Rev. méd. Madag. 2011;1(2):24-29

La Revue Médicale de Madagascar

Article original

Complications infectieuses des maladies systémiques prises en charge dans un service de Médecine Interne au CHU d'Antananarivo

Infectious complication of systemic diseases in Internal Medicine unit of CHU Antananarivo

H.M.D. Vololontiana (1)*, L.N. Randriamanatsoa (2), M.I. Rahantamalala (1), R. Andrianasolo (3), J. Rakotoson (4), M. Randria (3), R.F. Rapelanoro (5)

(1) USFR de Médecine Interne, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana , CHU Antananarivo, Madagascar.

(2) USFR de Réanimation-Néphrologique, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona , CHU Antananarivo, Madagascar.

(3) USFR des Maladies Infectieuses, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana , CHU Antananarivo, Madagascar.

(4) USFR de Pneumologie, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, CHU d'Antananarivo, Madagascar.

(5) Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

Résumé

Introduction. *Les infections sont une source majeure de morbidité et de mortalité au cours des maladies systémiques. A Madagascar, il n'existe aucune donnée sur les complications infectieuses de ces maladies. Notre objectif est de déterminer la fréquence et de faire une description clinique, microbiologique, thérapeutique et évolutive des complications infectieuses des maladies systémiques.*

Méthode. *Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive sur une période de sept ans des complications infectieuses des maladies systémiques vues dans un service de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo.*

Résultats. *Parmi les 69 malades porteurs de MS répertoriés sur une période de sept ans, vingt et un (30,4%) ont présenté au moins une complication infectieuse. Le sex ratio était de 0,31 et l'âge moyen de 51 ans. Le lupus érythémateux systémique (54,5% des cas) et la polyarthrite rhumatoïde (14,3%) étaient les plus pourvoyeuses de complications infectieuses. Un seul malade ne recevait pas de traitement corticoïde et/ou immunosuppresseurs au moment du diagnostic de l'infection. Cinquante épisodes infectieux dont 90% communautaires, étaient rapportés dont 28% étaient sévères. Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie systémique et les épisodes infectieux était de 8,3 mois. Les localisations pulmonaires (36%) et digestives (28%) étaient les plus fréquentes. Mycobacterium tuberculosis (n=9) et Escherichia coli (n=7) étaient les principaux germes retrouvés. Six décès (28,5%) étaient enregistrés dont deux suite à une tuberculose.*

Mots clés: *complications infectieuses, maladies systémiques, Madagascar*

Abstract

Introduction. *Infectious are common and source of high morbidity and mortality in patients with systemic diseases. In Madagascar, there is no data about these infectious complications. The aim of this study was to determine the prevalence of infections, to describe their clinical, biological and therapeutic features in patients with systemic diseases.*

Methods. *We performed a retrospective and descriptive study over a seven-years period concerning the infectious complications of systemic diseases in an Universitary Hospital in Antananarivo.*

Results. *On 69 patients with systemic diseases over seven-years period, twenty one (30.4%) patients (16 women and 5 men) had infectious episodes. The sex ratio was 0.31 and median of age 51 years. Systemic lupus erythematosous (54.5%) and rheumatoid arthritis (14.3%) were most associated with infectious complications. One patient did not have corticosteroïds and/or immunosuppressive treatment on diagnosis. Fifty infectious episodes were reported. Most of them (90%) were community acquired, and 28% of them were severe. The mean delay between systemic disease and the infectious episodes was 8.31 months. The most common infectious localizations involved lung (36%) and digestive tract (28%). The identified pathogens were: nine Mycobacterium tuberculosis and 7 Escherichia coli. Six deaths (28.5%) were noted. Two deaths were related to tuberculosis.*

Key words: *infectious complications, systemic diseases, Madagascar*

* Auteur correspondant: H.M.D. Vololontiana (vhmdanielle@yahoo.fr)

ISSN 2222-792X / African Index Medicus

Introduction

Si au cours de la dernière décennie, des progrès nombreux et indéniables ont été réalisés dans le diagnostic et la prise en charge des maladies systémiques (MS), les complications infectieuses restent une source importante de morbimortalité. Elles sont facilitées par les caractéristiques propres des MS et par leurs traitements à base d'immunosuppresseurs et/ou de corticoïdes auxquels vient s'ajouter depuis quelques années l'utilisation croissante de biothérapies, en particulier, les anti-TNFα et les anticorps anti CD_{20} [1]**.** Nous ne disposons d'aucune donnée sur les complications survenues au cours des MS prises en charge à Madagascar. Nous avons mené la première étude sur les complications infectieuses des MS et ce dans un service de Médecine Interne au CHU d'Antananarivo. Notre objectif était de déterminer la fréquence et de décrire les aspects cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutifs des complications infectieuses des MS.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, descriptive effectuée dans un service de Médecine Interne de l'hôpital Joseph Raseta Befelatanana du CHU d'Antananarivo sur une période de sept ans (1er janvier 2004 au 31 décembre 2010). Nous avons inclus les malades hospitalisés porteurs de maladie systémique compliquée d'épisodes infectieux. Ont été exclu L'infection par le VIH et les infections reconnues facteurs étiologiques des maladies systémiques ont été exclues: virus de l'hépatite B au cours des périatérites noueuses (PAN), portage nasal de *Staphylococcus aureus* et rechute de granulomatose de Wegener (GV), *Mycobacterium tuberculosis* incriminé dans la pathogénie de la maladie de Takayasu et enfin des infections en rapport avec une neutropénie post chimiothérapie au cours d'un cancer.

Une infection est dite certaine devant des manifestations cliniques évocatrices et des cultures positives. En cas d'impossibilité d'isoler le germe responsable, on parle d'une infection probable devant l'association des données clinicobiologiques, radiologiques et/ou endoscopiques évocatrices et par une évolution favorable sous traitement antibiotique. Les infections étaient considérées comme sévères s'il existait des manifestations systémiques compromettant le pronostic vital ou imposant l'hospitalisation ou l'arrêt du traitement de la MS.

Les infections étaient communautaires si le début survenait avant le deuxième jour d'hospitalisation et nosocomiales si elles débutaient au delà du deuxième jour d'hospitalisation. Nous avons analysé pour chaque patient des paramètres démographiques: âge, sexe, contage infectieux; des paramètres cliniques : la ou les maladies systémiques sous jacentes, signes cliniques; des paramètres paracliniques: bilan infectieux et morphologiques; les traitements reçus et l'évolution.

Résultats

Parmi les 1735 malades hospitalisés sur une période de sept ans, 69 (3,40%) sont porteurs de MS dont 21 (30,42%) ont présenté des complications infectieuses. Le sex-ratio était de 0, 31 et l'âge moyen de 39,28 (extrêmes: 17 ans et 73 ans). Le LES (6/11 soit 54,5%) et la PR (3/14 soit 14,3%) étaient les MS les plus pour-voyeuses de complications infectieuses (Tableau 1) Dans cette série, aucun épisode infectieux n'a été répertorié au cours du syndrome des antiphospholipides (n=5), arthrite inclassée (n=4), maladie de Still (n=1) et sarcoïdose (n=1). Cinquante épisodes infectieux ont été rapportés avec une médiane de 2,38 épisodes infectieux par patient (extrêmes: 1 épisode et 8 épisodes) dont 14 (28%) étaient qualifiés de sévères. Quarante cinq (90%) étaient communautaires et 5 (10%) nosocomiales. Le délai moyen entre le diagnostic de la MS et les épisodes infectieux est de 8,31 mois (extrêmes : six jours et 54 mois).Un épisode infectieux était diagnostiqué en même temps que la MS (LES) chez un patient. Vingt quatre épisodes infectieux (48%) sur cinquante étaient répertoriés chez les patients lupiques, sept épisodes (14%) sur cinquante chez un patient porteur d'une maladie de Behcet. Selon le site d'infection retrouvé, les localisations pulmonaire (36%) et digestive (28%) étaient les plus fréquentes (Figure 1).

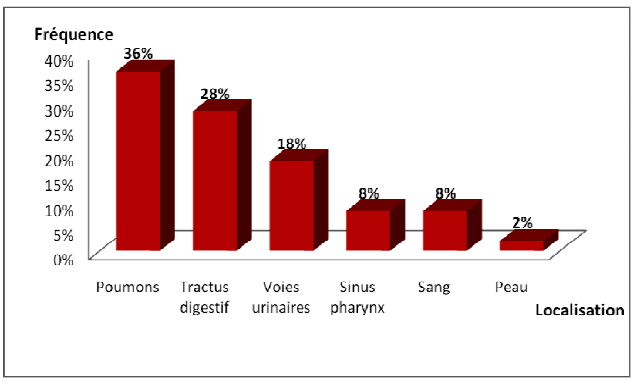

Figure 1. Répartition des localisations au cours des épisodes infectieux

Tableau 1. Répartition générale des MS et selon les complications infectieuses

Maladie systémiques	Nombre total des MS et pourcentage	Nombre total des MS compliquées d'infection et pourcentage	Nombre d'épisodes infectieux et pourcentage
LES	11(16%)	6(28,5%)	24(48%)
Polyarthrite rhumatoïde	14(20%)	3(14%)	5(10%)
Syndrome de Sharp	2(3%)	1(4,8%)	1(2%)
SGS	4(6%)	1(4,8%)	1(2%)
Dermatomyosite	3(4%)	2(9,6%)	1(2%)
PPR	1(1,5%)	1(4,8%)	2(4%)
Sclérodermie systémique	3(4%)	2(9,6%)	5(10%)
Maladie de Horton	1(1,5%)	1(4,8%)	1(2%)
Maladie de Takayasu	4(6%)	1(4,8%)	1(2%)
Maladie de Behcet	3(4%)	1(4,8%)	7(14%)
PTI	7(10%)	1(4,8%)	1(2%)
Maladie de Crohn	5(7%)	1(4,8%)	1(2%)
SAPL	5(7%)	0	0
Arthrite inclassée	4(6%)	0	0
Maladie de Still	1(1,5%)	0	0
Sarcoïdose	1(1,5%)	0	0
Total	69(100%)	21(100%)	50(100%)

LES: lupus érythémateux systémique; SGS: Syndrome de Gougerot Sjögren; PTI: purpura thrombopénique immunologique; SAPL: syndrome des antiphospholipides

L'agent infectieux causal était identifié au cours de 20/50 (40%) épisodes infectieux. Le *Mycobacterium tuberculosis* était responsable de 9 épisodes infectieux (pleuropulmonaire; n=8), extrapulmonaire; n=1). *Escherichia coli* était incriminé au cours de 7 épisodes infectieux, *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Streptococcus sp* (n=1) et *Aspergillus fumigatus* (n=1) (Figure 2). L'agent causal n'était pas été identifié au cours de 30 épisodes infectieux (60%).

Au moment du diagnostic des complications infectieuses, un seul (4,76%) patient n'avait pas reçu de traitement de sa MS. Dix neuf patients sur vingt et un étaient sous corticoïdes avec une posologie journalière médiane à 28,6 mg (extrêmes: 4 mg et 65 mg) pendant une durée moyenne de 142,6 mois (extrêmes: 15 jours et 18 mois) et en moyenne, la dose cumulée était de 2318,42 mg d'équivalent-prednisone (extrêmes: 375 mg et 6900 mg). Le méthotrexate était prescrit chez sept patients avec une médiane à 12,85 mg (extrêmes: 5 mg et 25 mg). Quatre patients sur vingt et un étaient traités par des bolus mensuels de cyclophosphamide avec une dose moyenne de 3026,66 mg

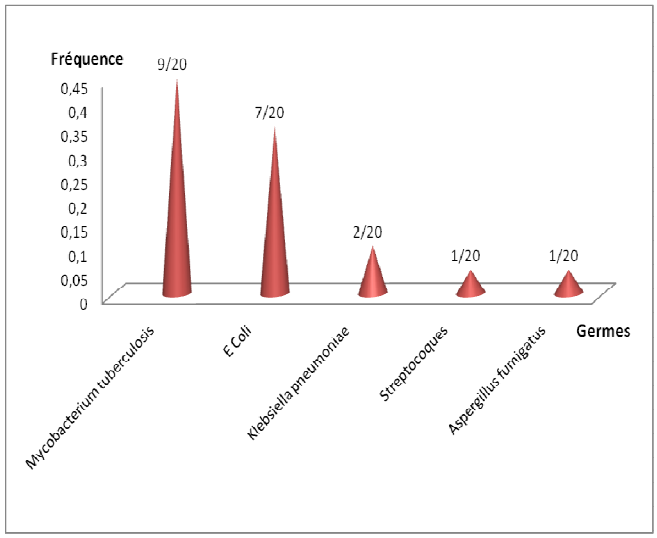

Figure 2. Répartition des germes retrouvés (n=20/50) au cours des épisodes infectieux

(extrêmes: 1800 mg et 4680 mg). Aucun patient n'avait reçu de biothérapie (Tableau 2).
Le décès était survenu suite à des complications infectieuses dans 6/21 (28,6%). Quatre décès sur six survenaient au cours du lupus suite à leur tuberculose (n=2), deux décès des suites d'un choc septique dont un à point de départ urinaire par *Escherichia coli.* Un sepsis sévère sans agent causal identifié était responsable des deux autres décès (septicémie au cours d'une dermatomyosite: n=1 et complication de gastroentérite au cours d'une sclérodermie systémique: n=1).

Tableau 2. Répartition des malades en fonction des principales caractéristiques des complications infectieuses et des immunosuppresseurs reçus

	Nombre	Pourcentage
Episodes infectieux		
Un seul	15/21	71,4%
Plus de 1	6/21	28,6%
Délai		
Moins de 12 mois	16/21	78%
Plus de 12 mois	5/21	22%
Immunosuppresseurs		
Corticoïdes	19/21	90%
Azathioprine	4/21	19%
Cyclophosphamide	3/21	14%
Méthotrexate	7/21	33%
Néant	1/21	5%

Discussion

Les infections sont une source majeure de morbimortalité au cours des MS. Il existe des facteurs favorisants liés aux MS et ceux liés à leurs traitements. Il y a peu de données sur les complications infectieuses des MS dans la littérature. La fréquence des MS ayant présenté des complications infectieuses dans notre série était de 30,42% avec un taux d'infection par patient relativement bas (2,38%) par rapport à celui de Cohen et al (3,69%) dont les cadres d'étude étaient des services de médecine interne et de maladies infectieuses [2]. Il est admis que les patients atteints de MS sont particulièrement sujets aux infections, comme l'attestent les études des patients non traités [3,4]. En effet, il existe au cours des MS, notamment au cours du LES une hypogammaglobulinémie, un déficit immunitaire T, des anomalies de l'hypersensibilité retardée, une altération du chimiotactisme des polynucléaires, des anomalies de l'opsonisation, une diminution de l'activité antibactérienne des macrophages alvéolaires *in vitro*, une diminution des propriétés phagiques des macrophages, une saturation des macrophages par des immuns complexes, des anticorps anti-lymphocytes, une hypocomplémentémie et une inhibition des fractions du complément [4]. Ainsi, un diagnostic concomitant de MS (LES) et d'infection a été rapporté dans notre étude et retrouvé également dans la littérature [5,6].
Concernant les risques liés aux traitements, le rôle des corticoïdes et des immunosuppresseurs comme facteurs favorisants des complications infectieuses est également admis. Il n'y a pas de différence par rapport à la littérature concernant la dose moyenne journalière (28,60 mg pour notre étude et 24,5 mg pour Bencharif *et al*) et la durée moyenne de la corticothérapie (142,6 mois pour notre étude et 114 mois pour Bencharif *et al*) [7] ainsi que le rôle du cyclophosphamide injectable et celui du méthotrexate [6,7]. Par contre, aucun patient de notre étude n'a bénéficié de biothérapies alors que ces molécules ont une place importante dans la prise en charges des MS dans les pays développés. Les anti -TNF alfa sont les plus incriminés dans le développement des complications infectieuses notamment en matière de tuberculose [8,9].
Le LES et la PR sont les plus pourvoyeuses de complications infectieuses dans notre étude.
En effet, ces deux maladies sont les plus fréquentes des MS. Le LES a fait l'objet de plusieurs études concernant les complications infectieuses. Dans notre étude, le LES était la MS la plus fréquemment compliquée d'épisodes infectieux (54,5%) que ce soit avant tout traitement (1 épisode sur 24) ou au cours des traitements par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs prescrits chez ces patients (23 sur 24 épisodes), ce qui est en accord avec la littérature [10,11].
Quant à la PR, elle était compliquée d'infection chez 3/14 (14,3%) des patients en comparaison avec seulement 7/240 (2,91%) selon Abdelmoula *et al* [12].
La localisation pulmonaire prédomine au cours des PR dans notre série (n=3) alors qu'il s'agit de la localisation ostéoarticulaire (n=4) pour Abdelmoula *et al*. Les traitements reçus sont comparables sauf qu'aucun de nos patients n'a bénéficié de biothérapie alors qu'un patient a reçu de l'infliximab dans cette étude tunisienne. Concernant l'agent causal, *Mycobacterium tuberculosis* a été incriminé chez un patient dans notre série

et deux fois au cours de PR dans celle d'Abdelmoula *et al* (rachis cervical et ganglionnaire). Dans les pays développés, l'émergence de la tuberculose est favorisée par les anti-TNF, cette donnée ayant justifié des recommandations spécifiques de dépistage et de traitement de tuberculose latente avant la mise en route du traitement [13].

Toutes MS confondues, les localisations pulmonaire (36%) et digestive (28%) étaient les plus fréquentes dans notre étude (Figure 1) alors que la localisation urinaire est la plus fréquemment décrite dans la littérature. La fréquence élevée de la localisation pulmonaire est en partie liée à la fréquence de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* (n=9), ce qui constitue un problème de santé publique dans notre pays. Son incidence est élevée: 248/100000 toutes formes confondues et 111/100000 pour la tuberculose pulmonaire bactériologiquement prouvée. En effet, la fréquence de la tuberculose est beaucoup plus élevée au cours des maladies systémiques que dans la population générale, le risque étant multiplié par 5 à 15 au cours du lupus érythémateux systémique [15,16].

Il s'agit le plus souvent de la réactivation d'une tuberculose latente. Les formes extrapulmonaires (en particulier ostéoarticulaires) et les miliaires sont beaucoup plus fréquentes que dans la population générale. Une localisation présumée extrapulmonaire répondait favorablement à un traitement antituberculeux d'épreuve. Le diagnostic de la tuberculose dans ces cas particuliers repose sur un faisceau d'argument épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. Le taux de létalité de la tuberculose au cours du LES dans notre étude (33%) est en accord avec celui d'une ancienne étude vietnamienne (27%) [17] mais largement plus élevée que celui retrouvé dans une étude tunisienne plus récente (0,33%) [18]. Ces données contradictoires sont liées aux moyens diagnostiques disponibles, au degré d'endémicité de tuberculose d'un pays par rapport à l'autre et au délai diagnostique et de prise en charge. Les épisodes infectieux à localisation digestive sont également fréquents dans cette étude di fait de la promiscuité et de la fréquence élevée des maladies endémiques manuportées.

Les germes mis en cause ont pu être identifiés seulement au cours de 40% des épisodes infectieux. *Mycobacterium tuberculosis* (n=9/20 soit 45%) était le germe le plus fréquemment identifié suivi d'*Escherichia coli* (n=7/20 soit 35%) et de *Klebsiella pneumoniae* (n=2). *Aspergillus fumigatus* (n=1) était le quatrième germe identifié dans notre étude (Figure 2). La plupart des littératures incrimine en premier lieu *E. coli* [6,10,14]. Parmi les germes identifiés, il n'y a aucun virus et *Aspergillus fumigatus* est le seul champignon mis en évidence. L'agent causal n'a pas été identifié chez plus de la moitié des patients (60%). En effet, les moyens diagnostiques (sérologies, PCR, réalisation de gestes invasifs) sont soit inaccessibles, soit trop chers pour les patients. Alors que les traitements les plus à risque d'infections à CMV dont les bolus de corticoïdes et de cyclophosphamide ainsi que le méthotrexate, étaient nos principaux moyens thérapeutiques. Les maladies à Cytomégalovirus étaient probablement non diagnostiquées par manque de moyens diagnostiques. Aucun cas de zona n'a été répertorié, or il s'agit de l'infection virale la plus fréquente au cours des maladies de système recevant ces traitements immunosuppresseurs et le diagnostic est avant tout clinique. [19]. Ceci pourrait être lié au faible effectif de notre série.

Conclusion

A travers cette étude préliminaire sur les complications infectieuses des MS, nous avons pu déterminer la fréquence des complications infectieuses au cours des MS et leurs principales manifestations. Cette fréquence est probablement sous-estimée en raison de multiples facteurs détaillés dans la discussion. La fréquence élevée de la localisation pulmonaire et digestive, la fréquence et la létalité importante de la tuberculose et la difficulté d'identification de l'agent causal reflètent toute l'ampleur des problèmes économiques et sociaux des pays en développement comme Madagascar. Le manque de moyen et la lourdeur des investigations pour identifier l'agent causal nous oblige à réaliser souvent des traitements d'épreuve. Dans ce contexte, nos actions devraient être axées sur le dépistage des infections au cours des MS et l'adoption de mesures prophylactiques anti-infectieuses disponibles. Les recommandations dans les pays développés en matière de tuberculose au cours des MS sont encore utopiques pour nous. La prévention de ces complications nécessite l'information et l'éducation des patients sur le risque infectieux et le respect de l'hygiène. Le dosage des lymphocytes T CD_4 est important pour éviter par la prévention primaire les infections opportunistes.

Références

1. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79.

2. Cohen J, Pinching AJ, Rees AJ, *et al*. Infection and immunosuppression. A study of the infective complications of 75 patients with immunological-mediated disease. *Q J Med* 1982; 51: 1-15.
3. Saples PJ, Gerding DN, Decker JL, *et al*. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthrit Rheum* 1974; 17: 1-20.
4. Mouton L, Salmon D. Risque infectieux et maladies systémiques. Où en sommes nous en 2009 ? *Presse Med 2009*; 38: 232-4.
5. Maazoun F, Kaddour N, Ben Salah R, *et al*. Tuberculose au cours des maladies systémiques : à propos de 19 cas. *Rev Med Interne* 2009; 30S: S405.
6. Khalifa M, Kaabia N, Bahri F, *et al*. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rev Med Int* 2007; 29: 792-5.
7. Bencharif L, Cathébras P, Gérard A, *et al*. Tuberculose chez les sujets corticothérapés pour maladie inflammatoire : à propos de neuf cas, et revue de la littérature. *Med Mal Infect* 2002; 32: 28-40.
8. Ellerin T, Rubin R, Weinblatt M. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-22.
9. Keane J, Gershon S, Wise RP, *et al*. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
10. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, *et al*. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patients. *Rev Med Int* 2008; 29: 626-31.
11. Noel V, Lortholary 0, Casassus P, *et al*. Les infections au cours du lupus systémique. Facteurs de risque et pronostic chez 87 patients. *Rev Med Interne* 1998; 19S: S10.
12. Abdelmoula L, Sadfi A, Ben Haj Yahia CH, *et al*. Les infections au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde. *Rev Rhumatisme* 2006; 73: 1123.
13. AFSSAPS. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. http:// afssaps.sante.fr/htm/10/tnf/reco.pdf 2005
14. Nived O, SturfelT G, Wolllheim F. Systemic lupus erythematosous and infection: a controlled and prospective study including an epidemological group.*Q J Med* 1985; 177-87.
15. Bencharif L, Cathébras P, Gérard A, *et al*. Tuberculose chez les sujets corticothérapés pour maladie inflammatoire: à propos de neuf cas, et revue de la littérature. *Med Mal Infect* 2002; 32: 28-40.
16. Ben m'rad M, Gherissi D, Mouthon L, *et al*. Risque de tuberculose au cours des maladies systémiques. *Presse Med* 2009; 38: 274-90.
17. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 11-4.
18. Ben Saiid F, Xouertani F, Smiti Khanfir M, *et al*. La tuberculose au cours du lupus érythémateux systémique. Étude rétrospective de 12 cas. *Rev Med interne* 2009; 30S: S405.
19. Michaux C, Morlat P, Bonnet F. Infections à cytomégalovirus et autres viroses du groupe herpès au cours des maladies systémiques. *Presse Med* 2010; 39: 34-41.