

FORMATION A LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS SÉVÈRES

INITIATION DU TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX ET ADAPTATION SELON LES RESULTATS DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES



**World Health
Organization**

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette session, vous saurez :

- prescrire un traitement antimicrobien empirique aux patients atteints d'IRAS et de pneumonie sévère/sepsis suspectés.
- décrire le traitement antiviral contre l'infection grippale.
- décrire le traitement antiviral des patients infectés par COVID-2019.
- interpréter les résultats des tests de diagnostic et adapter le traitement en conséquence.

Prescription d'un traitement anti-infectieux aux patients en IRAS (1/3)

- Instauration d'une antibiothérapie à large spectre **dès que possible** après l'identification d'un patient porteur d'une IRAS et d'un sepsis/d'une pneumonie sévère (Dès le service des Urgences, si possible).
- De préférence après avoir réalisé les prélèvements : voies respiratoires hautes/basses, hémocultures.
- Lors du choc septique, chaque heure de retard dans l'instauration du traitement anti-infectieux adapté est associée à une surmortalité.

Prescription d'un traitement anti-infectieux aux patients en IRAS (2/3)

- Le traitement empirique peut comprendre un ou plusieurs médicaments efficaces contre **tous** les agents pathogènes probables :
 - antibiotiques contre les bactéries pathogènes suspectées, antiviral contre les virus pathogènes suspectés (s'il existe un antiviral efficace), antifongique contre les champignons pathogènes suspectés, etc.
- En cas de choc septique, envisager un traitement combiné :
 - deux antibiotiques de classes différentes, visant les bactéries pathogènes les plus probables.

Antiviraux contre le COVID-19

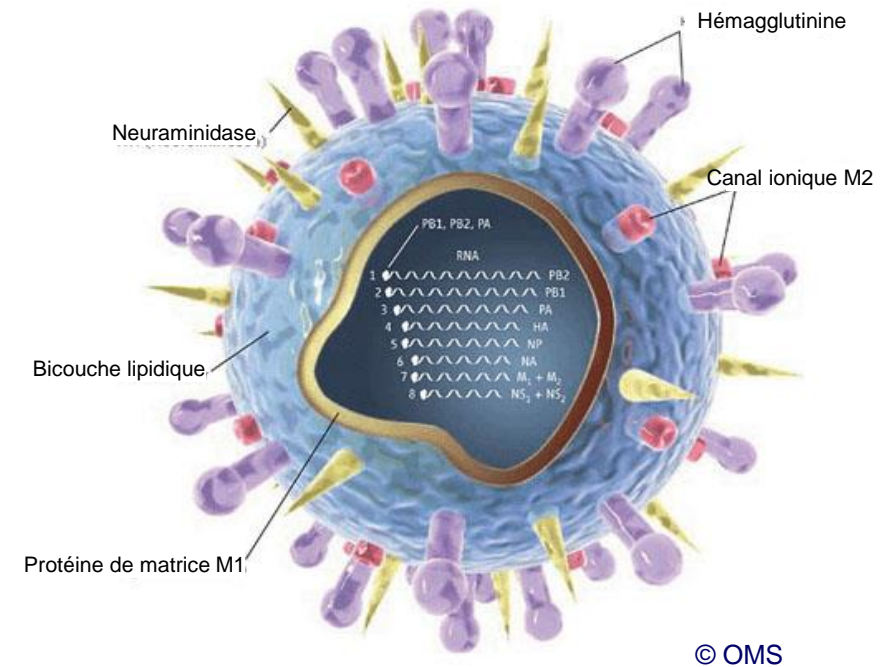
- Il n'existe actuellement aucun antiviral efficace contre les infections à coronavirus.
- Différents candidats ayant une activité anti-nCoV potentielle sont à l'étude en vue d'essais cliniques (voir module 15).
- L'utilisation de médicaments non autorisés ou non testés contre le nCoV doit être strictement encadrée et autorisée par un comité d'éthique.
 - Appliquez le protocole MEURI (utilisation contrôlée en situation d'urgence d'interventions non homologuées) de l'OMS (voir module 15).

Prescription d'antiviraux aux patients infectés par le virus de la grippe

- En cas d'infection ou de risque d'infection par les virus de la grippe saisonnière sévère A ou B ou par le virus de la grippe A zoonotique :
 - Administrez un antiviral (INA, oseltamivir) dès que possible.
 - un traitement précoce est plus bénéfique cliniquement qu'un traitement tardif ou que l'absence de traitement.
 - Peut être administré à tout stade de la maladie active, si la poursuite de la réplication virale est suspectée ou avérée.
 - La réplication du virus de la grippe peut se prolonger dans l'appareil bronchique des patients en état critique.

Pharmacologie des agents antiviraux contre la grippe

- Inhibiteurs de la neuraminidase :
 - **Oseltamivir (notamment Tamiflu™, Antiflu™)**
 - Inhalateur de zanamivir (notamment Relenza™), forme intraveineuse en cours d'essais
 - Peramivir (notamment Rapivab™).



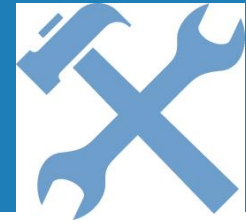
Pharmacologie : sensibilité aux antiviraux de l'infection humaine par les virus de la grippe, janvier 2020

	Oseltamivir	Zanamivir	Inhibiteurs de M2
Grippe saisonnière de type A (H1N1) pdm09	Sensible*	Sensible	Résistant
Grippe saisonnière de type A (H3N2)	Sensible	Sensible	Résistant
Grippe de type B	Sensible	Sensible	Résistant
Grippe aviaire de type A (H5N1)	Sensible	Sensible	Résistance variable
Grippe aviaire de type A (H7N9)	Sensible	Sensible	Résistant

* des isolats communautaires sporadiques résistants à l'oseltamivir ont été signalés.
Des variants résistants à l'oseltamivir (très rarement, au zanamivir) de tous les virus énumérés ont émergé en cours du traitement.



Prescrire l'oseltamivir (1/2)



- **Recommandé par l'OMS pour les patients porteurs ou à risque d'infection sévère par le virus de la grippe saisonnière et par le virus de la grippe zoonotique.**
- Gélule ou suspension orale, pouvant être administrée par sonde nasogastrique ou orogastrique aux patients sous assistance respiratoire.
- Posologie pour les adultes : 75 mg deux fois par jour pendant **5 jours**

Administer dès que possible aux patients de tous âges en cas d'infection suspectée ou avérée par un virus de la grippe.

Prescrire l'oseltamivir (enfants) (2/2)



- Posologie pour les enfants jusqu'à 40 kg : 3 mg/kg deux fois par jour pendant **5 jours**.
- Posologie pour les enfants de plus de 40 kg : même que pour les adultes (75 mg deux fois par jour pendant **5 jours**).
- Disponible sous forme de suspension orale (6 ou 12 mg/ml) et de comprimés (30 mg, 45 mg, 75 mg).

Interprétation des résultats des tests

- La détection du virus dépend de plusieurs facteurs :
 - Délai entre débuts des signes et le prélèvement
 - Site des prélèvements (voies respiratoires hautes ou basses)
 - Type de virus
 - Type de test diagnostique
 - Conditions de stockage et de transport
 - Facteurs liés à l'hôte.
- Il peut ainsi y avoir des faux négatifs.

Si les paramètres cliniques ou épidémiologiques vous font fortement soupçonner une grippe, n'arrêtez PAS le traitement ni les mesures de PCI contre le virus de la grippe parce qu'un résultat est négatif. Refaites le test, en prélevant de préférence les échantillons dans les voies respiratoires basses.

Prescription d'un traitement antibiotique aux patients porteurs d'une IRAS

- La posologie des antimicrobiens doit être optimisée suivant leurs principes pharmacocinétiques :
 - tenez compte de la fonction rénale ou hépatique
 - tenez compte du volume de distribution.
- Veillez à ce que le médicament pénètre correctement dans les tissus suspectés d'être la source de l'infection (poumons) :
 - gentamicine et daptomycine, par exemple, ne sont pas des traitements fiables des pneumopathie aiguës communautaires de l'adulte.

Choisir les bons antibiotiques (1/2)

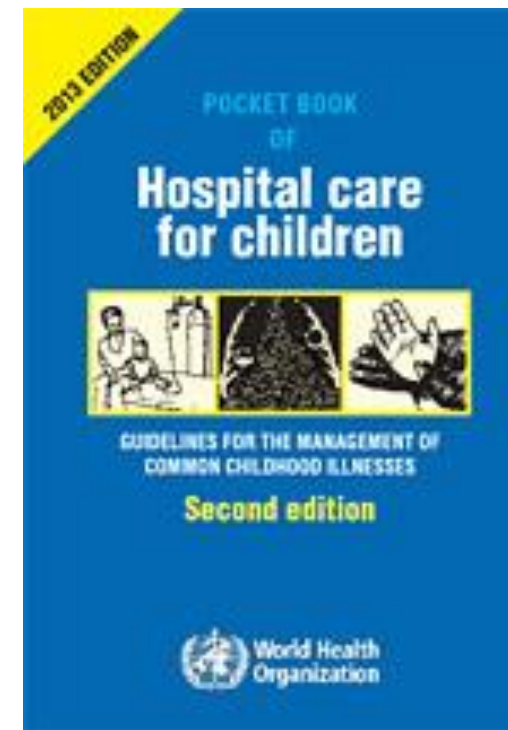
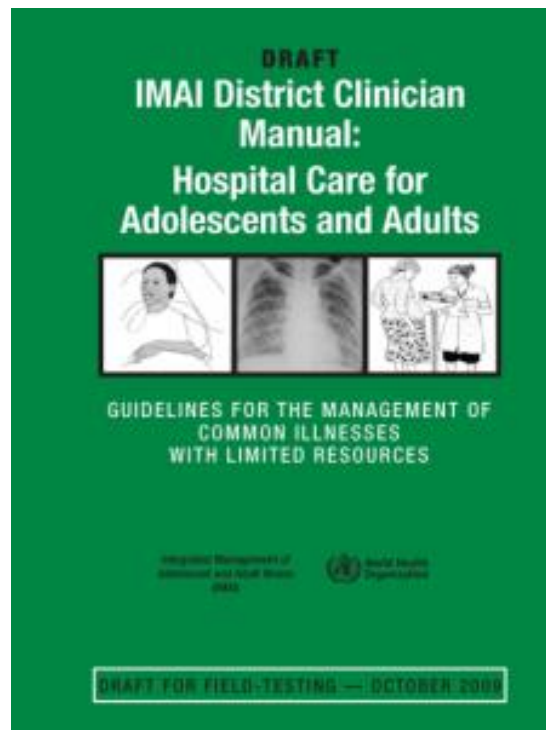
- Facteurs liés au patient :
 - risque de pathogènes résistants (antibiothérapie par voie intraveineuse récente)
 - risque d'infections opportunistes (immunosuppression, comorbidités, présence de dispositifs invasifs).
- Facteurs épidémiologiques :
 - infection communautaire, nosocomiale, etc.
- Facteurs liés à l'agent pathogène :
 - pathogènes prévalents dans la communauté, l'hôpital, etc.
 - Profils de sensibilité et de résistance des agents pathogènes prévalents.

Choisir les bons antibiotiques (2/2)

- Voir les recommandations des lignes directrices locales :
 - selon les antibiogrammes locaux.
- S'il n'y en a pas, suivez les recommandations internationales :
 - Infectious Disease Society of America (IDSA) :
 - pour la pneumopathie communautaire (PAC) de l'adulte, publiées en 2007, en cours de révision
 - pour la PAC de l'enfant de plus de 3 mois, publiées en 2011.
 - British Thoracic Society (BTS) :
 - pour la PAC de l'adulte, publiées en 2014.
 - Recommandations du NICE :
 - pour la PAC de l'adulte, publiées en 2015.

Dans les contextes à ressources limitées

Recommandations et protocoles de l'OMS



Exemples d'antibiothérapie pour les PAC sévères : recommandations de l'IDSA et de la BTS

Traitement combiné :

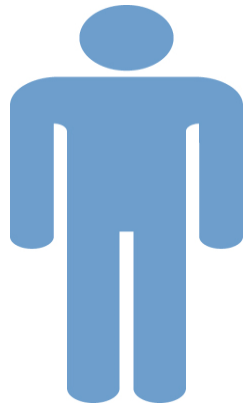
- Bêtalactamine (ex : ampicilline-sulbactam, céfuroxime, céfotaxime ou ceftriaxone)
- et un antibiotique contre la pneumonie atypique (ex : macrolide ou doxycycline) ou une fluoroquinolone agissant sur l'appareil respiratoire (ex : lévofloxacine).

Suspicion de *S. aureus* résistant à la méthicilline d'acquisition communautaire (SARM-Co) : ajouter de la vancomycine ou du linézolide.

Sujet immunodéprimé (ex : VIH) :

- prendre en compte un traitement anti-pneumocystique (par exemple, sulfaméthoxazole/triméthoprime).

Femmes enceintes, l'utilisation de macrolides, de céphalosporines et de pénicillines est sans danger. Ne pas utiliser de fluoroquinolones ou de doxycycline.



Recommandation pédiatrique provenant de l'IDSA



Polythérapie :

- Ampicilline ou la pénicilline G pour un enfant complètement immunisé si les données épidémiologiques locales attestent **de l'absence** d'une forte résistance de haut niveau à la pénicilline pour l'infection invasive *S. pneumoniae*.
- Ou Céphalosporine de troisième génération (ex : céfotaxime ou céftriaxone) pour les enfants non entièrement immunisés, connaissant une forte résistance de haut niveau à la pénicilline pour l'infection invasive *S. pneumoniae* ou une infection mortelle.
- Plus antibiothérapie probabiliste dirigée contre une pneumonie atypique (ex : macrolide).

Suspicion de *staphylocoque doré avec résistance* acquise en communauté :

- ajouter vancomycine ou clindamycine, selon les données locales sur les résistances.

Fluoroquinolones et doxycycline sont contre-indiquées chez les enfants.

Recommandation pédiatrique du manuel pédiatrique de l'OMS



Pneumonie sévère :

- Ampicilline ou pénicilline G + gentamicine.

Si absence d'amélioration dans les 48 heures :

- passer à une céphalosporine de troisième génération (ex : céfotaxime ou céftriaxone).

Si absence d'amélioration dans les 48 heures et suspicion de *staphylocoque doré avec résistance* acquise par la communauté :

- passer à la cloxacilline et la gentamicine.

Si infection par le VIH ou exposition au VIH, et suspicion de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*

- Enfant < 12 mois : co-trimoxazole et sulfaméthoxazole à haute dose
- Enfant de 1-5 ans : traiter le *Pneumocystis jiroveci* uniquement s'il y a des signes cliniques de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.

Fluoroquinolones et doxycycline sont contre-indiquées chez les enfants.

Exemples de schémas antibiotiques pour pneumopathies nosocomiales (IDSA/ATS : 2016)

Facteurs de risque de résistance de haut niveau pour l'agent pathogène*:

- Utilisation antérieure d'antibiotiques par voie intraveineuse dans les 90 jours
- Transfert depuis une institution de soins.

Traitement anti-pseudomonas :

- céphalosporine avec activité anti-pseudomonas (ex : ceftazidime, cefépime) **ou**
 - carbapénème (ex : meropénème ou imipénème **pas** ertapénème) **ou**
 - B-lactame/inhibiteur de B-lactamase (ex : pipéracilline/tazobactame) **ou**
 - Aztréonam (si allergie à la pénicilline)
- plus (double protection à considérer si > 10 % des isolats sont multirésistants)
- Fluoroquinolone (ex : levofloxacin (dose élevée) ou ciprofloxacine) **ou**
 - aminoglycoside (ex : tobramycine, amikacine, gentamicine).

ET antibiotique dirigé contre le *staphylocoque doré méthi-résistant* si le patient est à risque élevé de mortalité (besoin d'assistance respiratoire en raison d'une pneumonie et d'un sepsis) ou >20 % d'isolats sont SARM :

- Vancomycine ou linézolide.



Désescalade de l'antibiothérapie (1/3)

- Réévaluer quotidiennement l'antibiothérapie en vue d'une désescalade.
- Une fois l'agent causal identifié, réduire le spectre de l'antibiothérapie :
 - Poursuivre le traitement avec l'antibiotique le plus approprié qui cible au mieux l'agent pathogène.
- En l'absence de certitude clinique ou microbiologique de l'infection bactérienne, envisager l'arrêt de l'antibiothérapie.

Désescalade de l'antibiothérapie (2/3)

- En l'absence d'identification de l'agent causal, la désescalade est de mise, sans toutefois de critères stricts de désescalade disponibles.
- Facteurs à prendre en compte :
 - signes d'amélioration clinique (ex : résolution de l'état de choc)
 - signes de résolution de l'infection (ex : valeurs de procalcitonine).
- 5 à 10 jours d'antibiothérapie sont suffisants dans la plupart des infections graves associées à un sepsis.
- Des traitement plus longs peuvent être indiqués chez les patients ayant une réponse clinique lente, avec des foyers non drainables et lors de certaines infections (ex : une bactériémie à *staphylocoque doré*).



Désescalade de l'antibiothérapie (3/3)

- Une antibiothérapie appropriée réduit le risque de surinfection, d'émergence de résistances, d'apparition d'effets secondaires et réduit les coûts du traitement.
- Faîtes appel au spécialiste en maladies infectieuses en cas de pathogène résistant avéré ou suspecté.

Raisons de la détérioration clinique

Un mauvais traitement antimicrobien

- Un agent pathogène résistant aux médicaments
- Un agent pathogène non protégé par un schéma posologique
- Puissance insuffisante de schéma posologique

Wrong antimicrobial treatment

- Drug resistant pathogen
- Pathogen not covered by antimicrobial regimen
- Inadequate potency of antimicrobial regimen

Complication-lack of source control

- Empyema, lung abscess, necrotizing infection, bronchopleural fistula
- Metastatic infection (CSF, endocarditis, osteomyelitis, septic arthritis)
- Hospital acquired infection (*C. difficile*, VAP)

Une complication-manque de contrôle des sources

- Un empyème, un abcès pulmonaire, une infection nécrosante, une fistule bronchopleurale
- Une infection métastatique (LCR, endocardite, ostéomyélite, arthrite septique)
- Une infection acquise en milieu hospitalier (*Clostridium difficile*, PAVM)

Un mauvais diagnostic

- Une pneumonie non-infectieuse
- Une embolie pulmonaire
- Un œdème cardiogénique
- Un pneumothorax
- Une fièvre d'origine médicamenteuse
- Une malignité

Wrong diagnosis

- Non-infectious pneumonia
- Pulmonary embolism
- Cardiogenic edema
- Pneumothorax
- Drug fever
- Malignancy

Patient risk factors

- Immunosuppressed condition (i.e. HIV, cancer, chemotherapy recipient)
- Inadequate bioavailability of antimicrobial
- Underlying disease that impairs healing (i.e. diabetes)

Facteurs de risque du patient

- Maladie immunodéprimée (c'est-à-dire HIV, cancer, receveur de chimiothérapie)
- Biodisponibilité inadéquate d'antimicrobiens
- Maladie sous-jacente qui entraîne une guérison (par exemple les diabètes)

Résistance aux antiviraux de la grippe

- Envisager que les virus de la grippe soient résistants aux antiviraux, surtout s'ils sont connus pour circuler dans la communauté :
 - Aviser les responsables de la santé publique
 - Prélever des échantillons respiratoires en série et les envoyer au laboratoire de référence qui peut tester la sensibilité aux antiviraux
 - Respecter strictement les mesures de la PCI.
- Traitez le patient avec un antiviral alternatif, **tel que zanamivir par voie IV (à usage compassionnel strict).**

Agents immunomodulateurs



World Health
Organization

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Corticostéroïdes et pneumonie virale

- La corticothérapie est associée à effets secondaires négatifs :
 - Réplication virale prolongée, nécrose vasculaire, immunosuppression conduisant à une sur-infection bactérienne ou fongique, psychose, hyperglycémie, **augmentation de la mortalité.**
- Ne les utiliser que dans des indications spécifiques : exacerbation de l'asthme/BPCO, insuffisance surrénalienne présumée, choc réfractaire ou une co-infection avec le *Pneumocystis jiroveci*. En ce cas, n'utilisez que des faibles posologies.

Il n'y a AUCUN bénéfice prouvé pour les corticostéroïdes en cas de pneumonie grippale aiguë ou d'infection par le SRAS/MERS.

Résumé

- À ce jour, il n'existe pas de thérapies antivirales connues contre l'infection par le n-CoV en 2019. Tous les traitements doivent être administrés, sous surveillance stricte, sous approbation éthique, et dans le cadre d'essais cliniques randomisés.
- En cas de suspicion d'infection par le virus de la grippe (c.-à-d. Circulation connue ou soupçonnée des virus saisonniers de la grippe A ou B) ou que le patient est à risque d'infection par le virus de la grippe aviaire A), alors traiter le patient empiriquement avec de l'oseltamivir.
- Les patients avec infection respiratoire aiguë sévère atteints de sepsis ou d'une pneumonie grave doivent également être traités par une antibiothérapie appropriée dès que possible avec un plan de désescalade clair.

Remerciements

Contributeurs

Dr Cheryl Cohen, Institut national des maladies transmissibles (NICD), Johannesburg, Afrique du Sud

Dr Shabir Madhi, Université de Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud

Dr Niranjan Bhat, Université de Johns Hopkins, Baltimore, États-Unis

Dr Michael Ison, Université de Northwestern, Chicago, États-Unis

Dr Tim Uyeki, Centre de contrôle et de prévention des maladies, Atlanta, États-Unis

Dr Janet Diaz, Consultante à l'OMS, San Francisco, Californie, États-Unis

Dr Fred Hayden, Université de Virginie, États-Unis

Dr Owen Tsang, administration hospitalière, Hôpital Princesse Margaret, Hong Kong, SAR, Chine

Dr Leo Yee Sin, Hôpital Tan Tock Seng, Centre des maladies transmissibles, Singapour

Dr Vu Quoc Dat, Université de médecine de Hanoï et Hôpital national des maladies tropicales, Hanoi
Vietnam

Dr Natalia Pshenichnaya, Université de médecine de Rostov, Fédération russe



**World Health
Organization**

HEALTH
EMERGENCIES
programme