

Fièvre au retour d'un voyage

Dr méd. Andreas Neumayr^{a,c}, DTM&H, MCTM; Dr méd. Marcel Stöckle^{b,c}, DTM&H, MIH; Dr méd. Esther Künzli^{a,c}, MScCID; Dr méd. Kerstin Kling^{a,c}, DTM&H; Dr méd. Véronique Sydow^{a,c}, DTM&H; Dr méd. Niklaus Labhardt^{b,c}, DTM&H, MIH; Dr méd. Bernhard Beck^{a,c,d}, DTM&H; Prof. Dr méd. Johannes Blum^{a,c}, DTM&H; Prof. Dr méd. Daniel H. Paris^{a,c}, DTM&H, PhD

^a Département Medizin, Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel;

^c Universität Basel; ^d Tropenmedizin und Reisemedizin am Bellevue, Zürich



Outre la diarrhée et les problèmes cutanés, la fièvre représente le symptôme le plus fréquent chez les personnes rentrant d'un voyage dans des régions tropicales ou subtropicales. La connaissance de l'épidémiologie régionale et de la distribution géographique des maladies infectieuses possibles est particulièrement essentielle pour l'évaluation. A cet égard, le principe suivant s'applique également: «Ce qui est fréquent est fréquent, ce qui est rare est rare.»

Introduction

Trois symptômes prédominent chez les voyageurs qui consultent un médecin à leur retour de régions tropicales ou subtropicales: fièvre, diarrhée et problèmes cutanés [1]. Dans la grande majorité des cas, la fièvre représente le symptôme le plus pertinent, car elle impose d'envisager des maladies graves voire parfois potentiellement mortelles dans le cadre du diagnostic différentiel. Un diagnostic et un traitement rapides peuvent alors s'avérer décisifs, comme le confirme l'analyse des données de 82825 personnes malades au retour d'un voyage, qui ont été collectées entre 1996 et 2011 par le réseau GeoSentinel: Dans 4,4% des cas (n = 3655), une maladie tropicale aiguë potentiellement mortelle était présente. Dans 91% de ces cas, la fièvre était le symptôme principal [2]. Parmi les maladies tropicales potentiellement mortelles, le paludisme prédomine en termes de morbidité et de mortalité, raison pour laquelle cette affection revêt une importance centrale dans la mise au point diagnostique de la fièvre chez les personnes rentrant d'un voyage dans des zones endémiques. A côté du paludisme, les décès liés à des maladies infectieuses tropicales chez des personnes rentrant de voyage sont avant tout attribuables à la dengue d'évolution sévère, au typhus des broussailles (fièvre de Tsutsugamushi), à la mélioïdose, au typhus abdominal et aux encéphalites, tandis que la grippe, les pneumonies bactériennes et les septicémies comptent parmi les principales causes de mortalité parmi les maladies infectieuses non tropicales [3].

Concernant l'évaluation des personnes fébriles au retour d'un voyage, il convient de signaler que même dans les centres de référence disposant d'une expertise diagnostique correspondante, aucune cause ne parvient à être identifiée dans un quart des cas [4], que l'évolution est dans la grande majorité des cas bénigne et auto-limitante, et que la mortalité des personnes fébriles au retour d'un voyage est fort heureusement très faible, s'élevant à 0,2–0,5% [4–6].

Comme pour toute évaluation médicale, le principe «Ce qui est fréquent est fréquent, ce qui est rare est rare» (principe 1: «If you hear hoofbeats, think horses not zebras») vaut également pour la mise au point d'une fièvre chez une personne rentrant de voyage, mais il convient néanmoins de ne pas passer à côté de maladies rares, potentiellement fatales et susceptibles d'être transmises directement d'homme à homme (principe 2: «Exclure en premier lieu les diagnostics différentiels potentiellement fatals et très contagieux»).

Lors de l'évaluation de patients fébriles, il convient tout d'abord de recueillir une anamnèse structurée visant à:

1. obtenir une anamnèse de voyage géographique et temporelle détaillée;
2. déterminer la durée d'incubation potentielle;
3. déterminer les risques d'exposition;
4. identifier la présence de maladies préexistantes prédisposantes;
5. évaluer l'évolution des symptômes.

L'examen physique obligatoire réalisé ensuite permet alors de délimiter les diagnostics différentiels découlant de l'anamnèse et aide à prescrire des analyses de laboratoire rationnelles.

Vous trouverez l'éditorial relatif à cet article à la page 343 de ce numéro.



Andreas Neumayr

Anamnèse géographique

Étant donné que le spectre étiologique des maladies contractées à l'étranger présente des fluctuations géographiques et en partie aussi saisonnières considérables, en plus de connaître les affections entrant en ligne de compte dans le diagnostic différentiel, les modes de transmission et les périodes d'incubation, il est également primordial de connaître l'épidémiologie locale et l'extension géographique des maladies infectieuses. En outre, les épidémies et les changements des situations épidémiologiques locales doivent être prises en compte (par ex. l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, l'introduction et la propagation épidémique des virus du Chikungunya et du Zika en Amérique latine, les épidémies récentes de fièvre jaune en Angola et au Brésil ou l'épidémie de peste à Madagascar). Compte tenu de la dynamique épidémiologique élevée, il est recommandé d'impliquer un médecin spécialisé en médecine tropicale ou du voyage. Toutefois, dans le cadre du diagnostic différentiel, il convient également de ne pas oublier les maladies infectieuses présentes à l'échelle mondiale, telles que la grippe, la mononucléose ou la toxoplasmose. Chez environ un tiers des personnes fébriles au retour d'un voyage, des causes «non tropicales» sont finalement diagnostiquées [5].

Dans les cliniques spécialisées en médecine tropicale et du voyage, le paludisme et la dengue sont les deux diagnostics les plus fréquents parmi les causes «tropicales» de fièvre. Chez les personnes rentrant d'Afrique, le paludisme prédomine, tandis que chez celles rentrant d'Asie et d'Amérique latine, c'est la dengue [1, 3, 4, 6].

Période d'incubation

Même si le moment précis de l'infection ne peut souvent pas être déterminé, il est possible, notamment pour les voyages de courte durée, de déterminer une période d'incubation maximale et une période d'incubation minimale en évaluant la durée du voyage et le début de la maladie. En particulier chez les personnes chez lesquelles la maladie se déclare uniquement après le retour de voyage, il est souvent possible d'exclure certains diagnostics différentiels sur la base de leur période d'incubation maximale et d'éviter ainsi des analyses de laboratoire inutiles et coûteuses. Ainsi, le diagnostic différentiel d'une fièvre hémorragique à transmission nosocomiale potentielle (telle que maladie à virus Ebola, maladie à virus de Marburg, fièvre de Lassa ou fièvre hémorragique de Crimée-Congo) peut par ex. être exclu si plus de 21 jours se sont écoulés depuis la dernière exposition potentielle. L'évaluation de la période d'incubation s'avère en revanche moins utile pour le paludisme, car cette affection doit encore être envisagée après des mois et rarement, après plus d'1 année en fonction de l'espèce. Le tableau 1 présente les périodes d'incubation et la fréquence relative des principales maladies tropicales fébriles aiguës.

Risques d'exposition

Étant donné que les patients n'ont souvent pas conscience d'avoir couru un risque d'infection en raison de certaines expositions, il convient de les interroger systématiquement quant aux risques d'exposition potentiels. Outre les facteurs de risque listés dans le tableau 2, il faut aussi toujours déterminer si le patient a eu des contacts avec des personnes autochtones malades ou si des personnes ayant voyagé avec le patient présentent ou ont présenté des symptômes similaires. Chez les personnes rentrant de zones où il y a un risque de paludisme, il est également nécessaire de déterminer si une chimioprophylaxie a été prise, bien que celle-ci ne confère pas une protection à 100% et qu'elle n'exclue dès lors pas la présence du paludisme. L'anamnèse vaccinale est (à l'exception de l'hépatite A et de la fièvre jaune) le plus souvent peu utile chez les patients fébriles, puisqu'il n'existe pas de vaccin pour la plupart des maladies tropicales fébriles et que les vaccins existants contre des maladies fébriles typiques, telles que le typhus ou la grippe, ne confèrent qu'une protection incomplète.

Maladies très contagieuses

Dans le cadre de l'évaluation diagnostique différentielle d'une personne atteinte de fièvre au retour d'un

Tableau 1: Périodes d'incubation et fréquence des principaux diagnostics différentiels chez les personnes fébriles au retour d'un voyage dans des régions tropicales.

| Maladie | Période d'incubation | Fréquence |
|---|----------------------|-----------|
| Paludisme | >6 jours – mois | +++++ |
| Arboviroses (dengue, chikungunya, Zika) | <14 jours | +++++ |
| Rickettsioses | <4 semaines | +++ |
| Fièvre typhoïde / Paratyphoïde | <8 semaines | +++ |
| Schistosomiase aiguë / bilharziose (fièvre de Katayama) | <3 mois | ++ |
| Abcès hépatique amibien | Semaines – mois | + |
| Leptospirose | <4 semaines | + |
| Fièvre récurrente à Borrelia | <3 semaines | + |
| Trypanosomiase africaine (trypanosomiase à <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>) | <3 semaines | + |
| Trypanosomiase américaine (maladie de Chagas; trypanosomiase à <i>Trypanosoma cruzi</i>) | <3 semaines | + |
| Fièvre hémorragique virale (FHV): | | + |
| – Ebola, Marburg, Lassa | <21 jours | |
| – Fièvre hémorragique de Crimée-Congo | <13 jours | |
| – Fièvre jaune | <9 jours | |

Tableau 2: Risques d'exposition et diagnostics différentiels correspondants chez les personnes fébriles au retour d'un voyage dans des régions tropicales.

| Risque d'exposition | Diagnostics différentiels correspondants |
|--|---|
| Contact avec de l'eau douce | Leptospirose, schistosomiase/bilharziose |
| Piqûre par des insectes/arthropodes hématophages | <i>Moustiques:</i> paludisme, arboviroses, leishmaniose <i>Tiques:</i> rickettsioses, fièvre récurrente à tiques, tularémie, ehrlichiose, anaplasmose, babésiose, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, méningoencéphalite à tique <i>Acarions:</i> typhus des broussailles (fièvre de Tsutsugamushi) <i>Poux:</i> fièvre récurrente à poux, bartonnellose <i>Puces:</i> typhus murin (rickettsiose), peste <i>Punaises:</i> maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) <i>Mouches tsé-tsé:</i> maladie du sommeil (trypanosomiase africaine) |
| Contact avec des animaux | Fièvre Q, leptospirose, tularémie, bartonnellose, brucellose, ornithose, grippe aviaire, MERS-CoV, SARS-CoV, rage, anthrax, Ebola |
| Consommation de lait non pasteurisé | Brucellose, salmonellose, méningoencéphalite à tique, tuberculose |
| Consommation de poissons, crabes ou crustacés crus | Clonorchiose, opisthorchiase, paragonimiasis |
| Consommation de plantes aquatiques crues | Fasciolose |
| Consommation de viande de porc crue | Trichinellose |
| Consommation de jus de Caña/Açaí (palme) (Brésil), de jus de Guayaba (Venezuela) ou de vin de palme (Colombie) | Maladie de Chagas |
| Visite de grottes | Histoplasmose, fièvre hémorragique de Marburg |
| Rapport sexuel non protégé | VIH, hépatite B, (hépatite C), syphilis |
| Tatouages, piercings | VIH, hépatite B, hépatite C |
| Interventions médicales, injections, perfusions | VIH, hépatite B, hépatite C, maladie de Chagas, leishmaniose, syphilis |
| Aérosols (eau stagnante dans les climatiseurs, douches, etc.) | Légionellose (fièvre de Pontiac) |

Remarque: le tableau ne prétend pas à l'exhaustivité et doit fournir à titre d'exemple un aperçu général des risques d'exposition potentiels et des diagnostics différentiels associés.

MERS: «Middle-East respiratory syndrome»; SARS: «severe acute respiratory syndrome»

voyage, en fonction de l'anamnèse de voyage et d'exposition, il convient aussi toujours d'envisager rapidement les agents pathogènes viraux ayant un fort potentiel de transmission nosocomiale, qui sont certes extrêmement rares mais sont très contagieux et transmissibles d'homme à homme. En premier plan figurent les fièvres hémorragiques virales africaines Lassa, Ebola et Marburg, ainsi que la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Cette dernière survient de manière sporadique en Afrique, en Europe de l'Est, dans les Balkans, au Proche-Orient et en Asie centrale. En cas de fièvre avec symptômes respiratoires, chez les personnes revenant du Proche-Orient, il convient en outre de songer au coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV pour «Middle East respiratory syndrome coronavirus») qui y est endémique, chez celles revenant d'Asie du Sud-Est, il faut songer à une grippe aviaire (H5N1, H7N9) et chez celles revenant d'Amérique du Sud, il faut songer au virus des Andes (un hantavirus). Bien que les cas importés soient très rares, de tels cas ont tout de même déjà été diagnostiqués en Suisse: un cas d'Ebola chez une biologiste revenue de Côte d'Ivoire (1994) et deux cas d'infection à virus des Andes chez un couple revenu d'Argentine/du Chili (2016).

Dans les cas suspects, il faut immédiatement prendre contact avec un centre d'infectiologie afin de procéder à l'isolement du patient et d'initier rapidement les investigations diagnostiques. Dans ces cas, il est néanmoins aussi essentiel de veiller à ce que la focalisation sur les mesures d'isolement ne retarde pas le diagnostic de routine: durant la terrible épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014–2015, chez les personnes de retour des pays à l'époque touchés (Guinée, Liberia et Sierra Leone) et pour lesquelles le diagnostic différentiel d'Ebola était envisagé, le paludisme était en fin de compte le diagnostic le plus fréquent [7].

Voyageurs avec maladies préexistantes

Chez les voyageurs présentant des maladies préexistantes, un diagnostic différentiel adapté ainsi qu'un risque infectieux et spectre pathogène modifiés doivent être pris en compte. À côté du nombre croissant de voyageurs âgés, il convient surtout de mentionner ici l'augmentation massive au cours des dernières années du nombre de patients sous traitement immunomodulateur/biologique, ainsi que l'augmentation des patients ayant reçu une transplantation d'organe.

Pour certaines maladies infectieuses associées au voyage (avant tout paludisme, rickettsioses et infections respiratoires basses), les voyageurs âgés (>60 ans) présentent nettement plus souvent une évolution potentiellement fatale de la maladie [6, 8]. Certaines maladies préexistantes peuvent constituer des facteurs de risque de contracter des maladies infectieuses spécifiques; ainsi, un diabète mal contrôlé prédispose par ex. à la mélioiidose en Asie du Sud-Est ou dans le nord de l'Australie [9].

Dans la mesure où les maladies préexistantes et les traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs peuvent influencer considérablement le risque de maladie, le spectre pathogène, les manifestations cliniques et la sévérité d'une maladie infectieuse, il est recommandé de discuter de tels cas avec un confrère expérimenté en infectiologie/médecine tropicale.

«Visiting friends and relatives» (VFR)

Concernant la première et la deuxième génération de voyageurs issus de la migration, il faut garder à l'esprit que ces personnes ont souvent un comportement différent de celui des autres voyageurs en matière de prophylaxie (pas de chimioprophylaxie antipaludique et/ou de vaccination) et présentent également un risque d'exposition différent [10, 11]. En ce qui concerne les causes potentielles de fièvre dans la population VFR, il convient en particulier de noter la fréquence disproportionnée du paludisme [12] et de la fièvre typhoïde [13].

Prise de médicaments durant le voyage

Dans de nombreux pays, les antibiotiques sont en vente libre et il n'est dès lors pas rare que les voyageurs s'en procurent sans prescription médicale. Il faut toujours

interroger activement le patient à ce sujet lors de l'anamnèse. Une antibiothérapie préalable s'avère pertinente non seulement pour les infections bactériennes mais également pour le paludisme, car certains antibiotiques, en raison de leur action partielle contre le paludisme, peuvent retarder l'apparition de la maladie, atténuer l'évolution clinique et influencer significativement le diagnostic.

Evolution de la fièvre / type de fièvre

Il convient d'interroger le patient quant à l'évolution de la fièvre, mais ce paramètre devrait toujours être évalué avec prudence. Même si des profils de fièvre particuliers sont décrits comme étant «classiques» pour certaines maladies (par ex. fièvre *continue* en cas de typhus et fièvre *récurrente* en cas de paludisme et de fièvre récurrente à poux), les évolutions «classiques» ne sont pas la règle et elles ne sont pas fiables pour le diagnostic différentiel. La prise d'un traitement antipyrétique doit aussi tout particulièrement être prise en compte dans l'évolution de la fièvre.

En règle générale, la fièvre dans le cadre de maladies infectieuses présente une évolution circadienne de la température, avec des valeurs maximales en fin d'après-midi/le soir et des valeurs minimales tôt le matin. La survenue de frissons, en tant qu'expression d'une augmentation rapide et forte de la fièvre, doit toujours faire suspecter une bactériémie ou un paludisme.

Examen clinique

Lors de l'examen physique du patient fébrile, il convient de déterminer en premier lieu s'il s'agit d'une fièvre sans foyer infectieux ou si un foyer infectieux peut être identifié. Les anomalies cutanées requièrent une atten-

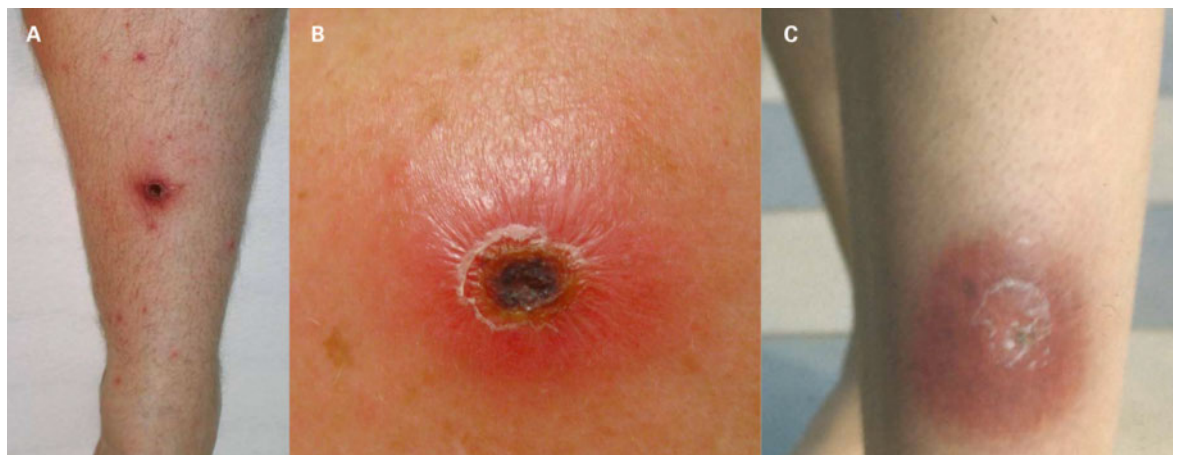


Figure 1: Anomalies cutanées typiques en cas de rickettsioses et de trypanosomiase. A) Escarre et exanthème maculo-papuleux en cas de typhus des broussailles; B) Gros plan d'une escarre en cas de fièvre à tiques africaine; C) Chancre d'inoculation (trypanome) en cas de trypanosomiase africaine.

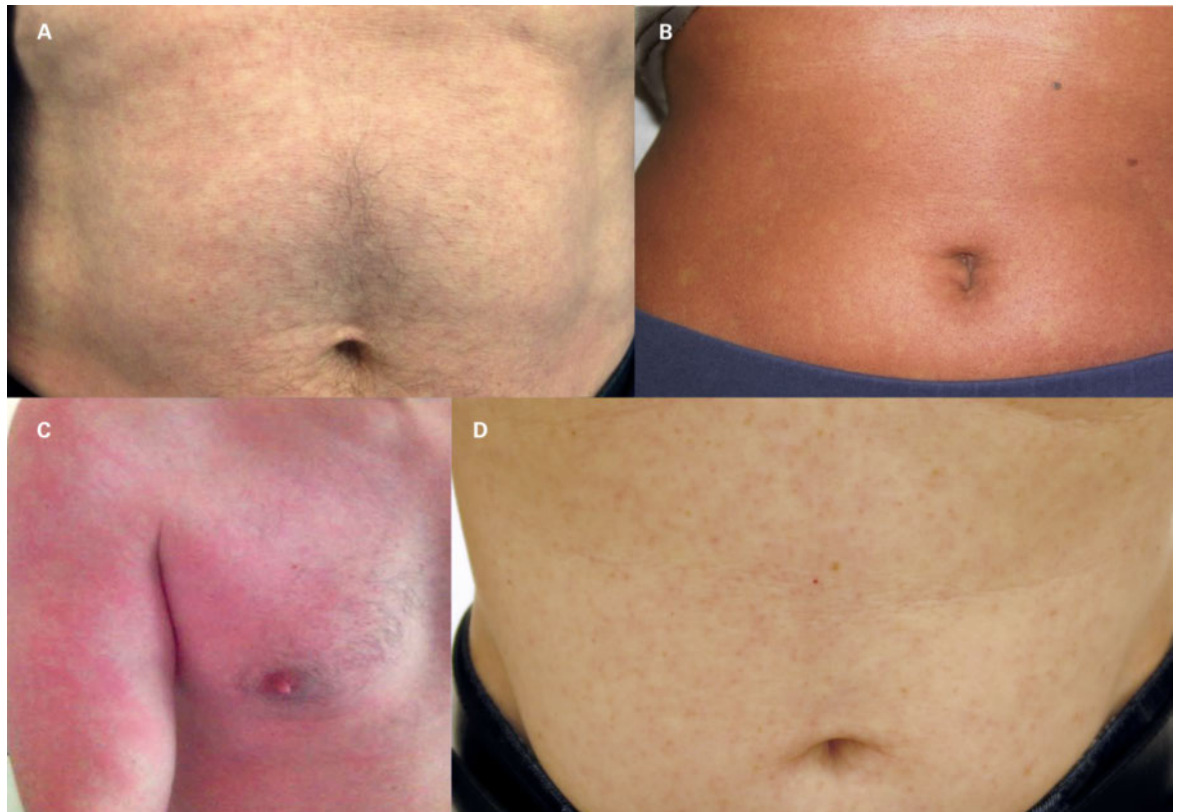


Figure 2: Exanthèmes dans le cadre d'arboviroses. **A)** Exanthème en cas de dengue; **B)** Eruption pathognomonique de type «white islands in the red sea» dans le cadre d'un exanthème confluent de la dengue; **C)** Exanthème en cas de chikungunya; **D)** Exanthème en cas d'infection à virus Zika.

tion particulière lors de l'examen physique. L'éruption cutanée généralisée (fig. 1 et 2) souvent présente lors d'arboviroses et de certaines rickettsioses peut être aussi concluante sur le plan diagnostique que l'escarre souvent retrouvée en cas de rickettsioses (site de morsure de tique/d'acarien; fig. 1) et que le chancre d'inoculation ou «trypanome» faisant suite à une piqûre de mouche tsé-tsé en cas de trypanosomiase africaine, qui est une affection rare mais potentiellement fatale (fig. 1). Il convient de rechercher de façon ciblée des escarres en particulier chez les personnes revenant d'un safari en Afrique du Sud («fièvre à tiques africaine», *Rickettsia africae*) et chez celles revenant d'un voyage en Asie (typhus des broussailles/fièvre de Tsutsugamushi, *Orientia tsutsugamushi*), car celles-ci ne provoquent pas de symptômes locaux et ne sont souvent pas détectées par les patients eux-mêmes. Étant donné que cet article n'a pas pour objectif de fournir un aperçu détaillé des tableaux cliniques de tous les diagnostics différentiels pertinents chez les personnes revenant d'un voyage dans des régions tropicales, la comparaison, fournie dans le tableau 3, des trois arboviroses actuellement les plus fréquentes, illustre à titre d'exemple comment l'intégration de l'anamnèse et de l'examen physique permet d'aiguiller l'évaluation

Tableau 3: Symptômes et anomalies causés par les trois arboviroses les plus fréquentes chez les personnes rentrant de voyage.

| Symptômes et anomalies | Dengue | Chikungunya | Zika |
|----------------------------|--------|-------------|-------|
| Fièvre | +++ | +++ | ++ |
| Céphalées | +++ | + | + |
| Conjonctivite | - | + | +++ |
| Arthralgies | + | +++ | ++ |
| Myalgies | ++ | + | + |
| Eruption cutanée/exanthème | + | ++ | +++ * |
| Œdèmes périphériques | - | - | ++ |
| Symptômes abdominaux | + | + | + |
| Hémorragies | ++ | (+) | - |
| Choc circulatoire | ++ | - | - |

* Contrairement aux patients atteints de dengue et de chikungunya, les patients infectés par le virus Zika se plaignent souvent d'un prurit intense accompagnant l'exanthème.

diagnostique différentielle chez les personnes fébriles au retour d'un voyage.

Analyses de laboratoire

Le bilan de laboratoire de base devrait au minimum comprendre la numération formule sanguine différentielle (y compris éosinophilie), la détermination de la

CRP, des transaminases et de la créatinine (alternative-ment de la cystatine C), ainsi qu'une analyse urinaire. Il est recommandé de privilégier la numération formule sanguine différentielle manuelle à la méthode automatisée, car la morphologie atypique des lymphocytes fréquemment observée en cas d'infections virales peut s'avérer utile pour le diagnostic.

Dans la mesure où dans de nombreux cas, sinon la plupart, de fièvre chez des personnes rentrant de voyage, le paludisme doit être exclu, il convient de signaler qu'un examen microscopique reste toujours obligatoire malgré la disponibilité des tests rapides, qui sont désormais très répandus. Cela s'explique avant tout par deux raisons: d'une part, la sensibilité des tests rapides est certes excellente pour le paludisme à *Plasmodium falciparum* et n'est pas inférieure à celle de l'examen microscopique, mais la sensibilité des tests rapides pour les autres espèces responsables du paludisme est insuffisante; d'autre part, l'examen microscopique du frottis sanguin peut permettre de diagnostiquer un diagnostic différentiel majeur, tel qu'une trypanosomiase, une fièvre récurrente à *Borrelia* ou une leptospirose, auquel le médecin n'avait peut-être même pas pensé (fig. 3). Dans la pratique, il est recommandé de prescrire de façon routinière à la fois un examen microscopique de recherche du paludisme et un test rapide de détection du palu-

disme (avant tout lorsque la microscopie est réalisée dans un laboratoire diagnostique qui ne la pratique pas de façon routinière).

Etant donné qu'il arrive dans des cas rares qu'un patient présente à la fois «des poux et des puces» (par ex. infection double dengue-paludisme) et que le paludisme se manifeste parfois par des symptômes trompeurs (avant tout chez les enfants, les symptômes abdominaux et la diarrhée prédominant souvent), il convient, lorsque le paludisme n'est pas exclu sur la base de l'anamnèse de voyage, de procéder à l'exclusion du paludisme même en cas de test rapide positif pour la dengue, par exemple.

Des hémocultures et un échantillon de sérum initial doivent être prélevés de façon routinière. En particulier l'échantillon de sérum initial peut devenir pertinent ultérieurement, lorsqu'il est éventuellement nécessaire de déterminer si un titre sérologique anormal correspond à une infection aiguë (au sens d'une séroconversion) ou à une infection passée (au sens d'une cicatrice sérologique).

Les figures 4, 5 et 6 fournissent un aperçu de la démarche diagnostique de base recommandée, ainsi que des diagnostics différentiels listés par syndromes typiques et de leur évaluation diagnostique et traitement empirique. Il convient de signaler qu'il s'agit d'une liste non

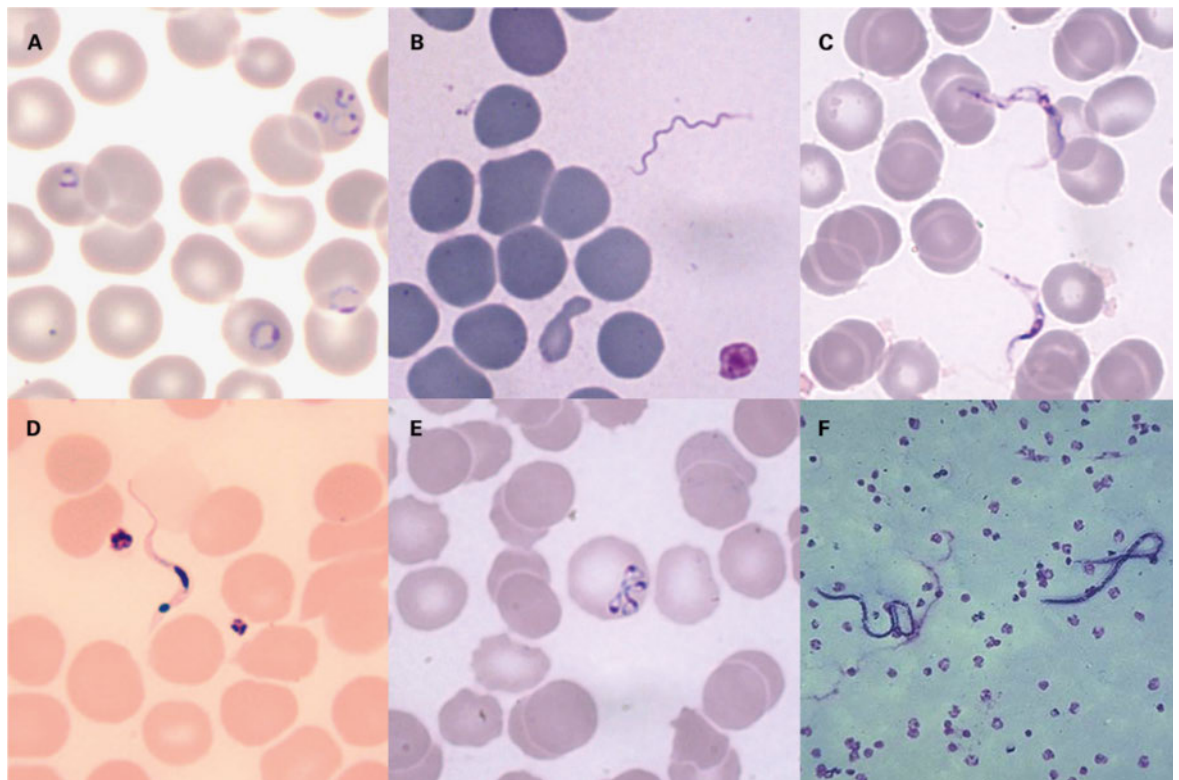


Figure 3: Agents pathogènes pouvant être détectés par microscopie chez les personnes fébriles revenant de voyage. **A)** Paludisme; **B)** Fièvre récurrente à *Borrelia*; **C)** Trypanosomiase africaine; **D)** Trypanosomiase américaine (maladie de Chagas); **E)** Babésiose; **F)** Filariose. Coloration: Giemsa; grossissement: **A–E)** 1000 fois, **F)** 250 fois.

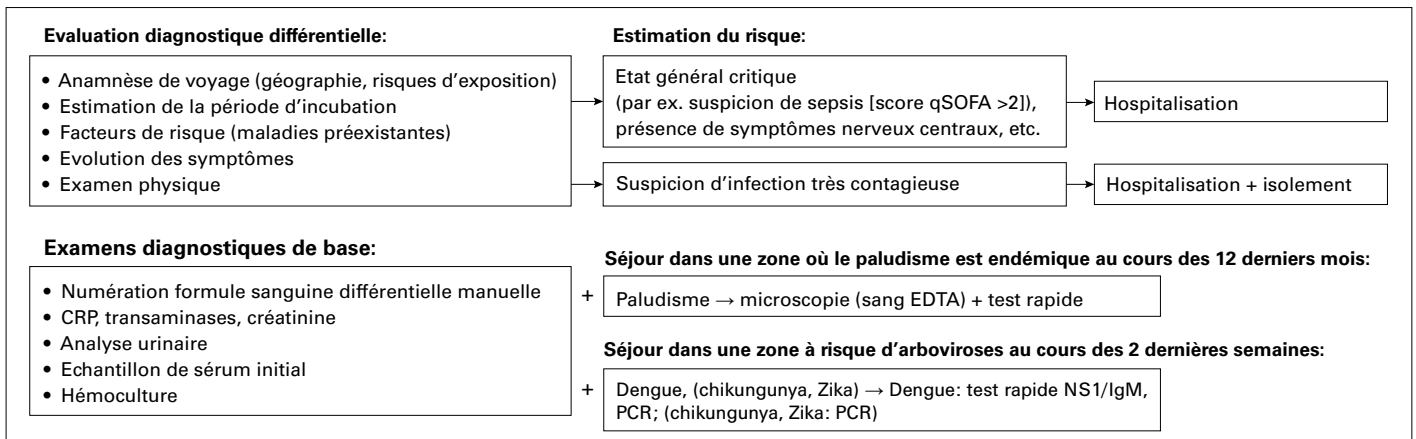


Figure 4: Evaluation diagnostique différentielle et examens diagnostiques de base chez les personnes fébriles au retour d'un voyage.

qSOFA («quick sepsis-related organ failure assessment»): les patients adultes avec infection suspectée et présence de ≥2 des 3 critères suivants (fréquence respiratoire >22/min, altération de la conscience, pression artérielle systolique ≤100 mm Hg) ont un mauvais devenir clinique.

CRP: protéine C réactive; EDTA: éthylène diamine tétra-acétique; PCR: réaction de polymérisation en chaîne.

Remarque: Par «arbovirose», on entend principalement la dengue, le chikungunya et la maladie à virus Zika, car ces trois agents pathogènes sont de loin les plus pertinents en médecine du voyage parmi la centaine d'arbovirus pathogènes pour l'homme.

| | |
|--|--|
| Fièvre + exanthème: <ul style="list-style-type: none"> Arbovirose → voir figure 4 Rougeole/rubéole/parvovirus B19 → D: PCR, sérologie Rickettsiose → D: PCR, sérologie; Te: doxycycline Fièvre récurrente à <i>Borrelia</i> → D: microscopie (sang EDTA), PCR; Te: doxycycline VIH → D: sérologie (Ag p24), PCR Fièvre typhoïde (<i>roséole</i>) → D: hémoculture; Te: ceftriaxone | Fièvre + thrombocytopenie: <ul style="list-style-type: none"> Paludisme → voir figure 4 Arbovirose → voir figure 4 Fièvre typhoïde → D: hémoculture; Te: ceftriaxone Rickettsiose → D: PCR, sérologie; Te: doxycycline Leptospirose → D: PCR, sérologie; Te: doxycycline Fièvre récurrente à <i>Borrelia</i> → D: microscopie (sang EDTA), PCR; Te: doxycycline Trypanosomiase → D: microscopie (sang EDTA) VIH → D: sérologie (Ag p24), PCR FHV → Zone à risque?, Risque d'exposition?, Vaccination contre la fièvre jaune?; D: PCR |
| Fièvre + lésion cutanée focale: <ul style="list-style-type: none"> Rickettsiose (<i>escarre</i>) → D: PCR, sérologie; Te: doxycycline Trypanosomiase (<i>chancre</i>) → D: microscopie (sang EDTA) | |
| Fièvre + éosinophilie: <ul style="list-style-type: none"> [nombre absolu d'éosinophiles ≥500/mm³] Schistosomiase aiguë/ bilharziose → PCR, sérologie; Te: administration de glucocorticoïdes | Fièvre + lymphocytose: <ul style="list-style-type: none"> [>40% lymphocytes ± morphologie atypique] EBV, CMV, VIH → D: PCR, sérologies Toxoplasmose → D: sérologie |

Figure 5: Examens diagnostiques étendus (D) et traitement empirique (Te) en cas de fièvre non compliquée sans foyer organique.

EDTA: éthylène diamine tétra-acétique; PCR: réaction de polymérisation en chaîne; EBV: virus d'Epstein-Barr; CMV: cytomégalovirus;

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; FHV: fièvre hémorragique virale.

exhaustive et que toutes les méthodes de test disponibles ne sont pas mentionnées, car cela sortirait du cadre de cet article de revue. Deux aspects fondamentaux méritent d'être mentionnés pour le choix d'un test diagnostique:

- Le médecin prescripteur doit connaître le principe de fonctionnement de la méthode de test: ainsi, un test sérologique (basé sur la détection d'anticorps) est par ex. inapproprié lors des premiers jours d'une infection par le virus de la dengue, car des anticorps sont uniquement formés au courant de l'infection (séroconversion) et ne sont donc pas détectables initialement. Au cours des premiers jours d'une infection par le virus de la dengue, la mise en évidence

directe du virus par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou la mise en évidence de l'antigène NS1 seraient dès lors les méthodes de choix. En plus de s'appliquer à la dengue, ce principe de détection antigénique ou génomique durant la phase précoce et de détection d'anticorps durant la phase tardive de la maladie vaut également pour les rickettsioses et la leptospirose. Pour les infections pour lesquelles seuls des tests sérologiques sont disponibles, il peut être nécessaire et judicieux de répéter le test par la suite.

- En raison de la sensibilité en partie limitée de certains tests, il peut être pertinent de combiner différents tests, de répéter les tests et éventuellement, en cas

| | |
|--|--|
| Fièvre + diarrhée: | |
| Entérite bactérienne invasive (<i>Campylobacter</i> , <i>shigelles</i> , <i>salmonelles</i> , <i>E. coli</i> entéropathogènes, <i>C. difficile</i>) → D: coproculture, détection de toxines de <i>C. diff.</i> , PCR multiplex; le cas échéant, Te | |
| Amibiase intestinale → D: examen microscopique des selles, PCR | |
| Fièvre + symptômes abdominaux sans diarrhée: | |
| Fièvre typhoïde | → D: hémocultures; Te: ceftriaxone |
| Abcès hépatique amibien | → D: échographie, sérologie |
| Fièvre + symptômes respiratoires: | |
| Pneumonie bactérienne (PC) | → D: radiographie thoracique en deux plans → D: antigènes urinaires pneumococciques, antibiothérapie calculée |
| Influenzavirus, rhinovirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial | → D: PCR multiplex* |
| Légionellose | → D: antigène urinaire |
| Fièvre Q | → D: PCR, sérologie; Te: doxycycline |
| Schistosomiase aiguë/bilharziose | → Eosinophilie?; Te: administration de glucocorticoïdes |
| Syndrome de Löffler** | → Eosinophilie?; Te: administration de glucocorticoïdes |
| Eosinophilie pulmonaire tropicale (filariose lymphatique aiguë) | → Te: administration de glucocorticoïdes + DEC |
| Tuberculose | → D: crachat/aspiration, biopsie |
| Mélioïdose | → D: culture sang/crachat/urine; Te: ceftazidime ou carbapénème |
| Histoplasmose | → Visite de grottes?, Contact avec des oiseaux?, D: sérologie |
| Coccidioïdomycose | → Voyage dans une zone à risque?, D: sérologie |
| Infection pulmonaire à hantavirus | → Voyage dans une zone à risque?, D: PCR |
| Grippe aviaire | → Voyage dans une zone à risque?, D: PCR |
| MERS-CoV | → Voyage dans une zone à risque?, D: PCR |
| Fièvre + ictère: | |
| Paludisme | → D: échographie: pathologie biliaire?, Anomalie hépatique focale? |
| Dengue sévère | → voir figure 4 |
| Hépatite virale aiguë | → Statut vaccinal?, D: sérologies (hép. A-E), CMV, EBV |
| Leptospirose | → D: PCR, sérologie; Te: ceftriaxone |
| Trypanosomiase | → D: microscopie (sang EDTA) |
| FHV | → Zone à risque?, Risque d'exposition?, Vaccination contre la fièvre jaune? |
| Fièvre + insuffisance rénale: | |
| Paludisme | → voir figure 4 |
| Leptospirose | → D: PCR, sérologie; Te: ceftriaxone |
| Hantavirus | → D: PCR, sérologie |
| Sepsis | → D: hémocultures, recherche de foyer |

Figure 6: Examens diagnostiques étendus (D) et traitement empirique (Te) en cas de fièvre non compliquée avec foyer organique. * Indication limitée aux évolutions graves ou aux patients à risque; ** Syndrome de Löffler: migration pulmonaire de larves d'ankylostomes, d'anguillules ou d'ascaris; EDTA: éthylène diamine tétra-acétique; PCR: réaction de polymérisation en chaîne; PC: pneumonie communautaire; DEC: diéthylcarbamazine; CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; FHV: fièvre hémorragique virale.

de forte suspicion clinique, d'opter pour une antibiothérapie empirique même en l'absence de test de laboratoire positif.

Antibiothérapie empirique

Une antibiothérapie empirique devrait essentiellement être fonction du tableau clinique et du risque d'exposition potentiel et doit en premier lieu être envisagée pour les diagnostics différentiels pour lesquels il n'existe pas de méthode diagnostique de confirmation rapide

et sensible, en particulier lorsqu'une initiation plus tardive du traitement aurait une influence négative sur l'évolution de la maladie. Parmi le spectre des maladies infectieuses tropicales, cela vaut tout particulièrement pour la fièvre typhoïde, les rickettsioses, la leptospirose et la mélioïdose.

A la fois pour les infections bactériennes locales et pour les affections septiques graves, il convient de tenir compte non seulement de la sensibilité intrinsèque du spectre pathogène suspecté mais également de la prévalence géographique des résistances aux anti-

crobiens pour le choix de la couverture antibiotique empirique. Tandis que les résistances aux antimicrobiens ne jouent actuellement pas de rôle notable dans les cas de paludisme importés et qu'aucun développement de résistances pertinent ne se profile pour les rickettsioses, la leptospirose et les fièvres récurrentes à *Borrelia*, cette problématique prend une ampleur croissante pour les autres infections bactériennes. Outre la multirésistance des *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi*, respectivement responsables de la fièvre typhoïde et de la fièvre paratyphoïde, des inquiétudes à ce sujet émanent avant tout d'études récentes ayant montré que les personnes voyageant en Asie sont souvent colonisées par des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) durant leur séjour [14]. Il convient d'en tenir compte pour l'antibiothérapie empirique des personnes en état septique au retour d'un voyage. Chez les voyageurs hospitalisés à l'étranger et rapatriés, il est en outre recommandé d'isoler dans un premier temps les patients et de réaliser un dépistage adéquat, en raison du taux parfois extrêmement élevé de germes nosocomiaux multirésistants [15]. Il se profile clairement que la problématique de la multirésistance bactérienne prendra encore de l'ampleur à l'avenir au vu de la mobilité croissante de la société à l'échelle globale. Il est pour l'heure difficile d'estimer dans quelle mesure le «tourisme médical» en développement jouera un rôle à cet égard. D'une manière générale, il convient de prélever si possible suffisamment de matériel diagnostique avant l'initiation d'une antibiothérapie empirique afin de confirmer ou d'infirmer la présence éventuelle de résistances par culture et test de résistance.

Traitement antipyrétique

La nécessité et l'indication d'un traitement antipyrétique font souvent l'objet de débats controversés et passionnés. L'argument plausible avancé par les opposants à l'abaissement de la fièvre selon lequel la fièvre exercerait un effet négatif sur la réplication des micro-organismes et activerait le système immunitaire n'a pas pu être confirmé de façon concluante dans des études contrôlées. S'y ajoutent les preuves solides indiquant la toxicité potentiellement non négligeable des antipyrétiques (reins, foie, tractus gastro-intestinal, agranulocytose). Les partisans de l'abaissement de la fièvre opposent à ces arguments les effets négatifs de la fièvre (du moins en cas de températures très élevées) sur les processus métaboliques de l'organisme, ainsi que l'amélioration subjective obtenue avec la prise d'antipyrétiques. Un compromis serait de favoriser en premier lieu les mesures physiques (par ex. compresses

froides), même si les preuves correspondantes sont également maigres, et les médicaments ayant une influence minimale sur la réponse immunitaire (par ex. paracétamol) et de restreindre l'indication d'un traitement antipyrétique médicamenteux à la fièvre élevée accablant subjectivement le patient.

Analyses de laboratoire étendues et examens d'imagerie

Au-delà des examens diagnostiques de routine, l'indication d'analyses de laboratoire étendues et d'examens d'imagerie devrait principalement être posée en fonction du tableau clinique, de la sévérité de maladie et enfin et surtout d'une évaluation rationnelle de l'investissement et du rapport coût/bénéfice. Il convient en premier lieu de se concentrer sur les diagnostics différentiels pertinents sur le plan thérapeutique et d'adapter la stratégie diagnostique à la situation individuelle du patient. Ainsi, chez les patients présentant de la fièvre et un mauvais état général, il est indiqué de réaliser rapidement une radiographie conventionnelle du thorax, et ce indépendamment de la présence de symptômes respiratoires (!), afin d'exclure une pneumonie et éventuellement une échographie (ou une tomodensitométrie) pour rechercher des foyers, tandis que des examens d'imagerie ne sont pas nécessaires dans la majorité des cas de fièvre non compliqués. Dans les cas douteux, la concertation avec un confrère expérimenté en infectiologie/médecine tropicale s'avère judicieuse afin d'éviter les examens diagnostiques inutiles et de déterminer conjointement une stratégie efficace de diagnostic et de traitement empirique. En particulier lorsque la fièvre s'accompagne d'une éosinophilie, il est recommandé d'impliquer un spécialiste en médecine tropicale pour discuter des diagnostics différentiels parasitologiques potentiels.

Causes non infectieuses

Dans les cas de maladie d'évolution prolongée, après exclusion de causes infectieuses de la fièvre, il convient également d'envisager dans le cadre du diagnostic différentiel la présence d'une collagénose, d'une vasculite, d'une affection systémique granulomateuse (par ex. sarcoïdose, granulomateuse avec polyangéite), d'une néoplasie (par ex. lymphomes), d'embolies pulmonaires récidivantes, ainsi que de troubles métaboliques et endocriniens. Il n'est pas rare qu'en raison d'une association temporelle entre le séjour à l'étranger et la première manifestation de telles maladies, l'attention se porte initialement sur une maladie infectieuse potentiellement contractée à l'étranger et que la pose du dia-

Correspondance:
Dr méd. Andreas Neumayr
DTM&H, MCTM,
Facharzt für Allgemeine
Innere Medizin,
Facharzt für Tropen-
und Reisemedizin,
Schweizerisches Tropen-
und Public Health-Institut
Socinstrasse 57, P.O. Box
CH-4002 Basel
andreas.neumayr[at]
swissthph.ch

gnostic s'en trouve retardée. En cas de fièvre d'origine indéterminée, il faut aussi songer à la possibilité d'une fièvre induite par des médicaments (notamment par des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) lors du diagnostic différentiel.

Aides électroniques

Deux ressources internet gratuites sont recommandées pour les collègues médecins qui ne sont pas quotidiennement confrontés au diagnostic différentiel d'affections fébriles chez des patients rentrant d'un voyage dans des régions tropicales. Le site www.fevertravel.ch contient un algorithme diagnostique en ligne développé par l'Université de Lausanne, qui s'avère être un outil de diagnostic différentiel utile pour l'évaluation des personnes fébriles au retour d'un voyage [16, 17]. Sur le site www.kabisa.be, il est possible de télécharger le logiciel éducatif et applicatif KABISA TRAVEL, qui a été développé par l'Institut de médecine tropicale d'Anvers pour l'évaluation diagnostique différentielle des sujets présentant de la fièvre après un voyage [18].

Défis dans le futur

Parmi les voyageurs internationaux, on constate, en raison de l'évolution démographique, une augmentation du nombre de personnes âgées souffrant parfois de maladies préexistantes. Il reste à voir comment les problèmes qui en résultent, tels que la plus mauvaise

réponse aux vaccins chez les personnes âgées («immunosénescence») ou les comorbidités, se répercuteront dans la médecine du voyage. La problématique s'étend des interactions entre une chimioprophylaxie antipaludique et les éventuels médicaments pris au long cours jusqu'aux fluctuations des taux d'immunosuppresseurs chez les patients transplantés par ex. dans le cadre d'une diarrhée ou de modifications des apports alimentaires [19].

L'aspect le plus pertinent d'un point de vue infectiologique est l'augmentation massive au cours de ces dernières années du nombre de voyageurs sous traitement immunomodulateur/biologique. Il est à l'heure actuelle également impossible de déterminer dans quelle mesure cette évolution contribuera à une augmentation des infections opportunistes, comme par ex. la tuberculose ou la leishmaniose. La problématique des résistances aux antimicrobiens, qui prend de l'ampleur à l'échelle mondiale, est en revanche clairement prévisible. La recherche en médecine du voyage a contribué à préciser au cours des dernières années la situation globale à cet égard en montrant qu'en particulier en cas de voyages en Asie du Sud, l'acquisition asymptomatique et la colonisation prolongée des voyageurs par des germes multirésistants (BLSE) sont quasiment inévitables. L'utilisation incontrôlée d'antibiotiques dans des vastes parties du monde, comme entémoignent ces données, a des implications qui dépassent largement le traitement empirique des infections associées aux voyages. Et enfin, des agents pathogènes émergents et ré-émergents (comme Ebola récemment et Zika actuellement) continueront à entretenir la dynamique du diagnostic différentiel chez les personnes fébriles au retour d'un voyage.

Remerciements

Nous remercions le Prof. Christoph Hatz (Swiss TPH) pour la lecture critique du manuscrit, ainsi que Michelle Dobler (Swiss TPH) et Yvette Endriss (Swiss TPH) pour la mise à disposition des images microscopiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Concernant l'évaluation diagnostique différentielle des personnes fébriles au retour d'un voyage, il s'avère indispensable de connaître l'épidémiologie régionale/la distribution géographique des maladies infectieuses.
- L'exclusion du paludisme occupe l'avant-plan lors de l'évaluation d'une personne fébrile au retour d'un voyage et doit toujours intervenir le plus rapidement possible. Règle de base: «En cas de suspicion de paludisme, il ne faut laisser le temps au soleil ni de se lever ni de se coucher».
- Les maladies très contagieuses sont extrêmement rares chez les personnes rentrant de voyage, mais elles ne doivent pas être manquées.
- Dans les cas douteux, il convient de se concerter avec un confrère expérimenté en infectiologie/médecine tropicale.