

JNI 24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
ALPEXPO
du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



FORME ATYPIQUE D'UNE MALADIE D'AUTREFOIS

JNI Grenoble 2023

Marie Robin & Dr L.Balu



24^{es} JNI, GRENOBLE

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

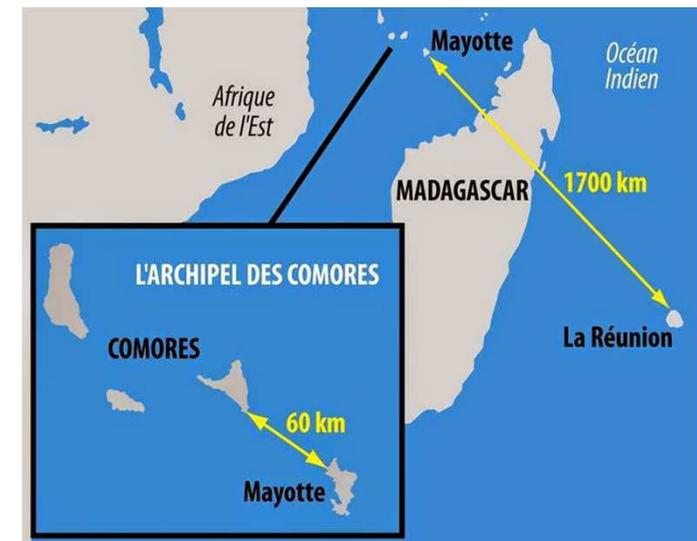
- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : aucun
- Intérêts indirects : aucun

15/02/22: DEMANDE D'ÉVACUATION SANITAIRE DU CENTRE HOSPITALIER DE MAYOTTE

- Nourrisson ♀ de 6 mois
- Ulcérations nécrotiques
- Insuffisance rénale sévère - hémofiltration.

Antécédents

- Naissance à Mayotte. Origine Comorienne
- Retour aux Comores à 4 mois de vie
- Revenue à Mayotte par Kwassa depuis 48h
- Vaccinations: VHB et BCG
- 5 aînés en bonne santé.



ANAMNÈSE ET CLINIQUE

- Apparition de pustules 2 mois auparavant, évolution défavorable en lésions ulcéreuses
- Anurie depuis 48h
- Départ des Comores pour se faire soigner à Mayotte

Aux urgences du CHM

- Etat général conservé, algique
- Eupnéique, pas de trouble hémodynamique
- Absence de globe urinaire
- Lésions érosives algiques avec fibrine et pus, contours érythémateux et cartonnés
 - Thorax 6x8 cm - sternum apparent
 - Occiput 4x3cm - crâne apparent
- Multiples abcès du cou

17/02/22 SERVICE DE RÉANIMATION PÉDIATRIQUE DE SAINT DENIS (RÉUNION)



QUELLES HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES ? PLUSIEURS RÉPONSES POSSIBLES

1. Ulcères à SAMS
2. Ecthyma gangrenosum
3. Leishmaniose
4. Diphtérie cutanée
5. Scrofulodermie (tuberculose cutanée)

QUELLES HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES ?

1. **Ulcères à SAMS**
2. Ecthyma gangrenosum
3. Leishmaniose
4. **Diphthérie cutanée**
5. Scrofulodermie (tuberculose cutanée)

PRISE EN CHARGE INITIALE

Bilan biologique:

- NFS:
 - **Hyperleucocytose 45 G/L**
 - **Anémie microcytaire régénérative Hb 5.5 g/dL**
 - **Thrombopénie 108 G/L.**
- CRP 160 mg/L.
- Ionogramme:
 - **Hyponatrémie 130 mmol/L**
 - **Hyperkaliémie 5.1 mmol/L.**
 - **Bicarbonates 14 mmol/L.**
 - **Urée 13.5 mmol /L**
 - **Créatinine 207 µmol/L.**

Hospitalisation en réanimation

- Néphro: => **Hémofiltration**
Glomérulonéphrite post infectieuse ?
- Infectieux: => **AUGMENTIN + CLINDAMYCINE.**
Ulcères SAMS ? Déficit immunitaire ?
- Hémato: => **Transfusion CGR.**
Hémopathie ?
- Analgsie: PCA de morphine + Paracétamol

18-19/02/2022 SUITE DE LA PRISE EN CHARGE ET ÉVOLUTION

- Poursuite hémofiltration, antibiothérapie, analgésie
- VAC et prélèvements bactériens
- Myélogramme



Dégradation hémodynamique

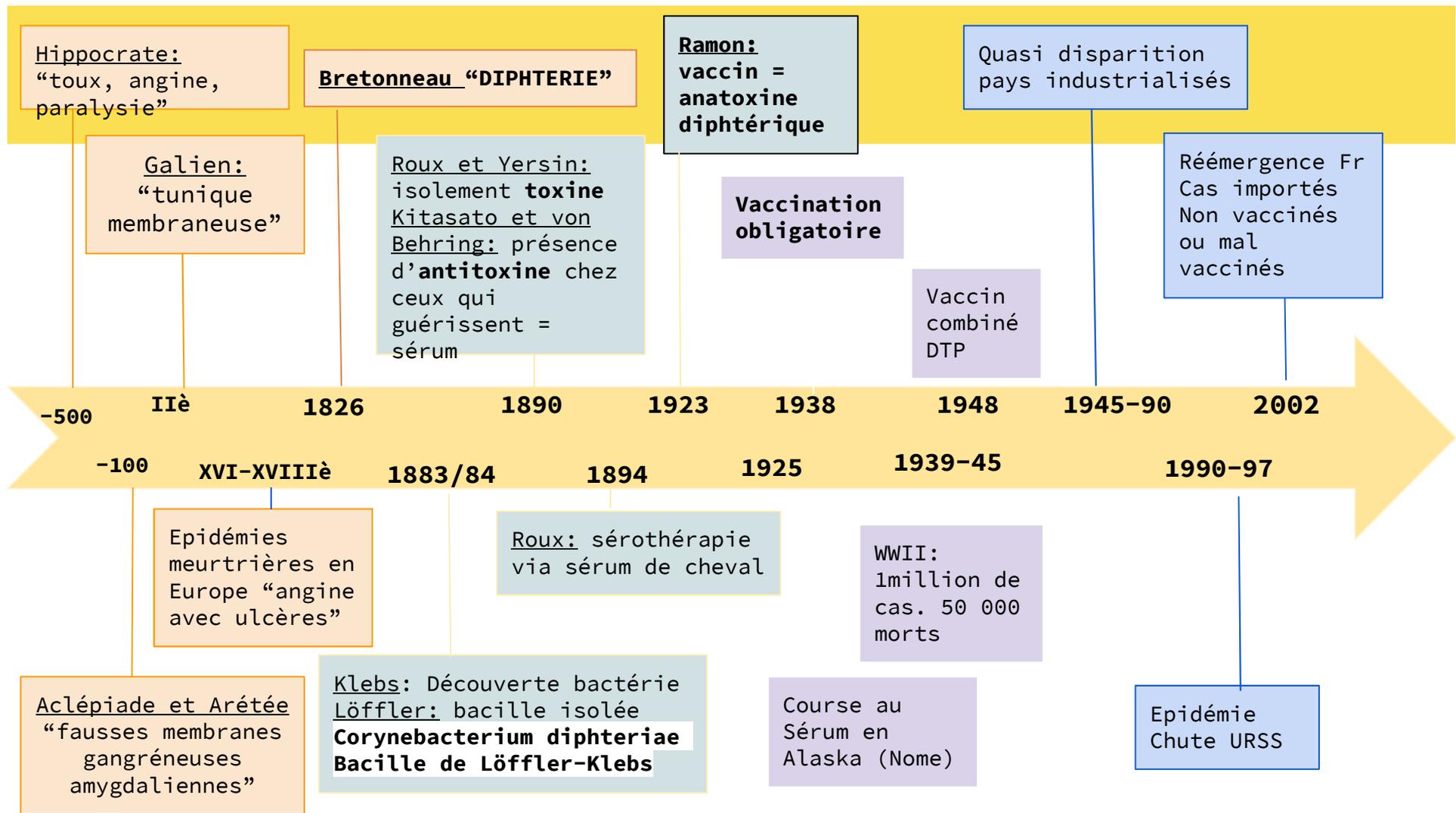
- Bradycardie (FC 70 batt/min), 15 min, bien tolérée et spontanément résolutive, échappement ventriculaire vu sur le SCOPE
- Hypotension dans la nuit du 18 au 19/02
- Introduction Adrénaline : augmentation croissante adaptée aux tensions
- ETT : dysfonction biventriculaire, altération FEVG
- Hypotension brutale et ACR au décours d'une transfusion de plaquettes
- Décès après 40 min de RCP

21/02/22: RÉSULTATS ET DIAGNOSTIC

Appel du laboratoire concernant les prélèvements des plaies:

- *SAMS (PLV)*
- *Streptocoque Pyogenes (A)*
- *Corynebacterium Diphtheriae tox +*

=> Diphtérie cutanée



LES 2 FORMES DE LA DIPHTÉRIE

La forme classique ORL “tueuse d’enfants”

- Contagieuse +++ Risque épidémique
- Incubation: 2 à 7 jours
- Fièvre, toux, angine pseudomembraneuse



La forme cutanée

- Ulcération évolutive douloureuse
- Croûte/ fausses membranes
- Plaie préexistante
- Flore polymicrobienne.

AGENT PATHOGÈNE DE LA DIPHTÉRIE

Germe : *Corynebacterium* du complexe diphtheriae.

Espèces	<i>C. diphtheriae</i>	<i>C. ulcerans</i>	<i>C. pseudotuberculosis</i>
Réservoir	Humains ++ Rares : chevaux, chats	Animaux domestiques	Caprins
Forme clinique	ORL Cutanée	ORL Cutanée	Lympho-adénite

LES COMPLICATIONS TOXINIQUES DE LA DIPHTÉRIE

- Respiratoires : Croup
- Neurologiques : Polynévrite: paralysies périphériques
- Cardiaques : Myocardite (Troubles du rythme.Hypotension)
- Rénales : Insuffisance rénale aiguë
- Hématologiques : Sd hémorragique
- Digestives : diarrhées

CONCERNANT LA DIPHTÉRIE CUTANÉE PLUSIEURS RÉPONSES POSSIBLES

1. Elle survient chez des sujets immunodéprimés
2. Elle fait suite à une plaie polymicrobienne retrouvant souvent l'association *S.Aureus* + *S.pyogenes*
3. La guérison spontanée est possible
4. Les manifestations toxiques sont plus fréquentes que dans la forme ORL
5. Les manifestations toxiques sont moins graves que dans la forme ORL

CONCERNANT LA DIPHTÉRIE CUTANÉE

1. Elle survient chez des sujets immunodéprimés
2. Elle fait suite à une plaie polymicrobienne retrouvant souvent l'association *S.Aureus + S.pyogenes*
3. La guérison spontanée est possible
4. Les manifestations toxiques sont plus fréquentes que dans la forme ORL
5. Les manifestations toxiques sont moins graves que dans la forme ORL

QUELLE EST LA CAT DEVANT UNE SUSPICION DE DIPHTÉRIE ? PLUSIEURS RÉPONSES POSSIBLES

1. Débuter une antibiothérapie par AMOXICILLINE
2. Administrer le sérum antitoxinique
3. Faire les prélèvements et prévenir le bactériologiste (rechercher *Corynebacterium* et le gène de la toxine)
4. Signaler le cas sans délai à l'ARS
5. Dépister l'entourage

QUELLE EST LA CAT DEVANT UNE SUSPICION DE DIPHTÉRIE ?

1. Débuter une antibiothérapie par **AMOXICILLINE**
2. Administrer le sérum antitoxinique
3. Faire les prélèvements et prévenir le bactériologiste (rechercher *Corynebacterium* et le gène de la toxine)
4. Signaler le cas sans délai à l'ARS
5. Dépister l'entourage

LA TOXINE DIPHTÉRIQUE PLUSIEURS RÉPONSES POSSIBLES

1. Ses principaux sites de prédilection sont les cellules rénales et les cardiomyocytes
2. Seules les bactéries porteuses du gène *tox* doivent faire l'objet d'une sérothérapie et d'une déclaration obligatoire
3. La myocardite est la complication la plus précoce, la plus fréquente et la plus mortelle
4. La sérothérapie est toujours efficace
5. Les cas contacts d'un patient *tox +* sont dépistés et bénéficient systématiquement d'une ATBprophylaxie.

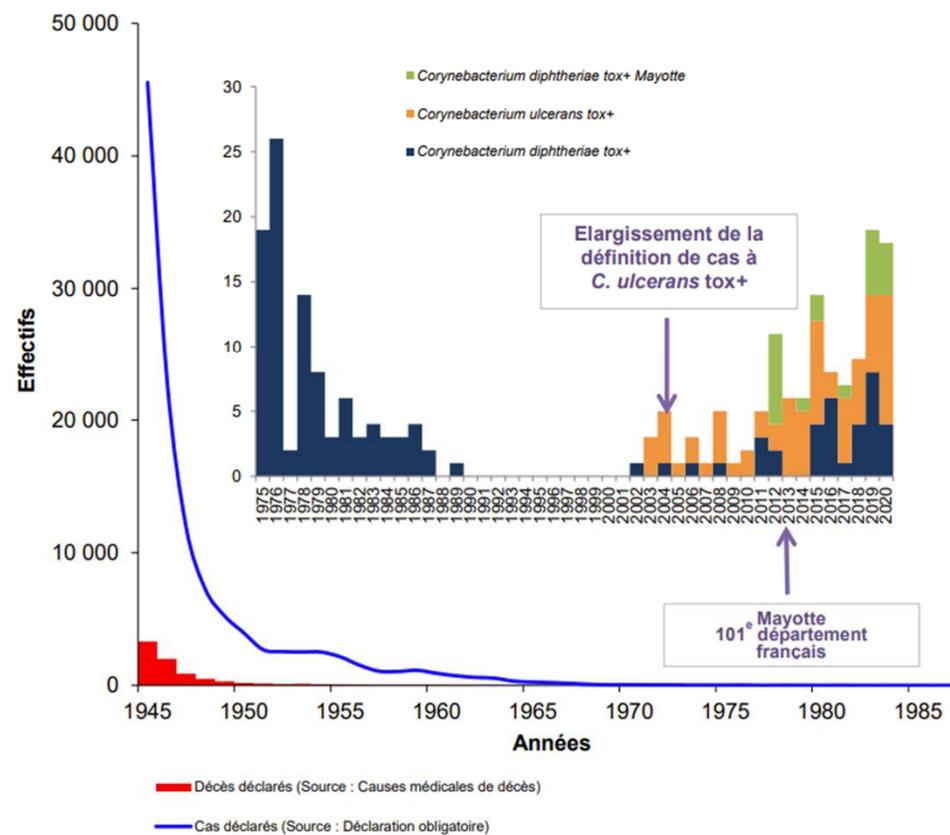
LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

1. Ses principaux sites de prédilection sont les cellules rénales et les cardiomyocytes
2. **Seules les bactéries porteuses du gène tox doivent faire l'objet d'une sérothérapie et d'une déclaration obligatoire**
3. **La myocardite est la complication la plus précoce, la plus fréquente et la plus mortelle**
4. La sérothérapie est toujours efficace
5. **Les cas contacts d'un patient *tox +* sont dépistés et bénéficient systématiquement d'une ATBprophylaxie.**

A RETENIR

- **Évoquer** une diphtérie cutanée devant des ulcères atypiques chez un patient originaire ou de retour d'une zone endémique
- La déclaration des diphtéries *tox +* est **obligatoire**
- L'antitoxine est une **urgence**
 - signes de complications toxiques
 - réception du résultat *tox +*
- Dépister et traiter l'**entourage**
- **VACCINS**

Figure 1 – Nombre de cas et de décès déclarés en France d'infections à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans tox+* jusqu'en 2020 (Données Santé publique France = SPF).



Données CNR (cf Rapport 2021)

FORME (A)TYPIQUE D'UNE MALADIE ~~D'AUTREFOIS~~ RÉÉMERGENTE

JNI Grenoble - 2023

Marie Robin & Dr L.Balu

JNI 24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
ALPEXPO
du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



• **ATELIER CAS CLINIQUES MÉDECINE TROPICALE** •

Dr Danièle MAUBON MCU-PH
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
CHU Grenoble Alpes
Université Grenoble-Alpes



24^{es} JNI, GRENOBLE

UGA
Université
Grenoble Alpes



23

Contexte

Mr B. Louis, 64 ans

Antécédents médicaux chirurgicaux

Adénocarcinome prostatique en rémission

Cholécystectomie, hernie inguinale

Maladie de Ménière

Mode de vie

Pré-retraite, ancien chef d'entreprise, tabac 0, alcool 0

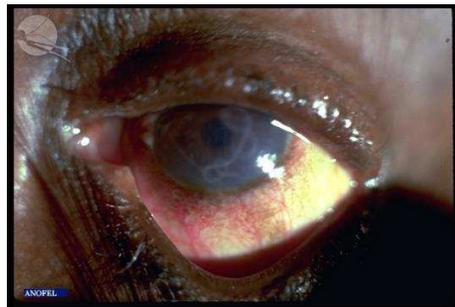
Motif de consultation

- **Urgences ophtalmologiques**
 - Ablation d'un ver en conjonctival temporal œil gauche – suture
 - Ver mobile de plusieurs centimètres adressé au laboratoire pour identification
 - Avis infectiologie pour bilan d'extension



Loaose immédiatement évoquée

FILARIOSE CUTANÉO-DERMIQUE



- Phénomène fréquent
- Migration possible des filaires adultes en sous-conjonctival
- Entre la sclère et le conjonctive et repart dans l'orbite à l'arrière du globe
- Plusieurs minutes → jusqu'à 7 jours
- Utilisé dans les études épidémiologiques pour répertorier les cas de loaoses: RAPLOA (Rapid Assessment Procedure for Loiasis)

Quizz 1 (plusieurs réponses possibles)

Afin d'étayer ce diagnostic de loase, à l'interrogatoire vous recherchez plus précisément

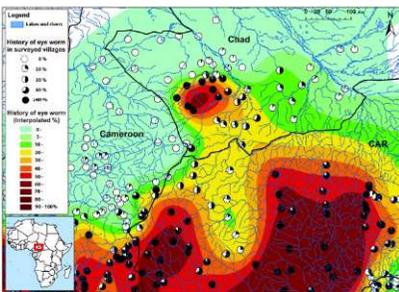
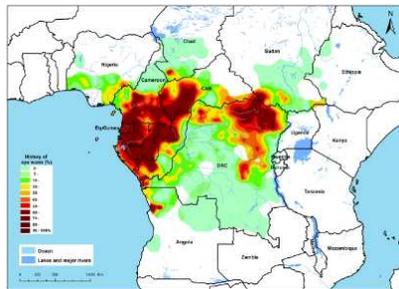
1. Voyage en Afrique du sud
2. Description par le patient d'oedèmes fugaces
3. Voyage en Amérique du sud
4. Contact avec des chiens
5. Voyage en Afrique sub-saharienne

Quizz 1

Afin d'étayer ce diagnostic de loase, à l'interrogatoire vous recherchez plus précisément

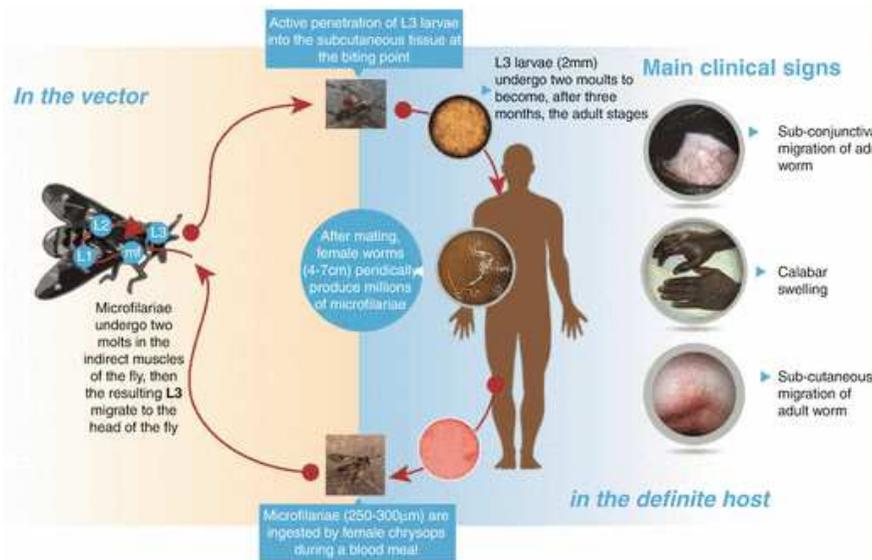
1. Voyage en Afrique du sud
2. Description par le patient d'oedèmes fugaces
3. Voyage en Amérique du sud
4. Contact avec des chiens
5. Voyage en Afrique sub-saharienne

La loase : une filariose au territoire limité



Zouré H., PLoS Negl Trop Dis. 2011

Vecteur
Chrysops silacea et *C. dimidiata*
exclusivement forêt tropicales d'Afrique Centrale et de l'Ouest.



Kamgno, J., et coll (2016). Loiasis. Neglected Tropical Diseases - Springer

Œdème de Calabar
 Sensation de tension
 Récidive localisations variées



Site eAnofel

Régions endémiques : problématique pour traitement de masse Ivermectine/onchocercose et filariose lymphatique →

effets secondaires liées à la lyse des microfilaries: réaction de type Mazzotti, encéphalopathie.

Interrogatoire - clinique

- Le patient détaille ses différents voyages



- Il ne décrit aucun autre symptôme, notamment cutané, et l'examen clinique est strictement normal

Quizz 2 – vote consultatif – 4 choix

Ces informations vous incitent-elles à écarter le diagnostic de loase?

1. Oui, car l'incubation est trop longue
2. Non, car la survie des macrofilaires de *Loa loa* chez l'homme peut atteindre 40 ans
3. Oui, car d'autres parasitoses sont possibles
4. Non, car l'interrogatoire n'est pas toujours fiable
5. Non, car jusqu'à preuve du contraire un ver en migration dans l'œil est une loase

Quizz 2: réponses possibles

Ces informations vous incitent-elles à écarter le diagnostic de loase?

1. Oui, car l'incubation est trop longue
2. Non, car la survie des macrofilaires de *Loa loa* chez l'homme peut atteindre 40 ans
3. Oui, car d'autres parasitoses sont possibles
4. Non, car l'interrogatoire n'est pas toujours fiable
5. Non, car jusqu'à preuve du contraire un ver en migration dans l'œil est une loase

Un ver rond dans l'œil...Loa-loa bien sûr! Oui mais pas que...



Major review

Ocular parasitoses: A comprehensive review



Tapas Ranjan Padhi, MS, DNB^a, Sujata Das, MS, FRCS^b,

Table 1 – Classification of the parasites of ophthalmic importance and diseases

Protozoa	Helminths			Arthropods
	Nematodes	Cestodes	Trematodes	
Acanthamoebiasis	Brugian & Bancroftian filariasis	Cysticercosis	Fascioliasis	Phthiriasis
Microsporidiosis	Onchocerciasis	Echinococcosis	Schistosomiasis	Ophthalmomyiasis
Leishmaniasis	Loiasis	Sparganosis	Alarasis	Demodicosis
Trypanosomiasis	Dirofilariasis	Coenuriasis	Philophthalmosis	
Giardiasis	Toxocarasis			
Malaria	Baylisascariasis, Angiostrongyliasis			
Toxoplasmosis	Thelaziasis			
	Trichinosis			
	Gnathostomiasis			
	Dracunculiasis			



Parasitoses oculaires en dehors de la toxoplasmose et de la toxocarose

Ocular parasitosis apart from toxoplasmosis and toxocarosis

I. Ksiaz, H. Ben Amor, S. Zina, A. Ben Salah, M.A. Gargouri, E. Saihi, S. Khochtali, M. Khairallah

Métazoaires (multicellulaires)
 Helminthes
 Némathelminthes (Nématodes, vers ronds)

- Onchocercose
- Loaose
- Dirofilariose
- Baylisascariose
- Toxocarose
- Filarioses
- Angiostrongyloïdose
- Trichinose
- Thélaziose
- Gnathostomose
- Dracunculose
- Ascardiose



Thélaziose



Gnathostomose



24^{es} JNI, GRENOBLE

Ref: Survey of Ophthalmology, 2017; EMC ophtalmologie, 2020

Quizz 3 – plusieurs réponses possibles

Le patient présente une éosinophile sanguine à 0,8 G/L et une CRP < 3 mg/L. Quels examens vous semblent pertinents pour compléter ce bilan?

1. TDM cérébrale
2. Recherche de microfilaire diurne
3. Recherche de microfilaire nocturne
4. Examen parasitologique des selles
5. Sérologie filariose

Quizz 3 – réponses possibles

Le patient présente une éosinophile sanguine à 0,8 G/L et une CRP < 3 mg/L.
Quels examens vous semblent pertinents pour compléter ce bilan?

1. TDM cérébrale
2. Recherche de microfilaire diurne
3. Recherche de microfilaire nocturne
4. Examen parasitologique des selles
5. Sérologie filariose

Bilan parasitologique

- Recherche de microfilaire: positive: 3 microfilaires/ml
– espèce non déterminée/ non déterminable
- Sérologie pan-filaire: positive en IF et en ELISA
(Bordier affinity ®)
- EPS: négatif

Quizz 4 : vote consultatif – 4 choix possibles

A ce stade :

1. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par ivermectine (Stromectol®)
2. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par diéthylcarbamazine (Notezine ®)
3. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par doxycycline
4. Vous préconisez l'abstention thérapeutique car le ver a été enlevé
5. Vous sollicitez vos collègues de parasitologie

Quizz 4 – réponses possibles

A ce stade

1. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par ivermectine (Stromectol®)
2. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par diéthylcarbamazine (Notezine ®)
3. Vous avez assez d'arguments pour commencer un traitement par doxycycline
4. Vous préconisez l'abstention thérapeutique car le ver a été enlevé
5. Vous sollicitez vos collègues de parasitologie

Argumentation:

A: possible devant la présence de microfilaries (ivermectine pas macrofilaricide) mais on ne sait pas ce que l'on traite

B: possible car macro et microfilaricide → utilisation délicate, à dose très progressive pour limiter les réactions de type Mazzotti, et on ne sait pas ce qu'on traite

C: symbiose filaire/Wolbachia: Wolbachia pas symbiotique de *Loa Loa* donc pas vraiment d'argument

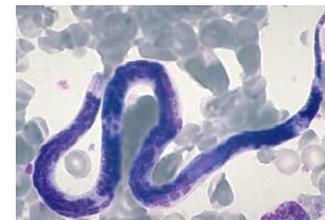
D: possible car le patient va bien / surveillance– si adulte enlevé, peut être rupture du cycle – mais plusieurs adultes?

E: Pour échanger sur l'absence d'identification formelle à ce stade

De l'intime conviction au doute raisonnable

- Plusieurs éléments peu classiques pour un diagnostic de loase sont mis en lumière
 - **L'incubation** : le patient maintient sa version dernier séjour en zone d'endémie : **40 ans**
D'après la littérature, durée de vie adultes de *Loa loa* ~ 15 ans
 - **La taille du ver** → 8 /10 cm
Le ver adulte de *Loa loa* mesure de 2 à 7 cm
 - **L'aspect des microfilaires**
Pas typiques de *Loa loa*
- investigations pour identification formelle

Loase



Notre cas



Microfilaire - Coloration Giemsa (x100)

<<<

≠

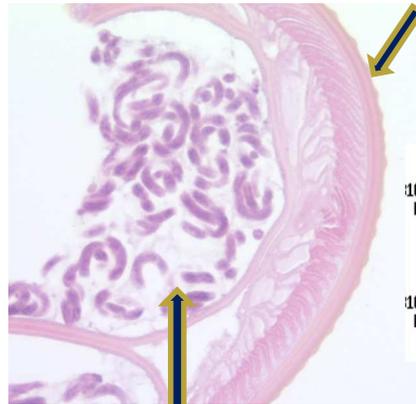
Preuve indiscutable de culpabilité

Analyse histologique

Loa loa: cuticule épaisse et irrégulière



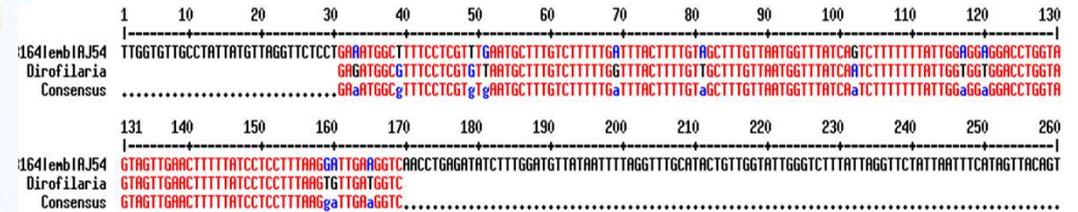
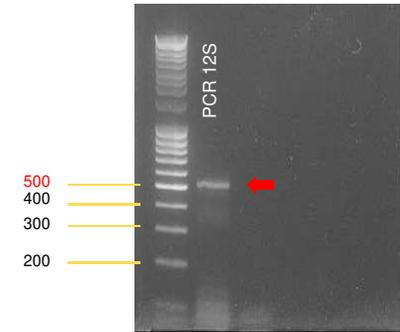
Notre ver : cuticule avec crêtes ou crénelures régulières et stries longitudinales



Utérus gravide présence de microfilaries

Analyse moléculaire

- PCR 12S Pan nématodes
- Séquençage



Le diagnostic de dirofilariose à *Dirofilaria repens* est posé

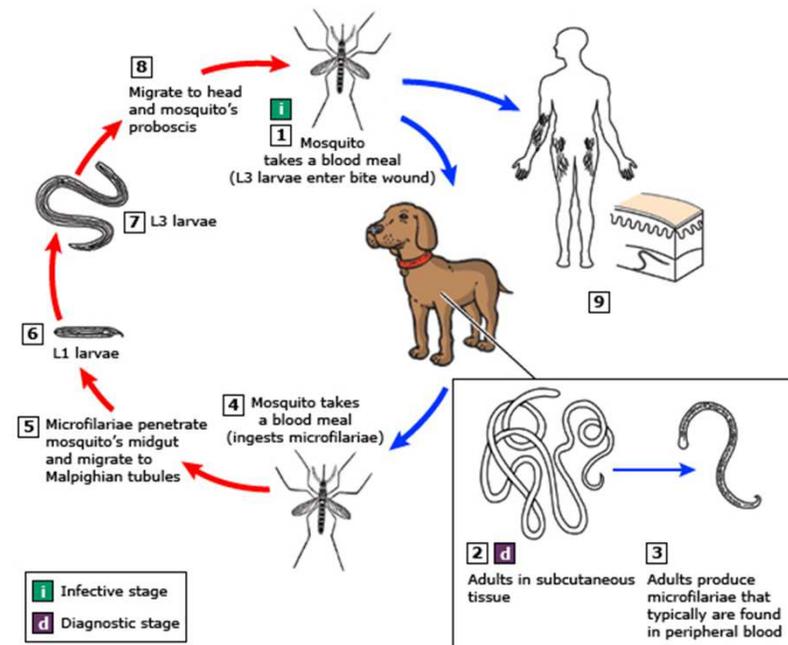
Epilogue

- **Le patient est traité par diéthylcarbamazine à doses progressives**
 - début 1/16^e de cp → 400 mg/j pendant 21 jours
 - sous couvert d'une corticothérapie orale
- **Evolution favorable – pas de récurrence**
- **Origine de la contamination**
 - Voyage en Russie? Mais incubation trop courte → femelles adultes commencent à produire les premières larves (microfilaires L1) après 6 à 9 mois post-infection
 - **France: zone à risque +++**
 - Chien de la famille: dépistage prévu – résultat ?

Dirofilariose – une zoonose en expansion

- **Filariose à répartition mondiale**
 - *Dirofilaria repens*: Europe +++ , Russie, Asie
→ dirofilariose sous-cutanée
 - *Dirofilaria immitis* : Amérique, Australie +++
→ dirofilariose pulmonaire
- **Cycle *D. repens***
 - Moustique infecté (*Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Mansonia*) → Canidé +/- sauvage, chats → migration et maturation larvaire → tissus sous-cutanés – adultes durée de vie 5 – 10 ans
→ microfilaire circulation sanguine
- **Etre humain → hôte accidentel : impasse parasitaire...pas de microfaires +++**

Dirofilaria repens life cycle



Dirofilariose – une zoonose en expansion

Capelli et al. *Parasites & Vectors* (2018) 11:663
<https://doi.org/10.1186/s13071-018-3205-x>

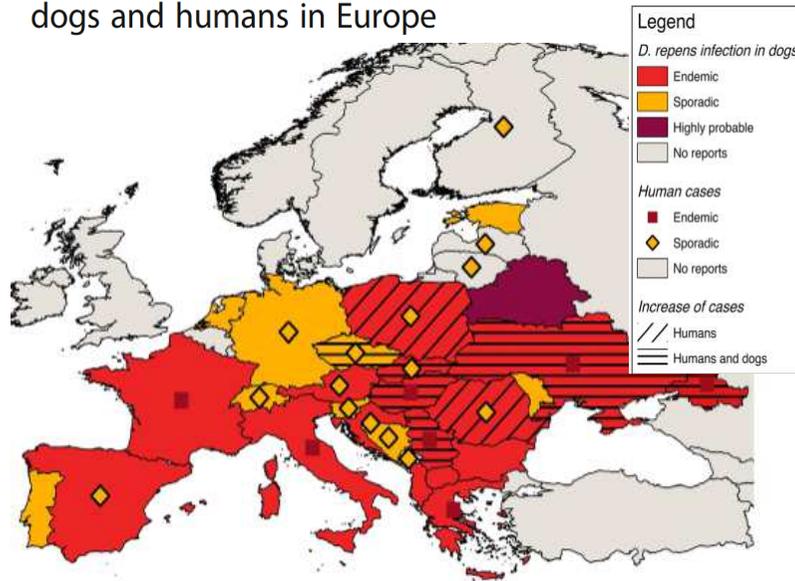
Parasites & Vectors

REVIEW

Open Access



Recent advances on *Dirofilaria repens* in dogs and humans in Europe



24^{es} JNI, GRENOBLE



Hypothèse climatique

des températures $>27^{\circ}$ C pendant plusieurs jours favorisent le développement des larves dans les moustiques

Expansion des vecteurs (moustiques) +++

Augmentation des déplacements des réservoirs (chiens/vacances)

Dirofilariose – une zoonose en expansion

Clinique

- **Atteinte sous-cutanée**
 - Nodule fibreux sous-cutané → Filaires adultes
 - Localisation péri-oculaire, génitale ou costale +/- ectopique
 - Syndrome de *larva migrans* cutané
- **Dirofilariose oculaire**
 - Nodule conjonctival / palpébral / retro-orbitaire
 - **Migration sous-conjonctivale**
- **Survie des adultes plusieurs années**

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
journal homepage: www.elsevier.com/locate/survophthal

ELSEVIER

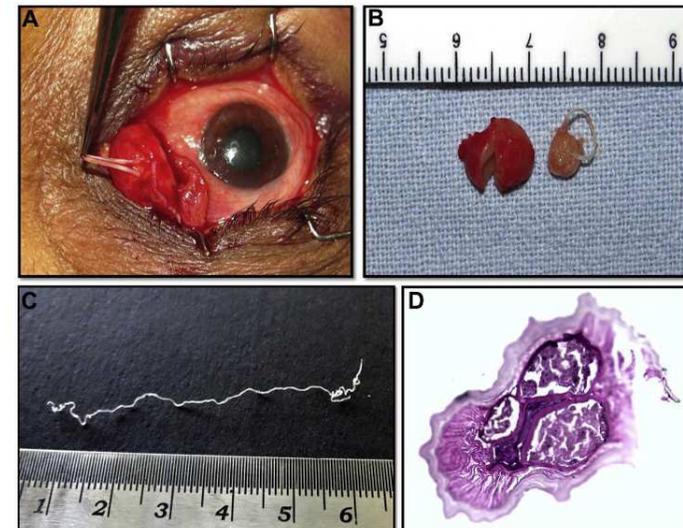
Survey of Ophthalmology

Major review

Ocular parasitoses: A comprehensive review

Tapas Ranjan Padhi, MS, DNB^a, Sujata Das, MS, FRCS^b

CrossMark



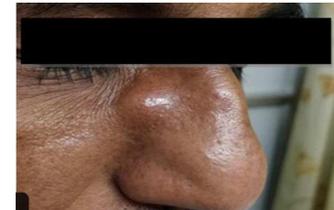
Dirofilariose – une zoonose en expansion

Diagnostic

- **Histopathologie du nodule +++**
 - filaire de 10 à 30 cm avec une cuticule caractéristique crénelée et striée.
- **Pas de maturité sexuelle des adultes (hôte accidentel)**
 - microfilarémie exceptionnellement retrouvée.
- **Sérologie**
 - croise avec sérologie filariose (antigène d'onchocerce de rongeur)
- **Biologie moléculaire**
 - pas en routine, amorces spécifiques décrites, ou sinon amorces pan-nématodes + séquençage.
- **Eosinophilie inconstante**
- **Radiologie:**
 - échographie: hyperéchogénicité forme serpentine mobile
 - TDM/IRM : abcès non spécifique

Traitement

- **Extraction chirurgicale/ablation du nodule**
 - localisation péri-oculaire +++ risque de complications locorégionales
- **Si microfilarémie, éosinophilie, signes cliniques autres que nodule isolé**
 - Ivermectine ou doxycycline (cible *Wolbachia* bactérie symbiotique de certaines filaires dont *Dirofilaria*)
- **Abstention: en l'absence de traitement les lésions se calcifient**



Merci pour votre attention

REMERCIEMENTS

aux différents protagonistes impliqués dans cette aventure

Dr **Cécile Garnaud** – Service de Parasitologie Mycologie - CHUGA

Dr **Diane Bernheim** – Service d'ophtalmologie - CHUGA

Dr **Sylvie Lantejoulé** – Service d'anatomo-pathologie -CHUGA

Aux **infectiologues** du CHUGA

Au Pr **Jean-François Faucher** – CHU Limoges pour sa relecture attentive



24^{es} JNI, GRENOBLE

JNI 24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
ALPEXPO
du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



Un vomissement sanglant au retour du Kenya

Tristan M. Lepage, Jordan Lejeune, Vincent Foulongne,
Virginie Sauvage, Vincent Le Moing



24^{es} JNI, GRENOBLE

Anamnèse

- **Homme de 55 ans**
- **ATCD :**
 - 2020 : Plastie de la valve mitrale et tricuspide sur maladie de Barlow
 - Hernie inguinale opérée
- **Pas d'allergies, pas de traitements**
- **Vit avec sa compagne à Entre-Vignes (34)**
- **Voyage professionnel à Nairobi pendant une semaine**
 - Visite de locaux techniques et d'entrepôts désaffectés
 - Pas de baignade, pas de contacts avec animaux/tiques, pas de rapports non protégés
 - Pas de prophylaxie anti-palustre, ni de vaccination contre la fièvre jaune.



8 jours après son retour...

- **Consulte aux urgences :**
 - Fièvre depuis 48h (J6), asthénie, myalgies
 - Hématémèse
- **Examen clinique normal, subfébrile à 37.8 C**
- **Paraclinique :**
 - Thrombopénie 49 G/L, Lymphocytes 0.8 G/L, PNN 5 G/L
 - Créatinine 277 μ M, urée 16,3mM, CPK 36 UI/L
 - ASAT 8N, ALAT 4N, GGT 2N, Bilirubine normale
 - CRP 65 mg/L
 - Radiographie de thorax normale

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

1. Accès palustre
2. Fièvre hémorragique virale
3. Leptospirose
4. Fièvre typhoïde
5. Endocardite infectieuse

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

1. **Accès palustre**
2. **Fièvre hémorragique virale**
3. **Leptospirose**
4. **Fièvre typhoïde**
5. **Endocardite infectieuse**

Rickettsiose, Brucellose, Hépatite aigüe A ou E, EBV, CMV, VIH, Toxoplasmose

Fièvres Hémorragiques Virales Africaines

- Caractéristiques cliniques (syndrome grippal avec hémorragie) et biologiques (thrombopénie, pas de polynucléose, syndrome hépatorénal, élévation modérée de la CRP)



Entité
hétérogène

- **FHV arboviroses**
 - *Flavivirus* : Fièvre jaune, Dengue
 - *Bunyavirales* : Fièvre hémorragique Crimée-Congo, Vallée du Rift
- **FHV à réservoir animal**
 - *Bunyavirales* : *Hantaviridae*
 - *Arenaviridae* : Fièvre de Lassa
- **FHV à réservoir « inconnu »**
 - *Filoviridae* : Ebola et Marburg

Parmi les FHV suivantes, lesquelles suspectez-vous en priorité ?

- 1. Fièvre hémorragique Crimée-Congo**
- 2. Fièvre de la vallée du Rift**
- 3. Fièvre de Lassa**
- 4. Hantavirus**
- 5. Marburg**

Parmi les FHV suivantes, lesquelles suspectez vous en priorité ?

1. Fièvre hémorragique Crimée-Congo
2. Fièvre de la vallée du Rift
3. Fièvre de Lassa
4. Hantavirus
5. Marburg

Fièvre jaune, Dengue

Figure 6. Distribution géographique des principaux Hantavirus à l'origine de maladies humaines



HCPS = syndrome cardiopulmonaire à Hantavirus ; HFRS = fièvre hémorragique avec syndrome rénal ; NE = néphropathie épidémique
Figure extraite de : Tobias Manigold, Pablo Vial. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med Wkly. 2014 Mar 20;144:w13937.doi: 10.4414/smw.2014.13937.

for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2018. All rights reserved.

Parmi les FHV, lesquelles nécessitent le port de protection REB ?

1. Fièvre hémorragique Crimée-Congo
2. Fièvre de la vallée du Rift
3. Fièvre de Lassa
4. Hantavirus
5. Marburg



Parmi les FHV, lesquelles nécessitent le port de protection REB ?

1. **Fièvre hémorragique Crimée-Congo**
2. **Fièvre de la vallée du Rift** pas de transmission interhumaine
3. **Fièvre de Lassa**
4. **Hantavirus** très rares cas de transmission interhumaine au Chili
5. **Marburg**



Microbiologie

- **Parasitologie :**
 - LAMP et test antigénique *Plasmodium sp* négatifs
 - Sérologie *Toxoplasma gondii* en faveur d'une immunité ancienne
- **Virologie :**
 - **Dengue**, Chikungunya, Zika, West-Nile, **Fièvre jaune**, **Fièvre de la vallée du rift** : PCR et sérologies négatives
 - Sérologies VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, CMV négatives, EBV en faveur d'une immunité ancienne
- **Bactériologie :**
 - PCR sanguine et IgM **Leptospirose** négatives
 - Sérologies Rickettsiose, *Coxiella burnetii* et *Bartonella sp* négatives, Hémocultures et ECBU stériles

■ **Sérologie Hantavirus – IFI (EUROIMMUN) #**

(virus Hantaan, Sin Nombre, Puumala, Dobrava, Seoul, Saaremaa)

IgG	Positif
IgM	Positif

A propos du diagnostic des infections à Hantavirus...

1. La présence d'IgM sans IgG affirme une infection actuelle ou récente
2. La présence à la fois d'IgM et d'IgG affirme une infection actuelle ou récente
3. La plupart des kits sérologiques utilisent les antigènes du virus *Puumala*
4. La plupart des kits sérologiques utilisent les antigènes du virus *Tula*
5. La PCR sanguine est disponible en routine dans plusieurs laboratoires en France

A propos du diagnostic des infections à Hantavirus...

1. La présence d'IgM sans IgG affirme une infection actuelle ou récente
2. La présence à la fois d'IgM et d'IgG affirme une infection actuelle ou récente
3. La plupart des kits sérologiques utilisent les antigènes du virus *Puumala*
4. La plupart des kits sérologiques utilisent les antigènes du virus *Tula*
5. La PCR sanguine est disponible en routine dans plusieurs laboratoires en France

	IgM +	IgG +
J3	75 %	66 %
J7	100 %	100 %

Diagnostic biologique

Tableau 1 : Laboratoires effectuant en première intention un diagnostic sérologique des hantavirus en France métropolitaine et participant à la surveillance.

Laboratoires	Trousses de diagnostic sérologique Hantavirus
Besançon CHRU (25)	Reagentia POC Puumala IgM
Cerba (95)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA IgG et IgM
Charleville-Mézières CH (08)	Reagentia Reascan Puumala IgM et Focus Hantavirus ELISA IgG et IgM
Compiègne-Noyon CH (60)	Reagentia POC Puumala IgM
Dijon CHU (21)	Reagentia POC Puumala et Reascan Dobrava-Hantaan IgM
Dole CH (39)	Reagentia POC Puumala IgM
→ Eurofins Biomnis (69)	Euroimmun Mosaic 1 IF IgM et IgG
Laon CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Lille CHRU (59)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA IgG et IgM
Nancy CHRU (54)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Reims CHU (51)	Reagentia POC Puumala IgM
Saint-Claude CH (39)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Saint-Quentin CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Strasbourg CHRU (67)	Reagentia POC Puumala IgM

Résultats du CNR Hantavirus - Pasteur

DATE	DELAI	NATURE	IF PUUV	IF THAIV	IgG PUUV (Index)	IgG THAIV (Index)	IgM PUUV (Index)	IgM THAIV (Index)	rt RT-PCR PUUV	RT-PCR N S AR	RT-PCR N L H	rt RT-PCR SEOV (Ct)*
17/08/2022	J+6	Sérum	P	P	L (0,6)	P (29,7)	P (3,8)	P (16,2)	N	N	N	P (34,95/34,37)
18/08/2022	J+7	Urine	/	/	/	/	/	/	N	N	N	/
19/08/2022	J+8	Urine	/	/	/	/	/	/	N	N	N	/
19/08/2022	J+8	Sérum	P	P	P (2,9)	P (32)	P (3,7)	P (15,8)	I	I	I	/
19/08/2022	J+8	Sérum	P	P	P (2,7)	P (32,1)	P (3,7)	P (15,8)	N	N	N	/
31/08/2022	J+20	Sérum	P	P	P (3)	P (30,4)	P (2,8)	P (16)	N	N	N	/
31/08/2022	J+20	Urine	/	/	/	/	/	/	N	N	N	/

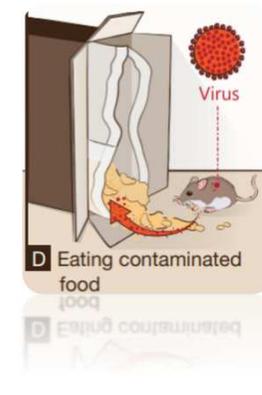
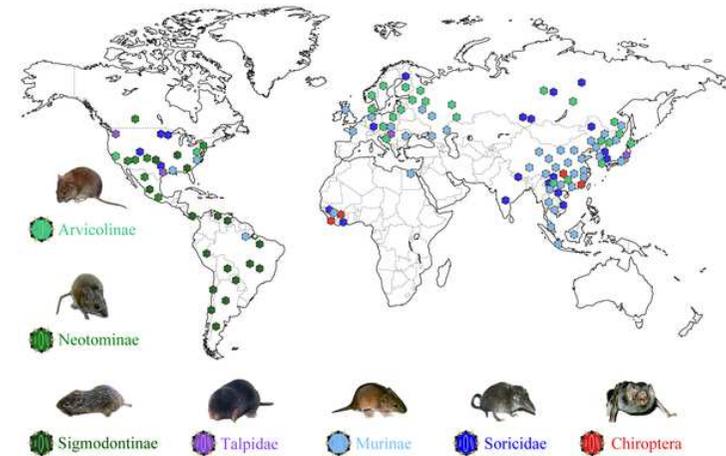
IF: ImmunoFluorescence indirecte, rt RT-PCR: real-time RT-PCR, RT-PCR N S AR: RT-PCR NICHEE segment S ARVICOLINAE,
 RT-PCR N L H: RT-PCR NICHEE segment L pan-Hantavirus
 ELISA IgM et IgG: Négatif: Index ≤ 0,5, Limite: 0,5 < Index ≤ 1, Positif: Index > 1
 *Analyse non accréditée COFRAC

Commentaires :

- Le virus Thailand représente à l'équivalent les virus Seoul, Dobrava-Belgrade et Hantaan.

Hantavirus

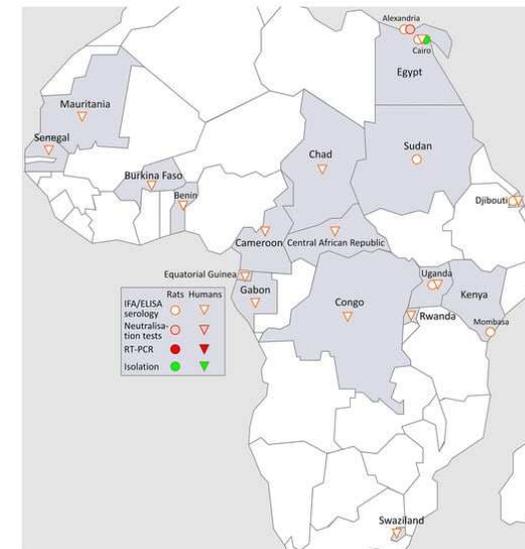
- **Bunyavirus**
- ≈ 50 virus à ARN dont 28 pathogènes
- **Spécificité d'hôte (rongeurs +++, insectivores, chiroptères, poissons et reptiles également)**
- **Clinique :**
 - Syndrome grippal, troubles visuels
 - puis IRA, hépatite, état de choc, hémorragies (HFRS)
 - Amériques : SDRA et choc cardiogénique (HCPS)
- **Transmission**
 - Contact direct/indirect hôte, aérosols ⚠



Seoul virus (SEOV)



- **Réservoir et vecteur : le rat brun ou surmulot** (*Rattus norvegicus*, *R. rattus*, *R. flavipectus*, *R. tanuzemi*).
- **C'est le seul Hantavirus à avoir été détecté de multiples fois sur 4 continents différents.**
 - Présence attestée dans 15 pays d'Afrique (Clément et al, Viruses 2019)
 - Isolé virologiquement au Sénégal (Diagne et al, EID 2012) et au Bénin (Castel et al, EID, 2021) chez des rats, mais jamais chez l'humain
- **10 infections à SEOV en France depuis 2012**
 - 90% d'hommes, plutôt jeunes entre 22 et 53 ans
 - Clinique : 100% de fièvre, 80% algique
 - Biologique : 90% IRA, 100% cytolysse, 100% thrombopénie,



Circulation du virus *Seoul* en France

- Cas humains SEOV sporadiques confirmés sérologiquement (○)

(Ragneau JM et al, 1985; Le Guenno B, 1997)

Récemment (depuis 2012)

9 cas confirmés virologiquement (sauvages (●) compagnie et d'élevage (○))

(Macé G et al, 2013; Reynes JM et al, 2017; Rapports annuels CNR)

1 cas confirmé sérologiquement (sauvages (●))

(Bour G et al. 2013)

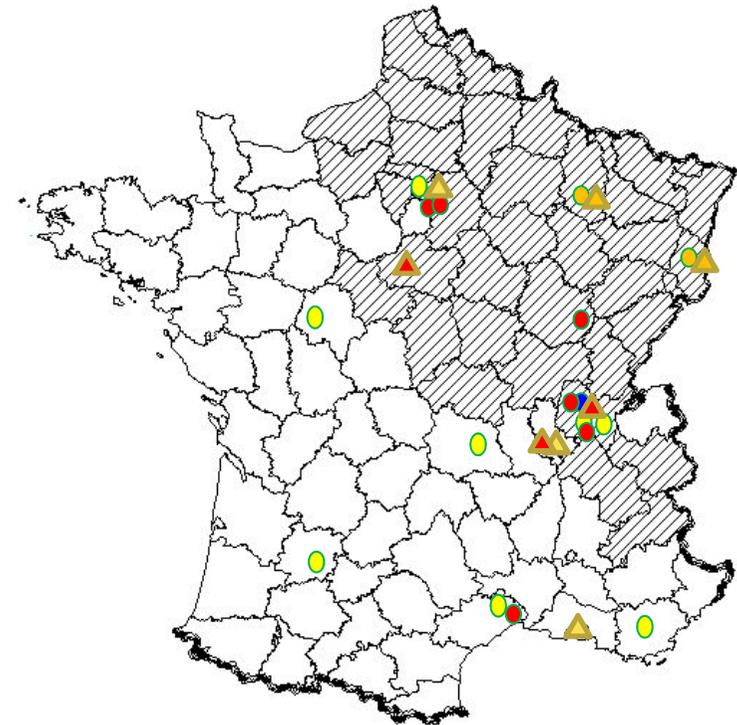
- Détection SEOV chez *Rattus norvegicus*

sérologique (élevage et sauvages(▲))

(Dournon E et al, 1984; Rollin PE et al, 1987)

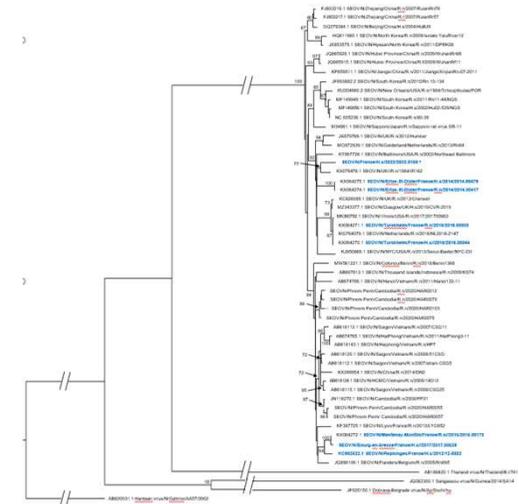
virologique (sauvages (▲) compagnie et d'élevage (▲))

(Heyman P et al, 2004; Dupinay T et al, 2014; Reynes JM et al, 2017)



Conclusion

- **SEOV a une répartition ubiquitaire**
- **Incidence probablement sous-estimée en France**
 - 85% des demandes de diagnostic en zone d'endémie *Puumala* (1500 à 2000 test par an)
 - test rapide IgM PUUV non adapté
- **Promouvoir le diagnostic hors zone d'endémie *Puumala* (à associer à diag. Lepto.)**
 - utilisation de tests rapides DOB/HTNV à test rapide PUUV
 - utilisation de tests moléculaires
- **Infection au Kenya ou en France ?**
 - Expositions et durées d'incubation compatibles dans les deux lieux
 - Phylogénie plutôt en faveur d'un virus associé aux rats d'élevage



Merci !



JNI 24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
ALPEXPO
du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



Cas clinique en médecine tropicale

Emma Olios

Service de Maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Bicêtre - APHP



24^{es} JNI, GRENOBLE

Cas clinique

Homme de 46 ans

Originaire de Côte d'Ivoire, habitant en France depuis 2001.

Antécédents : HTA, dyslipidémie, SAOS, DT2, AVC ischémique février 2021.

Histoire de la maladie :

Voyage en Côte d'Ivoire du 17/06/21 au 17/07/21.

Pendant le voyage, épisode fébrile traité comme un paludisme (traitement acheté en pharmacie sur place).

A partir du 30/08/2021 : épisodes de fièvre intermittente.

Consulte aux urgences le 04/09/2021 :

- T° 38,7° C – TA 128/63 – FC 105 bpm - Sat 97% AA
- Examen clinique sans particularités en dehors de céphalées diffuses, sans raideur de nuque



Résultats du bilan

Frottis : <i>(Coloration RAL)</i>	Positif	
Goutte épaisse : <i>(Coloration au Giemsa)</i>	Positive	
Recherche d'ADN de Plasmodium <i>(technique Illumigène Alethia)</i>	Non effectué	
Parasitémie :	0.014	%
Résultat :		
1	-	Plasmodium ovale (Stade trophozoïte)

Épidémiologie *P ovale*

6% des cas de paludisme d'importation (CNR paludisme – Rapport 2018, Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

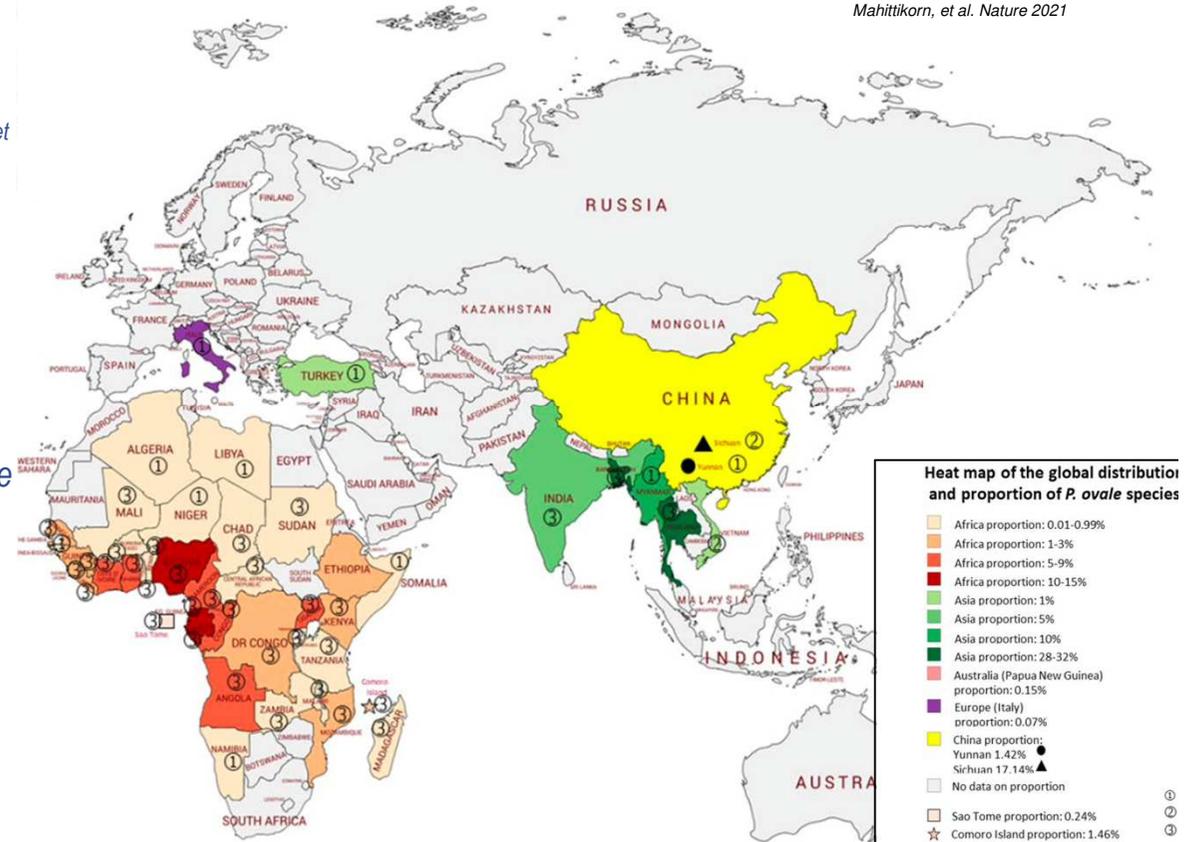
98% Afrique SS : ouest +++ > est > centrale (Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

Latence moyenne après le retour : 76 jours, dont 2,7% > 1 an (Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

Risque malgré chimioprophylaxie, beaucoup plus élevé qu'avec *P falciparum* : 36% des cas de *P ovale* avaient pris une chimioprophylaxie vs 6% de ceux avec *P falciparum* (Nolder, et al. BMJ 2013)

Prophylaxie = facteur de risque de révélation plus tardive (Le Goff, et al. CID 2022)

Mahittikorn, et al. Nature 2021



Plasmodium ovale wallikeri / *curtisi*

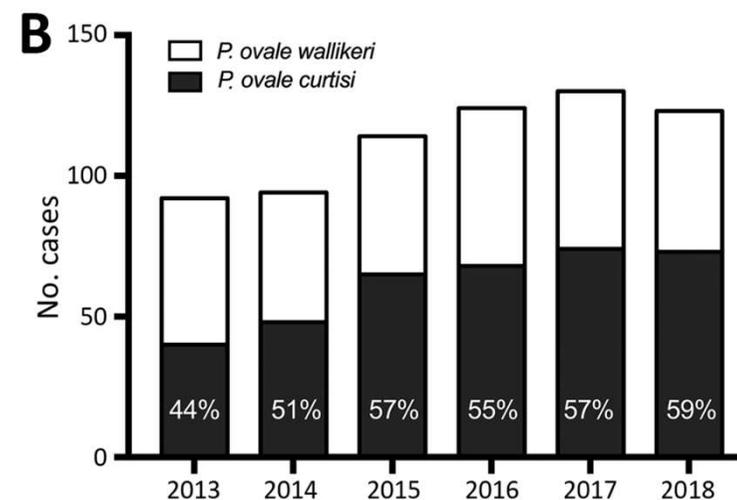
Distinction génotypique de 2 sous-espèces

Différences principales =

- Latence plus courte avec *Po wallikeri*
- Plus de thrombopénie avec *Po wallikeri*

(Rojo-Marcos, et al. *Malaria journal* 2018 – Nolder, et al. *BMJ Open* 2013 – Nabarro, et al. *BMC Medicine* 2018)

Distinction par PCR, peu d'intérêt en routine



Joste, et al. *EID* 2021

Traitement

**Vous diagnostiquez une infection à *Plasmodium ovale* sans signes de gravité.
Vous décidez d'un traitement curatif.**

Quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) vous semble(nt) approprié(s)?

1. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 7 jours + traitement immédiat par Primaquine
2. Artéméther-Luméfantrine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement immédiat par Primaquine
3. Chloroquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine uniquement en cas de reviviscence
4. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine à distance
5. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par chloroquine à distance

Traitement

**Vous diagnostiquez une infection à *Plasmodium ovale* sans signes de gravité.
Vous décidez d'un traitement curatif.**

Quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) vous semble(nt) approprié(s)?

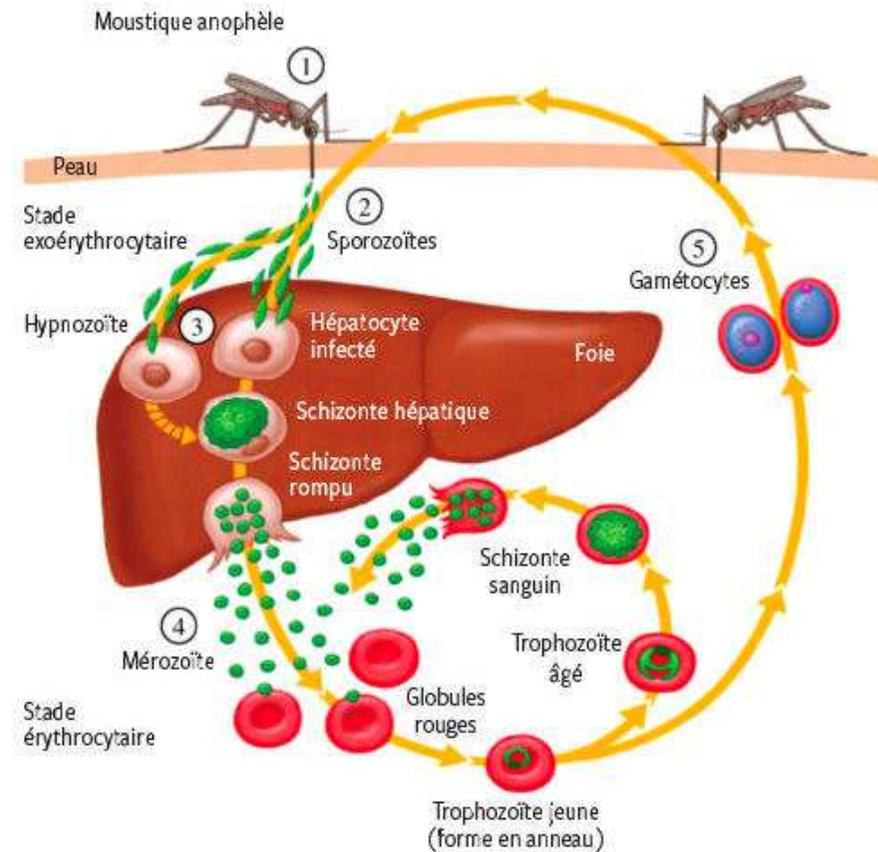
1. Arténimol-Pipéraquline 3 cp par jour pendant 7 jours + traitement immédiat par Primaquine
2. Artéméther-Luméfantrine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement immédiat par Primaquine
3. Chloroquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine uniquement en cas de reviviscence
4. **Arténimol-Pipéraquline 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine à distance**
5. Arténimol-Pipéraquline 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par chloroquine à distance

P. ovale : risque de reviviscence / rechute

≠ recrudescence (< 28 jours, épisode insuffisance traité ou résistant)
= réveil des formes quiescentes (hypnozoïtes hépatiques)

Risque : variable selon les études

- *Joste, et al. EID 2021* : 3,5%
- *Groger, et al. CID 2019* : 23%



Allgower, et al. Revmed 2016

P ovale : traitement en 2 temps

1/ Traitement curatif schizonticide de l'accès :

- Artéméther+Luméfantrine
- Arténimol+Pipéraquine
- Chloroquine (arrêt de commercialisation depuis septembre 2022)
- Artésunate uniquement pour les formes graves
- Quinine en cas de forme non grave avec vomissements

2/ Eradication des hypnozoïtes : aminoquinoléine (Primaquine), après bilan à la recherche de contre-indications éventuelles.

Traitement par Primaquine

**Vous décidez de traiter votre patient par Primaquine.
Quel bilan devez-vous réaliser avant de prescrire un traitement par Primaquine en général ?**

1. Electrocardiogramme
2. bHCG chez la femme en âge de procréer
3. Créatininémie + calcul du débit de filtration glomérulaire
4. Dosage glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6PD)
5. Bilan hépatique

Traitement par Primaquine

Vous décidez de traiter votre patient par Primaquine.

Quel bilan devez-vous réaliser avant de prescrire un traitement par Primaquine en général ?

1. Electrocardiogramme
2. **bHCG chez la femme en âge de procréer**
3. Créatininémie + calcul du débit de filtration glomérulaire
4. **Dosage glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6PD)**
5. Bilan hépatique

Contre indications :

- Déficit en G6PD
- Grossesse
- Âge < 6 mois

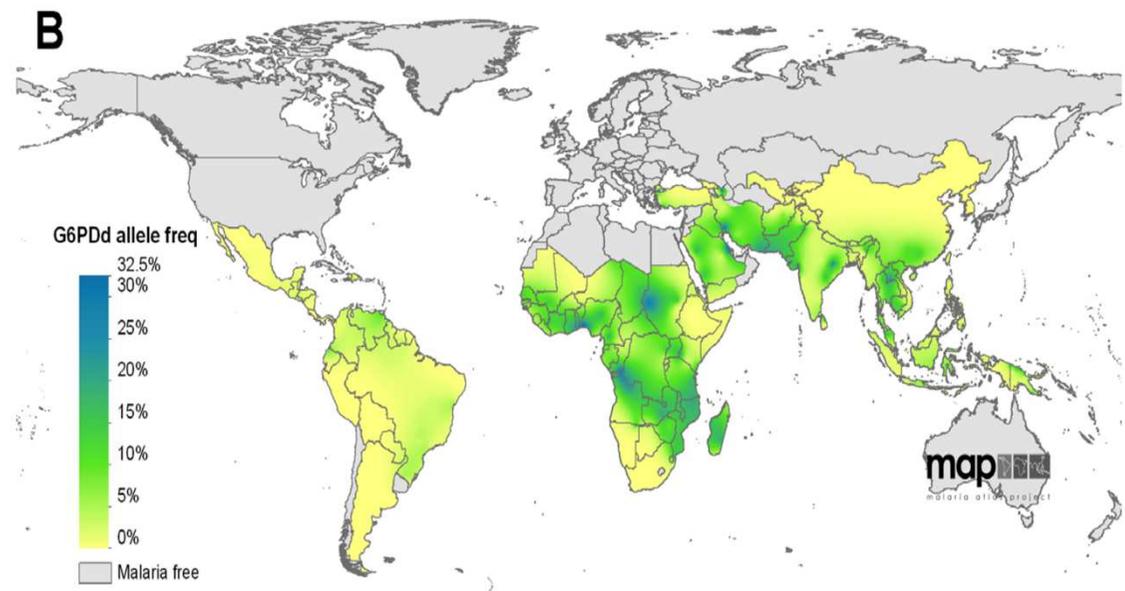
G6PD = enzyme du globule rouge permettant de lutter contre le stress oxydatif par la formation de NADPH.
→ Déficit en G6PD = maladie génétique liée à l'X, risque d'**hémolyse** lors de l'exposition à un stress oxydatif d'origine médicamenteuse, alimentaire...

Épidémiologie déficit G6PD

Fréquence allèles 8% dans les pays endémiques pour le paludisme mais très hétérogène en fonction des groupes ethniques, jusqu'à 32,5% dans certaines régions (Howes, et al. Malaria 2012)

Prévalence très faible en Europe.

→ Dépistage néanmoins recommandé chez tous les patients avant prescription de Primaquine, quelle que soit son origine ethnique.



Déficit en G6PD

Transmission liée à l'X :

- Femmes homozygotes / hommes hétérozygotes : déficit complet, dosage toujours abaissé (en général <30%)
- Femmes hétérozygotes : inactivation aléatoire d'un des 2 chromosomes X, modulable au cours de la vie et inéquitable entre les érythroblastes
→ Déficit en général partiel (30-70%), dosage très variable

2 principales manifestations :

- Ictère néonatal
 - Hémolyse aigüe après traitement inducteur, épisode infectieux ou ingestion de fèves (délai 24h à 3 jours)
- Primaquine = médicament inducteur car métabolites sont des espèces réactives de l'oxygène → stress oxydatif dans les globules rouges

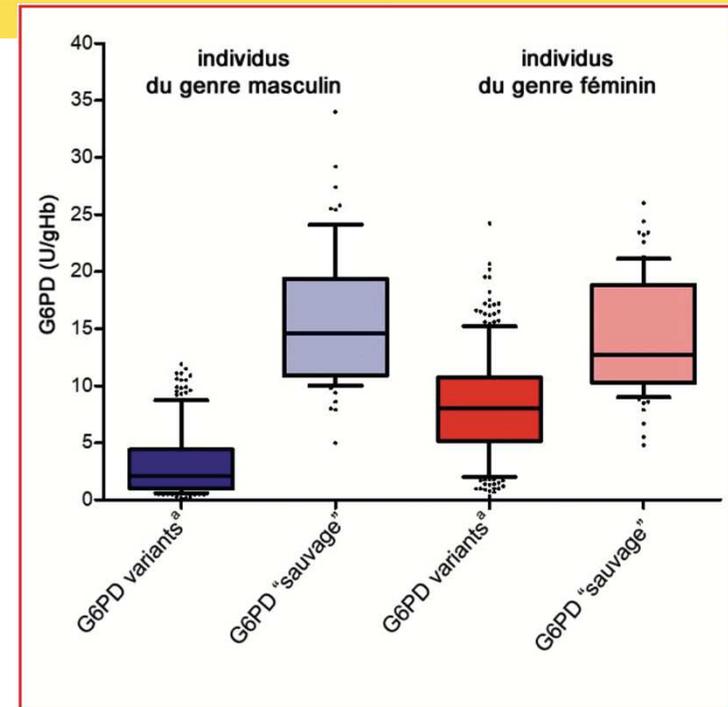


Fig 5.- Activité de la G6PD érythrocytaire dans les deux genres selon l'existence ou l'absence d'une mutation du gène *G6PD*

Quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) correcte(s)?

Le patient a été traité du 05 au 07/09 par Eurartésim.
Voici son bilan du 08/09.

Hb	9,7 g/dL (13-17)
Réticulocytes	210 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	10,8 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,8 UI/gHb (0,74-1,14)

1. On peut conclure de façon certaine à un déficit en G6PD modéré d'après ce bilan.
2. La réticulocytose va sous-estimer le taux de G6PD.
3. L'élévation de l'hexokinase associée à la diminution du G6PD est en faveur d'un déficit en G6PD.
4. Le dosage de G6PD doit être répété à distance afin d'affirmer le diagnostic de déficit.
5. En cas de déficit en G6PD sur le bilan, un test génétique est indiqué.

Quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) correcte(s)?

Le patient a été traité du 05 au 07/09 par Eurartésim.
Voici son bilan du 08/09.

Hb	9,7 g/dL (13-17)
Réticulocytes	210 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	10,8 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,8 UI/gHb (0,74-1,14)

1. On peut conclure de façon certaine à un déficit en G6PD modéré d'après ce bilan.
2. La réticulocytose va sous-estimer le taux de G6PD → *surestimer car les réticulocytes sont plus riches en G6PD*
3. **L'élévation de l'hexokinase associée à la diminution du G6PD est en faveur d'un déficit en G6PD.**
4. Le dosage de G6PD doit être répété à distance afin d'affirmer le diagnostic de déficit.
5. En cas de déficit en G6PD sur le bilan, un test génétique est indiqué.

Diagnostic du déficit en G6PD

Tests quantitatifs : mesure de l'activité enzymatique en UI/gHb par spectrophotométrie

- Interprétation en fonction du degré d'activation de l'hématopoïèse +++, facteurs confondants : réticulocytose, carence martiale, transfusions...
- Donc idéalement doser à distance de toute altération de l'hématopoïèse
- Ajustement possible en faisant le rapport G6PD / pyruvate kinase ou hexokinase
- Pourcentage d'activité ~ calculé à partir de la borne inférieure (11) mais très approximatif

Tests qualitatifs : point-of-care, distinction entre activité < 30% et > 30%

Tests génétiques : confirmation du variant responsable.

Quel(s) traitement(s) éradicateur(s) pouvez-vous lui proposer?

Hb	12,2 g/dL (13-17)
Réticulocytes	37 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	9,3 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,2 UI/gHb (0,74-1,14)

Valeur de G6PD inférieure au seuil
Avec valeur hexokinase limite haute
(absence d'activation érythrocytaire)
Donc **possible déficit en G6PD modéré**,
estimé à ~ 70%.

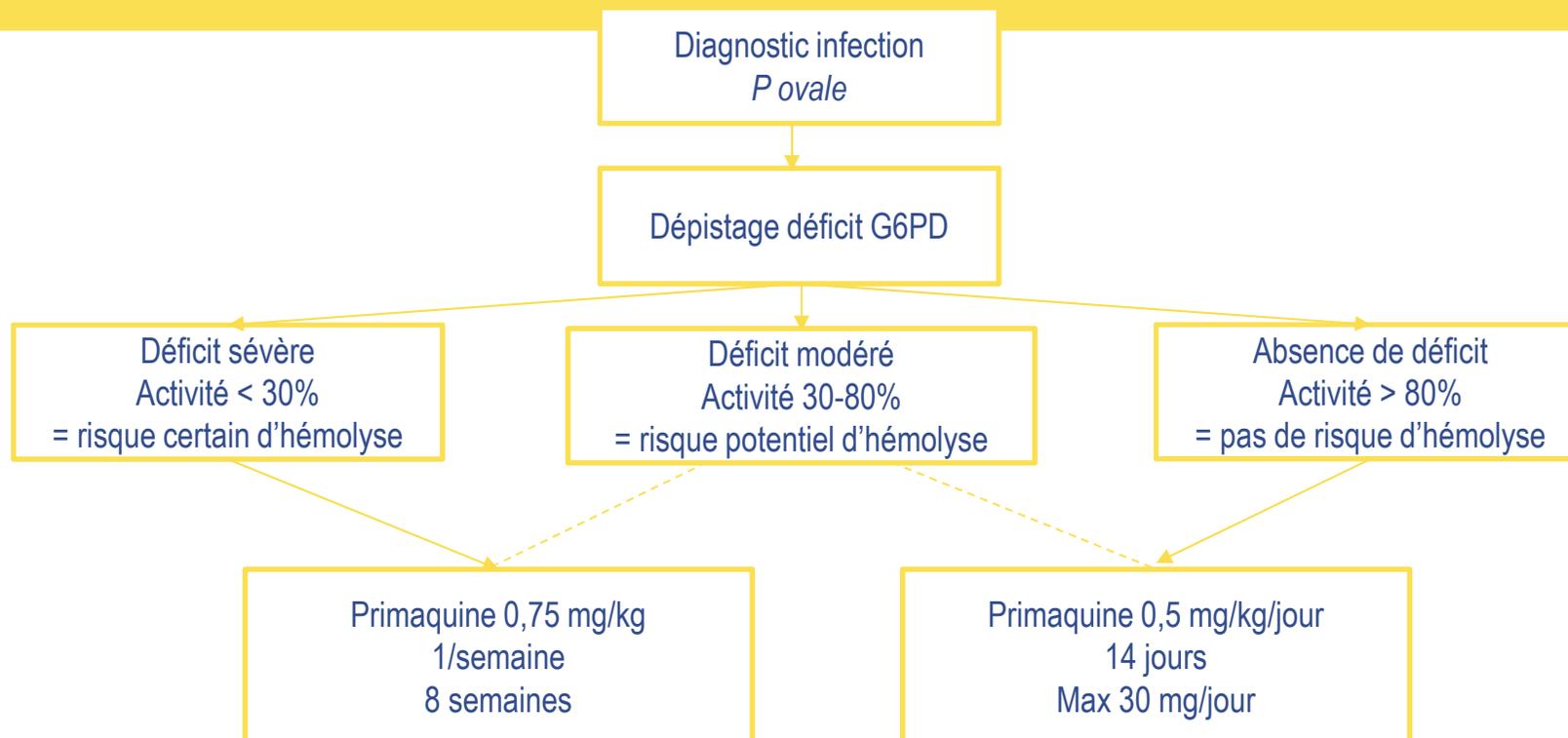
1. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours
2. Primaquine 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours
3. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 7 jours
4. Primaquine 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines
5. Tafénoquine 1 dose 300 mg

Quel(s) traitement(s) éradicateur(s) pouvez-vous lui proposer?

Le patient a un déficit modéré en G6PD.

- 1. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours**
2. Primaquine 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours
3. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 7 jours
- 4. Primaquine 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines**
- 5. Tafénoquine 1 dose 300 mg → *mais non disponible en France !***

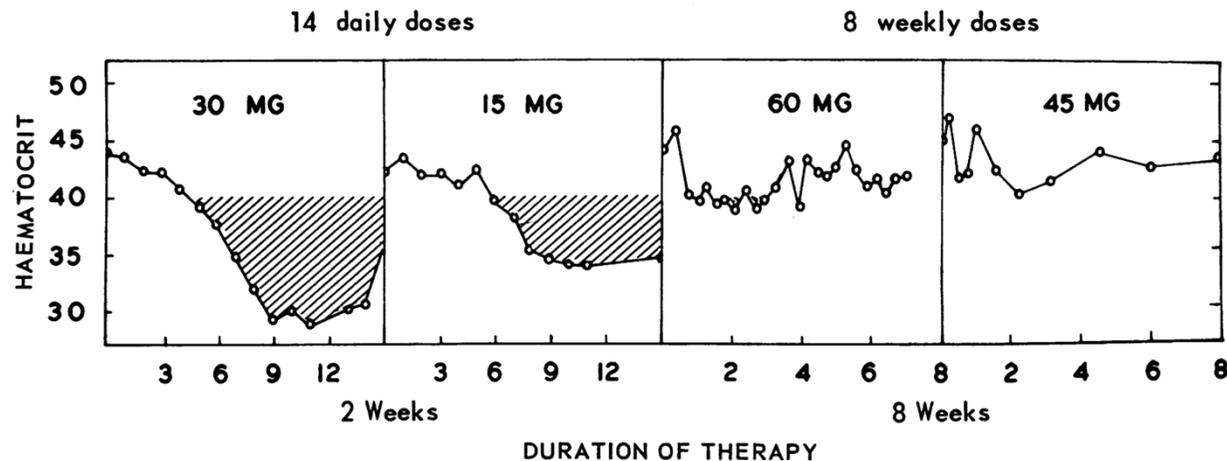
Traitement par primaquine : risque d'hémolyse



En cas de déficit, décision thérapeutique discutée au regard du risque de rechute, de l'évolution clinique et hématologique, de la chronicité ou non de l'hémolyse éventuelle, de la mutation en cause si elle est connue, des antécédents...

Primaquine hebdomadaire

FIG. 2
COMPARATIVE HAEMOLYTIC EFFECT OF PRIMAQUINE, SHOWING MITIGATION OF HAEMOLYSIS BY INTERMITTENT WEEKLY DRUG ADMINISTRATION, THE LOWEST HAEMATOCRIT READING AFTER EACH DOSE BEING PLOTTED



Seules données expérimentales disponibles pour le schéma hebdomadaire, sur *Plasmodium vivax*

- **Efficacité** : similaire au schéma quotidien pendant 14 jours à 30 ou 15 mg
- **Tolérance** : sur un seul patient déficitaire en G6PD, pas d'anémie sévère.

Alternative : tafénoquine

Efficace sur les schizontes ET sur les hypnozoïtes intra-hépatiques, comme la primaquine.
MAIS même problématique avec le déficit en G6PD, risque d'hémolyse chez les patients déficitaires.

Longue demi-vie : 12-17 jours

Indications :

- En prophylaxie : dose hebdomadaire, plus efficace que les autres types de prophylaxie sur les reviviscences
 - Recommandée par la FDA aux Etats-Unis en prophylaxie, après recherche d'un déficit en G6PD.
- En traitement radical : dose unique, non-infériorité avec la primaquine 14 jours prouvée pour *P vivax*

Conclusion

P ovale = nécessité d'un traitement actif sur les hypnozoïtes hépatiques pour l'éradication, à mettre en balance avec un risque de reviviscence modéré en pratique.

Traitements actuellement disponibles et recommandés : Primaquine et Tafénoquine.

Recherche d'un déficit en G6PD : dosage à réaliser à distance de toute activation de l'hématopoïèse, interprétation difficile notamment chez les femmes hétérozygotes.

Implémentation plus large de tests qualitatifs point-of-care ? Non validés pour le moment mais existent.

Merci pour votre attention !

