

Infectiologie : nouveauautés

P Pavese

Juin 2018

Deux mots
d'épidémiologie

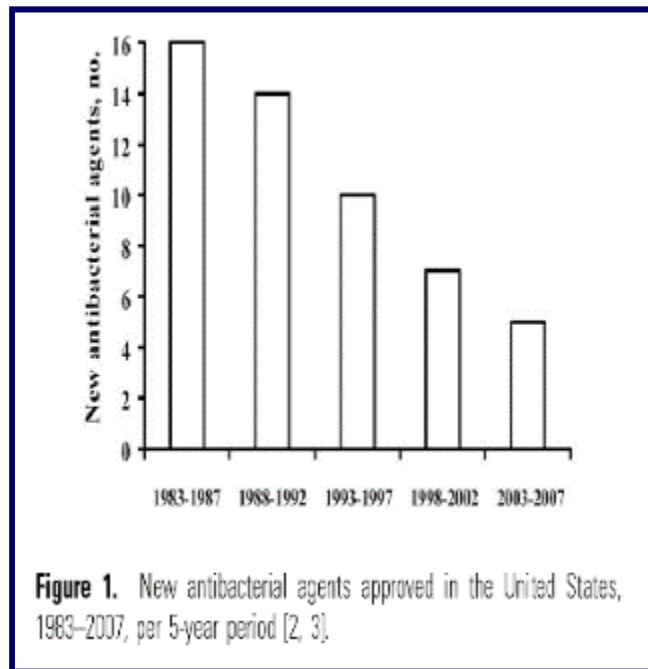
Les résistances bactériennes une évolution permanente

- o En Europe, 25.000 patients décèderaient chaque année d'une infection à BMR qui n'a pas pu être traitée *
- o Aucune prescription n'est sans risque / Toutes les prescriptions d'antibiotiques jouent un rôle dans la résistance bactérienne
- o Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur : les résistances bactériennes sont l'affaire de tous



Les antibiotiques : un bien durable qu'il faut épargner

Nouveaux antibiotiques



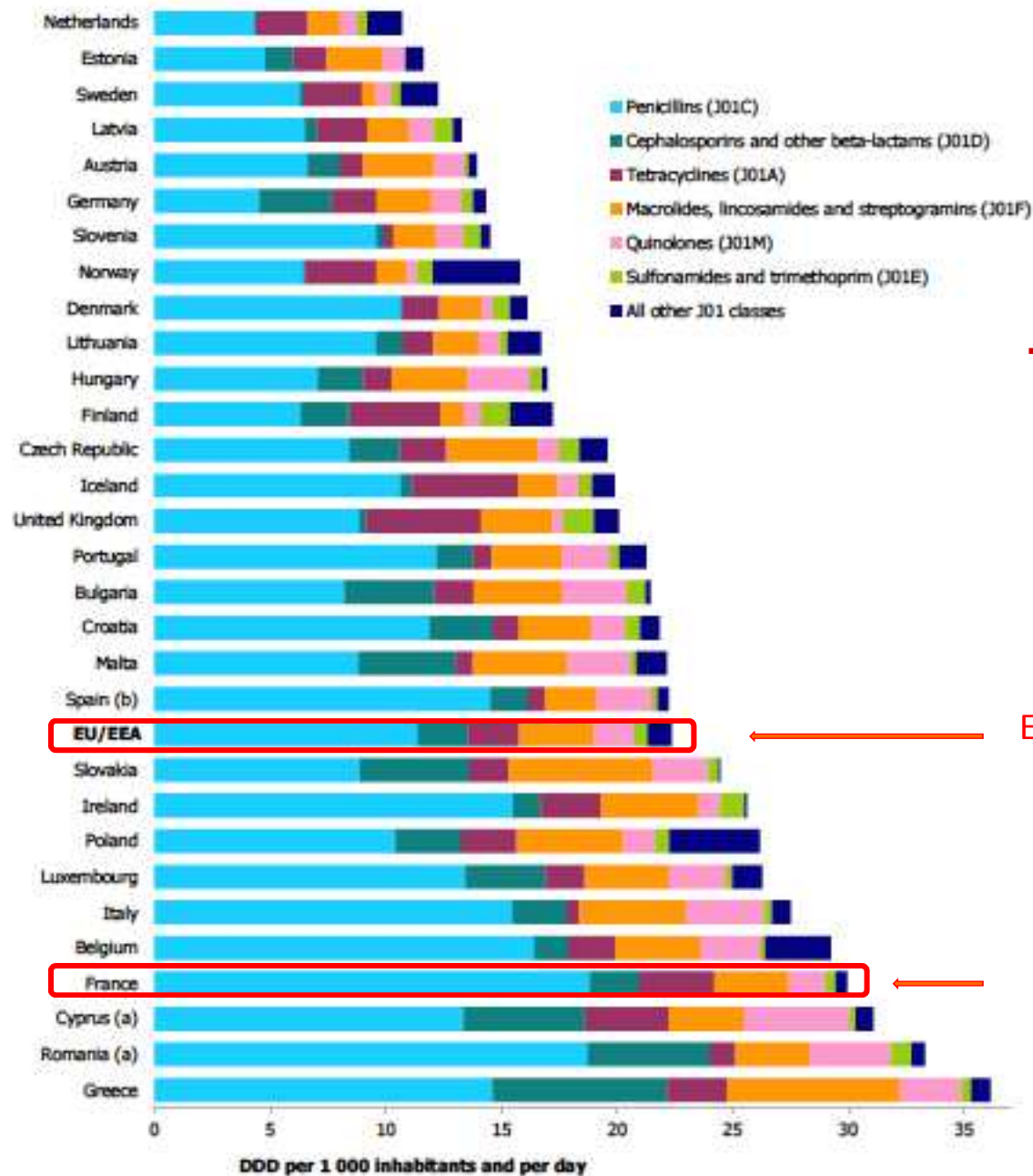
Recherche et développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- pas de blockbusters en ATB
- $\approx 6/506$ molécules en phase II et III sont des ATB
 - 67 oncologie
 - 33 inflammation et douleur
 - 34 maladies métaboliques
- Derniers ATB lancés anti CG+ (anti *S.aureus*)

(Boucher HW et al Clin Inf Dis 2009;48:1-12)

Le nombre de nouveaux antibiotiques diminue régulièrement

Figure 1. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group, EU/EEA countries, 2015 (expressed in DDD per 1 000 inhabitants and per day)

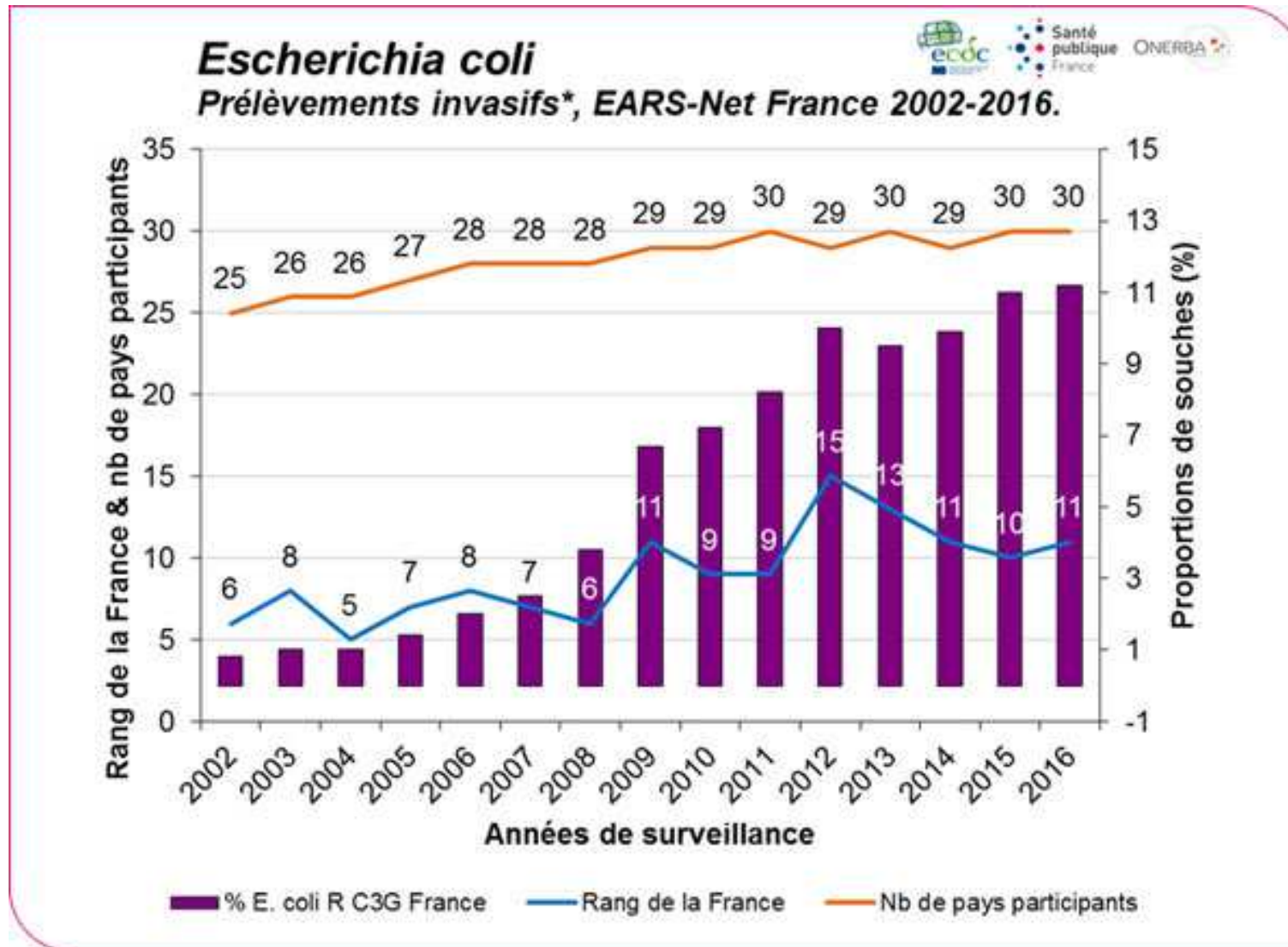


**Trop forte consommation
des ANTIBIOTIQUES
en VILLE**

Europe

France

Augmentation des BLSE



CHU GA : Pourcentage de *E. coli* BLSE par rapport à l'ensemble des *E. coli*

2007 : 1.7%

2008 : 7.1%

2009 : 5.2% (1/1 au 15/6/2009)

2010 : 6.1%

2011 : 9.6%

2012 : 8.3%

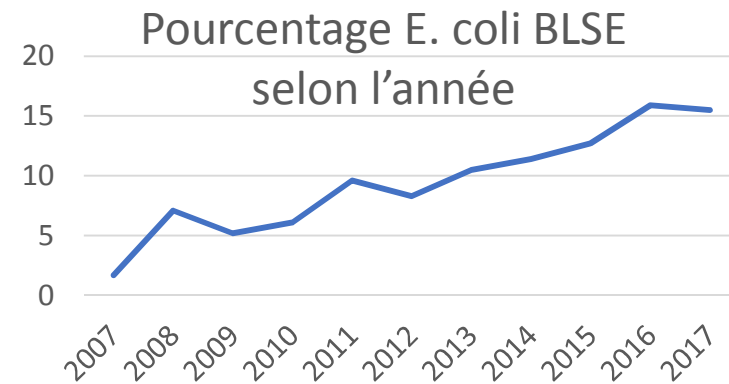
2013 : 10.5%

2014 : 11,4%

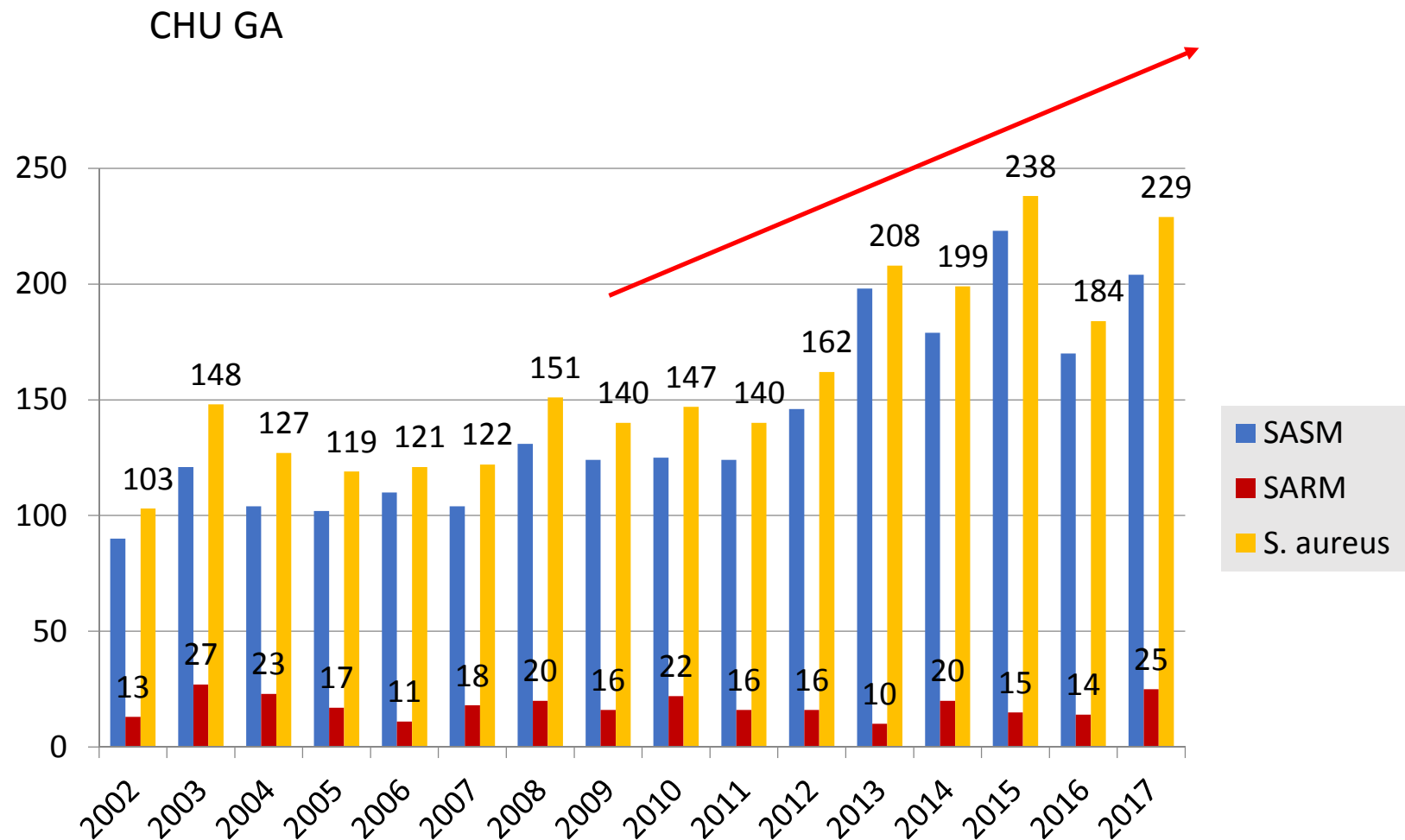
2015 : 12,7%

2016 : 15,9 %

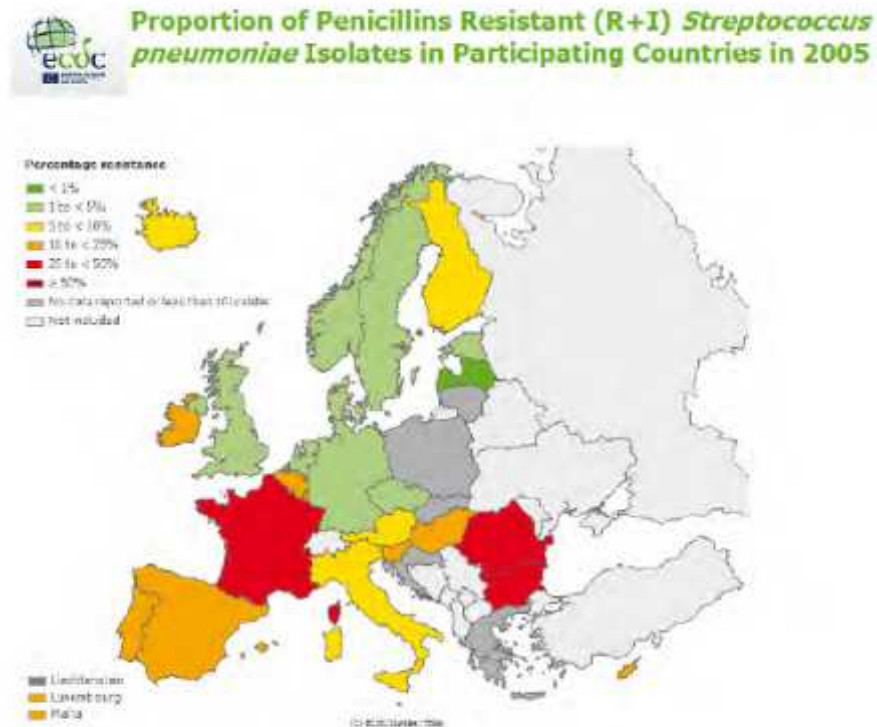
2017 : 15,5 %



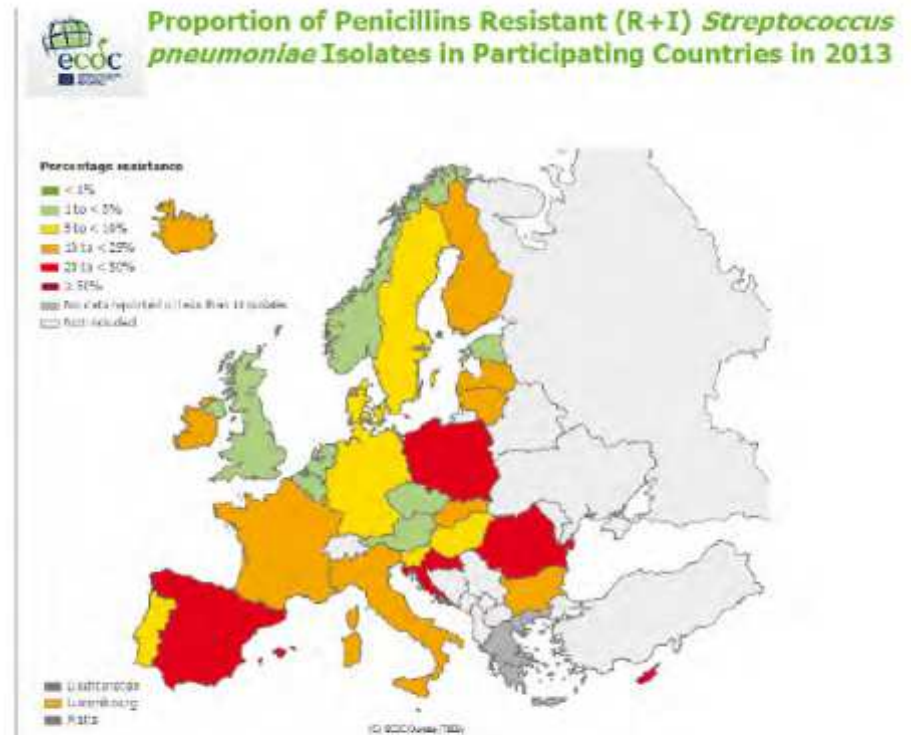
Augmentation du portage de SA et donc des bactériémies



Pneumocoque de sensibilité diminuée: très nette diminution



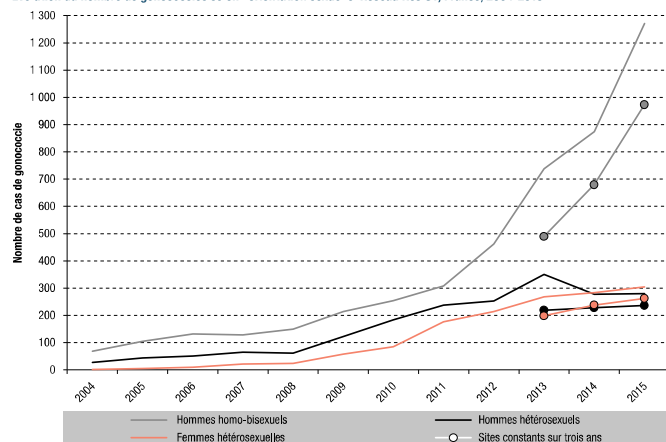
2005 : 36%



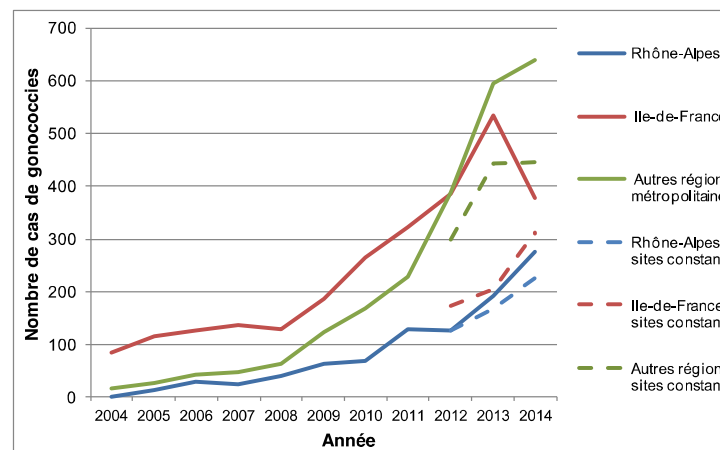
2013 : 22%

IST en augmentation : ne les ratez pas!

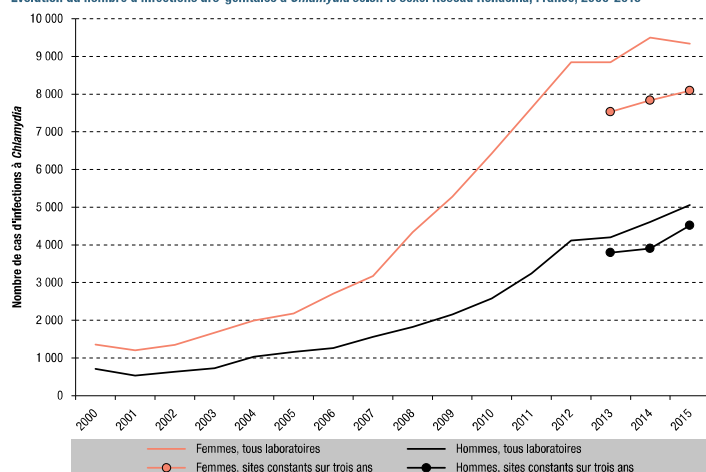
Évolution du nombre de gonocoques selon l'orientation sexuelle. Réseau RésIST, France, 2004-2015



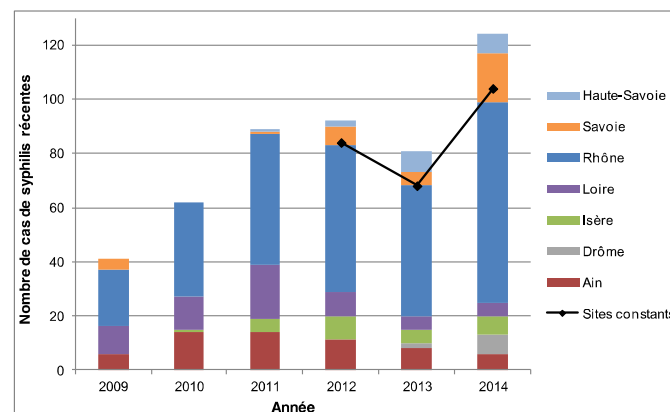
Evolution du nombre de cas de gonocoques en Rhône-Alpes et dans les autres régions, 2004-2014



Evolution du nombre d'infections uro-génitales à Chlamydia selon le sexe. Réseau Rénachla, France, 2000-2015



Evolution du nombre de cas de syphilis récentes en Rhône-Alpes de 2009 à 2014, par département



Bon usage des ATB





Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

Synthèse du travail du Groupe Recommandations de la
SPILF – 2016


E. Bonnet, B. Castan, R. Cohen, S. Diamantis, R. Gauzit,
B. Guery, P. Lesprit, L. Maulin, Y. Péan, E. Péju, L. Piroth, JP.
Stahl, E. Varon, F. Vuotto, C. Wintenberg



Infections respiratoires basses

- **5 jours :**
 - exacerbations de BPCO
 - pneumonies communautaire de l'enfant
- **7 jours :**
 - pneumonies communautaires (adultes).
- *Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement (**3-5 jours**), cependant les données de la littérature restent encore pauvres sur cet aspect. Des études sont en cours.*

Infection intra-abdominales

-  :
 - Perforation digestive opérée,
 - Appendicite opérée non perforée,
 - Cholécystite opérée dans les 24 heures, non compliquée
- **3 jours :**
 - Péritonite communautaire localisée opérée ou drainée*
 - Angiocholite drainée
 - Diarrhée aiguë nécessitant une antibiothérapie
- **4 jours :**
 - Péritonite communautaire généralisée opérée ou drainée*
- **5 jours :**
 - Infection de liquide d'ascite, communautaire
 - Fièvre typhoïde (*Azithromycine*)
- **8 jours :**
 - Péritonites postopératoires si le traitement antibiotique probabiliste est actif sur les germes isolés en peropératoire
- **10 jours :**
 - Infection à *Clostridium difficile* toxigène

* contrôle de la source de l'infection

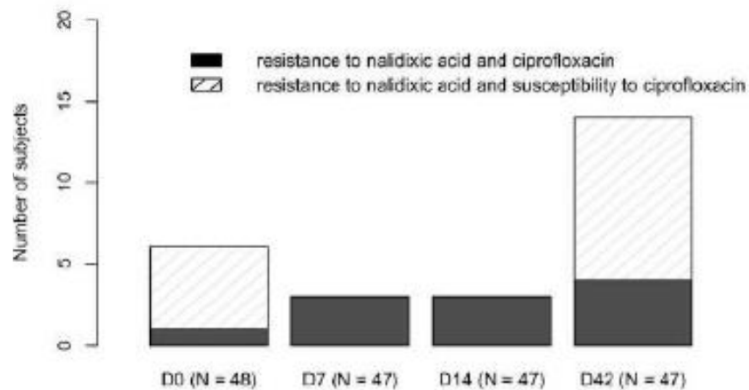
Infections peau et tissus mous

- **3 jours** : Infections cutanées superficielles (*quand une antibiothérapie est indiquée*)
- **5 jours** : Traitement préemptif en cas de morsure par un animal
- **7 jours** : Dermo-hypodermes bactériennes, *incluant l'érysipèle, les infections de plaie et les abcès cutanés étendus (surface de la lésion > 75 cm²).*

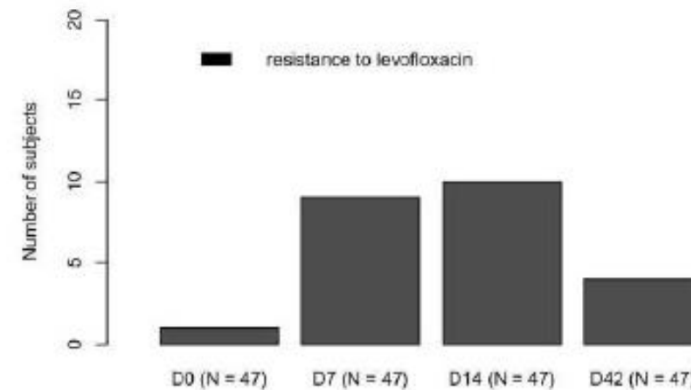
Epargne Fluoroquinolones

Importance du microbiote: réservoir de souches résistantes.

Effet des FQ sur le microbiote



Flore fécale



Flore pharyngée

48 volontaires sains traités par 14 jours de ciprofloxacine à posologies variables

FQ : Toujours rechercher une alternative

- Infection urinaire seule dernière indication
 - Jamais pour cystite
 - Prostatite : en relai, 2^{ème} intention après bactrim
 - Pyélonéphrite : idem
- Infection pulmonaire
 - éviter ++
 - Pour couvrir intra-cellulaire : préférer macrolide
 - Nouvelle recommandations pour legionellose
- Peau : non
- Digestif : éviter
- IST : plus d'intérêt. Résistance +++

Legionellose

Pas de critère de gravité

Molécules	Durée de traitement
En 1ère intention: Azithromycine (Zithromax®) 500mg/j PO	5 jours
Rovamycine (Spiramycine®) 3 MUI x3 /24h IV	8 à 14 jours selon l'évolution
Roxythromycine (Rulid®) 1 cp (150 mg) 2 x/24h	

Critères de gravité

	molécules	durée
1 ^{ère} intention au choix :	Lévofoxacine(Tavanic®) 500 mg x2/24h PO ou IV en monothérapie	21 jours
	Bithérapie associant : Lévofoxacine(Tavanic®) 500 mg x2/24h PO ou IV + Rovamycine (Spiramycine®) 3MUI x3 /24h IV	

Nouveautés encéphalite



RPC encéphalite infectieuse 2016

- **Infectiologie:** J.P. Stahl, X. Duval, M. Lecuit, L. Piroth, P. Tattevin
- **Neurologie:** J. Honnorat, T. de Broucker, L. Martinez-Almoyna
- **Microbiologie:** J.L. Herrmann, P. Morand
- **Médecine interne:** B. Fantin
- **Réanimation:** F. Bruneel
- **Epidémiologie:** A. Mailles
- **Neuro-radiologie:** N. Girard
- **Rééducation neurologique:** Ph. Azouvi



Q1 Quand évoquer une encéphalite?

Argumentaire

- **Niveau 1** Les symptômes et signes de dysfonctionnement du SNC les plus fréquents sont :
 - Des troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma)
 - Des troubles du comportement
 - Des crises épileptiques
 - Des signes neurologiques focaux

Recommandation

- **Grade A** Tout syndrome neurologique central fébrile doit faire évoquer une encéphalite infectieuse

Q2 Encéphalite : Conduite à tenir dans les 48 premières heures

Recommandations

- **Grade A** Le LCS doit faire l'objet d'un examen bactériologique standard (avec notamment examen direct après coloration de Gram et mise en culture).
- **Grade A** Les PCR HSV, VZV et entérovirus sont impératives. + VIH
- **Grade A** La recherche de BK doit être mise en route en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion (clinique ou épidémiologique).
- **Grade A** Si elle est possible, l'IRM cérébrale est l'imagerie à réaliser en première intention
- **Grade A** En cas d'impossibilité de pratiquer une ponction lombaire, il est recommandé d'appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes **ET** des encéphalites infectieuses

Encéphalite :CAT dans les 48 premières heures

Recommandations

Grade A

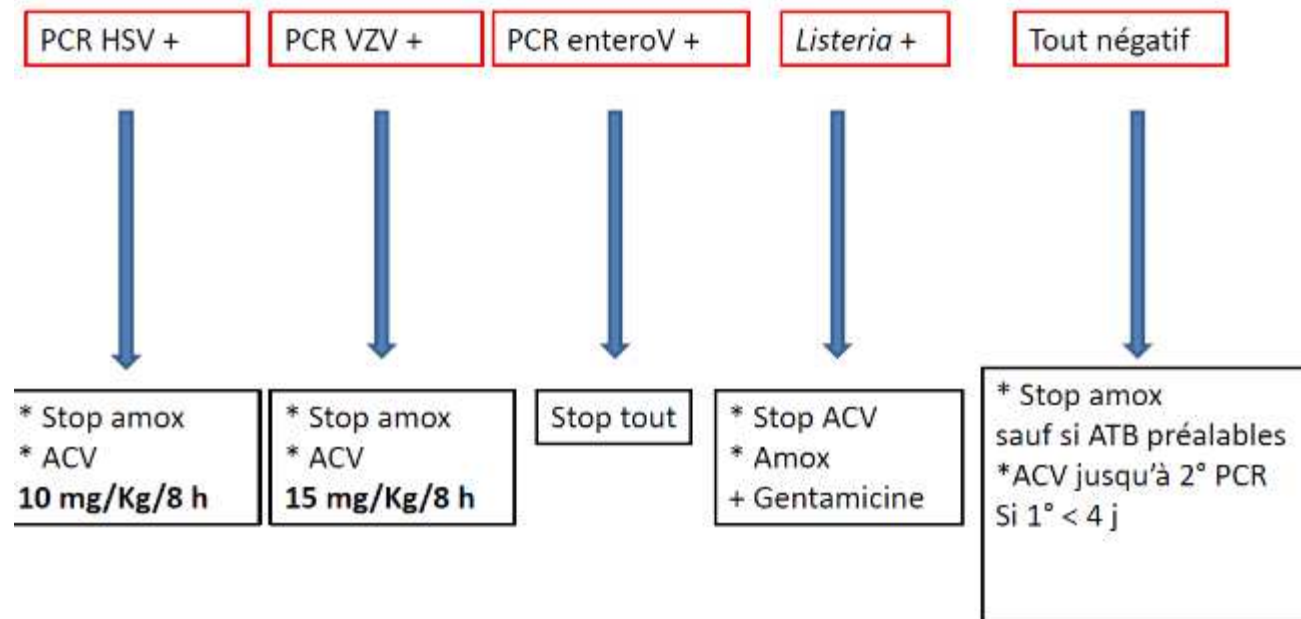
En l'absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique), le traitement initial associe :

Aciclovir à dose active sur le HSV (10 mg/kg toutes les 8 heures, pour cette dose recommandation de grade B) et l'amoxicilline (200 mg/kg/jour en 4 perfusions au moins, ou en administration continue), sous couvert d'une ré-évaluation systématique à 48h
Si la PCR VZV est positive (ou s'il y a des vésicules cutanées), la posologie de l'aciclovir doit être augmentée à 15 mg/Kg toutes les 8 heures.

Grade D

Un traitement anti-convulsivant systématique n'est pas recommandé en cas d'encéphalite.

Q3 Encéphalite : Réévaluation à 48h





***La dexaméthasone en traitement
complémentaire des encéphalites à Herpes
Simplex Virus
DexENCEPH***

PHRC:

Investigateur principal: J.P. Stahl (Grenoble)

Co-investigateurs: X. Argemi (Strasbourg), D.
Boutoille(Nantes), T. De Broucker (Saint Denis), I. Gueit
(Rouen), V. le Moing (Montpellier), C. Pulcini (Nancy), R.
Sonneville (Paris), P. Tattevin (Rennes).

Nouveautés :
méningites

Méningites bactériennes : diagnostic

consensus 2008. révision 2017

- **Prise en charge en 1h heure au maximum**
- PL d'emblée sauf si
 - Signes de focalisation neurologique
 - Troubles de la vigilance $G < \text{ou} = 11$: **NON**
 - Crises d'épilepsie : **NON si unique**
- Penser à dosage lactates dans LCR
 - Si **$< 3,2 \text{ mmol/l}$** risque très faible de méningite bactérienne
- Penser à dosage PCT
 - Si **$< 0,25 \text{ mg/ml}$** risque très faible de méningite bactérienne

Tableau 1- Contre-indications à une ponction lombaire immédiate

Contre-indications de nature NON neurologique	Contre-indications de nature NEUROLOGIQUE (=Suspicion clinique de processus intra crânien à l'examen neurologique)
<p>La PL est contre indiquée</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas d'infection cutanée étendue au site de ponction ; - en cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire non contrôlée (il convient généralement de retarder la PL jusqu'à stabilisation) en cas de troubles de l'hémostase connus (hémophilie, autre coagulopathie, nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³) - en cas de prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit (héparine fractionnée ou non, antivitamine K oral ou anticoagulants oraux directs), - en cas de saignements spontanés évoquant une CIVD <p>La prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre indique pas la PL</p>	<p>1. Présence de signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intra cérébral.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Signes de localisation <ul style="list-style-type: none"> Déficit moteur : <ul style="list-style-type: none"> ○ paralysie faciale centrale ○ paralysie oculomotrice ○ déficit du membre supérieur, et/ou du membre inférieur Déficit sensitif d'un hémicorps Hémianopsie latérale homonyme (champ visuel au doigt ou clignement à la menace) Syndrome cérébelleux. Aphasie ➤ Crises épileptiques focales ET récentes <p>2. Présence de signes d'engagement cérébral Troubles de la vigilance</p> <p>ET</p> <p>un ou plus des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalies pupillaires (mydriase fixée uni ou bilatérale) - dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire) - crises toniques postérieures - aréactivité aux stimulations - réactions de décortication ou de décérébration. <p>3. Crises convulsives (épileptiques motrices généralisées) persistantes empêchant la réalisation de la PL</p>
<p align="center">Conduite à tenir Au moins une paire d'hémocultures, corticoïdes et antibiothérapie</p>	
Correction des anomalies	TDM cérébral en urgence
PL si correction effectuée	PL si résultats du TDM ne contre indiquant pas la PL

Méningites bactériennes

80%
des
cas

GERME	Tableau clinique	Traitement de référence
Pneumocoque (diplocoques Gram +)	FR : splénectomie, infection VIH, immunodépression, brèche ostéoméningée Clinique : parfois pneumopathie, syndrome méningé important, parfois encéphalite LCR purulent, protéinorachie >1 g/L	Ceftriaxone IV 100 mg/Kg/j en 2 fois Sans dépasser 8g Cefotaxime IV 300 mg/Kg/j en 3 fois Sans dépasser 16g
Méningocoque (diplocoques Gram -)	FR : adulte jeune Clinique : purpura, syndrome méningé modeste, choc septique LCR purulent ou normal	Ceftriaxone IV 75 mg/Kg/j Cefotaxime IV 200 mg/Kg/j
Haemophilus (bacille Gram -)	FR : personne âgée Clinique : otite parfois LCR purulent	Ceftriaxone IV 75 mg/Kg/j Cefotaxime IV 200 mg/Kg/j

Méningites

- **5 jours :**
 - méningite à *N. meningitidis*
- **7 jours :**
 - méningite à *H. influenzae*
 - méningite à *S. pneumoniae**
- **14 jours :**
 - méningite à *S. agalactiae*
- **21 jours :**
 - méningite à *L. monocytogenes*
 - méningite à BGN hors *H. influenzae*

* si évolution clinique rapidement favorable

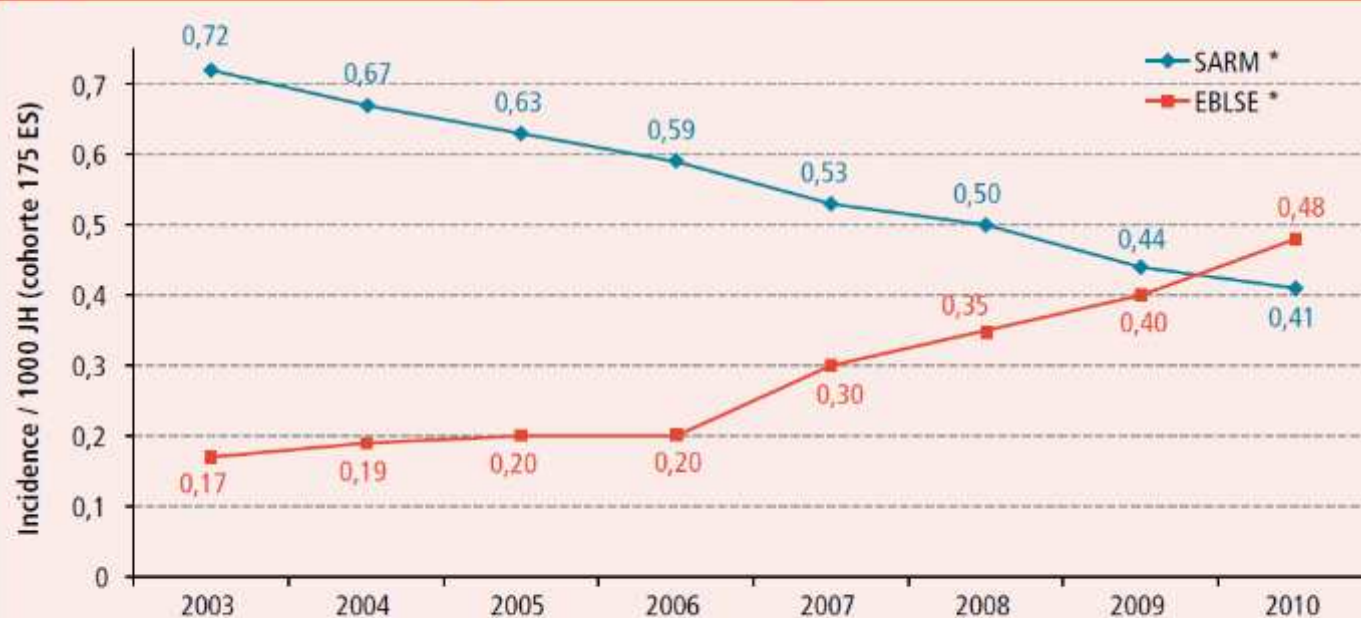
Nouveautés infections urinaires

Diagnostic et antibiothérapie
des infections urinaires bactériennes
communautaires de l'adulte
Actualisation 2017 des recommandations de 2014

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de
la SPILF
07 février 2018

L'émergence des E-BLSE

Figure 3 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 175 établissements) entre 2003 et 2010, France / *Figure 3 Incidence density of MRSA and ESBLE per 1,000 patient-days (175 healthcare facilities cohort) between 2003 and 2010, France*

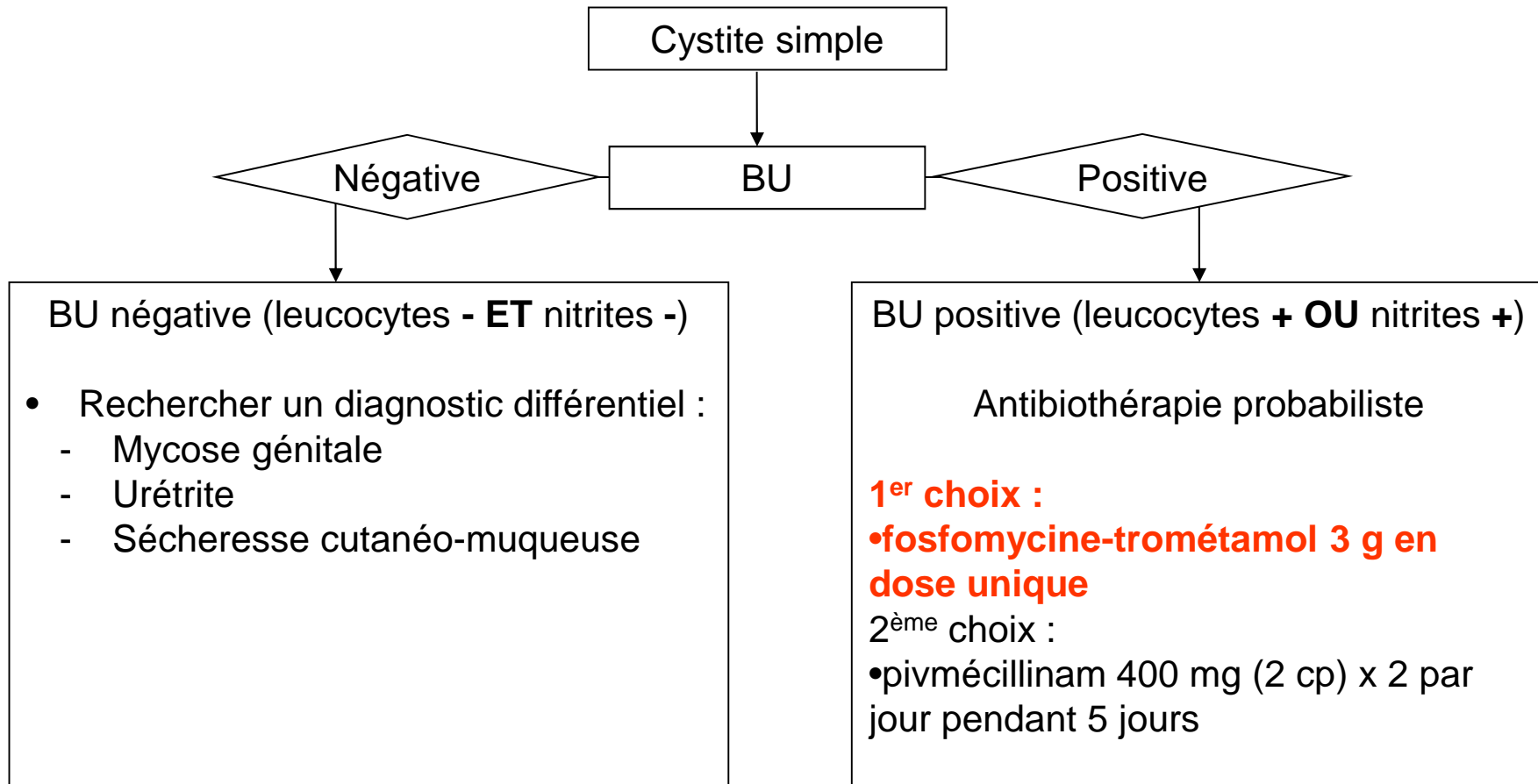


* $p < 10^{-3}$ (test de régression de Poisson).

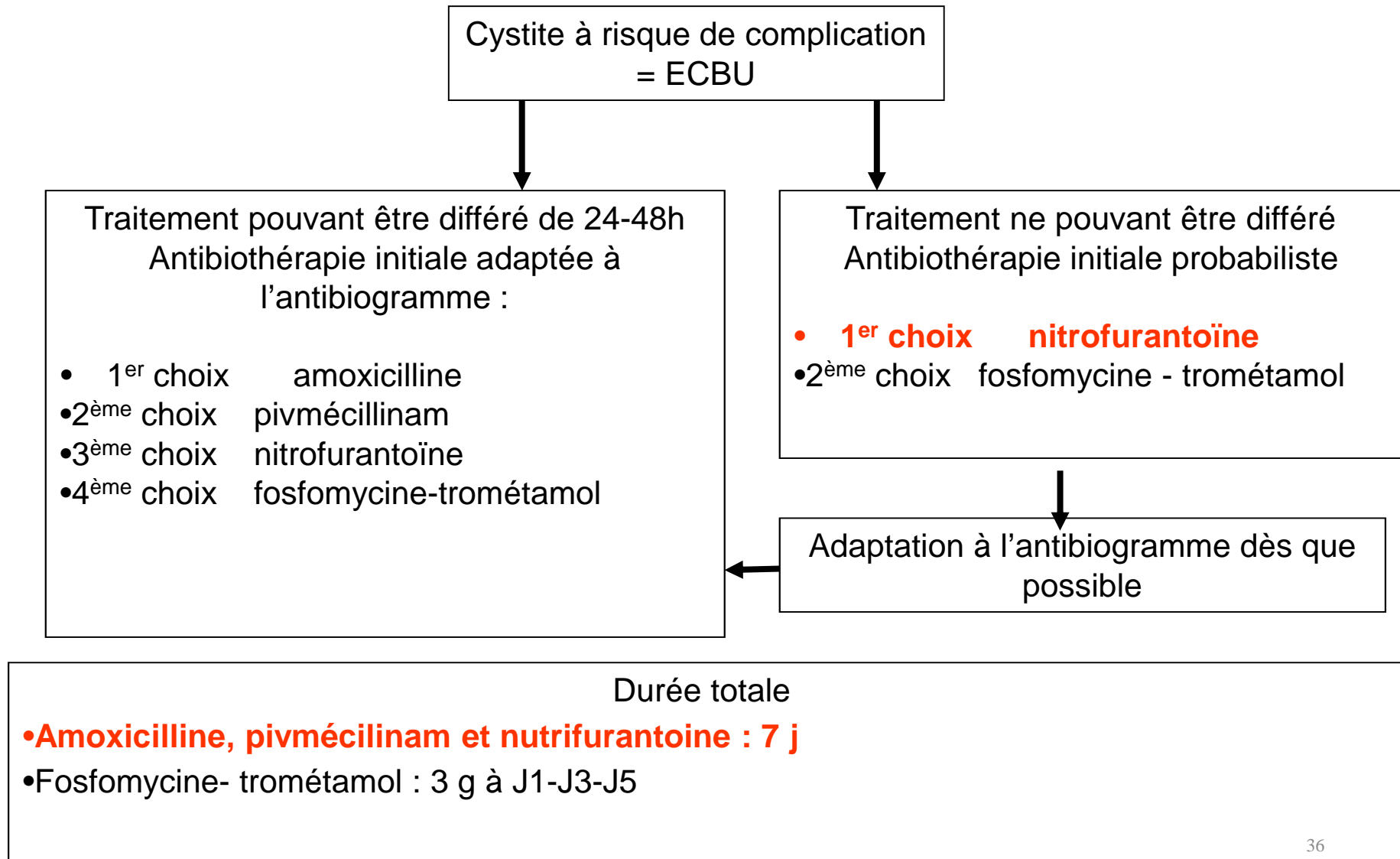
Doit-on prendre en compte les BLSE dans la première ligne thérapeutique?

- IU sans signe de gravité : NON
- IU graves hors choc septique :
 - Oui si colonisation connue à BLSE
 - Non sinon
- IU avec choc septique
 - Oui si colonisation urinaire connue à BLSE, CF ou FQ dans les 6 mois précédant, voyage récent en zone d'endémie, long séjour, hospitalisation dans les 3 mois précédant

Cystites simples



Cystites à risque de complication



PYELONEPHRITE AIGUE



Céfotaxime ou ceftriaxone (à privilégier si hospitalisation)
OU
Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)

Si risque de complication : privilégier Céfotaxime ou ceftriaxone

Si grave Céfotaxime ou ceftriaxone + AMIKACINE

Si choc septique et FR BLSE : tt BLSE + AMIKACINE

Relai oral : traitement adapté à la microbiologie ; faire écologique!!

DUREE DE TRAITEMENT

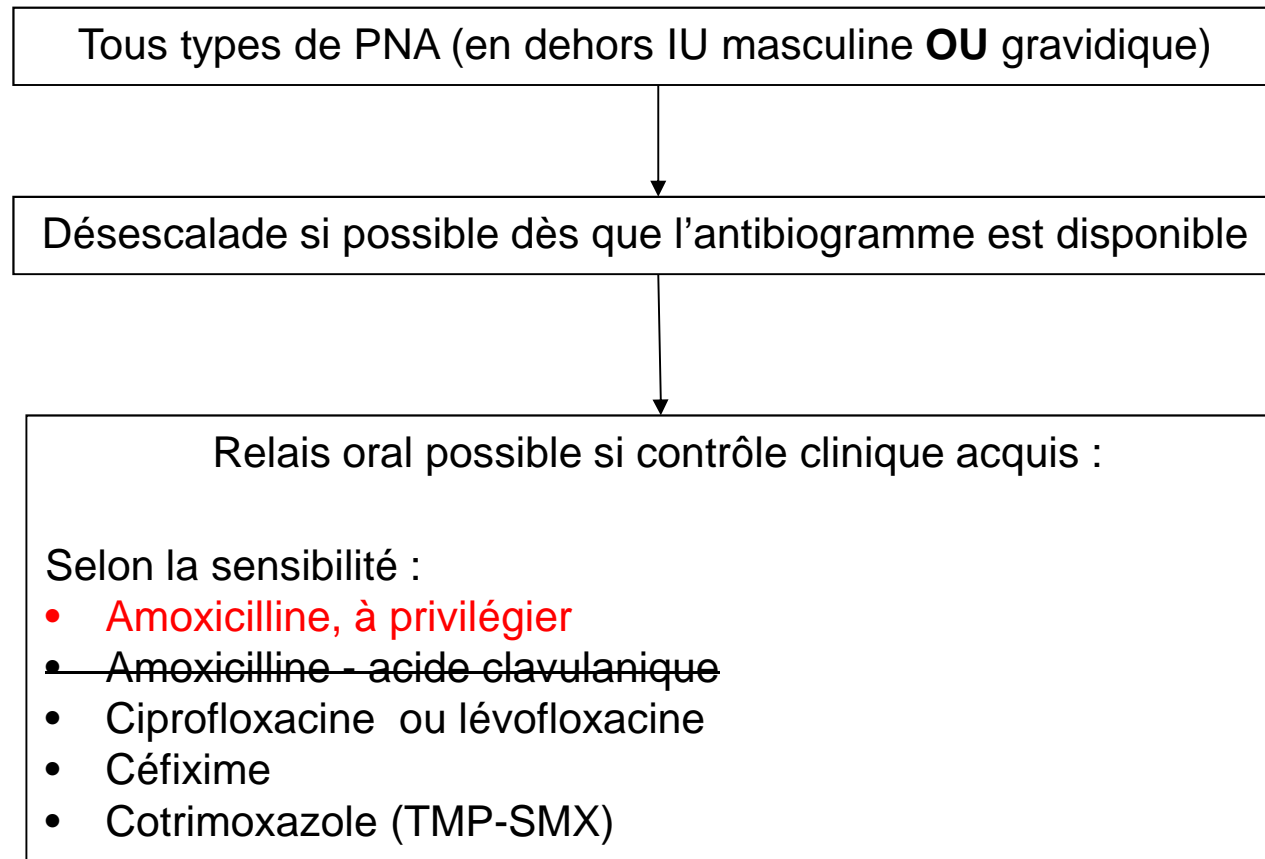
•PNA simple

- 7 j si β -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
- 10 j dans les autres cas

•PNA à risque de complication

- 10 j si évolution rapidement résolutive
- 14 j autres situations

PNA - antibiothérapie de relais



IU masculine

Céfotaxime ou ceftriaxone (à privilégier si hospitalisation)
OU
Ciprofloxacin ou lévofloxacin
(sauf si FQ dans les 6 mois)

Si risque de complication ou ATCD FQ : préférer Céfotaxime ou ceftriaxone

Si grave Céfotaxime ou ceftriaxone + AMIKACINE

Si choc septique et FR BLSE : tt BLSE + AMIKACINE

Relai oral : traitement adapté à la microbiologie ; FQ ou CMX

Durée de traitement

- 14 j si ciprofloxacin, lévofloxacin, cotrimoxazole, β -lactamines injectables
- 21 j pour les autres molécules **OU** si uropathie sous jacente non corrigée

Nouveautés :
paludisme



Prise en charge et prévention du paludisme d'importation

Mise à jour 2017 des RPC 2007

**Organisation : Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse
de Langue Française (SPILF)**

Question 1

Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales?

Diminution incidence mondiale (-41%) et des décès (-62%)

Augmentation du paludisme d'importation et des formes graves 12,4%

95% des cas de paludisme à Pf : Afrique subsaharienne

Épidémie en Asie; accès à *P knowlesi*; formes graves et DC, origine simienne

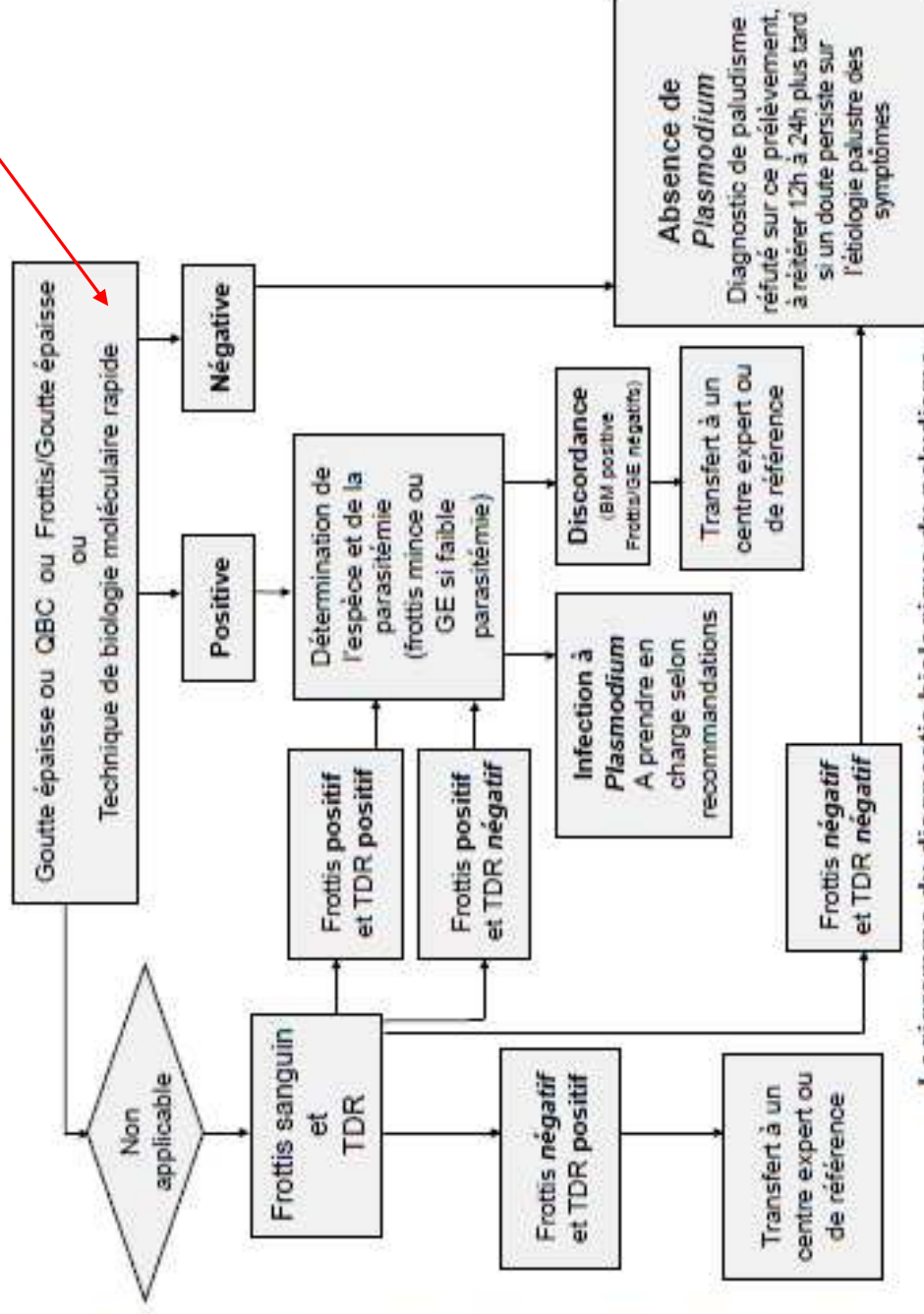
En France toujours entre 4000 et 5000 cas/an; 12,4% de formes graves

Quelques cas de palu autochtone en Grèce, Italie, aéroport



Question 2

Diagnostic biologique

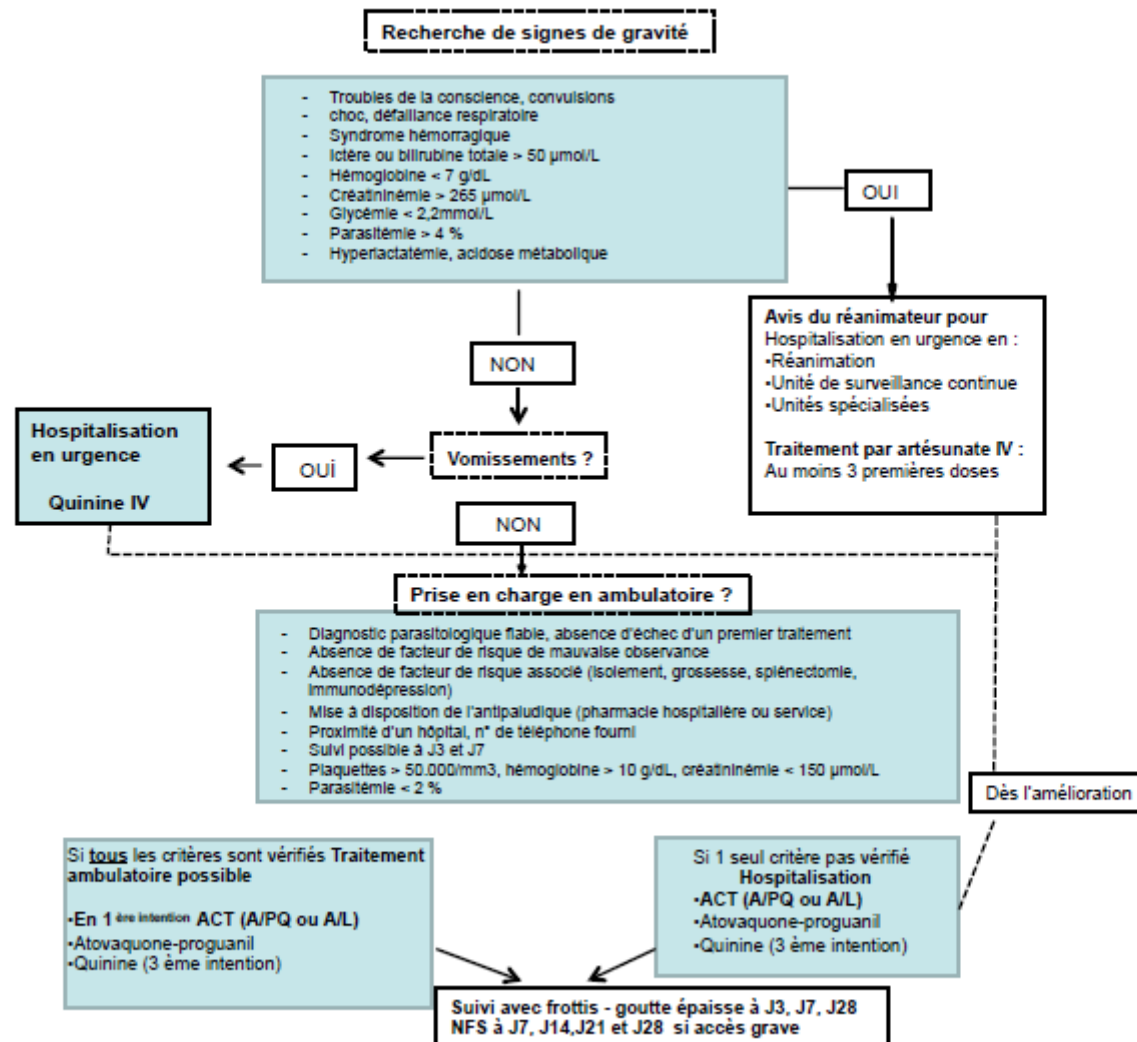


Logigramme du diagnostic biologique du paludisme

Question 3

Modalités de prise en charge et traitement d'une
forme non compliquée de paludisme d'importation
(adulte/enfant)

CAT devant un paludisme d'importation chez l'adulte



Antipaludiques chez l'adulte

1

2

3

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Artémimol + pipéraquine Eurartesim®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> Clairance parasitaire rapide Traitement court Posologie simple Prise à jeun Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> Troubles de la conduction Interactions médicamenteuses (inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> QT long* Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) contre-indiqué si grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> Allongement du QT sans traduction clinique Céphalées, vertiges Troubles digestifs 	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P > 75kgs)
Artémether+ Luméfantrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> Clairance parasitaire rapide Traitement court Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction Interactions médicamenteuses (inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> QT long* Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) contre-indiqué si grossesse (1^{er} trimestre) et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> Allongement du QT sans traduction clinique Céphalées, vertiges Troubles digestifs 	4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil Malarone®	2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> Traitement court Tolérance générale Génériques 	<ul style="list-style-type: none"> Vomissements Faible biodisponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées et vomissements 	4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total A partir de 40 kgs
Quinine Quinimax Cp à 500 et 125mg Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg Surquina Cp à 250mg	3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> Possible si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> Tolérance moyenne Traitement long 	<ul style="list-style-type: none"> Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) Troubles de conduction de haut degré* 	<ul style="list-style-type: none"> Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) Troubles du rythme (surdosage) Hypoglycémie 	8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) Perfusion IV si vomissements (même posologie)

grossesse



*il est nécessaire de réaliser un électrocardiogramme (ECG) pour éliminer un trouble de conduction avant l'instauration du traitement.

** la survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine : elle ne doit pas entraîner une réduction de posologie.



Question 4

Modalités de prise en charge d'une forme grave de paludisme d'importation (adulte/enfant)

Prise en charge de l'accès palustre pernicleux

Traitement spécifique

MALACEF® IV (artésunate) (ATU nominative rétrospective) :

2,4 mg/kg à H0, H12, H24, puis 1 fois/24h pdt 7 jours (max 9 doses)

Pour l'enfant <20 kg : idem mais perfusions de 3 mg/kg

Relai oral dès que le transit ou la situation clinique le permet et au minimum après 3 doses

Traitement complet de première intention par ACT

coma : PL car risque méningite associée + ITO, VA, correction hypoglycémie+TDM+EEG
Pas d'anticonvulsivant systématique, pas de mannitol sauf en sauvetage
antibiothérapie systématique jusqu'aux résultats des hémocs : CF3 plutôt que ce qui est recommandé (meropenem, cefépime..)??

Attention risque d'hémolyse retardée S2-S3 à déclarer