

S u j e t 1 - O b s e r v a t i o n n ° 1

Un homme de 63 ans, retraité de l'enseignement, ayant travaillé de nombreuses années en outre-mer, est hospitalisé en urgence pour un syndrome confusionnel aigu, précédé depuis 48 heures d'une fièvre supérieure à 40°C, de céphalées intenses. Il n'a pas d'antécédent connu.

Ce malade est revenu en avion il y a 72 heures d'un voyage de 6 semaines en juin-juillet au Vietnam. L'interrogatoire de sa femme, qui ne l'a pas accompagné, mais à qui il a raconté son voyage en détail, nous apprend qu'il a séjourné essentiellement en zones rurales. Il a suivi une prophylaxie antipalustre régulière par méfloquine, y compris depuis son retour en France. Sa femme se rappelle qu'il a été vacciné contre la fièvre jaune (rappel en 2003 pour un séjour en Afrique).

A l'examen, la fièvre est à 39,8°C, le pouls est à 110/mn. On note un état confusionnel franc avec désorientation temporo-spatiale et amnésie rétrograde et antérograde. Il y a une raideur méningée franche, sans signe de localisation neurologique.

Examens paracliniques :

VSH : 70 mm à la première heure; CRP à 45 mg/l

NFS : Globules rouges : 4 800 000/mm³, taux d'hémoglobine : 14,8 g/dl

Globules blancs : 16 720/mm³ dont 82% de polynucléaires neutrophiles.

Plaquettes : 320 000/mm³

Frottis sanguin, goutte épaisse, TDR : absence d'hématozoaires

Scanner cérébral avec injection : absence d'anomalie localisée

Ponction lombaire : LCR clair, 462 éléments blancs/mm³ dont 68% de lymphocytes, protéines : 0,60 g/l, glucose : 3,06 mmol/l, chlorures : 124 mmol/l, examen direct négatif (Gram, Ziehl) ; recherche d'antigènes bactériens solubles : négative ; examen direct à l'encre de Chine et recherche d'antigènes cryptococciques circulants : négatifs.

Radiographie thoracique : ITN

Questions

- 1- Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?
- 2- Quels sont les examens complémentaires nécessaires pour confirmer ce diagnostic ?
- 3- Quel est le traitement de cette maladie ?
- 4- Quelle est la prophylaxie de cette maladie ?

S u j e t 1 - O b s e r v a t i o n n ° 1

R é p o n s e s

- 1- Il s'agit d'une méningo-encéphalite (ME) à liquide clair.
Chez ce malade revenant d'une zone d'endémie palustre, le diagnostic à éliminer en premier est un neuropaludisme à *Plasmodium falciparum* : le malade a suivi une chimioprophylaxie correcte et les recherches d'hématozoaires sont négatives.
Trois autres grandes étiologies doivent être immédiatement évoquées : la tuberculose, la listériose, l'infection herpétique.
Il n'y a pas d'antécédents de tuberculose, pas de déficit immunitaire évident, le début de la maladie a été brutal, il n'a pas d'hypoglycorrhachie, la protéinorrhachie est < 2g/l et il n'a y a pas d'autre localisation cliniquement évidente de tuberculose.
La listériose à *Listeria monocytogenes* est discutée : il n'y a pas de terrain « débilité », le LCR est lymphocytaire et non « panaché », le scanner ne montre pas de zones d'hypodensité.
La ME herpétique à *HSV-1* se voit au cours de la primo-infection herpétique. Le scanner montre des lésions bitemporales hypodenses et hyperdenses. La gravité de cette ME impose un traitement immédiat par aciclovir, qui doit être entrepris devant toute encéphalite à liquide clair, lymphocytaire et normoglycorrhachie.
D'autres étiologies de ME sont éliminées : méningite purulente décapitée (antigènes bactériens solubles négatifs), cryptococcose neuro-méningée (examen direct à l'encre de Chine, antigènes cryptococciques circulants négatifs).
- 2- Chez ce malade ayant fait un séjour récent au Vietnam en zones rurales, pendant la saison des pluies, période de transmission maximale (mai à septembre), le diagnostic d'Encéphalite Japonaise (EJ) doit être retenu.
Une polynucléose sanguine est habituelle.
La confirmation des cas présumés d'EJ est donnée par la sérologie (test ELISA) : présence d'IgM dans le sang et le LCR dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie et par la RT/PCR qui détecte l'ARN viral dans le LCR. Des réactions croisées avec d'autres flavivirus circulant en zone tropicale rendent difficile l'interprétation des réactions sérologiques hors d'un contexte épidémique. La sérologie sur des sérums appariés met en évidence une augmentation notable d'anticorps spécifiques. Les cultures tissulaires sur des échantillons de sang ou de LCR peuvent permettre d'isoler le virus.
Le diagnostic sera affirmé dans cette observation par la sérologie par la mise en évidence des anticorps-anti EJ IgM par ELISA (recherche positive à 1/24 000 dans le sérum du malade).
- 3- Il n'y a pas de traitement étiologique de cette maladie. Des progrès sensibles ont été accomplis par une bonne prise en charge de l'EJ avec une réduction sensible de la mortalité et des séquelles par le contrôle de l'hyperthermie, des convulsions, des troubles ioniques et de la dénutrition. Dans le cas présenté, l'évolution a été marquée par une persistance des troubles mnésiques nécessitant une prise en charge spécialisée.
- 4- Compte tenu de l'incidence de la maladie dans certaines régions, de la létalité, des séquelles, de l'absence de traitement étiologique, de l'extension actuelle, la vaccination contre l'EJ est indispensable pour la prévenir.
Le vaccin actuellement à notre disposition est le vaccin IXIARO®. Le taux de séroconversion est proche de 100%. Le schéma vaccinal est de deux injections à J0 et J28.
Les voyageurs concernés par la vaccination contre l'EJ sont :
 - les personnes âgées de 18 ans et plus, expatriées ou devant résider plus de 30 jours dans ces régions,
 - les voyageurs âgés de 18 ans et plus se rendant dans ces régions avec une activité

extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelque soit la durée du séjour. Les activités suivantes sont considérées comme à risque : dormir à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, randonnée, etc., en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

Une protection non spécifique par les moustiquaires imprégnées, les vêtements longs, les répulsifs est indispensable.

Le malade n'avait pas été vacciné, il a séjourné au Vietnam en zones rurales en juin-juillet, en saison des pluies.

Grille de correction

- 1- Diagnostic :
 - Tuberculose
 - Listériose
 - Infection herpétique
 - Encéphalite japonaise

- 2- Examens complémentaires :
 - Polynucléose
 - Sérologie
 - PCR

- 3- Traitement :
 - Pas des traitements étiologiques
 - Prise en charge symptomatique

- 4- Prophylaxie :
 - Vaccin Ixiaro®
 - Schéma vaccinal
 - Voyageurs concernés
 - plus de 18 ans, plus de 30 jours
 - plus de 18 ans, activités extérieures
 - Protection non spécifique

S u j e t 2 - O b s e r v a t i o n n ° 2

Un homme de 32 ans, de nationalité française, est adressé par son médecin traitant à une Consultation de Prévention des Maladies du Voyage pour une tuméfaction de la main droite. Il est revenu il y a 2 mois d'une expédition botanique en forêt primaire à la frontière du Cameroun et du Congo-Brazzaville.



Figure 1 : œdème de la main droite

L'examen met en évidence un œdème prurigineux du dos de la main droite (figure 1) qui, aux dires du malade, est apparu spontanément il y a 48 heures. La mobilité de l'articulation du poignet et des articulations métacarpo-phalangiennes est conservée. Il n'y a pas de porte d'entrée évidente au niveau de la main et il n'y a ni lymphangite, ni adénopathie homolatérale. Le malade n'est pas fébrile.

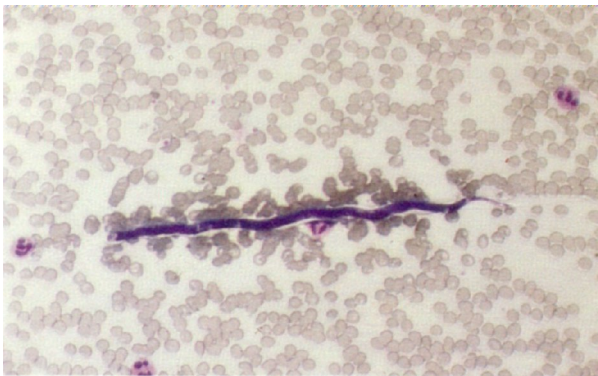


Figure 2

Le médecin traitant, qui n'a pas évoqué le diagnostic, a cependant demandé, chez ce sujet qui revient d'une zone tropicale, une numération formule sanguine qui montre une hyperéosinophilie à 4 000 /mm³. L'examen direct d'une goutte de sang apporte le diagnostic parasitologique (figure 2)

Questions

- 1- Quel diagnostic évoquez-vous ?
- 2- Quels examens paracliniques sont utiles pour confirmer ce diagnostic ?
- 3- Quelle thérapeutique prescrivez-vous ?
- 4- Y a-t-il une prophylaxie pour éviter cette affection ?

S u j e t 2 - O b s e r v a t i o n n ° 2

R é p o n s e s

- 1- Les conditions de travail de ce transplanté, la symptomatologie clinique, l'hyperéosinophilie sanguine doivent faire envisager le diagnostic d'œdèmes de Calabar (du nom d'une localité du Nigeria), signe le plus typique de la Loase ou filariose à *Loa-loa*.
- 2- Le diagnostic est parasitologique par la mise en évidence des microfaires (mf) dans le sang pendant les heures chaudes de la journée ou des filaires adultes (FA) lors de leur migration sous la peau ou sous la conjonctive. La recherche des mf est faite par l'examen direct d'une goutte épaisse de sang à l'état frais entre lame et lamelle pour dépistage au grossissement x 10. Si le dépistage est positif, une étude au gros grossissement x 100 permet l'identification et le diagnostic différentiel avec une filariose lymphatique ou une mansonellose non pathogène. Elle montre la présence de mf vivantes, mobiles, extra-érythrocytaires, de 300 µ x 8 µ, dont les caractères morphologiques permettent d'affirmer la filariose à *Loa-loa*. Dans le cas présenté, c'est la présence de mf qui a permis de porter le diagnostic de loase.
La numération des mf est indispensable pour adapter le traitement. Ses résultats ne sont pas donnés dans l'observation.
La sérologie par immunofluorescence indirecte (seuil 1/40) est contributive pour le diagnostic lorsque la clinique est évocatrice alors que la recherche de mf est négative.
- 3- Le traitement repose sur deux médicaments microfilaricides : l'ivermectine et la diéthylcarbamazine (DEC). L'ivermectine (STROMEKTOL[®]) est prescrite à la dose de 150 µg/kg en prise unique. Elle a remplacé la DEC (NOTEZINE[®]) qui est à l'origine de réactions anaphylactiques sévères, voir d'encéphalite loasique mortelle. En effet, le traitement de la loase est potentiellement dangereux, compte-tenu de la lyse microfilarienne brutale en début de traitement. L'encéphalite loasique est caractérisée par un coma fébrile, survenant moins de 5 jours après la prise d'un traitement microfilaricide, une parasitémie supérieure à 30 000 mf/ml et la présence de mf dans le liquide céphalo-rachidien.
Le traitement de la Loase par l'ivermectine n'est cependant pas sans risque. Ainsi, chez des patients traités pour une onchocercose, ayant une co-infection onchocercose-loase, il a été observé sous traitement par ivermectine des effets indésirables sévères si la microfilarémie était supérieure à 8 000 mf/ml, et des encéphalopathies si la microfilarémie était supérieure à 30 000 mf/ml.
- 4- La prophylaxie repose sur la protection mécanique et chimique (répulsifs) contre les piqûres de chrysops. Elle est difficile en zone forestière.
Quant à la prophylaxie médicamenteuse, elle est discutée. La NOTEZINE à la dose de 100 mg en prise hebdomadaire peut être conseillée chez les expatriés exposés.

Grille de correction

- 1- Diagnostic :
Transplanté, œdème de Calabar, hyperéosinophilie sanguins
Loase
- 2- Examens paracliniques :
Microfilaires (sang)
Macrofilaires (peau, conjonctive)
Sérologie
- 3- Thérapeutique :
Ivermectine, posologie
Numération des microfilaires
Encéphalite loasique
- 4- Prophylaxie :
Protection mécanique et chimique

S u j e t 3 - B I O L O G I E

Complément réservé aux apprenants inscrits

- en Capacité de Médecine tropicale
 - au DIU Santé et Tropiques, Médecine et Hygiène tropicales
-

Le diagnostic biologique des maladies mycosiques sous les tropiques :

- 1- Le diagnostic direct :
 - 1.1- Mise en évidence du champignon
 - 1.2- Isolement du champignon
 - 1.3- Détection d'antigènes

S u j e t 3 - B I O L O G I E

R é p o n s e s

1- Le diagnostic direct d'une mycose

1.1. Les champignons sont mis en évidence par :

- l'examen direct à l'état frais : c'est une étape essentielle du diagnostic mycologique. Il permet de noter la morphologie du champignon (levure, filament, grains) et d'évaluer la quantité d'éléments fongiques dans le prélèvement. On observe ainsi entre lame et lamelle dans une solution de potasse KOH les corps dématiés des agents des chromoblastomycoses, les grains et les filaments (hyphes) des eumycétomes.

- l'examen après traitement par mélanges éclaircissants obligatoire pour les cheveux, poils, squames et ongles (lactophénol, solution de potasse KOH 10 ou 20%).

- l'examen après colorations : coloration à l'encre de Chine pour les cryptocoques, colorations de Gomori-Grocott pour *Pneumocystis jirovecii*, coloration de Giemsa pour les histoplasmes, coloration de Gram ou MGG pour *Sporothrix schenckii*.

1.2- L'isolement du champignon se fait par :

Ensemencement sur milieux de Sabouraud rendus sélectifs (additionnés d'antibiotiques ou de cycloheximide pour inhiber la croissance des bactéries) : Sabouraud glucosé chloramphénicol (0,05%) sans et avec cycloheximide. D'autres milieux de cultures sont recommandés selon le champignon en cause (par exemple, gélose au malt pour les aspergillose).

1.3- La détection d'antigènes :

- détection de l'antigène soluble polysaccharidique (Ags) de *Cryptococcus sp.* dans le sérum et le LCR. La détection de l'Ags repose sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps anti *C. neoformans* poly ou monoclonaux. C'est un test rapide hautement sensible et très spécifique en raison de l'absence de réactions croisées.

- détection de l'antigène spécifique d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (sang, urine), technique la plus spécifique et très sensible, mais disponible seulement aux USA.

Grille de correction

- 1- Mise en évidence du champignon
Examen direct à l'état frais
Examen après coloration
- 2- Isolement du champignon
Culture sur Sabouraud
Additionné de Cycloheximide ou d'antibiotiques
- 3- Détection d'antigènes
Antigène soluble de *Cryptococcus sp*