

Préface

Le E. Pilly poursuit sa constante évolution qui en fait l'ouvrage de référence du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) depuis maintenant plus de trois décennies. Cette 23^e édition, dans la continuité des précédentes, reprend, actualise et incrémente les différents aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des Pathologies Infectieuses et Tropicales. Outre la contribution essentielle des membres du CMIT, un nombre croissant d'auteurs appartenant à d'autres spécialités viennent apporter leur contribution à cet ouvrage. L'actualisation est particulièrement importante pour les problématiques de santé publique et d'infections liées aux soins, auxquelles le référent en Infectiologie se trouve de plus en plus souvent confronté. Ainsi, un chapitre concernant l'antibioprofylaxie a été ajouté. Les références et les liens permettant d'approfondir chaque thème ont également fait l'objet d'une attention particulière. Enfin, le choix a été fait de ne mentionner que les DCI des médicaments, à l'exception des chapitres traitant spécifiquement des anti-infectieux où les noms commerciaux sont mentionnés en regard des DCI correspondantes, afin que chacun puisse s'y reporter si nécessaire.

De plus, et fort d'un accueil positif des étudiants en médecine notamment, la 2^e édition du «jeune» ECN.PILLY est également proposée. Cette nouvelle édition reprend les éléments qui ont fait le succès de la version «inaugurale». Elle traite tous les items du programme officiel de l'ECN, en privilégiant les éléments et messages clés, et intègre 20 nouveaux dossiers ECN et 5 nouveaux dossiers de lecture critique d'article. Sa rédaction a été confiée au même Comité de rédaction que celui du E. Pilly, intégrant un grand nombre de jeunes universitaires du CMIT, afin d'assurer une cohérence entre les 2 ouvrages, et d'être au plus près des besoins des étudiants. Le Comité de rédaction a bien sûr tenu compte des recommandations officielles les plus récentes. Cependant, traiter l'ensemble des items de l'ECN ne permet pas d'aborder *in extenso* toutes les pathologies infectieuses non mentionnées explicitement dans le programme officiel, d'où l'importance de pouvoir se référer également au E. Pilly. De plus, il est de la responsabilité des candidats à l'ECN de vérifier si de nouvelles recommandations ont été publiées entre la date de mise à disposition des deux ouvrages et la date de leur concours. Une visite régulière du site www.infectiologie.com est vivement conseillée pour prendre connaissance des dernières recommandations.

Ces ouvrages n'auraient bien sûr pu voir le jour sans l'implication forte, volontaire, positive et déterminante des auteurs, des membres du Comité de rédaction, et sans l'aide de Mme Solange Andreani sans qui peu serait possible. Que tous soient remerciés de ces efforts. Enfin, c'est vous qui, par vos remarques et vos commentaires, ferez en sorte que le E. Pilly et le ECN.PILLY continueront à remplir leurs missions.

Les coordinateurs : Odile Launay, Lionel Piroth & Yazdan Yazdanpanah

Pour tout commentaire concernant cette Édition 2012 :
odile.launay@cch.aphp.fr ou lionel.piroth@chu-dijon.fr ou yyzdan@yahoo.com

Le comité de rédaction

• F. Ader	• O. Lesens	• F. Simon	Responsables Dossiers	Responsables LCA
• O. Épaulard	• B. Marchou	• C. Strady	ECN :	(lecture critique d'article) :
• M. Etienne	• P. Parola	• P. Tattevin	• C. Pulcini	• K. Lacombe
• K. Faure	• L. Piroth	• Y. Yazdanpanah	• O. Épaulard	• M. Etienne
• K. Lacombe	• C. Pulcini			
• O. Launay	• C. Rapp			

Auteurs ayant contribué à la rédaction du E. Pilly

• S. Abgrall	• F. Caron	• B. Flageul	• P. Loulergue	• F. Raffi
• P. Abgueuen	• E. Caumes	• B. Gachot	• J.-C. Lucet	• J.-M. Ragnaud
• D. Abitegou	• P. Chavanet	• M. Garré	• F. Lucht	• J. Reynes
• F. Ajana	• C. Chidiac	• R. Gauzit	• D. Malvy	• F. Roblot
• S. Agbo-Gobeau	• D. Christmann	• P.-M. Girard	• P. Massip	• P.-M. Roger
• S. Alfandari	• I. Cocheureau	• B. Guery	• S. Matheron	• W. Rozenbaum
• C. Amiel	• P.-H. Consigny	• L. Grangeot-Kéros	• T. May	• D. Salmon-Céron
• S. Ansart	• A.-C. Crémieux	• J.-B. Guiard-Schmid	• M.-C. Meyohas	• J.-L. Schmit
• Y. Aujard	• F. Dalle	• Y. Hansmann	• C. Michelet	• E. Senneville
• E. Azria	• T. Debord	• M. Herida	• J.-M. Molina	• A. Sotto
• G. Beaucaire	• E. Delaporte	• B. Hoen	• D. Neau	• J.-P. Stahl
• M.-C. Bene	• E. Denes	• C. Katlama	• C. Neuwirth	• D. Van der Vlier
• L. Bernard	• P. Dellamonica	• E. Kipnis	• M. Paccalin	• E. Varon
• J. Beytout	• J. Delmont	• F. Lanternier	• O. Patey	• C. Vauloup-Fellous
• P. Bonnard	• P. Delobel	• H. Laurichesse	• C. Penalba	• R. Verdon
• E. Bothelo-Nevers	• P. Duchet-	• R. Le Berre	• C. Perronne	• N. Veziris
• O. Bouchaud	Niedziolka	• M. Lecuit	• D. Peyramond	• N. Viget
• E. Bouvet	• F. Dubos	• G. Lepout	• G. Pialoux	• D. Vittecoq
• F. Bricaire	• M. Dupon	• C. Lepout	• E. Pichard	• P. Weinbreck
• P. Brouqui	• S. Eholié	• V. Le Moing	• J. Poissy	• P. Yeni
• A. Cabie	• B. Fantin	• M. Leruez-Ville	• B. Quinet	• J.-R. Zahar
• F. Caby	• F. Fenollar	• O. Lortholary	• C. Rabaud	• V. Zeller

1 Définition

Taches hémorragiques d'apparition spontanée et ne s'effaçant pas à la pression, dues à l'extravasation d'hématies dans le derme et/ou l'hypoderme, le purpura peut être pétéchial (petite macule rouge pourpre) et/ou ecchymotique (épanchement plus abondant) et de localisation cutanée et/ou muqueuse. Un purpura fébrile est un signe d'alerte d'infection grave qui peut faire envisager une antibiothérapie immédiate selon les circonstances.

2 Physiopathologie

On distingue le purpura thrombopénique (thrombopénie d'origine centrale ou périphérique) ou le purpura non thrombopénique (vasculaire ou thrombopathie). Cliniquement, le purpura vasculaire se distingue par son caractère palpable et infiltré, le plus souvent pétéchial et l'absence d'hémorragie muqueuse.

Les purpuras d'étiologie infectieuse sont essentiellement thrombopéniques d'origine périphérique (le purpura étant la conséquence du trouble de coagulation) ou non thrombopéniques vasculaires (les mécanismes étant soit une localisation septique vasculaire, soit la conséquence de la réponse cellulaire ou humorale à l'infection, soit la présence d'une cryoglobulinémie). Ils sont plus rarement thrombopéniques d'origine centrale (infiltration ostéomédullaire lors d'infections à mycobactéries ou leishmanies, par exemple). La thrombopénie peut être associée à d'autres troubles de l'hémostase, tels qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En outre, plusieurs de ces mécanismes peuvent être observés avec un même agent infectieux (T13-1).

Le bilan biologique doit comporter au minimum en première intention une numération formule sanguine et un bilan de coagulation (TP, TCA). Il sera nécessairement complété du bilan étiologique. La biopsie du purpura peut être utile au diagnostic étiologique (ex. : vascularite des petits vaisseaux, méningococcémie).

3 Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

Il s'agit essentiellement du purpura fulminans et du purpura accompagnant un sepsis grave ou choc septique. Dans ce cadre, le purpura fait partie des signes de gravité. Des troubles sévères de coagulation sont toujours associés.

1. Évaluation clinique immédiate

Recherche de :

- signes de sepsis grave ou de choc septique ;
- lésions purpuriques ecchymotiques et/ou nécrotiques et/ou d'extension rapide ;
- syndrome méningé.

2. Un purpura fulminans méningococcique (ou pneumococcique)

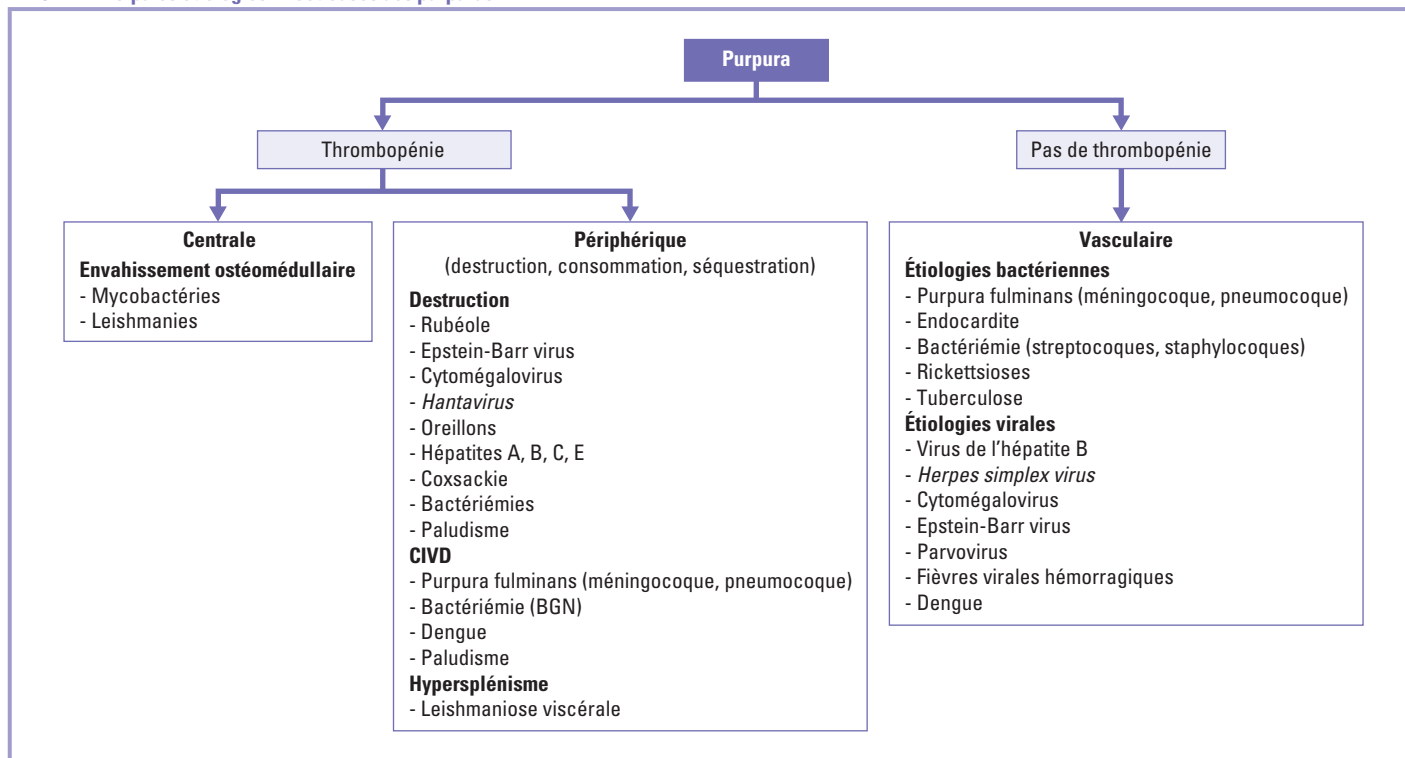
Il doit être envisagé systématiquement en cas de purpura ecchymotique, nécrotique ou d'extension rapide. Il est le plus souvent dû au méningocoque, le purpura fulminans pneumococcique est plus fréquent chez les sujets aspléniques.

- En dehors du milieu hospitalier, un malade présentant des signes infectieux et un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm, doit immédiatement recevoir une première injection d'un traitement antibiotique anti-méningococcique (C3G injectable ou à défaut amoxicilline) (Cf. Chap. 37). Le malade doit être transféré à l'hôpital si possible par SMUR.
- À l'hôpital, ce traitement doit être administré en extrême urgence, si possible après réalisation d'hémocultures. La ponction lombaire n'est souvent pas réalisable dans cette situation (troubles de la coagulation sévères, instabilité hémodynamique).

3. En dehors du purpura fulminans

Un purpura peut accompagner un sepsis grave ou un choc septique, par le biais d'une CIVD ou de lésions de vascularite. En l'absence d'étiologie

T13-1 : Principales étiologies infectieuses des purpuras



La prophylaxie doit être prise pendant tout le séjour en zone exposée et poursuivie lors de la sortie de la zone d'endémie pour une durée variable selon la molécule prescrite (Cf. Chap. 105, T105-4).

Cas particuliers

- **Courts séjours en zone de faible risque** : pour un court séjour (inférieur à 7 jours : durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre.
- **Séjours de longue durée** (plus de 3 mois) : lors du premier séjour, la chimioprophylaxie devrait être impérativement poursuivie pendant les 6 premiers mois, sauf avec l'association atovaquone-proguanil (AMM limitée par principe à 3 mois). Au-delà de cette durée, la chimioprophylaxie peut être modulée selon la réalité du risque localement, la tolérance et l'observance réelle au traitement.
- **Séjours itératifs de courte durée** : certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années, voire toute leur carrière (navigants aériens, ingénieurs et techniciens pétroliers ou miniers, commerciaux divers). Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée.

Traitement présomptif ou de «réserve»

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 à 24 heures.

Il doit toujours être prescrit par le médecin consulté avant l'exposition. Si le voyageur est amené à prendre de lui-même un tel traitement, il doit être informé de la nécessité de consulter, de toute façon, un médecin dès que possible.

Le traitement de réserve ne doit pas être envisagé chez l'enfant.

Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France.

Les molécules utilisables pour ce traitement présomptif sont l'association atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine.

4. Vaccinations (Cf. Chap. 149)

Le programme vaccinal du voyageur doit tenir compte de plusieurs paramètres :

- caractère obligatoire ou recommandé du vaccin ;
- situation sanitaire du pays de destination, conditions de séjour ;
- âge, grossesse ;
- antécédents vaccinaux ;
- statut immunitaire ;
- enfin, le budget est un paramètre décisionnel important puisque les vaccins du voyageur ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale.

En pratique, doivent être envisagés les vaccins de «routine», les vaccins obligatoires et les vaccins recommandés («Règle des 3R» : «*Routine, Required, Recommended*»).

Vaccins de «routine»

- Le voyage est l'occasion de mettre à jour le calendrier vaccinal, notamment pour les vaccins diphtérie-tétanos-poliomyélite ; éventuellement, coqueluche, rougeole et hépatite B.
- Chez l'enfant non encore vacciné, le BCG, le vaccin rougeoleux (dès l'âge de 6 mois, avec un vaccin monovalent, suivi à partir de 12 mois des 2 doses de vaccin trivalent ROR) et le vaccin hépatite B sont vivement recommandés en cas de séjour prolongé (> 1 mois) dans un pays de forte endémie.
- Le vaccin grippal est indiqué chez tous les voyageurs de plus de 65 ans, chez les sujets à risque et chez les personnels navigant et guides accompagnant les groupes de voyageurs. *Toutefois, le vaccin adapté à l'hémisphère Sud n'est à ce jour disponible que sur ATU nominative.*

Vaccins obligatoires

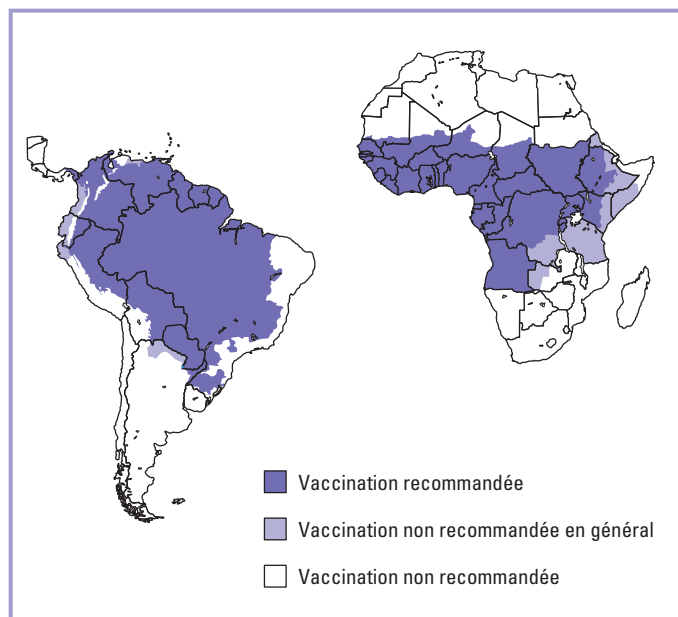
- Le vaccin amaril (fièvre jaune) est un vaccin vivant atténué, obligatoire – si non obligatoire : indispensable – pour l'Afrique intertropicale et la région amazonienne (Cf. F121-2). Réservé aux centres agréés, sa validité est acquise après 10 jours et pour une durée de 10 ans. Le vaccin

amaril est possible dès 9 mois, (de 6 à 9 mois si risque d'exposition élevé), déconseillé pendant la grossesse (sauf si le séjour en zone endémique ne peut être reporté) et contre-indiqué en cas d'immunodépression. Chez les patients VIH, il est réalisable si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³. Chez les personnes de > 60 ans, il faut mesurer le rapport bénéfice-risque en raison de la survenue possible, bien que très rare, de complications postvaccinales sévères en cas de primovaccination.

- Le vaccin méningococcique tétravalent (A,C,Y,W135) est un vaccin polysaccharidique obligatoire pour les pèlerinages du Hadj et Umrah à La Mecque. Pour être valide, la vaccination doit dater de plus de 10 jours et moins de 3 ans. Sont disponibles à cet effet un vaccin polysaccharidique, utilisable dès l'âge de 2 ans, ou un vaccin conjugué, utilisable dès l'âge de 11 ans (AMM).

Ces vaccins obligatoires doivent être authentifiés par un médecin d'un centre agréé de vaccinations internationales, sur un carnet de vaccinations internationales.

F121-2 : Zones d'endémie amarile (source : BEH 2011)



Vaccins recommandés selon les conditions de séjour

Séjour dans des conditions d'hygiène précaire

- Le vaccin de l'hépatite A est un vaccin inactivé, indiqué pour tout séjour dans des zones à bas niveau d'hygiène. Le vaccin est recommandé dès l'âge de 1 an, car les enfants, souvent porteurs asymptomatiques du virus de l'hépatite A, représentent une source de contamination lors de leur retour dans un pays de faible endémie.

Un dépistage sérologique préalable (IgG Hépatite A) peut être proposé aux personnes nées en France avant 1945 ou qui ont vécu dans un pays d'endémie ou qui signalent un antécédent d'ictère.

- Le vaccin typhoïdique est un vaccin polysaccharidique, réalisable dès l'âge de 2 ans. Ce vaccin très bien toléré n'est efficace que contre *Salmonella enterica* sérotype Typhi et sérotype Paratyphi C, pour une durée maximale de 3 ans. Il est surtout utile pour les voyageurs qui vont séjourner de façon prolongée dans des pays à bas niveau d'hygiène, notamment dans le sous-continent indien où l'endémie typhoïdique est importante, d'autant plus que des souches de *Salmonella* sérotype Typhi résistantes aux fluoroquinolones y sont présentes. L'alternative à la vaccination passe par le respect des règles d'hygiène alimentaire, par le diagnostic précoce (hémoculture) d'une fièvre typhoïde et son traitement par fluoroquinolone (5 à 7 jours dans les fièvres typhoïdes non compliquées) ou céphalosporines de 3^e génération.

- Le vaccin cholérique buvable, vaccin inactivé, est réservé aux personnels de santé allant intervenir auprès de malades en situation d'épidémie. Le vaccin cholérique n'a pas d'AMM européenne pour la prévention de la turista. Des vaccins antiturista sont à l'étude.

Si la translocation digestive constitue la cause la plus fréquente des bactériémies à BGN et des candidémies, il ne faut pas méconnaître les autres portes d'entrée, en particulier les cathéters puisque la sanction thérapeutique comporte alors, bien souvent, l'ablation du dispositif (Cf. Chap. 134). En l'absence de signes locaux, les arguments en faveur d'une infection sur cathéter sont :

- l'absence du micro-organisme isolé dans le sang sur un échantillon récent de selles ;
- la positivité des hémocultures uniquement sur le cathéter ou un délai différentiel de pousse (différence entre le temps de pousse de l'hémoculture périphérique et celui de l'hémoculture sur cathéter) supérieur ou égal à 2 heures ;
- la persistance d'hémocultures positives sous traitement anti-infectieux adapté.

3. Particularités selon la durée d'aplasie

■ Aplasies de courte durée lors des chimiothérapies ambulatoires

Cette situation est fréquente. Elle concerne en particulier les tumeurs solides et certains lymphomes. Les patients sont en meilleur état général et, encore en 2010, à moindre risque d'être colonisés à bactéries multi-résistantes. Par ailleurs, le risque infectieux est plus faible du fait d'une neutropénie plus courte et moins profonde. Il persiste cependant un risque vital en cas de retard thérapeutique ou de traitement inadapté.

■ Aplasies de longue durée lors des chimiothérapies lourdes

Cela concerne les inductions de leucémies aiguës et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. La neutropénie, profonde, peut dépasser 4 semaines. Le risque d'infection fongique invasive et de sélection de micro-organismes résistants (entérobactéries, *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* multirésistant) est plus important. Les infections à virus autres que *Herpes simplex* se rencontrent quasi exclusivement chez les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques.

4. Évolution et pronostic

Une infection chez le neutropénique peut, en l'absence de traitement adapté, se compliquer à chaque instant d'un sepsis sévère, voire d'un choc septique. Le pronostic est alors très réservé si la résolution de la neutropénie n'est pas imminente.

À la sortie d'aplasie, les symptômes peuvent paradoxalement s'aggraver, traduisant l'afflux des neutrophiles au site infecté (aggravation locale d'une cellulite, hypoxémie en cas de pneumonie...).

3 Traitement

La menace que constitue une infection pour un patient neutropénique impose un traitement anti-infectieux probabiliste le plus rapide possible : il s'agit d'une urgence thérapeutique.

1. Traitement de première intention

Il ne doit pas être retardé par la réalisation d'examen, ni par l'attente de leur résultat.

La posologie des antibiotiques est souvent élevée en raison de l'augmentation du volume de distribution de ces patients, et se rapproche de celle utilisée chez les patients de réanimation. Les dosages sont systématiques pour certains antibiotiques (glycopeptides, aminosides).

■ Devant une fièvre isolée

L'antibiothérapie vise d'abord les BGN (entérobactéries et *P. aeruginosa*). Le préalable consiste en une **évaluation du risque infectieux**, qui conditionnera la nécessité, ou non, d'une hospitalisation et les modalités de l'antibiothérapie. Les patients à haut risque sont ceux qui ont :

- une durée prévisible de neutropénie supérieure à 10 jours ;
- une ou plusieurs comorbidités ou défaillances d'organe (hypotension, confusion, insuffisance respiratoire ou rénale, mucite sévère, douleurs abdominales importantes...);
- un cancer non contrôlé par le traitement.

Les patients dont la durée prévisible de neutropénie est inférieure à 7-10 jours, sans comorbidité ou point d'appel clinique, avec une tumeur non progressive peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire.

Le score de la MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), relativement simple à calculer, permet une évaluation plus précise du risque, notamment aux urgences (T127-2). Un score total supérieur à 20 est associé à un faible risque de complications.

L'antibiothérapie recommandée chez ces patients (adultes) à faible risque est une bithérapie orale amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine.

T127-2 : Score de la MASCC

Caractéristique	Nombre de points
Âge < 60 ans	2
Pas de BPCO	3
Tumeur solide ou (en cas d'hémopathie) absence d'infection fongique	4
Retentissement de la neutropénie fébrile : - symptômes modestes ou absents	5
- symptômes modérés	3
Patient ambulatoire lors du début de la fièvre	3
Pas de déshydratation	3
Pas d'hypotension	5

Chez les patients à haut risque, les recommandations de 2010 sont d'utiliser en 1^{re} intention, sauf situation particulière, une **monothérapie par un β-lactamine à large spectre** : association pipéracilline-tazobactam ou céfépime (T127-3). La ceftazidime est désormais volontiers délaissée en raison de sa mauvaise activité anti-streptococcique. L'utilisation en 1^{re} intention d'un carbapénème n'est pas recommandée eu égard au risque de favoriser l'émergence de bactéries productrices de carbapénémase type KPC.

T127-3 : Antibiotiques utilisés en cas de neutropénie fébrile chez les patients à haut risque

β-lactamines à activité anti- <i>Pseudomonas</i> utilisables en monothérapie	
1 ^{re} intention : pipéracilline + tazobactam ou céfépime	12-16 g/1,5-2 g/j 4-6 g/j
2 ^e intention : imipénem	35 à 50 mg/kg/j ou 2-4 g/j
Molécules éventuellement utilisées en association aux β-lactamines	
Amikacine	15-30 mg/kg/j
Gentamicine	3-8 mg/kg/j
Ciprofloxacine	800-1 200 mg/j
Vancomycine	30-40 mg/kg/j

Cependant, l'augmentation très préoccupante des entérobactéries productrices de BLSE en Europe du Sud et dans le monde relance l'intérêt d'une association β-lactamine + aminoside.

D'autre part, une **association comportant un aminoside** peut être proposée (avis d'expert, niveau de recommandation modéré ou optionnel) dans les circonstances suivantes : sepsis sévère, choc septique, suspicion de BGN résistant sur la base d'une colonisation antérieure du patient, ou de l'écologie locale. L'amikacine est volontiers préférée en raison de son activité anti-*Pseudomonas*. L'administration de l'aminoside en une perfusion unique quotidienne est recommandée. En cas de contre-indication aux aminosides, la ciprofloxacine peut être proposée dans ces situations.

Pour les aplasies dont la durée prévisible est courte, l'antibiothérapie peut éventuellement être simplifiée : ceftriaxone 35 mg/kg/j ou céfotaxime 100 mg/kg/j, mais toujours associée (dans l'attente du résultat des hémocultures) à l'amikacine ou la ciprofloxacine afin de prendre en compte le risque, faible mais réel, d'infection à *P. aeruginosa*.

Il n'est pas recommandé d'associer, que ce soit d'emblée ou en cas de persistance de la fièvre, un **glycopeptide**, hormis les circonstances suivantes : sepsis sévère, choc septique, pneumonie documentée à la radiographie, infection de la peau ou des tissus mous, suspicion d'infection sur cathéter, colonisation connue à cocci à Gram positif résistant, argument épidémiologique local (forte incidence de staphylocoque doré méti-R,