappropriée des antibiotiques accélère la résistance acquise par une pression de sélection artificielle, processus par lequel on détruit les bactéries vulnérables et on aide exclusivement les plus résistantes à survivre et à se multiplier. Dans une colonie bactérienne, il existe toujours quelques pour cent de bactéries ayant subi des mutations génétiques aléatoires et devenues résistantes. Lorsque l'antibiotique est mal utilisé, on élimine les concurrentes de

ces « superbactéries », en leur offrant l'espace et les ressources nécessaires pour coloniser l'organisme.

La classification d'Ambler est un système moléculaire qui répartit les bêtalactamases en quatre classes principales (A, B, C et D), selon leur séquence d'acides aminés et leur structure. Ces enzymes sont produites par les bactéries pour détruire les antibiotiques de la famille des bêtalactamines (comme les pénicillines).

1.6.1. CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE D'AMBLER

Le tableau ci-dessous intègre la *classification moléculaire d'Ambler*, la structure chimique du site actif, les principales enzymes associées, les antibiotiques inactivés et les options thérapeutiques actuelles :

Classe d'Ambler	Mécanisme / site actif	Enzymes spécifiques (exemples)	Quels antibiotiques deviennent INUTILES ?	Quels nouveaux antibiotiques / associations SAUVENT le traitement ?
Classe A *(sérine-protéases)*	Utilise une sérine pour rompre le cycle bêtalactame.	BLSE (CTX-M, SHV, TEM) KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) GES (variants carbapénémases)	Pénicillines, céphalosporines (1re à 4e génération). En cas de KPC/GES : les carbapénèmes (méropénème, imipénème) sont également complètement détruits.	Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam *Pour les BLSE simples* : carbapénèmes standard (méropénème).
Classe B *(métallo-bêtalacta-mases)*	Nécessitent des ions zinc (Zn^{2+}) pour hydrolyser l'antibiotique.	NDM (New Delhi – p. ex. NDM-1, NDM-5) VIM (Verona integron-encoded) IMP	Toutes les principales bêtalactamines : pénicillines, céphalosporines et carba-pénèmes. *Exception* : l'aztréonam résiste structurellement.	Céfidérocol Aztréonam + ceftazidime-avibactam *Alternatives non bêtalactamines* : colistine, tigécycline.
Classe C *(sérine-protéases)*	Enzymes chromosomiques, souvent inductibles chez *Pseudomonas* ou *Enterobacter*.	AmpC, CMY, DHA, FOX	Pénicillines, céphalosporines de 1re, 2e et 3e génération (ceftriaxone, ceftazidime), monobactames.	Céfépime (céphalosporine de 4e génération) Carbapénèmes (méropénème) Ceftazidime-avibactam
Classe D *(sérine-protéases)*	Appelées aussi oxacillinases ; grande variabilité	OXA-48 (fréquente chez *Klebsiella*) OXA-	Pénicillines et carbapénèmes (résistance	Ceftazidime-avibactam (bloque OXA-48) Sulbactam-

	d'une espèce à l'autre.	23, OXA-24/40, OXA-58 (chez *Acinetobacter*)	massive au méropénème). *Remarque :* OXA-48 peut laisser partiellement intactes les céphalosporines de 3e génération.	durlobactam (spécifique des OXA d'*Acinetobacter*) ou fortes doses d'ampicilline/sulbactam + céfidérocol/colistine

Tableau des antibiotiques (bêtalactamines et non-bêtalactamines) et de leur activité sur les bactéries à Gram négatif

Antibiotique	Producteur de BLSE ou d'AmpC	Producteur de KPC	Producteur de NDM	Producteur d'OXA-48	P. aeruginosa résistant aux carbapénèmes	A. baumannii résistant aux carbapénèmes	S. maltophilia
Aztréonam-avibactam	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**+/-**	**+/-**	**NON**	**OUI**
Céfidérocol	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**
Ceftazidime-avibactam	**OUI**	**OUI**	**NON**	**+/-**	**NON**	**NON**	**NON**
Ceftolozane-tazobactam	**OUI**	**NON**	**NON**	**NON**	**+/-**	**NON**	**+/-**
Colistine	**OUI**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**
Éravacycline	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**NON**	**OUI**	**OUI**
Fosfomycine	**OUI**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**NON**	**NON**
Imipénème-relebactam	**OUI**	**OUI**	**NON**	**+/-**	**OUI**	**NON**	**NON**
Méro-pénème-vaborbactam	**OUI**	**OUI**	**NON**	**NON**	**NON**	**NON**	**NON**
Tigécycline	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**OUI**	**NON**	**OUI**	**OUI**

La souche hypervirulente de *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) est une variante hypermucovisqueuse, extrêmement agressive, de la bactérie classique, capable de provoquer des infections invasives graves et potentiellement mortelles chez des sujets jeunes et en parfaite santé. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis une alerte mondiale concernant sa propagation rapide, car les nouvelles souches associent cette virulence extrême à une résistance aux antibiotiques de dernier recours (carbapénèmes). Contrairement à la forme classique (cKP), qui n'atteint que les patients vulnérables ou hospitalisés, la variante hypervirulente présente des particularités biologiques dangereuses :

- Phénotype hypermucovisqueux : la bactérie produit une capsule polysaccharidique extrêmement épaisse, visible au laboratoire par le « string test » (formation d'un filament muqueux de plus de 5 mm au contact de la colonie).

- Sidérophores hyperactifs : elle produit des molécules qui captent le fer de l'organisme humain avec une efficacité 10 à 100 fois supérieure à celle des souches habituelles, ce qui nourrit la bactérie et accélère sa multiplication.
- Dissémination métastatique : capacité unique à migrer par voie sanguine à partir d'un foyer unique vers de multiples organes à distance en un temps extrêmement court.

L'identification précoce est vitale pour la survie du patient. La prise en charge standard repose sur le diagnostic et le traitement suivants :

- Diagnostic moléculaire : tests génétiques spécifiques (gènes de virulence : *iucA*, *iroN*, *peg-344*).
- Drainage chirurgical : les abcès volumineux du foie ou d'autres organes doivent obligatoirement être drainés par voie percutanée pour permettre l'action des antibiotiques.
- Antibiothérapie ciblée : schémas agressifs fondés strictement sur l'antibiogramme. Pour les souches convergentes (hypervirulentes + multirésistantes), les médecins ont recours à de nouvelles associations telles que la ceftazidime-avibactam (CZA) ou à des antibiotiques de réserve (tigécycline, polymyxines).

Principales erreurs qui accélèrent la résistance aux antibiotiques

1. Arrêt prématuré du traitement

- Ce qui se passe : le patient se sent mieux après 2-3 jours et arrête l'antibiotique.
- Mécanisme : les premières doses ne détruisent que les bactéries les plus sensibles. Les bactéries partiellement ou modérément résistantes survivent.
- Résultat : l'infection récidive, mais cette fois la colonie n'est formée que des descendants des bactéries survivantes et devient insensible à cet antibiotique.

2. Sous-dosage ou non-respect des horaires

- Ce qui se passe : l'administration d'une dose plus faible (par exemple un comprimé au lieu de deux), le non-respect de l'intervalle entre les prises (12 heures au lieu de 8 heures) ou l'absence d'ajustement posologique chez les patients obèses entraînent un sous-dosage.
- Mécanisme : la concentration sanguine de l'antibiotique descend en dessous du niveau minimal nécessaire pour

détruire les bactéries (concentration minimale inhibitrice – CMI).
- Résultat : les bactéries ont le temps d'activer leurs systèmes de défense (comme les pompes d'efflux ou la production d'enzymes) et deviennent résistantes.

3. Automédication dans les infections virales

- Ce qui se passe : prise d'antibiotiques pour des affections d'origine virale (rhume, grippe, la plupart des maux de gorge).
- Mécanisme : les antibiotiques n'ont absolument aucun effet sur les virus. En revanche, ils attaquent directement le microbiote (flore bactérienne normale et bénéfique de l'intestin et de la peau).
- Résultat : la destruction des bactéries bénéfiques laisse le champ libre aux bactéries opportunistes et résistantes, qui se développent et transmettent leurs gènes de résistance par l'intermédiaire de plasmides.

4. Utilisation d'antibiotiques à large spectre sans antibiogramme

- Ce qui se passe : les médecins prescrivent, ou les patients réclament, des antibiotiques « puissants » (à large spectre, qui tuent des dizaines d'espèces bactériennes) pour des infections banales, sans culture bactérienne préalable.
- Mécanisme : au lieu de détruire une seule cible, on détruit des milliards de bactéries inoffensives.
- Résultat : il en résulte une pression de sélection considérable, à grande échelle, dans l'organisme, qui favorise l'émergence de bactéries multirésistantes (MDR) et le développement de Clostridioides difficile toxinogène.

1.6.2. CLASSIFICATION SELON LA SÉVÉRITÉ

Selon leur sévérité, on distingue 3 catégories de résistance aux antibiotiques :

1. MDR (multirésistance / Multidrug-Resistant)

- Définition : la bactérie est résistante à au moins un antibiotique dans au moins 3 catégories (classes) différentes d'antimicrobiens testés.

- Signification clinique : le traitement standard de première ligne échoue. Les médecins doivent recourir à des antibiotiques de réserve (deuxième ligne), souvent plus coûteux ou associés à davantage d'effets indésirables.
- Exemple fréquent : *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus* (de type SARM) résistants simultanément aux pénicillines, aux céphalosporines et aux fluoroquinolones.

Exemple d'antibiogramme d'une souche de Staphylococcus aureus MDR : phénotype MRS

Hémoculture

Présence de **Staphylococcus aureus**

Antibiogramme

HÉMOCULTURE - Méthode de diffusion en gélose

Micro-organisme : **Staphylococcus aureus**

ANTIBIOTIQUE	INTERPRÉTATION
Linézolide	S
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	S
Gentamicine	S
Tigécycline	S
Tétracycline	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Moxifloxacine	R
Oxacilline	R
Érythromycine	R
Clindamycine	R

Phénotype **MRS = résistance à la méticilline (oxacilline) = résistance** aux :

- Pénicillines
- Associations bêtalactamine/inhibiteur de bêtalactamase (amoxicilline-acide clavulanique, ampicilline-sulbactam, pipéracilline-tazobactam)
- Céphalosporines (à l'exception de celles actives sur le SARM : *ceftaroline*, *ceftobiprole*)
- Carbapénèmes

4. XDR (ultrarésistance / Extensively Drug-Resistant)

- Définition : la bactérie est résistante à presque toutes les classes d'antibiotiques. Elle ne reste sensible qu'à deux classes d'antibiotiques disponibles au maximum.
- Signification clinique : les options thérapeutiques sont extrêmement limitées et les médecins sont contraints d'utiliser des associations complexes d'antibiotiques ou des médicaments très toxiques pour l'organisme (comme la colistine).

- Exemple fréquent : souches hospitalières d'*Acinetobacter baumannii* ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à tous les antibiotiques usuels, y compris aux carbapénèmes.

Uroculture

Présence d'**Acinetobacter baumannii >100 000 UFC/ml**

Antibiogramme

UROCULTURE - Méthode de diffusion en gélose

Micro-organisme : **Acinetobacter baumannii**
Carbapénémase : **Positif**

ANTIBIOTIQUE	INTERPRÉTATION
Imipénème	R
Méropénème	R
Doripénème	R
Ampicilline+sulbactam	R
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	R
Amikacine	R
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Céfidérocol	S
Colistine	S

5. PDR (panrésistance / Pandrug-Resistant)

- Définition : la bactérie est résistante à absolument tous les antibiotiques de toutes les classes recommandées pour les tests de sensibilité.
- Signification clinique : l'infection est pratiquement intraitable avec les antibiotiques actuels. C'est le scénario le plus redouté en médecine, la mortalité étant extrêmement élevée. Les médecins ne peuvent recourir qu'à des thérapies expérimentales (comme la phagothérapie).

Exemple d'antibiogramme de Klebsiella pneumoniae PDR – expectoration

EXPECTORATION - Méthode de diffusion en gélose

Micro-organisme : **Klebsiella pneumoniae**
Carbapénémase : **Positif**
MBL : **Positif**

ANTIBIOTIQUE	CMI	INTERPRÉTATION
Amoxicilline+acide clavulanique	>=128	R
Ceftriaxone	>=128	R
Ceftazidime	>=64	R
Céfépime	>=64	R
Ceftolozane/Tazobactam	>=16	R
Ceftazidime/Avibactam	>=16	R
Aztréonam	>=16	R
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	>=128	R
Pipéracilline+tazobactam	>=64	R
Lévofloxacine	>=128	R
Moxifloxacine	>=64	R
Ertapénème	>=32	R
Imipénème	>=32	R
Méropénème	>=32	R
Amikacine	>=32	R
Tobramycine	>=64	R
Gentamicine	>=64	R
Céfidérocol	>=32	R
Colistine	>=64	R

PHÉNOTYPE PRODUCTEUR DE CARBAPÉNÉMASES (OXA-48, NDM). NE PAS TRAITER PAR CARBAPÉNÈMES !!!
(NDM = New Delhi métallo-bêta-lactamase)

Chez *Klebsiella*, une synergie *in vitro* a été observée entre l'aztréonam et la ceftazidime/avibactam, évocatrice d'une production de MBL (métallo-bêta-lactamase). L'association simultanée des 2 antibiotiques peut constituer une option thérapeutique potentiellement efficace, même si la souche est résistante à chaque antibiotique pris séparément. Une corrélation clinique et l'avis d'un spécialiste en maladies infectieuses sont recommandés.

Bien entendu, pour les germes présentant une résistance de type MDR, XDR ou PDR, la valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI) est également importante : en fonction de celle-ci, certains antibiotiques peuvent être efficaces à doses élevées et avec une durée d'administration prolongée, même si le germe apparaît résistant.

Ce tableau détaille les options thérapeutiques restantes pour les bactéries MDR, XDR et PDR, réparties selon les deux grandes catégories de germes hospitaliers : les bactéries à Gram négatif (les plus exposées à la résistance extrême) et les bactéries à Gram positif.

Profil de résistance	Options thérapeutiques restantes (Gram négatif) *(p. ex. Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, E. coli)*	Options thérapeutiques restantes (Gram positif) *(p. ex. Staphylococcus aureus – SARM, Enterococcus – ERV)*
MDR ***(multirésistant)***	Carbapénèmes (méropénème, imipénème) Céphalosporines de 4e génération (céfépime) Fluoroquinolones (si sensibles) Aminosides (gentamicine)	Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) Lincosamides (clindamycine) Linézolide ou doxycycline
XDR ***(ultrarésistant)***	Nouvelles associations de réserve : ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam. Polymyxines : colistine. Glycylcyclines : tigécycline. Céphalosporine sidérophore : céfidérocol.	Oxazolidinones : linézolide, tédizolide. Lipopeptides : daptomycine. Céphalosporines anti-SARM : ceftaroline. Streptogramines : quinupristine-dalfopristine.
PDR ***(panrésistant)***	Aucun antibiotique standard efficace. On tente des doses massives, expérimentales, ou des associations extrêmes de 3-4 molécules (p. ex. colistine + méropénème en perfusion prolongée + fosfomycine).	Aucun antibiotique standard efficace. On recourt à des molécules expérimentales ou à des associations atypiques (p. ex. daptomycine à très fortes doses associée à la ceftaroline).

Lorsqu'une bactérie devient PDR et ne répond plus à aucun antibiotique, les équipes médicales ont recours à des stratégies alternatives :

- Phagothérapie : utilisation de virus spécifiques qui attaquent et détruisent exclusivement les cellules bactériennes, en laissant intactes les cellules humaines.
- Synergie « de barrière » : association de 3-4 antibiotiques auxquels la bactérie est individuellement résistante, dans l'espoir que l'attaque simultanée de plusieurs structures cellulaires l'affaiblisse (p. ex. la destruction de la paroi par une bêtalactamine permet la pénétration d'un aminoside, même si les deux apparaissent « Résistant » sur l'antibiogramme).
- Immunomodulateurs et anticorps monoclonaux : thérapies qui stimulent intensément le système immunitaire du patient afin d'éliminer l'infection sans recours aux antibiotiques.

1.6.3. SYNERGIE DES ANTIBIOTIQUES

La synergie des antibiotiques est le phénomène par lequel l'action combinée de deux antibiotiques ou plus est **significativement plus puissante** que la somme des effets individuels de chacun d'eux pris séparément. La synergie n'est pas une simple coïncidence : elle repose sur des mécanismes biochimiques précis par lesquels un antibiotique ouvre la voie à l'autre ou en potentialise l'effet.

Les principales synergies d'antibiotiques sont classées selon le mécanisme par lequel les molécules agissent ensemble :

1. *Inhibition de la paroi cellulaire + blocage de la synthèse protéique (synergie la plus classique)*

La bêtalactamine détruit la paroi bactérienne, ce qui facilite la pénétration de l'aminoside à l'intérieur de la cellule, où il bloque les ribosomes.

- Pénicilline (ou ampicilline) + gentamicine : association de référence dans l'endocardite infectieuse à *Enterococcus faecalis* ou à *Streptococcus*.
- Ceftazidime (ou pipéracilline-tazobactam) + tobramycine (ou amikacine) : association utilisée dans le sepsis sévère d'origine respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*.

2*. Double blocage séquentiel d'une même voie métabolique*
Deux substances agissent à des étapes différentes de la même voie métabolique bactérienne (synthèse de l'acide folique) et la bloquent complètement.

- Sulfaméthoxazole + triméthoprime (cotrimoxazole / Biseptol) : pris séparément, ils ne sont que bactériostatiques, mais ensemble ils deviennent fortement bactéricides. C'est le traitement de choix de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et des infections urinaires.

3. *Destruction de la membrane + perméabilisation pour d'autres classes (synergies de réserve)*
Une polymyxine est utilisée comme « détergent » pour pénétrer la membrane externe des bactéries à Gram négatif ultrarésistantes (XDR), ce qui permet à un autre antibiotique de pénétrer, bien que sur l'antibiogramme standard la bactérie apparaisse résistante aux deux.

- Colistine + méropénème : association de sauvetage dans les infections sévères à *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases (KPC).
- Colistine + rifampicine : la rifampicine n'agit normalement pas sur les bactéries à Gram négatif, mais la colistine lui ouvre la voie. Association utilisée contre *Acinetobacter baumannii*.

4. *Protection de l'antibiotique par un « bouclier » (bêtalactamine + inhibiteur)*
L'inhibiteur n'a pas d'effet antibactérien propre, mais il neutralise les enzymes de résistance (bêtalactamases) sécrétées par la bactérie, ce qui permet à l'antibiotique d'agir.

- Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin) : l'acide clavulanique inactive les bêtalactamases, ce qui permet à l'amoxicilline de tuer des bactéries autrement résistantes.
- Pipéracilline + tazobactam (Tazocin) : association largement utilisée à l'hôpital dans les infections intra-abdominales et nosocomiales.
- Ceftazidime + avibactam (Zavicefta) : association de réserve pour les bactéries à Gram négatif multirésistantes (MDR).

5. *Double blocage de la paroi cellulaire (synergie bêtalactamine + bêtalactamine)*

Chaque antibiotique se fixe sur des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) différentes de la paroi bactérienne, ce qui aboutit à une destruction complète de sa structure.

- Ampicilline + ceftriaxone : schéma moderne utilisé dans les endocardites à *Enterococcus faecalis*, offrant une efficacité similaire à celle de l'association ampicilline + gentamicine, mais avec une néphrotoxicité nettement moindre.

1.6.4. ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie consiste à administrer un antibiotique à une personne exempte d'infection bactérienne active, afin de prévenir la survenue d'une infection dans des situations où le risque est accru. Le but n'est pas d'éradiquer une infection déjà constituée, mais de prévenir l'infection en assurant une concentration antimicrobienne efficace au moment de l'exposition à la contamination. Le principe fondamental est le suivant : bon antibiotique + bonne dose + bon moment + durée minimale efficace.

L'antibioprophylaxie est indiquée lorsque :

1. Le risque infectieux est significatif :

- interventions chirurgicales à risque infectieux ;
- interventions propres-contaminées ;
- certaines interventions contaminées, selon les circonstances ;
- interventions dans lesquelles la survenue d'une infection aurait des conséquences graves.

2. L'infection post-procédurale aurait des conséquences sévères

- implants prothétiques ;
- certaines interventions cardiovasculaires ;
- certaines interventions orthopédiques avec matériel prothétique ;
- procédures dans lesquelles une infection du matériel implanté serait difficile à traiter.

3. Il existe un risque individuel particulier

La prophylaxie peut être indiquée dans certaines situations chez des patients à risque élevé, mais tout patient porteur de comorbidités ne nécessite pas automatiquement une antibioprophylaxie.

L'antibiotique prophylactique ne doit pas être administré systématiquement :

- lors d'interventions à très faible risque infectieux, lorsque le bénéfice est négligeable ;
- du seul fait de la présence d'un drain ou d'un cathéter ;
- pour prolonger artificiellement la prophylaxie après l'intervention ;
- en remplacement de l'asepsie, de l'antisepsie et d'une technique chirurgicale correcte ;
- « par sécurité », sans indication claire.

Principes du choix correct de l'antibiotique. Il ne s'agit pas de couvrir toutes les bactéries possibles. L'antibiotique prophylactique doit couvrir les micro-organismes le plus probablement impliqués dans la procédure concernée et doit :

1. atteindre des concentrations efficaces dans le tissu opéré ;
2. avoir une faible toxicité ;
3. avoir un spectre aussi étroit que possible ;
4. être administré à une dose adéquate ;
5. être adapté à la situation épidémiologique locale.

La céfazoline est l'un des principaux antibiotiques utilisés en prophylaxie chirurgicale. Elle couvre notamment : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; les streptocoques ; une partie des bacilles à Gram négatif. Elle est fréquemment utilisée en : chirurgie générale ; chirurgie vasculaire ; chirurgie cardiaque ; orthopédie ; chirurgie thoracique ; nombreuses interventions propres.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, les alternatives, selon la procédure et le type d'allergie, sont la clindamycine ou la vancomycine, dans des situations sélectionnées. La vancomycine ne doit pas être utilisée systématiquement à la place de la céfazoline ; son utilisation est réservée à des situations particulières, par exemple un risque de SARM ou une colonisation à SARM, selon le protocole local.

En chirurgie colorectale, une couverture est nécessaire contre les bacilles à Gram négatif et les anaérobies : céfazoline + métronidazole ; amoxicilline/acide clavulanique, selon le protocole.

L'antibiotique doit être administré de manière à obtenir une concentration tissulaire efficace au moment de l'incision. Pour la plupart des antibiotiques, l'intervalle est de 60 minutes avant l'incision. Pour les antibiotiques nécessitant une administration plus lente, notamment la vancomycine ou les fluoroquinolones, l'administration doit débuter plus tôt, en général dans les 120 minutes précédant l'incision. Une dose unique est habituellement suffisante. La dose est répétée en peropératoire si :

- l'intervention est très longue et dépasse l'intervalle de réinjection de l'antibiotique ;
- une hémorragie importante survient ;
- d'autres situations entraînent une baisse de la concentration antimicrobienne en dessous du seuil efficace.

La prophylaxie doit être aussi courte que possible. Pour la plupart des interventions, une dose unique suffit ; si sa poursuite est nécessaire, elle doit en général durer < 24 heures.

Partie I : QCM à réponse UNIQUE (une seule réponse correcte)

1. Quel est le principal mécanisme d'action des antibiotiques de la classe des pénicillines ?

A) Inhibition de la synthèse protéique bactérienne
B) Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne [correct]
C) Altération de la membrane cytoplasmique
D) Inhibition de la synthèse des acides nucléiques
E) Inhibition de la synthèse protéique (sous-unité 50S)

2. Quel antibiotique est utilisé par voie orale dans le traitement de la colite pseudomembraneuse à Clostridioides difficile ?

A) Gentamicine
B) Vancomycine [correct]
C) Métronidazole injectable
D) Ciprofloxacine
E) Azithromycine

3. Lequel des antibiotiques suivants appartient à la classe des macrolides ?

A) Amikacine
B) Ceftriaxone
C) Azithromycine [correct]
D) Doxycycline
E) Gentamicine

4. Quelle association d'antibiotiques présente une synergie classique utilisée dans le traitement de l'endocardite à Enterococcus faecalis ?

A) Ciprofloxacine + doxycycline
B) Ampicilline + gentamicine [correct]
C) Érythromycine + clindamycine
D) Vancomycine + linézolide
E) Tétracycline + dalbavancine

5. Dans quelle classe d'Ambler se situent les carbapénémases de type KPC ?

A) Classe A [correct]
B) Classe B

C) Classe C
D) Classe D
E) Classe E

6. Quel antibiotique est contre-indiqué chez la femme enceinte ?

A) Amoxicilline [correct]
B) Ciprofloxacine
C) Clarithromycine
D) Tétracycline
E) Triméthoprime/sulfaméthoxazole

7. Lequel des antibiotiques suivants est une céphalosporine de 4e génération, stable vis-à-vis des enzymes AmpC (classe C) ?

A) Céfalexine
B) Céfuroxime
C) Ceftriaxone
D) Céfépime [correct]
E) Céfidérocol

8. Quel antibiotique est contre-indiqué dans le traitement des pneumonies parce qu'il est complètement inactivé par le surfactant pulmonaire ?

A) Linézolide
B) Daptomycine [correct]
C) Ceftaroline
D) Tigécycline
E) Doxycycline

9. Le gène bla_OXA-48 confère une résistance aux carbapénèmes. Chez quelle espèce bactérienne hospitalière est-il le plus fréquemment isolé ?

A) *Pseudomonas aeruginosa*
B) *Klebsiella pneumoniae* [correct]
C) *Staphylococcus aureus*
D) *Streptococcus pyogenes*
E) Clostridioides difficile

10. Lequel des mécanismes suivants définit une bactérie de type XDR (Extensively Drug-Resistant) ?

A) Résistance à un seul antibiotique usuel
B) Résistance à 3 classes d'antibiotiques
C) Reste sensible à au plus deux catégories d'antibiotiques testées [correct]
D) Résistance absolue à tous les antibiotiques connus
E) Absence de résistance aux antibiotiques

Partie II : QCM à réponses MULTIPLES (deux réponses correctes ou plus)

16. Lesquels des antibiotiques suivants appartiennent au groupe des carbapénèmes ?

A) Méropénème [correct]
B) Imipénème [correct]
C) Aztréonam
D) Ertapénème [correct]
E) Céfidérocol

17. Quelles classes d'antibiotiques agissent par inhibition de la synthèse protéique au niveau des ribosomes bactériens ?

A) Les pénicillines
B) Les macrolides [correct]
C) Les aminosides [correct]
D) Les tétracyclines [correct]
E) Les streptogramines

18. Quelles sont les options thérapeutiques valables en cas d'infection sévère à une bactérie productrice de NDM-1 (classe B d'Ambler) ?

A) Ceftazidime-avibactam
B) Céfidérocol [correct]
C) Aztréonam + ceftazidime-avibactam [correct]
D) Pipéracilline-tazobactam
E) Triméthoprime-sulfaméthoxazole

19. Quels antibiotiques peuvent être utilisés avec succès pour traiter les infections à SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline) ?

A) Vancomycine [correct]

B) Amoxicilline
C) Linézolide [correct]
D) Ceftaroline (céphalosporine de 5e génération) [correct]
E) Doxycycline

20. Quels antibiotiques sont considérés comme « bactéricides » ?

A) Les céphalosporines [correct]
B) Les tétracyclines
C) Les fluoroquinolones [correct]
D) Les pénicillines [correct]
E) Les phénicolés

21. Quels sont les risques majeurs associés à l'utilisation inappropriée ou excessive des antibiotiques à large spectre dans les services hospitaliers ?

A) Sélection de souches multirésistantes (MDR, XDR) [correct]
B) Survenue d'infections secondaires à Clostridioides difficile [correct]
C) Destruction complète et irréversible de l'ADN humain
D) Augmentation de l'incidence des infections fongiques invasives (p. ex. candidose) [correct]
E) Augmentation de l'incidence des infections parasitaires

22. Parmi les caractéristiques suivantes, lesquelles sont vraies pour les bactéries productrices d'enzymes de classe C d'Ambler (AmpC) ?

A) Ce sont principalement des céphalosporinases [correct]
B) Elles sont fortement inhibées par l'acide clavulanique
C) Elles sont sensibles aux carbapénèmes [correct]
D) Elles sont totalement inactives sur la ceftriaxone
E) Elles sont pertinentes pour les tétracyclines

23. Quelles règles doivent être respectées lors du prélèvement des hémocultures pour garantir la fiabilité des examens bactériologiques ?

A) Le prélèvement est réalisé avant l'instauration de l'antibiothérapie [correct]
B) On prélève un seul flacon sur l'ancien cathéter central
C) On respecte des règles strictes d'asepsie afin d'éviter la contamination par les bactéries cutanées [correct]

D) On prélève au minimum deux paires de flacons (aérobie et anaérobie) [correct]
E) Le prélèvement est réalisé après l'instauration de l'antibiotique

24. Quels sont les critères corrects de classification d'une bactérie comme PDR (Pandrug-Resistant) ?

A) Résistance à tous les antibiotiques de la classe des pénicillines
B) Résistance à tous les antibiotiques de toutes les catégories thérapeutiques testées [correct]
C) Il s'agit d'une superbactérie pratiquement impossible à traiter par les schémas standard [correct]
D) Elle n'est capable de survivre qu'en présence d'oxygène
E) Elle ne présente aucune résistance aux antibiotiques

25. Quels inhibiteurs de bêtalactamases font partie de l'arsenal « de réserve » capable de préserver l'efficacité des molécules de base face aux carbapénémases ?

A) Acide clavulanique
B) Avibactam [correct]
C) Vaborbactam [correct]
D) Sulbactam seul
E) Sulfaméthoxazole

1.7. CAS CLINIQUES

Cas 1 : la virose respiratoire – un piège

Présentation du cas : un petit garçon de 4 ans (poids : 16 kg) est amené au cabinet pour une fébricule à 37,8 °C, une toux sèche, une obstruction nasale et une dysphagie. Les symptômes ont débuté 48 heures auparavant. À l'examen clinique : pharynx diffusément congestif, sans adénopathies latérocervicales. Auscultation pulmonaire normale. Biologie : absence de syndrome inflammatoire.

Quelle est la conduite thérapeutique ?
A) Antibiotique par voie orale
B) Antibiotique par voie intramusculaire
C) Antibiotique non recommandé [correct]
D) Antibiotique topique

E) Antibiotique par voie intraveineuse

Corrigé :

Le bon choix : aucun antibiotique n'est recommandé ! Le diagnostic est celui de rhinopharyngite aiguë, d'étiologie virale dans > 85 % des cas à cet âge.
Traitement adapté : symptomatique (antipyrétiques : paracétamol ; lavage nasal au sérum physiologique et aspiration ; antiseptique buccal), pathogénique (anti-inflammatoire : ibuprofène).

Cas 2 : évaluation des risques et des contre-indications liées à l'âge

Présentation du cas : une fillette de 6 ans (poids : 20 kg) consulte pour une fièvre à 39 °C, une odynophagie sévère et des céphalées, d'apparition brutale 24 heures auparavant. Cliniquement : amygdales hyperhémiées, intensément congestives, avec des dépôts blanchâtres pultacés et une adénopathie sous-mandibulaire douloureuse. Le test rapide sur prélèvement pharyngé est positif pour le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

Quel antibiotique est recommandé ?
A) Amoxicilline [correct]
B) Doxycycline
C) Gentamicine
D) Linézolide
E) Antibiotique non recommandé

Corrigé :

L'erreur : la doxycycline (classe des tétracyclines) est formellement contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans. Elle séquestre le calcium dans les tissus durs, entraînant une dysplasie de l'émail, une coloration définitive jaune-brun des dents et un ralentissement de la croissance osseuse.
Le bon choix : amoxicilline. L'amoxicilline est le traitement de l'angine streptococcique.

Cas 3 : adulte atteint de colite à C. difficile

Présentation du cas : un homme âgé de 87 ans a terminé il y a 7 jours un traitement de 10 jours par amoxicilline-acide clavulanique pour une intervention chirurgicale maxillaire. Il consulte de nouveau aujourd'hui pour des selles multiples (plus de 10/jour), aqueuses, très

nauséabondes, accompagnées de crampes abdominales et d'une fièvre à 38,2 °C. Le test sur les selles confirme la présence des toxines A et B de Clostridioides difficile.

Quel antibiotique est recommandé ?
A) Clarithromycine per os
B) Tétracycline per os
C) Vancomycine per os [correct]
D) Vancomycine IV
E) Antibiotique non recommandé

Corrigé :

Mécanisme : le traitement antérieur à large spectre a détruit la flore intestinale normale, permettant la prolifération de la bactérie opportuniste *C. difficile* et la libération de toxines nécrosantes.
Contre-indication : les antisécrétoires et les inhibiteurs du péristaltisme (p. ex. lopéramide) sont proscrits. Le blocage de la motricité intestinale empêche l'élimination des toxines et conduit au mégacôlon toxique, à la perforation et au choc septique.
Le bon choix : vancomycine administrée par voie orale. *Attention : la vancomycine ne s'administre pas par voie intraveineuse dans cette pathologie, car elle n'atteint pas la lumière intestinale à des concentrations thérapeutiques.*

Cas 4 : infection urinaire chez une patiente enceinte

Présentation du cas : une femme de 26 ans, enceinte de 28 semaines, consulte pour une dysurie, une pollakiurie et des douleurs sus-pubiennes évoluant depuis 24 heures. Elle ne présente ni fièvre ni douleurs lombaires. L'examen urinaire standard montre une leucocyturie et des nitrites positifs.

Quel antibiotique est recommandé ?
A) Ciprofloxacine per os
B) Nitrofurantoïne per os
C) Vancomycine per os
D) Triméthoprime/sulfaméthoxazole per os
E) Fosfomycine per os [correct]

L'erreur : les fluoroquinolones (comme la ciprofloxacine) sont formellement contre-indiquées pendant la grossesse. Elles traversent

le placenta et peuvent provoquer des arthropathies (atteinte des cartilages de croissance du fœtus). Il faut également éviter les sulfamides au troisième trimestre (risque d'ictère nucléaire chez le fœtus) et la nitrofurantoïne au cours des dernières semaines de grossesse (risque d'anémie hémolytique chez le nouveau-né).
Le bon choix : les antibiotiques de première ligne, sûrs pendant la grossesse, sont la fosfomycine trométamol (dose unique de 3 g, per os), l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin 1 g toutes les 12 heures, pendant 5 à 7 jours) ou la céfalexine.

Cas 5 : pneumonie communautaire et risque d'allongement de l'intervalle QT

Présentation du cas : un homme de 68 ans, connu pour une hypertension artérielle et une fibrillation atriale chronique contrôlée par amiodarone, sans contact avec le milieu de soins au cours de la dernière année, consulte pour une fièvre à 38,5 °C, une toux avec expectoration rouillée et un point de côté thoracique droit. La radiographie pulmonaire confirme un infiltrat alvéolaire du lobe inférieur droit. Le patient est stable sur les plans hémodynamique et respiratoire et peut être traité à domicile.

Quel antibiotique est recommandé ?
A) Amoxicilline/acide clavulanique + doxycycline per os [correct]
B) Azithromycine + doxycycline per os
C) Fluoroquinolone
D) Carbapénème
E) Fosfomycine per os

Corrigé :

L'erreur : les macrolides (clarithromycine, érythromycine, azithromycine) allongent l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Le patient prend déjà de l'amiodarone (un antiarythmique qui, lui aussi, allonge nettement l'intervalle QT). Leur association est contre-indiquée, car elle augmente considérablement le risque d'arythmies ventriculaires malignes (telles que les *torsades de pointes*), susceptibles de provoquer un arrêt cardiorespiratoire. Quant aux quinolones chez un adulte présentant des comorbidités (cardiopathies), elles peuvent allonger légèrement le QT : le risque est moindre, mais il impose la prudence.

Recommandation des lignes directrices : une option bien plus sûre sur le plan cardiaque est l'amoxicilline-acide clavulanique associée à la doxycycline.

BIBLIOGRAPHIE :

1. *Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 2. București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2021.*
2. *Ceaușu E, editor. Tratat de boli infecțioase. Vol. 3. București: Editura Medicală; 2022.*
3. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Vol. 1. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.*
4. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
5. *Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.*
6. *Stanford Health Care Antimicrobial Safety and Sustainability Program. Stanford Antimicrobial Guidebook [Internet]. Stanford (CA): Stanford Health Care; 2026 [cited 2026 Sep 3]. Available from: https://bugsanddrugs.stanford.edu*
7. *Wilson JW, Estes LL. Mayo Clinic antimicrobial therapy: quick guide. 3rd ed. Rochester (MN): Mayo Clinic Scientific Press; New York: Oxford University Press; 2018.*
8. *Cunha CB, Cunha BA. Antibiotic essentials. 16th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019.*

CHAPITRE 2
SYNDROME MÉNINGÉ

Dr Ruxandra Laza, maître de conférences

2.1. ÉLÉMENTS D'ORIENTATION CLINIQUE

La méningite, chapitre important de la pathologie infectieuse et tout autant des urgences médicales, est une maladie infectieuse et contagieuse d'une extrême gravité, d'étiologies multiples, caractérisée par l'association, en proportions variables, de 3 syndromes majeurs : le syndrome infectieux, le syndrome méningé et le syndrome encéphalitique.

I. *Le syndrome infectieux* est le premier à s'installer ; il comprend une fièvre avec ou sans frissons, un faciès vultueux et des sueurs.

II. *Le syndrome méningé* peut être systématisé, sur le plan sémiologique, en 2 composantes :

A. *Symptômes secondaires à l'hypertension intracrânienne* (par hyperproduction de LCR et œdème méningo-cérébral) :

- céphalées particulièrement intenses, continues, perçues « en casque ». Elles ne cèdent pas aux antalgiques usuels (acide acétylsalicylique, Algocalmin, etc.). Elles s'accentuent lors des efforts qui augmentent la pression intra-abdominale (toux, défécation) et lors de la compression des veines jugulaires. Elles s'atténuent à l'application d'une vessie de glace sur la tête ou après la baisse de la pression intracrânienne par évacuation de LCR lors de la ponction lombaire, par déplétion ou par les vomissements ;
- photophobie, ou intolérance à la lumière : le patient garde les yeux fermés ou le regard tourné vers la zone la plus sombre de la pièce ;
- vomissements sans effort, « explosifs », de type « central », matinaux, en jet, non précédés de nausées, qui soulagent les céphalées.

Signes évocateurs du diagnostic :

- *dissociation pouls-température* : association d'une fièvre et d'une bradycardie ;

- *bombement de la fontanelle chez le nouveau-né* ; ce signe est toutefois souvent absent du fait de la déshydratation consécutive aux vomissements, parfois à la diarrhée et/ou à la diaphorèse. Dans ce même groupe d'âge et chez le jeune enfant peut apparaître un cri caractéristique (*cri encéphalitique*).

B. Manifestations du *processus de neuroradiculite (ou signes d'irritation méningée*) :

Signes subjectifs :

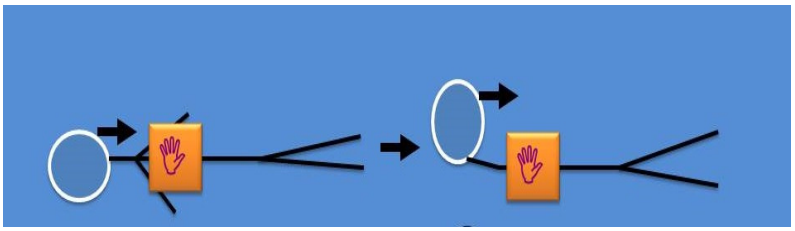
- *rachialgies* irradiant vers le thorax et les membres ;
- *hyperesthésie cutanée* : sensation douloureuse au contact de la peau ou des masses musculaires.

Signes objectifs :

- *raie méningitique* : due à des troubles vasomoteurs ; il s'agit d'une ligne blanche encadrée de 2 bandes érythémateuses, apparaissant après une stimulation mécanique avec une pointe ou l'ongle ; elle est fréquente dans les méningites bactériennes ;
- présence de *contractures musculaires* dues à la neuroradiculite intrarachidienne ;
- présence de *positions antalgiques caractéristiques* :
  - *décubitus latéral en triple flexion* (genoux, hanches, colonne, nuque) ;
  - *position « en chien de fusil »* : en décubitus latéral, le regard tourné vers la partie la plus sombre de la pièce, avec flexion des membres inférieurs et du tronc et hyperextension de la tête. Cette position représente une *composante passive du syndrome de contracture*, car aucune manœuvre de l'examinateur n'est nécessaire pour la mettre en évidence.
  - positions en *opisthotonos* : contracture des muscles extenseurs du tronc, ou en *emprosthotonos* : attitude rappelant la position du fœtus in utero – rarement.
- en cas de contractures moins marquées, on les met en évidence à l'aide des *manœuvres d'élongation neuroradiculaire* – composante active du syndrome de contracture – :

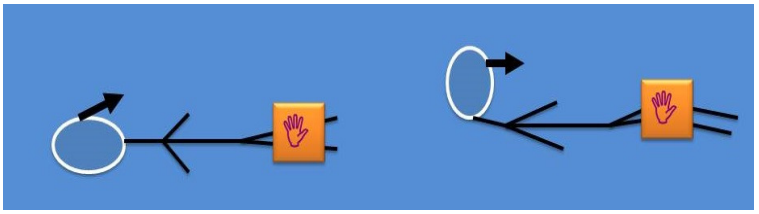
- *au niveau de l'**extrémité céphalique** :*

✔ *raideur de la nuque : elle se recherche chez le malade en décubitus dorsal ; on tente de fléchir la tête sur le thorax, la main de l'examinateur étant placée sous la région nucale. Normalement, la manœuvre s'effectue aisément ; en cas d'irritation méningée, elle se heurte à une résistance ou la flexion est impossible.*



✔ *crampe de la nuque :* la tentative de flexion de la tête sur le tronc met en évidence la contracture de toute la colonne vertébrale (présente surtout dans les méningites bactériennes) *;*

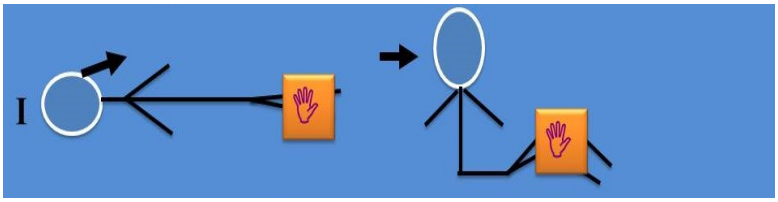
✔ *signe de Brudzinski de la nuque :* il se recherche comme la raideur de la nuque, mais de façon un peu plus vigoureuse. Il est positif lorsque la manœuvre entraîne une flexion des genoux.



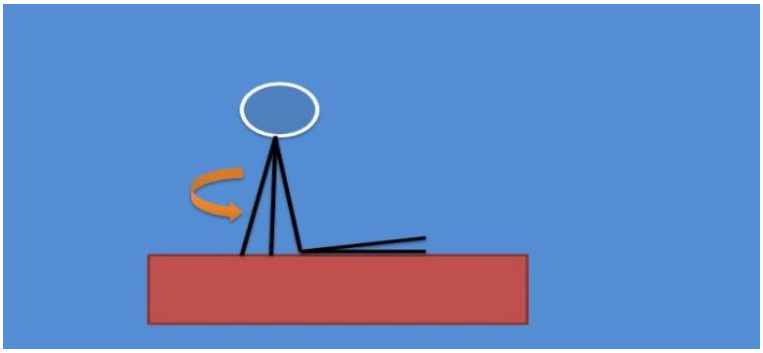
✔ *signe nuco-mydriatique* (Flatau) : la flexion de la tête sur le tronc s'accompagne d'une mydriase ;

- *au niveau du tronc :*

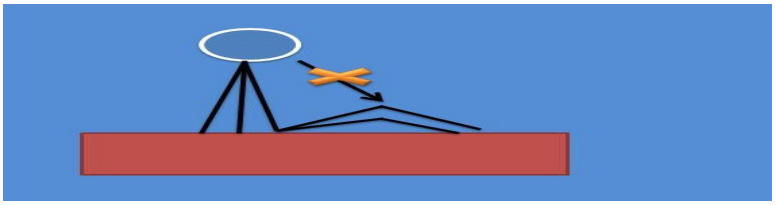
✔ signe de Kernig I (du tronc) : le malade étant en décubitus dorsal, on tente de fléchir le tronc sur l'axe des membres inférieurs, la main de l'examinateur étant placée sous **le plan des omoplates** / les épaules du malade. Le signe est positif lorsque cette manœuvre entraîne une flexion des genoux.



✔ signe du trépied : invité à s'asseoir, le malade prend appui sur ses membres supérieurs placés en arrière pour maintenir la position assise, réalisant ainsi un trépied.

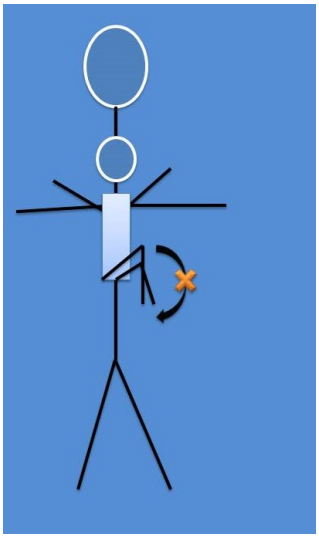


✔ signe du baiser : impossibilité pour le patient, en position assise, de toucher ses genoux avec ses lèvres. Il est surtout utile chez l'enfant.



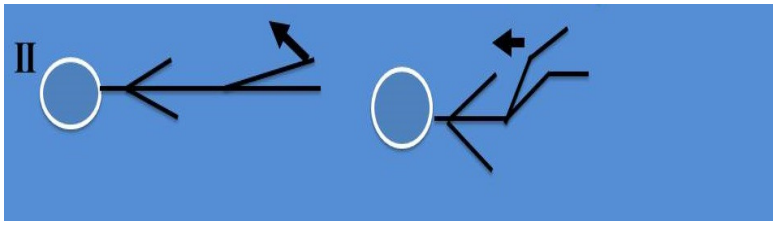
✔ épreuve de la suspension chez le nourrisson, signe du ressort : d'une réelle

✔ valeur chez le nourrisson et le jeune enfant, elle se pratique ainsi : on suspend l'enfant par les aisselles. En cas d'irritation méningée, il fléchit les cuisses sur le bassin et les jambes sur les cuisses. Lorsqu'on tente de les étendre, et une fois l'extension obtenue, les membres reviennent à leur position initiale, exactement comme un ressort.

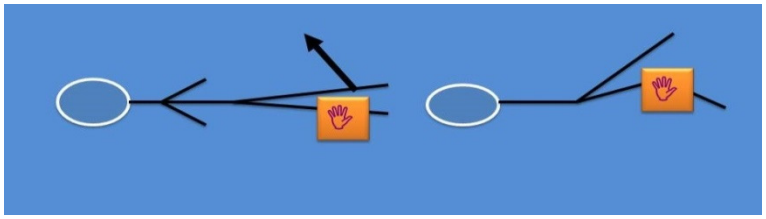


- *au niveau des membres inférieurs* :

✔ signe de Kernig II (des membres) : le malade étant en décubitus dorsal, on tente d'élever les membres inférieurs en extension. Chez le malade présentant un syndrome méningé, cette manœuvre provoque une flexion des genoux et une douleur à la face postérieure des cuisses et des jambes.



✔ signe de Brudzinski controlatéral : le malade étant en décubitus dorsal, l'examinateur fléchit l'un des membres inférieurs au niveau de la hanche et du genou, puis étend brusquement la jambe sur la cuisse. Le signe est positif lorsque survient une flexion du genou opposé (controlatéral) et/ou une douleur violente au niveau du gastrocnémien et des muscles postérieurs de la cuisse.



✔signe de compression du quadriceps.

Chez le nourrisson, la difficulté diagnostique tient aux possibilités limitées de recherche et d'interprétation des signes méningés classiques, ainsi qu'à la présence fréquente d'une symptomatologie atypique : troubles digestifs, respiratoires. Dans les méningites bactériennes, le syndrome méningé est généralement complet et bien exprimé.
Important : l'absence des signes méningés classiques n'exclut PAS une méningite. La présentation peut être atypique et le diagnostic ne repose pas sur un seul test clinique.

III. *Le syndrome encéphalitique* traduit l'extension du processus inflammatoire au SNC et se manifeste par une altération de la conscience, allant d'une simple somnolence, d'un ralentissement de la parole et d'une latence des réponses jusqu'à la désorientation temporo-spatiale, aux troubles mnésiques, à l'agitation psychomotrice et au coma. Chez le nourrisson, on observe une fixité du regard, le cri encéphalitique, des convulsions (crises toniques, cloniques ou tonico-cloniques), un trismus, un bruxisme (grincement des dents – chez l'enfant). Peuvent également apparaître :

- troubles bulbo-protubérantiels : tachypnée, dyspnée avec alternance d'apnées, parfois respiration de Cheyne-Stokes ;
- troubles diencéphaliques : hyperthermie/hypothermie, glycosurie ;
- signes de focalisation : parésies et paralysies, troubles pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, liés à un œdème cérébral sous-jacent ou à des complications (abcès, épanchements sous-duraux).

Chez le sujet âgé, les signes encéphalitiques sont plus fréquents, en raison d'une moindre tolérance à l'hypoxie et de l'hypotension artérielle induite par le processus inflammatoire.
Des signes cutanés sont fréquemment présents : herpès labial (dans la méningite à méningocoque), éruptions hémorragiques, pétéchiales, d'une signification particulière, évoquant une forme sévère, toxique, de méningite bactérienne.





Lorsque l'examen clinique est évocateur d'un syndrome méningé, il convient de poursuivre les explorations paracliniques afin de préciser l'étiologie.

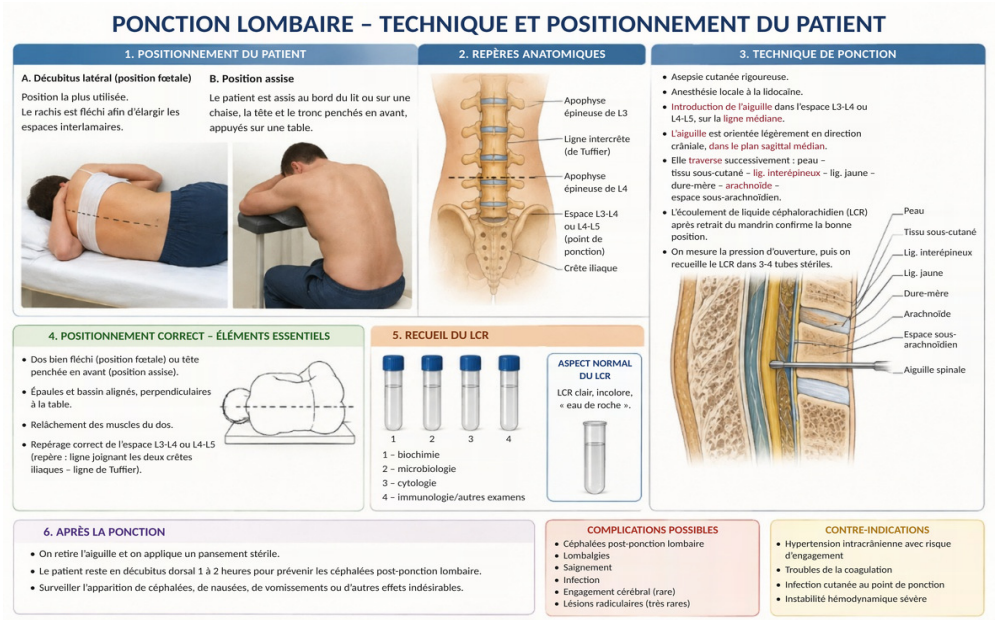
2.2. PONCTION LOMBAIRE : VALEUR POUR L'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

La ponction lombaire (PL) fait passer du syndrome méningé au diagnostic de maladie : la méningite.
Technique de la ponction lombaire – incidents et accidents :
Le positionnement du patient est extrêmement important pour réaliser ce geste dans les meilleures conditions. Deux positions sont utilisées :

- Position assise, dos au bord du lit, **genoux fléchis vers l'abdomen** et tête fléchie ;
- Position en décubitus latéral, genoux ramenés sur la poitrine et tête fléchie ; on place un oreiller entre les genoux afin d'éviter la distorsion des repères osseux.

Les repères utilisés sont les crêtes iliaques et la ligne qui les unit. Celle-ci passe habituellement au niveau de l'espace intervertébral L3-L4. En repérant ensuite les apophyses épineuses, on détermine le milieu de l'espace L3-L4 ou L4-L5 et l'on établit le point d'introduction de l'aiguille de ponction. On utilise une aiguille spinale spéciale à mandrin, à usage unique, de calibre 20 ou 22 G. Après une asepsie cutanée rigoureuse, on introduit l'aiguille perpendiculairement au milieu de l'espace L3-L4 ou L4-L5 ; après le franchissement de la peau, on oriente l'aiguille selon un angle de 10 à 20 degrés en direction crâniale et on l'avance lentement.

Le franchissement du ligament interépineux s'accompagne d'une résistance accrue, de même que celui du ligament jaune, après quoi on perçoit une sensation de vide, semblable à celle ressentie lors de la pénétration dans une veine, signe que l'on est entré dans l'espace sous-arachnoïdien. On retire le mandrin et le liquide céphalorachidien commence à s'écouler goutte à goutte.



Incidents et accidents :

- Ponction blanche : en raison d'une technique déficiente ou de conditions locales (fracture vertébrale consolidée, ossification des ligaments), on ne parvient pas à pénétrer dans l'espace sous-arachnoïdien. Dans ces conditions, si l'on considère que la ponction est absolument nécessaire pour préciser le diagnostic, il est utile de la tenter à un autre étage ou par voie sous-occipitale.
- L'accident de ponction est dû à une lésion vasculaire accidentelle et l'on obtient un LCR hémorragique. On peut alors recueillir le liquide dans plusieurs tubes, en observant s'il s'éclaircit, ou tenter une nouvelle ponction un espace plus haut. En cas de ponction traumatique, il est utile d'estimer le rapport leucocytes/hématies, qui est normalement de 1/1000.

En cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne, le liquide est uniformément hémorragique tout au long de la ponction et ne coagule pas s'il est laissé dans le tube. Avec le temps, les hématies sédimentent et le surnageant est clair ou xanthochromique (jaune) selon l'ancienneté de l'hémorragie. Lorsqu'on agite le tube, les hématies sont remises en suspension et le liquide reprend un aspect hémorragique.

Le syndrome post-ponction lombaire survient habituellement au cours des 24 premières heures suivant l'examen et se manifeste par des céphalées intenses accompagnées de nausées ou de vomissements et d'une sensation vertigineuse, surtout en orthostatisme et à la marche. Peuvent également apparaître des dorsalgies et des

douleurs des membres inférieurs, plus ou moins intenses. Le seul traitement repose sur le repos et l'administration d'antalgiques ou de Cofedol. Les symptômes peuvent néanmoins persister jusqu'à 10 à 14 jours.

2.3. PARAMÈTRES BIOCYTOCHIMIQUES DU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN : VALEURS NORMALES ET MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES

Un LCR normal est normotendu (lors de la ponction lombaire, le LCR s'écoule régulièrement, goutte à goutte) et présente les constantes suivantes :

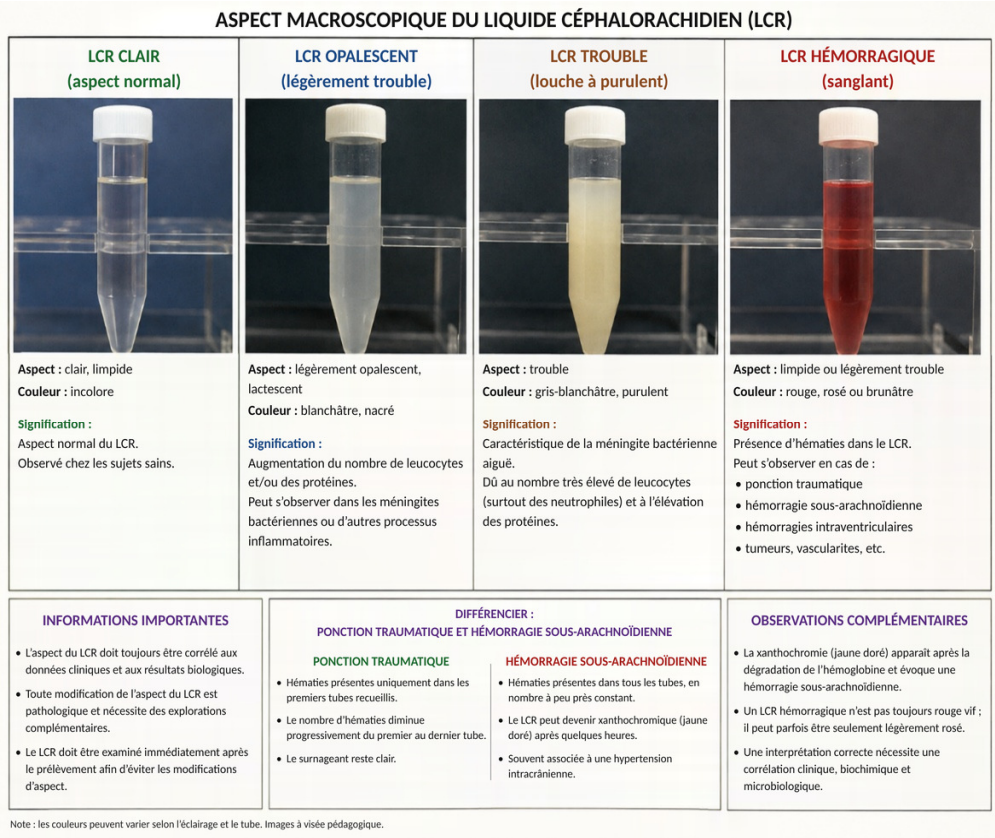
- aspect : clair, « eau de roche » ;
- pression : normotendu, goutte à goutte ;
- cellularité : quelques lymphocytes (2-5/mm^3) ; la numération se fait en cellule de Fuchs-Rosenthal, après lyse à l'acide acétique des hématies du LCR (présentes en cas d'éventuel accident de ponction) ; formule cytologique : par exemple 90 % de lymphocytes, 10 % de monocytes.
- protéinorachie : 15-45 mg/dl ; 0,15-0,45 g/l ;
- valeur exprimée qualitativement par la réaction de Pandy = négative ;
- glycorachie : 1/2-2/3 de la glycémie ; 50-80 mg/dl ;
- chlorurorachie : 720-750 mg/dl (mg %) ;
- acide lactique : 0,99-2,88 mg/l ; 1,3-2,4 mmol/l.

Les données de l'examen du LCR donnent leur contenu aux termes suivants :

Méningisme	Réaction méningée	Méningite
Syndrome méningé avec LCR **normal**	Syndrome méningé avec **modifications minimes** du LCR	Syndrome méningé avec **modifications évocatrices** du LCR

Selon la classe taxonomique à laquelle ils appartiennent, les agents pathogènes déterminent certaines modifications particulières du LCR :

Type de méningite	Aspect du LCR	Réaction de Pandy	Cellularité (par mm^3)	Glyco-rachie	Protéino-rachie	Chloruro-rachie	Acide lactique
Méningite virale (séreuse, aseptique)	clair ou légèrement opalescent	+ / - +	500 lympho-cytes poly-morphes	normale	légèrement augmentée	généralement normale	normal
Méningite bactérienne	trouble (« eau de riz »)	++++	> 1000 PNN	très diminuée	augmentée	généralement normale	très augmenté
Méningite tuberculeuse	clair, légèrement opalescent, xanthochromique ou hémorragique	++++	500 lympho-cytes mono-morphes	très diminuée	très augmentée	généralement diminuée	augmenté
Méningite décapitée par les antibiotiques	opalescent ou clair	++ (+)	500 PNN et lympho-cytes	diminuée	augmentée	généralement normale	généralement normal



Important : il s'agit de profils indicatifs et non de critères absolus. Les résultats doivent être interprétés conjointement avec le tableau clinique et les examens microbiologiques.

Formuler un diagnostic correct, dans un délai utile sur le plan thérapeutique, suppose une bonne connaissance des écarts possibles par rapport aux données classiques du tableau clinique et du LCR ; retenons à cet égard ce qui suit :

- toutes les méningites à pyogènes ne s'accompagnent pas d'un liquide céphalorachidien (LCR) purulent ;
- le liquide céphalorachidien peut être clair en cas de méningite très grave, chez un patient aréactif, ou lorsque l'examen du LCR est réalisé à un stade très précoce de la maladie ;
- même en présence d'une cytorachie à peine supérieure aux valeurs normales, le frottis de LCR peut mettre en évidence une forte densité de germes (méningocoques et pneumocoques donnent à la lame, à l'examen microscopique, un aspect de « *culture pure* »). Cette particularité cytobactériologique impose la réalisation d'un examen bactériologique (frottis et culture) sur

tout LCR clair, même si la réaction cellulaire est absente ou minime (mais que le tableau clinique est sévère).

Dans les méningites bactériennes, le LCR reste clair (à l'examen macroscopique) dans 2 situations :

- *méningites bactériennes décapitées*, par administration d'antibiotiques avant le prélèvement du LCR, et
- *formes suraiguës, fulminantes de la maladie* (syndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Un problème essentiel est de différencier, dans un délai utile sur le plan thérapeutique, les méningites virales des méningites tuberculeuses. Une telle confusion peut être fatale pour le malade, en raison du retard thérapeutique. Les données suivantes, issues de l'anamnèse, de l'enquête épidémiologique et de l'examen clinique, ont une valeur particulière.

	Méningite virale	***Méningite tuberculeuse***
Anamnèse	Sans données significatives	Antécédents familiaux ou personnels de tuberculose
Symptômes de début	Fièvre, myalgies, catarrhe respiratoire	Début insidieux, avec syndrome clinique d'imprégnation bacillaire
Tableau clinique	Syndrome fébrile aigu, syndrome méningé +/-	Syndrome fébrile, Syndrome méningé bien exprimé, Syndrome encéphalitique, à localisations basales, avec atteinte des nerfs crâniens, l'atteinte du nerf oculomoteur externe étant pathognomonique ->** UN SYNDROME MÉNINGÉ FÉBRILE AVEC PARÉSIE OCULOMOTRICE PLAIDE EN FAVEUR D'UNE MÉNINGITE TUBERCULEUSE !
Évolution	Bénigne, spontanément résolutive, guérison possible avec séquelles	Aggravation progressive en l'absence de traitement antituberculeux spécifique
Examens paracliniques	Radiographie pulmonaire : pneumopathie interstitielle	FO : tubercules choroïdiens ;

		Radiographie pulmonaire : miliaire tuberculeuse, tuberculose pulmonaire (sans que cela constitue une condition obligatoire pour le diagnostic de méningite)
LCR	Clair, hypertendu, Pandy +/++, éléments « par centaines », rarement > 1500/mm³, 90 % de lymphocytes polymorphes, protéines 0,4-0,8 g/l, chlorures, glucose et acide lactique normaux. Culture et agglutination au latex négatives.	Clair ou hémorragique, hypertendu, parfois hypotendu, Pandy +++/++++, éléments « par dizaines », < 500/mm³, 80-90 % de petits lymphocytes monomorphes, matures, dans le culot, protéines très augmentées, 0,5-3 g/l, chlorures diminuant au cours de l'évolution, glucose très diminué par consommation, acide lactique augmenté ; les cultures peuvent se positiver après 45 jours ; agglutination au latex négative

Ainsi, les délimitations habituelles en méningites à LCR clair, purulent ou hémorragique sont bienvenues et évocatrices, sur le plan didactique, d'un certain cadre étiologique ; mais, en pratique clinique, il existe de nombreuses formes qui n'entrent pas dans ces schémas, de nombreux aspects intermédiaires et certains écarts dictés par le moment évolutif de la maladie, par certaines propriétés spécifiques de l'agent pathogène en cause ou par la réponse immunitaire particulière de l'hôte.

Si le LCR prélevé est purulent et/ou si la cellularité évoque une étiologie bactérienne, le LCR est centrifugé et un frottis du culot est réalisé et coloré au Gram. *L'examen bactérioscopique direct*, lorsqu'il est positif, permet une identification rapide du germe et l'instauration d'une antibiothérapie fondée sur le critère de probabilité maximale. *Les cultures* sur milieux usuels identifieront le germe et l'antibiogramme précisera sa sensibilité aux antimicrobiens. Dans la méningite tuberculeuse, le diagnostic étiologique est difficile : aucune des méthodes de diagnostic biologique ne dépasse 60 % de

sensibilité, qu'il s'agisse de la culture sur milieu de Löwenstein-Jensen ou du BACTEC Myco/F Lytic.
En complément de l'examen bactériologique, un *examen immunologique* minimal s'impose (agglutination au latex, coagglutination, contre-immunoélectrophorèse, ELISA). La détection dans le LCR d'antigènes bactériens ou fongiques solubles par agglutination au latex ou par contre-immunoélectrophorèse est une méthode de diagnostic étiologique très utile dans les méningites décapitées, dans lesquelles le LCR ne contient plus de bactéries viables capables de pousser en culture. Les antigènes issus de la paroi bactérienne persistent dans le LCR et peuvent être identifiés lorsqu'ils sont mis en contact avec les anticorps spécifiques.
L'identification dans le LCR, par des méthodes de biologie moléculaire (PCR), des acides nucléiques spécifiques des diverses étiologies des méningites constitue une méthode moderne et rapide de diagnostic étiologique, qui permet l'instauration précoce d'une antibiothérapie adaptée. Il s'agit d'un test syndromique, qui détecte simultanément plusieurs agents de méningite/encéphalite. Il est utile pour un diagnostic étiologique rapide, mais sa sensibilité est variable, il ne couvre pas toutes les étiologies et peut donner des résultats faussement positifs/négatifs ; son résultat doit donc être interprété conjointement avec la clinique, les données cytobiochimiques du LCR, la culture et les autres tests spécifiques. Quelles étiologies identifie-t-il fréquemment ? Selon le panel : *Virus* **:** *Herpes simplex virus / HSV-1*, *HSV-2*, *VZV*, *Enterovirus*, Human herpesvirus *HHV-6*, *Cytomegalovirus, Human parechovirus* ; *Bactéries* **:** *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* (groupe B), *Escherichia coli* K1, *Listeria monocytogenes* ; champignons **:** *Cryptococcus neoformans/gattii*.
Il est très utile que la ponction lombaire soit précédée d'examens d'imagerie (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique). Si une telle exploration n'est pas accessible, on réalise au minimum un *examen du fond d'œil,* afin d'exclure un œdème papillaire, ainsi qu'un examen neurologique aussi complet que possible afin d'exclure une lésion focale, puis on pratique la ponction lombaire en urgence.
La question demeure toutefois : quels patients suspects de méningite doivent obligatoirement bénéficier d'une TDM/IRM cérébrale avant la ponction lombaire, afin d'éviter les complications possibles, allant de mineures jusqu'à une gravité maximale (engagement des amygdales cérébelleuses, mettant en jeu le pronostic vital) ?
Les situations suivantes orientent vers la nécessité d'une TDM/IRM cérébrale avant la ponction lombaire :

a) immunodépression : infection à VIH/SIDA, traitement immunosuppresseur, statut post-transplantation ;
b) antécédents personnels de pathologie du SNC : AVC, infection focale, processus expansif intracrânien ;
c) convulsions récentes, survenues moins d'une semaine avant la consultation ;
d) œdème papillaire ;
e) déficit neurologique focal : pupilles dilatées aréactives, anomalies de l'oculomotricité, champ visuel anormal, regard fixe, paralysies des membres.

Principe pratique : si la ponction lombaire doit être différée, le prélèvement des hémocultures et l'instauration d'un traitement antimicrobien adapté ne doivent pas être retardés sans justification.

Les lignes directrices de l'OMS 2025–2026 soulignent qu'en cas de suspicion de méningite bactérienne, le traitement antimicrobien ne doit pas être retardé sans justification par la réalisation de la ponction lombaire.

2.4. LA MÉNINGITE : UNE URGENCE MÉDICALE

Le caractère « *précoce* » de la reconnaissance de la maladie est illustré par les formules suivantes, devenues des « *vérités premières* » de l'observation clinique : « chaque heure de retard peut être décisive », « une méningococcémie tue plus vite que toute autre maladie infectieuse », « les chances de récupération d'une méningite tuberculeuse deviennent minimes si le traitement n'a pas été instauré au cours des 14 premiers jours de la maladie ».
En cas de réponse inflammatoire trop intense, on peut aboutir à un blocage de l'espace sous-arachnoïdien, à des arachnoïdites, à une hydrocéphalie et/ou à des atteintes des nerfs crâniens.
Les séquelles neurologiques post-méningitiques comprennent : les déficits moteurs (parésies, spasticité), les convulsions, les séquelles psychiques (déficits cognitifs, perceptifs, comportementaux) et la surdité (par atteinte du nerf VIII dans le processus purulent, atteinte de la cochlée ou des voies centrales par thrombophlébite et anoxie cérébrale).

Traitement : toute méningite impose une hospitalisation, avec déclaration nominative. Le traitement est complexe et comprend :

I. *Traitement étiologique* : immédiatement après le prélèvement des hémocultures et du LCR par PL,

l'antibiothérapie est instaurée en urgence. Les facteurs à prendre en compte comprennent la sensibilité de l'agent pathogène en cause et la capacité de l'antibiotique à pénétrer dans le LCR et à y atteindre une concentration bactéricide efficace.

II. *Traitement pathogénique* :
   - le maintien d'une perfusion cérébrale adéquate et la réduction de l'hypertension intracrânienne sont essentiels pour prévenir des complications potentiellement mortelles ;
   - pour réduire la pression intracrânienne, on administre du mannitol ou du sérum glucosé hypertonique ;
   - l'utilisation de corticoïdes (habituellement dexaméthasone 0,15 mg/kg toutes les 6 heures pendant 2 à 4 jours) comme traitement adjuvant de la méningite bactérienne améliore le pronostic.

III. *Traitement symptomatique* :
   - contrôle et prévention des convulsions par un traitement anticonvulsivant ;
   - antipyrétiques, antiémétiques, etc.

Conduite pratique en cas de suspicion de méningite bactérienne :

La méningite bactérienne est une **urgence médicale**. Chez le patient présentant une suspicion clinique, il faut : évaluer rapidement la gravité ; surveiller les fonctions vitales ; prélever des hémocultures lorsque cela est possible sans retarder le traitement ; réaliser la ponction lombaire lorsqu'elle est sûre et indiquée ; débuter l'antibiothérapie empirique le plus rapidement possible ; adapter ensuite le traitement en fonction de l'agent étiologique et de l'antibiogramme ; surveiller les complications neurologiques et systémiques. Le schéma antimicrobien empirique dépend de *l'âge du patient, des facteurs de risque, du contexte épidémiologique et des protocoles locaux*.

2.5. QUESTIONS DE RÉVISION

Questions de base

1. Qu'est-ce que le syndrome méningé ?
2. Quels sont les principaux symptômes du syndrome méningé ?
3. Qu'est-ce que la raideur de la nuque ?

4. Comment rechercher correctement la raideur de la nuque ?
5. Comment rechercher le signe de Kernig ?
6. Que représente le signe de Brudzinski ?
7. Qu'est-ce que la position « en chien de fusil » ?
8. Quelles sont les principales étiologies infectieuses de la méningite ?

Questions de niveau clinique

9. Quelle est la signification d'un purpura dans le contexte d'un syndrome fébrile aigu ?
10. Quels sont les principaux examens nécessaires en cas de suspicion de méningite ?
11. Quels paramètres faut-il analyser dans le LCR ?
12. Quel est, à titre indicatif, l'aspect du LCR dans la méningite bactérienne ?
13. Comment différencier, à titre indicatif, un LCR bactérien d'un LCR viral ?
14. Quelles caractéristiques évoquent une méningite tuberculeuse ?
15. Dans quelles situations faut-il envisager une imagerie cérébrale avant la ponction lombaire ?
16. Pourquoi la méningite bactérienne constitue-t-elle une urgence médicale ?
17. Que ne faut-il pas retarder lorsque la ponction lombaire doit être différée ?

Mini-test d'autocontrôle

1. Lequel des signes suivants est un signe méningé ?

A. Babinski
B. Kernig
C. Romberg
D. Hoffmann

Réponse : B

2. Le signe de Brudzinski de la nuque consiste en :

A. une extension passive des membres inférieurs
B. une flexion involontaire des membres inférieurs lors de la flexion passive de la nuque
C. une extension du gros orteil
D. une abolition des réflexes ostéotendineux

Réponse : B

3. Dans la méningite bactérienne, le LCR présente le plus souvent :

A. une prédominance lymphocytaire et une glycorachie élevée
B. une prédominance de polynucléaires neutrophiles et une glycorachie basse
C. une protéinorachie basse
D. une hypocellularité sévère

Réponse : B

4. Une altération de la conscience associée au syndrome méningé évoque :

A. exclusivement une migraine
B. une méningo-encéphalite ou une autre atteinte cérébrale
C. exclusivement une névralgie
D. l'absence d'atteinte du SNC

Réponse : B

5. Fièvre + pétéchies/purpura + dégradation rapide de l'état général évoquent tout particulièrement :

A. une méningococcémie
B. une migraine
C. une névralgie du trijumeau
D. une céphalée de tension

Réponse : A

2.6. PRÉSENTATIONS DE CAS CLINIQUES

2.6.1. Méningite à liquide opalescent – difficultés d'orientation étiologique

Une anamnèse bien conduite et un examen clinique correctement réalisé permettent de poser sans difficulté particulière le diagnostic de syndrome méningé, méningo-encéphalitique ou méningomyélitique. Le diagnostic de méningisme, de réaction méningée ou de méningite nécessite l'examen cytobiochimique et l'analyse microbiologique du liquide céphalorachidien. Souvent, les informations obtenues ne permettent pas d'établir une étiologie certaine, ou comportent des éléments orientant vers une fausse étiologie.

La patiente présentée illustre les étapes du diagnostic positif et différentiel d'une méningite séreuse dans sa forme prolongée.
C.I., 15 ans, élève, milieu urbain, a été hospitalisée pendant 27 jours à la Clinique II de maladies infectieuses de Timișoara.

Histoire de la maladie : à l'admission, *malade depuis 8 jours*. *Début* par une fièvre (38-39º), des céphalées diffuses, des nausées et des vomissements répétés. Au *2e jour de maladie*, elle est hospitalisée à l'hôpital local ; elle reçoit un traitement par mannitol, hémisuccinate d'hydrocortisone (HHS), métoclopramide et algocalmin ; l'atténuation des plaintes cliniques la conduit à demander sa sortie. *Deux jours plus tard*, la réapparition des mêmes symptômes motive une nouvelle hospitalisation ; elle reçoit un traitement par ampicilline, hémisuccinate d'hydrocortisone (HHS), mannitol et algocalmin.
La persistance d'une fébricule et des vomissements, ainsi que l'apparition de signes objectifs d'irritation méningée, motivent son transfert à la Clinique de maladies infectieuses de Timișoara.
Parmi les antécédents personnels, on retient : rougeole à 3 ans ; une crise convulsive à 5 ans. *L'anamnèse épidémiologique* ne met pas en évidence d'autres cas dans l'entourage.
Examen clinique **:** conscience claire, peut maintenir l'orthostatisme, se déplace avec un appui minimal. Elle présente une raideur de nuque modérée, un signe de Kernig du tronc et un signe de Brudzinski de la nuque bien marqués. Pas d'atteinte des nerfs crâniens, pas de déficit moteur, pas de troubles de la coordination ; réflexe cutané plantaire en flexion ; réflexes rotuliens et achilléens présents, symétriques, normokinétiques. Bon état nutritionnel, taille normale, 60 kg. Téguments sans éléments éruptifs, ganglions dans les limites de la normale, auscultation pulmonaire et cardiaque sans particularité, TA 120/60 mmHg, FC 80/min. Pharynx de coloration normale. Abdomen souple, foie palpable à 2 cm sous le rebord costal, de consistance normale, rate non palpable. Mictions contrôlées.
Au cours de l'hospitalisation, elle a présenté une fébricule (37-37,2ºC) pendant les 17 premiers jours et 3 vomissements au cours des 4 premiers jours ; le transit intestinal est resté normal.
Le diagnostic de *SYNDROME MÉNINGÉ* étant bien étayé par les éléments subjectifs et objectifs, et aucun élément anamnestique n'imposant de précautions particulières pour la réalisation de la ponction lombaire, l'étape suivante a été celle de la confirmation de la maladie : reconnaissance de la méningite proprement dite, identification du cadre étiologique, voire de l'agent causal.

Les résultats de la *ponction lombaire* **(PL)** ont montré : liquide céphalorachidien (LCR) opalescent, légèrement hypertendu, Pandy ++++, éléments 1100/mm3, 94% de lymphocytes, protéines 2,4 g/l, chlore 7,02 g/l, glucose 30 mg/dl ; à l'examen direct et en culture : absence de flore microbienne.
À ce stade des investigations, le diagnostic retenu est : *MÉNINGITE AIGUË À LIQUIDE OPALESCENT, D'ÉTIOLOGIE INDÉTERMINÉE***.**
On institue de la ceftriaxone 2 g/jour et de la dexaméthasone 2 x 8 mg/jour.
Nous avons considéré l'orientation diagnostique mentionnée ci-dessus comme *insatisfaisante et susceptible d'être révisée,* pour les raisons suivantes :

- ✔ l'existence d'un syndrome infectieux évoluant depuis 8 jours, dont 6 sans traitement antibiotique, sans altération significative de l'état clinique général ;
- ✔ l'absence d'éléments cliniques évoquant l'existence d'un foyer suppuratif susceptible d'ensemencer les méninges ; le pourcentage élevé de lymphocytes dans la formule cytologique ; les 24 à 36 heures de traitement antibiotique (ampicilline) ne peuvent être invoquées comme facteur ayant modifié la cytologie du LCR.

Lors de l'instauration de l'antibiothérapie, nous avons suivi le raisonnement suivant : les données de la PL se sont révélées non concluantes sur le plan étiologique ; pour l'étiologie tuberculeuse, la fenêtre thérapeutique utile n'étant pas encore dépassée, le traitement spécifique n'est pas passé au premier plan ; le risque d'aggravation de l'évolution clinique, ainsi que l'implication possible d'un foyer inflammatoire au voisinage des leptoméninges.
Nous avons considéré l'instauration d'une corticothérapie comme nécessaire, en raison du risque d'organisation de dépôts fibrineux au niveau des leptoméninges et de leurs conséquences ultérieures.

Les examens paracliniques réalisés après le premier jour d'hospitalisation ont montré : 3 examens directs du LCR à la recherche de BK = négatifs ; culture du LCR pour flore banale = stérile ; radiographie pulmonaire = pas de lésion évolutive ; PPD 2 U = Palmer III (réaction post-vaccinale) ; tubage gastrique : BK négatif ; Hb 14 g%, Ht 44%, GB 4600/mm3, formule leucocytaire : S67% L29% M5% E3%, plaquettes 170000/mm3, VS 15-30 mm/h/2h, glycémie 90 mg%, fibrinogène 3,1 g/l, CRP négative, ALAT/ASAT = 65/186 U/l, EPP 7,5 g%, 51-4-10-14-20% ; hémoculture stérile.

Évolution du LCR :

	10e jour	12e jour	19e jour	35e jour
Aspect	**opalescent**	**légèrement opalescent**	**clair**	**clair**
Pandy	**+++**	**+++**	**+++**	**+**
Éléments	**1250**	**925**	**142**	**92**
Formule cytologique	**96% de lymphocytes**	**96% de lymphocytes**	**98% de lymphocytes**	**98% de lymphocytes**
Protéines g/l	**1,8**	**1,28**	**1,08**	**0,58**
Chlorures g/l	**7,05**	**7**	**7,15**	**7,2**
Glucose mg/dl	**51**	**35**	**54**	**40**

L'évolution clinique a été relativement bonne. La conscience est restée claire ; elle a présenté une fébricule à 37-37,2^{0} ^{C} pendant les 16 premiers jours suivant l'admission, ainsi que 3 vomissements au cours des 4 premiers jours ; les nausées et les céphalées ont disparu. À partir du 6e jour d'hospitalisation, absence de signes objectifs d'irritation méningée ; au 21e jour d'hospitalisation, ALAT et ASAT normalisées.

Les données de l'évolution clinique, ainsi que la dynamique cytobiochimique du LCR, ont conduit à arrêter l'antibiothérapie au 11e jour d'hospitalisation et à ne pas instaurer de traitement antituberculeux.

Le diagnostic retenu est : ***MÉNINGITE AIGUË SÉREUSE, FORME PROLONGÉE, STADE DE DÉCLIN / CONVALESCENCE, NON COMPLIQUÉE.*** *HÉPATITE INTRA-INFECTIEUSE.*

Le diagnostic de méningite séreuse n'a pas suivi la voie rigoureuse du diagnostic positif ; chez notre patiente, *le diagnostic s'est fondé sur des éléments de dynamique évolutive et non sur l'isolement de l'agent pathogène ou sur l'argument d'une sérologie spécifique*.

Dans le même ordre d'idées, nous n'avons pas pu retenir non plus le diagnostic de méningite aiguë virale. Le diagnostic de méningite séreuse s'est fondé sur la lenteur de la normalisation du LCR et sur le maintien d'un bon état clinique (le qualificatif de séreuse est réservé aux cas dont l'étiologie ne peut être précisée ; le plus souvent virale).

La présence d'une protéinorachie de 0,58 g/l et d'une cytorachie de 92 éléments/mm3, presque exclusivement lymphocytaire, au 35e jour de maladie, conduit à retenir une *forme prolongée* et à situer, du point de vue du *stade évolutif*, la maladie au stade de déclin/convalescence. L'absence de manifestations de type encéphalitique ou arachnoïdien permet de conclure à une méningite *non compliquée*.
La présence d'une cytolyse hépatique au cours des 21 premiers jours de maladie a fait évoquer l'implication d'un virus à double tropisme méningé et hépatique ; les marqueurs spécifiques des virus à tropisme hépatique primaire et facultatif ont été négatifs.

Particularité du cas **:** la valeur d'orientation diagnostique limitée du LCR, notamment parce qu'il se situe dans une zone d'exceptions, qui efface la frontière entre les profils cytobiochimiques propres aux étiologies virale, tuberculeuse ou bactérienne.
Diagnostic différentiel : l'évolution du tableau clinique en deux temps a fait évoquer une *étiologie bactérienne*. Si l'on considère que, *dans la première partie de la maladie*, ont dominé les manifestations propres au syndrome infectieux-inflammatoire et à l'hypertension intracrânienne, et que ce n'est que *dans les derniers jours* que sont apparues les manifestations objectives d'irritation méningée, l'existence d'une *méningite secondaire à un processus suppuratif au voisinage des leptoméninges* ne pouvait être écartée du raisonnement diagnostique. De même, on ne pouvait écarter l'existence d'une *méningite paucibactérienne,* survenue dans le contexte d'une réactivité inflammatoire vigoureuse de l'hôte, ou celle d'une *méningite bactérienne « décapitée »* (par conversion de la formule cellulaire et absence de germes dans le culot du LCR au terme des 36 heures de traitement antibiotique).

L'absence de modification significative des constantes du LCR après 5 jours d'antibiothérapie, le maintien d'une formule cytologique quasi exclusivement lymphocytaire, ainsi que la persistance d'un état clinique relativement bon, ont conduit à l'arrêt des antibiotiques et à l'exclusion de l'implication d'agents pyogènes.
Le fait qu'au 12e jour de maladie la protéinorachie ébauchait une deuxième baisse par rapport aux valeurs enregistrées lors de la première ponction, ainsi que le fait que l'état clinique s'est progressivement amélioré, ont plaidé en faveur de l'exclusion d'une méningite tuberculeuse. Les données de la radiographie pulmonaire

et les 3 examens directs du LCR négatifs pour le BK sont allés dans le même sens.
À partir des données cliniques et du LCR connues, nous ne disposons pas d'éléments en faveur de l'implication de virus appartenant aux familles des entérovirus, des myxovirus, des adénovirus ou des herpèsvirus. Compte tenu des valeurs cytobiochimiques du LCR et de la lenteur de la normalisation de ces anomalies, il reste à envisager **l'implication possible du virus de la chorioméningite lymphocytaire (famille des Arenaviridae).**

Traitement **:** le risque d'aggravation de l'évolution de la maladie et l'absence d'élément majeur permettant de délimiter une étiologie dans le délai le plus court possible après l'admission imposent une attitude thérapeutique couvrant au mieux les étiologies envisagées.
Dans l'hypothèse d'une étiologie bactérienne, on a introduit de la *ceftriaxone 2 g/jour.*
La valeur significativement élevée de la protéinorachie (2,4 g/l), ainsi que le risque d'organisation de dépôts fibrinoïdes, de cloisonnements, d'obstruction des orifices de communication interventriculaires ou de constitution d'une arachnoïdite, ont justifié l'association d'une *corticothérapie* : *dexaméthasone 0,8 mg/kg, 8 jours.* L'atténuation de la réaction fibroblastique et conjonctive et de la formation d'exsudat contribue à la fois à prévenir certaines complications et séquelles et à potentialiser l'action antimicrobienne des antibiotiques.
La présence de symptômes liés au syndrome d'hypertension intracrânienne a imposé l'administration d'un *traitement antiœdémateux (déplétif*) : mannitol 20%, 1 mg/kg, 4 jours.
La notion anamnestique d'un épisode convulsif isolé a motivé l'instauration d'un *traitement sédatif* d'entretien.
La diminution de l'appétit et la présence de nausées ont motivé l'instauration d'un *traitement de soutien métabolique : glucose 10%*, *vitamines B1 et B6*. Pour atténuer certains symptômes (céphalées, nausées), on a administré de l'*algocalmin et du métoclopramide.*
Les mesures hygiéno-diététiques ont visé le maintien de l'hygiène de la peau et des muqueuses, un confort thermique, un minimum de confort environnemental et un soutien psychologique.
Compte tenu de la lenteur de la dynamique des anomalies du LCR, parallèlement à une évolution clinique favorable, l'antibiothérapie est arrêtée au 8e jour d'hospitalisation. La nette tendance à la baisse de la protéinorachie a conduit à arrêter la corticothérapie au 8e jour d'hospitalisation. Le traitement déplétif a été administré pendant les 3 premiers jours d'hospitalisation.

Évolution et pronostic **:** l'absence de composante encéphalitique pendant toute la durée de la maladie**,** ainsi que la dynamique du LCR enregistrée lors des 5 ponctions, nous permettent d'affirmer que *l'évolution immédiate* sera bonne. Parmi les *conséquences à plus long terme,* on peut envisager des céphalées épisodiques et une instabilité émotionnelle*. Il n'y a pas lieu de s'attendre à l'apparition de complications* (blocage interventriculaire, arachnoïdite) ou à *l'apparition de séquelles :* anomalies EEG de type irritation diffuse, anomalies de la série comitiale.

Sortie au 27e jour d'hospitalisation. À la sortie : apyrétique, appétit conservé, sans céphalées, mobilisation normale.

L'état clinique de la patiente est resté bon à 3 et 6 mois de la sortie.

2.6.2. MÉNINGITE À PNEUMOCOQUE RÉCIDIVANTE

La localisation méningée de l'infection pneumococcique conserve un potentiel élevé de sévérité, d'évolutions imprévisibles, quasi fulminantes, de séquelles neurosensorielles et psychomotrices, ainsi qu'une tendance significative aux récidives.

La sévérité et la tendance aux rechutes sont en relation directe à la fois avec les propriétés pathogènes du pneumocoque et avec l'existence d'un contexte défavorable chez l'hôte. Ainsi, le pneumocoque, grâce aux composants polysaccharidiques de sa capsule, résiste à la phagocytose et, en stimulant la production locale de fibrine, crée les conditions d'une « autoprotection » au sein de la masse de fibrine, en limitant la pénétration de l'antibiotique et, partant, son effet bactéricide. Ainsi peut s'expliquer la multirésistance signalée chez certaines souches de pneumocoque (notamment les sérotypes 6, 14, 19, 23).

L'hôte est manifestement défavorisé dans les situations suivantes : traumatisme crânio-cérébral ouvert (fracture du crâne + plaie crânio-cérébrale et/ou plaie du cuir chevelu) ; traumatisme crânien fermé ; interventions chirurgicales ; gestes médicaux invasifs.

Le patient qui va être présenté met en évidence, outre le caractère récidivant de la maladie, un terrain particulier (surdité congénitale – implant cochléaire). Le premier épisode de méningite purulente est survenu à l'âge de 1 an et 9 mois, le 2e épisode 5 mois après la pose de l'implant cochléaire, et le 3e épisode 2 semaines après la sortie de l'hôpital.

L'enfant Ț. D., âgé de 1 an et 9 mois, a été hospitalisé pendant 19 jours à la Clinique II de maladies infectieuses de Timișoara.
À l'admission, malade depuis 6 jours. Début par une fébricule à 37,3ºC et une agitation. Les 2e et 3e jours, il reste fébrile (39-39,7ºC) ; le 4e jour, il est vu par un médecin, qui prescrit un traitement symptomatique ; le 5e jour, il devient plus adynamique et somnolent ; le 6e jour, il est hospitalisé à l'hôpital local, où une ponction lombaire est réalisée ; la mise en évidence d'un liquide purulent motive son transfert à la Clinique II de maladies infectieuses avec le diagnostic de méningite aiguë purulente.
Parmi les antécédents personnels, on retient : premier enfant, né à terme, poids de naissance 3050 grammes, score d'Apgar 9, allaité au sein pendant 1 mois, puis nourri au lait de vache aux dilutions appropriées, diversification alimentaire à partir de 5 mois. À l'âge de 1 an, une hypoacousie profonde bilatérale est diagnostiquée ; aucune autre maladie au cours de la première année de vie.
Parmi les antécédents familiaux, on retient : père atteint de diabète de type 1 insulinodépendant et de pneumothorax spontané.

À *l'examen clinique* : état général altéré, somnolent, réagit aux stimuli douloureux, pleurs intermittents pendant l'examen, suit du regard. Il présente une raideur de nuque modérée et un signe de Brudzinski de la nuque ; mouvements actifs des membres possibles. Bon état nutritionnel, taille et poids normaux (10 kg), périmètre crânien 47 cm ; téguments de coloration normale, tissu sous-cutané normalement représenté, tonus musculaire conservé. Ganglions latérocervicaux mobiles, inférieurs à 0,7 cm. Pharynx de coloration normale. Il présente 2 incisives centrales inférieures et supérieures, 2 incisives latérales inférieures et supérieures et 4 premières molaires. Thorax de conformation normale, auscultation sans particularité, fréquence respiratoire 30/minute ; bruits du cœur réguliers, nets, FC = 110/minute. Abdomen souple, foie palpable à 2 cm sous le rebord costal, rate au rebord, transit intestinal normal ; mictions spontanées.

Examens biologiques – ponction lombaire : LCR purulent, Pandy ++++, 3200 éléments/mm3, 100% de polynucléaires, protéines 4,5 g/l, chlore 7,2 g/l, glucose 4 mg/dl, lactate 4,2 mmol/l (37,8 mg/dl). À l'*examen direct* : cocci à Gram positif, lancéolés, groupés en diplocoques. *Culture du LCR* : Streptococcus pneumoniae présent ; sensible à : amikacine 30 mm, Meronem 28 mm, ampicilline, vancomycine, rifampicine 20 mm ; résistant à : pénicilline, cotrimoxazole.

Leucocytes : 13500/mm3 ; formule leucocytaire : 85% N, 10% L, 4% M, 1% E ; Ht 32%, Hb 11 g%, plaquettes 230000/mm3 ; VS 133-141 mm/h/2h ; fibrinogène 6,8 g‰, ALAT 52 U/l ; *hémoculture* stérile ; prélèvement pharyngé : 10 colonies de staphylocoque doré ; radiographie pulmonaire : aspect normal ; avis ORL : tympans d'aspect normal.
On institue : ceftriaxone 500 mg toutes les 12 heures, dexaméthasone 2x2 mg/jour, mannitol 20% 3x50 ml/jour.

Évolution du LCR :

Date	Éléments/ mm3	Cytologie	Pandy	Protéines mg/dl	Lactate mmol/l	Glucose mg/dl
4e jour après l'admission	1500	76% PNN	++++	168	3,8 (34,2 mg/dl)	58
8e jour après l'admission	60	20% PNN	+	60	2.6 (23,4 mg/dl)	52
14e jour après l'admission	14		-	35	1,8 (1,22 mg/dl)	55

Bonne évolution clinique, absence de signes objectifs d'irritation méningée à partir du 7e jour d'hospitalisation ; apyrétique à partir du 5e jour. VS de contrôle : 60/84 mm/h/2h ; GB : 9800/mm3. Durée de l'antibiothérapie : 18 jours.
Après la sortie, l'état clinique reste relativement bon, à l'exception de l'hypoacousie signalée, ce qui a motivé des réévaluations ORL répétées et finalement la décision de poser un implant cochléaire (Clinique ORL de Timișoara).
La 2e hospitalisation, à l'âge de 4 ans, a lieu 2 ans et 3 mois après la première et 6 mois après la pose de l'implant cochléaire. À l'admission, malade depuis 4 jours. Début par une fièvre à 39°C, à laquelle s'ajoutent, à partir du 3e jour, céphalées, photophobie, vomissements (2-3), adynamie et somnolence. Au 4e jour de maladie, après 8 heures d'hospitalisation en pédiatrie, il est transféré à la Clinique de maladies infectieuses pour suspicion de méningite.

À *l'examen clinique* **:** état général altéré : fébrile, somnolent, adynamique ; regard normal. État nutritionnel médiocre, insuffisance pondérale modérée (13 kg) ; téguments sans éléments éruptifs, pas de réaction ganglionnaire, auscultation pulmonaire et cardiaque sans particularité, pharynx de coloration normale, transit intestinal présent ; mictions spontanées. Raideur de nuque bien marquée, signe de Brudzinski de la nuque et signe de Kernig du tronc positifs, mouvements actifs présents, réflexes rotulien et achilléen conservés, réflexe cutané plantaire indifférent.
Examens biologiques – ponction lombaire : LCR purulent, Pandy ++++, 18000 éléments/mm3, 94% de polynucléaires, protéines 408 mg/dl (4,08 g/l), chlore 700 mg/dl (7 g/l), glucose 37 mg/dl, lactate 4,5 mmol/l (40,5 mg/dl). À l'*examen direct* : cocci à Gram positif, lancéolés, groupés en diplocoques, extracellulaires. *Culture du LCR* : négative.
Leucocytes : 29600/mm3 ; formule leucocytaire : 88% N, 6% L, 4% M, 1% E ; Ht 35%, Hb 11 g%, plaquettes 419000/mm3 ; VS 115-120 mm/h/2h ; fibrinogène 14 g‰, ALAT 21 U/l ; EPP : protéines 6,71 g% ; 42-9,5-20,7-14,6-13,2% ; *hémoculture* stérile ; *prélèvement pharyngé : absence de streptocoque bêta-hémolytique.* Radiographie pulmonaire : aspect normal ; avis ORL : tympans d'aspect normal. EEG : tracé thêta-delta de voltage normal, sans signe de foyer. FO : contour papillaire normal, rétine pâle.
On institue : méropénème 500 mg toutes les 8 heures, HHS 100 mg toutes les 12 heures, mannitol 20% 3 x 60 ml/jour. Bonne évolution clinique. *Ponction lombaire de contrôle* (5 jours après l'admission) : LCR clair, Pandy +, 84 éléments/mm3, 90% de lymphocytes, protéines 0,68 g/l, chlore 710 mg/dl, lactate 2 mmol/l (18 mg/dl), glucose 67 mg/dl.
Apyrexie à partir du 4e jour d'hospitalisation, absence de signes objectifs d'irritation méningée à partir du 6e jour. À la sortie : VS de contrôle : 30/62 mm/h/2h ; GB : 20700/mm3 ; formule leucocytaire : 76% N, 18% L, 5% M, 1% E ; fibrinogène : 5,5 g‰ ; glycémie 68 mg%. Durée de l'antibiothérapie : 11 jours.
Il revient dans le service 5 jours plus tard (*3e hospitalisation*). À l'admission, malade depuis 20 heures. Début au cours de la nuit, par une otalgie gauche, des vomissements répétés (3-4) et des céphalées frontales. Après un premier examen à la Clinique ORL, il est adressé dans notre service pour suspicion de méningite.
À *l'examen clinique* **:** état général altéré, fébrile, agitation psychomotrice, raideur de nuque bien marquée, signe de Brudzinski de la nuque positif, réflexes rotuliens et achilléens vifs, symétriques ;

réflexe cutané plantaire en flexion. Fréquence respiratoire 30/minute, FC 120/minute. Téguments sans éléments éruptifs, examen clinique par ailleurs sans particularité.
Examens biologiques – ponction lombaire : LCR purulent, Pandy ++++, 5500 éléments/mm3, 100% de polynucléaires, protéines 2,8 g/l (280 mg/dl), glucose 73 mg/dl, lactate 5,8 mmol/l (52,3 mg/dl). À l'*examen direct* : cocci à Gram positif, capsulés, groupés en diplocoques, extracellulaires. *Culture du LCR* : Streptococcus pneumoniae présent ; sensible à : Ciprinol 25 mm, lévofloxacine 23 mm, péfloxacine 22 mm, vancomycine 21 mm, chloramphénicol 21 mm, rifampicine 20 mm ; résistant à : pénicilline.
Leucocytes : 22300/mm3 ; formule leucocytaire : 85% N, 7% L, 5% M, 3% E ; Ht 34%, Hb 11,3 g%, plaquettes 425000/mm3 ; VS 95-115 mm/h/2h ; fibrinogène 6,8 g‰, ALAT 10 U/l ; glycémie 110 mg% ; hémoculture : stérile ; prélèvement pharyngé : absence de streptocoque hémolytique ; radiographie pulmonaire : aspect normal ; avis ORL : tympans d'aspect normal.
On institue : méropénème 500 mg toutes les 8 heures, dexaméthasone 2x2 mg/jour, mannitol 20% 3 x 60 ml/jour. Évolution clinique relativement bonne, apyrexie à partir du 5e jour, absence de signes objectifs d'irritation méningée à partir du 7e jour. Ponction lombaire de contrôle (5 jours après l'admission) : LCR clair, Pandy +, 70 éléments/mm3, 90% de lymphocytes, protéines 0,36 g/l, chlore 724 mg/dl, glucose 62 mg/dl, lactate 2,2 mmol/l (19,8 mg/dl). Au 20e jour d'hospitalisation (20.VI.06) : LCR clair, Pandy -, 48 éléments/mm3, protéines 0,29 g/l (29 mg/dl), chlore 715 mg/dl, glucose 48 mg%, lactate 1,5 mmol/l (13,5 mg/dl). VS 15-30 mm/h/2h ; fibrinogène 1,8 g‰, ALAT 20 U/l. Durée de l'antibiothérapie : 22 jours.

Discussion : si le diagnostic de méningite à pneumocoque n'a pas soulevé de difficultés particulières, certains aspects de l'évolution de la maladie ou des particularités de l'hôte laissent place à des questions et à des commentaires.
Ainsi, l'âge (1 an et 9 mois) lors de la première hospitalisation permet de rattacher ce patient, du point de vue de la réceptivité, au groupe à risque des âges extrêmes (< 2 ans ; > 65 ans). La colonisation du nasopharynx par le pneumocoque commence dès l'âge de 2 mois et dure en moyenne 6 mois pour un sérotype donné. Au sein de la flore commensale du nasopharynx, le taux de portage chez l'enfant est de 20-40%. Le portage est favorisé par certaines conditions environnementales (collectivités, saison froide), mais aussi par une prédisposition génétique.

L'atteinte méningée peut être considérée comme primitive, puisque l'anamnèse ne retrouvait pas de signes d'une autre infection non invasive (angine, sinusite, otite).
La voie de pénétration probable dans l'espace sous-arachnoïdien reste la voie lymphatique, à partir du nasopharynx.
Les 5 jours de retard à l'instauration de l'antibiothérapie (lors de la première hospitalisation), ainsi que la conservation de l'état de conscience, évoquent l'implication d'un sérotype moins toxinogène et doté de propriétés invasives plus réduites.
La réactivité relativement modérée de l'espace sous-arachnoïdien, au regard de l'intensité du syndrome inflammatoire systémique (VS, fibrinogène, leucocytes), suggère d'une part une stimulation plus limitée du processus inflammatoire par les constituants polysaccharidiques de la capsule du pneumocoque en cause et, d'autre part, une importante activité inflammatoire de médiateurs cellulaires systémiques (interleukine 1, facteur de nécrose tumorale α).
Même si la réceptivité à l'infection pneumococcique est générale, elle est fortement favorisée par l'intervention de facteurs liés au terrain et à l'environnement (traumatismes crânio-cérébraux, interventions chirurgicales, saison froide). En ce qui concerne le terrain, le patient présenté ne retient comme facteur de risque certain que l'âge (< 2 ans), c'est-à-dire l'insuffisance des moyens de défense cellulaire et humorale.
Le déficit auditif signalé au cours de la première année de vie, classé comme déficit auditif profond (Clinique ORL), n'étant associé à aucune autre anomalie clinique ou biologique, ne peut à notre avis être incriminé comme facteur favorisant lié au terrain.
L'absence de malformations chez les ascendants ou d'agressions infectieuses ou toxiques au cours du développement embryofœtal n'exclut pas l'existence d'une génopathie à l'origine de la surdité, voire de la surdi-mutité.
L'implant cochléaire, méthode d'appareillage auditif réservée aux surdités profondes de perception (neurosensorielles), peut être invoqué comme facteur de risque de survenue du deuxième épisode de méningite.
La persistance des pneumocoques à l'abri des dépôts fibrino-purulents ne peut être évitée sans un diagnostic précoce, une antibiothérapie adaptée et prolongée (au moins 14 jours), et une corticothérapie adaptée à l'importance de l'exsudat inflammatoire de l'espace sous-arachnoïdien et au degré d'implication de la composante encéphalitique ou névritique.

L'émergence de la résistance aux antibiotiques impose une surveillance attentive de la sensibilité des souches de pneumocoque circulant dans un territoire donné, ainsi qu'un choix plus pertinent des antibiotiques testés.
La prévention des infections pneumococciques chez les personnes à haut risque (syndromes lymphoprolifératifs, gammapathies monoclonales, infection par le VIH) peut être assurée par l'administration d'immunoglobulines et, dans le cas des maladies chroniques et métaboliques et des patients splénectomisés, par l'administration du vaccin Pneumo 23 Mérieux.

2.6.3. MÉNINGO-ENCÉPHALITE D'ÉTIOLOGIE MIXTE

Il est important de souligner que, bien que rares, les méningites d'étiologie mixte existent et que le schéma thérapeutique doit être conçu pour couvrir les deux agents étiologiques, faute de quoi l'évolution serait défavorable. Le LCR, une fois prélevé, doit être exploité sous tous ses aspects.
La proportion élevée d'atteintes méningées secondaires impose une surveillance rigoureuse des foyers suppuratifs primaires ; la même attention doit être accordée aux méningites survenant chez des patients ayant des antécédents de traumatisme crânien, de fistules méningo-sinusiennes ou méningo-nasales ou de dérivations ventriculo-péritonéales, car elles peuvent favoriser les récidives.
Le patient qui va être présenté illustre une modalité évolutive de l'infection tuberculeuse qui, au cours de 7 mois de suivi, a reçu successivement les diagnostics suivants : 1. Méningo-encéphalite possiblement bacillaire. Hydrocéphalie avec dérivation ventriculo-péritonéale ; 2. Méningo-encéphalite à E. coli ; 3. Tuberculome.
C.D., 2 ans et 9 mois, a été hospitalisé pendant 14 jours à la Clinique II de maladies infectieuses de Timișoara.
D*ix-huit jours avant son admission dans notre service*, l'enfant a subi un traumatisme crânio-cérébral (TCC) par hétéro-agression (selon les dires de la grand-mère, qui accompagnait l'enfant).
C*inq à six jours après le TCC*, l'enfant s'est réveillé pendant la nuit en se plaignant de céphalées et a présenté des vomissements répétés.
Il est hospitalisé en pédiatrie à Caransebeș, où il bénéficie d'un examen neurologique et ORL, sans anomalie décelée. Pendant la surveillance, l'enfant devient somnolent, avec des vomissements répétés, en jet, raison pour laquelle il est transféré, au bout de 5 jours, à l'hôpital Louis Țurcanu de Timișoara.

On réalise un *scanner cérébral avec injection de produit de contraste*, qui révèle un épaississement des méninges de la base, une hydrocéphalie et une mastoïdite bilatérale, raison pour laquelle l'enfant est transféré dans notre service.

État à l'admission : état général altéré, apyrétique, conscience conservée, ne tient pas la position assise, sans signes d'irritation méningée, mais avec une légère rigidité à la mobilisation passive. Ne réagit pas aux stimuli verbaux ; aux stimuli douloureux, il réagit par des gémissements. En décubitus dorsal, il s'endort instantanément et présente des phénomènes de bronchoplégie. SaO2 100%, FC 85 bpm.
La ponction lombaire n'est pas réalisée en raison du risque d'engagement des amygdales cérébelleuses.
On institue un traitement par mannitol 60 ml puis 3x30 ml/jour, dexaméthasone 4x1,8 ml/jour, ceftriaxone 2x600 mg/jour, vancomycine 4x180 mg/jour.

Après 24 heures, l'évolution est favorable et, au troisième jour, il se mobilise seul, monte et descend les escaliers, conscient, coopérant, sans signes neurologiques de localisation.
Quatre jours plus tard, l'état général se modifie : l'enfant conserve son état de conscience, mais apparaissent des contractures et un tremblement du membre inférieur gauche, ainsi que des signes neurologiques de localisation, avec une parésie faciale gauche de type central et une hémiparésie gauche.
On associe un traitement antituberculeux strictement supervisé (TSS), selon le schéma 7/7, H150, R150, E200, P250, et la vancomycine est remplacée par la ciprofloxacine 3x100 mg/jour.
Un avis de neuropsychiatrie infantile (NPI) est demandé, qui recommande la Depakine à doses progressivement croissantes.
En raison des troubles respiratoires et de la persistance du syndrome convulsif sous traitement anticonvulsivant, l'enfant *est transféré en réanimation de maladies infectieuses.*
IRM cérébrale + angiographie : hydrocéphalie tétraventriculaire. Œdème cérébral massif.
Il est transféré dans le service de neurochirurgie pour drainage ventriculaire, avec le diagnostic : MÉNINGO-ENCÉPHALITE POSSIBLEMENT BACILLAIRE. HYDROCÉPHALIE. SYNDROME CONVULSIF. HÉMIPARÉSIE GAUCHE

L'enfant revient par transfert de la neurochirurgie 24 heures après la mise en place d'un drainage ventriculaire externe, l'évolution postopératoire étant jugée favorable.
Avis neurochirurgical **:** patient suivi pour une méningo-encéphalite tuberculeuse en rémission. Hydrocéphalie interne avec DVE fonctionnelle. Recommandations : scanner cérébral sans injection.
Scanner cérébral sans injection **:** status post-hydrocéphalie triventriculaire sus-tentorielle drainée ; drain dont l'extrémité se situe sur le septum interventriculaire, légèrement dévié vers la gauche. Ventricules latéraux et troisième ventricule dilatés, distance bifrontale de 4 cm, troisième ventricule de 1,3 cm, avec un discret œdème interstitiel périventriculaire adjacent aux cornes frontales et occipitales. Quatrième ventricule de dimensions normales. Espaces liquidiens extracérébraux d'aspect normal. Une lésion hypodense de densité liquidienne, d'aspect séquellaire, de 4 mm, est visible dans le thalamus gauche. Pas de lésion sous-tentorielle visible au scanner. Orbites d'aspect normal. Épaississement de la muqueuse et sécrétions enkystées dans le sinus maxillaire droit. Oto-mastoïdite bilatérale.
Il reste sous surveillance dans le service de réanimation de maladies infectieuses. Il a reçu un traitement par Meronem inj. IV – 18 jours, ciprofloxacine inj. IV – 30 jours, dexaméthasone 30 jours ; en association, un traitement par isoniazide 100 mg, rifampicine 100 mg, pyrazinamide 300 mg et éthambutol 100 mg, et Depakine 1,2 ml toutes les 8 heures.
L'évolution est lentement favorable, sans élément nouveau pendant la période de surveillance. Il est transféré au Centre de rééducation pour enfants « Dr Nicolae Robănescu » de Bucarest.
Il est réhospitalisé (24 jours) 4 mois après son transfert au centre de rééducation. À l'admission, malade depuis 3 jours. Début par de la fièvre, des vomissements aqueux (6/jour) et une toux irritative. Il est hospitalisé le jour même en pédiatrie à Caransebeș, où l'on instaure un traitement par céfotaxime, gentamicine, dexaméthasone et algocalmin, avec une amélioration de l'état clinique pendant 1 jour. Par la suite, la fièvre réapparaît, le patient devient somnolent et présente des vomissements, des myoclonies et des fasciculations de l'hémicorps gauche, raison pour laquelle il est adressé aux urgences de l'hôpital Louis Țurcanu :
Scanner crânien avec injection de produit de contraste : dérivation ventriculo-péritonéale avec orifice d'entrée pariétal droit et extrémité située dans le ventricule latéral droit (au contact des plexus choroïdes). Hémisphères cérébraux symétriques. Ventricules latéraux

modérément dilatés. Troisième ventricule modérément dilaté, diamètre latéro-latéral de 12,7 mm. Quatrième ventricule de dimensions et d'aspect normaux. Tronc cérébral avec de rares porencéphalies millimétriques. Pas de prise de contraste évidente.

On a réalisé une **ponction lombaire** : *LCR purulent, hypertendu, Pandy ++++,* 10918 éléments/mm3, PNN 85%, Ly 4%, Mo 11%, protéinorachie 1,44 g/l (144 mg/dl), glucose 0,18 mg/dl, lactate 6,8 mmol/l (61,3 mg/dl) ; *culture du LCR : Escherichia coli* ; antibiogramme : S – Meronem, imipénème, ertapénème, amikacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, Biseptol, céfoxitine.
Il est adressé dans notre service. *À l'admission* : état général grave ; fébrile ; somnolent, peu coopérant, agitation psychomotrice pendant l'examen ; se plaint de céphalées intenses, signes méningés bien marqués ; téguments pâles ; auscultation cardio-pulmonaire normale ; abdomen souple, mobile avec la respiration, transit intestinal présent, normal ; orthostatisme impossible à maintenir.
Biologie : syndrome infectieux/inflammatoire (CRP 167,75 mg/l, procalcitonine 1,34 ng/ml, hyperleucocytose 19330/µl, VS 15 mm/h).
Bactériologie : hémoculture : E. coli BLSE.
On a instauré un *traitement* par : méropénème 40 mg/kg/8 heures (17 jours), vancomycine 15 mg/kg/6 heures (7 jours), Ciprinol 400 mg/jour (7 jours) ; corticothérapie IV, déplétifs, anticonvulsivants, protecteurs gastriques.
Il convient de préciser que la grand-mère (qui s'occupe de l'enfant) ne lui a pas administré le traitement antituberculeux à domicile et que celui-ci n'a pas été réintroduit selon le schéma initial, compte tenu des possibles réactions d'hypersensibilité à la rifampicine.

Avis de neurochirurgie : diagnostic – hydrocéphalie interne secondaire opérée, avec dérivation ventriculo-péritonéale droite à valve de moyenne pression. Status post-méningo-encéphalite possiblement bacillaire. Syndrome céphalalgique. *Sur le plan neurologique* : conscient, coopérant, sans signes d'HTIC, raideur de nuque fruste, sans signes de latéralisation ni de souffrance médullaire au moment de l'examen. Subjectivement, céphalées ; apyrétique au moment de l'examen.

Radiographie pulmonaire : pas de foyer de condensation pulmonaire, pas d'adénopathies médiastino-hilaires.
Il a été fébrile pendant les 3 premiers jours suivant l'admission, avec un état général altéré, somnolent, des myoclonies de l'hémicorps

gauche et des signes d'irritation méningée bien marqués. Une réévaluation en NPI a été réalisée et la dose d'anticonvulsivant a été augmentée.
L'évolution ultérieure a été lentement favorable, avec une atténuation puis une disparition des signes d'irritation méningée et une reprise de la tolérance digestive.
Les doses de corticoïdes ont été diminuées progressivement, sur 7 jours, parallèlement à l'amélioration de l'état clinique ; cependant, 48 heures après l'arrêt de la corticothérapie, l'enfant est devenu subfébrile, avec des céphalées intenses, des vomissements intermittents et des myoclonies de l'hémicorps gauche.

Avis NPI : examen neurologique : actuellement sans symptomatologie de localisation aiguë, sans signes d'hypertension intracrânienne (HTIC). *Examen psychique* : comportement anxieux, pleurs faciles, crises affectives lors de frustrations minimes. *EEG :* tracé réalisé à l'état de veille, avec un rythme de fond thêta de moyen et bas voltage, de multiples artefacts de mouvement prédominant dans les dérivations frontales, et un aspect irritatif dans les dérivations postérieures.

Diagnostic : méningo-encéphalite aiguë à E. coli, hydrocéphalie interne secondaire avec dérivation ventriculo-péritonéale. Crises convulsives. *Recommandations* : poursuite du traitement médicamenteux par Depakine sirop 3x1,8 ml.
A*vis de neurochirurgie* : valve fonctionnelle.

IRM cérébrale avec injection de produit de contraste **:** lésion nodulaire à rehaussement périphérique par le gadolinium, située dans la tête du noyau caudé gauche – tuberculome ? toxoplasmose ? Lésions séquellaires infracentimétriques sus-tentorielles bilatérales et dans le pédoncule cérébelleux moyen gauche. Hydrocéphalie drainée, ventriculomégalie sus-tentorielle. Pas d'œdème périventriculaire. Oto-mastoïdite bilatérale.

*Ponction lombaire (après 5 jours de traitement***) :** *LCR clair, Pandy +, leucocytes 450/mm3, glycorachie 16 mg/dl, protéinorachie 49,6 mg/dl, lactate 4,18 mmol/l (37,66 mg/dl) ; formule cytologique : éléments altérés, environ 70% de lymphocytes, 30% de PNN, rares hématies*. Culture et test génétique en cours.

Avis pneumologique **:** réintroduction du traitement antituberculeux en phase de continuation, H150R150 7/7, jusqu'à 9 mois.
Sous TSS, l'évolution est favorable, avec apyrexie et amélioration des douleurs après environ 72 heures.
Il sort en bon état général, avec les recommandations suivantes :
1. Poursuite du TSS {H150, R150} 7/7, jusqu'à 9 mois ; 2. Poursuite du traitement par Depakine 3x0,8 ml/jour per os, selon les recommandations de la NPI ; traitement par prednisone 15 mg/jour et Nexium 1 mg/kg/jour, par l'intermédiaire du médecin de famille ; 3. Réévaluation dans le service à un mois, ou à tout moment en cas de besoin.
Il convient de préciser que, 3 mois après la sortie, l'enfant ne s'est présenté à aucune évaluation dans le service et a été pratiquement perdu de vue.
Discussion : le cas clinique présenté illustre les situations, assez fréquentes en pratique, dans lesquelles la maladie se présente avec des manifestations « d'emprunt ». L'histoire de la maladie comporte une succession de poussées et de rémissions qui se sont déroulées sur une période d'environ 7 mois.

Lors de la première hospitalisation, *le diagnostic clinique* de *syndrome méningo-encéphalitique* était bien étayé par les éléments subjectifs et objectifs.
Le diagnostic de *méningite bactérienne* n'a toutefois pas suivi la démarche rigoureuse du diagnostic positif : la mise en évidence en neuro-imagerie (TDM cérébrale avec injection de produit de contraste) d'une hydrocéphalie a imposé des précautions pour la réalisation de la PL, étape pratiquement indispensable à la confirmation de la maladie, à la reconnaissance de la méningite proprement dite, à l'identification du cadre étiologique, voire de l'agent causal. Pour l'étiologie tuberculeuse, la fenêtre thérapeutique utile n'étant pas dépassée, le traitement spécifique n'est pas passé au premier plan.
Huit jours après l'admission (23e jour de maladie), le tableau clinique devient dominé par des manifestations neurologiques : contractures et tremblements du membre inférieur gauche, signes neurologiques focaux, avec parésie faciale gauche de type central et hémiparésie gauche.

Le diagnostic de *méningo-encéphalite tuberculeuse* a reposé sur des éléments de dynamique évolutive, et non sur l'isolement de l'agent pathogène ni sur l'argument d'une sérologie spécifique.

Le caractère progressif de la maladie impose la prise en charge neurochirurgicale de l'hydrocéphalie, par drainage ventriculaire externe.
Une nouvelle hospitalisation, 4 mois après le transfert dans le service de rééducation, a été motivée par la réapparition de céphalées à type d'hémicrânie gauche, avec fièvre et vomissements. La reprise de l'anamnèse dans ce nouveau contexte clinique met en évidence la discontinuité de l'administration du traitement antituberculeux (interrompu par la grand-mère environ 1 mois auparavant) et l'appartenance de l'enfant à un milieu familial aux conditions de vie précaires (père atteint de tuberculose pulmonaire, en abandon thérapeutique).

Le diagnostic initial de *méningite à liquide purulent*, bien étayé par les données cytobiochimiques du LCR, a bénéficié d'un argument étiologique convaincant : l'identification d'E. coli BLSE en culture du LCR. L'isolement du même germe en hémoculture, chez notre enfant porteur d'une dérivation ventriculo-péritonéale, oriente vers un ensemencement méningé par voie hématogène.
L'étiologie tuberculeuse n'a pas trouvé d'appui dans les résultats de l'examen du LCR (examen direct, voile, culture). Les nouvelles plaintes cliniques, corrélées aux constantes cytobiochimiques du LCR (ponction de contrôle après 12 jours d'antibiothérapie : 450 éléments/mm^3, réaction de Pandy positive, glycorachie abaissée), nous ont conduits à maintenir le diagnostic de méningite d'étiologie tuberculeuse, confirmé par l'aspect de tuberculome mis en évidence à l'IRM cérébrale.
Dans ce nouveau cadre diagnostique, les manifestations cliniques ont trouvé leur cohérence.

Bibliographie :

1. *Laza R. Infectious diseases: course support. Meaningful case reports. Timişoara: Editura Legart; 2026.*
2. *Laza R. Îndreptar de patologie infecţioasă. Timişoara: Editura de Vest; 2017.*
3. *Crişan A, Musta V, Lăzureanu V, Nicolescu N, Nicoară E, Laza R, et al. Curs de boli infecţioase. Timişoara: Editura de Vest; 2015.*
4. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar şi Clark Medicină clinică. Ed. a 10-a. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediţiei în limba română. Bucureşti: Editura Hipocrate; 2021.*
5. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
6. *Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.*

CHAPITRE 3

SYNDROME ÉRUPTIF FÉBRILE

Dr Adelina-Raluca Marinescu, chef de travaux

Le syndrome éruptif fébrile, ou exanthème fébrile, se définit comme une éruption cutanée, accompagnée ou non d'autres symptômes. L'énanthème peut faire partie ou non de l'évolution d'un exanthème et correspond à l'éruption apparaissant au niveau des muqueuses.

Le diagnostic précoce est important, aussi bien pour identifier des affections au potentiel évolutif sévère et instaurer un traitement adapté que pour isoler le patient afin de limiter la transmission de l'infection. Dans ce sens, l'enquête épidémiologique est extrêmement importante et doit comporter des données telles que : exposition à des vecteurs, antécédents de voyage international, contact avec des personnes malades, statut vaccinal et maladies infantiles, etc.

L'anamnèse du patient recueille les données habituelles, en insistant sur l'exanthème et/ou l'énanthème. L'examen clinique complet, appareil par appareil, insiste sur les caractéristiques de l'éruption (aspect des lésions, distribution, signes et symptômes associés, évolution dynamique de l'exanthème, etc.).

3.1. LESIONS CUTANEES ELEMENTAIRES PRIMAIRES

- ✓ Macule : lésion plane, érythémateuse, de diamètre inférieur à 1 cm ;
- ✓ Plaque : lésion surélevée, érythémateuse, de diamètre supérieur à 1 cm ;
- ✓ Papule : lésion saillante, de consistance ferme, sans contenu liquidien, de diamètre inférieur à 0,5 cm ;
- ✓ Nodule : lésion solide, saillante, de dimensions variables, plus grande que la papule ;
- ✓ Vésicule : lésion de petite taille à contenu clair ;
- ✓ Phlyctène/bulle : vésicule de grande taille, à contenu clair, séro-citrin ou hémorragique ;
- ✓ Pustule : semblable à la vésicule, mais à contenu trouble, purulent ;
- ✓ Purpura : taches multiples de nature hémorragique, de couleur rouge violacé, ne s'effaçant pas à la vitropression ;
- ✓ Pétéchies : petites taches hémorragiques de moins de 1 cm ;
- ✓ Ecchymose : tache hémorragique de grande taille, de plus de 1 cm.

Afin de définir une conduite thérapeutique adaptée, il est nécessaire d'établir l'étiologie de l'exanthème. Une première étape consiste à identifier l'agent étiologique et à faire le diagnostic différentiel entre pathologie infectieuse et non infectieuse (vascularites auto-immunes, toxidermies allergiques, etc.). Le tableau 1 résume les principales caractéristiques de l'exanthème dans les fièvres éruptives les plus fréquentes.

Tableau 1. Caractéristiques des fièvres éruptives

Maladie	**Étiologie**	**Description**	**Population touchée/ Facteurs épidémio-logiques**	**Tableau clinique**
Rougeole	Paramyxovirus	Lésions distinctes qui deviennent confluentes, en une éruption cutanée étendue, débutant à la lisière inférieure du cuir chevelu, épargnant les paumes et les plantes ; signe de Köplik	Sujets non immunisés	Toux, conjonctivite, coryza, prostration sévère
Rubéole	Togavirus	S'étend de la lisière du cuir chevelu vers le bas et disparaît dans le même ordre ; taches de Forchheimer	Sujets non immunisés	Adénopathies, arthrite
Mono-nucléose infectieuse	Virus d'Epstein-Barr	Éruption maculo-papuleuse diffuse (5 % des cas ; 90 % en cas d'administration de pénicilline) ; urticaire, pétéchies dans certains cas ; œdème périorbitaire (50 %) ; pétéchies palatines (25 %)	Adolescents, adultes jeunes	Hépato-splénomégalie, pharyngite, adénopathies cervicales, lymphocytes atypiques (syndrome mononucléosique), anticorps hétérophiles
Autres exanthèmes viraux	Échovirus 2, 4, 9, 11, 16, 19 et 25 ; virus Coxsackie A9, B1, B5, etc.	Large éventail de manifestations cutanées, pouvant mimer la rubéole ou la rougeole	Touche plus fréquemment l'enfant que l'adulte	Syndromes viraux non spécifiques
Syndrome pieds-mains-bouche	Virus Coxsackie A16	Vésicules douloureuses, érosions buccales ; papules de 0,25 cm sur les mains et les pieds, à bordure érythémateuse, évoluant en vésicules fragiles	Été et automne ; surtout enfants de moins de 10 ans ; plusieurs membres d'une même famille	Fièvre transitoire

Scarlatine	Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A	Érythème diffus, s'effaçant à la pression, débutant au visage et s'étendant au tronc et aux extrémités ; pâleur péribuccale ; peau rugueuse « en papier de verre » ; accentuation linéaire de l'érythème dans les plis cutanés (signe de Pastia) ; énanthème blanc évoluant vers une langue rouge « framboisée » ; desquamation au cours de la deuxième semaine	Plus fréquente chez l'enfant de 2 à 10 ans ; fait habituellement suite à une pharyngite à streptocoque du groupe A	Fièvre, pharyngite, céphalées
Varicelle (« petite vérole volante »)	Virus varicelle-zona	Macules (2–3 mm) évoluant en papules, puis en vésicules (parfois ombiliquées), sur une base érythémateuse (« goutte de rosée sur un pétale de rose ») ; pustules formant ensuite des croûtes ; lésions apparaissant par poussées ; peuvent atteindre le cuir chevelu, la bouche ; intensément prurigineuses	Touche habituellement l'enfant ; 10 % des adultes sont réceptifs ; plus fréquente en fin d'hiver et au printemps	Malaise général ; habituellement, chez l'enfant en bonne santé, évolution bénigne ; formes plus sévères, compliquées, chez l'adulte et l'enfant immunodéprimé

L'exanthème subit (roséole) est dû à l'herpèsvirus humain de type 6 et survient surtout chez l'enfant de moins de 3 ans. Comme dans l'érythème infectieux, l'éruption apparaît habituellement après la défervescence. Elle se compose de macules et de papules de 2–3 mm, rose pâle, qui confluent rarement, apparaissent d'abord sur le tronc et parfois sur les extrémités (en épargnant le visage) et s'estompent en 2 jours.

Bien que les *réactions médicamenteuses* donnent des manifestations nombreuses, dont l'urticaire, les éruptions exanthématiques d'origine médicamenteuse sont les plus fréquentes et souvent difficiles à distinguer des exanthèmes viraux. Les éruptions médicamenteuses sont généralement plus intensément érythémateuses et prurigineuses que les exanthèmes viraux, mais cette distinction n'est pas fiable. L'anamnèse des médicaments récemment introduits et l'absence de prostration peuvent aider à

distinguer une éruption cutanée médicamenteuse d'une éruption d'une autre étiologie. Le rash peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'agent causal.

Certains groupes de population sont plus prédisposés que d'autres aux éruptions cutanées médicamenteuses. Parmi les patients infectés par le VIH, 50–60 % développent une éruption cutanée en réponse aux sulfamides ; 90 % des patients atteints de mononucléose à virus d'Epstein-Barr développent une éruption cutanée lorsqu'on leur administre de l'ampicilline.

Devant une éruption maculopapuleuse à distribution centrale, il faut également envisager les *rickettsioses*. Le contexte habituel du déclenchement d'une épidémie de typhus est une guerre ou une catastrophe naturelle, où la population est exposée aux poux de corps. Le typhus endémique ou la leptospirose (cette dernière due à un spirochète) peuvent s'observer en milieu urbain, là où prolifèrent les rongeurs.

L'érythème migrant, *éruption cutanée de la maladie de Lyme*, se manifeste typiquement par des plaques annulaires isolées ou multiples. En l'absence de traitement, les lésions d'érythème migrant disparaissent habituellement en un mois, mais peuvent persister plus d'un an. La maladie éruptive associée aux tiques du Sud (STARI, southern tick-associated rash illness) présente une éruption cutanée semblable à l'érythème migrant, mais elle est moins sévère que la maladie de Lyme et survient souvent dans des régions où la maladie de Lyme n'est pas endémique. L'érythème marginé, éruption du rhumatisme articulaire aigu, présente un mode caractéristique d'extension et de déplacement de lésions annulaires transitoires.

Les collagénoses peuvent provoquer de la fièvre et des éruptions cutanées. Les patients atteints de lupus érythémateux systémique développent typiquement une éruption érythémateuse bien limitée des joues (éruption malaire), en « ailes de papillon », ainsi que d'autres manifestations cutanées. La maladie de Still se caractérise par une éruption fugace, couleur saumon, du tronc et de la racine des membres, qui coïncide avec les pics fébriles.

3.2. CAS PRATIQUES

A. Patient de sexe masculin, âgé de 6 ans, originaire d'un milieu rural, présentant depuis environ 7 jours une fièvre élevée (T max = 40 °C), une dysphagie et une anorexie. Depuis 1 jour, éruption micromaculopapuleuse du visage et du cou. Examen clinique : pharynx intensément congestif, aphtes buccaux,

fébrile (T = 39 °C), tachycarde (FC = 140 bpm), éruption micromaculopapuleuse au niveau du visage, du cou et du thorax antérieur et postérieur (photo 1). À domicile, il a reçu du paracétamol per os et du métamizole en gouttes.
Antécédents personnels physiologiques : non vacciné selon le calendrier du ministère de la Santé, premier enfant (première grossesse, premier accouchement), scolarisé en classe zéro (équivalent du CP), contact déclaré avec un cas confirmé de rougeole.
Antécédents personnels pathologiques : allergie à l'ibuprofène et aux protéines du lait de vache.

Questions :

1. *Quelle est la principale hypothèse diagnostique ?
   a. Suspicion de rougeole
   b. Suspicion de varicelle
   c. Suspicion de scarlatine
   d. Toxidermie allergique
   e. Érythème polymorphe

2. Quels éléments peuvent étayer le diagnostic positif ?
   a. La vie en collectivité
   b. Le contact avec un cas confirmé
   c. L'absence de vaccination
   d. Le contact avec un cas non confirmé
   e. L'allergie à l'ibuprofène

Évolution clinique et biologique : leucocytes normaux, lymphomonocytose à la formule leucocytaire, CRP = 1 mg/L (VN : 0–5 mg/L), ALAT = 145 U/L (VN : 0–34 U/L), ASAT = 100 U/L (VN : 11–34 U/L), fonction rénale normale, IgM anti-virus de la rougeole positives. À partir du deuxième jour d'hospitalisation, généralisation de l'éruption jusqu'aux membres inférieurs (photo 1). Apyrexie à partir du 3e jour d'hospitalisation.

3. *Quel est le diagnostic de certitude ?
   a. Scarlatine
   b. Rougeole
   c. Varicelle
   d. Rubéole
   e. Adénovirose



Photo 1. Exanthème de la rougeole (photos du cours de maladies infectieuses pour les étudiants – collection personnelle, non publiée)

4. Quelle est la cause possible du syndrome de cytolyse hépatique ?
   a. Une toxicité médicamenteuse possible
   b. Il peut s'agir d'une hépatite satellite
   c. Les transaminases sont normales
   d. Un dosage des GGT est nécessaire pour exclure une toxicité médicamenteuse
   e. Elle peut être due à la prise de paracétamol

Évolution clinique et biologique : après 2 jours d'apyrexie, réapparition de pics fébriles isolés (T = 38 °C), toux sèche à prédominance nocturne, céphalées en casque. Biologie : GB = 18 300/µL (VN : 4 000–10 000/µL) avec polynucléose neutrophile, CRP = 80 mg/L (VN : 0–5 mg/L), ALAT = 100 U/L (VN : 0–34 U/L), ASAT = 70 U/L (VN : 11–34 U/L), fonction rénale normale. Absence de signes cliniques de syndrome méningé. Auscultation pulmonaire : dans les limites de la normale.

5. Quels examens jugez-vous utiles dans ce cas ?
   a. Radiographie thoracique
   b. Radiographie des sinus
   c. Avis ORL
   d. Rien n'est à faire, il s'agit de l'évolution normale de la maladie
   e. Ponction lombaire

6. *Quelle est, selon vous, la cause la plus probable ?
   a. Sinusite aiguë
   b. Pneumonie basale
   c. Otite aiguë
   d. Méningite
   e. Encéphalite

Examens complémentaires : radiographie des sinus – opacité complète du sinus maxillaire. Avis ORL – sinusite aiguë, nécessitant une antibiothérapie associée à une désobstruction rhinopharyngée.

7. Quel traitement proposez-vous dans ce cas ?
   a. Azithromycine IV
   b. Moxifloxacine IV
   c. Méropénème IV
   d. Ceftriaxone IV
   e. Gentamicine IV

8. Quel traitement auriez-vous proposé en cas de rougeole non compliquée (en vous limitant au cas présenté ci-dessus) ?
   a. Réhydratation per os
   b. Vitaminothérapie
   c. Antipyrétiques
   d. Hydratation parentérale
   e. Ibuprofène per os

B. Patient de sexe masculin, âgé de 6 ans, originaire d'un milieu rural, présentant depuis environ 2 jours une fièvre (T max = 38,6 °C), une dysphagie et une anorexie. Depuis 1 jour, éruption micromaculopapuleuse rugueuse du thorax antérieur. Examen clinique : pharynx intensément congestif, langue dépapillée/framboisée (photo 2), tachycarde (FC = 140 bpm), fébrile (T = 38 °C), éruption micromaculopapuleuse rugueuse au niveau du thorax antérieur. À domicile, il a reçu du paracétamol per os et du bleu de méthylène.
   Antécédents personnels physiologiques : non vacciné selon le calendrier du ministère de la Santé, premier enfant (première grossesse, premier accouchement), scolarisé en classe zéro (équivalent du CP). D'après l'anamnèse, trois camarades de classe sont absents en raison d'une angine aiguë.
   Antécédents personnels pathologiques : viroses respiratoires à répétition.

Questions :

9. *Quelle est la principale hypothèse diagnostique ?
   a. Suspicion de rougeole
   b. Suspicion de varicelle
   c. Suspicion de scarlatine
   d. Toxidermie allergique
   e. Érythème polymorphe

10. Quels éléments peuvent étayer le diagnostic positif ?
   a. La vie en collectivité
   b. Le contact avec un cas confirmé
   c. L'absence de vaccination
   d. Le contact avec un cas non confirmé
   e. La distribution de l'éruption

Évolution clinique et biologique : hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et éosinophilie à la formule leucocytaire, CRP = 84 mg/L (VN : 0–5 mg/L), VS = 20 (0–5/h), ALAT = 14 U/L (VN : 0–34 U/L), ASAT = 10 U/L (VN : 11–34 U/L), fonction rénale normale, glycémie = 80 mg/dL (VN : 70–100 mg/dL), ASLO inférieures à 200 (VN : < 200), culture du prélèvement de gorge positive au *streptocoque bêta-hémolytique du groupe A*. À partir du deuxième jour d'hospitalisation, langue dépapillée de la pointe à la base, apyrexie (photo 2).



Photo 2. Langue framboisée (photos du cours de maladies infectieuses pour les étudiants – collection personnelle, non publiée)

11. *Quel est le diagnostic de certitude ?
    a. Scarlatine
    b. Rougeole
    c. Varicelle
    d. Rubéole
    e. Adénovirose

12. Prise en charge thérapeutique :
    a. Il n'existe pas de traitement étiologique
    b. Un traitement antibiotique est nécessaire
    c. L'antibiotique de choix est la pénicilline
    d. On ne pratique pas de test cutané à la pénicilline
    e. Le test cutané à la pénicilline est obligatoire

13. *En cas d'allergie à la pénicilline :
    a. On administre du Moldamin
    b. La lévofloxacine est le traitement de première intention
    c. On peut administrer de la clarithromycine per os

d. L'allergie à la pénicilline n'existe pas
e. On peut administrer de l'Ospen per os

14. Syndrome post-streptococcique :
    a. C'est une complication d'une infection aiguë à *streptocoque bêta-hémolytique du groupe A*
    b. Le patient nécessite un traitement par Moldamin
    c. Il est évalué biologiquement par le dosage des ASLO
    d. Il n'entraîne pas de complications à distance
    e. Le rhumatisme articulaire aigu peut relever du syndrome post-streptococcique

15. Complications de la scarlatine :
    a. Choc septique
    b. Adénophlegmon
    c. Sinusite
    d. Otite
    e. Infection urinaire

16. Diagnostic différentiel de la scarlatine :
    a. Mononucléose infectieuse
    b. Infections à entérovirus
    c. Entérocolite aiguë à rotavirus
    d. Salmonellose
    e. Pneumonie aiguë

C. Patient de sexe masculin, âgé de 35 ans, originaire d'un milieu urbain, présentant depuis environ 4 jours une fièvre (T max = 38,6 °C) et une anorexie. Depuis 2 jours, éruption polymorphe généralisée (éléments éruptifs maculopapuleux et vésiculeux intensément prurigineux) (photo 3).
Examen clinique : langue saburrale, tachycarde (FC = 148 bpm), fébrile (T = 38 °C), éruption polymorphe généralisée (photo 3). À domicile, il a reçu du paracétamol per os et une pâte mentholée en application locale.
Antécédents personnels physiologiques : vacciné selon le calendrier du ministère de la Santé, travaille dans l'informatique, contact avec son fils, chez qui une varicelle a été confirmée.
Antécédents personnels pathologiques : aucun.



Photo 3. Éruption polymorphe (photos du cours de maladies infectieuses pour les étudiants – collection personnelle, non publiée)

Questions :

17. *Quelle est la principale hypothèse diagnostique ?
    a. Suspicion de mononucléose infectieuse
    b. Varicelle
    c. Suspicion de scarlatine
    d. Toxidermie allergique
    e. Érythème polymorphe

18. Un bilan biologique est-il nécessaire pour confirmer le diagnostic positif ?
19. Le cas présenté ci-dessus nécessite-t-il une hospitalisation ?
20. Quel traitement proposez-vous ?
21. Quelles sont les complications de la pathologie présentée ?

Réponses au cas C :

18.....
.....
.....
.....
.....
.....
19.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
20.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

21……
…….....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

D. Patient de sexe masculin, âgé de 14 ans, originaire d'un milieu urbain, présentant depuis environ 7 jours une fièvre (T max = 39 °C), une anorexie, une dysphagie et des adénopathies latérocervicales multiples. Il a été traité à domicile par clarithromycine 500 mg, 1 cp 2 fois par jour pendant 5 jours, sans amélioration des symptômes.

Examen clinique : langue saburrale, tachycarde (FC = 148 bpm), fébrile (T = 40 °C), pharynx érythémateux avec enduit pultacé amygdalien (photo 4), adénopathies latérocervicales bilatérales, ganglions mobiles, douloureux à la palpation profonde, de 2/3 cm, hépatosplénomégalie à la palpation profonde. Pas d'autre élément pathologique à l'examen clinique.

Antécédents personnels physiologiques : vacciné selon le calendrier du ministère de la Santé, collégien (8e année de scolarité), sans contage infectieux connu.

Antécédents personnels pathologiques : aucun.



Photo 4. Angine aiguë érythémato-pultacée (photos du cours de maladies infectieuses pour les étudiants – collection personnelle, non publiée)

Questions :

22. *De quel test sérologique auriez-vous besoin pour le diagnostic ?
a. Culture du prélèvement de gorge à la recherche d'une flore pathogène
b. IgM anti-virus de la rougeole
c. IgM anti-virus de la rubéole
d. Anticorps IgM anti-VCA de l'EBV
e. Anticorps IgG anti-VCA de l'EBV

23. *Quel est le diagnostic le plus probable ?
a. Scarlatine
b. Rougeole
c. Mononucléose infectieuse
d. Leucémie aiguë
e. Angine streptococcique

24. Quelles sont les complications fréquentes de la mononucléose infectieuse ?
a. Rupture splénique
b. Anémie hémolytique auto-immune
c. Surinfections bactériennes
d. Rupture de l'aorte abdominale
e. Rechute

Réponses correctes :
1. a
2. abc
3. b
4. abde
5. bc
6. a
7. cde
8. bcde
9. c
10. ad
11. a
12. bce
13. c
14. abce
15. abcd
16. ab

17. b
18. le diagnostic positif de varicelle repose sur des arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques, étant entendu que, dans la majorité des cas, le diagnostic clinique suffit.
19. l'hospitalisation pour varicelle s'impose en cas de complications ; dans le cas présent, le patient est en pleine phase d'état, avec une symptomatologie typique.
20. le traitement antiviral par aciclovir est indiqué chez tous les adultes atteints de varicelle, quel que soit leur statut immunitaire, car le risque de formes sévères et de décès par varicelle est 25 fois plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant.
21. surinfection bactérienne des lésions cutanées ; pneumonie varicelleuse primitive ; croup varicelleux, complications neurologiques, atteintes viscérales rares – hépatite, pancréatite, appendicite, etc.
22. d
23. c
24. abc

3.3. À RETENIR

3.3.1. Rougeole

La rougeole est une maladie infectieuse très contagieuse due au virus de la rougeole. Elle survient chez les sujets non immunisés antérieurement par la vaccination ou par la maladie.

La transmission se fait dans la majorité des cas par voie respiratoire et la contagiosité est très élevée (95 % des sujets non immunisés antérieurement qui entrent en contact avec un cas confirmé risquent de développer la maladie).

Sur le plan clinique, la maladie comporte deux phases : la phase pré-éruptive (fièvre élevée, catarrhe, énanthème – angine érythémateuse, piqueté hémorragique et signe de Köplik –, manifestations neurologiques à type d'irritabilité, de céphalées, voire de phénomènes encéphalitiques) et la phase éruptive (exanthème maculopapuleux, érythémateux, velouté au toucher, s'étendant progressivement dans le sens crânio-caudal) ; au cours de cette phase peuvent également survenir le croup rougeoleux, la bronchiolite aiguë ou la pneumonie rougeoleuse.

Diagnostic biologique : données non spécifiques (absence de syndrome inflammatoire, leucocytes normaux ou leucopénie avec tendance à la lymphomonocytose) et données sérologiques

(présence d'anticorps anti-rougeole de type IgM). Attention : la présence d'anticorps anti-rougeole de type IgG traduit une immunité contre la rougeole acquise antérieurement, soit après la maladie, soit après une vaccination ROR. Dans certains cas, un syndrome de cytolyse hépatique peut également apparaître sur le plan biologique (hépatite satellite due à l'infection virale ou dans un contexte de toxicité médicamenteuse – liée notamment au traitement pris par le patient à domicile).

Les complications (tableau 2) de cette maladie sont : celles dues au virus (pneumonie rougeoleuse, croup rougeoleux, bronchiolite capillaire et complications neurologiques), celles liées à l'immunodépression induite par la rougeole (surinfections bactériennes, réactivation tuberculeuse, candidoses, parasitoses, etc.) et celles liées à l'immunodépression du terrain sur lequel évolue la maladie (pneumonie à cellules géantes, emphysème cervico-médiastinal, kératite morbilleuse, encéphalite à inclusions).

Environ 30 % des malades développent au moins une complication ; le risque est maximal avant 5 ans, après 20 ans, chez la femme enceinte, chez les sujets dénutris (carence en vitamine A) et chez les immunodéprimés. Chez la femme enceinte, la rougeole augmente le risque de fausse couche, de prématurité et de petit poids de naissance, sans être tératogène comme la rubéole.

Tableau 2. Complications de la rougeole

Complication	**Fréquence**	**Observations cliniques essentielles**
Otite moyenne aiguë	7–9%	Complication la plus fréquente ; risque d'hypoacousie séquellaire
Diarrhée	~8%	Déshydratation et dénutrition secondaire, surtout chez le nourrisson
Pneumonie	1–6%	Virale (cellules géantes de Hecht) ou surinfection bactérienne ; principale cause de décès
Laryngotrachéite / croup	variable	Obstruction des voies aériennes supérieures chez le nourrisson et le jeune enfant
Kératite, ulcère cornéen	variable	Associée à la carence en vitamine A ; cause de cécité dans les zones à ressources limitées
Encéphalite aiguë post-infectieuse	~1/1.000	2 à 30 jours après l'éruption ; mortalité ~15 %, séquelles neurologiques ~25 %
MIBE (encéphalite à corps d'inclusion)	rare	Exclusivement chez l'immunodéprimé ; latence de

		quelques semaines à quelques mois ; souvent fatale
PESS	voir la section PESS	Latence de plusieurs années ; invariablement létale
Décès	1–3/1.000*	*dans les pays à revenu élevé ; 5–10 % en contexte précaire ou chez les sujets dénutris

Le traitement est essentiellement symptomatique. L'antibiothérapie est strictement réservée aux surinfections bactériennes.

L'infection rougeoleuse détruit sélectivement les lymphocytes B et T mémoires. Mina et al. (*Science*, 2015) ont montré, sur des données populationnelles, une augmentation de la mortalité par d'autres infections pendant 2 à 3 ans après la rougeole ; le même groupe (*Science*, 2019) a démontré, grâce à VirScan, la perte de 11 à 73 % du répertoire d'anticorps préexistants, et Petrova et al. (*Science Immunology*, 2019) ont documenté la reconstitution incomplète du réservoir de lymphocytes B mémoires. Conséquence pratique : après une rougeole, l'enfant redevient vulnérable à des pathogènes contre lesquels il était déjà immunisé, et certaines vaccinations antérieures peuvent nécessiter une réévaluation ; ce phénomène explique une part importante de la mortalité indirecte attribuée à la maladie.

3.3.2. PESS – panencéphalite sclérosante subaiguë

Pathogénie de la PESS (maladie de Dawson) : il s'agit d'une encéphalite chronique progressive due à la persistance dans les neurones d'un virus rougeoleux défectif, porteur de mutations touchant principalement le gène de la protéine M, qui empêchent l'assemblage de virions complets et permettent une propagation de cellule à cellule, à l'abri de la réponse immunitaire humorale. La latence moyenne est de 7 à 10 ans (extrêmes rapportés : moins de 1 an à plus de 30 ans) et le sex-ratio hommes/femmes est de 2–3:1. Les facteurs de risque identifiés dans la littérature comprennent le jeune âge au moment de l'infection, le milieu rural, la promiscuité, un statut socio-économique précaire et la présence d'un frère ou d'une sœur aîné(e) qui introduit l'infection au domicile.

Incidence – pourquoi les estimations « classiques » sont dépassées. Les études des deux dernières décennies ont substantiellement revu le risque par rapport aux valeurs des manuels, en particulier pour l'infection contractée au cours de la première année de vie.

Les écarts entre les estimations ne reflètent pas des biologies différentes, mais des dénominateurs différents : les cas de rougeole déclarés sont sous-estimés de façon variable (Khetsuriani et al. recalculent 1:2 792 dans un scénario hypothétique de 50 % de sous-déclaration), et les cohortes diffèrent par l'âge à l'infection, la durée de suivi et l'accès au diagnostic neurologique. La constante de toutes les études est que le jeune âge au moment de l'infection est le facteur de risque le plus puissant. Une série algérienne récente (47 enfants de 2 à 6 ans, 2020–2022) a retrouvé 87 % de non-vaccinés et 83,8 % d'enfants infectés avant l'âge d'un an, signalant en outre un raccourcissement de la latence par rapport aux descriptions classiques – observation rapportée de façon indépendante dans d'autres séries récentes, avec des cas diagnostiqués dès l'âge de 1 à 3 ans.

Clinique et examens complémentaires : classification de Jabbour : stade I – troubles du comportement et déclin cognitif ; stade II – myoclonies massives périodiques, convulsions, ataxie ; stade III – rigidité, posture de décérébration, dysautonomie ; stade IV – état végétatif, mutisme akinétique, décès. Diagnostic : EEG montrant des complexes périodiques de Radermecker synchrones des myoclonies, titres élevés d'IgG anti-rougeole dans le LCR avec index d'anticorps augmenté (synthèse intrathécale), bandes oligoclonales et, tardivement, atrophie corticale et hypersignal de la substance blanche en IRM. Le piège classique est le stade I : le fléchissement scolaire et les troubles du comportement sont fréquemment attribués à un trouble psychiatrique ou au contexte familial, et le diagnostic n'est posé qu'à l'apparition des myoclonies. L'isoprinosine, l'interféron alfa intraventriculaire et la ribavirine sont palliatifs ; l'évolution est invariablement fatale, avec une survie médiane de 1 à 3 ans.

Pertinence pour la Roumanie : du fait de la latence, la PESS est l'« écho tardif » des épidémies : les cas diagnostiqués aujourd'hui correspondent aux vagues d'il y a 10 à 12 ans, et les enfants infectés lors de l'épidémie de 2023–2025 – en particulier les nourrissons, trop jeunes pour être vaccinés et protégés uniquement par l'immunité de groupe – constituent la population à risque pour la décennie à venir.

En appliquant les estimations prudentes de la littérature aux quelque 28 000 cas pédiatriques des trois dernières années, on peut s'attendre à plusieurs dizaines de cas de PESS dans les années à venir. C'est l'argument le plus fort contre l'étiquette de « maladie banale de l'enfance » et, en même temps, la raison pour laquelle la protection du nourrisson est une responsabilité collective, et non individuelle.

Situation épidémiologique en Roumanie :

Entre le 1er janvier 2023 et le 31 décembre 2025, l'Institut national de santé publique (INSP) a confirmé 35 736 cas de rougeole et 30 décès. La répartition par âge montre le profil d'une épidémie dans une population largement réceptive : 27 720 cas (77,6 %) chez des enfants de moins de 15 ans et 3 188 (8,9 %) chez des adolescents de 15 à 19 ans. Le pic a été atteint en 2024 ; en 2025, le nombre est retombé à environ 4 198 cas, mais la transmission s'est poursuivie en 2026, ce qui montre que le déclin reflète l'épuisement partiel des cohortes réceptives, et non l'interruption de la circulation virale.

La comparaison européenne explique pourquoi la Roumanie constitue le cas d'école de la région. Sur la période du 1er février 2024 au 31 janvier 2025, l'ECDC a enregistré 32 265 cas dans l'UE, dont 27 568 en Roumanie – plus des trois quarts du total ; le deuxième pays, l'Italie, a déclaré 1 097 cas. Même après la baisse de 2025, la Roumanie a continué de représenter plus de la moitié des cas de l'UE. Conséquence formelle : le pays figure parmi les États de la Région européenne de l'OMS où la rougeole est considérée comme endémique – le virus y circule sans interruption, et pas seulement par le biais d'importations –, ce qui signifie la perte du statut d'élimination et des obligations supplémentaires de surveillance, y compris le génotypage pour documenter les chaînes de transmission.

La répartition territoriale est extrêmement inégale et se superpose à la carte de la couverture vaccinale : les foyers majeurs se sont concentrés dans les départements (județe) dont la couverture est inférieure à 50 %, dans des communautés ayant un accès difficile au médecin de famille, une population non inscrite sur les listes ou une forte mobilité. Pour la discussion de stage, il convient de retenir que, dans une population où le R0 est de 12 à 18, une couverture de 50 % ne procure pas « la moitié de la protection », mais pratiquement aucune barrière à la transmission : chaque cas, importé ou autochtone, trouve rapidement une chaîne de transmission. La mortalité déclarée (30 décès) est presque certainement une sous-estimation du fardeau réel, car elle n'inclut ni les décès indirects dus aux infections survenues pendant la période d'immunosuppression post-rougeoleuse, ni les futurs cas de PESS.

Situation dans l'UE/EEE et au niveau mondial :

UE/EEE : entre le 1er décembre 2024 et le 30 novembre 2025, les 30 États ont déclaré 8 826 cas, dont 72,0 % confirmés par le laboratoire. Parmi les cas d'âge connu, 40,0 % sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans et 33,7 % chez des personnes de 15 ans et plus – un argument concret contre l'étiquette de « maladie exclusivement pédiatrique ». Parmi les cas de statut vaccinal connu, 79,9 % n'étaient pas vaccinés, 10,3 % avaient reçu une seule dose, 7,9 % deux doses ou plus et 1,7 % un nombre inconnu de doses ; la faible proportion de cas chez des sujets ayant un schéma complet correspond à l'échec vaccinal secondaire attendu et ne contredit pas l'efficacité du vaccin.

Huit à dix décès par an ont été déclarés (France, Roumanie, Pays-Bas), avec une létalité de 0,10–0,13 %. Au cours des mois d'hiver 2025–2026, les déclarations sont descendues sous 150 cas par mois dans l'UE/EEE (novembre 2025 : 83 cas, la plupart en Pologne, en Allemagne, en Italie et en Espagne ; février 2026 : 139 cas dans 11 États, 15 États sans aucun cas), avec des foyers actifs signalés en Bulgarie, en Lettonie, en France et en Espagne. La saisonnalité est marquée – minimum à la fin de l'été, augmentation en janvier–mars –, de sorte que les baisses hivernales ne doivent pas être interprétées comme la fin de l'épidémie.

Au niveau mondial : l'OMS estime pour 2024 environ 11 millions de cas et 95 000 décès, pour la plupart chez des enfants de moins de 5 ans non vaccinés ou incomplètement vaccinés. La couverture mondiale a été de 84 % pour la première dose et de 76 % pour la deuxième, ce qui laisse environ 30 millions d'enfants insuffisamment protégés. La mortalité a diminué de 88 % entre 2000 et 2024 (environ 58 millions de décès évités), mais l'incidence augmente : 59 pays ont déclaré des épidémies importantes ou perturbatrices, près de trois fois plus qu'en 2021, dont un quart dans des États antérieurement déclarés indemnes, notamment le Canada et les États-Unis. La Région européenne a déclaré en 2024 le nombre de cas le plus élevé des 25 dernières années, soit environ 20 % du total mondial ; en 2025, les cas ont diminué d'environ 75 % en Europe et en Asie centrale, mais plus de 200 000 personnes sont tombées malades dans la région au cours des trois dernières années. Le paradoxe « plus de cas, moins de décès » s'explique par le déplacement des foyers des pays à faible revenu, où la létalité est maximale, vers des pays à revenu intermédiaire et élevé.

Couverture vaccinale en Roumanie :

Les données de l'INSP montrent une érosion progressive : en 2024, la couverture pour la première dose de ROR a été déclarée autour de 80 % au niveau national, et celle de la deuxième dose autour de 60 %. L'analyse par département révèle toutefois la dispersion réelle : un seul département dépassait 70 % (Bihor, 73,8 %), 14 départements se situaient entre 50,6 % et 67,4 %, 24 départements entre 31,3 % et 49,7 % et trois départements sous 30 %, le minimum étant observé en Argeș (23,7 %). Les ONG travaillant sur le terrain rapportent, dans les cohortes qu'elles ont évaluées, des taux d'acceptation de 47,4 % pour la première dose et allant jusqu'à 20 % pour la deuxième dans certaines communautés. La deuxième dose, prévue à 5 ans, est le maillon le plus fragile, car elle intervient après la fin des contacts fréquents avec le médecin de famille de la première année de vie.

3.3.3. Vaccins contre la rougeole (tableau 3)

Tous les vaccins actuels contre la rougeole sont des vaccins vivants atténués, dérivés de la souche sauvage Edmonston isolée en 1954. Ils s'administrent par voie sous-cutanée, sont lyophilisés, reconstitués extemporanément et nettement thermosensibles et photosensibles (chaîne du froid obligatoire, utilisation rapide après reconstitution). Le vaccin monovalent n'est pratiquement plus utilisé en Europe ; on utilise les associations ROR (rougeole–oreillons–rubéole) et RORV (tétravalent, avec une valence varicelle).

Tableau 3. Vaccination contre la rougeole

Souche atténuée	Produits usuels	Observations
Enders–Edmonston (Moraten)	M-M-RVaxPro, ProQuad	La plus utilisée dans le monde ; dérivée de la souche Edmonston isolée en 1954
Schwarz	Priorix, Priorix-Tetra	Standard européen ; immunogénicité et réactogénicité similaires
Edmonston–Zagreb	monovalent, programmes de l'OMS	Immunogène également à 6–9 mois ; utilisée dans les campagnes de masse en zone d'endémie
AIK-C, CAM-70, Leningrad-16	programmes nationaux hors Europe	Non disponibles dans l'UE ; utiles pour l'anamnèse vaccinale des patients originaires d'autres régions

Calendrier en Roumanie : dose 1 à 12 mois, dose 2 à 5 ans, gratuitement, par le médecin de famille.

Dose « zéro » : en contexte épidémique ou avant un voyage en zone d'endémie, elle peut être administrée entre 6 et 11 mois ; elle n'est pas comptabilisée dans le schéma – l'enfant reçoit ensuite les deux doses standard, car les anticorps maternels résiduels atténuent la réponse immunitaire.

Efficacité : ~93 % après une dose, 97–99 % après deux doses, avec une protection en règle générale à vie. Intervalle minimal entre les doses : 4 semaines. Chez les personnes nées avant 1957–1960, une immunité naturelle est présumée.

Contre-indications : immunodépression sévère (y compris un taux de CD4 bas), grossesse – la conception doit être évitée pendant le mois qui suit la vaccination –, antécédent d'anaphylaxie au vaccin ou à l'un de ses composants. Il peut être administré en même temps que des vaccins inactivés, en des sites différents ; vis-à-vis des autres vaccins vivants injectables, il doit être administré simultanément ou à au moins 4 semaines d'intervalle. L'administration d'immunoglobulines ou de produits sanguins impose de différer la vaccination, selon la préparation et la dose.

Prophylaxie post-exposition : vaccin dans les 72 premières heures chez les sujets réceptifs éligibles ; immunoglobulines polyvalentes dans les 6 premiers jours chez les nourrissons de moins de 12 mois, les femmes enceintes réceptives et les immunodéprimés.

Tolérance : fièvre et éruption transitoire chez 5–15 % des vaccinés, 7 à 12 jours après la vaccination ; adénopathies, arthralgies transitoires (surtout chez les adolescentes, du fait de la valence rubéole) ; thrombopénie immunologique spontanément résolutive, rare. Les convulsions fébriles sont légèrement plus fréquentes après la première dose de RORV qu'après l'administration séparée du ROR et du vaccin varicelle, raison pour laquelle certaines recommandations privilégient le ROR pour la première dose. L'association avec l'autisme a été infirmée à plusieurs reprises, de la façon la plus solide par la cohorte danoise de Hviid (2019, Annals of Internal Medicine), portant sur 657 461 enfants.

3.3.4. Varicelle

La varicelle est une maladie infectieuse très contagieuse, pouvant survenir à tout âge. La transmission est interhumaine, respiratoire, par l'intermédiaire des sécrétions rhinopharyngées, mais aussi par le contenu des lésions cutanées vésiculeuses non encore croûtées.

Tableau clinique : éruption polymorphe (macule – papule – vésicule – pseudopustule – croûte), intensément prurigineuse, à distribution centripète (abondante sur le visage, le cou et le tronc, pauvre sur les membres) ; signes généraux – fièvre, frissons, odynophagie, altération de l'état général, micropolyadénopathies.

Le diagnostic positif repose sur des arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques, étant entendu que, dans la majorité des cas, le diagnostic clinique suffit. Les tests sérologiques les plus utilisés sont de type ELISA, qui permettent de distinguer les anticorps IgM anti-VZV des anticorps IgG anti-VZV.

Les complications (tableau 4) de la varicelle sont : la pneumonie varicelleuse primitive (plus fréquente chez l'adulte, la femme enceinte, l'immunodéprimé et le nouveau-né), le croup varicelleux, les complications neurologiques (encéphalites, méningites, etc.), le syndrome de Reye (chez l'enfant atteint de varicelle recevant de l'aspirine), la surinfection bactérienne des lésions cutanées et, dans de rares cas, l'atteinte d'autres viscères – hépatite, pancréatite, appendicite, etc.

Environ 1 cas sur 50 se complique ; les groupes à risque élevé sont les nourrissons, les adultes, les femmes enceintes, les nouveau-nés et les immunodéprimés. Une étude prospective suisse de surveillance pédiatrique (2021–2023) a retrouvé, chez 224 enfants hospitalisés pour varicelle : des complications cutanées dans 54 % des cas (dont 52 infections à S. pyogenes), des complications musculo-squelettiques dans 13 %, neurologiques dans 12 %, deux AVC ischémiques, 14 % d'admissions en soins intensifs, 18 % d'interventions chirurgicales et 1 % de décès – pour un taux d'hospitalisation de 12,6 pour 10 000 cas. La majorité des enfants hospitalisés étaient auparavant en bonne santé, ce qui contredit l'idée que les formes graves ne surviennent que chez les sujets porteurs de comorbidités.

Tableau 4. Complications de la varicelle

Complication	Fréquence	Observations cliniques essentielles
Surinfection cutanée bactérienne	la plus fréquente	S. aureus et streptocoque du groupe A ; principale cause d'hospitalisation
Infection invasive à streptocoque du groupe A	rare, grave	Fasciite nécrosante, choc toxique ; la varicelle est un facteur de risque majeur
Ataxie cérébelleuse aiguë	~1/4.000	Complication neurologique la plus fréquente ; pronostic généralement bon
Encéphalite	~1/50.000	Plus fréquente et plus sévère chez l'adulte ; convulsions, coma

Pneumopathie varicelleuse	rare chez l'enfant	Complication la plus fréquente chez l'adulte ; risque accru chez les fumeurs et les femmes enceintes
AVC ischémique / vasculopathie à VZV	rare	Peut survenir des semaines à des mois après l'épisode, y compris chez l'enfant en bonne santé
Thrombopénie, hépatite, arthrite	rares	Habituellement spontanément résolutives
Syndrome de Reye	historique	Lié à l'administration d'aspirine – contre-indiquée dans la varicelle
Décès	1–3/100 000 cas	Risque nettement plus élevé chez l'adulte, la femme enceinte, le nouveau-né et l'immunodéprimé

Le traitement étiologique antiviral par aciclovir est indiqué chez tous les adultes qui développent une varicelle, quel que soit leur statut immunitaire, car le risque de formes sévères et de décès par varicelle chez l'adulte est 25 fois plus élevé que chez l'enfant. Les patients immunodéprimés qui développent une varicelle ont une indication formelle de traitement. Les enfants immunocompétents présentant des formes légères de varicelle peuvent être traités uniquement de façon symptomatique.

Varicelle et grossesse : l'infection maternelle au cours des 20 premières semaines peut entraîner un syndrome de varicelle congénitale (hypoplasie d'un membre, cicatrices cutanées à disposition métamérique, choriorétinite, microcéphalie, atrophie corticale), avec un risque global inférieur à 2 %. La situation la plus grave est la varicelle néonatale : si l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement, le nouveau-né reçoit le virus sans anticorps maternels protecteurs, et la létalité, en l'absence de prophylaxie, a été historiquement rapportée jusqu'à ~30 %. La conduite à tenir comprend les immunoglobulines spécifiques et l'aciclovir. La pneumopathie varicelleuse de la femme enceinte constitue, elle aussi, une urgence médicale. En pratique : chez toute femme enceinte ayant des antécédents de varicelle négatifs ou incertains, il convient de documenter le statut sérologique, et la vaccination se fait avant la grossesse.

Le fardeau « invisible » : l'argument coût-efficacité de la vaccination universelle ne repose pas seulement sur les formes graves, mais aussi sur le fardeau indirect : 7 à 10 jours d'isolement pour chaque enfant malade, absentéisme parental, éviction de la collectivité des sujets contacts réceptifs, risque pour les jeunes frères et sœurs et pour les proches immunodéprimés de la famille. Dans les analyses économiques européennes, les coûts indirects représentent

généralement la majorité du coût total de la maladie – raison pour laquelle certains pays ont adopté la vaccination universelle contre la varicelle (UVV) même en l'absence de mortalité significative.

Situation épidémiologique en Roumanie :

La varicelle est, en volume, la maladie éruptive la plus fréquemment déclarée en Roumanie. Les données du CNSCBT/INSP font état de 29 503 cas en 2022 (incidence nationale de 154,25 pour 100 000 habitants, en hausse par rapport aux années de pandémie, mais inférieure au niveau de 2019) et de 31 642 cas en 2023. Les taux d'incidence spécifiques par tranche d'âge pour 2023 montrent le schéma classique d'une maladie non contrôlée par la vaccination : plus de 1 116 cas pour 100 000 dans la tranche 5–9 ans et environ 998 pour 100 000 dans la tranche 1–4 ans. Aucun décès n'a été déclaré ces dernières années, ce qui ne signifie pas l'absence de fardeau – les décès par varicelle sont rares, mais les hospitalisations et les complications sont fréquentes et insuffisamment comptabilisées.

Interprétation des chiffres : contrairement à la rougeole, la varicelle est massivement sous-déclarée : le diagnostic est clinique, la majorité des cas ne consultent pas de médecin et la déclaration est numérique, non nominative. Les estimations séro-épidémiologiques suggèrent que, dans une population sans vaccination de routine, pratiquement toute la cohorte de naissance contracte la maladie avant l'âge adulte – ce qui correspond à un nombre réel de l'ordre de 150 000 à 200 000 cas par an en Roumanie, contre les ~30 000 déclarés. Les pédiatres roumains soulignent qu'au cours des 15 dernières années, des centaines de milliers d'enfants ont contracté inutilement la maladie, alors qu'un vaccin efficace existe. En 2026, des hausses du nombre de cas ont également été signalées chez l'adulte, avec une extension de la saison au-delà des mois froids et des hospitalisations pour des formes sévères – le schéma attendu dans une population où une proportion croissante de personnes atteint l'âge adulte sans avoir fait la maladie et sans être vaccinée.

Situation en Europe :

L'incidence annuelle déclarée varie énormément d'un pays à l'autre, davantage en raison des systèmes de surveillance que de l'épidémiologie réelle : 300–1 291 pour 100 000 en Europe de l'Ouest (France, Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni), 164–1 240 en Europe du Sud (Italie, Espagne, Portugal) et jusqu'à environ 350 pour 100 000 en Europe de l'Est (Pologne, Roumanie). Les politiques

vaccinales sont tout aussi hétérogènes : environ 16 pays européens ont adopté la vaccination universelle des enfants (UVV) – intégralement au niveau national dans des États comme l'Allemagne, la Grèce, Chypre, la Lettonie ou la Lituanie, et au niveau régional en Italie et en Espagne –, tandis que quelque 17 pays recommandent uniquement la vaccination des adolescents réceptifs et des groupes à risque. La Roumanie appartient à la seconde catégorie, sans vaccination de routine.

Données issues des programmes universels : une revue systématique publiée en 2025 (41 études provenant de 5 des 16 pays européens pratiquant l'UVV) a mis en évidence, après l'introduction des programmes, une réduction significative de l'incidence de la varicelle (IRR 0,46 ; IC 95 % 0,39–0,54) et des hospitalisations (IRR 0,60 ; IC 95 % 0,53–0,69). Les auteurs soulignent deux points utiles pour la discussion en stage : aucune augmentation concluante n'a été identifiée à ce jour, ni de l'incidence dans les tranches d'âge plus élevées, ni du fardeau du zona – argument qui a retardé la décision dans de nombreux pays –, et le facteur le plus fortement associé à l'acceptation du vaccin est la recommandation explicite du médecin. L'hétérogénéité des études reste importante, et les différences de surveillance entre pays limitent les comparaisons directes.

3.3.5. Vaccins contre le VZV (tableau 5)

Les vaccins varicelleux sont des vaccins vivants atténués, tous dérivés de la souche Oka, isolée au Japon en 1974 chez un enfant atteint de varicelle. Ils s'administrent par voie sous-cutanée, sont thermosensibles et se reconstituent extemporanément. Pour le zona, il existe par ailleurs un vaccin recombinant non réplicatif, dont le mécanisme et l'indication sont totalement différents.

Tableau 5. Vaccination contre le VZV

Souche / type	Produits	Observations
Oka/Merck (vivant atténué)	Varivax (monovalent), ProQuad (RORV)	Souche Oka isolée au Japon (1974), atténuée par passages successifs
Oka/RIT (vivant atténué)	Varilrix (monovalent), Priorix-Tetra (RORV)	Standard européen ; même souche parentale, procédé de production différent
gE recombinante + AS01B (non réplicatif)	Shingrix (RZV) – uniquement contre le zona	Ne prévient pas la varicelle ; cible la réactivation chez l'adulte
Oka/Merck à forte dose (vivant)	Zostavax (ZVL) – uniquement contre le zona	Retiré/remplacé progressivement par le RZV en raison de la baisse de son efficacité

Schéma en Roumanie : deux doses, la première à partir de 12 mois, la seconde en général à 4–6 ans (intervalle minimal de 4 à 8 semaines chez les grands enfants, les adolescents et les adultes non vaccinés). Une seule dose laisse une proportion significative de sujets réceptifs.

Efficacité : ~80–85 % après une dose pour toute forme de maladie, mais 97–99 % pour les formes modérées et sévères ; ~92 % pour toute forme après deux doses. La varicelle « breakthrough » – chez les personnes vaccinées – est atypique : moins de 50 lésions, souvent maculopapuleuses, fièvre modérée, mais elle reste contagieuse et le diagnostic est donc facilement manqué.

En Roumanie : le vaccin varicelleux n'est pas inclus dans le Programme national de vaccination ; il est délivré sur prescription, à la charge du patient. Conséquence méthodologique directe : il n'existe pas de données nationales de couverture vaccinale pour la varicelle, contrairement au ROR. Tout chiffre avancé provient d'estimations de ventes ou d'études locales, et non d'un registre populationnel – une distinction qu'il convient de souligner auprès des étudiants.

Prophylaxie post-exposition : la vaccination dans les 72 heures (jusqu'à 5 jours) suivant le contact prévient ou atténue la maladie chez les personnes réceptives éligibles. Immunoglobulines spécifiques anti-VZV (ou, à défaut, immunoglobulines polyvalentes) chez les nouveau-nés exposés, les femmes enceintes réceptives et les immunodéprimés, idéalement dans les 96 premières heures.

Contre-indications : immunodépression sévère, grossesse (éviter une conception dans le mois suivant la vaccination), anaphylaxie à l'un des composants. Chez les patients infectés par le VIH, la vaccination peut être envisagée si les CD4 sont au-dessus des seuils recommandés.

Tolérance : réactions locales, fièvre, éruption varicelliforme localisée chez 3 à 5 % des vaccinés. La transmission de la souche vaccinale aux sujets contacts est exceptionnelle et ne survient pratiquement qu'à partir de vaccinés présentant une éruption. Le risque de convulsions fébriles est plus élevé après la première dose de RORV qu'après le ROR et le vaccin varicelleux administrés séparément – raison pour laquelle de nombreuses recommandations privilégient l'administration séparée pour la première dose. La souche vaccinale peut persister à l'état latent et se réactiver sous forme de zona, mais à des taux inférieurs à ceux observés après l'infection naturelle.

3.3.6. Zona

Après la varicelle, le VZV reste latent dans les ganglions sensitifs rachidiens et crâniens. La réactivation, favorisée par la baisse de l'immunité à médiation cellulaire (âge, immunosuppression, néoplasies, stress, corticothérapie), produit le zona : éruption vésiculeuse douloureuse, typiquement unilatérale, limitée à un ou deux dermatomes. L'incidence est d'environ 3 à 5 cas pour 1 000 personnes-années dans la population générale et augmente fortement après 50 ans ; le risque cumulé sur la vie entière est estimé à environ 30 % pour une personne ayant eu la varicelle. Les formes d'une importance clinique particulière sont le zona ophtalmique (branche V1, risque de kératite et de perte de la vision), le syndrome de Ramsay Hunt (ganglion géniculé : paralysie faciale, hypoacousie, vertiges) et le zona disséminé chez l'immunodéprimé.

Complications : la plus fréquente est la névralgie post-zostérienne – douleur persistant au-delà de 90 jours après l'éruption – , qui survient chez 5 à 30 % des patients, avec une fréquence et une sévérité qui augmentent nettement avec l'âge, et qui est souvent réfractaire au traitement. Les études de cohorte ont également documenté une augmentation transitoire du risque d'AVC et d'événements cardiovasculaires dans les mois suivant un épisode de zona, en particulier après un zona ophtalmique. Le traitement antiviral (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) instauré dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption réduit la durée de la maladie et, en partie, le risque de névralgie post-zostérienne.

Vaccination contre le zona : le premier vaccin, le ZVL (Zostavax), vivant atténué contenant une forte dose de souche Oka, a une efficacité qui décline rapidement : 51,3 % au cours des premières années, 39,6 % à 3,3–7,8 ans et 21,1 % à 4,7–11,6 ans après la vaccination. Il a été progressivement remplacé par le RZV (Shingrix), vaccin recombinant non réplicatif contenant la glycoprotéine E du VZV et l'adjuvant AS01B, administré en deux doses à 2 mois d'intervalle. Dans les études pivots ZOE-50 et ZOE-70, l'efficacité contre le zona a été de 97,2 % chez les adultes vaccinés à ≥ 50 ans et de 91,3 % chez ceux de ≥ 70 ans. L'analyse finale de l'étude de suivi à long terme ZOE-LTFU, publiée en 2025, montre une efficacité maintenue à 79,8 % 11 ans après la vaccination initiale, avec des réponses immunitaires humorales et cellulaires en plateau au-dessus du niveau prévaccinal et sans événements indésirables graves imputables au vaccin. Étant non réplicatif, le RZV peut également être administré aux immunodéprimés, chez qui le ZVL était contre-indiqué.

Situations qui requièrent une attention particulière : un zona chez l'enfant ou chez l'adulte jeune sans facteurs de risque évidents impose la recherche d'une immunodépression sous-jacente – en premier lieu une infection par le VIH, mais aussi des hémopathies ou des traitements immunosuppresseurs non déclarés. Il existe également des formes sans éruption (zoster sine herpete), avec une douleur radiculaire isolée, dans lesquelles le diagnostic repose sur la PCR de l'ADN du VZV dans le LCR ou le sang ; la PCR sur le liquide vésiculaire reste la méthode de référence lorsque l'éruption est atypique. Un épisode de zona ne contre-indique pas la vaccination ultérieure – au contraire, celle-ci est recommandée, généralement quelques mois après la résolution de l'épisode, pour prévenir les récidives.

En Europe, la vaccination contre le zona est recommandée dans 17 des 27 États de l'UE (63 %), mais intégralement remboursée dans seulement 7 d'entre eux ; l'âge à partir duquel elle est recommandée varie – ≥ 50 ans dans 4 pays, ≥ 60 ans dans 5 et ≥ 65 ans dans 7. La Roumanie ne dispose pas de programme national de vaccination contre le zona, et la disponibilité commerciale doit être vérifiée au cas par cas.

3.3.7. Scarlatine

La scarlatine est une infection bactérienne aiguë due au streptocoque β-hémolytique du groupe A. Elle touche le plus souvent les enfants d'âge scolaire et est rarement observée chez l'adulte.

La transmission se fait le plus souvent par voie aérienne, mais aussi par contact direct avec des objets contaminés.

Tableau clinique : le début est souvent brutal, avec une fièvre à 38–39 °C, des frissons, une altération de l'état général, une dysphagie et une langue saburrale, suivis à la phase d'état d'un exanthème (éruption micropapuleuse érythémateuse, rugueuse, respectant le visage, les paumes et les plantes, non prurigineuse ; au niveau des plis de flexion on observe le signe de Grozovici-Pastia – lignes horizontales ecchymotiques) et d'un énanthème (pharynx « rouge feu », amygdales hyperhémiées et hypertrophiées, avec ou sans dépôts pultacés, modifications linguales cycliques).

Diagnostic biologique : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, avec ou sans éosinophilie, syndrome inflammatoire marqué ; la culture du prélèvement de gorge met en évidence le streptocoque β-hémolytique du groupe A.

Les complications de la maladie sont immédiates (éruption hémorragique, choc septique, néphrite toxique, myocardite toxique, etc.) et tardives (rhumatisme articulaire aigu – titre d'ASLO, glomérulonéphrite post-streptococcique, érythème noueux, purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein).

Les recommandations de l'AHA et de l'IDSA sont convergentes : la pénicilline reste le traitement de choix, aucune résistance de S. pyogenes aux pénicillines n'ayant été documentée. Les schémas standard sont : pénicilline V per os pendant 10 jours (250 mg 2 à 3 fois/jour chez l'enfant, 500 mg 2 fois/jour chez l'adolescent et l'adulte) ; amoxicilline 50 mg/kg/jour (maximum 1 g) en une prise, pendant 10 jours – option privilégiée chez l'enfant pour l'observance ; ou benzathine-pénicilline G IM en dose unique (600 000 UI au-dessous de 27 kg, 1 200 000 UI au-dessus de 27 kg), utile lorsque l'observance est incertaine. Chez les patients allergiques : céphalosporine orale à spectre étroit (si la réaction n'a pas été anaphylactique), clindamycine ou macrolides – ces derniers sous réserve d'une résistance variable selon les régions, raison pour laquelle les recommandations ne les proposent pas en premier choix. La durée de 10 jours est requise pour l'éradication, et non pour l'amélioration des symptômes, qui survient en 24 à 48 heures.

Les données : la méta-analyse des interventions antibiotiques dans les pharyngites suspectes d'être dues au SGA montre une réduction de 70 % du taux d'attaque du rhumatisme articulaire aigu, et jusqu'à 80 % pour la pénicilline intramusculaire, avec un cas de RAA évité pour 50 à 60 patients traités. Le taux « classique » de 3 % provient d'études d'épidémies dans des collectivités militaires (années 1950–1960) ; en situation endémique, le taux réel est nettement inférieur. C'est un bon exemple de la manière dont un chiffre obtenu en contexte épidémique finit par être cité comme une valeur universelle.

3.3.8. Rhumatisme articulaire aigu – traitement et prophylaxie secondaire

Le diagnostic repose sur les critères de Jones dans leur révision AHA de 2015, qui introduit des seuils différents pour les populations à haut risque et admet la cardite infraclinique détectée à l'échocardiographie. Le traitement de l'épisode aigu comprend : (1) l'éradication du SGA – une cure complète de pénicilline, même si le prélèvement de gorge est négatif au moment du diagnostic ; (2) un anti-inflammatoire – salicylés ou naproxène pour l'arthrite et la fièvre,

la corticothérapie étant réservée à la cardite sévère avec insuffisance cardiaque ; (3) le traitement de l'insuffisance cardiaque ; (4) pour la chorée de Sydenham, le repos et, si nécessaire, la carbamazépine ou l'acide valproïque. Les anti-inflammatoires améliorent les symptômes, mais il n'a pas été démontré qu'ils modifient l'évolution de la valvulopathie.

La prophylaxie secondaire est l'intervention qui a le plus d'impact : benzathine-pénicilline G 1 200 000 UI (600 000 UI au-dessous de 27 kg) IM toutes les 4 semaines – toutes les 3 semaines dans les zones de forte incidence ou chez les patients présentant des récidives. Alternatives orales : pénicilline V 250 mg × 2/jour ou, en cas d'allergie, un macrolide.

Après l'infection aiguë, il est recommandé de surveiller les patients par le dosage du titre d'ASLO, des marqueurs inflammatoires, un examen d'urine avec analyse du sédiment, un examen clinique général et un ECG.

3.3.9. Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique

Elle survient après une infection par des souches néphritogènes, 1 à 2 semaines après une pharyngite ou 3 à 6 semaines après une infection cutanée, avec un pic entre 3 et 10 ans et une prédominance masculine (~2:1). L'incidence annuelle rapportée dans les pays à ressources limitées est d'environ 9,5 à 28,5 cas pour 100 000 ; en Europe, elle est aujourd'hui sporadique. Le traitement est symptomatique : restriction hydrosodée, diurétiques de l'anse en cas de surcharge volémique, antihypertenseurs, traitement des complications de l'hypervolémie (œdème aigu du poumon, encéphalopathie hypertensive). L'antibiotique est administré pour l'éradication et la limitation de la transmission, et non pour modifier l'évolution de la néphrite. L'immunosuppression et les bolus de corticoïdes sont réservés aux formes rapidement progressives avec croissants à la biopsie ; la biopsie rénale n'est pas systématique, mais indiquée en cas d'incertitude diagnostique, d'évolution atypique ou de détérioration rapide de la fonction rénale. Le recours à l'épuration extrarénale est rarement nécessaire. Le pronostic à court terme chez l'enfant est excellent, mais l'hématurie microscopique peut persister 1 à 2 ans, et des études récentes signalent une protéinurie persistante et un risque de maladie rénale chronique chez une minorité de patients – d'où le suivi stratifié selon le risque recommandé dans le standard de prise en charge publié dans Nephrol Dial Transplant (2025). Contrairement au RAA, aucune

prophylaxie secondaire n'est mise en place – les récidives sont exceptionnelles.

3.3.10. Autres entités post-streptococciques

Arthrite réactionnelle post-streptococcique : latence plus courte que dans le RAA (moins de 10 jours), arthrite non migratrice, touchant souvent les membres inférieurs, répondant mal aux salicylés. La conduite à tenir est controversée ; de nombreux centres recommandent une prophylaxie antistreptococcique pendant 12 mois, avec évaluation échocardiographique – en cas de cardite, le patient est reclassé comme RAA et la prophylaxie est poursuivie conformément au tableau ci-dessus.

PANDAS / PANS : l'association entre l'infection streptococcique et l'apparition brutale de symptômes obsessionnels-compulsifs ou de tics n'est pas confirmée par des études prospectives solides et ne figure pas en tant qu'entité dans les principales recommandations de maladies infectieuses. L'antibiothérapie prolongée ou l'immunothérapie en dehors des essais cliniques ne sont pas recommandées ; la conduite raisonnable consiste à traiter de façon standard une infection streptococcique documentée et à faire évaluer les symptômes sur le plan psychiatrique.

3.3.11. Mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse est une maladie infectieuse transmissible, spontanément résolutive, due au virus d'Epstein-Barr, caractérisée par une fièvre, une angine, des adénopathies et la présence de lymphocytes atypiques dans le sang périphérique. Étiologie et épidémiologie : le virus d'Epstein-Barr (EBV, herpèsvirus humain 4) est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae, présentant un tropisme pour les lymphocytes B et l'épithélium oropharyngé. L'infection est ubiquitaire, plus de 90 % de la population adulte possédant des anticorps. La source d'infection est l'homme, malade ou porteur asymptomatique, qui excrète le virus de façon intermittente dans la salive pendant des mois ou des années après la primo-infection. La transmission se fait principalement par contact direct avec la salive (« maladie du baiser »), plus rarement par transfusion ou transplantation d'organe. L'incubation est longue, de 30 à 50 jours. Dans les pays à faible niveau socio-économique, la

primo-infection survient dans l'enfance et est habituellement asymptomatique ou paucisymptomatique ; la forme clinique classique de mononucléose s'observe surtout chez les adolescents et les adultes jeunes (15–25 ans).

Physiopathologie : après la réplication initiale dans l'épithélium oropharyngé, le virus infecte les lymphocytes B, qu'il immortalise et active de façon polyclonale, avec production d'anticorps hétérophiles. La réponse immunitaire cellulaire, dominée par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, est responsable des manifestations cliniques et de l'apparition des lymphocytes atypiques (cellules de Downey) dans le sang périphérique, qui sont en réalité des lymphocytes T activés et non des lymphocytes B infectés. Après la guérison, l'EBV persiste à l'état latent dans les lymphocytes B mémoires toute la vie, avec des réactivations possibles, habituellement asymptomatiques chez l'immunocompétent.

Tableau clinique : la maladie débute par une phase prodromique (3–5 jours) marquée par une fièvre, des céphalées, une asthénie physique, des myalgies, des sueurs, une inappétence et un malaise. La phase d'état dure en moyenne 2 à 3 semaines et se caractérise par une fièvre élevée (39–40 °C), une angine aiguë pouvant être pseudomembraneuse, folliculaire ou érythémateuse, une polyadénopathie, une splénomégalie, une hépatomégalie, un exanthème maculeux ou maculopapuleux (bras, tronc, notamment après administration d'ampicilline ou d'amoxicilline), des œdèmes palpébraux ou périorbitaires.

Le diagnostic positif repose sur des arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques. Le patient présente une hyperleucocytose importante avec lymphomonocytose, en l'absence de syndrome inflammatoire spécifique.

Tests sérologiques spécifiques pour le diagnostic : anticorps IgM anti-VCA de l'EBV (détectables au cours des premiers mois de la maladie), anticorps IgG anti-VCA de l'EBV (persistant toute la vie, utiles pour évaluer une exposition antérieure à la maladie). Le diagnostic biologique peut être complété par la recherche d'anticorps hétérophiles (réaction de Paul-Bunnell-Hăngănuțiu ou tests rapides de type MNI-test/Monospot), positive chez 85 à 90 % des adultes au cours des 2e et 3e semaines de la maladie, mais souvent négative chez l'enfant de moins de 4 ans. Les anticorps anti-EBNA apparaissent tardivement, 6 à 12 semaines après le début, de sorte que leur présence exclut pratiquement une primo-infection récente. La recherche de l'ADN viral par PCR est réservée aux formes sévères ou aux patients immunodéprimés. Une cytolyse hépatique

modérée (élévation des transaminases de 2 à 5 fois la normale) est présente chez la majorité des patients, même en l'absence d'hépatomégalie clinique.

Les complications de la mononucléose infectieuse sont : hématologiques (anémie hémolytique auto-immune), neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale de Bell, myélite aiguë, etc.), rupture splénique, obstruction des voies aériennes supérieures, surinfections bactériennes, etc.

Le traitement est symptomatique ; il n'existe PAS de traitement antiviral spécifique. On administre en général des antipyrétiques, des antalgiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

BIBLIOGRAPHIE :

1. *Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 1. București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.*
2. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Ed. a 10-a. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.*
3. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
4. *Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.*
5. *Crișan A, Musta V, Lăzureanu V, Nicolescu N, Nicoară E, Laza R, et al. Curs de boli infecțioase. Timișoara: Editura de Vest; 2015.*
6. *Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Rujeola: situația epidemiologică în România [Internet]. București: Institutul Național de Sănătate Publică; 2026*

CHAPITRE 4
SYNDROME ICTÉRIQUE. HÉPATITES VIRALES

Dr Alexandra Herlo, assistante universitaire

4.1. SYNDROME ICTERIQUE — DEFINITION ET RECONNAISSANCE CLINIQUE

L'ictère est la coloration jaune de la peau, des sclérotiques et des muqueuses, due à l'accumulation de bilirubine dans les tissus. Il devient visible lorsque la bilirubine totale dépasse 2–2,5 mg/dL, soit environ le double de la limite supérieure de la normale. Entre 1,5 et 2 mg/dL, la coloration n'est visible qu'au niveau des sclérotiques, à la lumière naturelle — c'est le subictère conjonctival, facile à manquer sous l'éclairage artificiel des salles d'hospitalisation.

L'ordre d'apparition des signes a une valeur pratique. Les urines foncent avant toute modification cutanée, de sorte que la question portant sur la couleur des urines date le début de l'hyperbilirubinémie plus précisément que le moment où le patient ou sa famille ont remarqué le jaunissement. Viennent ensuite les sclérotiques, riches en élastine, protéine ayant une forte affinité pour la bilirubine, puis la peau. La régression se fait dans l'ordre inverse, les sclérotiques se décolorant en dernier.

La bilirubine diffuse dans les liquides riches en albumine — ascite, transsudats, liquide céphalorachidien — mais est absente de la salive, des larmes et du suc pancréatique. Les zones œdématiées, les cicatrices et la peau d'un membre paralysé restent non colorées, car le dépôt dépend de la perfusion locale.

Toute peau jaune ne signifie pas ictère. Dans la caroténémie — consommation importante de carottes, de potiron, de compléments à base de bêta-carotène, hypothyroïdie — la coloration est orangée, prédomine aux paumes, aux plantes et au sillon nasogénien, et les sclérotiques restent blanches. La coloration induite par la mépacrine ou par l'exposition à l'acide picrique respecte elle aussi les sclérotiques. À l'inverse, chez le patient présentant une anémie sévère, l'ictère peut être masqué par la pâleur, et chez celui dont la peau est hyperpigmentée, il doit être recherché sur la muqueuse sublinguale et le palais dur.



Photo 1. Ictère cutané intense, de teinte vert-terreux, chez un patient âgé. La coloration intéresse uniformément la peau du tronc ; la comparaison avec la main de l'examinateur montre son intensité. On observe également quelques lésions punctiformes rougeâtres sur le flanc. Les sclérotiques se colorent avant la peau et restent le site le plus fiable pour rechercher l'ictère, examiné à la lumière naturelle.

4.2. METABOLISME DE LA BILIRUBINE

Chaque jour, 250 à 350 mg de bilirubine sont produits. Environ 80 à 85 % proviennent de l'hémoglobine des hématies sénescentes détruites par les macrophages du système réticulo-endothélial, et le reste de l'érythropoïèse médullaire inefficace et d'autres hémoprotéines — cytochromes, myoglobine, catalases. Le fer est recyclé, la globine est catabolisée et le noyau porphyrique est clivé par l'hème-oxygénase avec formation de biliverdine, ensuite réduite en bilirubine.

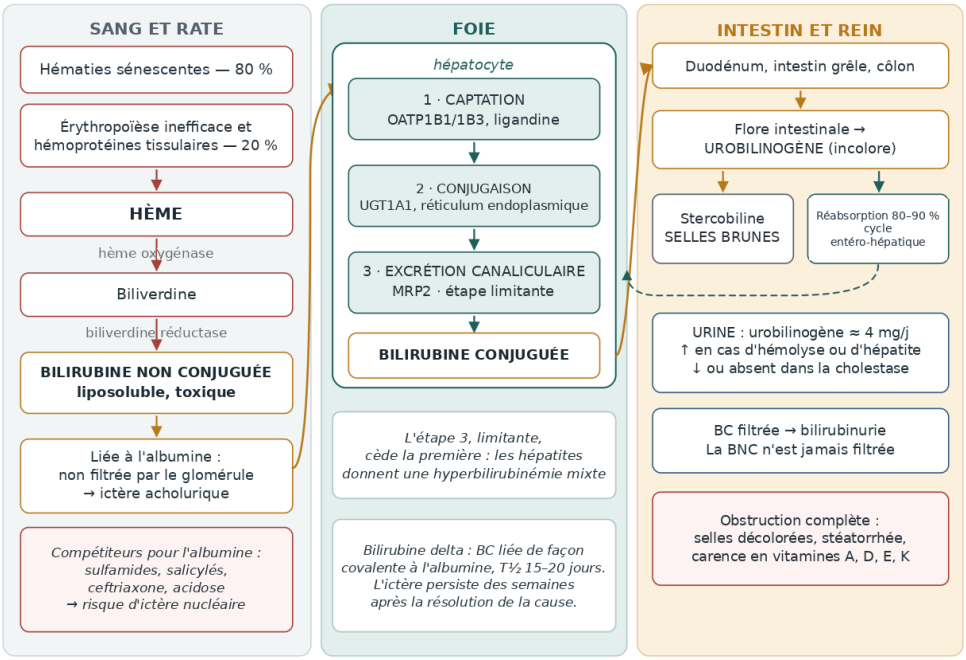


Figure 1. Métabolisme de la bilirubine : production, transport plasmatique, les trois étapes hépatiques, le cycle entéro-hépatique et l'élimination rénale.

La bilirubine non conjuguée est liposoluble et circule liée à l'albumine. Sous cette forme, elle n'est pas filtrée par le glomérule, ce qui explique l'absence de pigments biliaires dans les urines au cours des ictères hémolytiques. La liaison à l'albumine est affaiblie en cas d'acidose, d'hypoalbuminémie et en présence de certains médicaments qui entrent en compétition pour les mêmes sites : salicylés, sulfamides, ceftriaxone, acides gras libres. Chez le nouveau-né, la fraction libre traverse la barrière hémato-encéphalique et se fixe sur les neurones des noyaux gris centraux — raison pour laquelle la ceftriaxone est contre-indiquée au cours des quatre premières semaines de vie. Au pôle sinusoïdal de l'hépatocyte, la bilirubine est captée par les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3, sans l'albumine qui la transporte. Vient ensuite la conjugaison à l'acide glucuronique sous l'action de l'UDP-glucuronyltransférase (UGT1A1), qui produit le mono- et le diglucuronide, hydrosolubles. L'excrétion canaliculaire par la pompe MRP2 consomme de l'ATP et constitue l'étape limitante de l'ensemble du processus. La conséquence pratique est importante : toute souffrance hépatocytaire affecte en premier et le plus sévèrement l'excrétion, de sorte que

dans les hépatites prédomine l'élévation de la bilirubine conjuguée, même si la captation et la conjugaison sont également altérées.

Dans l'intestin, la flore bactérienne déconjugue et réduit la bilirubine en urobilinogène. Une partie est oxydée en stercobiline, qui donne aux selles leur couleur brune ; environ 80 % sont réabsorbés et réintègrent le cycle entéro-hépatique, et une petite fraction passe dans les urines, où elle ne dépasse normalement pas 4 mg/24 h.
La bilirubine delta est la fraction liée de façon covalente à l'albumine, dont la demi-vie est égale à celle de l'albumine (environ 20 jours). Elle n'est pas filtrée par le rein et explique pourquoi l'ictère persiste des semaines après la levée d'une obstruction biliaire ou après la guérison d'une hépatite, alors que la bilirubinurie a déjà disparu. Ce phénomène ne signifie pas la persistance de la maladie.

4.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERBILIRUBINEMIE

Le trouble peut survenir à n'importe laquelle des quatre étapes. La surproduction, la diminution de la captation et le déficit de conjugaison entraînent une hyperbilirubinémie non conjuguée ; le déficit d'excrétion canaliculaire et l'obstruction des voies biliaires entraînent une hyperbilirubinémie conjuguée. La convention de travail est simple : l'ictère est considéré comme non conjugué lorsque la bilirubine indirecte représente plus de 80 à 85 % du total, et comme conjugué lorsque la fraction directe dépasse 50 %.
Le niveau auquel se rompt la chaîne de la bilirubine est illustré sur la figure 3. En pratique, les mécanismes purs sont rares. La maladie hépatocellulaire interfère simultanément avec les trois étapes hépatiques, et dans la cirrhose, l'ictère hépatocellulaire peut s'associer à une hémolyse et à une cholestase intrahépatique. La classification reste néanmoins utile, car elle oriente les premières étapes des investigations.

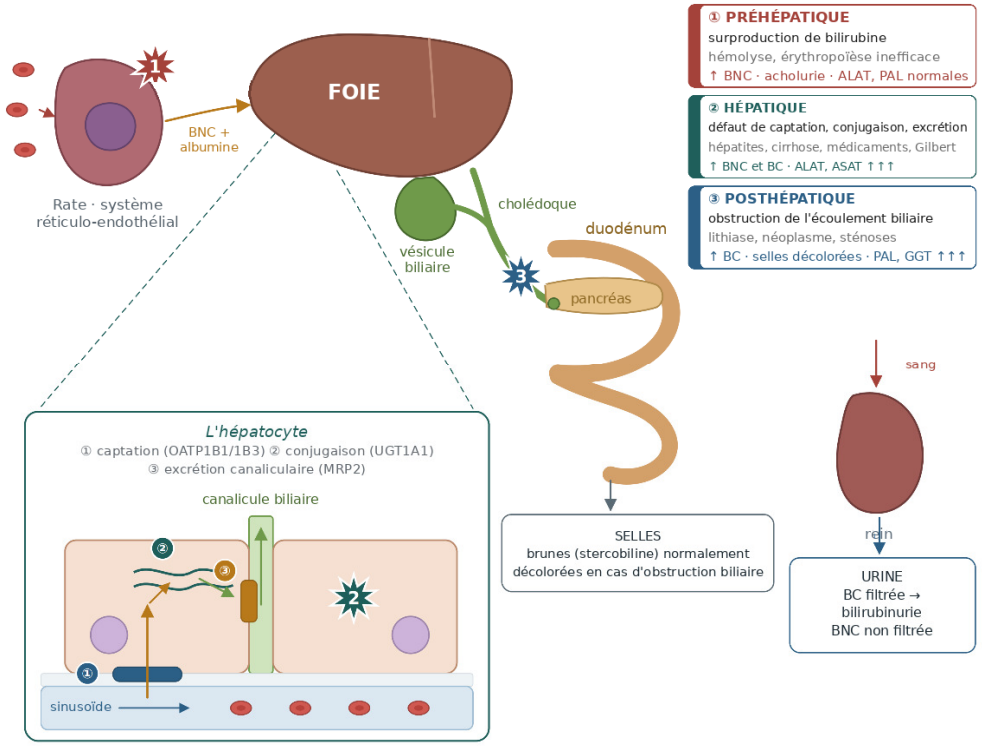


Figure 2. Les trois niveaux auxquels peut se rompre la chaîne de la bilirubine : 1 surproduction préhépatique, 2 défaut hépatocytaire, 3 obstruction biliaire. En détail, l'hépatocyte avec les trois étapes et les transporteurs correspondants.

Tableau 1. Profil biologique dans les trois types d'ictère

	Préhépatique (hémolytique)	**Hépatocellulaire**	**Posthépatique (cholestatique)**
Bilirubine	BNC ↑↑, BC normale	BNC ↑ et BC ↑ (mixte)	BC ↑↑, BNC normale
Pigments biliaires urinaires	Absents	présents	abondants
Urobilinogène urinaire	↑↑	variable	↓ ou absent
ALAT / ASAT	Normales	↑↑↑ (souvent > 10 × LSN)	normales ou ↑ modérée
PAL / GGT	Normales	normales ou ↑ discrète	↑↑
Selles	normales / hypercholiques	normales / hypocholiques	acholiques
Autres éléments	anémie, réticulocytose, LDH ↑, haptoglobine ↓	TP ↓, albumine ↓, signes d'insuffisance hépatique	prurit, cholestérol ↑, stéatorrhée

Le rapport R = (ALAT/LSN) ÷ (PAL/LSN) quantifie ce profil : des valeurs supérieures à 5 indiquent un profil hépatocellulaire, inférieures à 2 un profil cholestatique, et entre 2 et 5 un profil mixte.

4.3.1. Conséquences cliniques de l'hyperbilirubinémie

La bilirubine en tant que telle ne provoque pas de prurit. Le prurit de la cholestase est dû aux acides biliaires et à l'acide lysophosphatidique produit par l'activité de l'autotaxine, ce qui explique pourquoi son intensité n'est pas corrélée au taux de bilirubine et pourquoi il répond à la colestyramine, à la rifampicine ou à la naltrexone, et non aux mesures qui abaissent la bilirubine.
Chez le nouveau-né, la bilirubine non conjuguée au-delà de 20 mg/dL traverse la barrière hémato-encéphalique et provoque des lésions irréversibles des noyaux gris centraux — l'ictère nucléaire. Le risque augmente en cas de prématurité, d'hypoalbuminémie, d'acidose et d'hémolyse. La photothérapie en lumière bleue transforme la bilirubine en lumirubine, isomère hydrosoluble éliminé par voie biliaire sans conjugaison préalable.
La cholestase prolongée entraîne une malabsorption des vitamines liposolubles. Le déficit en vitamine K provoque un allongement du temps de prothrombine, et le test de correction a une valeur diagnostique immédiate : dans la cholestase, l'administration parentérale de 10 mg de vitamine K normalise le taux de prothrombine en 24 à 48 heures, alors que dans l'insuffisance hépatocellulaire elle ne le modifie pas, car le défaut porte sur la synthèse protéique et non sur l'absorption.

4.4. ÉVALUATION DU PATIENT ICTERIQUE

La plupart des erreurs diagnostiques devant un ictère proviennent d'un interrogatoire superficiel et d'une confiance excessive accordée à un seul résultat biologique. L'ordre correct reste l'interrogatoire, l'examen clinique, puis les investigations.
Interrogatoire
On recherche une exposition professionnelle au tétrachlorure de carbone, au trichloréthylène, au chlorure de vinyle ou aux déjections animales et aux eaux usées ; un contact avec des malades atteints d'hépatite ; la consommation d'alcool, de paracétamol, de compléments alimentaires et de tisanes, de champignons ; les

voyages récents en zone d'endémie ; les transfusions, les interventions chirurgicales et dentaires, les tatouages, les piercings, la manucure, l'usage de drogues par voie injectable ; les antécédents familiaux d'ictère, d'anémie, de splénectomie ou de lithiase.
Le mode d'installation oriente autant que les données biologiques. Les nausées et les vomissements qui précèdent l'ictère évoquent une hépatite aiguë ou une obstruction lithiasique ; la douleur à type de colique et les frissons font pencher la balance vers la seconde hypothèse. L'anorexie et la dégradation progressive de l'état général s'observent dans l'hépatopathie alcoolique, les hépatites chroniques et les néoplasies hépatiques.
Examen clinique
La teinte de l'ictère a une valeur d'orientation : flavinique (jaune pâle, avec pâleur) dans les ictères hémolytiques, rubinique (jaune rougeâtre) dans les hépatites aiguës virales, verdinique dans les cholestases prolongées, par oxydation de la bilirubine en biliverdine, et mélanique ou terreux dans l'insuffisance hépatique et les néoplasies.

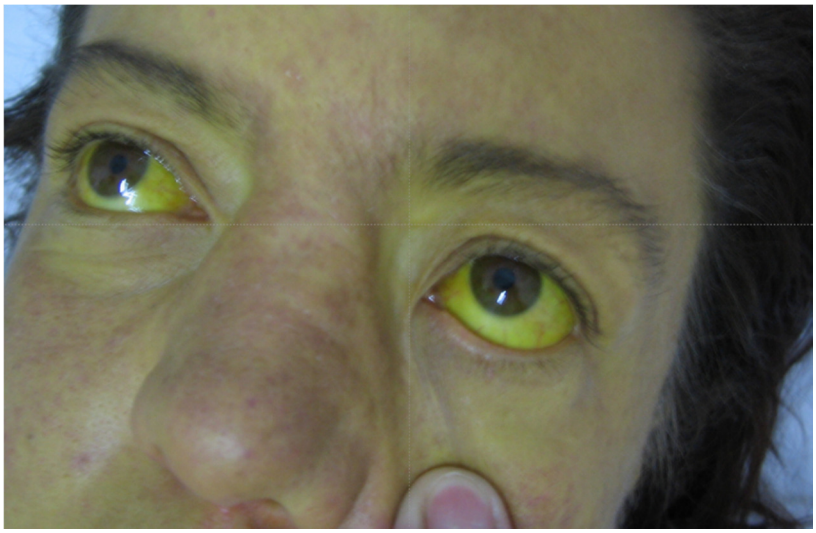


Photo 2. Ictère intense des sclérotiques et de la peau du visage, de teinte rubinique. C'est l'aspect habituel au cours des hépatites aiguës virales.



Photo 3. Ictère cutané de teinte verdinique chez la même patiente, au cours de la forme cholestatique d'hépatite aiguë. La couleur verdâtre est due à l'oxydation de la bilirubine en biliverdine et apparaît dans les cholestases prolongées.

La palpation du foie complète le tableau. Une hépatomégalie de consistance parenchymateuse, à bord mousse, à surface lisse et mobile avec la respiration s'observe dans l'hépatite aiguë virale ; une consistance augmentée avec un bord tranchant évoque une hépatite chronique ; un foie petit, dur, à surface irrégulière indique une cirrhose, et un foie dur, nodulaire et douloureux, des métastases. Une vésicule biliaire palpable et indolore chez un patient ictérique — signe de Courvoisier-Terrier — oriente vers une obstruction néoplasique et non lithiasique. On recherche systématiquement les angiomes stellaires, l'érythrose palmaire, la circulation veineuse collatérale abdominale, l'ascite, la gynécomastie, les ecchymoses, la splénomégalie et les adénopathies. Une turgescence jugulaire chez un patient présentant une hépatomégalie et une ascite oriente le diagnostic vers une insuffisance cardiaque droite ou une péricardite constrictive. Une encéphalopathie et une altération de la conscience, chez un patient dont l'ictère s'est installé rapidement, imposent une évaluation urgente à la recherche d'une insuffisance hépatique aiguë.

Investigations

Le premier bilan comprend la bilirubine totale et fractionnée, les ALAT, les ASAT, les phosphatases alcalines, les GGT, l'hémogramme avec réticulocytes, le taux de prothrombine/INR, l'albumine et la bandelette urinaire. L'échographie abdominale est l'examen d'imagerie de première intention et répond à la question décisive — les voies biliaires sont-elles dilatées ? La bili-IRM, l'écho-endoscopie et la tomodensitométrie complètent l'évaluation d'une obstruction, et la CPRE est réservée aux situations où un geste thérapeutique est envisagé. L'élastographie hépatique et les scores sériques de fibrose ont en grande partie remplacé la biopsie dans l'évaluation des hépatites chroniques.

4.5. HEPATITES AIGUËS VIRALES

Cinq virus à hépatotropisme primaire provoquent des hépatites aiguës chez l'homme : VHA, VHB, VHC, VHD et VHE. Tous peuvent évoluer vers des formes fulminantes, et le VHB, le VHC, le VHD et, chez l'immunodéprimé, le VHE peuvent passer à la chronicité. S'y ajoutent des virus facultativement hépatotropes — EBV, CMV, HSV, VZV, HHV-6, virus de la fièvre jaune, virus des fièvres hémorragiques — qui provoquent des hépatites dans le cadre d'une infection systémique.

Tableau 2. Caractéristiques comparatives des virus des hépatites A–E

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Génome	ARN, Picorna-viridae	ADN, Hepadna-viridae	ARN, Flaviviridae	ARN circulaire, virus défectif	ARN, Hepeviridae
Transmission	féco-orale	parentérale, sexuelle, verticale	parentérale	Comme le VHB (nécessite l'AgHBs)	féco-orale, zoonotique (G3, G4)
Incubation (jours)	15–45	60–150	15–90	30–45	15–60
Chronicité	non	5–10 % chez l'adulte, > 90 % chez le nouveau-né	50–85%	co-infection < 5 % ; surinfection > 80 %	uniquement chez l'immuno-déprimé (G3)
Formes fulminantes	< 0,5%	≈ 1%	exceptionnelles	jusqu'à 20 % en co-infection	20 % chez la femme enceinte au 3e trimestre (G1, G2)
Vaccin	oui	Oui	non	indirectement, par la vaccination anti-VHB	oui (Hecolin, uniquement en Chine et au Pakistan)

Tableau clinique commun. La forme ictérique typique évolue en trois phases. La phase pré-ictérique, de 3 à 7 jours, est non spécifique : asthénie, anorexie, nausées, gêne de l'hypocondre droit, parfois syndrome pseudo-grippal, arthralgies ou éruptions urticariennes (plus fréquentes dans l'hépatite B, par complexes immuns). La phase ictérique s'annonce par des urines foncées, puis par un ictère qui s'accentue pendant 1 à 2 semaines ; paradoxalement, l'état général s'améliore avec l'apparition de l'ictère dans l'hépatite A. La phase de convalescence dure des semaines, avec une asthénie persistante. Les formes anictériques et asymptomatiques sont beaucoup plus fréquentes que les formes patentes, surtout chez l'enfant et dans l'infection par le VHC. Signes d'alarme imposant l'hospitalisation dans une unité disposant d'un accès à la transplantation hépatique : taux de prothrombine inférieur à 50 % ou INR supérieur à 1,5, somnolence ou inversion du rythme veille-sommeil, diminution rapide de la taille du foie, baisse des transaminases parallèlement à l'aggravation de l'ictère (dissociation enzymo-bilirubinique), hypoglycémie, vomissements incoercibles.

4.5.1. Hépatite virale A

Le VHA est un virus à ARN non enveloppé de la famille des Picornaviridae, genre Hepatovirus. L'absence d'enveloppe lui confère une résistance à l'acidité gastrique, au chlore de l'eau potable aux concentrations habituelles, à la congélation et à une température de 60 °C pendant une heure ; il est inactivé par l'ébullition, l'autoclavage et la chloration à forte concentration.

La transmission est féco-orale, directement interhumaine ou par l'eau et les aliments contaminés — en particulier les mollusques et fruits de mer consommés crus, les légumes et fruits lavés avec de l'eau contaminée. L'excrétion fécale est intense quelques jours avant le début clinique et se poursuit jusqu'à trois mois après l'apparition de l'ictère, ce qui explique une contagiosité maximale pendant la phase pré-ictérique, alors que le diagnostic n'est pas encore posé. Les collectivités d'enfants, les institutions pour personnes en situation de handicap et les zones à l'assainissement déficient concentrent les cas.

Le virus n'a pas d'effet cytopathogène direct ; les lésions hépatocytaires sont à médiation immunitaire, par les lymphocytes T cytotoxiques qui reconnaissent les antigènes viraux exprimés à la surface de l'hépatocyte. L'infection ne passe jamais à la chronicité. La sévérité augmente avec l'âge : chez l'enfant de moins de 6 ans, plus

de 70 % des infections sont anictériques, alors que chez l'adulte de plus de 50 ans, le risque de forme fulminante est significatif.

Tableau clinique. L'incubation dure en moyenne 21 jours, avec des extrêmes de 10 à 45 jours. La phase pré-ictérique s'étend sur 7–14 jours et revêt le plus souvent une forme pseudo-grippale — fièvre modérée, céphalées, myalgies, asthénie —, mode de début plus caractéristique de l'hépatite A que des autres hépatites virales. S'y ajoutent une anorexie presque constante et parfois élective, avec dégoût du tabac, des nausées, des vomissements postprandiaux, un météorisme et une douleur intermittente de l'épigastre ou de l'hypocondre droit, majorée par l'orthostatisme. Chez l'enfant, le début peut simuler une urgence chirurgicale abdominale, et opérer un malade au début d'une hépatite aiguë en aggrave l'évolution. L'ictère apparaît après que les urines se sont foncées, 3–7 jours auparavant, et que les selles se sont décolorées. La phase d'état dure 14–21 jours, avec un ictère proprement dit de 7–10 jours, discret ou absent chez l'enfant et plus intense chez le sujet âgé. Dès son installation, la fièvre cède et les symptômes digestifs s'atténuent : c'est le « virage » clinique. La persistance ou l'aggravation des nausées et des vomissements après l'apparition de l'ictère doit être interprétée comme un signe de gravité. L'examen clinique est pauvre. L'hépatomégalie, présente chez la majorité des malades, est modérée, de 2–3 cm sous le rebord costal, plus nette sur le lobe gauche, de consistance molle, à bord inférieur mousse et sensible à la palpation ; elle régresse lentement au cours de la convalescence. Une réduction rapide de la hauteur de la matité hépatique d'un jour à l'autre annonce une nécrose massive. Une splénomégalie molle est retrouvée dans environ un tiers des cas, surtout chez l'enfant, parfois associée à des polyadénopathies.

Les formes anictériques dépassent nettement les formes patentes : un cas ictérique pour 20–30 cas anictériques chez l'enfant et un pour 10 chez l'adulte. Les formes cholestatiques surviennent chez 4–10 % des adultes, avec un ictère verdinique, un prurit gênant et une durée supérieure à 30 jours, sans risque de passage à la chronicité. Les formes prolongées entretiennent l'asthénie et la cytolyse pendant des semaines ou des mois. Les rechutes surviennent chez 1–2 % des malades, peuvent être uniques ou répétées et sont de bon pronostic. La convalescence s'étend sur 1–3 mois, avec une asthénie qui persiste souvent après la normalisation des transaminases ; pendant cette période, l'effort physique, le stress et les interventions chirurgicales peuvent précipiter une rechute.

Diagnostic. Les IgM anti-VHA confirment l'infection aiguë et persistent 3–6 mois. Les IgG anti-VHA apparaissent pendant la convalescence et persistent toute la vie, témoignant d'une immunité. La détection de l'ARN du VHA dans le sérum ou les selles n'est pas pratiquée en routine. Sur le plan biologique, on constate une cytolyse marquée, avec des ALAT fréquemment supérieures à 1000 U/L et un rapport ALAT > ASAT.

Traitement. Il n'existe pas de traitement étiologique ; la conduite à tenir est commune à toutes les hépatites virales aiguës — A, B, C et E. On recommande le repos physique et psychique, avec interdiction de l'alcool pendant toute la durée de la maladie et pendant la convalescence. Le régime est adapté à la tolérance digestive, en repas petits et fréquents, composés d'aliments facilement digestibles, sans épices ni fritures ; l'hydratation se fait avec de l'eau, du thé, des compotes et des jus de fruits naturels. Les principes et la liste des aliments autorisés sont détaillés dans le sous-chapitre 5.6.

Le traitement symptomatique comprend des antiémétiques, des antispasmodiques et des cholérétiques. On évite les médicaments hépatotoxiques — en premier lieu le paracétamol à fortes doses — et les contraceptifs oraux pendant la poussée ; la vitamine C est à éviter, tandis que les vitamines du groupe B sont autorisées. La corticothérapie n'est pas indiquée. Les formes fulminantes sont transférées dans un centre ayant accès à la transplantation hépatique.

Prophylaxie de l'hépatite A

Les mesures non spécifiques — hygiène des mains, eau potable sûre, éviction des mollusques crus dans les zones d'endémie, isolement du cas pendant la première semaine suivant le début de l'ictère — restent essentielles dans le contrôle des foyers.

Les vaccins disponibles contiennent du virus entier inactivé par le formaldéhyde et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium :

- **Havrix** — 1440 unités ELISA pour l'adulte, 720 unités (Havrix Junior) pour les enfants de 1–15 ans ;
- **Avaxim** — 160 U pour l'adulte, 80 U en pédiatrie ;
- **Vaqta** — 50 U pour l'adulte, 25 U en pédiatrie ;
- **Twinrix** — vaccin combiné hépatite A + hépatite B (720 U VHA + 20 µg AgHBs pour l'adulte).

Schéma vaccinal : deux doses par voie intramusculaire dans le deltoïde, à 0 et 6–12 mois (Avaxim admet un intervalle de 6–36 mois). La séroconversion survient chez plus de 95 % des vaccinés 2–4 semaines après la première dose, et la protection après un schéma

complet est estimée à au moins 25 ans, sans rappels. Chez l'adulte, Twinrix est administré à 0, 1 et 6 mois, avec un schéma accéléré à 0, 7 et 21 jours plus un rappel à 12 mois, utile avant un départ urgent en zone d'endémie.
La vaccination est indiquée chez les voyageurs se rendant en zone d'endémie, les égoutiers et les travailleurs de la restauration, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les usagers de drogues, les patients atteints d'hépatopathie chronique et ceux présentant des troubles de la coagulation traités par des dérivés du plasma. En post-exposition, les sujets contacts réceptifs reçoivent le vaccin dans les 14 premiers jours ; les immunoglobulines polyvalentes (0,02 mL/kg IM) restent réservées aux nourrissons de moins de 12 mois, aux immunodéprimés, aux patients atteints d'hépatopathie chronique et à ceux ayant une contre-indication au vaccin.

4.5.2. Hépatite virale B

Le VHB est un virus à ADN partiellement bicaténaire de la famille des Hepadnaviridae. La particule infectieuse complète (particule de Dane) mesure 42 nm et comprend l'enveloppe portant l'AgHBs, la nucléocapside portant l'AgHBc, l'ADN polymérase à activité de transcriptase inverse et le génome circulaire. On décrit dix génotypes, A–J ; en Roumanie prédomine le génotype D, connu pour sa faible réponse à l'interféron.
L'élément qui explique l'incurabilité actuelle de l'infection est l'ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc), qui persiste dans le noyau de l'hépatocyte sous forme de minichromosome, n'est pas atteint par les analogues nucléos(t)idiques et constitue le réservoir à partir duquel l'infection peut se réactiver à tout moment sous immunosuppression. C'est pourquoi l'objectif thérapeutique réaliste reste la suppression de la réplication, et la guérison fonctionnelle — la perte de l'AgHBs — n'est que rarement obtenue.
La transmission est parentérale, sexuelle et verticale. Le VHB est environ 100 fois plus infectieux que le VIH et survit sur les surfaces jusqu'à sept jours. Le risque de passage à la chronicité dépend de façon décisive de l'âge au moment de l'infection : plus de 90 % chez le nouveau-né de mère AgHBs positive, 20–50 % chez le jeune enfant, 5–10 % chez l'adulte immunocompétent.
Tableau clinique. Environ 90 % des infections aiguës par le VHB passent inaperçues, asymptomatiques ou anictériques, et restent non diagnostiquées — d'où leur rôle de réservoir. Les formes patentes

suivent les mêmes étapes que l'hépatite A, mais chacune d'elles est plus longue.
L'incubation est en moyenne de 60–90 jours, avec des extrêmes de 45 à 180 jours. La phase pré-ictérique dure 1–2 semaines et présente deux modes de début presque caractéristiques. Le syndrome pseudo-rhumatismal consiste en arthralgies ou arthrites fixes, symétriques, des petites articulations des mains ou des grosses articulations des membres, sans syndrome inflammatoire biologique — expression du dépôt de complexes immuns dans la synoviale. Le syndrome cutané se manifeste par une éruption urticarienne chez des sujets sans terrain atopique, plus rarement morbilliforme, scarlatiniforme ou purpurique, par dépôt de complexes immuns dans la paroi des petits vaisseaux du derme. Chez l'enfant, on décrit l'acrodermatite papuleuse de Gianotti-Crosti, avec éruption des membres, adénopathies et hépatosplénomégalie. Le début pseudo-grippal, habituel dans l'hépatite A, est ici rare. L'ictère s'installe plus lentement, est plus intense et dépasse fréquemment trois semaines, souvent avec une évolution ondulante ; les formes cholestatiques sont plus fréquentes que dans l'hépatite A. La convalescence dure 3–6 mois. Neuf adultes immunocompétents sur dix guérissent, avec normalisation des ALAT, disparition de l'AgHBs et apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur ; les autres évoluent vers une infection chronique. Les formes fulminantes surviennent dans environ 1 % des cas.

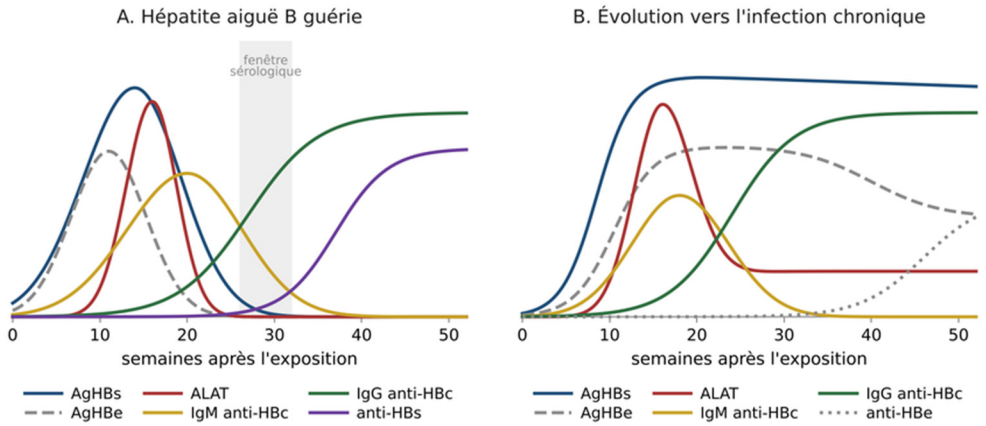


Figure 3. Cinétique des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB : A — hépatite aiguë guérie ; B — évolution vers l'infection chronique.

Interprétation des marqueurs. L'AgHBs apparaît en premier, 1–10 semaines après l'exposition, et persiste au-delà de 6 mois en cas

d'infection chronique. Les IgM anti-HBc apparaissent avec le début clinique et sont le marqueur de l'infection aiguë ; elles restent le seul marqueur détectable pendant la fenêtre sérologique, intervalle compris entre la disparition de l'AgHBs et l'apparition des anti-HBs. Les anti-HBs témoignent d'une immunité, soit post-infectieuse — associés aux anti-HBc totaux —, soit post-vaccinale, lorsque les anti-HBc sont absents. L'AgHBe indique une réplication active ; les mutants pré-core ne l'expriment pas, bien que la réplication se poursuive, raison pour laquelle l'ADN du VHB est le seul indicateur fiable de la réplication.

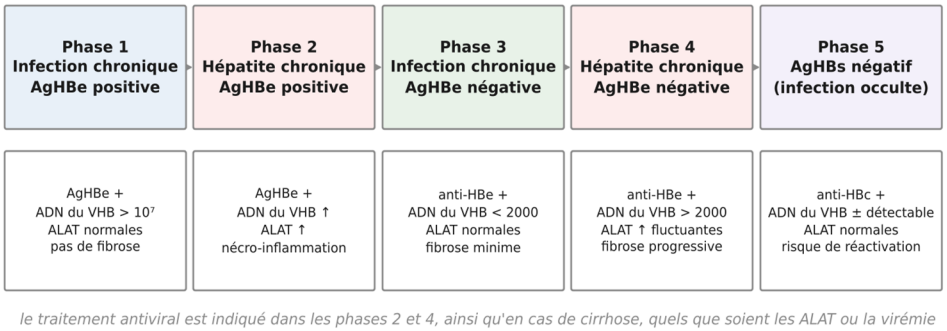


Figure 4. Phases de l'infection chronique par le VHB (valeurs de l'ADN du VHB exprimées en UI/mL).

Traitement de l'hépatite aiguë B

En Roumanie, l'hépatite aiguë B est une maladie à déclaration nominative obligatoire et à hospitalisation obligatoire dans un service de maladies infectieuses. Les mesures hygiéno-diététiques sont celles décrites pour l'hépatite aiguë A : repos physique et psychique, interdiction de l'alcool, régime adapté à la tolérance digestive, hydratation adéquate, traitement symptomatique par antiémétiques, antispasmodiques et cholérétiques. On évite les médicaments hépatotoxiques et la vitamine C ; les vitamines du groupe B sont autorisées.
Les formes communes ne relèvent pas d'un traitement antiviral : la suppression précoce de la réplication raccourcirait l'exposition du système immunitaire aux antigènes viraux et pourrait accroître le risque de passage à la chronicité. La corticothérapie est contre-indiquée dans l'hépatite aiguë B, car l'immunosuppression qu'elle induit stimule la réplication virale et aggrave le pronostic.

Les formes fulminantes bénéficient d'un traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques, qui inhibent la réplication virale, associé à des mesures physiopathologiques et symptomatiques de réanimation : traitement de l'œdème cérébral par agents osmotiques et déplétifs — mannitol, diurétiques — ; antibiotique non résorbable (rifaximine), lactulose, lavements hauts et régime hypoprotidique contre l'hyperammoniémie ; perfusions de sérum glucosé à 10 % et vitamine B1 contre l'hypoglycémie ; plasma frais, sang et hémostatiques pour les troubles de la coagulation ; rééquilibration hydroélectrolytique, traitement du collapsus et surveillance de la diurèse. La corticothérapie précoce reste controversée, n'étant recommandée par certains auteurs qu'en association avec le traitement antiviral. L'évaluation en vue d'une transplantation hépatique doit être précoce.

Traitement de l'hépatite chronique B

L'indication du traitement antiviral repose sur trois critères : le niveau de réplication virale, le taux des transaminases et le degré de nécro-inflammation ou de fibrose hépatique. On traite les patients ayant un ADN du VHB supérieur à 2000 UI/mL et des ALAT au-dessus de la limite supérieure de la normale et/ou une nécro-inflammation ou une fibrose au moins modérée, quel que soit le statut AgHBe, ainsi que tous les patients atteints de cirrhose compensée ou décompensée, quelles que soient la virémie et les ALAT. Peuvent également être traités les patients ayant un ADN du VHB supérieur à 20 000 UI/mL et des ALAT supérieures à deux fois la normale, quelle que soit la fibrose, ainsi que ceux ayant des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou des manifestations extrahépatiques. Deux classes sont utilisées, avec des objectifs différents. Le traitement immuno-modulateur par interféron alfa pégylé a une durée fixe, d'un an, et vise l'élimination définitive du virus. Les analogues nucléos(t)idiques — lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir disoproxil fumarate, ténofovir alafénamide, telbivudine et, chez les patients co-infectés VIH-VHB, emtricitabine — ont pour objectif le contrôle de la réplication virale, sont administrés au long cours et ne sont interrompus qu'en cas de séroconversion HBs, c'est-à-dire de disparition de l'AgHBs avec apparition des anticorps anti-HBs.

Tableau 3. Traitement antiviral de l'hépatite chronique B

Molécule	Dose quotidienne	Observations
Entécavir (ETV)	0,5 mg per os	Première intention. 1 mg en cas de résistance à la lamivudine. À prendre à jeun.
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	245 mg per os	Première intention. Actif également sur les souches résistantes à la lamivudine. Surveillance rénale et de la densité osseuse.
Ténofovir alafénamide (TAF)	25 mg per os	Première intention. Toxicité rénale et osseuse moindre ; préféré chez les patients ayant un DFGe abaissé ou une ostéopénie.
Lamivudine, adéfovir, telbivudine	—	Ne sont plus recommandés en première ligne : barrière génétique faible et résistance fréquente.
Peginterféron alfa-2a	180 µg SC/semaine, 48 semaines	Durée finie, pas de résistance. Candidats : sujets jeunes, ALAT élevées, virémie faible, génotype A ou B. Contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée, de maladies auto-immunes, de dépression sévère, de grossesse.

Les analogues nucléos(t)idiques contrôlent la réplication mais n'éliminent pas l'ADNccc ; le traitement est de durée indéfinie. L'arrêt peut être discuté chez le patient non cirrhotique ayant obtenu une séroconversion HBe et une virémie indétectable, après au moins 12 mois de consolidation, ou chez le patient AgHBe négatif ayant un ADN du VHB indétectable depuis plus de trois ans, toujours sous surveillance étroite à la recherche d'une réactivation. La séroconversion HBs est le seul critère formel d'arrêt.
Prophylaxie de la réactivation. Avant une chimiothérapie ou une biothérapie — en particulier par rituximab —, tous les patients AgHBs positifs et les patients AgHBs négatifs avec anti-HBc positifs doivent être évalués. Chez les patients à haut risque, on débute l'entécavir ou le ténofovir 2 semaines avant l'immunosuppression et on le poursuit pendant toute sa durée et encore 6–12 mois après son arrêt. La réactivation du VHB sous rituximab peut être fatale.

Prophylaxie de l'hépatite B

Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs (IgHBs) assurent une protection passive pendant 3–6 mois et sont toujours administrées en même temps que la première dose de vaccin, en des sites anatomiques différents, idéalement dans les 24 premières heures

suivant l'exposition : 500 UI par voie intramusculaire chez le personnel soignant non vacciné victime d'une exposition accidentelle, 30 UI/kg chez le nouveau-né de mère AgHBs positive, 8 UI/kg (maximum 500 UI) en hémodialyse, ainsi qu'après un rapport sexuel non protégé avec une personne infectée.

Les vaccins recombinants contiennent de l'AgHBs produit par génie génétique dans des levures et sont administrés par voie intramusculaire dans le deltoïde (chez le nourrisson, dans la cuisse) :

- **Engerix-B** — 20 µg (adulte), 10 µg (pédiatrie), 40 µg pour les patients dialysés et immunodéprimés ;
- **HBVaxPro** / **Recombivax HB** — 5, 10 et 40 µg ;
- **Fendrix** — adjuvanté par AS04, destiné aux patients insuffisants rénaux, schéma 0–1–2–6 mois ;
- **Heplisav-B** — adjuvant CpG 1018, deux doses à 0 et 1 mois, chez l'adulte de plus de 18 ans ;
- **Twinrix** — combiné A + B ; vaccins hexavalents pédiatriques (Infanrix hexa, Hexacima/Hexyon, Vaxelis), dans lesquels l'AgHBs est coformulé avec les anatoxines diphtérique et tétanique, la valence coquelucheuse acellulaire, la valence poliomyélitique inactivée et la valence Hib.

Schéma du Programme national de vaccination (Roumanie) : première dose de vaccin monovalent à la maternité, dans les 24 premières heures de vie, suivie de trois doses de vaccin hexavalent à 2, 4 et 11 mois.

Nouveau-né de mère AgHBs positive : IgHBs 30 UI/kg et première dose de vaccin dans les 12 premières heures de vie, en des sites anatomiques différents, puis les doses suivantes à 1, 2 et 6 mois chez le prématuré ou en cas de poids inférieur à 2000 g. L'efficacité est vérifiée à l'âge de 9 mois par le dosage de l'AgHBs et des anti-HBs.

Enfant de plus de 1 an, adolescent et adulte : trois doses, à 0–1–6 mois ou 0–2–6 mois. Schémas accélérés : 0–1–2–12 mois, avec une protection dès 3 mois, ou 0–7–21 jours plus un rappel à 12 mois pour Twinrix chez l'adulte. Les patients hémodialysés et les immunodéprimés reçoivent une double dose (40 µg) en quatre administrations (0–1–2–6 mois), avec un dosage annuel des anti-HBs et un rappel si le titre est inférieur à 10 UI/mL. La séroprotection (anti-HBs > 10 UI/mL 1–2 mois après le schéma) atteint 98 % chez les nouveau-nés à terme, plus de 90 % avant 40 ans et 65–75 % après 60 ans ; le diabète, l'obésité, le tabagisme, l'alcool, le sexe masculin et l'immunodépression la diminuent. Les rappels et la sérologie systématiques ne sont plus recommandés ; le titre n'est contrôlé que

dans les groupes à risque (personnel soignant, dialysés, immunodéprimés, personnes vivant avec le VIH, enfants nés de mères AgHBs positives, partenaires de personnes infectées).

4.5.3. Hépatite virale D (delta)

Le VHD est un virus à ARN circulaire défectif, qui a besoin de l'enveloppe du VHB portant l'AgHBs pour son assemblage et pour son entrée dans l'hépatocyte. L'infection delta ne survient donc que chez des personnes infectées par le VHB et constitue la forme la plus sévère d'hépatite virale chronique. On estime que 5 % des porteurs de l'AgHBs dans le monde sont co-infectés.
La co-infection simultanée VHB + VHD entraîne une hépatite aiguë souvent biphasique, avec un risque de forme fulminante allant jusqu'à 20 %, mais un passage à la chronicité inférieur à 5 %, car la guérison de l'infection B entraîne aussi la disparition du VHD. La surinfection d'un porteur chronique de l'AgHBs est beaucoup plus grave : elle évolue vers la chronicité dans plus de 80 % des cas, accélère la fibrose et raccourcit le délai d'apparition de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Tableau clinique. Les deux modes d'infection se distinguent également sur le plan clinique. La co-infection entraîne une hépatite aiguë qui, à première vue, ne diffère pas d'une hépatite B ordinaire, mais chez une partie des malades l'ictère et la cytolyse ont une évolution biphasique, avec deux pics séparés de quelques jours ou semaines, correspondant à la réplication successive des deux virus. Le risque de forme fulminante est beaucoup plus élevé que dans l'hépatite B isolée. L'évolution ultérieure suit celle de l'infection B : la guérison de l'hépatite aiguë B, marquée par l'apparition des anti-HBs, entraîne aussi l'élimination du VHD.
La surinfection se présente différemment. Chez un porteur chronique de l'AgHBs, connu ou non, survient une hépatite aiguë à part entière : asthénie marquée, ictère, parfois décompensation d'une hépatopathie jusque-là silencieuse. Le tableau peut être pris pour une exacerbation spontanée de l'hépatite B ou pour une hépatite toxique. L'élément biologique d'orientation est l'élévation des ALAT accompagnée d'une baisse de l'ADN du VHB, car le VHD inhibe la réplication du virus auxiliaire. Chez l'immunodéprimé, en particulier en cas de co-infection par le VIH, cette inhibition peut faire défaut, et les deux virus se répliquent simultanément.

Tout patient AgHBs positif doit être testé au moins une fois pour les anticorps anti-VHD, idéalement par un dépistage réflexe automatique. Chez les patients anti-VHD positifs, on détermine l'ARN du VHD par PCR pour confirmer l'infection active. Une aggravation brutale d'une hépatite chronique B jusque-là stable, avec élévation des ALAT et baisse de l'ADN du VHB, évoque une surinfection delta jusqu'à preuve du contraire.

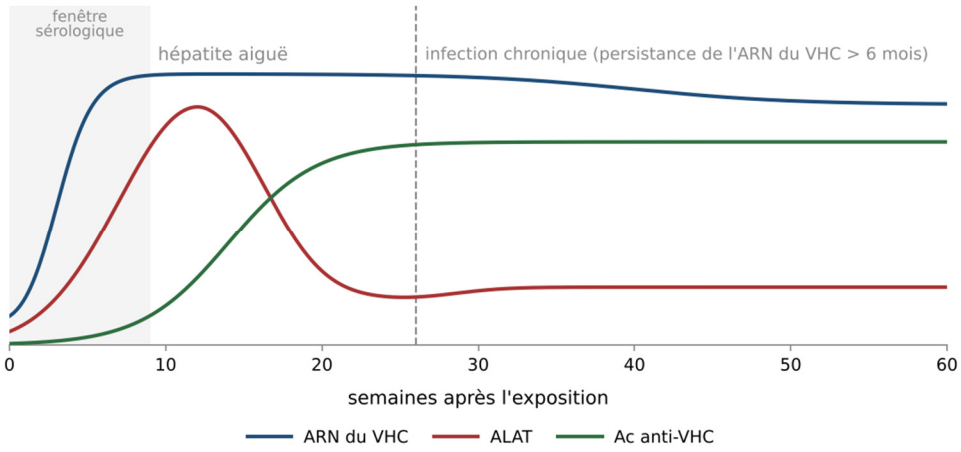
Traitement. Le bulévirtide, lipopeptide de synthèse qui mime le domaine préS1 de l'AgHBs et bloque le récepteur NTCP, est le traitement de première ligne de l'hépatite chronique D compensée : 2 mg par voie sous-cutanée une fois par jour, en monothérapie ou en association avec le peginterféron. À 48 semaines, environ la moitié des patients obtiennent une réponse virologique et biochimique. La durée optimale n'est pas établie ; le traitement est poursuivi tant qu'il apporte un bénéfice, et son arrêt expose à des exacerbations sévères des hépatites D et B. L'interféron alfa-2a pégylé, 180 µg par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 48 semaines, reste l'alternative, seul ou associé au bulévirtide. La réponse soutenue après l'arrêt ne dépasse pas 25–30 %, avec des rechutes tardives fréquentes. L'entécavir et le ténofovir n'agissent pas sur le VHD, mais sont associés lorsque l'ADN du VHB dépasse 2000 UI/mL ou en présence d'une cirrhose.
Prophylaxie. Il n'existe pas de vaccin contre le VHD. La vaccination contre l'hépatite B protège totalement les personnes réceptives, mais n'apporte aucun bénéfice aux porteurs chroniques de l'AgHBs, chez qui la seule protection reste l'évitement de l'exposition parentérale et sexuelle.

4.5.4. Hépatite virale C

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire de la famille des Flaviviridae, avec huit génotypes et de nombreux sous-types. Sa grande variabilité génétique, conséquence de l'absence d'activité correctrice de l'ARN polymérase, explique la circulation du virus sous forme de quasi-espèces et l'absence de vaccin. En Roumanie, le génotype 1b prédomine nettement, dans plus de 90 % des cas, raison pour laquelle le génotypage avant traitement n'est plus nécessaire en routine. La transmission est essentiellement parentérale : usage de drogues injectables, actes médicaux avec du matériel insuffisamment stérilisé, transfusions antérieures à l'introduction du dépistage chez les donneurs en 1992, hémodialyse,

tatouages et piercings réalisés dans de mauvaises conditions. La transmission sexuelle est rare dans les couples hétérosexuels stables, mais significative chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, en particulier dans le contexte d'une co-infection par le VIH et de rapports traumatiques. La transmission verticale survient dans 4–8 % des cas, proportion qui double en cas de co-infection par le VIH.
L'hépatite aiguë C est asymptomatique dans 70–80 % des cas, ce qui explique que la majorité des patients ne consultent qu'au stade chronique. La guérison spontanée survient chez 15–45 % des sujets infectés, plus souvent chez les femmes jeunes, chez les patients ayant une forme ictérique et chez les porteurs du génotype IL28B CC. Les autres développent une infection chronique, définie par la persistance de l'ARN du VHC au-delà de 6 mois, d'évolution lente vers la fibrose ; après 20–30 ans, 15–30 % évoluent vers la cirrhose.

Figure 5. Cinétique des marqueurs de l'infection par le VHC et passage à la



chronicité.

Tableau clinique. L'hépatite aiguë C est la plus discrète des hépatites virales. L'incubation dure 15–90 jours, en moyenne environ un mois, et la majorité des infections restent asymptomatiques et anictériques, bien que les ALAT puissent dépasser dix à vingt fois la limite supérieure de la normale. Le diagnostic en phase aiguë n'est posé pratiquement que chez des personnes faisant l'objet d'une surveillance systématique : usagers de drogues injectables, personnel soignant après une exposition accidentelle, sujets contacts d'un cas connu.

Dans les formes patentes, la phase pré-ictérique est courte, d'environ une semaine, et l'ictère se prolonge avec une évolution ondulante, parallèle à celle de la cytolyse. La forme ictérique est toutefois de meilleur pronostic : la guérison spontanée est plus fréquente chez ces malades que chez ceux dont l'infection est silencieuse. Les formes fulminantes sont exceptionnelles.
L'hépatite chronique C reste elle aussi asymptomatique chez la majorité des malades, pendant des années, voire des décennies. Lorsqu'il existe des plaintes, l'asthénie domine — non spécifique, mais parfois suffisante pour motiver un bilan biologique qui découvre la cytolyse. Les premiers signes cliniques peuvent
n'apparaître qu'au stade de cirrhose, et chez les malades présentant des manifestations extrahépatiques, le tableau hépatique passe entièrement au second plan.
Les manifestations extrahépatiques sont fréquentes et peuvent dominer le tableau : cryoglobulinémie mixte avec purpura, arthralgies et neuropathie périphérique, glomérulonéphrite membrano-proliférative, lymphome non hodgkinien B, porphyrie cutanée tardive, lichen plan, thyroïdite auto-immune, syndrome sec, insulinorésistance et diabète de type 2.
Diagnostic. Le dépistage repose sur les anticorps anti-VHC, qui apparaissent 4–10 semaines après l'infection. Un résultat positif témoigne d'un contact avec le virus, non d'une infection active, et impose obligatoirement la recherche de l'ARN du VHC. Chez les immunodéprimés et les dialysés, la sérologie peut être faussement négative ; en cas de suspicion, on passe donc directement au test moléculaire. L'évaluation de la fibrose se fait par élastographie (FibroScan) ou par des scores sériques (FibroTest, FIB-4, APRI).

Traitement antiviral à action directe

L'objectif du traitement est la guérison de l'infection, définie par un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement. Les antiviraux à action directe (AAD) ciblent les protéines clés de la réplication virale : la protéase NS3/4A, la protéine NS5A et la polymérase NS5B. L'association de deux molécules aux mécanismes et cibles différents augmente l'efficacité antivirale et réduit le risque de mutations de résistance.
Le traitement est oral, d'une durée de 8–12 semaines, avec un taux de guérison virologique supérieur à 95 %. Les schémas actuels reposent, pour la plupart, sur un seul comprimé par jour, ce qui améliore considérablement l'observance et réduit le risque de

résistance ; les effets indésirables se limitent généralement à une asthénie et à des céphalées légères. Actuellement, tous les patients atteints d'infection chronique par le VHC ont accès au traitement, quel que soit le stade de fibrose. Dans l'hépatite aiguë C, les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux de l'infection chronique. L'Organisation mondiale de la santé s'est fixé comme objectif l'élimination de l'infection par le VHC en tant que problème de santé publique d'ici 2030.

Tableau 4. Schémas thérapeutiques par antiviraux à action directe

Association	Administration	Durée	Indications et observations
Sofosbuvir/ velpatasvir (Epclusa)	1 cp/j, per os	12 sem.	Pangénotypique (génotypes 1–6), première intention. Ribavirine associée en cas de cirrhose décompensée.
Glécaprévir/ pibrentasvir (Maviret)	3 cp/j, au cours d'un repas	8–16 sem.	Pangénotypique, première intention. 8 sem. chez le patient naïf sans cirrhose ; 12 sem. en cas de cirrhose compensée ; 16 sem. chez les patients en échec d'un traitement antérieur. Contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée (Child B/C).
Sofosbuvir/ lédipasvir (Harvoni)	1 cp/j, per os	12 sem.	Génotypes 1, 4, 5 et 6 uniquement.
Grazoprévir/ elbasvir (Zepatier)	1 cp/j, per os	12 sem.	Génotypes 1b et 4 uniquement, en l'absence de cirrhose décompensée.
Ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir ± dasabuvir (Viekirax/Exviera)	per os, quotidien	12 sem.	Schéma des protocoles nationaux antérieurs, remplacé aujourd'hui par les associations pangénotypiques.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprévir (Vosevi)	1 cp/j, per os	12 sem.	Retraitement après échec d'un schéma antérieur par AAD.

Interactions à vérifier obligatoirement avant l'initiation : l'amiodarone associée au sofosbuvir peut provoquer une bradycardie sévère et est contre-indiquée ; les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) diminuent les concentrations des AAD ; les statines nécessitent une réduction de dose ou un arrêt temporaire ; l'éthinylestradiol est contre-indiqué avec le glécaprévir/pibrentasvir ; les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent l'absorption du lédipasvir.
Les inhibiteurs de protéase (glécaprévir, voxilaprévir, grazoprévir) sont contre-indiqués en cas de cirrhose décompensée Child-Pugh B et C.
L'évaluation de la réponse repose sur la recherche de l'ARN du VHC 12 semaines après la fin du traitement. La guérison virologique n'annule pas le risque de carcinome hépatocellulaire chez le patient qui présentait déjà une cirrhose ou une fibrose avancée (F3–F4) : chez ces patients, la surveillance échographique semestrielle est poursuivie indéfiniment. La réinfection reste possible, raison pour laquelle les personnes exposées de façon continue nécessitent un dépistage périodique.
Prophylaxie. Il n'existe pas de vaccin. La prévention repose sur le contrôle des dons de sang et d'organes, l'utilisation de matériel à usage unique, les programmes d'échange de seringues et de substitution aux opiacés, les précautions standard dans les établissements de santé et le traitement des personnes infectées, qui réduit le réservoir de l'infection.

4.5.5. Hépatite virale E

Le VHE est un virus à ARN non enveloppé de la famille des Hepeviridae, comptant quatre génotypes pathogènes pour l'homme, dont le comportement diffère profondément. Les génotypes 1 et 2 ont un réservoir exclusivement humain, se transmettent par l'eau et provoquent de grandes épidémies en Asie du Sud et du Sud-Est, en Afrique et en Amérique centrale. Les génotypes 3 et 4 sont zoonotiques, avec un réservoir chez le porc domestique, le sanglier et le cerf ; ils se transmettent par la consommation de viande insuffisamment cuite — charcuteries crues, foie de porc, gibier — et sont répandus en Europe, y compris en Roumanie, où la séroprévalence dépasse 20 % dans certaines études.
L'infection est en règle générale asymptomatique ou spontanément résolutive. Deux situations sont toutefois graves. La première est la

grossesse : au troisième trimestre, l'infection par les génotypes 1 et 2 évolue vers une forme fulminante chez jusqu'à 20 % des femmes enceintes, avec une mortalité maternelle et fœtale élevée. La seconde est l'immunodépression — transplantés d'organe, patients sous chimiothérapie, infection par le VIH à un stade avancé —, chez qui le génotype 3 évolue vers la chronicité dans environ 60 % des cas et peut entraîner une cirrhose en 2–3 ans.

Tableau clinique. L'incubation dure 15–60 jours. Les formes asymptomatiques prédominent nettement, quel que soit le génotype. Lorsque la maladie est patente, le début est plus bruyant que dans les autres hépatites virales : fièvre, myalgies, nausées et asthénie marquée, suivies d'un ictère, de douleurs abdominales et d'une hépatomégalie, avec des ALAT élevées. La fièvre initiale, plus constante ici que dans l'hépatite A ou B, peut orienter le diagnostic chez un malade ictérique revenant d'une zone d'endémie ou après la consommation de viande de porc ou de gibier insuffisamment cuite.

Les génotypes 1 et 2 entraînent des formes légères, spontanément résolutives, sans risque de passage à la chronicité — à l'exception de la femme enceinte au troisième trimestre. Les génotypes 3 et 4 restent silencieux chez l'immunocompétent, n'étant symptomatiques que chez 5–10 % des sujets infectés. Le malade atteint d'une hépatopathie chronique préexistante présente en revanche des formes sévères, pouvant aller jusqu'à une décompensation aiguë sur fond chronique. Chez l'immunodéprimé, l'infection chronique est en règle générale asymptomatique ou ne se manifeste que par une asthénie et une cytolyse persistante, ce qui explique son diagnostic tardif, parfois directement au stade de fibrose avancée.

On décrit également des manifestations extrahépatiques : syndrome de Guillain-Barré, névralgie amyotrophiante (syndrome de Parsonage-Turner), méningo-encéphalite, glomérulonéphrite, pancréatite aiguë.

Diagnostic. Les IgM anti-VHE indiquent une infection aiguë ; chez l'immunodéprimé, la sérologie peut rester négative, si bien que le diagnostic repose sur la recherche de l'ARN du VHE dans le sérum ou les selles. La chronicité se définit par la persistance de l'ARN du VHE au-delà de 3 mois.

Traitement. Les formes légères et modérées guérissent spontanément sous traitement symptomatique. La ribavirine orale reste réservée aux formes sévères et aux décompensations sur hépatopathie chronique, sur un faible niveau de preuve. Chez l'immunodéprimé, chez qui l'infection peut devenir chronique, le premier geste est la réduction de l'immunosuppression — un tiers des

transplantés éliminent ainsi le virus. Si l'ARN du VHE persiste à trois mois, on administre de la ribavirine pendant 12 semaines, à des doses ajustées à la fonction rénale et à la tolérance hématologique ; le virus est recherché en fin de traitement dans le sérum et dans les selles, et sa persistance dans l'un ou l'autre prolonge le traitement jusqu'à six mois. Le peginterféron alfa reste la solution de sauvetage chez le transplanté hépatique non répondeur, mais il est contre-indiqué chez les greffés rénaux, pancréatiques, cardiaques et pulmonaires, en raison du risque de rejet aigu. La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse ; les femmes enceintes présentant une forme sévère (génotypes 1 et 2) sont hospitalisées en réanimation, avec un accès rapide à la transplantation hépatique.
Prophylaxie. Non spécifique : eau potable sûre, éviction de la viande de porc et du gibier insuffisamment cuits (température à cœur d'au moins 71 °C pendant 20 minutes), précautions chez les femmes enceintes voyageant en zone d'endémie.

4.5.6. Régime alimentaire dans l'hépatite aiguë

Aucun régime ne raccourcit l'hépatite virale aiguë et aucun aliment n'accélère la normalisation des transaminases. L'alimentation couvre les besoins énergétiques du foie en régénération et doit être tolérée par un malade nauséeux et inappétent. Le risque des premiers jours n'est pas l'excès de graisses, mais l'apport insuffisant : le patient qui ne s'alimente pas entre en catabolisme, et l'hypoglycémie est un signe de gravité. On recommande 30–35 kcal/kg/j et 1–1,2 g de protéines/kg/j, les glucides constituant la principale source d'énergie ; la restriction protéique ne se discute que de façon transitoire, en cas d'encéphalopathie hépatique.
L'alcool est interdit pendant toute la durée de la maladie et pendant la convalescence — un an à partir du début dans la pratique des services roumains, au moins six mois après la normalisation des transaminases, définitivement chez les patients ayant une hépatite chronique B ou C sous-jacente.

Tableau 5. Aliments autorisés et à éviter dans l'hépatite aiguë

Catégorie	Autorisés	À éviter
Soupes et potages	Soupes de légumes et de féculents, veloutés de légumes, bouillons dégraissés de volaille ou de bœuf, ciorbas (soupes aigres) acidulées au borș, avec des boulettes de viande pochées	Soupes grasses, ciorbas liées à la crème fraîche, veloutés liés au roux
Viande	Bœuf, veau, poulet, dinde — maigres, bouillis, étuvés ou grillés ; jambon maigre peu salé	Porc, agneau, mouton, oie, canard, gibier ; viandes fumées, pastrami, charcuteries et saucisses ; mititei, sarmale (choux farcis), poivrons farcis, viande hachée frite ; abats (cervelle, rognons, drob)
Poisson	Poissons maigres — sandre, brochet, tanche, truite, chevesne, barbeau, cabillaud, merlu — pochés ou grillés	Poissons gras (carpe, silure, grand esturgeon, esturgeon du Danube, sterlet), salés, fumés, frits, conserves, œufs de poisson, marinades, mollusques
Lait et produits laitiers	Lait frais ou fermenté, yaourt, caș (caillé frais), urdă (fromage de lactosérum), telemea dessalée ; fromage blanc frais, 300–400 g/j	Crème fraîche, crème fouettée, fromages gras et fermentés — burduf, cașcaval, fromages fondus, trapist, schweitzer
Œufs	À la coque ou pochés (cuits dans l'eau, avec du beurre frais ajouté en fin de cuisson), au maximum deux par semaine	Durs, en omelette, frits au saindoux ou à l'huile, préparations à base de jaune cru
Matières grasses	Beurre frais et huiles végétales (tournesol, olive, maïs) ajoutés crus, en fin de préparation ; au maximum 40–50 g/j	Saindoux, lard, suif, margarine ; toute matière grasse frite ou surchauffée

Catégorie	Autorisés	À éviter
Féculents et pain	Riz, semoule, pâtes bien cuites, puddings, papanași au fromage blanc, céréales, biscuits ; pain blanc rassis ou grillé	Pain noir et pain frais, pâtes levées, feuilletés, croissants, friands, bâtonnets salés
Légumes	Pommes de terre bouillies ou au four, carotte, betterave rouge, courgette, épinards, orties, laitue, petits pois, chou-fleur, poivron, tomates — en purées, sautés, salades à l'huile crue et au jus de citron	Chou, oignon, ail, concombre, chou-rave, radis noir, aubergine, champignons, pommes de terre frites ; légumineuses sèches — haricots, pois secs, lentilles, fèves
Fruits	Pommes, poires, abricots, pêches, prunes, raisin, framboises, fraises, melon, bananes ; jus naturels et compotes	Noix, noisettes, amandes, cacahuètes, pistaches, graines ; figues, dattes
Produits sucrés	Miel, confiture, marmelade, magiun (purée de prunes), gelées, loukoum, meringues, blancs en neige ; puddings de semoule ou de riz, tartes et tourtes aux pommes ou au fromage blanc, compotes	Chocolat, cacao, glaces, crèmes au beurre ou riches en jaune d'œuf, beignets, crêpes, feuilletés, pâtisseries grasses
Condiments et sauces	Persil, aneth, livèche, estragon, sarriette, laurier, carvi, céleri ; vanille et zeste de citron dans les desserts ; acidification au jus de citron, à l'acide citrique ou au vinaigre de fruits doux ; sauces diététiques — sauce blanche, sauce tomate, sauce aux légumes	Poivre, piment, paprika fort, moutarde, raifort, ketchup, vinaigre fort ; roux, oignon frit, mayonnaise, sauces à base de crème fraîche
Boissons	Eau, tisanes de menthe, de tilleul ou de queues de cerise, compote, jus de fruits naturels, citronnade, orangeade, café léger	Toute boisson alcoolisée, y compris la bière et le vin ; boissons très froides, cacao

Les recommandations du tableau s'appliquent à la phase aiguë et aux premières semaines de convalescence. Elles ne remplacent pas l'évaluation nutritionnelle du patient atteint d'une forme sévère, chez qui les apports caloriques et protéiques sont calculés individuellement.

4.6. Diagnostic différentiel du syndrome ictérique

Devant un ictère, la première décision n'est pas étiologique mais d'orientation : l'ictère est-il hépatocellulaire, cholestatique ou hémolytique ? Le patient relève-t-il d'un service chirurgical ou médical ? Existe-t-il des signes d'insuffisance hépatique ou de sepsis imposant une prise en charge en réanimation ? L'algorithme de la figure 6 part du fractionnement de la bilirubine et du profil enzymatique.

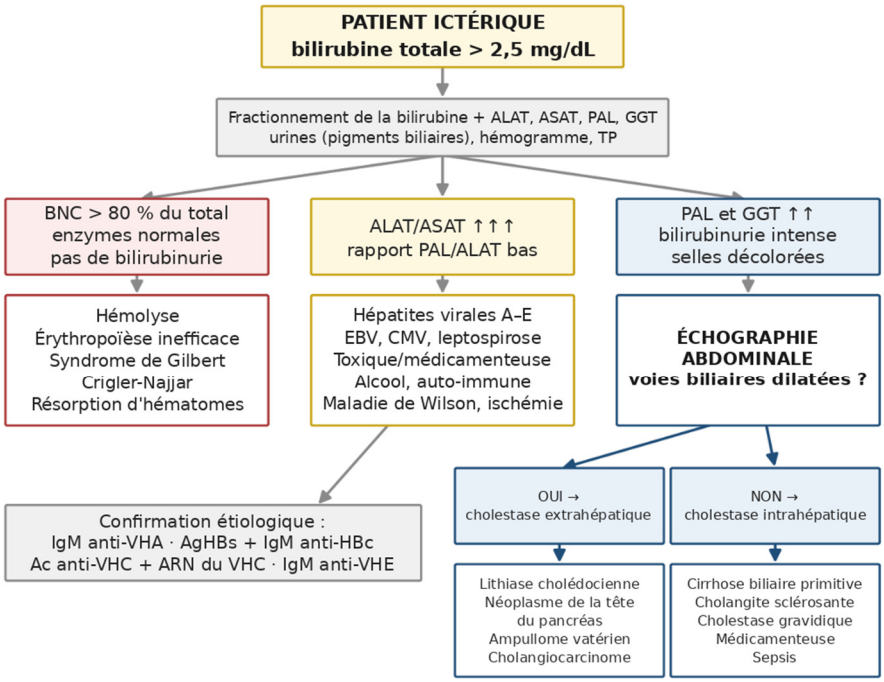


Figure 6. Algorithme d'orientation diagnostique devant un syndrome ictérique.

4.6.1. Ictères par hyperbilirubinémie non conjuguée

L'hémolyse entraîne un ictère flavinique, modéré — la bilirubine dépasse rarement 5 mg/dL si le foie est normal —, avec anémie, réticulocytose, LDH élevées, haptoglobine abaissée et test de Coombs positif dans les formes auto-immunes. Les urines sont foncées du fait de l'hémoglobinurie, et non d'une bilirubinurie : les pigments biliaires sont absents des urines, détail qui tranche souvent

le diagnostic au lit du malade. Causes infectieuses d'hémolyse à retenir : le paludisme, le sepsis à Clostridium perfringens, l'infection à Mycoplasma pneumoniae par agglutinines froides et l'hémolyse déclenchée par la primaquine chez les patients déficitaires en G6PD. La résorption de volumineux hématomes, les infarctus pulmonaires étendus et les transfusions massives dépassent également les capacités de conjugaison.

Le syndrome de Gilbert touche 5–8 % de la population et constitue la cause la plus fréquente d'ictère à bilirubine non conjuguée chez l'adulte jeune. L'activité de l'UGT1A1 est réduite à environ 30 % de la normale ; la bilirubine, habituellement inférieure à 4 mg/dL, augmente lors d'un jeûne prolongé, d'un effort, de la fièvre, d'un stress ou d'une consommation d'alcool. Les enzymes hépatiques et l'hémogramme sont normaux, le foie est normal à l'échographie — aucune investigation complémentaire ni aucun traitement ne sont nécessaires. Le reconnaître épargne au patient des explorations répétées. Il a toutefois une conséquence pratique : les patients atteints de syndrome de Gilbert métabolisent plus lentement l'irinotécan et l'atazanavir.

Le syndrome de Crigler-Najjar est rare : le type I, avec déficit enzymatique total, entraîne un ictère nucléaire néonatal et nécessite photothérapie et transplantation hépatique ; le type II, partiel, répond au phénobarbital. Les syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor sont des hyperbilirubinémies conjuguées héréditaires bénignes, par défaut respectivement d'excrétion canaliculaire et de stockage, sans évolution vers une maladie hépatique.

4.6.2. Ictères d'origine infectieuse autres que les hépatites A–E

La leptospirose est le principal diagnostic différentiel d'une hépatite aiguë fébrile. Sont évocateurs le contact avec de l'eau ou un sol contaminés par l'urine de rongeurs, le début brutal avec fièvre élevée et frissons, les myalgies intenses — en particulier des mollets, presque caractéristiques —, les hémorragies sous-conjonctivales, le syndrome méningé et l'atteinte rénale. À la différence des hépatites virales, la cytolyse est modeste (ALAT rarement supérieures à 200 U/L), alors que la bilirubine peut atteindre des valeurs très élevées ; une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une VS accélérée, une créatinine élevée et une thrombopénie complètent le tableau. Le syndrome de Weil associe ictère, insuffisance rénale aiguë et diathèse hémorragique. Le traitement par pénicilline G ou

ceftriaxone est débuté sur la suspicion clinique, sans attendre la confirmation sérologique.

La mononucléose infectieuse entraîne une cytolyse chez plus de 80 % des patients, mais un ictère chez moins de 10 %. L'angine à fausses membranes, les adénopathies cervicales, la splénomégalie, la lymphocytose à lymphocytes atypiques et les IgM anti-VCA établissent le diagnostic. L'éruption qui survient après administration d'ampicilline est un indice classique. La primo-infection à cytomégalovirus donne un tableau semblable, sans angine ; chez l'immunodéprimé, elle peut provoquer une hépatite sévère.

L'hépatite du sepsis survient chez un patient au terrain fragilisé, porteur de cathéters, opéré, provenant de réanimation. L'ictère est à prédominance cholestatique, disproportionné par rapport à une cytolyse modeste, et s'accompagne de défaillances multiviscérales. L'hémoculture est l'examen décisif. Autres causes infectieuses à retenir : l'abcès hépatique (pyogène ou amibien), l'angiocholite aiguë — triade de Charcot : douleur de l'hypocondre droit, fièvre avec frissons, ictère —, la tuberculose hépatique, la fièvre jaune et les autres fièvres hémorragiques virales chez le patient de retour d'une zone d'endémie, la syphilis secondaire.

4.6.3. Ictères hépatocellulaires non infectieux

L'hépatite toxique médicamenteuse reste la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays développés. Le paracétamol provoque une nécrose centrolobulaire avec des transaminases de l'ordre de plusieurs milliers et impose la N-acétylcystéine, d'autant plus efficace qu'elle est administrée précocement. Autres médicaments fréquemment en cause : amoxicilline-acide clavulanique (cause la plus fréquente d'hépatite cholestatique médicamenteuse), isoniazide, rifampicine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antifongiques azolés, méthotrexate, amiodarone, stéroïdes anabolisants. Les compléments alimentaires et les tisanes doivent être recherchés explicitement à l'interrogatoire, car les patients ne les déclarent pas spontanément.

L'intoxication par Amanita phalloides suit un schéma caractéristique : latence de 6 à 24 heures, puis syndrome gastro-entéritique sévère, période trompeuse d'amélioration et, à 3–5 jours, insuffisance hépatique fulminante.

L'hépatite alcoolique aiguë se reconnaît à un rapport ASAT/ALAT supérieur à 2, avec des valeurs absolues rarement supérieures à 300

U/l, une GGT très élevée, une hépatomégalie douloureuse, une fièvre et une hyperleucocytose qui peuvent mimer une infection. L'hépatite auto-immune touche surtout les femmes, s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie, d'anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse ou anti-LKM1, et répond à la corticothérapie. Chez tout patient de moins de 40 ans présentant une hépatite de cause indéterminée, la maladie de Wilson doit être exclue : céruloplasmine basse, cuivre urinaire élevé, anneau de Kayser-Fleischer, anémie hémolytique à test de Coombs négatif et phosphatases alcalines paradoxalement basses.

4.6.4. Ictères cholestatiques et obstructifs

La cholestase extrahépatique se reconnaît à l'échographie par la dilatation des voies biliaires (figures 9 et 10). La lithiase cholédocienne s'installe brutalement, après un repas copieux, avec colique hépatique, fièvre et frissons ; l'ictère est fluctuant. Le cancer de la tête du pancréas donne un ictère progressif, initialement indolore, avec prurit intense, amaigrissement et vésicule palpable. L'ampullome vatérien se manifeste par un ictère fluctuant associé à une anémie par saignement digestif occulte. Autres causes : cholangiocarcinome, sténoses postopératoires, pancréatite chronique céphalique, kyste hydatique rompu dans les voies biliaires, migration d'ascaris, adénopathies volumineuses du hile hépatique.
La cholestase intrahépatique ne dilate pas les voies biliaires. La cirrhose biliaire primitive survient chez la femme d'âge moyen, avec un prurit qui précède l'ictère de plusieurs mois ou années, des phosphatases alcalines très élevées et des anticorps antimitochondries positifs. La cholangite sclérosante primitive s'associe fréquemment à la rectocolite hémorragique et se diagnostique par cholangio-IRM. La cholestase intrahépatique gravidique, du troisième trimestre, se manifeste par un prurit généralisé avec élévation des acides biliaires sériques et comporte un risque fœtal. S'y ajoutent la cholestase médicamenteuse, celle de la nutrition parentérale totale, la cholestase postopératoire et les infiltrations hépatiques — lymphome, amylose, sarcoïdose, métastases.

4.7. CAS CLINIQUES

Cas 1 – Hépatite aiguë C après exposition professionnelle, diagnostiquée pendant la fenêtre sérologique

PRESENTATION

Femme de 41 ans, infirmière dans un centre d'hémodialyse. Sept semaines auparavant, elle s'est piquée accidentellement avec une aiguille de ponction utilisée chez un patient connu pour une infection chronique par le VHC, ARN du VHC positif. L'exposition a été déclarée et enregistrée. Au temps zéro : anticorps anti-VHC négatifs, ALAT 24 U/l, AgHBs négatif, anti-HBs 180 mUI/ml après vaccination complète, VIH négatif. Elle consulte à présent pour une asthénie marquée, une anorexie, des nausées et des urines foncées, installées depuis quatre jours. Elle nie toute consommation d'alcool, de médicaments hépatotoxiques ou de compléments alimentaires.

EXAMEN CLINIQUE

Apyrétique, état général modérément altéré, indice de masse corporelle 23. Subictère conjonctival, sans ictère cutané franc. Foie palpable à 2 cm sous le rebord costal, sensible, de consistance élastique ; rate non palpable. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas d'astérixis. PA 115/70 mmHg.

Diagnostic présomptif

L'exposition percutanée documentée à une source virémique pour le VHC, suivie sept semaines plus tard d'un tableau d'hépatite aiguë, oriente le diagnostic vers une infection aiguë par le VHC avant même tout test. Le piège est que les anticorps anti-VHC peuvent être encore négatifs : ils se positivent habituellement entre la 8e et la 12e semaine après l'infection, et au début clinique seuls 50 à 70 % des patients en sont porteurs. Un résultat négatif dans cet intervalle n'exclut rien, et attendre la séroconversion retarde inutilement le diagnostic. La confirmation repose sur l'ARN du VHC.

Hépatite aiguë ictérique chez une personne ayant une exposition professionnelle percutanée documentée au VHC. Suspicion d'infection aiguë par le VHC pendant la fenêtre sérologique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Bilan biologique et marqueurs viraux (jour de l'admission)

Paramètre	Valeur	Référence / interprétation
ALAT / ASAT	1120 / 640 U/l	< 41 / < 40 — cytolyse sévère, rapport ALAT/ASAT supérieur à 1
Bilirubine totale / conjuguée	4,8 / 3,6 mg/dl	< 1,2 / < 0,3 — ictère hépatocellulaire
GGT / phosphatases alcalines	180 / 160 U/l	< 60 / 40–130 — cholestase discrète
INR / albumine	1,10 / 4,2 g/dl	0,8–1,2 / 3,5–5,2 — fonction de synthèse conservée
Hémogramme	dans les limites de la normale	pas de cytopénie
Ac anti-VHC	négatifs	n'exclut pas une infection aiguë — fenêtre sérologique
ARN du VHC	1,8 × 10□ UI/ml	confirme l'infection actuelle par le VHC
Génotype du VHC	1b	oriente le choix du schéma antiviral
IgM anti-VHA, IgM anti-VHE	négatives	excluent les hépatites à transmission entérique
AgHBs, IgM anti-HBc	négatifs	excluent une hépatite B aiguë
VIH, VDRL, AAN, AML	négatifs	excluent une co-infection et une hépatite auto-immune
Échographie abdominale	foie homogène, voies biliaires non dilatées	exclut un ictère obstructif

À la 11e semaine après l'exposition, les anticorps anti-VHC se sont positivés, documentant la séroconversion chez une personne négative au temps zéro — le critère le plus solide d'infection aiguë.

Diagnostic final et diagnostic différentiel

Hépatite aiguë ictérique C, génotype 1b, contractée par exposition professionnelle percutanée. Séroconversion anti-VHC documentée.

L'hépatite B aiguë a les mêmes voies de transmission et un tableau superposable, mais elle est exclue par la négativité de l'AgHBs et des IgM anti-HBc, chez une personne ayant des anti-HBs protecteurs post-vaccinaux. Les hépatites A et E sont éliminées par la sérologie. L'hépatite toxique et l'hépatite médicamenteuse sont infirmées par l'anamnèse, et l'hépatite auto-immune par la négativité des auto-anticorps. L'ictère obstructif est exclu par l'échographie.

TRAITEMENT, EVOLUTION ET PARTICULARITE

Il n'existe pas de prophylaxie post-exposition pour le VHC : ni vaccin, ni immunoglobulines, et les antiviraux ne sont pas administrés à titre préventif. La conduite correcte après une piqûre est la surveillance, avec ARN du VHC à 2–6 semaines et anticorps à 12 et 24 semaines. Une fois l'infection aiguë confirmée, les recommandations actuelles préconisent un traitement par antiviraux à action directe. La patiente a reçu l'association glécaprévir/pibrentasvir pendant 8 semaines, avec un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement.
La clairance spontanée survient chez 20 à 50 % des patients ; chez les autres, l'infection devient chronique. Les anticorps anti-VHC persistent après la guérison, mais ne sont pas neutralisants et ne protègent pas contre la réinfection — un point important chez le personnel soignant, chez qui l'exposition peut se répéter. La particularité du cas tient au fait qu'un résultat négatif des anticorps anti-VHC au début clinique aurait pu clore les investigations ; le diagnostic n'a été possible que grâce à la détermination de l'ARN du VHC.

QUESTIONS

1. Les anticorps anti-VHC : a. apparaissent tardivement, habituellement 8 à 12 semaines après l'infection ; b. sont neutralisants ; c. un résultat négatif exclut l'infection aiguë ; d. persistent après la guérison, sans protéger contre la réinfection ; e. ceux de type IgM ne permettent pas de distinguer la phase aiguë de la phase chronique.
2. Le diagnostic d'hépatite aiguë C est étayé par : a. des IgM anti-VHC positives ; b. un ARN du VHC détectable chez un immunocompétent ayant des anticorps anti-VHC négatifs ; c. une séroconversion anti-VHC documentée ; d. des ALAT supérieures à dix fois la limite supérieure de la normale ; e. un ictère cutanéo-muqueux.
3. Après une exposition professionnelle percutanée au VHC : a. on administre des immunoglobulines spécifiques ; b. on administre des antiviraux à titre prophylactique ; c. on surveille l'ARN du VHC à 2–6 semaines ; d. l'infection aiguë confirmée est traitée par antiviraux à action directe ; e. le taux de clairance spontanée est d'environ 20 %.
Réponses. 1 — a, d, e. 2 — b, c ; le niveau des transaminases et l'ictère reflètent la sévérité, non l'étiologie. 3 — c, d, e ; pour le VHC, il n'existe ni vaccin ni immunoglobulines efficaces, et les antiviraux ne sont pas donnés en prophylaxie, mais après confirmation de l'infection.

Cas 2 — Hépatite virale aiguë A, forme sévère, chez l'adulte

PRESENTATION ET ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

Homme de 42 ans, citadin, sans antécédent hépatique connu, non vacciné contre les hépatites A et B. La maladie a débuté six jours avant l'admission par une fièvre à 38,2 °C, des céphalées, des myalgies, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques — prodrome pseudo-grippal et digestif, sans arthralgies. Au cinquième jour sont apparues des urines foncées et des selles décolorées, au sixième jour l'ictère. La fièvre a cédé avec l'apparition de l'ictère, évolution caractéristique de l'hépatite A et utile pour la distinguer d'une infection bactérienne.
L'anamnèse a retrouvé la consommation d'eau de puits dans une ferme en milieu rural, lors d'une visite effectuée quatre semaines avant le début — intervalle compatible avec une incubation de 15 à 50 jours —, ainsi qu'un membre de la famille élargie ayant présenté un ictère six semaines auparavant, sans avoir été exploré. C'est également un interrogatoire insistant qui a mis au jour la consommation occasionnelle de nouveaux produits de synthèse, la dernière prise remontant à dix jours avant le début. Cet élément est difficile à obtenir, car les patients ne le déclarent pas spontanément, et il modifie l'interprétation du tableau hépatique : tout hépatotoxique surajouté aggrave la nécrose et explique une partie de la sévérité.

L'incidence de l'hépatite A en Roumanie a fortement diminué au cours des dernières décennies, et les cas surviennent de façon isolée ou en petits foyers. La baisse de la circulation virale a cependant un effet secondaire : des cohortes de plus en plus nombreuses d'adultes atteignent l'âge moyen sans immunité naturelle. Chez l'enfant, l'infection reste souvent anictérique ; chez l'adulte, les formes ictériques sont la règle, et au-delà de 50 ans ou sur une hépatopathie préexistante surviennent des formes sévères.

EXAMEN CLINIQUE ET DIAGNOSTIC PRESOMPTIF

État général altéré, apyrétique à l'admission, anorexie marquée, ictère cutanéo-muqueux intense, langue saburrale, pharynx congestif. Abdomen souple, sensible dans l'hypocondre droit, avec un foie palpable à 2 cm sous le rebord, de consistance élastique. Rate non palpable, pas d'ascite ni de circulation collatérale. Conscient, orienté, sans astérixis. PA 118/72 mmHg, FC 76/min, urines très foncées, selles hypocholiques.

Le tableau est celui d'une hépatite aiguë avec ictère de type hépatocellulaire. L'absence de douleur de type colique, de fièvre avec frissons et de selles complètement décolorées écarte dès l'examen clinique l'hypothèse d'un ictère obstructif. L'étiologie se construit selon deux axes : l'un viral, où les hépatites à transmission féco-orale, A et E, sont les plus probables, et l'autre toxique, étayé par la consommation de nouveaux produits de synthèse. Les deux ne s'excluent pas. C'est une erreur fréquente que de chercher une cause unique à une hépatite aiguë sévère, alors qu'un hépatotoxique surajouté à une infection virale explique la sévérité mieux que chacun d'eux pris isolément.

Hépatite aiguë ictérique, forme sévère, d'étiologie à préciser — virale ou toxique, possiblement mixte.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les IgM anti-VHA positives, associées aux IgG anti-VHA, établissent le diagnostic. La négativité de l'AgHBs et des IgM et IgG anti-HBc exclut une infection par le VHB ; l'absence d'anti-HBs indique un patient réceptif. Sont également négatifs : les anticorps anti-VHC et l'ARN du VHC, les IgM anti-VHE, les IgM anti-CMV et anti-VCA de l'EBV, le VIH, les AAN, AML et anti-LKM1, avec des IgG sériques totales normales (1180 mg/dl) et une céruloplasmine normale (28 mg/dl). Le dépistage toxicologique urinaire était positif pour les cathinones de synthèse, ce qui confirme l'exposition déclarée. Les IgM anti-VHA persistent 3 à 6 mois, parfois jusqu'à 12 ; un résultat positif s'interprète toujours dans le contexte clinique, faute de quoi un patient ayant fait une hépatite A quelques mois auparavant peut recevoir un diagnostic erroné.
À l'échographie : foie légèrement augmenté de volume (lobe droit 16,2 cm), de structure homogène, voies biliaires non dilatées, vésicule biliaire à parois épaissies à 6 mm, sans calculs. L'épaississement pariétal traduit l'œdème de l'hépatite aiguë et l'hypoalbuminémie, et non une cholécystite ; mal interprété, il peut conduire à une cholécystectomie inutile, à un moment où l'intervention est contre-indiquée par la coagulopathie.

Évolution des paramètres biologiques

Paramètre	Référence	Jour 1	Jour 5	Jour 12	Jour 22
ALAT / ASAT (U/l)	< 41 / < 40	3260 / 2480	2980 / 2140	840 / 520	148 / 96
Bilirubine totale / conjuguée (mg/dl)	< 1,2 / < 0,3	14,8 / 11,2	**19,4 / 14,6**	9,2 / 6,8	2,8 / 1,9
GGT / phosphatases alcalines (U/l)	< 60 / 40–130	148 / 210	162 / 226	118 / 168	74 / 124
TQ (s) / INR	11–14 / 0,8–1,2	17,2 / 1,44	**18,4 / 1,58**	15,1 / 1,22	13,2 / 1,06
Taux de prothrombine (%)	> 70	**56**	**50**	72	92
Albumine (g/dl)	3,5–5,2	3,6	3,3	3,5	3,9
Ammoniémie (µmol/l)	15–45	42	56	38	30

La définition de la forme sévère repose sur la coagulation, et non sur le niveau de la cytolyse : taux de prothrombine inférieur à 60 % ou INR supérieur à 1,4, en l'absence d'encéphalopathie. Le patient remplissait ce critère dès l'admission, et le nadir fonctionnel a été atteint au cinquième jour.

Diagnostic final, traitement et évolution

Hépatite virale aiguë A ictérique, forme sévère. Hépatotoxicité surajoutée par consommation de nouveaux produits de synthèse (cathinones de synthèse).

L'hépatite E mérite d'être recherchée activement et a été exclue : la transmission est également féco-orale, le tableau est superposable, et le génotype 3, zoonotique, provoque en Europe des formes sporadiques de l'adulte que l'on confond avec l'hépatite A — avec cette différence pratique que l'hépatite E peut devenir chronique chez l'immunodéprimé. L'hépatite toxique n'est pas exclue ici : elle coexiste. La maladie de Wilson, à éliminer obligatoirement devant toute hépatite aiguë sévère avant 45 ans, est infirmée par une céruloplasmine normale, en l'absence d'hémolyse et d'anneau de Kayser-Fleischer.

Le traitement est symptomatique, car il n'existe pas de traitement étiologique. Ont été administrés : soluté glucosé à 10 % en perfusion, arginine, antiémétique et antisécrétoire gastrique. L'élément essentiel de la prise en charge n'est pas médicamenteux : l'arrêt de toute exposition hépatotoxique supplémentaire, avec explication du mécanisme et évaluation de la consommation. La coagulopathie a imposé une surveillance quotidienne du taux de prothrombine et de l'état de conscience pendant les dix premiers jours ; ni vitamine K

systématique ni plasma n'ont été administrés, en l'absence de saignement, car la correction de l'INR fait perdre le seul indicateur pronostique disponible. Une restriction alimentaire sévère n'est pas justifiée — l'alimentation s'adapte à la tolérance digestive, et l'interdiction formelle porte sur l'alcool et les médicaments hépatotoxiques, pendant au moins trois mois.
L'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité, et son risque se concentre sur la phase aiguë : formes cholestatiques prolongées chez 5 à 10 % des adultes, formes biphasiques à rechute chez environ 10 %, insuffisance hépatique aiguë dans moins de 1 % des cas. Sortie au 22e jour, avec des transaminases encore à quatre fois la limite supérieure ; la normalisation complète survient en 4 à 8 semaines. Le patient a été informé de la possibilité d'une rechute biologique et convoqué à 4 et 12 semaines. Les sujets contacts familiaux ont été vaccinés, et le puits a été signalé à la direction de santé publique. Le vaccin, qui confère une protection supérieure à 95 % après deux doses, est recommandé aux patients atteints d'hépatopathie chronique, aux voyageurs se rendant en zone d'endémie et aux sujets contacts ; en post-exposition, il protège les immunocompétents de moins de 40 ans s'il est administré dans les 14 premiers jours, tandis qu'au-delà de cet âge et chez les immunodéprimés on préfère les immunoglobulines.

QUESTIONS

1. L'hépatite virale aiguë A se caractérise par : a. une transmission féco-orale ; b. un passage à la chronicité dans environ 10 % des cas ; c. un diagnostic positif par les IgM anti-VHA ; d. des formes plus sévères chez l'adulte que chez l'enfant ; e. un état de porteur chronique après guérison.
2. Les facteurs associés aux formes sévères d'hépatite aiguë A sont : a. l'âge supérieur à 50 ans ; b. une hépatopathie chronique préexistante ; c. le sexe féminin ; d. la consommation de substances hépatotoxiques ; e. la co-infection par le VHB ou le VHC.
3. La prophylaxie de l'hépatite aiguë A comprend : a. la vaccination ; b. les immunoglobulines post-exposition chez les immunodéprimés et les personnes de plus de 40 ans ; c. la vaccination post-exposition dans les 14 premiers jours chez les immunocompétents ; d. un traitement antiviral prophylactique ; e. des mesures d'hygiène de l'eau et des aliments.

Réponses. 1 — a, c, d. L'infection ne devient pas chronique et ne laisse pas de porteurs chroniques. Chez l'enfant, elle est souvent asymptomatique ou anictérique ; chez l'adulte, les formes ictériques

sont la règle, et la sévérité augmente avec l'âge. 2 — a, b, d, e. Le sexe n'est pas un facteur de risque reconnu. 3 — a, b, c, e. Il n'existe pas de traitement antiviral contre le VHA, donc pas non plus de prophylaxie antivirale.

Cas 3 — Hépatite B aiguë ou exacerbation d'une hépatite B chronique ?

PRESENTATION

Femme de 64 ans, vivant en milieu rural, de niveau socio-économique modeste, admise pour une asthénie marquée, une anorexie, des douleurs de l'hypocondre droit et un ictère cutanéo-muqueux intense. Les symptômes ont débuté quatre jours auparavant par une asthénie, une anorexie et des douleurs, l'ictère apparaissant ensuite — la séquence classique d'une hépatite aiguë. L'intervalle est toutefois court : quatre jours entre les premiers symptômes et un ictère intense, avec une bilirubine à 16 mg/dl au premier dosage, évoquent une agression brutale et non une évolution insidieuse. L'anamnèse n'a retrouvé ni facteur de risque de transmission parentérale au cours des derniers mois, ni contact avec un cas d'hépatite aiguë, ni prise d'hépatotoxiques.
Ce qui manque à l'histoire récente se trouve dans les antécédents. Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B, diagnostiqué 14 mois auparavant, traité par six cycles de R-CHOP — protocole qui comprend le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 —, en rémission complète ; splénectomie la même année, pour localisation splénique de la maladie. Aucun dépistage documenté de l'AgHBs ou des anticorps anti-HBc totaux avant la chimiothérapie. Ces lignes changent radicalement l'interprétation du cas : une hépatite B aiguë survenant un an après le rituximab, chez une patiente splénectomisée, soulève immédiatement la question d'une réactivation d'une infection chronique par le VHB, scénario dont le pronostic et la prise en charge sont complètement différents.

Examen clinique et diagnostic présomptif
Poids 48 kg, taille 1,58 m. État général altéré, apyrétique, téguments et sclérotiques intensément ictériques, langue saburrale, pli cutané persistant, tissu cellulaire sous-cutané peu développé. PA 100/70 mmHg, FC 92/min. Abdomen douloureux spontanément et à la palpation de l'hypocondre droit, foie palpable à 1 cm sous le rebord, de consistance augmentée, cicatrice de splénectomie, pas d'ascite cliniquement décelable à l'admission. Consciente, orientée, sans astérixis.

Une cytolyse à près de 70 fois la limite supérieure restreint le diagnostic à trois possibilités — hépatite virale, toxique ou ischémique —, la dernière étant éliminée en l'absence d'épisode hémodynamique. Une déshydratation d'environ 7 % doit être corrigée avant toute interprétation du bilan rénal. L'antécédent oncologique modifie cependant la hiérarchie : du fait de l'immunosuppression profonde et prolongée des lymphocytes B après rituximab, la première hypothèse n'est plus une infection aiguë acquise, mais la réactivation d'une infection chronique. Une localisation hépatique du lymphome entre elle aussi en discussion, même si la rémission est documentée.

Syndrome ictérique par hépatite aiguë d'étiologie à préciser, très probablement virale, chez une patiente atteinte d'un lymphome non hodgkinien traité par R-CHOP et splénectomisée. Syndrome de déshydratation aiguë à 7 %.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

AgHBs positif, AgHBe négatif avec anti-HBe positifs, IgM anti-HBc positives à titre faible, IgG anti-HBc positives à titre élevé, anti-HBs négatifs, ADN du VHB 4 162 142 copies/ml (environ 8,3 × 10□ UI/ml). Exclues par la sérologie : co-infection C, surinfection delta, hépatites A et E, infections à CMV et EBV, VIH, hépatite auto-immune. L'électrophorèse a montré une albumine à 49,6 % (albumine calculée 2,85 g/dl) et des γ-globulines à 20,3 %, avec un bloc bêta-gamma débutant. Une hypoalbuminémie avec hypergammaglobulinémie ne peut pas se constituer au cours d'une hépatite aiguë de quatre jours — la demi-vie de l'albumine est d'environ 20 jours. Une cholinestérase à 5432 U/l, à la limite inférieure, va dans le même sens. À l'échographie, à l'admission : foie de structure homogène, lobe caudé 24 mm, veine porte 9 mm, voie biliaire principale 4 mm, vésicule biliaire à parois très épaissies, splénectomie.

C'est l'association d'un AgHBe négatif avec des anti-HBe positifs, d'IgG anti-HBc à titre élevé et d'une virémie de plusieurs millions de copies/ml qui résout le cas. Ce n'est pas le profil d'une infection aiguë récente, où l'AgHBe apparaît précocement et les anti-HBe seulement en phase de résolution, lorsque la virémie diminue — exactement le profil du premier cas. Ici, nous avons l'inverse, c'est-à-dire le profil d'une infection chronique à mutant précore, en exacerbation. Les IgM anti-HBc ne contredisent pas cette interprétation : leur titre augmente aussi lors des poussées sévères de réactivation, et la différence de titre entre infection aiguë et exacerbation est indicative, non décisive.

Hépatite B aiguë ou réactivation d'une infection chronique ?

Élément	Hépatite B aiguë	Réactivation d'une infection chronique	Chez cette patiente
AgHBe / anti-HBe	AgHBe +, anti-HBe –	AgHBe –, anti-HBe + (mutant précore)	**AgHBe –, anti-HBe +**
IgM anti-HBc	positives, titre élevé	positives, titre faible, ou négatives	**positives, titre faible**
IgG anti-HBc	positives, titre faible	positives, titre élevé	**titre élevé**
Albumine	normale au début	basse	**2,85 g/dl**
Électrophorèse	normale	hypergammaglobulinémie	**γ 20,3%**
Cholinestérase	normale	basse	**limite inférieure, puis 2787 U/l**
Contexte d'immunosuppression	absent	présent	**R-CHOP 14 mois auparavant**
Élasticité hépatique	< 7 kPa après rémission	élevée de façon persistante	**44,3 kPa**

L'élastographie du 26e jour a montré 44,3 kPa, valeur correspondant au stade F4, qui ne peut pas se constituer en quatre semaines. La mesure en pleine poussée cytolytique surestime cependant la rigidité, du fait de l'œdème et de l'inflammation ; la valeur devait donc être réévaluée après normalisation du bilan. Chez cette patiente, l'ascite apparue au 16e jour, le profil protéique et la cholinestérase basse étayaient le diagnostic de cirrhose indépendamment de l'élastographie. Le score de Child-Pugh à l'admission était de 9 points (classe B), avec un score MELD d'environ 21.

DIAGNOSTIC FINAL, TRAITEMENT ET EVOLUTION

Cirrhose hépatique virale B, avec décompensation vasculaire. Réactivation virale B post-chimiothérapie. Insuffisance hépatique aiguë sur fond chronique. Syndrome de déshydratation aiguë à 7 %. Anémie mixte. Lymphome non hodgkinien en rémission. Splénectomie.

Une localisation hépatique du lymphome reste improbable, compte tenu de la rémission documentée, de la structure hépatique homogène et de l'absence d'adénopathies ; la ponction-biopsie hépatique aurait permis de trancher devant un tableau équivoque, mais elle était contre-indiquée par la coagulopathie. Une hépatite médicamenteuse post-chimiothérapie aurait dû survenir pendant

l'administration des cytostatiques, et non un an plus tard. L'ictère obstructif est infirmé par l'absence de dilatation des voies biliaires, malgré l'épaississement des parois vésiculaires, qui traduit ici l'œdème lié à l'hypoalbuminémie.
La rééquilibration hydroélectrolytique a corrigé la déshydratation au cours des 48 premières heures. Ont été administrés une antibiothérapie de couverture par amoxicilline et acide clavulanique, arginine, acide thioctique, L-ornithine-L-aspartate, rifaximine, hémostatiques, lactulose et plasma frais congelé du 17e au 19e jour. L'ascite a imposé la spironolactone associée au furosémide, dans un rapport de 100:40 mg, avec réduction progressive jusqu'à la monothérapie. Le traitement antiviral a été initié par entécavir 0,5 mg par jour.

Évolution des paramètres biologiques et rechute au cinquième mois

Paramètre	Référence	Jour 1	Jour 16	Jour 35	Mois 5
ALAT / ASAT (U/l)	< 41 / < 40	2570 / 2246	1089 / 1093	195 / 334	**1485 / 2089**
Rapport ASAT/ALAT	—	0,87	1,00	1,72	**1,41**
Bilirubine totale / conjuguée (mg/dl)	< 1,2 / < 0,3	19,99 / 15,02	21,9 / 18,8	4,06 / 2,4	10,8 / 6,8
Taux de prothrombine (%) / INR	> 70 / 0,8–1,2	64,7 / 1,32	49 / 1,60	68,3 / 1,28	**39,3 / 1,84**
Cholinestérase (U/l)	5300–12900	5432	**2787**	3487	—
Protéines totales (g/dl) / fibrinogène (g/l)	6,4–8,3 / 2–4	5,75 / 1,72	4,16 / 1,5	5,5 / 1,42	—
Hémoglobine (g/dl)	12–16	12,5	9,9	9,7	9,7
ADN du VHB (copies/ml)	—	4,16 × 10□	—	—	**14,38 × 10□**

La cytolyse a diminué régulièrement sous traitement, mais la fonction de synthèse ne s'est pas restaurée — la cholinestérase et les protéines totales sont restées basses à la sortie, ce qui est attendu sur une cirrhose, et non sur une hépatite aiguë résolue. La patiente a ensuite interrompu la lamivudine. Le deuxième épisode a été plus grave que le premier : la virémie a été multipliée par trois et demi, l'ascite est réapparue, le taux de prothrombine est descendu à 39,3 % et le rapport ASAT/ALAT s'est inversé, signature de la cirrhose. Le score de Child-Pugh a atteint 11 points, classe C. L'arrêt de l'antiviral chez un patient cirrhotique peut déclencher une poussée (flare) de

réactivation avec décompensation et décès ; chez ces patients, le traitement est poursuivi pour une durée indéfinie, quelle que soit la durée pendant laquelle la virémie est restée indétectable.
L'enjeu didactique du cas réside toutefois dans la prophylaxie. Tout patient devant recevoir une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doit être testé, avant l'initiation, pour l'AgHBs et les anticorps anti-HBc totaux. La réactivation survient aussi dans l'infection occulte, avec AgHBs négatif et anti-HBc positifs, et le risque est maximal sous rituximab. Les sujets positifs reçoivent une prophylaxie par entécavir ou ténofovir, débutée avant la première cure et poursuivie au moins 12 mois après la fin de l'immunosuppression, ou 18 mois après le rituximab. Chez cette patiente, deux tests sérologiques auraient changé l'évolution.

QUESTIONS

1. Chez un patient ayant un AgHBs positif, des IgM anti-HBc positives, un AgHBe négatif, des anti-HBe positifs et un ADN du VHB à 4 000 000 copies/ml, le diagnostic le plus probable est : a. hépatite virale aiguë B ; b. hépatite chronique B AgHBe négative, à mutant précore, en exacerbation ; c. porteur chronique inactif ; d. infection guérie ; e. réactivation virale B.
2. La réactivation de l'infection par le VHB sous immunosuppression : a. ne survient que chez les patients AgHBs positifs ; b. peut survenir aussi chez les patients AgHBs négatifs et anti-HBc totaux positifs ; c. a un risque maximal sous anticorps monoclonaux anti-CD20 ; d. se prévient par un dépistage sérologique avant l'initiation du traitement ; e. impose une prophylaxie par entécavir ou ténofovir.
3. L'interruption du traitement antiviral chez un patient atteint de cirrhose B : a. est sans conséquence si la virémie était indétectable ; b. peut déclencher une poussée de réactivation ; c. peut précipiter une décompensation hépatique ; d. peut être fatale ; e. peut être envisagée après 12 mois de virémie indétectable.

Réponses. 1 — b, e. L'association d'un AgHBe négatif et d'anti-HBe positifs avec une virémie de plusieurs millions de copies/ml définit l'infection chronique à mutant précore, qui se réplique intensément sans produire d'AgHBe. Les IgM anti-HBc se positivent aussi lors des exacerbations sévères ; elles ne suffisent donc pas à établir le caractère aigu. 2 — b, c, d, e. La réactivation survient aussi dans l'infection occulte, surtout sous rituximab. 3 — b, c, d. Chez le patient cirrhotique, le traitement n'est pas interrompu, quelle que soit la durée de la virémie indétectable.

Cas 4 – Hépatite chronique B et D chez un patient étiqueté porteur inactif

PRESENTATION

Homme de 34 ans, connu AgHBs positif depuis douze ans, découvert lors d'un don de sang et suivi de façon intermittente comme porteur inactif, sur la base d'un ADN du VHB constamment inférieur à 2 000 UI/ml. Il consulte pour une asthénie et des transaminases élevées lors des trois derniers contrôles, interprétées jusqu'ici comme sans rapport avec l'infection par le VHB. Sa mère est AgHBs positive, ce qui rend probable une transmission verticale. Il porte un tatouage réalisé à 19 ans dans un studio sans contrôle sanitaire. Il nie toute consommation d'alcool, de drogues injectables et de médicaments hépatotoxiques. Il n'a jamais été testé pour le VHD.

Examen clinique

Apyrétique, bon état général, indice de masse corporelle 24, anictérique, sans angiomes stellaires ni circulation collatérale. Foie palpable à 2 cm sous le rebord costal, de consistance augmentée, à bord tranchant ; rate à 3 cm. Pas d'ascite, pas d'astérixis.

DIAGNOSTIC PRESOMPTIF

Une cytolyse persistante chez un patient AgHBs positif avec une faible virémie B ne s'explique pas d'elle-même. Un véritable porteur inactif a des transaminases normales, et la splénomégalie apporte un argument en faveur d'une hypertension portale chez un patient considéré comme indemne d'hépatopathie significative. Restent trois hypothèses : l'hépatite chronique B AgHBe négative à mutant précore, une cause non virale de cytolyse et, la plus probable ici, l'infection associée par le VHD, qui inhibe la réplication du VHB et maintient l'ADN du VHB à des valeurs faibles malgré une maladie active.

Hépatite chronique B, maladie active, avec une virémie B disproportionnellement faible. Suspicion d'infection associée par le VHD. Splénomégalie.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Bilan biologique et marqueurs viraux

Paramètre	Valeur	Référence / interprétation
ALAT / ASAT	128 / 96 U/l	< 41 / < 40 — cytolyse persistante
GGT / phosphatases alcalines	112 / 138 U/l	< 60 / 40–130 — cholestase discrète
Albumine / INR	4,1 g/dl / 1,18	3,5–5,2 / 0,8–1,2 — fonction de synthèse conservée
γ-globulines / plaquettes	21,4 % / 94 000/µl	hypergammaglobulinémie, hypersplénisme
AgHBs qualitatif / quantitatif	positif / 18 400 UI/ml	infection chronique par le VHB
AgHBe / anti-HBe / IgG anti-HBc	négatif / positifs / positives	séroconversion HBe, infection ancienne
ADN du VHB	310 UI/ml	virémie faible, disproportionnée par rapport à la cytolyse
IgG / IgM anti-VHD	positives / positives	infection chronique par le VHD, maladie très active
ARN du VHD	2,4 × 10□ copies/ml	réplication intense du VHD
Anti-VHC, VIH, AAN, AML	négatifs	excluent d'autres causes d'hépatite chronique
FibroScan®	11,2 kPa	fibrose avancée, F3 METAVIR

L'échographie a montré un foie de structure hétérogène, aux contours légèrement irréguliers, sans nodules, une veine porte de 13 mm et une rate de 15,4 cm de grand axe. L'endoscopie digestive haute n'a pas montré de varices œsophagiennes.

DIAGNOSTIC FINAL ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Hépatite chronique B et D, maladie active, fibrose avancée (F3). Hypertension portale débutante avec splénomégalie et thrombopénie. L'hépatite chronique B à mutant précore, première hypothèse concurrente, se serait accompagnée d'une virémie élevée, et non de 310 UI/ml. L'hépatite C est exclue par la sérologie, l'hépatite auto-immune par la négativité des auto-anticorps, la stéatohépatite et l'hépatite toxique par l'anamnèse et un indice de masse corporelle normal. Chez ce patient jeune présentant une fibrose avancée, la maladie de Wilson et le déficit en alpha-1-antitrypsine ont été éliminés.

TRAITEMENT, EVOLUTION ET PARTICULARITE

Un traitement par bulévirtide a été initié ; cet inhibiteur d'entrée, qui bloque le récepteur NTCP, est approuvé dans l'Union européenne pour l'hépatite delta compensée. La surveillance du carcinome hépatocellulaire est semestrielle. Le traitement peut être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice clinique, biologique et virologique. Il est recommandé de réévaluer l'ADN du VHB à 6 mois et, si la virémie est > 2 000 UI/ml, d'associer un traitement par analogues nucléos(t)idiques.
À 48 semaines, les ALAT se sont normalisées et l'ARN du VHD a diminué de plus de deux log — évolution favorable, qui n'autorise cependant pas l'arrêt du traitement, car la rechute virologique est la règle. La particularité du cas réside dans le retard diagnostique : douze ans de suivi comme porteur inactif, avec une cytolyse attribuée à d'autres causes, alors que la faible virémie B était précisément le signe de l'infection associée par le VHD.

QUESTIONS

1. Chez un patient AgHBs positif, avec une cytolyse persistante et un ADN du VHB inférieur à 2 000 UI/ml : a. le diagnostic est celui de porteur inactif ; b. le dépistage du VHD est obligatoire ; c. la faible virémie exclut une hépatopathie active ; d. le VHD inhibe fréquemment la réplication du VHB ; e. l'évaluation du stade de fibrose est recommandée.
2. L'infection par le VHD : a. nécessite la présence de l'AgHBs pour l'infection de l'hépatocyte ; b. peut se transmettre indépendamment du VHB ; c. la surinfection d'un porteur chronique du VHB évolue vers la chronicité dans 80 à 90 % des cas ; d. est prévenue par la vaccination contre le VHB ; e. entraîne la forme la plus sévère d'hépatite virale chronique.

3. Le traitement de l'hépatite chronique B et D : a. repose sur les analogues nucléosidiques ; b. fait appel à l'interféron alfa pégylé, pendant au moins 48 semaines ; c. comprend le bulévirtide en tant qu'inhibiteur d'entrée ; d. a pour objectif la négativation durable de l'ARN du VHD ; e. est arrêté à la normalisation des transaminases.

Réponses. 1 — b, d, e. 2 — a, c, d, e ; le VHD est défectif et ne se transmet pas sans AgHBs, raison pour laquelle la vaccination contre le VHB prévient également l'infection delta. 3 — b, c, d ; les analogues nucléosidiques n'agissent pas sur le VHD, et la normalisation des transaminases n'est pas un critère d'arrêt.

Bibliographie :

1. *Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecţioase: curs pentru studenţi şi medici rezidenţi. Vol. 1 . Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.*
2. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
3. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar şi Clark Medicină clinică. Vol. 1. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediţiei în limba română. Bucureşti: Editura Hipocrate; 2021.*
4. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;83:502–583.*
5. *European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. J Hepatol. 2020;73:1170–1218.*
6. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79:433–460.*
7. *World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: WHO; 2024.*
8. *World Health Organization. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90:185–200.*
9. *Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018;67(RR-1):1–31.*
10. *Ministerul Sănătăţii. Programul Naţional de Vaccinare: calendarul naţional de vaccinare [Internet]. Bucureşti: Ministerul Sănătăţii; 2026*

.

CHAPITRE 5
DIARRHÉE AIGUË D'ÉTIOLOGIE INFECTIEUSE

Dr Talida-Georgiana Novăcescu, chef de travaux

5.1. DEFINITION, TERMINOLOGIE

La diarrhée désigne l'émission d'**au moins trois selles non moulées sur une période de 24 heures**, ou l'augmentation du nombre des émissions avec diminution concomitante de leur consistance par rapport au transit habituel du patient. Chez le nourrisson et le jeune enfant, elle se définit par la modification de la consistance des selles par rapport à la normale propre à l'âge, car le nourrisson exclusivement allaité peut émettre physiologiquement des selles semi-liquides et fréquentes, dépourvues de signification pathologique. Le critère pondéral — un débit fécal supérieur à 200 g/24 h chez l'adulte — est surtout utile en recherche clinique.

La durée d'évolution distingue trois entités dont la signification étiologique et thérapeutique diffère. **La diarrhée aiguë**, d'une durée inférieure à 14 jours, est dans la majorité des cas de nature infectieuse et spontanément résolutive. **La diarrhée persistante**, d'une durée comprise entre 14 et 29 jours, oriente vers une parasitose, une infection bactérienne traînante ou une atteinte post-infectieuse de la muqueuse. **La diarrhée chronique**, d'une durée d'au moins 30 jours, pose avant tout le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable, les syndromes de malabsorption, les néoplasies digestives et les endocrinopathies, sans exclure pour autant une étiologie infectieuse, notamment chez l'hôte immunodéprimé.

La diarrhée aiguë se définit donc par **l'augmentation du volume, de la fluidité et de la fréquence des émissions fécales**, avec modification de leur aspect macroscopique — aqueux, glaireux, purulent, grumeleux, glairo-purulent et sanglant, ou stéatorrhéique. Le tableau se complète habituellement de manifestations digestives d'accompagnement — douleurs abdominales, nausées, vomissements, borborygmes, météorisme, ténesme — et d'un retentissement général : adynamie, anorexie, syndrome fébrile.

Une deuxième systématisation, utile à la formulation du diagnostic, repose sur le critère du **segment digestif principalement atteint**. On individualise ainsi *les gastrites aiguës*, dominées par les nausées, les vomissements et les épigastralgies ; *les gastro-entérites aiguës*,

dans lesquelles s'ajoutent à ces signes la diarrhée et des douleurs à type de coliques diffuses ; *les gastro-entérocolites aiguës*, dans lesquelles l'atteinte colique se traduit par des ténesmes et des selles glairo-sanglantes ; et *les entérocolites aiguës*, sans manifestations gastriques.
Le substratum physiopathologique des pertes hydroélectrolytiques est plurifactoriel. Quatre mécanismes interviennent : **l'augmentation du contenu hydrique intraluminal** par la constitution d'un exsudat inflammatoire, **la diminution de l'absorption** consécutive à l'accélération du transit et au raccourcissement du temps de contact avec la muqueuse, **la réduction des apports** du fait des vomissements et de l'inappétence, ainsi que **l'amplification des pertes extradigestives** par la fièvre et la polypnée. L'addition de ces mécanismes explique l'installation rapide de la déshydratation, même lorsque le nombre d'émissions fécales paraît modeste.
En pratique clinique, on recourt fréquemment à une terminologie syndromique qui oriente rapidement le raisonnement diagnostique. *La toxi-infection alimentaire* suppose l'atteinte simultanée de plusieurs personnes ayant consommé le même aliment, avec une courte durée d'incubation. *Le syndrome dysentérique* associe des émissions fécales peu abondantes, contenant du mucus, du pus et du sang, accompagnées de ténesmes et de coliques, et traduit une atteinte inflammatoire colique. *Le syndrome cholériforme* désigne des selles aqueuses, profuses, d'aspect « eau de riz », apyrétiques, avec une déshydratation sévère d'installation rapide.

5.2. VOIES DE TRANSMISSION ET FACTEURS DE RISQUE

La transmission est féco-orale, directe interhumaine ou indirecte, par l'eau et les aliments contaminés, par les mains, les objets et les surfaces. La dose infectante varie et explique les différences de contagiosité : 10–100 micro-organismes suffisent pour Shigella, Escherichia coli producteur de shigatoxine, Entamoeba histolytica et les norovirus, alors que pour Vibrio cholerae ou Escherichia coli entérotoxinogène, 10□–10□ micro-organismes sont nécessaires, ce qui suppose une multiplication préalable dans l'aliment ou dans l'eau.
Les facteurs de risque d'évolution sévère comprennent les âges extrêmes, la malnutrition protéino-énergétique, les carences en zinc et en vitamine A, l'immunodépression de toute nature, l'hypochlorhydrie — après gastrectomie ou iatrogène, par administration prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons —,

l'achlorhydrie, les troubles de la motilité intestinale, ainsi que les expositions professionnelles ou comportementales.

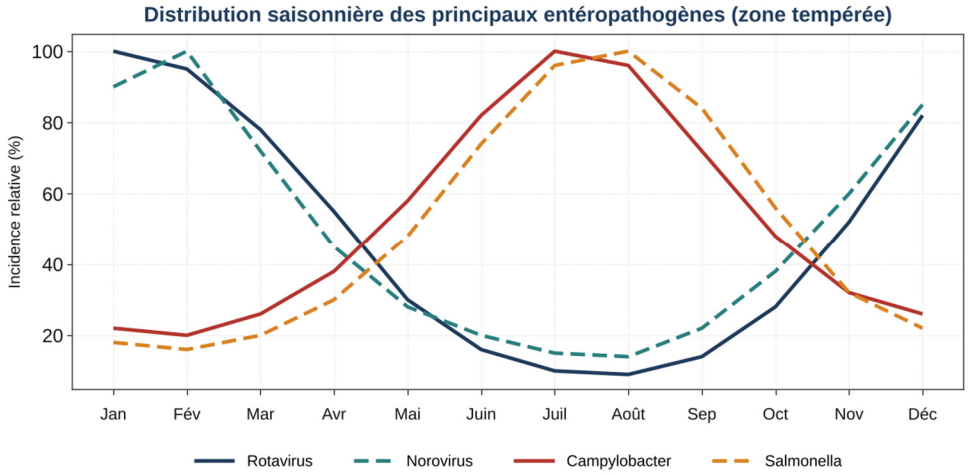


Figure 1. Distribution saisonnière des principaux entéropathogènes dans les zones tempérées.

La saisonnalité constitue un repère étiologique de première orientation : les infections virales prédominent pendant les mois froids, définissant la « saison hivernale » des rotavirus et des norovirus, alors que les infections à *Campylobacter* et à *Salmonella* atteignent leur maximum pendant la saison chaude, lorsque les conditions de conservation des aliments sont plus précaires et que les repas en plein air sont plus fréquents.

En Roumanie, les diarrhées aiguës restent une cause importante de morbidité, surtout chez le jeune enfant et pendant la saison chaude, et les toxi-infections alimentaires génèrent chaque année des foyers déclarés aux directions de santé publique. Les déterminants locaux sont les déterminants classiques : l'accès inégal à l'eau potable et à l'assainissement en milieu rural, les défauts de conservation des aliments, ainsi que l'absence de la vaccination antirotavirus dans le programme national de vaccination, situation qui entretient une charge importante de gastro-entérites sévères chez le nourrisson et le jeune enfant.

Corrélation pratique. Le contexte épidémiologique — saison, voyages, aliments consommés, collectivité, hospitalisation, exposition récente aux antibiotiques — restreint la liste étiologique plus efficacement que l'aspect macroscopique des selles et doit être documenté systématiquement chez tout patient présentant une diarrhée aiguë.

5.3. ÉTIOLOGIE

Les agents étiologiques de la diarrhée aiguë se répartissent en virus, bactéries et parasites, auxquels s'ajoutent les toxines préformées dans l'aliment, responsables de syndromes à début très précoce. Dans les pays développés, **l'étiologie virale est nettement prépondérante** et représente 60–70 % des épisodes de gastro-entérite aiguë communautaire, alors que les bactéries dominent dans les formes inflammatoires, dans la diarrhée du voyageur et dans les régions où l'assainissement est précaire.

Tableau 1. Principaux agents étiologiques de la diarrhée aiguë infectieuse.

Catégorie	Agents	Particularités clinico-épidémiologiques
Virus	Rotavirus (groupe A), norovirus (GI, GII), sapovirus, adénovirus entériques (40, 41), astrovirus	Diarrhée aqueuse, vomissements au premier plan, fièvre modérée ; prédominance pendant la saison froide ; le rotavirus atteint électivement le nourrisson de 6–24 mois, le norovirus provoque des foyers explosifs à tous les âges
Bactéries entérotoxinogènes	Vibrio cholerae O1/O139, E. coli entérotoxinogène (ETEC), Aeromonas, Plesiomonas	Diarrhée aqueuse profuse, apyrétique, avec déshydratation rapide ; ETEC est l'agent classique de la diarrhée du voyageur
Bactéries invasives	Shigella spp., Salmonella non typhiques, Campylobacter jejuni/coli, Yersinia enterocolitica, E. coli entéro-invasif	Syndrome fébrile, selles sanglantes, ténesmes ; Campylobacter est la bactérie entérique la plus fréquemment isolée en Europe
Bactéries cytotoxiques	E. coli producteur de shigatoxine (STEC/EHEC, y compris O157:H7), Clostridioides difficile	Colite hémorragique, avec risque de syndrome hémolytique et urémique (STEC) ou de mégacôlon toxique (C. difficile)
Bactéries à expression systémique	Salmonella Typhi et Paratyphi, Yersinia spp.	Fièvre entérique : syndrome fébrile prolongé, bradycardie relative, hépatosplénomégalie ; la diarrhée peut manquer

Catégorie	Agents	Particularités clinico-épidémiologiques
Toxines préformées	Staphylococcus aureus, Bacillus cereus (forme émétisante), Clostridium botulinum	Incubation de 1–6 heures, symptomatologie émétisante au premier plan, évolution de quelques heures, apyrexie
Parasites	Giardia duodenalis, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli	Incubation prolongée, évolution traînante ou récidivante ; Cryptosporidium résiste à la chloration usuelle et provoque des foyers hydriques ; E. histolytica peut entraîner un abcès amibien du foie
Étiologies à rechercher dans des contextes particuliers	Vibrio parahaemolyticus, Listeria monocytogenes, Tropheryma whipplei, microsporidies	Consommation de fruits de mer, grossesse, immunodépression profonde

Chez le patient infecté par le VIH dont les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 100/mm³, le spectre étiologique s'élargit considérablement et comprend *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli*, *Cyclospora*, les microsporidies, le complexe *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus et les *Salmonella* non typhiques avec bactériémies récidivantes. Chez le patient neutropénique et chez le patient transplanté, il faut discuter la colite neutropénique, la réaction du greffon contre l'hôte à localisation intestinale et la colite à cytomégalovirus.

5.4. PATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

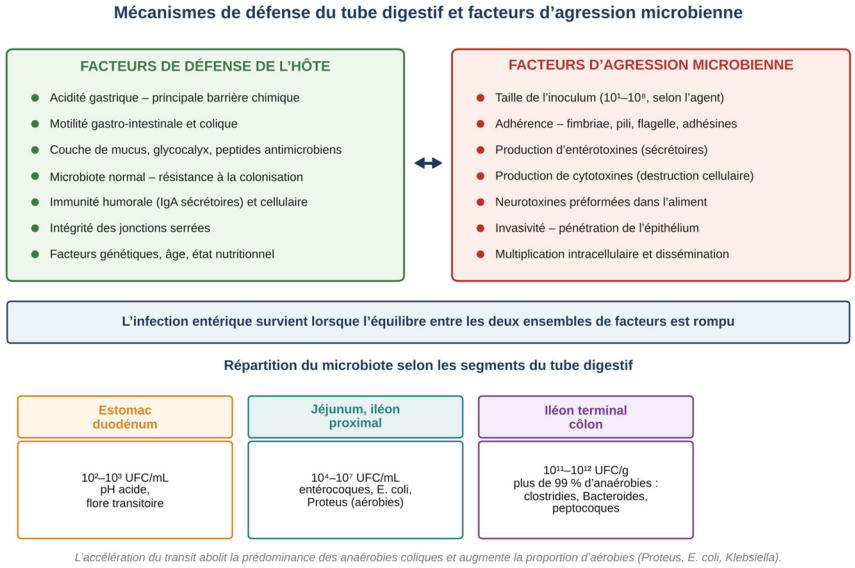


Figure 2. Équilibre entre les facteurs de défense de l'hôte et les facteurs d'agression microbienne ; répartition du microbiote selon les segments.

5.4.1. Classification pathogénique des diarrhées infectieuses

Du point de vue pathogénique, on individualise trois catégories, chacune avec une traduction clinique caractéristique.

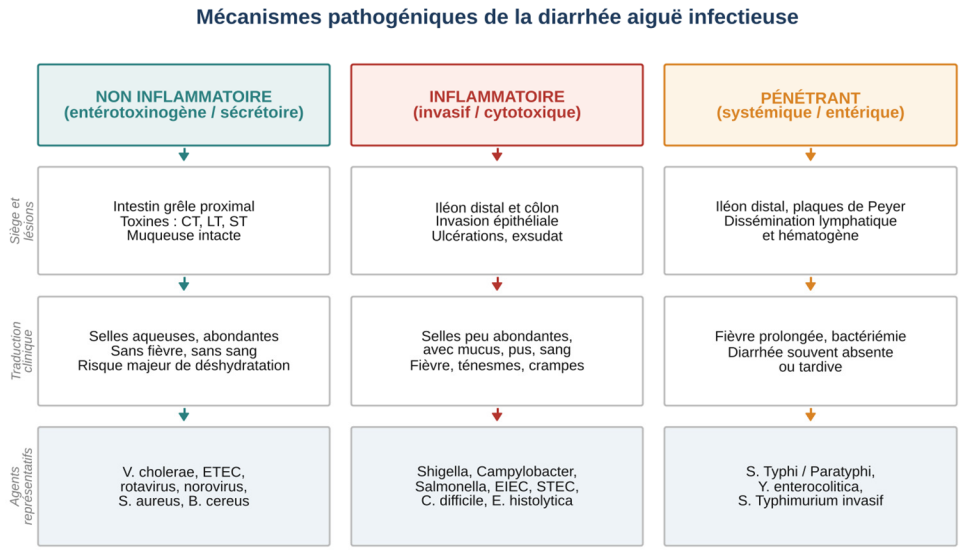


Figure 3. Les trois grands mécanismes pathogéniques et leur traduction clinique.

a) Mécanisme non inflammatoire (entérotoxinogène, sécrétoire)

L'agent pathogène colonise l'intestin grêle proximal sans envahir la muqueuse et élabore des entérotoxines qui perturbent le transport hydroélectrolytique. Le prototype en est *Vibrio cholerae*. Les virus entériques provoquent la diarrhée par un mécanisme mixte. Le rotavirus infecte les entérocytes matures situés au sommet des villosités, entraînant un raccourcissement des villosités et la perte des disaccharidases de la bordure en brosse, avec l'apparition d'une composante osmotique par malabsorption du lactose. La protéine non structurale **NSP4** se comporte comme une entérotoxine virale : elle mobilise le calcium intracytoplasmique et stimule la sécrétion de chlore, tandis que la stimulation du système nerveux entérique contribue à l'accélération du transit.

b) Mécanisme inflammatoire (invasif et cytotoxique)

L'agent pathogène envahit l'épithélium de l'iléon distal et du côlon ou élabore des cytotoxines ayant un effet lytique sur les entérocytes. *Shigella* pénètre par les cellules M des plaques de Peyer, est phagocytée par les macrophages, qu'elle oriente vers l'apoptose, envahit ensuite les entérocytes par leur pôle basolatéral et diffuse de cellule en cellule grâce à la polymérisation de l'actine. Il en résulte une colite avec ulcérations superficielles, exsudat inflammatoire et hémorragie, qui se traduit cliniquement par un syndrome dysentérique. *Campylobacter jejuni* et les *Salmonella* non typhiques recourent à des mécanismes d'invasion en partie similaires, avec des systèmes de sécrétion de type III qui transloquent des effecteurs dans le cytoplasme de la cellule hôte.

E. coli producteur de shigatoxine constitue une entité à part. La bactérie n'envahit pas la muqueuse ; elle adhère aux entérocytes par des lésions de type « attachement-effacement » (attaching and effacing) et libère la shigatoxine, qui se fixe sur le récepteur globotriaosylcéramide Gb3, inhibe la sous-unité ribosomique 60S et supprime la synthèse protéique, entraînant la mort cellulaire. Absorbée dans la circulation systémique, cette même toxine lèse l'endothélium glomérulaire riche en Gb3 et déclenche le syndrome hémolytique et urémique.

Clostridioides difficile élabore les toxines A et B, qui glucosylent et inactivent les protéines Rho, Rac et Cdc42, avec désorganisation du cytosquelette d'actine, perte des jonctions serrées, apoptose et réponse inflammatoire intense, qui se traduit morphologiquement par

des pseudomembranes. La souche hypervirulente NAP1/BI/027 élabore en outre la toxine binaire CDT et présente une délétion du gène régulateur *tcdC*, avec hyperproduction toxinique consécutive.

c) Mécanisme pénétrant (systémique)

Salmonella Typhi traverse l'épithélium intestinal et est captée par les macrophages des plaques de Peyer, à l'intérieur desquels elle survit et se multiplie, avant de disséminer par voie lymphatique et hématogène. Le tableau clinique est dominé par les manifestations systémiques de la fièvre entérique, la diarrhée étant souvent absente pendant la première semaine d'évolution ou remplacée par une constipation.

Tableau 2. Principales toxines impliquées dans la diarrhée aiguë et leur mécanisme d'action.

Toxine	Agent	Mécanisme moléculaire	Conséquence clinique
Toxine cholérique (CT)	V. cholerae	ADP-ribosylation de Gsα → ↑ AMPc → activation du CFTR	Diarrhée aqueuse profuse, « eau de riz »
Toxine thermolabile (LT)	ETEC	Mécanisme identique à celui de la toxine cholérique, d'intensité moindre	Diarrhée du voyageur
Toxine thermostable (ST)	ETEC	Activation de la guanylate cyclase → ↑ GMPc	Diarrhée aqueuse
Shigatoxines 1 et 2	STEC, S. dysenteriae type 1	Fixation sur Gb3, inhibition de la sous-unité ribosomique 60S	Colite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique
Toxines A et B	C. difficile	Glucosylation des protéines Rho/Rac/Cdc42	Colite pseudomembraneuse, mégacôlon toxique
NSP4	Rotavirus	Entérotoxine virale, mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire	Diarrhée sécrétoire et osmotique chez le nourrisson
Entérotoxines staphylococciques	S. aureus	Superantigènes, stimulation vagale afférente	Symptomatologie émétisante 1–6 heures après l'ingestion
Céréulide	B. cereus	Toxine émétisante préformée, thermostable	Vomissements après consommation de riz réchauffé

Corrélation clinique. Le mécanisme pathogénique conditionne la conduite diagnostique et thérapeutique. La diarrhée sécrétoire évolue avec une muqueuse intacte et se traduit par des pertes hydroélectrolytiques, une déshydratation et une acidose métabolique par déplétion en bicarbonates, corrigées par la réhydratation. La diarrhée inflammatoire, conséquence de l'invasion épithéliale et de la cytolyse entérocytaire, impose une documentation étiologique — coproculture avec antibiogramme, panel multiplex PCR, recherche de shigatoxine, hémocultures chez le patient fébrile —, l'antibiothérapie étant indiquée en fonction de l'agent isolé et contre-indiquée dans l'infection à STEC.

5.5. TABLEAU CLINIQUE

5.5.1. Évaluation initiale

L'anamnèse doit préciser systématiquement le moment d'installation et le mode évolutif de la diarrhée, le nombre et l'aspect des selles, la présence de sang, de mucus ou de pus, ainsi que l'association d'un syndrome fébrile, de vomissements, de douleurs abdominales et de ténesmes. On documente ensuite le contexte : les aliments consommés les jours précédents et, en particulier, les repas pris en commun avec des personnes qui ont présenté une symptomatologie similaire ; la consommation d'eau de sources non sûres ou de lait non pasteurisé ; les voyages récents et leur destination ; l'exposition aux animaux, notamment aux reptiles, aux oiseaux et aux animaux de ferme ; l'appartenance à une collectivité ; une hospitalisation récente ou une exposition aux antibiotiques au cours des trois derniers mois ; l'existence d'une immunodépression ; le comportement sexuel.
Les critères épidémiologiques se résument à trois questions à poser chez chaque patient : s'agit-il d'un cas isolé ou d'un foyer collectif ? Y a-t-il eu un séjour dans une zone d'endémie diarrhéique ? Peut-on identifier un aliment ou une source hydrique en cause ? La source d'infection peut être humaine — le malade, le convalescent ou le porteur apparemment sain — ou extra-humaine : eau, aliments, surfaces contaminées, réservoirs animaux. La transmission est surtout digestive et indirecte, par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, le plus souvent d'origine animale, mais elle peut aussi être directe, interhumaine, par les mains et les objets partagés, ou assurée par des vecteurs mécaniques — mouches, blattes, rongeurs. L'hygiène individuelle et alimentaire, la promiscuité

et les catastrophes naturelles constituent les principaux déterminants du risque.
L'examen physique recherche en priorité les signes de gravité : l'état de conscience, les signes de déshydratation et d'hypoperfusion, la température, la fréquence cardiaque et la pression artérielle mesurées en décubitus et en orthostatisme, l'aspect de l'abdomen — distension, défense, abolition des bruits hydroaériques, évocatrices d'un iléus ou d'un mégacôlon toxique. L'inspection des selles reste une étape simple et informative. **L'examen de la région anale et le toucher rectal s'imposent dans les diarrhées sanglantes et traînantes** ; ils permettent d'identifier des hémorroïdes internes ou externes, une thrombose hémorroïdaire, des fissures anales, des suppurations périanales ou une tumeur rectale, éléments susceptibles d'expliquer ou de compliquer le tableau.

La durée d'incubation a une valeur d'orientation considérable. Un début 1–6 heures après le repas, avec une symptomatologie émétisante au premier plan et en l'absence de fièvre, plaide pour une toxine préformée — staphylococcique ou céréulide. Un intervalle de 8–16 heures évoque *Clostridium perfringens* ou la forme diarrhéique de *Bacillus cereus*. Un intervalle de 16–72 heures est compatible avec la majorité des infections virales et bactériennes.

Tableau 3. Corrélation entre durée d'incubation, symptomatologie et source alimentaire.

Durée d'incubation et germe	Symptômes dominants	Sources alimentaires fréquentes
1–6 heures — Staphylococcus aureus	Nausées, vomissements, diarrhée	Jambon, volaille, salade de pommes de terre ou salade aux œufs et à la mayonnaise, pâtisseries à la crème
1–6 heures — Bacillus cereus (forme émétisante)	Nausées, vomissements, diarrhée	Riz frit, réchauffé
8–16 heures — Clostridium perfringens	Crampes abdominales, diarrhée ; les vomissements sont rares	Viande de bœuf, volaille, légumineuses, sauces
8–16 heures — Bacillus cereus (forme diarrhéique)	Crampes abdominales, diarrhée ; les vomissements sont rares	Viande, légumes, haricots secs, céréales
> 16 heures — Vibrio cholerae	Diarrhée aqueuse profuse	Fruits de mer, eau contaminée
> 16 heures — E. coli entérotoxinogène	Diarrhée aqueuse	Salade, fromage, viande, eau
> 16 heures — E. coli entérohémorragique	Diarrhée sanglante	Viande de bœuf hachée, grillades, charcuterie, lait non pasteurisé, légumes crus, jus de pomme
> 16 heures — Salmonella spp.	Diarrhée inflammatoire, fièvre	Viande de bœuf et volaille, œufs, produits laitiers
> 16 heures — Campylobacter jejuni	Diarrhée inflammatoire	Volaille, lait non pasteurisé
> 16 heures — Shigella spp.	Dysenterie	Salade de pommes de terre ou aux œufs, salade verte, légumes crus

5.5.2. Syndromes cliniques

Tableau 4. Syndromes cliniques de la diarrhée aiguë et orientation étiologique.

Syndrome	Caractéristiques cliniques	Agents évoqués	Conduite à tenir
Diarrhée aqueuse aiguë	Émissions liquides abondantes, sans sang, fièvre absente ou modérée, vomissements	Rotavirus, norovirus, ETEC, V. cholerae, Cryptosporidium	Réhydratation ; coproculture, recherche d'antigènes fécaux de rotavirus et d'adénovirus, panel multiplex PCR
Syndrome dysentérique	Émissions peu abondantes et fréquentes, avec mucus, pus et sang, ténesmes, coliques, fièvre	Shigella, Campylobacter, Salmonella, EIEC, E. histolytica	Coproculture avec antibiogramme et panel multiplex PCR, hémocultures chez le patient fébrile ; antibiothérapie sélective
Colite hémorragique	Crampes intenses, selles franchement sanglantes, souvent en l'absence de fièvre	STEC/EHEC O157:H7 et non-O157	Recherche de shigatoxine ; les antibiotiques et les ralentisseurs du transit sont contre-indiqués
Syndrome émétisant	Vomissements 1–6 heures après le repas, diarrhée modeste, apyrexie	S. aureus, B. cereus émétisant	Traitement symptomatique ; résolution en quelques heures
Fièvre entérique	Syndrome fébrile prolongé, céphalées, bradycardie relative, splénomégalie, taches rosées lenticulaires	S. Typhi, S. Paratyphi	Hémocultures ; antibiothérapie systémique obligatoire
Diarrhée nosocomiale	Début après ≥ 3 jours d'hospitalisation, antécédent d'antibiothérapie	C. difficile	Recherche des toxines A/B de C. difficile ; la coproculture standard n'est pas informative
Diarrhée persistante	Durée > 14 jours, perte de poids, météorisme, stéatorrhée	Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora, déficit secondaire en lactase	Examen parasitologique des selles sur 3 échantillons, antigènes de Giardia et de Cryptosporidium ; réévaluation du diagnostic

5.5.3. Examen des selles

L'inspection directe des matières fécales constitue une étape de sémiologie classique, souvent négligée, mais qui conserve sa valeur d'orientation. Chez le nourrisson, il faut connaître au préalable l'aspect normal : au cours des quatre premiers mois de vie, l'enfant exclusivement allaité au sein émet 2–7 selles par jour, jaune d'or et acides, d'un pH d'environ 5, alors que l'enfant nourri avec une préparation à base de lait de vache présente 2–4 selles pâteuses, au pH alcalin. Par la suite, la consistance augmente progressivement et, après l'âge d'un an, l'aspect se rapproche de celui de l'adulte.



Figure 4. Aspect des selles et orientation étiologique qu'il suggère.

Quelques corrélations classiques sont à retenir. Une émission **liquide, abondante et fétide** évoque une toxi-infection alimentaire. L'aspect **trouble, blanchâtre, « eau de riz »**, en grande quantité et indolore, est caractéristique du choléra. Une émission **abondante, verdâtre, « purée de pois »** oriente vers une salmonellose. Une selle **glairo-purulo-sanglante, afécale, peu abondante et accompagnée de ténesmes rectaux** définit le syndrome dysentérique. Un aspect **pâteux, graisseux et fétide, avec flatulence marquée**, évoque une giardiose ou un syndrome de malabsorption.

5.5.4. Évaluation de l'état d'hydratation

La déshydratation est le principal déterminant du pronostic immédiat et doit être quantifiée avant toute préoccupation étiologique. Chez l'enfant, les paramètres isolés les plus fiables sont **l'allongement du temps de recoloration capillaire, la diminution de l'élasticité**

cutanée et la modification du rythme respiratoire liée à l'acidose métabolique. Aucun signe isolé n'est suffisant ; l'association de plusieurs éléments augmente significativement la précision. La perte de poids aiguë, rapportée au poids antérieur à la maladie, reste la référence.

Tableau 5. Évaluation clinique du degré de déshydratation.

Paramètre	Absente / minime (< 3 % adulte, < 5 % enfant)	Modérée (3–6 % adulte, 5–9 % enfant)	Sévère (> 6 % adulte, ≥ 10 % enfant)
État général	Alerte, normal	Agité, irritable	Léthargique, obnubilé, comateux
Soif	Absente ou discrète	Intense, boit avidement	Boit difficilement ou refuse les liquides
Yeux	Normaux	Légèrement enfoncés	Profondément enfoncés, sans larmes
Muqueuses	Humides	Sèches	Très sèches, « parcheminées »
Pli cutané	S'efface immédiatement	S'efface en moins de 2 secondes	S'efface en plus de 2 secondes
Pouls	Normal	Tachycarde, de faible amplitude	Filant ou imperceptible
Pression artérielle	Normale	Normale, avec hypotension orthostatique	Hypotension, choc
Recoloration capillaire	Inférieure à 2 secondes	2–3 secondes	Supérieure à 3 secondes, extrémités froides, marbrées
Diurèse	Normale	Diminuée, urines concentrées	Oligurie ou anurie depuis plus de 6 heures
Respiration	Normale	Légèrement accélérée	Ample, de type Kussmaul (acidose)

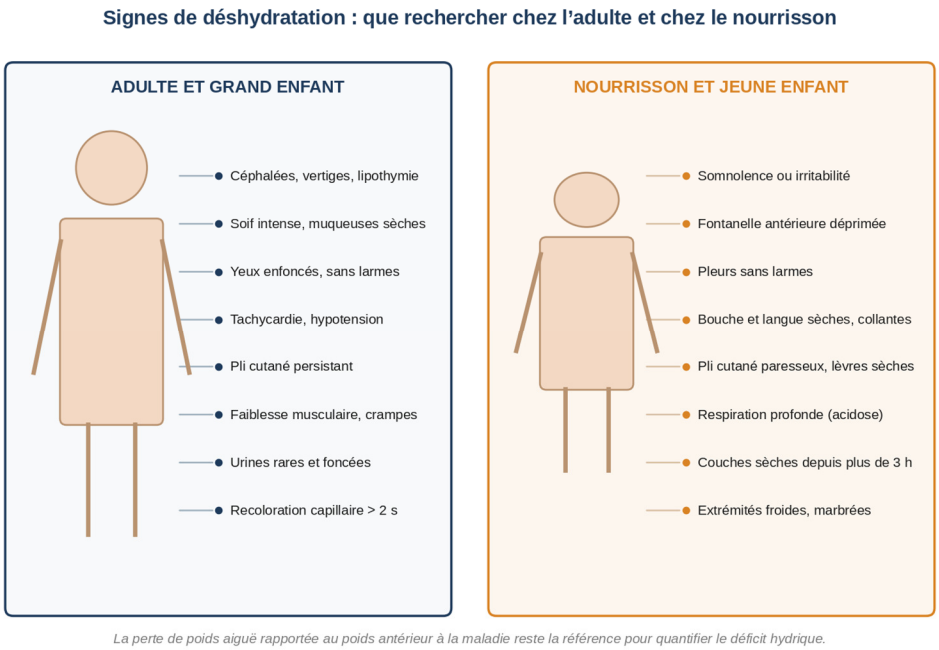


Figure 5. Signes de déshydratation chez l'adulte et chez le nourrisson ; les éléments à surveiller diffèrent sensiblement selon l'âge.

Gradation classique. L'école roumaine utilise fréquemment une gradation en trois degrés rapportée au poids corporel : déshydratation légère (≈ 5 %) — soif, sécheresse buccale, peau et muqueuses sèches, sudation et diurèse diminuées, discrète perte de poids, pression artérielle normale ; déshydratation modérée (≈ 8 %) — soif intense, hypotension orthostatique, pli cutané persistant, énophtalmie, dépression de la fontanelle chez le nourrisson, crampes musculaires, tachycardie, sans altération de la conscience ; déshydratation sévère (10–11 %) — léthargie, obnubilation, pouls à peine perceptible, hypotension, choc. Les seuils diffèrent légèrement de ceux du tableau précédent, mais la conduite thérapeutique qu'ils imposent est identique.

5.6. FORMES ETIOLOGIQUES PARTICULIERES

5.6.1. Infections virales

Tableau 6. Causes virales des gastro-entérites chez l'homme (adapté d'après Harrison, 21e éd.).

Virus	Famille	Génome	Tranche d'âge à risque	Sévérité clinique	Tests de détection
Rotavirus du groupe A	Reoviridae	ARN double brin, segmenté	Enfants de moins de 5 ans	+++	Microscopie électronique, immunodosage enzymatique (commercialisé), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	ARN simple brin de polarité positive	Tous les âges	++	Microscopie électronique, immunodosage enzymatique, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	ARN simple brin de polarité positive	Enfants de moins de 5 ans	+	Microscopie électronique, immunodosage enzymatique, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	ARN simple brin de polarité positive	Enfants de moins de 5 ans	+	Microscopie électronique, immunodosage enzymatique, RT-PCR
Adénovirus (types 40 et 41)	Adenoviridae	ADN double brin	Enfants de moins de 5 ans	+ / ++	Microscopie électronique, immunodosage enzymatique (commercialisé), PCR

Le rotavirus reste, en l'absence de vaccination, la principale cause de gastro-entérite sévère chez l'enfant de 6 à 24 mois. Après une incubation de 1–3 jours, le début est marqué par de la fièvre et des vomissements, suivis quelques heures plus tard d'une diarrhée aqueuse profuse qui dure 5–7 jours. Le risque de déshydratation est

maximal, du fait du cumul des pertes digestives hautes et basses. La confirmation repose sur la détection de l'antigène dans les selles ou sur l'amplification génique. Il n'existe pas de traitement étiologique ; la prise en charge est exclusivement symptomatique.

Le norovirus touche toutes les tranches d'âge et constitue la principale cause de foyers de gastro-entérite en collectivité. L'incubation est de 12–48 heures, le tableau est dominé par des vomissements en jet, des coliques et une diarrhée aqueuse, et l'évolution est brève, de 24–72 heures. L'excrétion virale se prolonge toutefois deux à trois semaines après la guérison clinique, ce qui explique la persistance des foyers. La résistance aux désinfectants alcooliques usuels impose le lavage des mains à l'eau et au savon et la désinfection des surfaces avec des solutions chlorées.
Les adénovirus entériques — sérotypes 40 et 41 — provoquent chez le jeune enfant une diarrhée d'évolution plus prolongée, de 5–12 jours, alors que **les astrovirus** et **les sapovirus** entraînent habituellement des formes légères.

5.6.2. Choléra

Le choléra, dû à *Vibrio cholerae* des sérogroupes O1 et O139, reste un problème majeur de santé publique dans le contexte des conflits armés, des catastrophes naturelles et des camps de réfugiés. Environ 75 % des sujets infectés restent asymptomatiques, tout en continuant à excréter le vibrion. La forme sévère, *cholera gravis*, se manifeste par des émissions aqueuses indolores, d'aspect « eau de riz », dont le volume peut dépasser un litre par heure, des vomissements, des crampes musculaires secondaires à l'hypokaliémie et l'installation d'un choc hypovolémique en quelques heures. La létalité des formes non traitées dépasse 50 %, mais elle tombe au-dessous de 1 % grâce à une réhydratation correcte et rapide.
Le traitement est avant tout volémique, par soluté de Ringer lactate administré en quantités guidées par les pertes. L'antibiothérapie a un rôle adjuvant, en raccourcissant la durée de la diarrhée et de l'excrétion des vibrions : doxycycline 300 mg en dose unique chez l'adulte, azithromycine 1 g en dose unique chez la femme enceinte et chez l'enfant. Les vaccins oraux inactivés contribuent au contrôle des épidémies.

5.6.3. Shigellose

Shigella constitue le prototype de l'agent dysentérique. Sa dose infectante extrêmement faible, de 10–100 bactéries, explique la transmission interhumaine directe et la fréquence des foyers dans les crèches, les écoles et les institutions. L'évolution est biphasique : une phase initiale de diarrhée aqueuse, suivie 1–2 jours plus tard du syndrome dysentérique proprement dit, avec des émissions peu abondantes, fréquentes, glairo-sanglantes, des ténesmes intenses et de la fièvre. Chez l'enfant peuvent survenir des convulsions fébriles, et *S. dysenteriae* type 1 peut entraîner un syndrome hémolytique et urémique par production de shigatoxine. L'antibiothérapie est indiquée : elle raccourcit l'évolution et réduit la transmission ; on préfère l'azithromycine ou la ciprofloxacine, adaptées à l'antibiogramme, compte tenu de l'extension des souches multirésistantes et de celles résistantes aux fluoroquinolones.

5.6.4. Salmonellose non typhique

Les sources classiques sont les œufs (en particulier les œufs de cane), la volaille insuffisamment cuite, le lait non pasteurisé et le contact avec des reptiles. Après une incubation de 6–72 heures surviennent fièvre, coliques et diarrhée, parfois sanglante, l'évolution étant habituellement spontanément résolutive en 4–7 jours. **L'antibiothérapie est indiquée en particulier chez** les nourrissons de moins de trois mois, les personnes de plus de 50 ans présentant une athérosclérose, les immunodéprimés, les patients atteints d'hémoglobinopathies, porteurs de prothèses vasculaires ou valvulaires, ainsi que dans les formes bactériémiques, compte tenu du risque de localisations secondaires — endocardite, anévrisme mycotique, ostéomyélite.

5.6.5. Campylobactériose

Campylobacter jejuni est la cause bactérienne de gastro-entérite la plus fréquemment déclarée dans l'Union européenne. La transmission se fait par la volaille insuffisamment cuite, le lait non pasteurisé et l'eau contaminée. Le tableau associe un prodrome pseudo-grippal, puis des douleurs abdominales intenses, parfois pseudo-appendiculaires, et des émissions fréquemment sanglantes. Les complications post-infectieuses sont caractéristiques : **le syndrome de Guillain-Barré**, par mimétisme moléculaire entre le

lipo-oligosaccharide bactérien et les gangliosides nerveux, l'arthrite réactionnelle et le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. Lorsqu'un traitement est décidé, l'azithromycine est le traitement de première intention, la résistance aux fluoroquinolones dépassant 60 % dans de nombreux pays européens.

5.6.6. Infections à Escherichia coli

On individualise cinq grands pathotypes, aux mécanismes et à l'expression clinique distincts : entérotoxinogène, entéropathogène, entéro-invasif, entéro-agrégatif et producteur de shigatoxine. ETEC est la principale cause de diarrhée du voyageur, EPEC touche le nourrisson dans les régions à ressources limitées, EAEC est impliqué dans la diarrhée persistante et STEC provoque la colite hémorragique.
L'infection à STEC requiert une attention particulière. Les sources sont la viande de bœuf insuffisamment cuite, le lait non pasteurisé, les légumes-feuilles et le contact avec les ruminants. Après 3–4 jours d'incubation surviennent des coliques abdominales sévères et une diarrhée d'abord aqueuse, qui devient franchement sanglante, typiquement **en l'absence de fièvre significative**. Le syndrome hémolytique et urémique complique 5–15 % des cas pédiatriques, 5–10 jours après le début, avec la triade anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
Attention. En cas de suspicion d'infection à STEC, les antibiotiques et les ralentisseurs du transit sont contre-indiqués, car ils augmentent la libération de shigatoxine et le risque de syndrome hémolytique et urémique. Toute diarrhée sanglante apyrétique impose la recherche de shigatoxine, y compris pour les sérotypes non-O157.

5.6.7. Yersiniose

Yersinia enterocolitica se transmet par la viande de porc insuffisamment cuite et par les produits laitiers. Chez le grand enfant et l'adolescent, elle peut simuler une appendicite aiguë par adénite mésentérique et iléite terminale, tableau connu sous le nom de pseudo-appendicite à Yersinia ; chez l'adulte, elle entraîne fréquemment des manifestations post-infectieuses — érythème noueux, arthrite réactionnelle —, en particulier chez les porteurs de HLA-B27. La surcharge martiale et l'hémochromatose favorisent les formes septicémiques.

5.6.8. Parasitoses intestinales

Giardia duodenalis provoque, après une incubation de 1–2 semaines, une diarrhée avec des selles pâteuses, malodorantes, accompagnée de météorisme, de flatulence, de nausées et d'une perte de poids, d'évolution prolongée, avec un possible syndrome de malabsorption. Le traitement fait appel au métronidazole, au tinidazole ou au nitazoxanide.

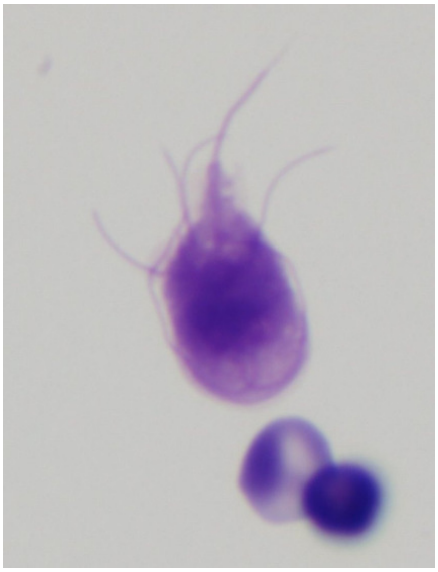


Figure 6. Trophozoïte de Giardia duodenalis à l'examen microscopique des selles.

Cryptosporidium spp. résiste à la chloration usuelle de l'eau et provoque des foyers hydriques, y compris dans les piscines. Chez l'immunocompétent, l'évolution est spontanément résolutive en 1–2 semaines ; chez le patient au stade avancé de l'infection par le VIH, il peut entraîner une diarrhée chronique dévastatrice, parfois avec atteinte biliaire. Le nitazoxanide a une efficacité limitée ; l'élément thérapeutique décisif est la restauration immunitaire par le traitement antirétroviral.

Entamoeba histolytica est responsable de la dysenterie amibienne, de début insidieux, avec des émissions glairo-sanglantes, mais avec un état général souvent conservé et une fièvre modérée. La complication majeure est l'abcès amibien du foie, qui se manifeste par de la fièvre, une douleur de l'hypocondre droit et une hépatomégalie douloureuse. Le traitement associe le métronidazole pour la forme invasive et un amœbicide de contact — paromomycine ou iodoquinol — pour l'éradication des kystes.

Cyclospora cayetanensis est associé à la consommation de fruits rouges et de légumes-feuilles importés et provoque une diarrhée prolongée, avec anorexie et fatigabilité marquée, sensible au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

5.7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

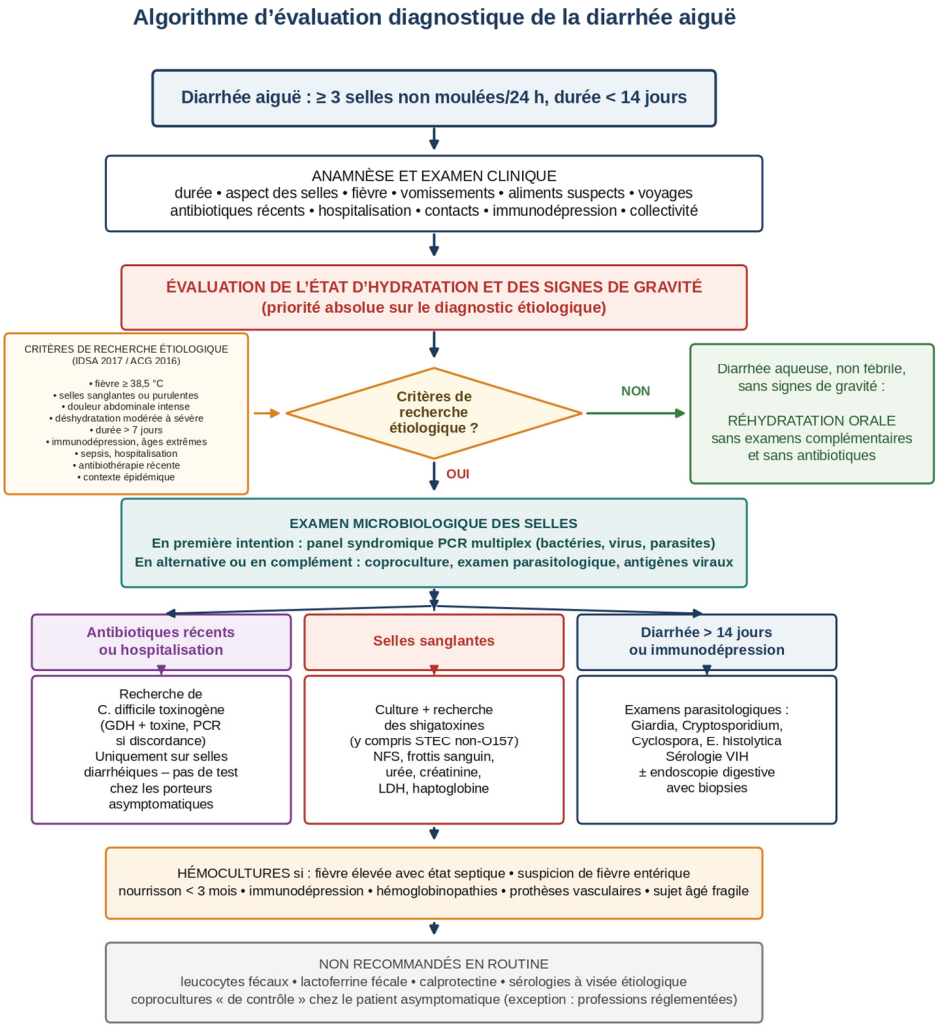


Figure 7. Algorithme d'évaluation diagnostique de la diarrhée aiguë.

5.7.1. Méthodes diagnostiques

Les panels syndromiques multiplex fondés sur l'amplification génique ont profondément modifié la pratique, en permettant la détection simultanée de 15–22 pathogènes en 1–2 heures, avec une sensibilité nettement supérieure à celle des méthodes conventionnelles. Leurs limites doivent cependant être connues : ils ne distinguent pas l'infection active du portage ou d'une excrétion post-infectieuse prolongée, identifient fréquemment des co-infections dont la signification clinique reste incertaine et ne fournissent ni isolat pour l'antibiogramme ni souche pour le typage moléculaire lors de l'investigation des foyers. Par conséquent, **un résultat positif pour une bactérie impose la réalisation parallèle d'une culture**, tant pour l'étude de la sensibilité que pour la surveillance épidémiologique.

La coproculture reste indispensable. Le contexte clinique doit être communiqué au laboratoire, car les milieux usuels ne permettent pas d'isoler *Yersinia*, *Vibrio*, *Campylobacter* ou *E. coli* O157:H7 en l'absence de demande explicite. **L'examen parasitologique des selles** nécessite trois échantillons prélevés à des jours différents pour atteindre une sensibilité acceptable ; il est progressivement remplacé par les tests de détection antigénique ou moléculaire de *Giardia*, de *Cryptosporidium* et d'*E. histolytica*.
L'examen cytologique des selles — examen microscopique direct des matières fécales — évalue la présence de leucocytes, de parasites intestinaux et de particules alimentaires non digérées ; bien qu'il n'établisse pas l'étiologie, il reste un examen simple et rapide, utile pour l'orientation initiale. On peut y associer la coloration au Soudan pour la mise en évidence des graisses fécales et la coloration à l'éosine pour les fibres musculaires non digérées, toutes deux orientant vers une composante de maldigestion ou de malabsorption.

Les examens biologiques généraux — hémogramme avec formule leucocytaire, ionogramme, équilibre acido-basique, urée, créatinine, glycémie, transaminases, CRP, VS — quantifient le retentissement systémique et guident la rééquilibration.
Les hémocultures sont prélevées chez les patients fébriles présentant un état septique, chez les nourrissons de moins de trois mois, chez les immunodéprimés et en cas de suspicion de fièvre entérique. En cas de suspicion d'infection à STEC, on surveille l'hémoglobine, la numération plaquettaire, la fonction rénale, la lactate déshydrogénase, l'haptoglobine et le frottis sanguin à la recherche de schizocytes.

L'endoscopie digestive basse n'est pas indiquée dans la diarrhée aiguë non compliquée. Elle devient utile dans la diarrhée persistante inexpliquée, chez le patient immunodéprimé, en cas de suspicion de colite à cytomégalovirus, pour le diagnostic différentiel avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou lorsqu'une colite pseudomembraneuse est suspectée et que les tests restent non concluants.

Tableau 7. Méthodes de diagnostic microbiologique : avantages et limites.

Méthode	Indication principale	Avantages	Limites
Panel syndromique multiplex PCR	Première intention en présence de critères de test	Rapidité (1–2 heures), sensibilité élevée, large spectre	Ne distingue pas l'infection du portage ; ne fournit pas d'antibiogramme ; coût élevé
Coproculture	Diarrhée inflammatoire, foyers, surveillance	Isolat disponible pour l'antibiogramme et le typage	Rendement de 2–5 % en cas de prescription non sélective ; 48–72 heures
Détection antigénique (rotavirus, adénovirus, Giardia)	Diagnostic rapide chez l'enfant	Faible coût, rapidité, large disponibilité	Sensibilité variable, spectre limité
Toxines A/B de C. difficile	Suspicion d'infection à C. difficile	Algorithme séquentiel, bonne spécificité	L'utilisation isolée de la PCR surdiag-nostique le portage
Examen parasitologique des selles	Diarrhée persistante, exposition épidémiologique	Couvre un large spectre de parasites	Nécessite 3 échantillons ; dépend de l'expérience de l'examinateur
Hémocultures	Syndrome fébrile avec état septique, fièvre entérique	Confirment la bactériémie, orientent le traitement	Faible rendement dans les formes non compliquées
Endoscopie avec biopsies	Diarrhée persistante inexpliquée, immunodépression	Diagnostic histologique et différentiel	Invasive ; réservée à des cas sélectionnés

Erreurs fréquentes. On ne teste pas et on ne traite pas les porteurs asymptomatiques de C. difficile ; on ne répète pas le test pour confirmer la guérison ; les leucocytes fécaux et la calprotectine ne sont pas utilisés pour établir l'étiologie d'une diarrhée aiguë.

5.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de la diarrhée aiguë se déroule sur deux plans distincts, qu'il ne faut pas confondre. **Le premier** vise la différenciation étiologique au sein de la pathologie infectieuse : sur la base du contexte épidémiologique, de la durée d'incubation et des caractères des selles, le clinicien restreint la liste des agents probables et décide de l'opportunité des investigations. **Le second** vise à exclure les étiologies non infectieuses et devient prioritaire lorsque l'évolution ne correspond pas à ce qui est attendu, lorsque les examens microbiologiques sont négatifs de façon répétée ou lorsque surviennent des signes d'alarme.

5.8.1. Diagnostic différentiel étiologique

Trois éléments permettent, dans la plupart des cas, une orientation étiologique raisonnable avant l'obtention des résultats biologiques : **l'intervalle entre l'exposition et le début**, **les caractères des selles** et **la présence ou l'absence de fièvre**. Un début brutal, quelques heures après un repas, avec une symptomatologie émétisante au premier plan et en l'absence de fièvre, indique une toxine préformée. Des émissions aqueuses, abondantes, apyrétiques, avec déshydratation rapide, évoquent un mécanisme sécrétoire. Des émissions peu abondantes, glairo-sanglantes, accompagnées de fièvre et de ténesmes, indiquent une colite invasive. Des émissions franchement sanglantes en l'absence de fièvre, avec des coliques sévères, imposent d'envisager une infection à STEC jusqu'à preuve du contraire.

Tableau 8. Différenciation clinique entre les principales causes infectieuses de diarrhée aiguë.

Élément	Diarrhée aqueuse (sécrétoire)	Toxi-infection à toxine préformée	Diarrhée inflammatoire (dysentérique)	Colite hémorragique (STEC)
Incubation	12–72 heures	1–6 heures (S. aureus, B. cereus) 8–16 heures (C. perfringens)	1–5 jours	3–4 jours
Émissions fécales	Liquides, abondantes, sans sang	Diarrhée modeste ; la symptomatologie émétisante domine	Peu abondantes, fréquentes, avec mucus, pus et sang	D'abord aqueuses, puis franchement sanglantes
Fièvre	Absente ou modérée	Absente	Présente, souvent supérieure à 38,5 °C	Absente ou modérée
Douleur abdominale	Coliques diffuses, modérées	Nausées, épigastralgies	Coliques, ténesmes, douleur hypogastrique	Coliques sévères, parfois pseudo-chirurgicales
Siège lésionnel	Intestin grêle proximal	Estomac et intestin grêle	Iléon distal et côlon	Côlon, principalement droit
Risque dominant	Déshydratation	Évolution spontanément résolutive en quelques heures	Sepsis, déshydratation, complications locales	Syndrome hémolytique et urémique
Agents typiques	Rotavirus, norovirus, ETEC, V. cholerae	S. aureus, B. cereus, C. perfringens	Shigella, Campylobacter, Salmonella, EIEC, E. histolytica	E. coli O157:H7 et non-O157
Conduite à tenir	Réhydratation ; coproculture et panel multiplex PCR en présence de critères	Traitement symptomatique	Coproculture avec antibio-gramme, panel multiplex PCR, hémocultures chez le patient fébrile ; antibiothérapie sélective	Recherche de shigatoxine, y compris des sérotypes non-O157 ; les antibiotiques sont contre-indiqués

Tableau 9. Caractéristiques différentielles des gastro-entérites virales et bactériennes (adapté d'après Harrison, 21e éd.).

Caractéristique	Gastro-entérite virale	Gastro-entérite bactérienne
Répartition géographique	Incidence similaire dans les pays développés et dans les pays en développement	Fréquence plus élevée dans les zones où l'hygiène et les conditions sanitaires sont précaires
Dose infectante	Faible (10–100 particules virales) pour la plupart des agents	Élevée (> 10□ bactéries) pour *E. coli*, *Salmonella*, *Vibrio* ; moyenne (10^2–10□) pour *Campylobacter jejuni* ; faible (10–100) pour *Shigella*
Saisonnalité	En climat tempéré, saisonnalité hivernale pour la plupart des agents ; répartition uniforme sur l'année dans les zones tropicales	Fréquence plus élevée en été et pendant la saison des pluies, surtout dans les pays en développement
Durée d'incubation	1–3 jours pour la plupart des agents ; éventuellement plus courte pour le norovirus	1–7 jours pour les agents courants (*Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*) ; quelques heures pour les bactéries à toxines préformées (*S. aureus*, *B. cereus*)
Réservoir	Principalement humain	Variable : humain (*Shigella*, *Salmonella*), animal (*Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*) ou hydrique (*Vibrio*)
Fièvre	Fréquente dans l'infection à rotavirus et à norovirus ; rare pour les autres agents	Fréquente pour les agents responsables de diarrhée inflammatoire (*Salmonella*, *Shigella*)
Vomissements	Au premier plan ; peuvent constituer la seule manifestation, surtout chez l'enfant	Fréquents dans les toxi-infections à toxines préformées ; plus rares dans les autres situations
Diarrhée	Fréquente, non sanglante dans la quasi-totalité des cas	Importante et souvent sanglante pour les agents responsables de diarrhée inflammatoire

Caractéristique	Gastro-entérite virale	Gastro-entérite bactérienne
Durée	1–3 jours pour le norovirus et le sapovirus ; 2–8 jours pour les autres virus	1–2 jours pour les bactéries à toxines préformées ; 2–8 jours pour la plupart des autres
Diagnostic	En clinique, souvent diagnostic d'exclusion ; des immunodosages enzymatiques sont commercialisés pour le rotavirus et l'adénovirus, l'identification des autres agents étant limitée aux laboratoires de recherche et de santé publique	La recherche de leucocytes et de sang dans les selles est utile au diagnostic différentiel ; la coproculture, parfois sur milieux spéciaux, peut identifier plusieurs pathogènes ; les techniques moléculaires sont utiles sur le plan épidémiologique, sans être de routine
Traitement	Traitement de soutien visant à maintenir l'hydratation et la nutrition ; les antibiotiques et les ralentisseurs du transit sont contre-indiqués	L'hydratation suffit chez la plupart des patients ; les antibiotiques sont recommandés dans la dysenterie à *Shigella* ou à *Vibrio cholerae* et chez certains patients atteints de colite à *Clostridioides difficile*

Il convient de signaler quelques situations exposant à l'erreur diagnostique. La fièvre typhoïde évolue fréquemment **sans diarrhée** pendant la première semaine, parfois même avec une constipation, la suspicion reposant sur le syndrome fébrile prolongé, la bradycardie relative et la splénomégalie. L'infection à *Campylobacter* peut simuler un abdomen aigu chirurgical, de même que la yersiniose, qui entraîne une adénite mésentérique et une iléite terminale. La colite à *C. difficile* peut évoluer avec un iléus, même en l'absence de diarrhée, la distension abdominale et l'hyperleucocytose marquée constituant alors les seuls éléments d'orientation. L'amibiase intestinale se distingue de la shigellose par son début insidieux, sa fièvre modérée et son état général relativement conservé.

5.8.2. Diagnostic différentiel avec les affections non infectieuses

Bien que la diarrhée aiguë reconnaisse dans la majorité des cas une cause infectieuse, plusieurs affections peuvent revêtir ce tableau et doivent être envisagées, en particulier lorsque l'évolution ne correspond pas à ce qui est attendu ou lorsque les examens microbiologiques restent négatifs de façon répétée.

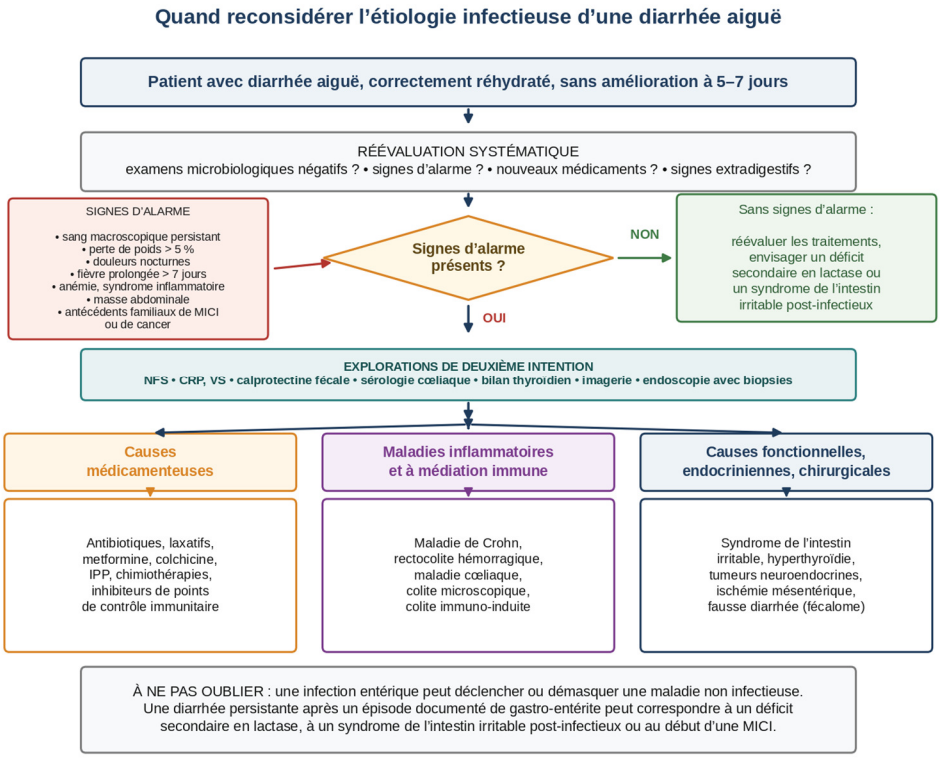


Figure 8. Réévaluation du patient présentant une diarrhée aiguë ne répondant pas au traitement de soutien.

Tableau 10. Principaux diagnostics différentiels de la diarrhée aiguë.

Catégorie	Entités	Éléments d'orientation
Causes médicamenteuses	Antibiotiques, laxatifs, metformine, colchicine, inhibiteurs de la pompe à protons, chimiothérapies, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	Relation temporelle avec l'introduction du médicament ; résolution à l'arrêt
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Début insidieux, manifestations extra-intestinales, syndrome inflammatoire persistant, calprotectine élevée
Abdomen aigu chirurgical	Appendicite, diverticulite, ischémie mésentérique, occlusion avec fausse diarrhée	Douleur localisée, défense abdominale, hyperleucocytose, confirmation par l'imagerie

Catégorie	Entités	Éléments d'orientation
Endocrinopathies et troubles métaboliques	Hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, tumeurs neuroendocrines	Symptômes systémiques associés, évolution prolongée
Malabsorption et intolérances	Maladie cœliaque, déficit en lactase, insuffisance pancréatique exocrine	Lien avec l'alimentation, stéatorrhée, carences nutritionnelles
Causes fonctionnelles	Syndrome de l'intestin irritable, y compris post-infectieux	Absence de signes d'alarme, chronicité, lien avec les facteurs psychosociaux
Intolérances alimentaires	Intolérance au lactose, aux protéines du lait de vache, au fructose	Lien strict avec un aliment, résolution à l'éviction, fréquence élevée chez le nourrisson et le jeune enfant
Infections extradigestives	Fièvres éruptives virales, otites, infections urinaires, pneumonies chez le nourrisson	La diarrhée para-infectieuse accompagne une infection d'un autre site, cliniquement au premier plan
Intoxications non infectieuses	Champignons, ciguatera, histamine (scombroïdose), métaux lourds	Contexte alimentaire évocateur, manifestations neurologiques ou vasomotrices associées

La réévaluation du diagnostic devient impérative en présence de **signes d'alarme** : saignement macroscopique persistant après la résolution de l'épisode aigu, perte de poids involontaire de plus de 5 %, diarrhée nocturne, syndrome fébrile prolongé au-delà de sept jours, anémie ou syndrome inflammatoire persistant, masse abdominale palpable, ainsi qu'antécédents familiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou de cancer colorectal. Dans ces situations, les explorations de deuxième intention comprennent l'hémogramme, les marqueurs inflammatoires, la calprotectine fécale — informative dans ce contexte, contrairement à la diarrhée aiguë —, la sérologie de la maladie cœliaque, l'évaluation de la fonction thyroïdienne, l'imagerie abdominale et, en dernier recours, l'endoscopie digestive avec biopsies.

Situation propice à l'erreur. Un résultat microbiologique positif n'exclut pas une affection non infectieuse concomitante. Une infection entérique peut déclencher ou révéler une rectocolite hémorragique, et l'identification d'un pathogène chez un patient présentant des signes d'alarme ne doit pas interrompre les investigations.

5.9. COMPLICATIONS

Les complications immédiates sont dominées par la déshydratation et ses conséquences : choc hypovolémique, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, acidose métabolique, hypokaliémie avec risque arythmogène et d'iléus, hyponatrémie ou hypernatrémie à expression neurologique, convulsions chez le nourrisson. Elles sont évitables par une réhydratation correcte et précoce.

Les complications locales comprennent l'hémorragie digestive, la perforation intestinale — décrite classiquement dans la fièvre typhoïde, au cours de la troisième semaine d'évolution —, le mégacôlon toxique dans la colite à *C. difficile* ou dans la shigellose, et l'invagination intestinale, signalée chez le nourrisson lors des infections à adénovirus.

Le pronostic dépend avant tout de la rapidité de la réhydratation et du terrain du patient. Chez l'adulte immunocompétent, l'évolution est favorable en 3–7 jours dans la majorité des cas. Les éléments qui annoncent une évolution défavorable et imposent une réévaluation urgente sont la persistance de la fièvre au-delà de 72 heures, l'apparition de sang dans les selles, l'aggravation de la douleur abdominale ou l'apparition d'une défense, la diminution de la diurèse, l'altération de la conscience et l'absence de réponse à une réhydratation orale correctement conduite. L'entourage de l'enfant doit être explicitement informé de ces éléments avant la sortie ou le retour à domicile.

Les complications systémiques et post-infectieuses sont souvent sous-diagnostiquées. Le syndrome hémolytique et urémique complique l'infection à STEC et représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez le jeune enfant dans les pays développés. L'arthrite réactionnelle, parfois dans le cadre d'un syndrome de Reiter complet, survient après des infections à *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Yersinia*, surtout chez les porteurs de l'antigène HLA-B27. Le syndrome de Guillain-Barré fait suite à une infection à *Campylobacter jejuni* avec une incidence d'environ 1 cas sur 1 000–3 000. L'érythème noueux accompagne la yersiniose, et le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux touche 5–15 % des patients à distance de l'épisode aigu. Chez l'enfant des régions à ressources limitées, les épisodes répétés de diarrhée concourent à la malnutrition, au retard statural et à l'entéropathie environnementale, dans un cercle vicieux difficile à rompre.

5.10. TRAITEMENT

Le traitement de la diarrhée aiguë s'articule autour de quatre niveaux, hiérarchisés par ordre d'importance : **la correction et le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique**, **le soutien nutritionnel**, **le traitement physiopathologique et symptomatique** et, exclusivement dans des situations bien délimitées, **l'antibiothérapie**. L'erreur la plus fréquente en pratique consiste à inverser cette hiérarchie, en prescrivant un antibiotique avant d'avoir correctement évalué l'état volémique.

5.10.1. Réhydratation

La solution de réhydratation orale exploite l'intégrité du cotransport sodium-glucose et demeure l'intervention ayant le plus fort impact sur la mortalité par diarrhée. La formule recommandée depuis 2002 par l'Organisation mondiale de la santé et l'UNICEF présente une **osmolarité réduite, de 245 mOsm/L**, avec 75 mmol/L de sodium et 75 mmol/L de glucose. Par rapport à la formule classique de 1975, elle réduit le débit fécal d'environ 20 %, l'incidence des vomissements d'environ 30 % et le recours non programmé à la perfusion intraveineuse d'environ un tiers. La Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques recommande pour les enfants européens une solution plus hypotonique, à 60 mmol/L de sodium et d'une osmolarité de 225 mOsm/L, adaptée aux diarrhées non cholériques.
Les boissons gazeuses, les jus de fruits et les boissons isotoniques destinées aux sportifs **ne constituent pas des substituts acceptables** : leur teneur en sodium est négligeable, et leur charge osmotique élevée, due à la concentration en sucres, peut aggraver la diarrhée par un mécanisme osmotique. L'administration est fractionnée, en petites quantités répétées — à la cuillère ou à la seringue chez le nourrisson —, les vomissements ne constituant pas une contre-indication : on observe alors une pause de dix minutes, puis on reprend avec de petits volumes.

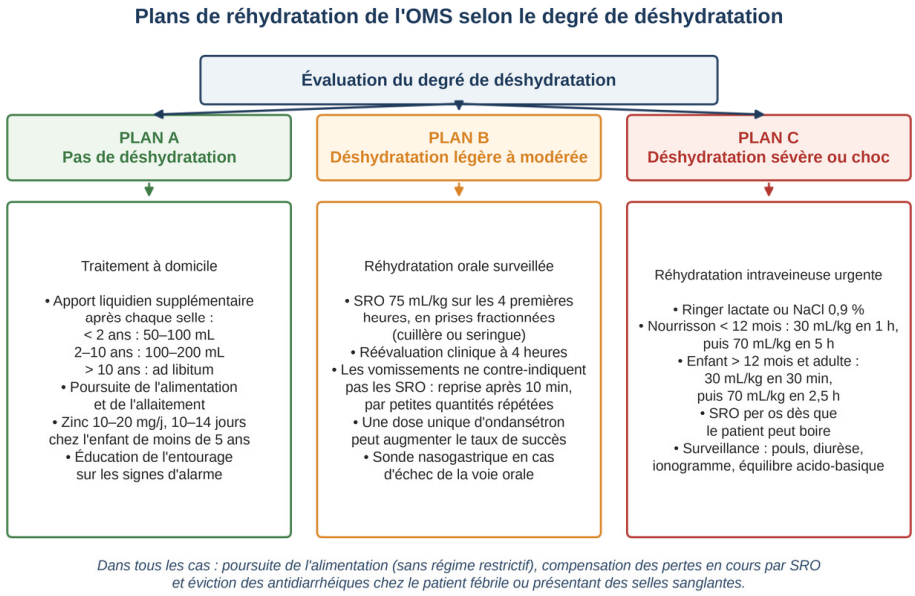


Figure 9. Plans de réhydratation de l'OMS selon le degré de déshydratation.

La réhydratation intraveineuse reste réservée à la déshydratation sévère, au choc, à l'iléus, aux vomissements incoercibles et à l'échec de la réhydratation orale. La solution de choix est le Ringer lactate, à défaut le sérum physiologique. Le relais par voie orale est pris dès que le patient retrouve la capacité de boire. Les schémas de réhydratation intraveineuse ultrarapide ne se sont pas montrés supérieurs aux schémas standard et s'associent à des taux plus élevés de réhospitalisation.

5.10.2. Traitements adjuvants

Tableau 11. Traitements adjuvants de la diarrhée aiguë.

Classe / agent	Posologie usuelle	Indication et niveau de preuve	Précautions
Zinc	10 mg/j avant 6 mois ; 20 mg/j après 6 mois, pendant 10–14 jours	Recommandé par l'OMS chez l'enfant de moins de 5 ans dans les régions à carence en zinc ; réduit la durée et la sévérité	Bénéfice incertain dans les populations sans carence ; peut provoquer des vomissements
Racécadotril	1,5 mg/kg toutes les 8 heures	Inhibiteur de l'enképhalinase à effet antisécrétoire ; réduit le débit fécal chez l'enfant	Ne pas associer aux antipéristaltiques
Lopéramide	4 mg initialement, puis 2 mg après chaque selle, maximum 16 mg/j	Diarrhée aqueuse non fébrile de l'adulte ; améliore le confort et réduit le nombre de selles	**Contre-indiqué** dans la diarrhée sanglante ou fébrile, en cas de suspicion de STEC ou de C. difficile ; contre-indiqué avant 2 ans
Sous-salicylate de bismuth	524 mg toutes les 30–60 minutes, maximum 8 doses/j	Alternative au lopéramide dans la diarrhée du voyageur	Colore les selles et la langue en noir ; à éviter chez l'enfant en raison du risque de syndrome de Reye
Ondansétron	0,15 mg/kg, dose unique (enfant)	Facilite la réhydratation orale en contrôlant les vomissements, réduit le taux d'hospitalisation	Allongement de l'intervalle QT ; éviter les administrations répétées
Probiotiques	Lactobacillus rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii	Réduisent la durée de la diarrhée d'environ 12–24 heures chez l'enfant ; les données récentes sont moins concluantes	Prudence chez l'immunodéprimé et le porteur de cathéter veineux central, en raison du risque de fongémie
Diosmectite	3 g × 3/j (adulte)	Agent adsorbant	À administrer à distance des autres médicaments

5.10.3. Antibiothérapie

L'antibiothérapie empirique **n'est pas administrée de manière systématique**. Elle ne modifie pas l'évolution des diarrhées virales, augmente le risque de syndrome hémolytique et urémique en cas d'infection à STEC, favorise l'infection à *C. difficile* et contribue à la sélection de résistances. Le traitement empirique se justifie dans trois situations : le patient présentant une fièvre élevée et des selles sanglantes, évocatrices de shigellose ; le patient présentant des signes de sepsis ou immunodéprimé ; la diarrhée du voyageur d'intensité modérée ou sévère.

Tableau 12. Antibiothérapie ciblée dans les principales étiologies bactériennes et parasitaires.

Agent étiologique	Traitement de première intention (adulte)	Alternatives	Remarques
Shigella spp.	Azithromycine 500 mg/j, 3 jours ou ciprofloxacine 500 mg × 2/j, 3 jours	Ceftriaxone 2 g/j IV, 3–5 jours	Indiqué chez tous les patients ; attention aux souches multirésistantes
Salmonella non typhique	Ciprofloxacine ou ceftriaxone, 7–14 jours	ampicilline	
Campylobacter spp.	Azithromycine 500 mg/j, 3 jours	Ciprofloxacine, selon la sensibilité	Résistance aux fluoroquinolones supérieure à 60 % dans de nombreuses régions
STEC / E. coli O157:H7	**Antibiotiques contre-indiqués**	—	Les antibiotiques augmentent le risque de syndrome hémolytique et urémique
Vibrio cholerae	Doxycycline 300 mg en dose unique	Azithromycine 1 g en dose unique ; ciprofloxacine	Adjuvant de la réhydratation, qui reste essentielle

Agent étiologique	Traitement de première intention (adulte)	Alternatives	Remarques
Salmonella Typhi	Ceftriaxone 2 g/j IV, 10–14 jours	Azithromycine 1 g/j, 7 jours	Résistance étendue aux fluoroquinolones en Asie du Sud
Yersinia enterocolitica	Doxycycline	Doxycycline associée à un aminoside, ou cotrimoxazole, dans les formes sévères	Indiqué chez l'immunodéprimé et en cas de bactériémie
Giardia duodenalis	Métronidazole 250 mg × 3/j, 5–7 jours	Tinidazole 2 g en dose unique ; nitazoxanide	Traiter également les sujets contacts symptomatiques
Entamoeba histolytica	Métronidazole 750 mg × 3/j, 7–10 jours	Tinidazole	Obligatoirement suivi d'un amœbicide de contact (paromomycine)
Cryptosporidium spp.	Nitazoxanide 500 mg × 2/j, 3 jours	—	Chez le patient infecté par le VIH, la restauration immunitaire est essentielle
Cyclospora cayetanensis	Triméthoprime-sulfaméthoxazole 160/800 mg × 2/j, 7–10 jours	Ciprofloxacine	Traitement prolongé chez l'immunodéprimé

5.10.4. Rééquilibration parentérale : principes de calcul

Lorsque la voie parentérale s'impose — déshydratation supérieure à 10 %, état de choc ou vomissements empêchant toute tolérance digestive —, la correction se fait par étapes. **Au cours des deux premières heures, on administre la moitié du volume estimé perdu**, au cours des six heures suivantes l'autre moitié des pertes, puis on complète jusqu'à la 24e heure les besoins quotidiens d'entretien. On corrige d'abord les pertes en bicarbonate et en chlorure de sodium, le potassium n'étant ajouté **qu'après la reprise**

d'une diurèse satisfaisante, afin de prévenir l'hyperkaliémie chez un patient en insuffisance rénale fonctionnelle. En cas d'état de choc, une corticothérapie par hémisuccinate d'hydrocortisone, 10 mg/kg par voie intraveineuse, peut être associée.
La rééquilibration fait appel au Ringer, au sérum physiologique et aux solutions équimolaires — chlorure de sodium à 5,8 %, chlorure de potassium à 7,4 %, bicarbonate de sodium à 8,4 % —, l'avantage de ces dernières résidant dans l'équivalence **1 mL de solution équimolaire = 1 mEq**, qui simplifie considérablement le calcul. Les besoins quotidiens d'entretien sont, à titre indicatif, de 1–2 mEq/kg de sodium, 1 mEq/kg de potassium, 2 mEq/kg de calcium, 2–3 mEq/kg de bicarbonate et environ 80 mL/kg de liquides.

Tableau 13. Calcul des déficits hydroélectrolytiques et acido-basiques en rééquilibration parentérale.

Paramètre	Formule de calcul	Coefficient selon l'âge
Sodium (mEq)	(Na^+ idéal – Na^+ mesuré) × P (kg) × coefficient	0,2 chez l'adulte 0,3 chez le nourrisson 0,5 chez le nouveau-né
Potassium (mEq)	(K^+ idéal – K^+ mesuré) × P (kg) × coefficient	0,2 chez l'adulte 0,3 chez le nourrisson 0,5 chez le nouveau-né
Bicarbonate (mEq)	(HCO_3^- idéal – HCO_3^- mesuré) × P (kg) × coefficient	0,2 chez l'adulte 0,3 chez le nourrisson 0,5 chez le nouveau-né
Besoins quotidiens d'entretien	Na^+ 1–2 mEq/kg • K^+ 1 mEq/kg • Ca^{2+} 2 mEq/kg HCO_3^- 2–3 mEq/kg • liquides 80 mL/kg	Ajouter les pertes en cours (selles et vomissements)

Précaution. La correction de la natrémie ne doit pas dépasser 10–12 mmol/L par 24 heures, en particulier en cas d'hypernatrémie, en raison du risque d'œdème cérébral chez l'enfant. La rééquilibration est conduite sous surveillance clinique et biologique répétée, le relais par voie orale devant être pris le plus tôt possible.

5.10.5. Critères d'hospitalisation et surveillance

La majorité des patients atteints de diarrhée aiguë peuvent être pris en charge en ambulatoire, à condition que le patient ou son entourage soit correctement formé à la technique de réhydratation orale et informé des éléments imposant une réévaluation. L'hospitalisation devient nécessaire lorsque la réhydratation orale est impossible ou a échoué, ainsi qu'en présence de signes de gravité :

- déshydratation sévère, signes d'hypoperfusion ou de choc ;
- vomissements incoercibles empêchant l'administration orale de liquides ;
- altération de la conscience, convulsions ou signes neurologiques focaux ;
- sepsis, suspicion de fièvre entérique ou de bactériémie ;
- abdomen aigu, distension importante, suspicion d'iléus, de mégacôlon toxique ou de perforation ;
- syndrome hémolytique et urémique confirmé ou suspecté ;
- nourrisson de moins de trois mois, sujet âgé fragile, comorbidités décompensées, immunodépression sévère ;
- impossibilité de surveillance à domicile ou échec du traitement ambulatoire après 48 heures.

Chez le patient hospitalisé, on surveille le bilan hydrique, le poids, la diurèse, la fréquence et l'aspect des selles, les paramètres hémodynamiques, l'ionogramme, la fonction rénale et l'équilibre acido-basique. La sortie peut être envisagée après restauration de la tolérance digestive, correction de la déshydratation et reprise de l'alimentation, avec des recommandations explicites concernant l'hygiène et, pour les personnes travaillant dans la restauration, en collectivités d'enfants ou dans les soins aux patients, la période d'éviction temporaire.

5.11. INFECTION A CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

L'infection à *Clostridioides difficile* constitue la principale cause de diarrhée associée aux soins et un problème majeur de sécurité des patients. Les principaux facteurs de risque sont l'exposition aux antibiotiques — en particulier clindamycine, céphalosporines de troisième génération, fluoroquinolones et amoxicilline-acide clavulanique —, l'âge supérieur à 65 ans, l'hospitalisation prolongée, l'immunodépression, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et, avec une association plus faible, l'utilisation d'inhibiteurs

de la pompe à protons. Ces dernières années, les formes communautaires, survenant chez des patients sans exposition hospitalière récente, en sont venues à représenter environ la moitié des cas.
Le diagnostic est posé **exclusivement chez les patients présentant des selles diarrhéiques**, par la détection des toxines A/B par immunodosage, les résultats discordants étant arbitrés par une méthode moléculaire. L'utilisation isolée de l'amplification génique conduit à un surdiagnostic, car elle identifie aussi les porteurs asymptomatiques, qui représentent 5–15 % des adultes hospitalisés. Le contrôle après traitement est dénué d'intérêt.

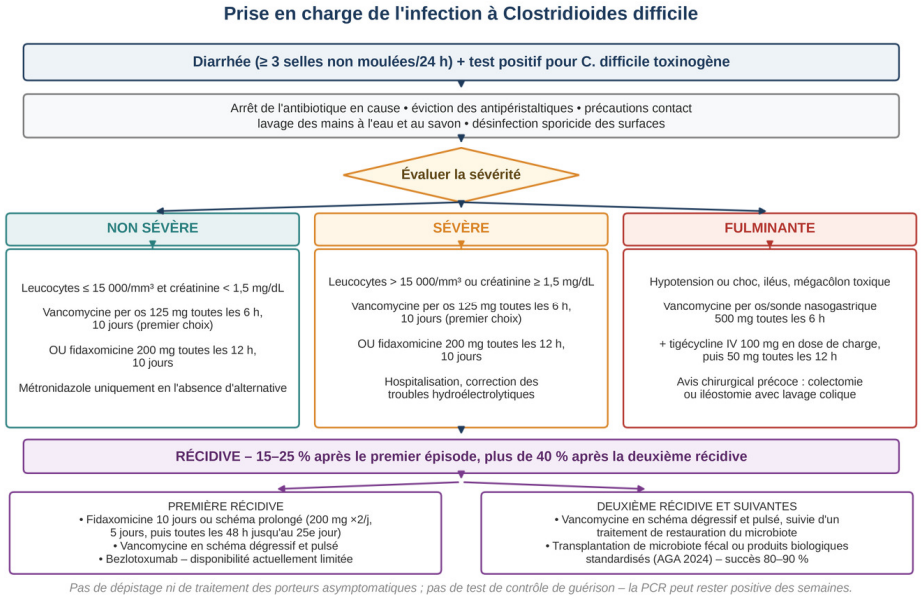


Figure 10. Algorithme de prise en charge de l'infection à Clostridioides difficile.

La vancomycine orale constitue la première option thérapeutique, tant dans la forme non sévère que dans la forme sévère, à la dose de 125 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours. La fidaxomicine, 200 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours, représente l'alternative ; les recommandations IDSA/SHEA de 2021 la privilégient en raison de taux de récidive plus faibles, tandis que les recommandations de l'American College of Gastroenterology de la même année considèrent les deux options comme équivalentes, compte tenu du coût élevé de la fidaxomicine. Le métronidazole n'est plus recommandé qu'en l'absence des autres options. Dans la forme fulminante, on administre la vancomycine par voie orale ou par sonde nasogastrique, 500 mg toutes les 6 heures, associée à la tigécycline

intraveineuse — 100 mg en dose de charge, puis 50 mg toutes les 12 heures —, et l'avis chirurgical est demandé précocement.
La récidive survient chez 15–25 % des patients après le premier épisode et chez plus de 40 % après la deuxième récidive, traduisant la persistance de la dysbiose. Les recommandations de l'American Gastroenterological Association de 2024 ont intégré les produits biologiques standardisés dérivés du microbiote fécal, autorisés par les agences réglementaires, aux côtés de la transplantation de microbiote fécal conventionnelle, avec des taux de succès de 80–90 % dans les récidives multiples. La prévention repose sur un usage raisonné des antibiotiques, l'isolement contact, le lavage des mains à l'eau et au savon — les produits hydroalcooliques n'inactivent pas les spores — et la désinfection sporicide des surfaces.

5.12. DIARRHEE DU VOYAGEUR

La diarrhée du voyageur touche 10–40 % des personnes se rendant de régions à ressources élevées vers des zones à l'assainissement précaire d'Asie du Sud et du Sud-Est, d'Afrique subsaharienne, d'Amérique centrale et du Sud. Les agents le plus souvent en cause sont *E. coli* entérotoxinogène et entéroagrégatif, suivis de *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, des norovirus et, dans les formes prolongées, de *Giardia*. Le début survient typiquement dans les premiers jours suivant l'arrivée, et l'évolution est spontanément résolutive en 3–5 jours.

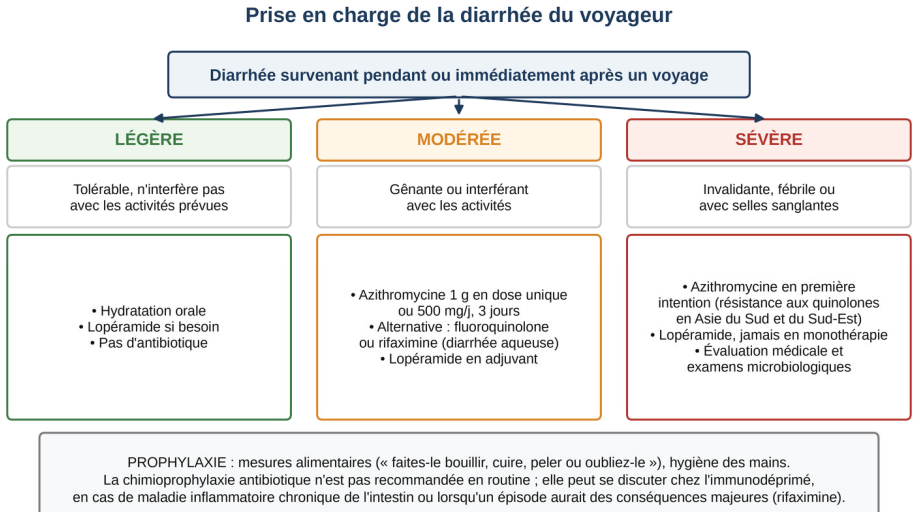


Figure 11. Prise en charge de la diarrhée du voyageur selon la sévérité.

La conduite thérapeutique est stratifiée selon le retentissement fonctionnel de la maladie. L'azithromycine est devenue l'antibiotique de première intention pour la plupart des destinations, compte tenu de la résistance élevée de *Campylobacter* aux fluoroquinolones en Asie du Sud-Est. La rifaximine, antibiotique non absorbable, est efficace dans la diarrhée aqueuse non compliquée, mais pas dans les formes invasives. Le lopéramide peut être associé à l'antibiotique dans les formes modérées et sévères, sans être administré en monothérapie en présence de fièvre ou de sang dans les selles. La chimioprophylaxie antibiotique n'est pas recommandée en routine et reste réservée à des situations particulières.

Diarrhée persistante post-voyage. Lorsque la diarrhée persiste plus de deux semaines après le retour, on recherche en priorité Giardia, Cyclospora et Cryptosporidium, sans oublier le déficit secondaire en lactase, le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux et, plus rarement, l'installation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

5.13. PROPHYLAXIE ET MESURES DE SANTE PUBLIQUE

5.13.1. Mesures générales

La prévention de la diarrhée repose sur des interventions simples, à l'impact démontré : l'accès à une eau potable sûre, un assainissement adéquat, l'hygiène des mains, la sécurité sanitaire des aliments de la production à la consommation, l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de vie et la correction des carences nutritionnelles. Le lavage des mains à l'eau et au savon réduit l'incidence de la diarrhée d'environ 30 %, ce qui en fait l'une des interventions de santé publique les plus coût-efficaces.

Dans les établissements de santé, les mesures de contrôle des infections comprennent l'isolement contact des patients atteints de diarrhée infectieuse, la mise en cohorte lors des épidémies, l'utilisation des équipements de protection, une désinfection rigoureuse des surfaces et, pour *C. difficile* et les norovirus, le recours à des agents sporicides et virucides chlorés. Le personnel soignant et les travailleurs de la restauration présentant des symptômes digestifs ne reprennent leur activité que 48 heures après la disparition des symptômes et, dans certaines situations réglementées, après des contrôles microbiologiques négatifs.

5.13.2. Vaccination

La vaccination contre le rotavirus constitue la réalisation la plus importante dans ce domaine. Les vaccins oraux vivants atténués sont administrés en deux ou trois doses, la première obligatoirement avant l'âge de 15 semaines et la dernière au plus tard à 8 mois, afin de limiter le risque d'invagination intestinale, estimé à 1–6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés, risque largement dépassé par les bénéfices. L'impact des programmes de vaccination est remarquable : réduction de 70–90 % des hospitalisations pour gastroentérite à rotavirus, de 40–50 % des hospitalisations pour gastroentérite toutes étiologies confondues et de plus d'un tiers de la mortalité par diarrhée chez les enfants de moins de cinq ans, à quoi s'ajoute l'effet de protection indirecte des enfants non vaccinés.

Tableau 14. Vaccins disponibles pour la prévention des maladies diarrhéiques.

Vaccin	Composition et schéma	Indications	Remarques
Antirotavirus monovalent	Vivant atténué, humain, 2 doses orales (2 et 4 mois)	Tous les nourrissons ; première dose avant l'âge de 15 semaines	Efficacité de 85–98 % contre les formes sévères
Antirotavirus pentavalent	Réassortant bovin-humain, 3 doses orales (2, 4, 6 mois)	Idem	Dernière dose au plus tard à l'âge de 8 mois
Anticholérique oral inactivé	Cellules entières ± sous-unité B de la toxine, 2 doses	Voyageurs en zone d'endémie, campagnes de lutte contre les épidémies	Protection partielle et de courte durée contre les ETEC
Antityphoïdique polysaccharidique Vi	Injectable, dose unique, revaccination tous les 3 ans	Voyageurs en zone d'endémie, à partir de 2 ans	Efficacité de 50–70 %
Antityphoïdique conjugué (TCV)	Conjugué Vi-anatoxine tétanique, dose unique	Recommandé par l'OMS pour introduction dans les programmes nationaux des zones d'endémie	Immunogénicité supérieure, utilisable dès l'âge de 6 mois
Antityphoïdique oral vivant (Ty21a)	Gélules, 3–4 doses administrées à 2 jours d'intervalle	Alternative au vaccin Vi	Contre-indiqué chez l'immunodéprimé

En Roumanie, la vaccination contre le rotavirus **n'est pas incluse dans le Programme national de vaccination** ; elle est disponible de manière facultative, à la charge des familles, sur recommandation du médecin de famille ou du pédiatre, bien qu'elle soit recommandée par l'Organisation mondiale de la santé et par l'Institut national de santé publique (INSP). Son inclusion dans le calendrier vaccinal de routine reste un objectif de santé publique.

5.13.3. Surveillance et déclaration

Les diarrhées aiguës font l'objet d'une surveillance épidémiologique. En Roumanie, les toxi-infections alimentaires, le choléra, les fièvres typhoïde et paratyphoïdes, la dysenterie bacillaire, le botulisme et le syndrome hémolytique et urémique font l'objet d'une déclaration nominative, conformément à la réglementation en vigueur sur les maladies transmissibles à déclaration obligatoire. Toute suspicion de foyer — deux cas ou plus liés sur le plan épidémiologique — impose d'informer la direction de santé publique, de lancer l'enquête épidémiologique, de prélever des échantillons alimentaires et chez les sujets contacts, et de mettre en place les mesures de contrôle. Les personnes travaillant dans la restauration, en collectivités d'enfants ou dans les soins aux patients sont soumises à des règles spécifiques d'éviction temporaire.

5.14. CAS CLINIQUE

5.14.1. Présentation du cas

Données générales. Patient de sexe masculin, âgé de 1 an et 2 mois. Malade depuis deux jours, avec un début marqué par de la fièvre (38,5 °C) et un appétit capricieux. Au deuxième jour de la maladie, il présente deux épisodes de vomissements post-prandiaux et une selle molle. Il est évalué aux urgences pédiatriques puis adressé au service de maladies infectieuses avec le diagnostic de syndrome diarrhéique.
Examen clinique à l'admission. Patient somnolent, subfébrile (37,8 °C). Téguments pâles, pli cutané paresseux, lèvres sèches. Fréquence cardiaque 113 battements/minute, fréquence respiratoire 30/minute, saturation en oxygène 99 % en air ambiant. Abdomen souple, dépressible à la palpation, sans défense. Selles aqueuses, abondantes, jaune-vert, sans sang, glaires ni pus.



Figure 12. Aspect des selles chez le patient présenté : aqueuses, abondantes, jaune-vert, sans éléments pathologiques macroscopiques — évocatrices d'une gastroentérite virale.

5.14.2. QCM à réponses multiples

Question 1. Parmi les éléments suivants, lesquels doivent obligatoirement être précisés à l'anamnèse de ce patient ?

A. Le nombre de couches mouillées au cours des dernières 24 heures

B. Le statut vaccinal, y compris la vaccination contre le rotavirus

C. L'existence de cas similaires dans la famille ou dans la collectivité

D. Le titre des anticorps antirotavirus chez la mère

E. La détermination du groupe sanguin et du rhésus de l'enfant

Question 2. Parmi les affirmations suivantes concernant le classement diagnostique du cas, lesquelles sont exactes ?

A. Le pli cutané paresseux, les muqueuses sèches et la somnolence témoignent d'un syndrome de déshydratation aiguë

B. L'absence de sang, de glaires et de pus plaide en faveur d'un mécanisme non inflammatoire

C. L'âge, la saison et l'association des vomissements à la diarrhée aqueuse évoquent une infection à rotavirus

D. La subfébrilité à l'admission exclut une étiologie infectieuse

E. Le tableau impose de retenir un syndrome dysentérique

Question 3. Parmi les examens suivants, lesquels sont justifiés chez ce patient ?

A. La recherche de l'antigène du rotavirus dans les selles
B. L'ionogramme sanguin et l'équilibre acido-basique
C. L'hémogramme avec formule leucocytaire
D. La coloscopie avec biopsies
E. La sérologie de la maladie cœliaque

Question 4. Parmi les affirmations suivantes concernant le diagnostic différentiel, les complications et la conduite thérapeutique, lesquelles sont exactes ?

A. L'invagination intestinale doit être envisagée dans le diagnostic différentiel
B. L'alimentation est poursuivie, les régimes restrictifs étant abandonnés
C. Les convulsions fébriles et l'hypoglycémie sont des complications possibles à cet âge
D. Une antibiothérapie empirique est instaurée dès l'admission
E. Le lopéramide est indiqué pour réduire le nombre de selles

5.15. QUESTIONS D'AUTO-EVALUATION

5.15.1. QCM à réponse unique

Question 1. Un homme de 42 ans et son fils de 12 ans consultent pour une diarrhée persistant depuis deux semaines. Tous deux décrivent des selles aqueuses, non sanglantes, malodorantes et graisseuses, accompagnées de douleurs abdominales et de coliques. Deux semaines auparavant, ils ont participé à une randonnée avec camping en montagne, au cours de laquelle ils se sont nourris de plantes comestibles et de poisson pêché dans la rivière et cuit au feu, et ont bu l'eau d'un ruisseau. Quel est l'agent étiologique le plus probable ?

A. *Bacillus cereus*
B. *Campylobacter jejuni*
C. *Clostridioides difficile*
D. *Giardia duodenalis (lamblia)*
E. *Yersinia enterocolitica*

Question 2. Une fillette de 4 ans est amenée chez le médecin pour une diarrhée évoluant depuis 12 heures. Sa mère rapporte qu'à son retour de la crèche, l'enfant a présenté de la fièvre, des douleurs abdominales et des selles contenant des stries de sang rouge vif et du pus. Elle n'a consommé aucun aliment à la crèche, et son régime alimentaire n'a pas changé au cours de la dernière semaine. Quel est l'agent le plus probable ?

A. *Campylobacter jejuni*
B. *Escherichia coli* entérotoxinogène
C. *Vibrio cholerae*
D. *Shigella dysenteriae*
E. *Yersinia enterocolitica*

Question 3. Une fillette de 2 ans consulte pour des vomissements et une diarrhée évoluant depuis deux jours. Sa mère décrit des selles non sanglantes et sans glaires. La fillette paraît souffrante et léthargique. Quel est l'agent le plus probable ?

A. *Escherichia coli* entérotoxinogène
B. *Escherichia coli* entérohémorragique
C. Norovirus
D. *Ascaris lumbricoides*
E. *Giardia duodenalis*

5.15.2. Cas cliniques – QCM à réponses multiples

Cas 1. Un homme de 34 ans consulte pour une diarrhée aqueuse abondante, sans sang, apparue 36 heures après son retour d'un séjour en Asie du Sud-Est. Il est apyrétique, présente cinq à six selles par jour et des coliques abdominales modérées, mais peut poursuivre ses activités. Parmi les affirmations suivantes concernant la conduite à tenir, lesquelles sont exactes ?

A. L'hydratation orale constitue la mesure thérapeutique de base
B. L'azithromycine 1 g en dose unique est justifiée si les symptômes gênent les activités
C. Une coproculture en urgence s'impose avant tout traitement
D. On instaure un traitement par ciprofloxacine pendant 7 jours
E. Le patient doit être hospitalisé pour une réhydratation parentérale

Cas 2. Un enfant de 4 ans présente depuis trois jours des coliques abdominales intenses et des selles devenues franchement sanglantes, sans fièvre significative. Une semaine auparavant, il a mangé un hamburger lors d'un événement en plein air. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

A. On recherche la shigatoxine dans les selles, y compris pour les sérotypes non-O157

B. On surveille l'hémoglobine, la numération plaquettaire et la créatinine

C. Les antibiotiques et les antipéristaltiques sont contre-indiqués

D. On administre de la ciprofloxacine pour raccourcir l'évolution

E. La fièvre élevée constitue l'élément caractéristique du tableau

Cas 3. Une patiente de 72 ans, hospitalisée depuis dix jours pour une pneumonie traitée par ceftriaxone, présente six selles diarrhéiques par jour, une fièvre à 38,3 °C, des leucocytes à 18 000/mm³ et une créatinine à 1,7 mg/dL. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

A. Les critères biologiques classent le cas dans la forme sévère

B. La vancomycine orale, 125 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours, constitue la première option thérapeutique

C. On arrête la ceftriaxone chaque fois que possible

D. On répète le test en fin de traitement pour confirmer la guérison

E. On associe du lopéramide pour réduire le nombre de selles

Cas 4. Un nourrisson de 8 mois présente depuis deux jours des vomissements et des selles aqueuses fréquentes. Il est léthargique, avec des yeux enfoncés, un pli cutané persistant plus de deux secondes et un temps de recoloration capillaire de quatre secondes. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

A. On instaure en urgence une réhydratation intraveineuse par Ringer lactate

B. On administre 30 mL/kg pendant la première heure, puis 70 mL/kg au cours des cinq heures suivantes

C. Une réhydratation exclusivement orale suffit dans ce cas

D. L'allaitement maternel est interrompu pendant la réhydratation

E. Le zinc est contre-indiqué à cet âge

Cas 5. Une femme de 27 ans a présenté, trois semaines auparavant, un épisode de gastroentérite aiguë avec coproculture positive à Campylobacter jejuni, traité par azithromycine. La diarrhée persiste, avec 4–5 selles par jour, certaines striées de sang ; la patiente a perdu quatre kilogrammes et se plaint de douleurs abdominales nocturnes. Les examens microbiologiques de contrôle sont négatifs. Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont exactes ?

A. La perte de poids, le saignement et la douleur nocturne constituent des signes d'alarme

B. On dose la calprotectine fécale et les marqueurs inflammatoires

C. Une endoscopie digestive basse avec biopsies est indiquée

D. La persistance des symptômes s'explique par la résistance de Campylobacter à l'azithromycine

E. On répète la cure d'azithromycine, sur une durée doublée

5.16. REPONSES CORRECTES ET COMMENTAIRES

Cette section réunit les corrigés des questions du chapitre. Il est recommandé de ne la consulter qu'après avoir formulé ses propres réponses.

5.16.1. Cas clinique (section 5.14)

Question 1. Réponses correctes : A, B, C. La diurèse, appréciée chez le nourrisson par le nombre de couches mouillées, est l'indicateur le plus fiable de l'état volémique et doit être quantifiée systématiquement. Le statut vaccinal oriente la probabilité étiologique, car la vaccination contre le rotavirus réduit de 85–98 % les formes sévères ; en Roumanie, elle ne figure pas au programme national et reste facultative. L'identification de cas similaires dans l'entourage plaide en faveur d'une transmission interhumaine et impose des mesures de contrôle. L'anamnèse est complétée par l'évolution de la fièvre et l'antipyrétique administré, la tolérance aux liquides, le nombre et l'aspect des vomissements et des selles, ainsi que la survenue éventuelle de convulsions. Le titre des anticorps maternels et le groupe sanguin n'ont aucune pertinence diagnostique ou thérapeutique dans ce contexte.

Question 2. Réponses correctes : A, B, C. Les éléments retenus — syndrome fébrile initial, téguments pâles avec muqueuses sèches, pli

cutané paresseux, somnolence et selles aqueuses, abondantes, jaune-vert — dessinent un syndrome de déshydratation aiguë de degré modéré, survenu dans le contexte d'une gastroentérite aiguë. L'absence d'éléments inflammatoires dans les selles indique un mécanisme non inflammatoire, et l'âge du patient, la saison et l'association des vomissements à la diarrhée aqueuse étayent la suspicion d'infection à rotavirus. La subfébrilité n'exclut nullement une étiologie infectieuse, et le syndrome dysentérique suppose des selles peu abondantes, glairo-sanglantes, absentes chez ce patient.

Question 3. Réponses correctes : A, B, C. La confirmation étiologique est obtenue par la recherche de l'antigène du rotavirus dans les selles, examen rapide, peu coûteux et largement disponible ; l'alternative est le panel moléculaire multiplex. L'ionogramme et l'équilibre acido-basique mettent en évidence l'acidose métabolique et les troubles électrolytiques qui conditionnent la rééquilibration, et l'hémogramme peut montrer une hémoconcentration et, éventuellement, une hyperleucocytose modérée avec lymphocytose. On complète par l'urée, la créatinine et la glycémie. La coloscopie n'est pas indiquée dans la diarrhée aiguë non compliquée, et la sérologie de la maladie cœliaque relève de l'exploration de la diarrhée chronique.

Question 4. Réponses correctes : A, B, C. Le diagnostic différentiel comprend les toxi-infections alimentaires, les autres gastroentérites virales — norovirus, adénovirus entériques, astrovirus —, les gastroentérites bactériennes, les intolérances alimentaires, les fièvres éruptives virales et, obligatoirement, les affections chirurgicales de l'abdomen, notamment l'invagination intestinale, qui peut avoir un début insidieux à cet âge. Les complications à surveiller sont les convulsions fébriles, l'évolution de la déshydratation vers le choc hypovolémique, l'acidose métabolique et l'hypoglycémie liée à l'absence d'apports. Le traitement repose sur la rééquilibration hydroélectrolytique et acido-basique, la poursuite de l'alimentation, les antipyrétiques et la supplémentation en zinc ; l'antibiotique n'est administré qu'en cas de surinfection bactérienne documentée, et le lopéramide est contre-indiqué avant l'âge de deux ans.

5.16.2. QCM à réponse unique (section 5.15.1)

Question 1. Réponse correcte : D. La giardiose doit être suspectée chez tout patient présentant des selles graisseuses, malodorantes, non sanglantes, survenant après une exposition à des eaux de

surface. La transmission se fait par ingestion de kystes présents dans l'eau ou les aliments contaminés par des matières fécales, la chloration n'étant pas kysticide ; les kystes peuvent toutefois être éliminés par filtration. Le tableau associe nausées, inappétence, flatulences et coliques, avec une évolution sur des semaines ou des mois, typiquement **en l'absence de fièvre**. Le diagnostic classique repose sur l'identification des trophozoïtes ou des kystes à l'examen microscopique des selles, avec une sensibilité de 50–70 % sur un seul échantillon et de plus de 90 % sur trois échantillons recueillis à des jours différents. En cas de négativité, on a recours à la détection antigénique par immunodosage enzymatique ou aux tests moléculaires et, dans certains cas, à une endoscopie digestive haute avec biopsies et aspiration duodénale.

Question 2. Réponse correcte : D. L'élément décisif est **la transmission interhumaine, féco-orale et manuportée**, dans une collectivité d'enfants, en l'absence d'aliment incriminable. *Shigella* a l'homme pour seul hôte, et sa dose infectante très faible explique la propagation rapide dans les crèches. Le tableau typique associe une fièvre supérieure à 38,5 °C, des coliques abdominales, un ténesme et des selles peu abondantes, mêlées de sang et de glaires, présentes chez environ la moitié des enfants atteints de shigellose. *Campylobacter* provoque également une diarrhée sanglante, mais se transmet par des aliments ou de l'eau contaminés, à partir d'un réservoir animal. *E. coli* entérotoxinogène et *V. cholerae* provoquent une diarrhée aqueuse, et non un syndrome dysentérique. La yersiniose touche elle aussi le jeune enfant en collectivité, mais son incidence est nettement plus faible et son incubation plus longue, de 4–7 jours.

Question 3. Réponse correcte : C. L'association de vomissements et d'une diarrhée aqueuse, non sanglante, de début aigu chez un jeune enfant est caractéristique d'une gastroentérite virale. Dans les populations bénéficiant d'une couverture vaccinale contre le rotavirus, le norovirus constitue le principal agent à cet âge. *E. coli* entérohémorragique provoque des selles sanglantes, *Ascaris* ne provoque pas de diarrhée aiguë, et la giardiose a un début insidieux et une évolution prolongée, sans vomissements au premier plan.

5.16.3. Cas cliniques – QCM à réponses multiples (section 5.15.2)

Cas 1. Réponses correctes : A, B. Le tableau correspond à une diarrhée du voyageur d'intensité légère à modérée. L'hydratation orale reste la mesure essentielle, et le lopéramide peut être associé si besoin. L'azithromycine en dose unique se justifie lorsque les symptômes gênent les activités ; elle est préférée aux fluoroquinolones en raison de la résistance élevée de Campylobacter en Asie du Sud-Est. Les examens microbiologiques ne sont pas nécessaires en l'absence de fièvre, de sang dans les selles ou de signes de gravité, et l'hospitalisation n'est pas indiquée chez un patient qui peut poursuivre ses activités.

Cas 2. Réponses correctes : A, B, C. L'association de coliques sévères, de selles franchement sanglantes et d'une apyrexie, survenant après la consommation de viande hachée insuffisamment cuite, évoque une colite hémorragique à E. coli producteur de shigatoxine. La recherche doit également couvrir les sérotypes non-O157. La surveillance de l'hémoglobine, des plaquettes, de la créatinine, de la lactate déshydrogénase et du frottis sanguin permet le dépistage précoce du syndrome hémolytique et urémique, qui survient chez 5–15 % des enfants infectés, 5–10 jours après le début. Les antibiotiques et les antipéristaltiques augmentent la libération de toxine et le risque de cette complication.

Cas 3. Réponses correctes : A, B, C. Une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³ et une créatinine d'au moins 1,5 mg/dL définissent la forme sévère de l'infection à Clostridioides difficile. La première option thérapeutique est la vancomycine orale, la fidaxomicine représentant l'alternative. L'arrêt de l'antibiotique en cause, l'isolement contact et le lavage des mains à l'eau et au savon complètent la prise en charge. Le contrôle après traitement est dénué d'intérêt, car l'amplification génique peut rester positive pendant des semaines, et les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

Cas 4. Réponses correctes : A, B. La léthargie, l'énophtalmie, le pli cutané persistant et un temps de recoloration capillaire supérieur à trois secondes définissent la déshydratation sévère, qui impose le plan C de réhydratation. Chez le nourrisson de moins de 12 mois, on administre 30 mL/kg pendant la première heure, puis 70 mL/kg au cours des cinq heures suivantes, avec des réévaluations fréquentes. La solution de réhydratation orale est débutée dès que l'enfant retrouve la capacité de boire. L'allaitement maternel est poursuivi

sans interruption, et le zinc, 20 mg par jour pendant 10–14 jours, est recommandé.

Cas 5. Réponses correctes : A, B, C. La persistance de la symptomatologie au-delà de deux semaines, les saignements, une perte de poids supérieure à 5 % et le caractère nocturne de la douleur sont des signes d'alarme qui imposent de sortir du cadre infectieux. La calprotectine fécale, informative dans ce contexte contrairement à la diarrhée aiguë, et les marqueurs inflammatoires orientent vers une atteinte organique, tandis que l'endoscopie avec biopsies établit le diagnostic. Une infection entérique peut révéler ou déclencher une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; un antécédent microbiologique positif ne constitue pas un argument pour différer les investigations ni pour répéter l'antibiothérapie.

Bibliographie

1. *Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine, ediția a 21-a. New York: McGraw-Hill Education; 2022. Secțiunea „Infecțiile tractului gastrointestinal și intoxicațiile alimentare”.*

2. *Streinu-Cercel A (coord.). Boli infecțioase – curs pentru studenți și medici rezidenți. București: Editura Universitară „Carol Davila”. Capitolele privind bolile diareice acute și infecțiile digestive.*

3. *Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(12):e45–e80.*

4. *Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2016;111(5):602–622.*

5. *GBD 2021 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific burden of diarrhoeal diseases, their risk factors, and aetiologies, 1990–2021, for 204 countries and territories. The Lancet Infectious Diseases. 2025;25(5):519–536.*

6. *Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014;59(1):132–152.*

7. *Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(5):e1029–e1044.*

8. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. American Journal of Gastroenterology. 2021;116(6):1124–1147.

9. Peery AF, Kelly CR, Kao D, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases. Gastroenterology. 2024;166(3):409–434.

10. World Health Organization. The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers și Rotavirus vaccines: WHO position paper. Geneva: World Health Organization. Disponibile la www.who.int.

CHAPITRE 6
PATHOLOGIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Dr Ioana-Melinda Grădiştean, assistante universitaire

6.1. GRIPPE

6.1.1. Définition et terminologie

Infection virale aiguë, extrêmement contagieuse, qui touche les voies respiratoires supérieures et/ou inférieures et s'accompagne fréquemment de manifestations systémiques (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie).
Épizootie : épidémie touchant diverses espèces animales.
Zoonose : maladie infectieuse propre aux animaux, pouvant également atteindre l'homme.
Épidémie : maladie infectieuse qui touche, au même moment et dans une même zone géographique, une proportion importante de la population.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques de la grippe saisonnière et de la grippe pandémique.

ÉPIDÉMIE	PANDÉMIE
Maladie infectieuse qui touche, au même moment et dans une même zone géographique, une proportion importante de la population.	Épidémie qui touche une proportion importante de la population dans toutes les régions du monde.
• due aux virus grippaux A et B. • déclenchée par un « glissement antigénique » (antigenic drift) (variation antigénique mineure), qui consiste en l'apparition de mutations mineures des gènes codant les antigènes de surface hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA). Il en résulte une reconnaissance insuffisante du virus par le système immunitaire (concerne les virus A et B). • survient à intervalles de 2-3 ans pour le virus grippal A et de 4-5 ans pour le virus grippal B. • limitée à une région géographique ou à un continent.	• est due uniquement au virus grippal A. • déclenchée par une « cassure antigénique » (antigenic shift) (variation antigénique majeure), consistant en des mutations majeures des gènes codant HA et NA (ou seulement HA/NA), à l'origine de nouveaux sous-types viraux contre lesquels la population ne possède pas d'anticorps. • survient à intervalles de 10-40 ans (3-4 pandémies par siècle). • s'étend rapidement à l'ensemble du globe, touchant tous les continents (25-50 % de la population mondiale). • touche les adultes en bonne santé et entraîne une létalité élevée.

• touche 5-15 % de la population, avec une mortalité de 0,1 %. • touche surtout les personnes âgées et les sujets fragilisés par des comorbidités.	
Note de diagnostic différentiel : la grippe humaine saisonnière ne doit pas être confondue avec *le rhume banal*, dû aux *rhinovirus*, qui atteint exclusivement la muqueuse rhinopharyngée, avec une évolution spontanément résolutive et sans complications majeures.	

6.1.2. Étiologie et structure virale

- Famille : *Orthomyxoviridae* (virus à ARN sphériques, à structure antigénique complexe).
- Composants externes et internes :
  - Enveloppe virale : dérivée de la membrane de la cellule infectée, elle porte des spicules proéminents (glycoprotéines hémagglutinine – HA et neuraminidase – NA).
  - Hémagglutinine (HA) : assure la fixation du virus aux récepteurs à acide sialique de la cellule hôte. Il existe 16 sous-types de HA.
  - Neuraminidase (NA) ou sialidase : enzyme qui intervient dans la libération et le détachement des virions néoformés, empêchant la réinfection en profondeur de l'arbre respiratoire. Il existe 9 sous-types de NA.
  - Protéines M (M1 et M2) : M2 possède une activité de canal ionique, spécifique des virus grippaux A.
  - Nucléocapside virale : constituée de 8 segments d'ARN monocaténaire codant 11 protéines virales, associés à la nucléoprotéine (NP) et à trois protéines de la polymérase (P).

6.1.3. Épidémiologie

- Saisonnalité : dans l'hémisphère Nord, les épidémies surviennent entre novembre et février (dans l'hémisphère Sud, entre juin et août).
- Mortalité et morbidité : à l'échelle mondiale, la grippe touche chaque année 5-10 % des adultes et 20-30 % des enfants. Elle est responsable de 3 à 5 millions de cas graves et de 250 000 à 500 000 décès par an.
- Réservoir naturel de l'infection :

    - Les oiseaux constituent le principal réservoir naturel des virus grippaux A et peuvent héberger tous les sous-types.
    - Des mammifères tels que le porc et le cheval peuvent être infectés (le porc étant considéré comme un « creuset » génétique essentiel à l'émergence des souches pandémiques).
- Modes de transmission :
    - Directe : interhumaine par voie respiratoire (gouttelettes de sécrétions rhinopharyngées émises lors des éternuements, de la toux, de la parole) – la voie la plus fréquente.
    - Indirecte : par l'intermédiaire d'objets contaminés (mouchoirs, objets personnels) – plus rarement en cause.
- Contagiosité et réceptivité :
    - Indice de contagiosité supérieur à 90 % (comparable à celui de la rougeole et de la varicelle).
    - Période de contagiosité : de 1-2 jours avant le début clinique jusqu'à 6 jours après le début des symptômes.
    - Il n'existe pas d'immunité croisée entre les virus A et B.

6.1.4. Physiopathologie

L'évolution clinico-pathogénique au niveau des voies respiratoires (dans l'infection non compliquée) se déroule en 3 phases :

1. Phase initiale (de réplication virale intense) : dure environ 72 heures ; le virus se réplique dans l'épithélium de surface et se propage progressivement vers les voies inférieures (bronchioles), avec le concours de la neuraminidase.
2. Phase immuno-inflammatoire : dure 7-10 jours ; elle comporte une destruction massive de l'épithélium respiratoire, un œdème de la paroi bronchique, une hypersécrétion bronchique et l'apparition de signes systémiques médiés par les cytokines (TNF-α, IFN-α, IL-6, IL-8).
3. Phase de réparation : dure jusqu'à 3 semaines ; régénération de la muqueuse respiratoire (possible instabilité ou hyperréactivité bronchique / asthme à distance).

6.1.5. Manifestations cliniques

- Forme clinique commune (saisonnière) :
  - Incubation : courte, de 24-72 heures (en moyenne 48 heures).
  - Phase d'invasion : dure 2-3 jours. Début brutal avec syndrome infectieux (fièvre élevée à 39-40 °C, frissons, céphalées intenses rétro-orbitaires, myalgies et arthralgies diffuses, lombosacrées).
  - Phase d'état : la toux devient constante et précoce (initialement sèche, puis productive du fait de l'hypersécrétion bronchique), accompagnée d'odynophagie. Fièvre d'une durée de 3-5 jours (guérison complète en 5-7 jours en l'absence de complications).
- Groupes de population à risque de formes graves :
  - Jeunes enfants (en particulier de moins de 2 ans) et personnes âgées (≥ 65 ans)
  - Patients atteints de maladies chroniques (pulmonaires, cardiovasculaires, métaboliques/diabète, rénales, hémoglobinopathies).
  - Patients immunodéprimés (y compris infection par le VIH, chimiothérapie) et femmes enceintes (2e et 3e trimestres).
- Critères d'hospitalisation chez l'adulte :
  - Troubles de la conscience ; température $< 35°$C ou $> 40°$C.
  - Dyspnée avec fréquence respiratoire > 30/min.
  - Hypotension artérielle (systolique < 90 mmHg ou baisse de 40 mmHg par rapport à la valeur habituelle).
  - Tachycardie avec fréquence cardiaque > 120/min.

6.1.6. Complications

1. Pulmonaires :
   - Pneumonie virale grippale primaire (« grippe maligne ») : rare mais extrêmement grave ; dyspnée, cyanose, hypoxémie réfractaire, œdème pulmonaire lésionnel.
   - Pneumonie bactérienne secondaire : survient après une amélioration transitoire de 2-3 jours, dominée par la réapparition de la fièvre et une expectoration purulente. Germes fréquemment en cause : *Streptococcus*

pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, S. pyogenes.
    - Pneumonie mixte (virale et bactérienne), exacerbations de BPCO / d'asthme, laryngite aiguë (croup, chez l'enfant), otite moyenne et sinusite aiguë.
2. Extrarespiratoires :
    - Myosite aiguë : touche principalement la musculature des membres inférieurs et s'accompagne d'une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase.
    - Complications cardiaques : myocardite (la plus fréquente, survenant 4-8 jours après le début de la fièvre ; bradycardie sinusale, fibrillation atriale, extrasystoles ventriculaires, élévation des CK-MB).
    - Complications neurologiques (encéphalite, myélite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye associé à la prise d'aspirine chez l'enfant).

6.1.7. Diagnostic biologique

- Diagnostic étiologique spécifique :
    - Tests rapides : détection des antigènes viraux dans le prélèvement rhinopharyngé par techniques immunoenzymatiques (résultat rapide, sensibilité modérée de 70-75 %).
    - RT-PCR (PCR après transcription inverse) : méthode moléculaire de référence (gold standard) pour la détection de l'ARN viral dans les prélèvements rhinopharyngés ; sensibilité et spécificité maximales (essentielle en période pandémique, p. ex. H1N1).
    - Isolement viral sur cultures cellulaires (MDCK) : isolement du virus au cours des 3 premiers jours suivant le début (considéré historiquement comme le gold standard, mais non utilisé en pratique courante).
    - Diagnostic sérologique : augmentation d'au moins 4 fois du titre d'anticorps (par inhibition de l'hémagglutination – IHA – ou ELISA) entre la phase aiguë et la convalescence (intérêt rétrospectif).
- Anomalies biologiques non spécifiques : leucopénie avec neutropénie au début ; une hyperleucocytose $> 15.000/\mu$l évoque une surinfection bactérienne.

6.1.8. Traitement

- Traitement étiologique (antiviral) :
    - Efficacité maximale s'il est instauré précocement (dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes).

Tableau 2 : Traitement antiviral curatif et chimioprophylaxie de la grippe A et B

Agent antiviral	Utilisation	Recommandé chez	Non recommandé chez	Effets indésirables
Oseltamivir oral	Traitement	Tout âge	N/A	• nausées • vomissements • céphalées *Signalements post-commerciali-sation sporadiques de réactions cutanées graves et d'événements neuro-psychiatriques transitoires[1].*
	Chimio-prophylaxie	3 mois et plus	N/A	
Zanamivir inhalé	Traitement	7 ans et plus	Personnes atteintes d'affections respiratoires préexistantes (asthme, BPCO)	• risque de broncho-spasme • sinusite • vertiges *Signalements post-commerciali-sation sporadiques de réactions cutanées graves et d'événements neuro-psychiatriques transitoires[1].*
	Chimio-prophylaxie	5 ans et plus	Personnes atteintes d'affections respiratoires préexistantes (asthme, BPCO)	

Pérami-vir intra-veineux	Traitement	6 mois et plus	N/A	• diarrhée *Signalements post-commerciali-satio n sporadiques de réactions cutanées graves et d'événements neuro-psychiatriq ues transitoires[1].*
	Chimio-prophyl axie	Non recom-mandé	N/A	
Baloxa-vir oral	Traitement	5 ans et plus	N/A	Pas plus fréquents qu'avec le placebo dans les essais cliniques.
	Chimio-prophyl axie	Approuvé pour la chimio-prophyl axie post-exposition chez les personnes de 5 ans et plus		

- Traitement symptomatique :
  - Hydratation adéquate, repos au lit, antipyrétiques/antalgiques (paracétamol).
  - ATTENTION : éviter les salicylés (aspirine) chez l'enfant de moins de 18 ans, en raison du risque majeur de syndrome de Reye.
- Antibiothérapie : réservée exclusivement au traitement des complications bactériennes secondaires (guidée par l'examen direct après coloration de Gram et par les cultures d'expectoration ou d'urine).
- Tableau 3. Traitement antiviral de la grippe (posologies chez l'enfant et l'adulte)

AGENT ANTIVIRAL	***ENFANTS***	***ADULTES***
OSELTAMIVIR	Âge 0-1 mois : 2 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os Âge 1-3 mois : 2,5 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os Âge 3-12 mois : 3 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os Âge > 12 mois, la dose dépend du poids : • P < 15 kg : 30 mg × 2/j, 5 jours, per os • P : 15-23 kg : 45 mg × 2/j, 5 jours, per os • P : 23-40 kg : 60 mg × 2/j, 5 jours, per os • P : > 40 kg : 75 mg × 2/j, 5 jours, per os	75 mg × 2/j, 5 jours, per os **DANS LES FORMES GRAVES HOSPITALISEES EN REANIMATION, IL EST RECOMMANDE DE DOUBLER LA DOSE (150 MG × 2/J, PER OS)**
ZANAMIVIR	10 mg (2 inhalations de 5 mg) × 2/j, 5 jours, à partir de 5 ans **LES INHALATIONS SE FONT PAR VOIE BUCCALE, A L'AIDE D'UN DISPOSITIF BUCCAL SPECIAL FOURNI PAR LE FABRICANT.**	**10 MG (2 INHALATIONS DE 5 MG) × 2/J, 5 JOURS** **LES INHALATIONS SE FONT PAR VOIE BUCCALE, A L'AIDE D'UN DISPOSITIF BUCCAL SPECIAL FOURNI PAR LE FABRICANT.**
PÉRAMIVIR	> 2 ans et P < 50 kg : 12 mg/kg en perfusion IV lente, dose unique. > 2 ans et P > 50 kg : 600 mg en perfusion IV lente, dose unique. **1 FLACON CONTIENT 20 ML DE SOLUTION A DILUER DE PERAMIVIR, SOIT 200 MG DE PERAMIVIR. DILUER DANS DU SERUM PHYSIOLOGIQUE, DU GLUCOSE A 5 % OU DE LA SOLUTION DE RINGER.**	Dose unique de 600 mg en perfusion intraveineuse lente (15-30 min). 1 flacon contient 20 ml de solution à diluer de péramivir, soit 200 mg de péramivir. Diluer dans du sérum physiologique, du glucosé à 5 % ou de la solution de Ringer.
BALOXAVIR	***P < 20 KG : EXCLUSIVEMENT EN SUSPENSION BUVABLE*** 10-20 kg : 2 mg/kg (ou l'équivalent exact mesuré avec la seringue doseuse de la suspension). P : 20-80 kg : 40 mg en dose unique.	**P *< 80 KG : 40 MG EN DOSE UNIQUE*** **P > 80 KG : 80 MG EN DOSE UNIQUE**
P = POIDS ; PER OS = PAR VOIE ORALE ; PERFUSION IV = PERFUSION INTRAVEINEUSE.		

6.1.9. Prévention

- Prévention spécifique (vaccination antigrippale) :
  - La mesure de prévention la plus efficace.
  - Types de vaccins :
    - *Vaccins inactivés et fragmentés* (injectables, contenant 3 ou 4 souches – trivalents ou tétravalents).
    - *Vaccin vivant atténué* (administré par voie intranasale, p. ex. FluMist/Fluenz).
  - Administration annuelle, de préférence au début de l'automne (octobre-novembre), avant la saison grippale.
  - Actuellement recommandée pour l'ensemble de la population âgée de plus de 6 mois, en mettant l'accent sur les groupes à haut risque.
- Chimioprophylaxie antivirale :
  - Utilisation de l'oseltamivir à visée prophylactique (p. ex. après une exposition récente à des cas confirmés, chez des personnes à risque élevé de complications, ou lors d'un foyer nosocomial).

6.1.10. Évaluation des connaissances

1*. Quelle est la durée moyenne d'incubation de la grippe saisonnière ?

A) 24–72 heures (en moyenne 48 heures)

B) 5–10 jours

C) 14–30 jours

D) 3 semaines exactement

E) 1–2 jours au total

2*. Lequel des types de virus grippal suivants est le seul responsable des pandémies ?

A) Uniquement le virus grippal B

B) Le virus grippal C

C) Uniquement le virus grippal A

D) Les virus A et B

E) Les rhinovirus

3*. Quel est le délai optimal pour l'instauration précoce du traitement étiologique antiviral de la grippe ?

A) Dans les 12 premières heures suivant le début

B) Dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes

C) Dans les 7 premiers jours suivant le début

D) À tout moment pendant la convalescence

E) Uniquement après l'apparition de complications pulmonaires

4*. Quelle anomalie hématologique non spécifique est caractéristique au début d'une grippe non compliquée ?

A) Hyperleucocytose marquée à polynucléaires neutrophiles

B) Éosinophilie sévère

C) Leucopénie avec neutropénie

D) Thrombocytose réactionnelle

E) Polyglobulie secondaire

5*. Quelle est la posologie correcte de l'oseltamivir oral recommandée chez l'adulte dans les formes standard de grippe ?

A) 30 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

B) 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

C) 150 mg une fois par jour pendant 7 jours

D) 60 mg 3 fois par jour pendant 3 jours

E) Dose unique de 600 mg

6*. Quel agent antiviral est contre-indiqué en chimioprophylaxie ?

A) Oseltamivir oral

B) Zanamivir inhalé

C) Péramivir intraveineux

D) Baloxavir oral

E) Toutes les options ci-dessus sont recommandées

7*. Quel est le principal réservoir naturel des virus grippaux A, susceptible d'héberger tous les sous-types ?

A) Les petits rongeurs

B) Les oiseaux

C) Les reptiles

D) Les amphibiens

E) Les insectes

8*. Quelle est la durée de la phase initiale (de réplication virale intense) dans l'évolution clinico-pathogénique au niveau des voies respiratoires ?

A) Environ 72 heures

B) 7–10 jours

C) Jusqu'à 3 semaines

D) 24 heures exactement

E) 5–6 heures

9*. Quelle est la période recommandée pour l'administration annuelle du vaccin antigrippal ?

A) Au début du printemps (mars-avril)

B) Au début de l'automne (octobre-novembre)

C) Au milieu de l'été (juillet-août)

D) À tout moment pendant l'hiver

E) Une fois tous les 5 ans

10*. Quelle est l'indication spécifique du baloxavir oral en matière de chimioprophylaxie ?

A) Il est totalement interdit à tout âge

B) Il est approuvé pour la chimioprophylaxie post-exposition chez les personnes de 5 ans et plus

C) Il est recommandé exclusivement chez le nouveau-né

D) Il est administré uniquement aux patients hospitalisés en réanimation

E) Il est utilisé exclusivement comme traitement curatif chez l'animal

11. Quelles sont les caractéristiques des épidémies de grippe saisonnière, par opposition aux pandémies ?
A) Elles sont dues aux virus grippaux A et B

B) Elles sont déclenchées par un « glissement antigénique » (antigenic drift, variation antigénique mineure)

C) Elles surviennent à intervalles de 2-3 ans pour le virus grippal A et de 4-5 ans pour le virus grippal B

D) Elles touchent 5-15 % de la population, avec une mortalité de 0,1 %

E) Elles sont dues uniquement au virus grippal A, par « cassure antigénique » (antigenic shift)

12. Quels sont les composants structuraux externes et internes du virus grippal ?
A) L'enveloppe virale, dérivée de la membrane de la cellule infectée, portant des spicules de HA et de NA

B) L'hémagglutinine (HA), avec 16 sous-types, qui assure la fixation aux récepteurs à acide sialique

C) La neuraminidase (NA), avec 9 sous-types, qui intervient dans la libération des virions néoformés

D) Les protéines M (M1 et M2), M2 ayant une activité de canal ionique spécifique des virus grippaux A

E) Une capsule bactérienne complexe formée de 4 couches de peptidoglycane

13. Quels éléments relèvent des modes de transmission et de la contagiosité de la grippe ?
A) Transmission directe interhumaine par voie respiratoire (gouttelettes de sécrétions rhinopharyngées)

B) Transmission indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés (mouchoirs, objets personnels)

C) Indice de contagiosité supérieur à 90 % (comparable à celui de la rougeole et de la varicelle)

D) Période de contagiosité de 1-2 jours avant le début clinique jusqu'à 6 jours après le début

E) Existence d'une immunité croisée complète entre les virus A et B

14. Quelles sont les 3 phases de l'évolution clinico-pathogénique au niveau des voies respiratoires dans l'infection non compliquée ?
A) Phase initiale (de réplication virale intense, d'une durée d'environ 72 heures)

B) Phase immuno-inflammatoire (d'une durée de 7-10 jours, avec destruction épithéliale et œdème)

C) Phase de réparation (d'une durée allant jusqu'à 3 semaines, avec régénération de la muqueuse)

D) Phase de chronicisation obligatoire chez tous les patients

E) Phase de latence virale asymptomatique prolongée de 5 ans

15. Quels groupes de population sont mentionnés comme présentant un risque accru de formes graves de grippe ?
A) Les jeunes enfants (en particulier de moins de 2 ans) et les personnes âgées

B) Les patients atteints de maladies chroniques (pulmonaires, cardiovasculaires, métaboliques/diabète, rénales, hémoglobinopathies)

C) Les patients immunodéprimés (y compris infection par le VIH, chimiothérapie)

D) Les femmes enceintes (2e et 3e trimestres)

E) Les jeunes adultes sportifs de haut niveau sans aucune autre affection

16. Quels sont les critères d'hospitalisation chez l'adulte ?
A) Troubles de la conscience

B) Dyspnée avec fréquence respiratoire élevée

C) Hypotension artérielle (pression systolique abaissée ou baisse significative par rapport à la valeur habituelle)

D) Tachycardie avec fréquence cardiaque élevée

E) Présence isolée d'un mal de gorge léger

17. Quelles complications pulmonaires et extrarespiratoires peuvent survenir au cours de la grippe ?
A) La pneumonie virale grippale primaire (« grippe maligne »)

B) La pneumonie bactérienne secondaire, due à des germes tels que Streptococcus pneumoniae ou Staphylococcus aureus

C) La myosite aiguë, touchant principalement la musculature des membres inférieurs, avec élévation de la créatine phosphokinase

D) La myocardite (complication cardiaque la plus fréquente, survenant à 4-8 jours)

E) Les complications neurologiques (encéphalite, myélite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye associé à l'aspirine)

18. Quelles sont les méthodes de diagnostic biologique étiologique spécifique ?
A) Les tests rapides de détection des antigènes viraux dans le prélèvement rhinopharyngé

B) La RT-PCR (PCR après transcription inverse), méthode moléculaire de référence

C) L'isolement viral sur cultures cellulaires (MDCK) au cours des 3 premiers jours suivant le début

D) Le diagnostic sérologique par augmentation d'au moins 4 fois du titre d'anticorps (IHA ou ELISA)

E) La coproculture obligatoire pour l'identification de la souche respiratoire

19. Quels effets indésirables ou particularités sont associés à l'oseltamivir oral ?
A) Nausées

B) Vomissements

C) Céphalées

D) Signalements post-commercialisation sporadiques de réactions cutanées graves et d'événements neuropsychiatriques transitoires

E) Insuffisance rénale chronique irréversible systématique dès la première administration

20. Quels effets indésirables ou précautions sont associés au zanamivir inhalé ?
A) Risque de bronchospasme

B) Sinusite

C) Vertiges

D) Il n'est pas recommandé chez les personnes atteintes d'affections respiratoires préexistantes (asthme, BPCO)

E) Il est administré exclusivement par voie intraveineuse, en perfusion lente

21. Quels éléments relèvent du traitement symptomatique et des mesures de précaution dans la grippe ?
A) Hydratation adéquate, repos au lit, antipyrétiques/antalgiques (paracétamol)

B) Éviction des salicylés (aspirine) chez l'enfant de moins de 18 ans en raison du risque de syndrome de Reye

C) Antibiothérapie réservée exclusivement au traitement des complications bactériennes secondaires

D) Utilisation systématique d'antibiotiques dès le premier jour de la maladie chez tout patient grippal non compliqué

E) Administration obligatoire d'aspirine au nourrisson de 1 mois en cas de fièvre

22. Quelles sont les règles de posologie de l'oseltamivir chez l'enfant en fonction du poids ou de l'âge ?
A) Âge 0-1 mois : 2 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os

B) Âge 1-3 mois : 2,5 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os

C) Âge 3-12 mois : 3 mg/kg × 2/j, 5 jours, per os

D) Poids de 15-23 kg : 45 mg × 2/j, 5 jours, per os

E) Poids inférieur à 15 kg : 300 mg × 2/j, 5 jours, per os

23. Quelles sont les indications et les particularités du péramivir intraveineux ?
A) Au-delà de 2 ans et pour P < 50 kg : 12 mg/kg en perfusion IV lente, dose unique

B) Au-delà de 2 ans et pour P > 50 kg : 600 mg en perfusion IV lente, dose unique

C) Un flacon contient 20 ml de solution à diluer de péramivir, soit 200 mg de péramivir, à diluer dans du sérum physiologique, du glucosé à 5 % ou de la solution de Ringer

D) Il est pleinement recommandé en chimioprophylaxie de première intention

E) Il est administré exclusivement par voie orale sous forme de comprimés à 75 mg

24. Quelles affirmations concernant le baloxavir oral sont exactes ?
A) Il est approuvé pour le traitement chez les personnes de 5 ans et plus

B) Ses effets indésirables ne sont pas plus fréquents qu'avec le placebo dans les essais cliniques

C) Il est approuvé pour la chimioprophylaxie post-exposition chez les personnes de 5 ans et plus

D) Pour un poids de 20-80 kg, la posologie est de 40 mg en dose unique

E) Il est administré exclusivement par inhalation buccale à l'aide d'un dispositif spécial

25. Quelles sont les mesures de prévention spécifique et de chimioprophylaxie ?
A) La vaccination antigrippale est considérée comme la mesure de prévention la plus efficace

B) On utilise des vaccins inactivés et fragmentés (injectables, trivalents ou tétravalents)

C) On utilise un vaccin vivant atténué administré par voie intranasale (p. ex. FluMist/Fluenz)

D) La vaccination est actuellement recommandée pour l'ensemble de la population âgée de plus de 6 mois

E) La chimioprophylaxie antivirale utilise l'oseltamivir à visée prophylactique après une exposition récente

Réponses correctes : 1. A ; 2. C ; 3. B ; 4. C ; 5. B ; 6. C ; 7. B ; 8. A ; 9. B ; 10. B ; 11. A, B, C, D ; 12. A, B, C, D ; 13. A, B, C, D ; 14. A, B, C ; 15. A, B, C, D ; 16. A, B, C, D ; 17. A, B, C, D, E ; 18. A, B, C, D ; 19. A, B, C, D ; 20. A, B, C, D ; 21. A, B, C ; 22. A, B, C, D ; 23. A, B, C ; 24. A, B, C, D ; 25. A, B, C, D, E.

6.1.11. CAS CLINIQUES

CAS 1 :

Histoire de la maladie : enfant de 3 ans, amené par sa mère aux urgences pour une fièvre d'apparition brutale (39,6 °C), une anorexie, une agitation et une otalgie droite marquée. Environ 30 heures auparavant, la symptomatologie a débuté par une fièvre élevée, des frissons, des éternuements et une crise convulsive fébrile simple dans le contexte d'une ascension thermique rapide. Au cours des dernières heures, il est devenu somnolent et se plaint de douleurs de l'oreille droite.

Parmi les antécédents, on retient qu'il n'est pas vacciné contre la grippe et que plusieurs cas d'infections virales respiratoires ont été signalés dans la collectivité (crèche) qu'il fréquente.

Examen clinique à l'admission : état général modérément à sévèrement altéré, fébrile ($39,1$°C), extrémités chaudes, pharynx diffusément congestif, rhinorrhée séreuse abondante. Otoscopie : congestion intense du tympan droit, discrètement bombé. Appareil respiratoire : murmure vésiculaire rude, sans râles surajoutés, fréquence respiratoire 32 cycles/min, saturation en oxygène (SpO_2) : 97% en air ambiant. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, tachycardie (AV: 135 battements/min), PA 90/50 mm Hg. Abdomen souple, sans particularité.

Questions :

1. Quel est le diagnostic présomptif le plus probable chez cet enfant de 3 ans ?
2. Comment s'explique la survenue de la crise convulsive au cours des premières heures d'évolution de la maladie ?

3. Quelle complication locale fréquente chez l'enfant est suggérée par l'otalgie et les anomalies otoscopiques ?
4. Quelles investigations paracliniques minimales sont nécessaires à l'évaluation de ce patient pédiatrique ?
5. Quelle conduite thérapeutique antivirale et symptomatique est indiquée, compte tenu de l'âge de 3 ans ?

CAS 2 :

Histoire de la maladie : patient de 26 ans, programmeur, sans antécédents pathologiques chroniques connus ni allergies médicamenteuses, qui consulte son médecin généraliste pour un syndrome fébrile aigu installé environ 48 heures auparavant. Il décrit un début brutal avec fièvre ($38,9$°C), céphalées frontales intenses, myalgies généralisées (« douleurs dans tout le corps »), asthénie marquée, odynophagie et toux sèche irritative.

Le patient rapporte qu'il n'a pas été vacciné contre la grippe au cours de la saison actuelle et qu'il a été en contact direct avec un collègue de bureau ayant une grippe confirmée. Il a pris à domicile du paracétamol (2 g/j), avec une amélioration passagère de la fièvre.

Examen clinique à l'admission : bon état général, patient orienté dans le temps et dans l'espace, fébrile ($38,3$°C), conjonctives légèrement hyperhémiées. Pharynx congestif, sans dépôts purulents. Appareil respiratoire : murmure vésiculaire présent bilatéralement, sans râles, fréquence respiratoire 16 cycles/min, SpO_2: 98% en air ambiant. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, AV: 82 battements/min, PA 120/75 mm Hg. Abdomen souple, indolore à la palpation.

Questions :

1. Quel diagnostic positif retient-on chez ce jeune adulte ?
2. Pourquoi ce tableau clinique relève-t-il des formes non compliquées ?
3. Quels sont les critères épidémiologiques et cliniques qui étayent le diagnostic en pleine saison épidémique, sans nécessiter obligatoirement des examens biologiques complexes ?
4. L'instauration d'un traitement antiviral spécifique (tel que l'oseltamivir) est-elle nécessaire dans ce cas, et dans quel délai optimal ?

5. Quelles recommandations générales de traitement symptomatique et d'hygiène de vie et diététiques seront données au patient pour la période de convalescence ?

CAS 3 :

Histoire de la maladie : patient de 78 ans, aux antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'insuffisance cardiaque chronique de classe III NYHA et de maladie rénale chronique légère, amené en ambulance au service de maladies infectieuses avec un tableau clinique associant fièvre élevée ($39,0$°C), frissons, toux quinteuse avec expectoration mucopurulente, dyspnée sévère de repos et altération de l'état général. La symptomatologie a débuté brutalement 4 jours auparavant, initialement avec un caractère grippal typique, suivie au cours des dernières 24 heures d'une aggravation brutale, marquée par une polypnée et une cyanose des extrémités. Il n'est pas vacciné contre la grippe saisonnière.

Examen clinique à l'admission : état général grave, légère somnolence, pâleur, cyanose péribuccale et périnasale. Appareil respiratoire : polypnée (28 cycles/min), SpO_2: 87% en air ambiant, râles sous-crépitants bibasaux et sibilants diffus. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, tachycardes (AV: 110 battements/min), PA 100/60 mm Hg. Œdèmes chroniques modérés des jambes. Pas de signes méningés.

Questions :

1. Quel diagnostic présomptif complexe établit-on chez ce patient âgé ?
2. Quels sont les facteurs majeurs de l'histoire du patient qui le placent dans la catégorie à risque élevé de formes compliquées ?
3. Quel type de complication pulmonaire post-grippale est le plus probablement responsable de l'aggravation brutale survenue au cours des 24 dernières heures ?
4. Quelles investigations paracliniques d'urgence (biologiques, d'imagerie et étiologiques) sont indispensables à l'admission ?
5. Quelle est la conduite thérapeutique d'urgence nécessaire dans ce cas (y compris assistance respiratoire et traitement antiviral/antibiotique) ?
6.

6.1.12. CORRIGÉ DES CAS CLINIQUES

CAS 1 : GRIPPE – FORME DU JEUNE ENFANT AVEC COMPLICATION OTIQUE ET CONVULSIONS FEBRILES

1. Diagnostic présomptif : grippe saisonnière (forme modérée), compliquée d'une otite moyenne aiguë et d'un épisode de convulsions fébriles simples.
2. Explication des convulsions : l'élévation brutale et rapide de la température corporelle lors de la phase de début de l'infection virale peut déclencher des convulsions fébriles chez le jeune enfant, dont le seuil épileptogène est immature.
3. Complication otique : otite moyenne aiguë, correspondant à l'inflammation de la muqueuse de l'oreille moyenne par extension de l'œdème des voies respiratoires supérieures.
4. Investigations indispensables : prélèvement rhinopharyngé pour test rapide antigrippal ou RT-PCR, hémogramme (pour exclure une infection bactérienne grave concomitante) et examen ORL détaillé.
5. Conduite thérapeutique : la symptomatologie ayant débuté environ 30 heures auparavant, l'enfant se trouve dans la fenêtre thérapeutique optimale de moins de 48 heures pour l'administration des antiviraux. Chez un enfant de 3 ans, la dose d'oseltamivir est calculée strictement en fonction du poids corporel, conformément aux recommandations :

- Si le poids est inférieur à 15 kg : 30 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, per os.
- Si le poids est compris entre 15 et 23 kg : 45 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, per os.
- Si le poids est compris entre 23 et 40 kg : 60 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, per os.

  On y associe un traitement symptomatique par antipyrétiques (paracétamol ou ibuprofène, en proscrivant formellement l'aspirine en raison du risque majeur de syndrome de Reye), une hydratation orale adaptée et un avis ORL en vue d'une antibiothérapie ciblée de l'otite moyenne aiguë.

CAS 2 : GRIPPE – FORME MODEREE CHEZ UN JEUNE ADULTE SANS COMORBIDITES

1. Diagnostic positif : grippe saisonnière non compliquée.
2. Définition de la forme non compliquée : absence de signes d'insuffisance respiratoire, de pneumonie, de décompensation

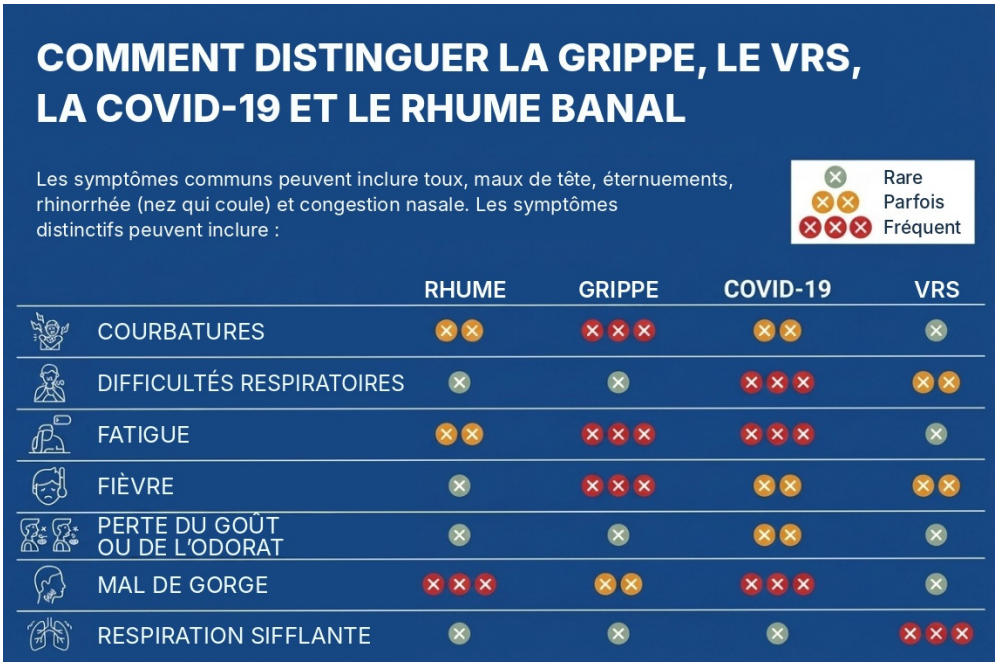
de maladies chroniques ou de nécessité d'hospitalisation ; symptômes limités au syndrome infectieux systémique et aux signes respiratoires des voies aériennes supérieures.

3. Critères épidémiologiques/cliniques : début brutal avec fièvre élevée, myalgies intenses, céphalées et toux en pleine saison épidémique, associé à l'existence d'un contact au sein d'un foyer. Le patient consultant environ 48 heures après le début, l'antiviral est administré dans le délai optimal, ce qui peut raccourcir la durée des symptômes de 1 à 1,5 jour. La posologie standard d'oseltamivir chez l'adulte est de 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, par voie orale.
4. Recommandations pour la convalescence : repos à domicile, hydratation orale rigoureuse, paracétamol contre la fièvre et les myalgies, éviction des efforts physiques intenses et reprise progressive des activités après la disparition de la fièvre.

CAS 3 : GRIPPE – FORME GRAVE CHEZ UN PATIENT AGE POLYPATHOLOGIQUE

1. Diagnostic présomptif : grippe saisonnière (forme grave) compliquée d'une pneumonie bactérienne secondaire, d'une insuffisance respiratoire aiguë et d'une décompensation des pathologies chroniques (BPCO et insuffisance cardiaque).
2. Facteurs de risque majeurs : âge avancé (≥ 65 ans) et présence de multiples comorbidités chroniques (pulmonaires, cardiaques, rénales).
3. Complication pulmonaire : pneumonie bactérienne secondaire (évoquée par l'évolution biphasique : amélioration apparente ou stagnation suivie d'une aggravation brutale avec expectoration purulente, polypnée et hypoxémie).
4. Investigations indispensables : RT-PCR / test rapide de la grippe, hémogramme, VS, CRP, bilan rénal (urée, créatinine), gaz du sang artériel, radiographie thoracique en urgence, examen cytobactériologique des crachats et hémocultures.
5. Conduite thérapeutique : hospitalisation en urgence en réanimation ou en service de maladies infectieuses, assistance respiratoire et oxygénothérapie adaptées à la gazométrie. Administration rapide d'oseltamivir ; bien que 4 jours se soient écoulés depuis le début, l'antiviral apporte un bénéfice dans les formes graves hospitalisées. La posologie habituelle est de 75 mg 2 fois par jour par voie orale, mais les recommandations précisent que, dans les formes graves hospitalisées en

réanimation, il est conseillé de doubler la dose, soit 150 mg 2 fois par jour. On associe obligatoirement une antibiothérapie probabiliste à large spectre, ciblant les pathogènes en cause dans les surinfections (tels que *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*).



Symptômes	Allergie saisonnière	Grippe	COVID-19
Fièvre	✗	✓	✓
Frissons	✗	✓	✓
Éternuements	✓	✓	✗
Prurit (sensation de démangeaison du visage)	✓	✗	✗
Toux	✓	✓	✓
Congestion nasale (nez bouché)	✓	✓	✓
Rhinorrhée	✓	✓	parfois
Perte de l'odorat	✗	✗	✓
Mal de gorge	✗	✓	✓
Larmoiement	✓	✓	✗
Douleurs musculaires	✗	✓	✓
Céphalées	parfois	✓	parfois
Difficultés respiratoires	parfois	parfois	✓
Vomissements et diarrhée	✗	✗	parfois
Fatigue	✗	✓	✓
Période d'incubation	Début progressif	1-4 jours	2-14 jours
Durée	Saison des allergies	5-7 jours	Variable selon les cas

6.2. INFECTION À SARS-COV-2 (COVID-19)

6.2.1. Introduction et définition

Le coronavirus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a été identifié pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, en Chine ; il est responsable de la maladie appelée COVID-19, déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé le 11 mars 2020.

Avant la découverte du SARS-CoV-2, six coronavirus pathogènes pour l'homme étaient connus, tous d'origine animale.

6.2.2. Étiologie et structure virale

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae* ; c'est un bêtacoronavirus dont le génome est constitué d'un ARN monocaténaire de polarité positive. Son nom vient du latin, où *corona* signifie couronne, en référence à l'aspect de l'enveloppe virale en microscopie électronique, qui présente de petites projections en forme d'aiguilles formées par la protéine *spike* (S).

Outre la protéine *S*, le SARS-CoV-2 comporte trois autres protéines structurales : la protéine *E* (enveloppe), la protéine *M* (membrane) et la protéine *N* (nucléocapside), ainsi que 16 protéines non structurales (nsp1-16), qui jouent divers rôles dans la pathogenèse de la maladie. La protéine *spike* est une protéine essentielle de la surface du virus, qui assure la reconnaissance des récepteurs, l'attachement viral et la pénétration dans la cellule hôte. Elle constitue la cible principale des vaccins contre la COVID-19 et des traitements antiviraux. Sous-unité S_1 (attachement) : elle comprend le domaine N-terminal et le domaine de liaison au récepteur. Son rôle principal est de se lier au récepteur de la cellule humaine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2). Sous-unité S_2 (fusion) : elle assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte par des changements de conformation irréversibles. Elle comporte plusieurs éléments structuraux : le peptide de fusion, les régions à répétitions heptades (HR1 et HR2), le domaine de liaison au récepteur, le domaine transmembranaire et la queue intracytoplasmique. Activation par clivage : des protéines (protéases) de la cellule hôte, telles que la sérine protéase transmembranaire de type 2, clivent la protéine S au niveau d'un site de clivage spécifique (S_1/S_2), activant le mécanisme par lequel le virus pénètre dans la cellule.

6.2.3. Épidémiologie et variants viraux

Réservoir naturel : il est constitué par les chauves-souris de l'espèce *Rhinolophus affinis*, le SARS-CoV-2 présentant une similitude génétique de 96 % avec le Bat-CoV RaTG13 ; on considère toutefois que la transmission à l'homme a impliqué un hôte intermédiaire, encore inconnu, possiblement le pangolin (similitude génétique de 91 % avec le virus Pangolin-CoV). La source d'infection est représentée par les patients asymptomatiques ou symptomatiques infectés par le SARS-CoV-2.

Voie de transmission : la transmission interhumaine du SARS-CoV-2 est essentiellement respiratoire, par les gouttelettes de Flügge. La transmission par aérosols n'est bien documentée qu'en milieu hospitalier, dans les unités où sont réalisées des procédures médicales générant des aérosols : réanimation cardio-pulmonaire avancée, oxygénothérapie à haut débit, nébulisation de médicaments, ventilation mécanique invasive/non invasive, aspiration bronchique, bronchoscopie. La transmission par contact direct avec des objets contaminés n'est pas un facteur déterminant de la chaîne épidémiologique, et la transmission féco-orale n'a pas été clairement documentée.

Contagiosité : elle débute 1 à 2 jours avant l'apparition des symptômes et dure en moyenne 6 à 8 jours après le début de la maladie. Dans les formes sévères et chez les patients immunodéprimés, la contagiosité peut se prolonger jusqu'à 14 à 20 jours, en raison d'une excrétion virale prolongée.

Réceptivité : elle est générale, la COVID-19 pouvant toucher toute personne non immunisée naturellement ou par la vaccination.

Immunité post-infectieuse : la durée de l'immunité après la maladie n'est pas clairement définie et reste en cours d'évaluation. Au vu de la réponse immunitaire humorale, quantifiée par le titre d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 (IgG anti-RBD), et de la réponse immunitaire cellulaire assurée par les lymphocytes B mémoire spécifiques du RBD, on estime qu'il existe un certain degré de protection pendant 6 à 12 mois après la maladie.

Variants viraux : ils sont classés selon leurs conséquences sur la contagiosité, la sévérité de la maladie et l'immunité : variants préoccupants, variants d'intérêt et variants sous surveillance. Parmi les variants importants figurent :

- *Variant Alpha* (501Y.V1, lignée B.1.1.7, Royaume-Uni, novembre 2020) — taux de transmission supérieur d'environ 70 %, risque accru d'hospitalisation et de décès.

- *Variant Bêta* (501Y.V2, lignée B.1.351, Afrique du Sud, décembre 2020) — taux de transmission supérieur de 50 %, risque d'hospitalisation et d'admission en réanimation multiplié par 3 à 4.
- *Variant Gamma* (501Y.V3, lignée B.1.1.28 - P1, Brésil, janvier 2021) — taux de transmission multiplié par 2,6, risque d'hospitalisation et d'admission en réanimation multiplié par 2 à 3.
- *Variant Delta* (variant « double mutant », lignée B.1.617.2, Inde, avril-mai 2021) — transmissibilité supérieure de 40 à 60 % par rapport au variant Alpha, impact sur la sévérité de la maladie et preuves d'une diminution de la réponse immunitaire humorale antivirale chez les convalescents et les sujets vaccinés.
-

6.2.4. Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, l'infection par le SARS-CoV-2 se divise en trois stades, qui correspondent aux phases cliniques d'évolution de la maladie :

Stade 1 ou phase asymptomatique (premiers jours) : le SARS-CoV-2 se fixe sur les cellules épithéliales de la muqueuse nasale, par l'interaction entre le récepteur cellulaire ECA2 et la sous-unité S_1 de la protéine virale S. Le virus pénètre ensuite par endocytose dans la cellule hôte, où il se multiplie et d'où il dissémine le long du tractus respiratoire, dans le contexte d'une réponse immunitaire innée limitée. Les tests RT-PCR se positivent au cours de cette phase.

Stade 2 ou phase symptomatique légère (80 % des cas) : il correspond à la phase de réplication virale et à la première semaine de maladie. Le virus se propage le long des voies respiratoires supérieures et migre vers les voies respiratoires inférieures. Ce stade s'accompagne de symptômes cliniques légers d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures et du déclenchement d'une réponse immunitaire innée plus robuste.

Stade 3 ou phase immunitaire de la maladie : il correspond à la deuxième semaine de maladie et se caractérise par l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxie, qui évolue vers un SDRA dans 20 % des cas. L'évolution est marquée par l'apparition d'infiltrats pulmonaires (opacités en « verre dépoli »). Le SARS-CoV-2 se multiplie intensément au niveau des voies respiratoires inférieures, où il infecte les cellules exprimant le récepteur ECA2, en particulier les pneumocytes de type II. Leur invasion entraîne une activation aberrante de la réponse immunitaire, avec libération de nombreuses molécules pro-inflammatoires. Cet « orage cytokinique » conduit au recrutement des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes B, T

CD_4+ et CD_8+, qui tentent de limiter le processus infectieux, mais l'ensemble des lésions alvéolaires diffuses ainsi « orchestrées » évolue vers le SDRA. Il existe une boucle de rétroaction positive dans laquelle la tentative de *clairance virale* par une cytotoxicité à médiation cellulaire exacerbée entraîne la destruction des pneumocytes de type I et II et la libération de particules virales qui infectent d'autres cellules voisines. Outre les lésions alvéolaires, on observe la formation de syncytiums par fusion des pneumocytes de type II, des dépôts intra-alvéolaires de fibrine, ainsi que de nombreuses microthromboses intrapulmonaires, avec altération de l'architecture microvasculaire, lésions endothéliales étendues et phénomènes d'angiogenèse. Ces lésions vasculaires se retrouvent également dans les défaillances multiviscérales des formes critiques.

6.2.5. Tableau clinique

L'infection par le SARS-CoV-2 revêt des formes cliniques variées, allant de formes asymptomatiques (20 à 40 % de l'ensemble des cas) jusqu'à des formes critiques évoluant vers un SDRA et une défaillance multiviscérale. Les patients asymptomatiques peuvent transmettre le virus, mais dans une moindre mesure que les patients symptomatiques, car l'intensité et la durée de l'excrétion virale sont significativement plus faibles.

La période d'incubation est en moyenne de 5 à 6 jours, avec des extrêmes de 2 à 14 jours.

Le tableau clinique comprend :

- *Symptômes généraux :* fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, asthénie physique marquée.
- *Symptômes d'atteinte des voies respiratoires supérieures (IVRS) et inférieures (IVRI) :* anosmie, rhinorrhée, dysgueusie, odynophagie, dysphonie, toux sèche $\pm$ hémoptysies, douleurs thoraciques diffuses, dyspnée.
- *Symptômes digestifs (surtout chez l'enfant) :* nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.
- *Hypoxémie silencieuse ou « happy hypoxemia » :* entité clinique décrite dans la COVID-19. Certains patients en insuffisance respiratoire aiguë ne se plaignent pas de dyspnée, ce qui, d'une part, évoque un paradoxe physiopathologique et, d'autre part, peut retarder considérablement la consultation, le diagnostic et l'instauration du traitement. L'hypoxémie silencieuse pourrait relever d'un mécanisme

d'origine centrale, susceptible d'expliquer l'absence des mécanismes de compensation de l'hypoxémie.

L'examen clinique est habituellement pauvre, sauf en cas d'IVRI, où l'on peut retrouver des râles bronchiques diffus (trachéobronchite), des râles crépitants ou sous-crépitants bilatéraux.

Formes cliniques de la maladie :
- *Formes légères :* symptomatologie décrite ci-dessus, définies par l'absence de pneumonie à SARS-CoV-2 (sur le plan radiologique).
- *Forme modérée :* caractérisée par la présence d'une pneumonie à SARS-CoV-2.
- *Formes sévères :* définies par l'un quelconque des éléments suivants : fréquence respiratoire ≥ 30/min, $SpO_2 \leq 93\%$ (au repos), $P_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg, progression rapide (> 50 %) des lésions scanographiques en 24 à 48 heures.
- *Formes critiques :* définies par un syndrome de détresse respiratoire nécessitant une intubation orotrachéale, une ventilation mécanique, ou par une défaillance multiviscérale.

6.2.6. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur des critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

6.2.6.1. Diagnostic biologique non spécifique

Hémogramme : il peut être normal ou montrer une leucopénie avec lymphopénie, voire une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (en l'absence de surinfection bactérienne), une anémie légère, une thrombopénie infectieuse. Dans les formes sévères et critiques peuvent apparaître : une lymphopénie sévère, des troubles de la coagulation (augmentation significative des D-dimères, allongement du TCA), une élévation des LDH, une élévation des marqueurs inflammatoires (CRP, fibrinogène, ferritine, IL-6, IL-1), de la troponine, une cytolyse hépatique (élévation des ALAT et ASAT), une rétention azotée (insuffisance rénale aiguë), ainsi que d'autres anomalies selon les complications.

6.2.6.2. Diagnostic biologique spécifique (étiologique)

Diagnostic virologique par techniques de biologie moléculaire : on utilise des tests fondés sur l'amplification des acides nucléiques viraux, la technique habituelle étant la RT-PCR (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction) de l'ARN du SARS-CoV-2, réalisée sur prélèvement nasopharyngé. Un test PCR positif confirme le diagnostic et ne nécessite pas de confirmation par un autre test. Un test PCR négatif n'exclut pas l'infection, un résultat faussement négatif étant possible selon le moment du prélèvement et sa qualité.
Diagnostic virologique par détection de l'antigène du SARS-CoV-2 : le test antigénique rapide détecte l'antigène viral ; sa sensibilité est inférieure à celle de la RT-PCR, mais il a l'avantage d'un résultat plus rapide.
Diagnostic sérologique : il ne doit pas être utilisé pour le diagnostic de la phase aiguë, les anticorps étant absents les premiers jours. Il est utile pour documenter certaines complications tardives ou pour un diagnostic rétrospectif. Les anticorps anti-N n'apparaissent pas après la vaccination, contrairement aux anticorps anti-S.

6.2.6.3. Examens d'imagerie

Radiographie thoracique : elle reste l'examen de première intention dans les formes non sévères. Dans les formes légères, elle peut être normale. Elle montre le plus souvent des opacités en *verre dépoli*, de distribution périphérique, bilatérale, aux bases pulmonaires.
Tomodensitométrie (TDM) sans injection : elle est beaucoup plus sensible que la radiographie. Les opacités en « verre dépoli » peuvent être associées à des condensations, des épaississements pleuraux, des épaississements des septa interlobulaires, un bronchogramme aérique. Autres lésions fréquemment décrites : opacités en « verre dépoli » associées à un aspect en *crazy paving*, bronchectasies, pleurésie, péricardite, adénopathies. L'angioscanner thoracique est indiqué en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP) associée.

Autres examens paracliniques : ECG (en cas de suspicion de syndrome coronarien aigu, de myocardite, de troubles du rythme), gazométrie artérielle (pour quantifier l'insuffisance respiratoire).

6.2.7. Diagnostic différentiel et pronostic

Le diagnostic différentiel comprend : les autres infections respiratoires virales (virus grippaux, parainfluenza, VRS, rhinovirus, entérovirus, métapneumovirus, adénovirus, autres coronavirus), les infections respiratoires bactériennes (bactéries typiques, bactéries atypiques telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*), chez les patients immunodéprimés (pneumonies bactériennes aiguës, grippe, pneumonies à pathogènes spécifiques tels que *Pneumocystis carinii*, *Nocardia sp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *CMV*, *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*), la fièvre accompagnée d'infiltrats pulmonaires chez les patients en sepsis bactérien, les symptômes digestifs aigus.

6.2.8. Évolution et pronostic

La majorité des cas évoluent favorablement, de façon spontanément résolutive en 1 à 2 semaines, sans traitement particulier. Toutefois, 15 à 20 % des patients nécessitent une hospitalisation et 2 à 3 % une prise en charge en soins intensifs.
Facteurs de risque de forme sévère : âge avancé (> 65 ans), sexe masculin, comorbidités (maladies cardiovasculaires, diabète sucré, obésité, maladies respiratoires chroniques, maladie rénale chronique, néoplasies).
Populations particulières : chez les enfants de moins de 1 an, la plupart des cas sont asymptomatiques ou légers ; les femmes enceintes ont un risque accru de forme sévère, de prééclampsie, d'accouchement prématuré ou de fausse couche spontanée (la transmission verticale étant rare, de l'ordre de 2 %).

6.2.9. Complications

Complications à court terme :
- *Cardiovasculaires :* état prothrombotique (thromboses veineuses profondes, syndromes coronariens aigus STEMI/non-STEMI), myocardites, troubles du rythme cardiaque, péricardites.
- *Pulmonaires :* EP, pneumothorax.
- *Neurologiques et neuropsychiatriques :* AVC, encéphalopathie, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré.
- *Rénales et hépatiques :* atteinte rénale aiguë, atteinte hépatique aiguë.

- *Hématologiques :* coagulopathie associée à la COVID-19, anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie immunologique.
- *Autres :* syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (MIS-C), aux manifestations proches de la maladie de Kawasaki, décrit chez l'enfant.

Complications à long terme (> 3 mois) : fibrose pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique, persistance d'une symptomatologie multisystémique (syndrome post-COVID-19 ou *COVID long*).

6.2.10. Traitement étiologique de l'infection par le SARS-CoV-2

Traitement antiviral	***Indication***	***Délai optimal d'instauration***	***Voie d'administration et posologie***	***Aspects cliniques***
Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) (Premier choix préférentiel)	*Adultes et enfants âgés de > 12 ans (et pesant > 40 kg)*	*Dans les 5 premiers jours suivant le début des symptômes*	*Per os, à domicile* 300 mg de nirmatrelvir plus 100 mg de ritonavir 2 fois par jour pendant 5 jours	Risque d'interactions médicamenteuses significatives ; nécessite une revue du traitement chronique. Nécessite une adaptation posologique à la fonction rénale.
Remdésivir (Veklury) ***(Deuxième choix préférentiel)***	*Adultes et enfants âgés de > 28 jours (et pesant > 3 kg)*	Dans les 7 premiers jours suivant le début des symptômes	Perfusion intraveineuse pendant 3 jours consécutifs	Nécessite une évaluation de la fonction hépatique et du taux de prothrombine avant l'instauration Sûr et autorisé y compris en cas d'insuffisance rénale.
Molnupiravir (Lagevrio) (Option alternative / deuxième ligne)	*Adultes (lorsque les autres options ne sont pas disponibles ou sont contre-indiquées)*	Dans les 5 premiers jours suivant le début des symptômes	Per os, à domicile 800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours.	<u>Contre-indiqué pendant la grossesse.</u> Efficacité clinique globale inférieure à celle du Paxlovid ou du remdésivir.

Prise en charge symptomatique (pour toutes les formes légères/modérées)

Traitement symptomatique : on administre des antipyrétiques (paracétamol), des antalgiques ou des antitussifs pour contrôler la fièvre, les céphalées, les myalgies et la toux. Hydratation et repos : assurer un apport hydrique suffisant pour prévenir la déshydratation et un repos physique adapté à la tolérance.

6.2.11. Évaluation des connaissances

1*. Quelle est la durée moyenne d'incubation de l'infection par le SARS-CoV-2 ?

A) 1 à 2 jours

B) 5 à 6 jours

C) 14 à 21 jours

D) 30 jours

E) 48 heures

2*. Quel est le principal récepteur cellulaire utilisé par le SARS-CoV-2 pour se fixer et pénétrer dans la cellule hôte ?

A) L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2)

B) Le récepteur de l'acétylcholine

C) Le CD4

D) Le sialyl-lactose

E) Le CD8

3*. Quelle valeur de la saturation en oxygène (SpO_2) en air ambiant définit, avec d'autres critères, une forme sévère de COVID-19 ?

A) $\leq 98\%$

B) $\leq 95\%$

C) $\leq 93\%$

D) $\leq 85\%$

E) $\leq 90\%$

4*. Laquelle des options thérapeutiques antivirales orales suivantes constitue le premier choix préférentiel dans les formes légères à modérées à haut risque ?

A) Remdésivir

B) Molnupiravir

C) Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid)

D) Oseltamivir

E) Zanamivir

5*. Quel est le principal réservoir naturel reconnu du SARS-CoV-2 ?

A) Les porcs

B) Les oiseaux migrateurs

C) Les rongeurs des champs

D) Les chauves-souris de l'espèce *Rhinolophus affinis*

E) Les rongeurs domestiques

6*. Quelle technique de laboratoire constitue l'étalon-or moléculaire du diagnostic étiologique spécifique à la phase aiguë de la COVID-19 ?

A) La sérologie ELISA IgG

B) La réaction d'inhibition de l'hémagglutination

C) La RT-PCR (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement nasopharyngé

D) La coproculture

E) L'examen microscopique direct simple

7*. Lequel des variants viraux suivants a été désigné comme lignée B.1.1.7 (détecté initialement au Royaume-Uni) ?

A) Alpha

B) Bêta

C) Gamma

D) Delta

E) Omicron

8*. Quel est le délai optimal recommandé, à partir du début des symptômes, pour instaurer le traitement antiviral oral par nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) ?

A) Dans les 14 premiers jours

B) Dans les 5 premiers jours

C) À tout moment pendant l'hospitalisation en réanimation

D) Uniquement après le 10e jour

E) Dans les 24 premières heures, obligatoirement par voie intraveineuse

9*. Quelle anomalie hématologique non spécifique est le plus fréquemment associée aux formes sévères et critiques de COVID-19 ?

A) Une éosinophilie marquée

B) Une hyperleucocytose avec basophilie

C) Une lymphopénie sévère

D) Une polyglobulie secondaire

E) Une thrombocytose réactionnelle massive

10*. Quelle est la durée recommandée du traitement intraveineux par remdésivir selon les recommandations actuelles ?

A) 1 jour, dose unique

B) 3 jours consécutifs

C) 14 jours

D) 30 jours

E) 7 jours fixes obligatoires

11. Parmi les protéines structurales suivantes, lesquelles entrent dans la composition du virus SARS-CoV-2 ?
A) La protéine spike (S)

B) La protéine d'enveloppe (E)

C) La protéine de membrane (M)

D) La protéine de nucléocapside (N)

E) L'hémagglutinine-neuraminidase de type grippal A

12. Quelles sont les principales voies de transmission documentées du SARS-CoV-2 ?
A) La voie respiratoire, par les gouttelettes de Flügge

B) Les aérosols générés lors des procédures médicales en milieu hospitalier (par ex. bronchoscopie, IOT)

C) La transmission par contact direct avec des objets contaminés, en tant que principal facteur déterminant de la chaîne épidémiologique

D) La transmission interhumaine, essentiellement par les sécrétions respiratoires

E) La transmission féco-orale, clairement documentée comme principale voie d'infection

13. Quelles caractéristiques définissent le stade 3 (phase immunitaire / hyperinflammatoire) de l'infection par le SARS-CoV-2 ?
A) L'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë et d'une hypoxie, évoluant dans certains cas vers un SDRA

B) Le déclenchement d'un « orage cytokinique » par libération massive de molécules pro-inflammatoires

C) La formation de syncytiums et de microthromboses intrapulmonaires

D) Une multiplication virale intense au niveau des voies respiratoires inférieures, avec infection des pneumocytes de type II

E) L'absence totale de toute anomalie radiologique ou biologique

14. Quels signes cliniques et quelles entités sont décrits dans le tableau clinique de la COVID-19 ?
A) L'anosmie et la dysgueusie

B) L'hypoxémie silencieuse (« happy hypoxemia »), dans laquelle les patients présentent une hypoxémie sévère sans se plaindre de dyspnée

C) Des symptômes digestifs tels que diarrhée, nausées ou vomissements, surtout chez l'enfant

D) Fièvre, myalgies, asthénie physique marquée

E) Une paralysie flasque aiguë symétrique limitée aux membres inférieurs dès le premier jour

15. Quels sont les critères paracliniques et d'imagerie utilisés pour définir les formes sévères de COVID-19 ?
A) Fréquence respiratoire ≥ 30/min

B) $SpO_2 \leq 93\%$ au repos

C) Rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg

D) Progression rapide des lésions scanographiques > 50 % en 24 à 48 heures

E) Uniquement l'absence de toute opacité pulmonaire à la radiographie

16. Quelles anomalies biologiques non spécifiques peuvent apparaître dans les formes sévères et critiques de COVID-19 ?
A) Une baisse significative des D-dimères et un allongement du TCA

B) Des valeurs très élevées de CRP, de ferritine et d'IL-6

C) Une cytolyse hépatique, traduite par l'élévation des ALAT et ASAT

D) Une rétention azotée et une insuffisance rénale aiguë

E) Une élévation de la troponine dans le contexte d'une atteinte myocardique

17. Quelles affirmations sont exactes concernant l'imagerie dans la COVID-19 ?
A) La radiographie thoracique reste l'examen de première intention dans les formes non sévères

B) L'aspect typique le plus fréquemment observé en imagerie est celui d'opacités en « verre dépoli » bilatérales et périphériques

C) La tomodensitométrie (TDM) sans injection est beaucoup plus sensible que la radiographie thoracique

D) La TDM peut montrer des opacités en « verre dépoli » associées à un aspect en mosaïque (*crazy paving pattern*)

E) L'angioscanner thoracique est indiqué en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP) associée

18. Parmi les affections suivantes, lesquelles font partie du diagnostic différentiel de l'infection par le SARS-CoV-2 ?

A) Les autres infections respiratoires virales (grippe, VRS, adénovirus, rhinovirus)

B) Les pneumonies bactériennes typiques et atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*)

C) Les pneumonies de l'immunodéprimé à pathogènes spécifiques (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus sp.*)

D) Le sepsis bactérien avec fièvre et infiltrats pulmonaires

E) Les infections par le virus de la rage par transmission cutanée directe

19. Quelles catégories de population sont identifiées comme présentant des facteurs de risque majeurs de forme sévère de COVID-19 ?
A) Les personnes âgées de plus de 65 ans

B) Les personnes de sexe masculin

C) Les patients obèses ou diabétiques

D) Les patients atteints de maladies cardiovasculaires ou respiratoires chroniques

E) Les patients atteints de néoplasies ou de maladie rénale chronique

20. Quelles complications à court terme peuvent survenir au cours de l'évolution de la COVID-19 ?
A) Thromboses veineuses profondes et syndromes coronariens aigus (état prothrombotique)

B) Embolie pulmonaire (EP) et pneumothorax

C) Complications neurologiques telles qu'accident vasculaire cérébral, encéphalite ou syndrome de Guillain-Barré

D) Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant

E) Fibrose pulmonaire chronique définitivement installée dans les 24 premières heures suivant le début de la fièvre

21. Quels aspects cliniques et épidémiologiques sont caractéristiques chez la femme enceinte infectée par le SARS-CoV-2 ?
A) Elle présente un risque accru de forme sévère

B) Elle présente un risque de prééclampsie, d'accouchement prématuré ou de fausse couche spontanée

C) La transmission verticale est considérée comme rare (environ 2 %)

D) Elle est naturellement et totalement immunisée contre toute forme d'infection à coronavirus

E) Elle doit être systématiquement exclue de toute forme d'évaluation échographique

22. Quelles caractéristiques et précautions sont associées à l'utilisation de l'antiviral nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) ?
A) Il est administré par voie orale, à domicile

B) Il expose à un risque d'interactions médicamenteuses significatives, en raison de la présence de ritonavir

C) Il nécessite une revue attentive du traitement chronique du patient avant l'administration

D) Il nécessite une adaptation posologique en fonction de la fonction rénale du patient

E) Il est formellement contre-indiqué uniquement en cas d'insuffisance rénale, toute autre forme d'évaluation posologique étant proscrite

23. Quelles affirmations sont valables pour le remdésivir dans le traitement de la COVID-19 ?
A) Il est administré en perfusion intraveineuse pendant 3 jours consécutifs

B) Il constitue le deuxième choix antiviral préférentiel dans les recommandations actuelles

C) Il nécessite une évaluation de la fonction hépatique et du taux de prothrombine avant l'instauration

D) Il est sûr et autorisé y compris en cas d'insuffisance rénale

E) C'est un médicament exclusivement administré par voie orale, à domicile, pendant 30 jours

24. Quelles caractéristiques sont associées à l'antiviral molnupiravir (Lagevrio) ?
A) C'est une option alternative / de deuxième ligne

B) Il est administré par voie orale, à domicile, à raison de 800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

C) Il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse

D) Son efficacité clinique globale est inférieure à celle du Paxlovid ou du remdésivir

E) C'est le premier choix préférentiel chez l'enfant de moins de 1 mois

25. Quelles mesures générales font partie de la prise en charge symptomatique et hygiéno-diététique des formes légères/modérées de COVID-19 ?
A) L'administration d'antipyrétiques (paracétamol), d'antalgiques ou d'antitussifs

B) Un apport hydrique suffisant pour prévenir la déshydratation

C) Un repos physique adapté à la tolérance du patient

D) La surveillance des symptômes et de l'état général

E) L'administration systématique d'antibiotiques à large spectre dès la première heure suivant le début, chez absolument tout patient asymptomatique.

Réponses correctes : 1. B ; 2. A ; 3. C ; 4. C ; 5. D ; 6. C ; 7. A ; 8. B ; 9. C ; 10. B ; 11. A, B, C, D ; 12. A, B, D ; 13. A, B, C, D ; 14. A, B, C, D ; 15. A, B, C, D ; 16. B, C, D, E ; 17. A, B, C, D, E ; 18. A, B, C, D ; 19. A, B, C, D, E ; 20. A, B, C, D ; 21. A, B, C ; 22. A, B, C, D ; 23. A, B, C, D ; 24. A, B, C, D ; 25. A, B, C, D.

6.2.12. CAS CLINIQUES

CAS 1 :

Histoire de la maladie : un patient de 55 ans, ingénieur, vivant en milieu urbain, est hospitalisé en urgence, amené en ambulance, pour une fièvre persistante ($> 38,5$°C) depuis 6 jours, une toux sèche épuisante, une asthénie profonde et une dyspnée progressive devenue invalidante au cours des dernières 24 heures, survenant même aux efforts minimes (toilette personnelle). Les symptômes se sont installés progressivement, avec fièvre modérée, myalgies et anosmie apparue au troisième jour. Depuis 48 heures, la dyspnée s'est considérablement aggravée. Antécédents : obésité de grade II (IMC > 35 kg/m^2), diabète de type 2 récemment diagnostiqué et hypertension artérielle essentielle. Il n'a pas reçu les doses de rappel vaccinal anti-COVID-19 recommandées.

Examen clinique à l'admission : patient obèse, état général grave, cyanose péribuccale, polypnée (fréquence respiratoire 32 cycles/minute), respiration paradoxale avec balancement thoraco-abdominal. SpO_2 : 83 % en air ambiant (remontant à 92 % sous oxygène au masque à haute concentration à 15 L/min). Auscultation pulmonaire : murmure vésiculaire diminué des deux côtés, râles crépitants dans tous les champs pulmonaires (« en velcro »). Bruits du cœur réguliers, tachycardes (FC 118 battements/minute), PA 155/90 mmHg.

Questions

1. Quel diagnostic présomptif posez-vous compte tenu du tableau clinique et du contexte épidémiologique ?
2. Quelles anomalies d'imagerie (TDM thoracique) et biologiques (marqueurs de l'inflammation et de la coagulation) sont caractéristiques et attendues dans ce cas ?
3. Quels sont les principaux facteurs de l'histoire du patient qui le placent dans la catégorie à haut risque de forme sévère ?
4. Quelles mesures de support respiratoire et quel traitement pharmacologique d'urgence s'imposent dans ce cas critique ?
5. Quelles complications à court terme peuvent survenir chez un patient critique atteint de COVID-19 et présentant des comorbidités métaboliques ?

6.

CAS 2 :

Histoire de la maladie : une patiente de 74 ans, retraitée, consulte pour une fièvre modérée ($38,0$°C) d'installation progressive depuis 5 jours, une toux sèche irritative, une anorexie marquée, des myalgies diffuses et une grande faiblesse (asthénie physique sévère). Elle rapporte avoir été en contact, 7 jours auparavant, avec un petit-fils confirmé positif au SARS-CoV-2. Antécédents pathologiques : fibrillation atriale paroxystique (sous anticoagulants oraux directs), ostéoporose et insuffisance veineuse chronique. Elle n'a pas été vaccinée contre la COVID-19 au cours des 12 derniers mois.

Examen clinique à l'admission : patiente normosthénique, état général modérément altéré, apyrétique au moment de l'examen ($37,1$°C), orientée dans le temps et l'espace. Pharynx normal. Appareil respiratoire : toux rare, murmure vésiculaire rude aux bases pulmonaires, sans râles cliniquement perceptibles ; fréquence respiratoire 20 cycles/minute, SpO_2 : 93 % en air ambiant. Appareil cardiovasculaire : rythme ventriculaire irrégulier, FC ~80 battements/minute, PA 130/75 mmHg. Pas d'œdèmes périphériques.

Questions

1. Quel est le diagnostic présomptif chez cette patiente ?
2. Quelles options thérapeutiques antivirales et de support sont indiquées selon les recommandations actuelles, compte tenu de l'âge et des comorbidités ?
3. Quels critères cliniques permettent de distinguer une forme modérée d'une forme sévère au cours de l'évolution de l'infection ?
4. Pourquoi une attention particulière est-elle nécessaire lors de la prescription de l'antiviral oral (Paxlovid) chez cette patiente ?
5. Quelles modalités de surveillance s'imposent chez cette patiente, dans le cadre d'une prise en charge à domicile ou hospitalière ?

6.2.13. CORRIGÉS

CAS 1 : COVID-19 – FORME SEVERE AVEC SDRA CHEZ UN PATIENT OBESE ET DIABETIQUE.

1. **Diagnostic présomptif :** infection aiguë à SARS-CoV-2, forme critique ; syndrome de détresse respiratoire aiguë ; insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique sévère ; obésité de grade II et diabète de type 2 récemment découvert. Le diagnostic repose sur le tableau clinique de détresse respiratoire sévère, l'hypoxémie marquée et la notion d'exposition épidémique.
2. **Anomalies d'imagerie et biologiques :**
    - *Imagerie :* la TDM thoracique sans injection met en évidence des lésions pulmonaires étendues, avec des opacités bilatérales en « verre dépoli » (*ground-glass opacities*), des zones de condensation et un aspect en mosaïque (*crazy paving*), touchant plus de 50 % du parenchyme (« poumon blanc »).
    - *Biologie :* on observe une lymphopénie sévère, des marqueurs inflammatoires très élevés (CRP, VS, ferritine, IL-6) traduisant l'orage cytokinique, ainsi que des D-dimères et un fibrinogène élevés, témoignant d'un état procoagulant à haut risque d'événements thromboemboliques.
3. **Facteurs de risque majeurs :** l'âge de 55 ans associé à l'obésité de grade II, le diabète de type 2 récemment diagnostiqué, l'hypertension artérielle essentielle et l'absence de doses de rappel vaccinal anti-COVID-19.
4. **Conduite à tenir en urgence (support respiratoire et traitement) :** admission en urgence en réanimation, mise en place d'un support respiratoire avancé (oxygénothérapie à haut débit ou ventilation mécanique selon la gazométrie). Le traitement pharmacologique comprend le remdésivir, une corticothérapie systémique pour moduler la phase hyperinflammatoire et des anticoagulants à dose prophylactique/curative.
5. **Complications à court terme :** embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes, syndromes coronariens aigus, myocardites, insuffisance rénale aiguë, surinfections bactériennes secondaires et défaillance multiviscérale.

CAS 2 : COVID-19 – FORME MODEREE AVEC PNEUMONIE INTERSTITIELLE CHEZ UNE PERSONNE AGEE

1. **Diagnostic présomptif :** infection à SARS-CoV-2, forme modérée, compliquée d'une pneumonie interstitielle à SARS-CoV-2, avec comme antécédent notable une fibrillation atriale paroxystique. Le diagnostic repose sur le critère épidémiologique (contact direct dans un foyer), le tableau clinique d'infection respiratoire et la présence de la pneumonie interstitielle.
2. **Options thérapeutiques et prise en charge :** l'âge avancé (74 ans) et les comorbidités placent la patiente dans la catégorie à haut risque d'évolution vers une forme sévère. Un traitement antiviral spécifique précoce est indiqué, soit par voie orale (par ex. *Paxlovid*, avec une extrême prudence et en prévoyant des alternatives, en raison des interactions majeures avec les anticoagulants oraux directs), soit par *remdésivir* intraveineux, instauré dans les 5 premiers jours suivant le début des symptômes. La prise en charge est complétée par la surveillance de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls, une oxygénothérapie si nécessaire et l'abstention de toute corticothérapie systémique précoce dans les formes non hypoxémiantes.
3. **Critères cliniques de distinction :** la forme modérée présente des signes cliniques ou radiologiques de pneumonie, mais conserve des paramètres respiratoires dans des limites de sécurité (fréquence respiratoire < 30/min et $SpO_2 > 93\%$ en air ambiant), contrairement à la forme sévère, qui s'accompagne d'une polypnée (≥ 30/min), d'une désaturation ($\leq 93\%$) ou d'une progression rapide des lésions.
4. **Prudence lors de l'administration de l'antiviral oral (Paxlovid) :** la patiente étant sous anticoagulants oraux directs au long cours pour une fibrillation atriale paroxystique, l'administration de Paxlovid (qui contient du ritonavir, puissant inhibiteur enzymatique) peut augmenter significativement la concentration plasmatique de l'anticoagulant et le risque hémorragique majeur ; elle impose une évaluation attentive des interactions, une adaptation des doses ou le recours au remdésivir.
5. **Modalités de surveillance :** surveillance stricte de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls 2 à 3 fois par jour, suivi attentif de la fièvre, de l'apparition ou de l'aggravation d'une dyspnée, maintien d'une hydratation suffisante et réévaluation du rythme cardiaque compte tenu de l'antécédent de fibrillation atriale.

6.3. COQUELUCHE

La coqueluche (*pertussis*) est une maladie infectieuse aiguë des voies respiratoires, extrêmement contagieuse, due principalement à *Bordetella pertussis*. Le terme latin signifie « toux violente » ; elle est connue dans le langage populaire sous le nom de « chant du coq » (reprise inspiratoire bruyante survenant au décours des quintes, rare chez le nourrisson de moins de 6 mois et souvent absente chez l'adulte) ou de « toux des 100 jours », en raison de sa durée prolongée.

6.3.1. Spectre étiologique (genre Bordetella)

Parmi les 10 espèces connues, seules trois ont une importance médicale :

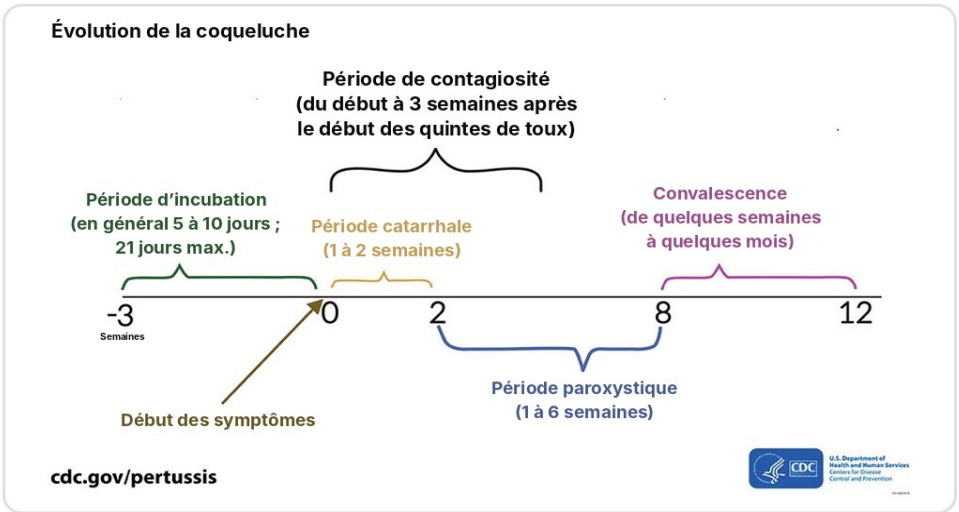
- *B. pertussis :* infecte exclusivement l'homme et constitue l'agent principal.
- *B. parapertussis :* responsable d'un tableau similaire mais moins sévère, car elle n'exprime pas la toxine pertussique. Des co-infections *B. pertussis – B. parapertussis* ont été décrites.
- *B. bronchiseptica :* pathogène animal (toux de chenil, rhinite atrophique du porc), rarement impliqué chez l'homme dans des infections respiratoires opportunistes. D'autres espèces, telles que *B. holmesii*, peuvent provoquer un sepsis chez l'immunodéprimé.

6.3.2. Principaux facteurs de virulence

- *Toxine pertussique (PT) :* sous-unité B de liaison et protomère A enzymatique, qui ADP-ribosyle les protéines G des cellules cibles. Elle stimule la mitogenèse, perturbe la circulation des lymphocytes et agit comme adhésine.
- *Adhésines de surface :* l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (protéine de la membrane externe), qui se lient aux intégrines cellulaires.
- *Fimbriae :* rôle important dans l'adhésion ; principaux antigènes cibles des anticorps agglutinants.
- *Autres facteurs :* cytotoxine trachéale (lésions de l'épithélium cilié), adénylate cyclase (inhibition de l'immunité locale), toxine dermonécrotique et lipo-oligosaccharide.

6.3.3. Évolution clinique par stades

Stade évolutif	Durée estimée	Principales manifestations cliniques et signes caractéristiques
Incubation	7 à 10 jours, avec des extrêmes de 5 à 21 jours	Période cliniquement muette, sans symptômes.
Période catarrhale	1 à 2 semaines	• coryza • larmoiement • toux discrète • fébricule Tableau difficile à distinguer d'une virose banale.
Période d'état / paroxystique	2 à 4 semaines	• quintes de toux spasmodiques (5 à 10 secousses au cours d'une même expiration), fréquemment suivies de vomissements et du rejet d'un bouchon muqueux. • inspiration sifflante (reprise) due à une inspiration rapide contre une glotte fermée. • Possible apparition d'une exophtalmie transitoire, d'une cyanose et d'une turgescence jugulaire.
Convalescence	2 à 8 semaines ou 1 à 3 mois	Régression progressive de la toux, avec risque de réapparition de quintes lors d'infections virales intercurrentes ultérieures (dans les 6 à 12 mois).



6.3.4. Critères du diagnostic positif

- Critère épidémiologique : notion de contact avec un cas confirmé au cours des 21 derniers jours, absence de vaccination ou schéma vaccinal incomplet.
- Critère clinique : toux d'une durée d'au moins deux semaines, associée à au moins l'un des éléments suivants : quintes de toux paroxystiques, inspiration bruyante (*whooping*) ou vomissements après la toux, ou épisodes d'apnée chez l'enfant de moins de 1 an.
  La prudence s'impose devant les formes atypiques de l'adulte, de l'adolescent ou des personnes vaccinées, caractérisées par une toux paroxystique à recrudescence nocturne, en l'absence de fièvre.

- Critère biologique :
  - *Hémogramme :* hyperleucocytose marquée avec lymphocytose absolue (> 10-20 x 10□/L ou 80 à 90 %) chez le jeune enfant ; rarement observée chez l'adulte.
  - *Étalon-or (culture) :* sécrétions ou aspiration nasopharyngées (prélevées par cathéter souple ou écouvillon en Dacron/Rayon), ensemencées immédiatement sur milieux sélectifs de Bordet-Gengou ou de Regan-Lowe. Pour le prélèvement, on utilise exclusivement des écouvillons à embout en polyester (Dacron ou Rayon) et à tige souple (les écouvillons en coton ou en alginate de calcium, qui inhibent les réactions, étant proscrits). Les cultures sont positives au cours des 3 premières semaines en l'absence de traitement et se négativent dans les 5 jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie.
  - *Biologie moléculaire (PCR) :* sensibilité supérieure et rapidité (résultats en quelques heures), mais nécessite une standardisation rigoureuse afin d'éviter les résultats faussement positifs.
  - *Sérologie :* tests ELISA utilisant de la toxine pertussique hautement purifiée (Pt) et des sérums de référence de l'OMS.
    L'interprétation du titre d'IgG anti-Pt est la suivante :

    ≥ 100 UI/ml indique une infection aiguë/récente (en l'absence de vaccination récente) ;

    < 40 UI/ml est négatif ;

40 à 99 UI/ml correspond à une zone *borderline*, imposant la répétition du test ou un second prélèvement à 7 à 10 jours afin de mettre en évidence une cinétique ascendante.

Mise en garde : si le patient a été vacciné au cours des 12 derniers mois, un titre élevé peut être la conséquence de la vaccination ; dans ce cas, on privilégie la détection par PCR.

6.3.5. Particularités diagnostiques

- Critère clinique standard : présence d'une toux d'une durée d'au moins deux semaines, associée à au moins l'un des éléments suivants : quintes de toux paroxystiques, inspiration bruyante (*whooping*) ou vomissements après la toux (chez le nourrisson de moins de 1 an, les épisodes d'apnée sont caractéristiques).
- Attention aux formes atypiques : les adultes, les adolescents ou les personnes vaccinées peuvent présenter des tableaux cliniques frustes ; toute toux paroxystique à recrudescence nocturne, survenant en l'absence de fièvre, doit faire suspecter le diagnostic et conduire à des investigations.

6.3.6. Classification des cas

Cas possible : toute personne répondant aux critères cliniques.

Cas probable : toute personne répondant aux critères cliniques et ayant un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Cas confirmé : toute personne répondant aux critères cliniques et biologiques.

6.3.7. Protocole de prise en charge thérapeutique

Selon les recommandations de l'OMS et la littérature spécialisée, la prise en charge vise l'éradication de l'infection, la réduction de la contagiosité et le maintien des fonctions vitales.

Isolement du patient :

- Isolement respiratoire (précautions « gouttelettes ») jusqu'à au moins 48 heures après l'instauration d'une antibiothérapie adaptée ou pendant 21 jours après le début en l'absence de traitement.
- Antibiothérapie étiologique (macrolides – première ligne) :

    - Objectif : éradication de l'infection nasopharyngée ; l'antibiothérapie ne modifie l'évolution clinique que si elle est administrée précocement, pendant la phase catarrhale.
    - Érythromycine (estolate) : 1 à 2 g/jour chez l'adulte, en 3 prises (chez l'enfant 40 à 50 mg/kg/jour), avec possibilité de doubler les doses dans les infections sévères, pendant 7 à 14 jours. Commentaire : effets indésirables digestifs fréquents.
    - Clarithromycine : 500 mg/jour chez l'adulte, en 2 prises (chez l'enfant 15 mg/kg/jour), pendant 7 jours. Chez le nouveau-né de moins de 1 mois, on administre de préférence $7{,}5$ mg/kg $\times$ 2/zi pendant 7 jours.
    - Azithromycine : 500 mg le premier jour, puis 250 mg/jour en une prise unique, pour une durée totale de 5 jours (ou 10 mg/kg/jour pendant 3 jours chez le nourrisson/l'enfant).
- Alternative thérapeutique (en cas d'allergie aux macrolides) :
    - Triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) : 160 mg de triméthoprime / 800 mg de sulfaméthoxazole, répartis en 2 prises chez l'adulte, pendant 14 jours. Les données d'efficacité sont limitées. Il est formellement contre-indiqué chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 6 semaines en raison du risque de sténose hypertrophique du pylore.
- Traitement de support et complications :
    - L'hospitalisation est obligatoire pour les nourrissons et les formes sévères (risque d'apnée chez 27,1 % des nourrissons, de pneumonie chez 9,4 %, de convulsions chez 2,6 %, et de décès).
    - Assurer un environnement calme afin de prévenir le déclenchement des quintes par des stimuli externes.
    - Les agonistes bêta-adrénergiques, les glucocorticoïdes et les antitussifs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandés.
    - Les complications mécaniques comprennent les hémorragies sous-conjonctivales, les pétéchies, les hernies (inguinales/abdominales), le pneumothorax et les fractures costales, secondaires à l'hyperpression intrathoracique lors des quintes de toux.

Tableau 1. Traitement et prophylaxie post-exposition recommandés en fonction de l'âge et de la catégorie à risque.

Groupe d'âge	Clarithromycine	Azithromycine	Érythromycine*	Cotrimoxazole**
Nouveau-nés (moins de 1 mois)	**À privilégier** chez le nouveau-né 7,5 mg/kg × 2/jour, 7 jours	10 mg/kg, 1/jour, 3 jours	Non recommandée (risque de sténose hypertrophique du pylore)	Non autorisé chez le nourrisson de moins de 6 semaines
Nourrissons (1-12 mois) et **enfants > 12 mois**	**1 mois – 11 ans :**	**1-6 mois :** 10 mg/kg, 1/jour, 3 jours	**1-23 mois :** 125 mg toutes les 6 heures, 7 jours	**6 sem.-5 mois :** 120 mg × 2/jour, 7 jours
	Moins de 8 kg : 7,5 mg/kg × 2/jour, 7 jours	**>6 mois :** 10 mg/kg (max. 500 mg), 1/jour, 3 jours	**2-7 ans :** 250 mg toutes les 6 heures, 7 jours	**6 mois - 5 ans :** 240 mg × 2/jour, 7 jours
	8-11 kg : 62,5 mg × 2/jour, 7 jours		**8-17 ans :** 500 mg toutes les 6 heures, 7 jours	**6-11 ans :** 480 mg × 2/jour, 7 jours
	12-19 kg : 125 mg × 2/jour, 7 jours			**12-17 ans :** 960 mg × 2/jour, 7 jours
	20-29 kg : 187,5 mg × 2/jour, 7 jours			
	30-40 kg : 250 mg × 2/jour, 7 jours			
	12-17 ans : 500 mg × 2/jour, 7 jours			
Adultes	500 mg × 2/jour, 7 jours	500 mg/jour, 1/jour, 3 jours	500 mg toutes les 6 heures, 7 jours	960 mg × 2/jour, 7 jours
Grossesse	Non recommandée	Non recommandée	**À privilégier**	**Contre-indiqué**

* les doses peuvent être doublées dans les infections sévères

** en cas de contre-indication ou d'intolérance aux macrolides

Source : PHE – Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England

6.3.8. Conduite à tenir vis-à-vis des sujets contacts

Les groupes prioritaires pour l'intervention de santé publique sont les suivants :

Groupe 1 : personnes à risque élevé de développer des complications sévères (« vulnérables ») :

• nourrissons non vaccinés (âgés de moins de 2 mois), quel que soit le statut vaccinal de la mère

• nourrissons âgés d'au moins 2 mois non vaccinés ou partiellement vaccinés

(moins de 3 doses de DTCa avant l'âge de 1 an), quel que soit le statut vaccinal de la mère.

Groupe 2 : personnes à risque élevé de transmettre la bactérie aux personnes du groupe 1

• femmes enceintes (> 32 semaines de grossesse) ;
• personnel soignant travaillant auprès de nourrissons et/ou de femmes enceintes ;
• personnes dont l'activité implique un contact régulier, étroit ou prolongé avec des nourrissons trop jeunes pour être complètement vaccinés ;
• personnes vivant sous le même toit qu'un nourrisson trop jeune pour être complètement vacciné.
L'exposition significative liée aux soins correspond à un contact direct, non protégé, à moins de 2 mètres, pendant une durée cumulée de plus de 1 heure, avec un cas contagieux OU à un contact direct avec les sécrétions respiratoires d'un cas contagieux, par exemple lors d'un geste ou d'un examen du nez/de la gorge, sans port d'un équipement de protection adapté.

6.3.9. Protocole de prophylaxie et de vaccination

- Chimioprophylaxie post-exposition :
  - Elle s'adresse aux groupes prioritaires : groupe 1 (nourrissons non vaccinés de moins de 2 mois ou partiellement vaccinés avec < 3 doses de DTCa) et groupe 2 (femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse, personnel soignant et sujets contacts du foyer des nourrissons vulnérables).
  - Elle est recommandée aux personnes vivant sous le même toit et aux sujets contacts à haut risque (nourrissons de moins de 1 an, femmes enceintes), quel que soit leur statut vaccinal, de préférence par un macrolide (p. ex. érythromycine ou azithromycine), afin de réduire le taux de transmission.
- Immunisation active (vaccination) :
  - Vaccins à germes entiers (wP) : préparés par inactivation thermique et chimique ; très efficaces (efficacité moyenne ~85 %), mais d'une réactogénicité élevée (fièvre, réactions locales, rarement convulsions fébriles ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité). Largement utilisés dans les pays en développement.
  - Vaccins acellulaires (aP) : ils contiennent l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine et, éventuellement, des fimbriae. Ils sont préconisés dans les pays industrialisés en raison de leur profil de tolérance favorable. La protection est le mieux corrélée

aux taux d'anticorps anti-pertactine, anti-fimbriae et anti-toxine pertussique.

- Schéma de l'OMS et schéma national :
  - Primovaccination : 3 doses au cours de la première année de vie (à 2, 4 et 6 mois, avec rappels à 15–18 mois et à 4–6 ans). Chez les sujets contacts non vaccinés ou partiellement vaccinés âgés de moins de 10 ans, un rattrapage rapide du schéma est recommandé ; chez ceux de plus de 10 ans n'ayant pas reçu de rappel au cours des 5 dernières années, on administre une dose de vaccin à valence coquelucheuse (dTca).
  - Rappels chez l'adolescent et l'adulte : une dose de vaccin combiné de type dTca (à teneur réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes coquelucheux acellulaires) est recommandée à la préadolescence, chez les adultes non vaccinés et, obligatoirement, chez le personnel soignant, afin de réduire le réservoir infectieux et de protéger les jeunes nourrissons non immunisés.
  - Vaccination des femmes enceintes : recommandée après 32 semaines de grossesse (au troisième trimestre) ou à tout âge gestationnel en cas de risque de transmission de la bactérie aux nourrissons, afin d'assurer le transfert transplacentaire d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

6.3.10. Évaluation des connaissances : QCM

1*. Quelle est la durée moyenne d'incubation de la coqueluche selon le texte ?

A) 1–3 jours

B) 7–10 jours, avec des extrêmes de 5 à 21 jours

C) 14–30 jours

D) Exactement 3 semaines

E) 2–4 semaines

2*. Laquelle des espèces suivantes du genre *Bordetella* n'exprime pas la toxine pertussique, tout en provoquant une pathologie similaire ?

A) *Bordetella pertussis*

B) *Bordetella bronchiseptica*

C) *Bordetella holmesii*

D) *Bordetella parapertussis*

E) *Bordetella bronchiseptica* et *Bordetella holmesii*

3*. Quel est le principal facteur de virulence de *Bordetella pertussis* ?

A) La pertactine

B) L'hémagglutinine filamenteuse

C) La toxine pertussique (PT)

D) La cytotoxine trachéale

E) Le lipo-oligosaccharide

4*. Quelle anomalie hématologique caractéristique observe-t-on à l'hémogramme des jeunes enfants atteints de coqueluche ?

A) Polynucléose neutrophile marquée avec éosinophilie

B) Leucopénie sévère avec lymphopénie

C) Hyperleucocytose marquée avec lymphocytose absolue (80–90 %)

D) Thrombopénie sévère avec anémie hémolytique

E) Pancytopénie transitoire

5*. Qu'utilise-t-on obligatoirement pour le prélèvement nasopharyngé destiné à la culture bactériologique, selon la méthode de référence ?

A) Des écouvillons ordinaires en coton

B) Des écouvillons en alginate de calcium

C) Exclusivement des écouvillons à embout en polyester (Dacron ou Rayon) et à tige flexible

D) Un abaisse-langue stérile en bois

E) Un tampon de coton hydrophile stérile

6*. Quelle est la durée minimale de l'isolement respiratoire (précautions « gouttelettes ») chez un patient atteint de coqueluche qui ne reçoit pas d'antibiotique ?

A) 48 heures après le début des symptômes

B) 5 jours après le début des symptômes

C) 10 jours après le début des symptômes

D) 21 jours après le début des symptômes

E) 30 jours après le début des symptômes

7*. Quel antibiotique de la classe des macrolides est administré en première intention chez le nourrisson de moins de 1 mois (nouveau-né), en traitement ou en prophylaxie, selon les données présentées ?

A) Azithromycine en dose unique à vie

B) Clarithromycine (7,5 mg/kg × 2/zi pendant 7 jours)

C) Estolate d'érythromycine à la dose maximale de 2 g/j pendant un mois

D) Cotrimoxazole en dose unique

E) Aucun macrolide n'est autorisé chez le nouveau-né

8*. Laquelle des substances ou classes médicamenteuses suivantes **n'a pas** fait la preuve de son efficacité et n'est pas

recommandée dans le traitement symptomatique de la coqueluche ?

A) L'oxygénothérapie

B) Les agonistes bêta-adrénergiques, les glucocorticoïdes et les antitussifs

C) Les solutés de réhydratation par voie intraveineuse

D) Les antibiotiques de la classe des macrolides

E) Le fractionnement des repas

9*. Quel est l'âge recommandé par l'OMS et par le calendrier national pour l'administration de la dose de vaccin combiné de type dTca chez l'adolescent/l'adulte ou pour les rappels destinés à prévenir la constitution d'un réservoir infectieux ?

A) Uniquement à l'âge de 1 an

B) Tous les 6 mois, obligatoirement en collectivité

C) À la préadolescence, chez les adultes non vaccinés et le personnel soignant (ainsi qu'un rappel au-delà de 10 ans chez ceux qui n'en ont pas reçu au cours des 5 dernières années)

D) Exclusivement chez les personnes âgées de plus de 65 ans

E) Uniquement au cours du premier trimestre de grossesse

10*. Selon la définition de cas, comment est classé tout patient qui répond aux critères cliniques et présente un lien épidémiologique avec un cas confirmé ?

A) Cas possible

B) Cas prouvé de façon aléatoire

C) Cas probable

D) Cas confirmé biologiquement

E) Cas infirmé

11. Quelles sont les manifestations cliniques caractéristiques de la période d'état (paroxystique) de la coqueluche ?
A) Quintes de toux spasmodique (5–10 secousses sur une seule expiration)

B) Fièvre élevée persistante, supérieure à 39,5 °C, chaque après-midi

C) Vomissements après la toux (émèse) et rejet d'un bouchon muqueux

D) Inspiration sifflante (*reprise* / *whooping*) due à une inspiration rapide contre une glotte fermée

E) Exophtalmie transitoire, cyanose et turgescence jugulaire

12. Quelles espèces du genre *Bordetella* sont reconnues comme pertinentes sur le plan médical ?
A) *Bordetella pertussis*

B) *Bordetella parapertussis*

C) *Bordetella bronchiseptica*

D) *Bordetella avium*

E) *Bordetella holmesii*

13. Quels sont les principaux facteurs de virulence de *Bordetella pertussis* ?
A) La toxine pertussique (PT)

B) L'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine

C) Les fimbriae

D) La cytotoxine trachéale et l'adénylate cyclase

E) L'entérotoxine thermolabile de type Shiga

14. Quels éléments font partie des critères cliniques standard retenus pour la définition d'un cas de coqueluche ?
A) Toux d'une durée d'au moins deux semaines

B) Quintes de toux paroxystiques

C) Inspiration bruyante (*whooping*) ou vomissements après la toux

D) Épisodes d'apnée chez l'enfant de moins de 1 an

E) Ictère modéré généralisé et prurit cutané

15. Quelles méthodes font partie des critères biologiques du diagnostic positif de la coqueluche ?
A) Isolement de *Bordetella pertussis* à partir d'un prélèvement biologique (culture – méthode de référence)

B) Détection de l'acide nucléique de *Bordetella pertussis* dans un prélèvement biologique (PCR)

C) Réponse sérologique spécifique (tests ELISA utilisant la toxine pertussique purifiée)

D) Examen parasitologique des selles par coproculture

E) Intradermoréaction à la tuberculine (PPD)

16. Comment interprète-t-on les titres d'IgG anti-Pt (en ELISA) en l'absence de vaccination au cours des 12 derniers mois ?
A) Un titre ≥ 100 UI/ml indique une infection aiguë ou récente

B) Un titre < 40 UI/ml correspond à un résultat négatif

C) Les valeurs comprises entre 40 et 99 UI/ml correspondent à une zone *borderline* (zone équivoque)

D) Toute valeur supérieure à 10 UI/ml est considérée comme une infection chronique invasive

E) Un titre de 50 UI/ml exclut d'emblée toute suspicion de maladie

17. Quels schémas d'antibiothérapie étiologique (première intention – macrolides) sont mentionnés chez l'adulte ou l'enfant ?

A) Érythromycine (estolate) : 1–2 g/j chez l'adulte (chez l'enfant, 40–50 mg/kg/j), pendant 7–14 jours

B) Clarithromycine : 500 mg/j chez l'adulte, en 2 prises (chez l'enfant, 15 mg/kg/j), pendant 7 jours

C) Azithromycine : 500 mg le premier jour, puis 250 mg/j en prise unique, pendant 5 jours (ou 10 mg/kg/jpendant 3 jours chez le nourrisson/l'enfant)

D) Pénicilline G aqueuse IV en dose unique de 10 millions d'UI

E) Chlorhydrate de tétracycline, 2 g par jour chez le nouveau-né

18. Quelles complications mécaniques ou cliniques peuvent survenir au cours de l'évolution de la coqueluche ?
A) Hémorragies sous-conjonctivales et pétéchies au niveau du visage/du tronc

B) Hernies abdominales ou inguinales et pneumothorax

C) Fractures costales secondaires à l'augmentation de la pression intrathoracique lors des quintes

D) Hospitalisation obligatoire des nourrissons et des formes sévères (risque d'apnée, de pneumonie, de convulsions)

E) Cirrhose hépatique atrophique post-infectieuse

19. Quelles catégories de personnes font partie du groupe 1 (personnes à risque élevé de développer des complications sévères / « vulnérables ») ?
A) Nourrissons non vaccinés âgés de moins de 2 mois, quel que soit le statut vaccinal de la mère

B) Nourrissons âgés d'au moins 2 mois non vaccinés ou partiellement vaccinés (moins de 3 doses de DTCa avant l'âge de 1 an), quel que soit le statut de la mère

C) Jeunes adultes sportifs de haut niveau

D) Personnes de plus de 80 ans sans antécédents respiratoires

E) Patients présentant des traumatismes orthopédiques mineurs des membres

20. Quelles catégories de personnes font partie du groupe 2 (personnes à risque élevé de transmettre la bactérie aux personnes du groupe 1) ?
A) Femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse (> 32 semaines)

B) Personnel soignant travaillant auprès de nourrissons et/ou de femmes enceintes

C) Personnes dont l'activité implique un contact régulier, étroit ou prolongé avec des nourrissons trop jeunes pour être complètement vaccinés

D) Personnes vivant sous le même toit qu'un nourrisson trop jeune pour être complètement vacciné

E) Vétérinaires spécialisés exclusivement dans la pathologie des grands animaux d'élevage

21. Qu'est-ce qui caractérise une exposition significative liée aux soins ?
A) Un contact direct, non protégé, à moins de 2 mètres, pendant une durée cumulée de plus de 1 heure avec un cas contagieux

B) Un contact direct avec les sécrétions respiratoires d'un cas contagieux (p. ex. lors d'un geste ou d'un examen du nez/de la gorge sans équipement de protection adapté)

C) La simple présence dans le même bâtiment hospitalier, à des étages différents, sans contact visuel ni direct

D) L'échange de documents médicaux par courrier électronique

E) Les conditions mentionnées ne sont pas obligatoires lorsque les personnes exposées sont des nourrissons non vaccinés ou partiellement vaccinés

22. Quelles caractéristiques sont attribuées aux vaccins coquelucheux à germes entiers (*wP*) ?
A) Ils sont préparés par inactivation thermique et chimique

B) Ils présentent une efficacité moyenne élevée (environ 85 %)

C) Ils ont une réactogénicité élevée (fièvre, réactions locales, rarement convulsions fébriles ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité)

D) Ils sont totalement dépourvus de toute réaction indésirable locale

E) Ils sont largement utilisés dans les pays en développement

23. Quels éléments définissent les vaccins coquelucheux acellulaires (*aP*) et la protection qu'ils confèrent ?
A) Ils contiennent l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine et, éventuellement, des fimbriae

B) Ils sont préconisés dans les pays industrialisés en raison de leur profil de tolérance favorable

C) La protection est le mieux corrélée aux taux d'anticorps anti-pertactine, anti-fimbriae et anti-toxine pertussique

D) Ils contiennent des bactéries entières vivantes, soigneusement atténuées par passages successifs sur œuf embryonné

E) Ils sont interdits par un protocole international dans la population pédiatrique

24. Quelles recommandations concernant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche sont mentionnées dans le texte ?
A) Elle est recommandée après 32 semaines de grossesse (au troisième trimestre)

B) Elle peut être réalisée à tout âge gestationnel si la femme enceinte risque de transmettre la bactérie aux nourrissons

C) Son objectif principal est d'assurer le transfert transplacentaire d'anticorps protecteurs au nouveau-né

D) Elle est administrée exclusivement au cours de la première semaine de grossesse

E) Elle est strictement contre-indiquée à tous les stades de la grossesse

25. Quelles affirmations sont exactes concernant la chimioprophylaxie post-exposition et les mesures de contrôle établies ?
A) Elle s'adresse aux groupes prioritaires (groupe 1 et groupe 2)

B) Elle est recommandée aux personnes vivant sous le même toit et aux sujets contacts à haut risque (nourrissons de moins de 1 an, femmes enceintes), quel que soit leur statut vaccinal, de préférence par un macrolide, afin de réduire le taux de transmission

C) Chez les sujets contacts non vaccinés ou partiellement vaccinés âgés de moins de 10 ans, un rattrapage rapide du schéma vaccinal est recommandé

D) Chez les sujets contacts de plus de 10 ans n'ayant pas reçu de rappel au cours des 5 dernières années, on administre une dose de vaccin à valence coquelucheuse (dTca)

E) Elle repose exclusivement sur l'administration de bêtalactamines injectables pendant 30 jours.

Réponses correctes :

1. B ; 2. D ; 3. C ; 4. C ; 5. C ; 6. D ; 7. B ; 8. B ; 9. C ; 10. C ; 11. A, C, D, E ; 12. A, B, C, E ; 13. A, B, C, D ; 14. A, B, C, D ; 15. A, B, C ; 16. A, B, C ; 17. A, B, C ; 18. A, B, C, D ; 19. A, B ; 20. A, B, C, D ; 21. A, B, E ; 22. A, B, C, E ; 23. A, B, C ; 24. A, B, C ; 25. A, B, C, D

6.3.11. CAS CLINIQUES

CAS 1 :

Histoire de la maladie

Nourrisson de sexe masculin, âgé de 2 mois, issu d'un milieu urbain, hospitalisé en urgence dans le service de maladies infectieuses pour des quintes de toux paroxystiques épuisantes, une cyanose péribuccale et des épisodes répétés d'arrêt respiratoire (apnées) au cours des quintes, suivis d'une détresse respiratoire et d'un épuisement physique. Les symptômes ont débuté environ 10 jours auparavant par une rhinorrhée séreuse, des éternuements et une toux discrète, irritative, sans fièvre. Au cours des 48 dernières heures, la toux a changé de caractère et est devenue paroxystique (quintes avec apnée et cyanose), fréquemment déclenchée par la tétée ou la manipulation.

Antécédents personnels pathologiques et épidémiologiques : né à terme par césarienne, allaitement maternel. Le nourrisson n'a reçu aucune dose de vaccin du Programme national de vaccination (la primovaccination n'a pas été débutée en raison d'un refus temporaire de la famille). La mère présente depuis environ 2 semaines une toux subintrante, sèche, persistante, mais non diagnostiquée.

Examen clinique à l'admission

État général grave, cyanose péribuccale transitoire, fréquence respiratoire de 58 cycles/min, épisodes d'apnée observés dans la chambre. Saturation en oxygène (SpO_2) : 84 % en air ambiant (corrigée à 96 % sous masque à oxygène). Appareil respiratoire : murmure vésiculaire rude, sans foyer de râles crépitants. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, tachycardie sinusale (FC : 160 battements/min). Pas de signe neurologique de focalisation, mais signes de fatigue marquée après les quintes.

Questions

1. Quel est le diagnostic présomptif, quelle est la classification épidémiologique du cas et dans quel groupe de risque se situe ce nourrisson ?

2. Quels examens biologiques spécifiques et quelles méthodes de prélèvement sont indispensables pour confirmer l'étiologie de l'infection à *Bordetella pertussis* chez un jeune nourrisson ?

3. Quels sont les risques majeurs et les principales complications cliniques décrites chez les nourrissons de moins de 1 an qui développent cette forme de la maladie ?
4. Quelles mesures thérapeutiques d'urgence et de soutien sont indiquées pour la surveillance et le traitement d'un nourrisson hospitalisé présentant des quintes sévères avec apnées et cyanose ?
5. Quel schéma d'antibiothérapie étiologique et quelle durée de traitement sont recommandés chez un nouveau-né ou un nourrisson âgé de 2 mois ?

CAS 2 :

Histoire de la maladie

Enfant de 7 ans, écolier, qui consulte en maladies infectieuses pour une toux spasmodique persistante depuis près de 3 semaines, non améliorée par les traitements symptomatiques et les sirops antitussifs habituels. La toux a débuté de manière insidieuse, comme une virose respiratoire banale, mais elle est devenue bruyante au cours de la dernière semaine, avec des quintes paroxystiques fréquentes, à prédominance nocturne, au cours desquelles l'enfant présente des secousses de toux sur une seule expiration, suivies d'une inspiration profonde et sifflante (bruit « au stéthoscope » / *whooping*) et de vomissements après la toux (émèse).

L'anamnèse vaccinale montre que le patient n'a reçu que les premières doses de la primovaccination au cours des premiers mois de vie, sans les rappels ultérieurs de l'âge préscolaire. Plusieurs cas de toux prolongée ont été signalés chez d'autres camarades de son école.

Examen clinique à l'admission

État général modérément altéré, apyrétique, orienté, normosthénique. Pharynx discrètement hyperhémié. Appareil respiratoire : murmure vésiculaire physiologique, sans râles surajoutés ; fréquence respiratoire de 22 cycles/min, SpO_2: 97 % en air ambiant. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, FC 84 battements/min, PA 100/60 mmHg. Pas d'anomalie neurologique ni abdominale ; présence de quelques pétéchies discrètes au niveau du visage et des conjonctives, apparues après les quintes de toux intenses.

Questions

1. Comment le tableau clinique présenté (toux spasmodique prolongée, inspiration sifflante et émèse) se corrèle-t-il avec les 4 stades évolutifs de la coqueluche ?

2. Quelles anomalies hématologiques (hémogramme) et quels résultats des tests sérologiques ou directs peut-on attendre dans ce cas ?

3. Comment interpréter correctement les résultats du titre d'IgG anti-Pt en ELISA et quelles interférences peuvent survenir en fonction des antécédents vaccinaux ?

4. Quelles sont les principales complications mécaniques possibles associées aux quintes de toux intenses chez un enfant de 7 ans ?

5. Quelle conduite sanitaire et quelles mesures de prophylaxie post-exposition s'imposent à l'égard des sujets contacts de la collectivité scolaire de l'enfant ?

CAS 3 :

Histoire de la maladie

Patiente de 34 ans, professionnelle de santé (infirmière dans un service de pédiatrie), qui consulte un infectiologue pour une toux subintrante, sèche, irritative, évoluant depuis environ 18 jours. Elle rapporte que la toux s'est progressivement intensifiée, qu'elle est très gênante la nuit et qu'elle provoque des accès de légère suffocation, mais sans l'inspiration sifflante typique (*whooping*) ni vomissements. Elle n'a pas eu de fièvre pendant toute la durée de la maladie.

L'anamnèse épidémiologique révèle qu'elle vit avec son mari et leur fils âgé d'un mois et demi (totalement non vacciné en raison de son âge). La patiente n'a reçu aucune dose de rappel de vaccin combiné à valence coquelucheuse au cours des dernières années.

Examen clinique à l'admission

Bon état général, apyrétique, orientée dans le temps et dans l'espace. Muqueuses visibles d'aspect normal. Appareil respiratoire : murmure vésiculaire rude de façon diffuse, sans râles pulmonaires ; fréquence respiratoire de 16 cycles/min, SpO_2: 98 % en air ambiant. Appareil cardiovasculaire : bruits du cœur réguliers, FC 76 battements/min, PA 120/75 mmHg. Abdomen souple, indolore.

Questions

1. Quelles particularités cliniques caractérisent l'infection à *Bordetella pertussis* chez l'adulte et le personnel soignant par rapport au nourrisson ?

2. À quelle catégorie de risque prioritaire (groupe 1 ou groupe 2) appartient l'entourage de la patiente et quel est le risque épidémiologique pour l'enfant d'un mois et demi ?
3. Quels critères cliniques et épidémiologiques imposent de suspecter une coqueluche devant une toux prolongée chez l'adulte en l'absence de fièvre ?
4. Quelles mesures strictes d'isolement respiratoire et quelle durée d'éviction professionnelle s'appliquent à un professionnel de santé atteint de coqueluche confirmée ou suspectée ?
5. Quels schémas de chimioprophylaxie post-exposition sont recommandés chez un jeune nourrisson d'un mois et demi en contact direct avec un cas contagieux ?

6.3.12. Corrigé des cas cliniques

CAS 1 : COQUELUCHE – FORME SEVERE AVEC APNEES CHEZ UN NOURRISSON NON VACCINE

1. Diagnostic présomptif, classification et groupe de risque :
    - Diagnostic présomptif : coqueluche (pertussis), forme sévère, compliquée d'épisodes d'apnée, de cyanose et de détresse respiratoire aiguë.
    - Classification du cas : cas confirmé (sur la base du tableau clinique caractéristique de quintes paroxystiques avec apnées chez un nourrisson ayant un lien épidémiologique certain avec un cas index – la mère présentant une toux persistante) ou classé initialement comme cas probable/confirmé après réalisation des prélèvements.
    - Groupe de risque : le nourrisson relève du groupe 1 (personnes à risque élevé de développer des complications sévères / « vulnérables »), en tant que nourrisson non vacciné âgé de moins de 2 mois, quel que soit le statut vaccinal de la mère.
2. Examens biologiques et méthodes de prélèvement spécifiques :
    - Diagnostic direct : un prélèvement nasopharyngé par écouvillonnage ou par aspiration est recommandé.

- Méthodes techniques obligatoires : pour l'écouvillonnage nasopharyngé, on utilise exclusivement des écouvillons à embout en polyester (Dacron ou Rayon) et à tige flexible en plastique ou en aluminium ; les écouvillons en coton ou en alginate de calcium sont proscrits, car leurs résidus inhibent les réactions microbiologiques et la PCR. Les prélèvements sont réalisés en phase aiguë et ensemencés immédiatement sur milieux sélectifs (Bordet-Gengou au sang de mouton à 15 % additionné de céfalexine) ou placés dans des milieux de transport adaptés (Regan-Lowe ou Amies) afin d'être traités dans un délai maximal de 24 heures.
- Biologie moléculaire : la détection de l'acide nucléique par PCR sur prélèvement nasopharyngé offre une sensibilité supérieure et une plus grande rapidité.

3. Risques majeurs et principales complications cliniques :
   - Les jeunes nourrissons présentent des taux élevés de complications et de décès.
   - Les complications fréquentes dans cette tranche d'âge comprennent l'apnée, la pneumonie (primitive à *B. pertussis* ou due à une surinfection bactérienne), les convulsions, l'encéphalopathie aiguë hypoxique et le risque létal par épuisement ou par hypertension pulmonaire réfractaire.
4. Mesures thérapeutiques d'urgence et de soutien :
   - Hospitalisation obligatoire : tous les jeunes nourrissons présentant une forme sévère doivent être hospitalisés en urgence, de préférence en réanimation ou sous surveillance stricte.
   - Assistance respiratoire : surveillance continue de la saturation en oxygène (SpO_2) et mise en route rapide d'une oxygénothérapie ou d'une ventilation assistée en cas d'apnée et de cyanose.
   - Maintien d'un environnement calme afin d'éviter toute stimulation sensorielle excessive susceptible de déclencher de nouvelles quintes paroxystiques.
5. Schéma d'antibiothérapie étiologique et durée :
   - Les antibiotiques suppriment la contagiosité, mais ne modifient l'évolution clinique que s'ils sont administrés précocement, en phase catarrhale.

- On utilise la clarithromycine ($7{,}5$ mg/kg $\times$ 2/zi pendant 7 jours) ou l'azithromycine (10 mg/kg une fois par jour, pendant 3 jours).
- *Précaution chez le nourrisson de moins de 1 mois :* l'érythromycine et l'azithromycine doivent être utilisées avec prudence en raison du risque de sténose hypertrophique du pylore du nourrisson, mais le bénéfice l'emporte sur le risque ; le cotrimoxazole est formellement contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 6 semaines.

CAS 2 : COQUELUCHE – FORME CLASSIQUE CHEZ UN ENFANT D'AGE SCOLAIRE AUX ANTECEDENTS VACCINAUX INCOMPLETS

1. Corrélation du tableau clinique avec les stades évolutifs :
   - Le tableau clinique décrit (toux spasmodique persistante depuis 3 semaines, quintes paroxystiques nocturnes sur une seule expiration, inspiration sifflante – *whooping*, et vomissements après la toux – émèse) correspond classiquement à la période d'état / paroxystique (stade convulsif), qui dure habituellement 2–4 semaines. Elle a été précédée de la phase d'incubation (7–10 jours) et de la phase catarrhale (1–2 semaines, avec des signes de virose bénigne) et sera suivie de la phase de convalescence (2–8 semaines).
2. Anomalies hématologiques et examens biologiques :
   - Hémogramme : il peut mettre en évidence une hyperleucocytose marquée accompagnée d'une lymphocytose absolue ($> 10 - 20 \times 10^9$/L ou 80–90 % de la formule), caractéristique de l'âge pédiatrique dans la coqueluche.
   - Diagnostic biologique : il est indiqué de réaliser une PCR sur prélèvement nasopharyngé (en raison de sa sensibilité élevée au cours des 2e–3e semaines de la maladie) ou une évaluation sérologique par ELISA (dosage des IgG anti-toxine pertussique – anti-Pt).
3. Interprétation des résultats de l'ELISA et interférences vaccinales :
   - Seuils d'interprétation (en l'absence de vaccination au cours des 12 derniers mois) : un titre d'IgG anti-Pt $\geq$ 100 UI/ml indique une infection aiguë/récente ; un titre

inférieur à 40 UI/ml est considéré comme négatif ; les valeurs comprises entre 40 et 99 UI/ml correspondent à une zone *borderline* (zone équivoque), ce qui impose de répéter le test ou de prélever un second échantillon 7–10 jours plus tard afin de mettre en évidence une cinétique ascendante.
    - Interférences : si le patient a reçu des doses de vaccin au cours des 12 mois précédents, l'élévation du titre d'anticorps peut n'être que la conséquence directe de la vaccination ; dans ce cas, la sérologie n'est pas contributive et l'on privilégie la détection directe par PCR.
4. Complications mécaniques possibles :
    - En raison de l'augmentation brutale de la pression intrathoracique et intra-abdominale lors des quintes de toux violentes, peuvent survenir : des hémorragies sous-conjonctivales, des pétéchies au niveau du visage et du tronc, des hernies abdominales ou inguinales, un pneumothorax et des fractures costales.
5. Conduite sanitaire et prophylaxie chez les sujets contacts scolaires :
    - Isolement du cas : l'enfant sera isolé à domicile ou à l'hôpital pendant au moins 48 heures après l'instauration d'une antibiothérapie adaptée (ou 21 jours après le début des symptômes en l'absence de traitement).
    - Mesures en collectivité : l'enquête épidémiologique est déclenchée par la Direction de santé publique dans un délai maximal de 24 heures. Chez les sujets contacts de la collectivité (école) non vaccinés ou partiellement vaccinés âgés de moins de 10 ans, un rattrapage rapide du schéma vaccinal est recommandé ; chez ceux de plus de 10 ans n'ayant pas reçu de rappel au cours des 5 dernières années, on administre une dose de vaccin à valence coquelucheuse (dTca).

CAS 3 : COQUELUCHE – FORME ATYPIQUE CHEZ L'ADULTE AVEC RISQUE DE TRANSMISSION INTRAFAMILIALE

1. Particularités cliniques chez l'adulte et le personnel soignant :
    - Chez l'adolescent et l'adulte, l'infection à *Bordetella pertussis* présente souvent un tableau atypique : les quintes bruyantes classiques sont généralement

absentes, l'inspiration sifflante (*whooping*) est rare et il n'y a pas de fièvre. La maladie se manifeste par une toux subintrante, sèche, irritative, prolongée (au-delà de 2 semaines), souvent à recrudescence nocturne, facilement confondue avec une bronchite aiguë ou une infection virale banale. Le personnel soignant peut constituer un réservoir silencieux de transmission nosocomiale ou familiale.

2. Catégories de risque prioritaires et évaluation du nourrisson :
    - L'entourage familial comprend un nourrisson âgé d'un mois et demi. Celui-ci relève du groupe 1 (personnes à risque élevé de développer des complications sévères) – nourrisson non vacciné âgé de moins de 2 mois.
    - La patiente (mère/professionnelle de santé) relève du groupe 2 (personnes à risque élevé de transmettre la bactérie aux personnes du groupe 1), en tant que personne vivant sous le même toit qu'un nourrisson trop jeune pour être complètement vacciné. Le risque de transmission intrafamiliale est extrêmement élevé (le taux d'attaque chez les sujets contacts du foyer atteint 70–100 %), ce qui met la vie du nourrisson en danger imminent.
3. Critères de suspicion devant une toux prolongée chez l'adulte :
    - Tout patient adulte présentant une toux d'une durée d'au moins 2 semaines qui ne s'améliore pas, une toux paroxystique, une toux accompagnée de vomissements (émèse), une toux à recrudescence nocturne en l'absence de fièvre, ou ayant été en contact direct avec un cas confirmé de coqueluche, doit faire suspecter une coqueluche et faire obligatoirement l'objet d'investigations.
4. Règles strictes d'isolement et d'éviction professionnelle :
    - En tant que professionnelle de santé et cas suspect/confirmé, la patiente sera obligatoirement écartée de son lieu de travail (éviction du service de pédiatrie, où elle est en contact avec des nourrissons) et de la collectivité jusqu'à ce que se soient écoulées au moins 48 heures après le début d'une antibiothérapie adaptée (ou 21 jours après le début des symptômes en l'absence de traitement).

5. Chimioprophylaxie post-exposition chez le jeune nourrisson :
    - Chez le nourrisson âgé d'un mois et demi (nouveau-né / nourrisson de moins de 6 semaines/1 mois) en contact direct avec un cas contagieux intrafamilial, une chimioprophylaxie post-exposition est instaurée en urgence dans les 21 jours suivant le début des symptômes du cas index.
    - On administre de préférence la clarithromycine ($7{,}5$ mg/kg $\times$ 2/zi pendant 7 jours) ou l'azithromycine (10 mg/kg une fois par jour, pendant 3 jours) ; l'érythromycine et le cotrimoxazole sont évités ou contre-indiqués à cet âge précoce en raison du risque de sténose du pylore ou d'effets indésirables majeurs.

BIBLIOGRAPHIE :

1. *Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 1 . București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.*
2. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
3. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Vol. 2. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.*
4. *Centers for Disease Control and Prevention. Clinical features of pertussis [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024. https://www.cdc.gov/pertussis/hcp/clinical-signs/index.html*
5. *Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Tusea convulsivă – metodologia de supraveghere: actualizare 09.01.2024 https://insp.gov.ro/download/tusea-convulsiva-metodologia-de-supraveghere_actualizare-09-01-2024-pentru-anul-2024/*