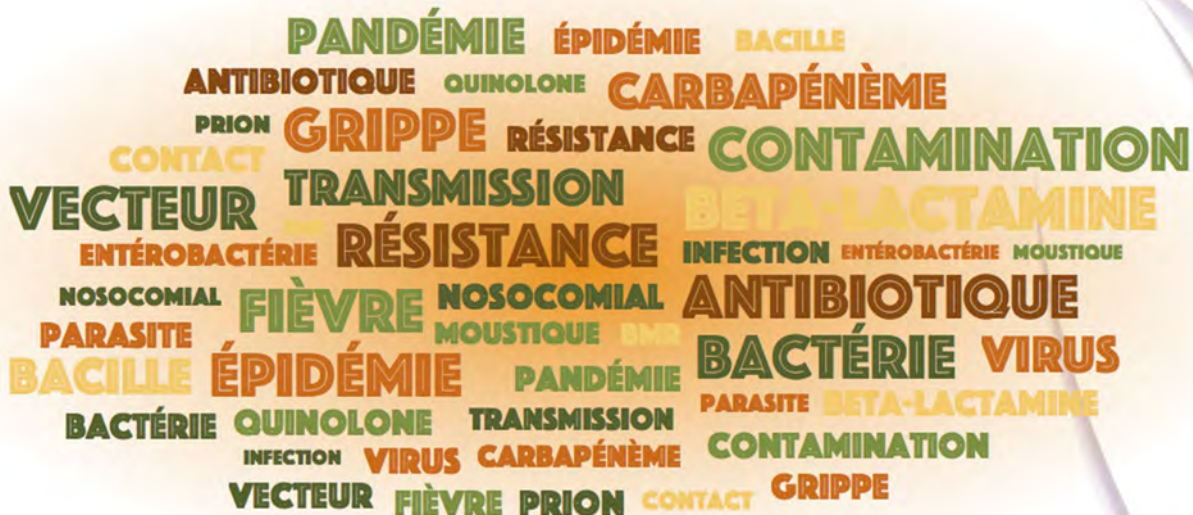


Lettre d'Information

sur l'infectiologie, l'organisation du bon usage des anti-infectieux et l'hygiène



SOMMAIRE

- Editorial. 7^e journée européenne pour le Bon Usage des Antibiotiques : quoi de neuf ?** 2
Florence Lieutier-Colas, Delphine Viard, Pharmacie, CHU de Nice
- L'antibiogramme en 2015 : entre efficacité thérapeutique et épargne antibiotique.** 3
Véronique Blanc. Laboratoire de Biologie, CH d'Antibes – Juan Les Pins
- Virus EBOLA : de longs filaments pathogènes.** 6
Valérie Giordanengo, Virologie, CHU de Nice
- Recommandations régionales : Prise en charge des infections urinaires sur sonde à demeure.** 8
Estelle Ughetto, Laboratoire de Biologie, CH d'Antibes – Juan Les Pins
- Recommandations régionales : Antibiothérapie des exacerbations de BPCO** 11
Frédéric Vandenbos, Réadaptation Cardio-Respiratoire « la Maison du Mineur », Vence
- Recommandations régionales : Antibiothérapie des infections à EPC.** 13
Cédric Foucault, Infectiologie, CH d'Hyères, Véronique Mondain, Infectiologie, CHU de Nice

Editorial. 7^{ème} journée européenne pour le Bon Usage des antibiotiques : quoi de neuf ?

Florence Lieutier-Colas, Delphine Viard

Pôle Pharmacie, CHU de Nice

La première Journée Européenne pour le Bon Usage des antibiotiques s'est tenue le 18 novembre 2008. Depuis, en France comme en Europe, de nombreuses actions ont été entreprises pour lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques. En France, sous l'égide du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, le 3^{ème} « [Plan national d'alerte sur les antibiotiques](#) » visant à la juste utilisation des antibiotiques a été mis en place pour la période 2011-2016. Du fait de l'augmentation des impasses thérapeutiques constituant une menace de santé publique majeure, ce troisième plan se veut plus « stringent », d'autant plus que la consommation antibiotique en France reste d'un niveau bien supérieur à la moyenne européenne. Par conséquent, un des objectifs de ce Plan est la réduction de 25% des consommations d'ici 2016, notamment en ambulatoire.

Le dernier [rapport de l'ANSM](#), publié en novembre 2014, sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013, montre que la consommation globale a diminué de 10,7% entre 2000 et 2013. Cependant une augmentation de 5,9% est observée depuis 2010. Il existe une progression significative des molécules associées à l'émergence de la résistance, notamment céphalosporines de 3^{ème} génération et amoxicilline/acide clavulanique. En 2013 la durée moyenne de traitement, toutes causes confondues, est de 9,2 jours, alors que la plupart des durées d'antibiothérapies recommandées ont baissé d'au moins 30% ces 20 dernières années. Ainsi le score ICATB-2 (Indice Composite du bon usage AnTi-Biotique) inclut maintenant la justification de l'antibiothérapie au-delà de 7 jours. A l'hôpital, la consommation française se situe désormais dans la moyenne européenne. Les pénicillines restent les antibiotiques les plus utilisés (57% en 2013), les quinolones sont à la baisse (-20,9% entre 2000 et 2013),

mais une progression notable de la consommation des carbapénèmes est observée (+144% entre 2000 et 2013). Des disparités régionales, mais aussi bien sûr entre médecine hospitalière et médecine ambulatoire avaient déjà été montrées dans de précédents rapports. Ainsi les actions nationales et régionales entreprises pour parvenir à une plus juste utilisation des antibiotiques restent des priorités de Santé Publique, comme par exemple la constitution d'un groupe de travail sur la politique de bon usage des antibiotiques en région PACA à l'initiative de l'OMEDIT PACA Corse, en collaboration avec l'ARLIN et le soutien de l'ARS en juillet 2014.

La connaissance de la consommation en antibiotiques et de la résistance bactérienne à l'échelle des établissements de santé est un préalable indispensable à l'optimisation des consensus internes d'antibiothérapie probabilistes (obligatoires selon ICATB-2). L'outil web CONSORES développé par le CHU de Nancy et le CCLIN-Est permet de suivre et d'analyser les consommations et résistances à l'échelle de nos services. Suite à la présentation de cet outil en janvier 2014 dans le cadre de notre Réso Infectio, Antibes, Brignoles, Cannes, Draguignan, Grasse, Nice et d'autres établissements privés utilisent (ou s'approprient à utiliser) CONSORES. Une seconde réunion aura lieu début 2015 afin d'analyser les tendances régionales.

La mise en commun d'outils au sein de notre Réseau Régional (Consors, liste commune d'antibiotiques ciblés, homogénéisation des consensus antibiotiques, audits régionaux de prise en charge des infections) est une opportunité pour nos patients et les praticiens d'aller ensemble vers la « juste utilisation » des antibiotiques. A terme, le site internet du Réso www.reso-infectio.fr mettra ces documents à disposition pour l'ensemble des praticiens de notre région.

L'antibiogramme en 2015 : entre efficacité thérapeutique et épargne antibiotique

Véronique Blanc

Laboratoire de Biologie, CH d'Antibes – Juan Les Pins

Résistance bactérienne : de nouvelles stratégies ?

La lutte contre la résistance bactérienne est une préoccupation majeure de Santé Publique. Elle repose sur 2 piliers : la prévention de la diffusion *via* les mesures d'hygiène et l'usage raisonné des antibiotiques. La Politique Nationale du Bon Usage des Antibiotiques nous a incités, depuis plusieurs années déjà, à en contrôler la prescription pour en diminuer la pression de sélection, impliquant ainsi très directement les Infectiologues et les Pharmaciens. Malgré l'implication de tous, la consommation antibiotique, en particulier des antibiotiques dits « de réserve » tels que les carbapénèmes, est restée excessive, et même augmente, et parallèlement, nous avons assisté à l'émergence de bactéries hautement résistantes (BHR).

Il est donc légitime d'envisager de « Nouvelles Stratégies Antibiotiques ». Dans ce contexte, les Microbiologistes ont un rôle majeur à jouer pour lutter contre le mésusage des antibiotiques.

En effet, les microbiologistes devraient intervenir en amont de la prescription thérapeutique :

- au moment du diagnostic, afin d'éviter les prélèvements microbiologiques non pertinents conduisant à une antibiothérapie inappropriée ;
- et au moment du résultat : à cette étape la prestation de conseil prend toute sa valeur, pour l'interprétation de l'examen, notamment quant à la pathogénicité du micro-organisme isolé et à la lecture interprétative de l'antibiogramme.

En effet, parmi les nombreux paramètres conduisant à une antibiothérapie adaptée, (diagnostic clinique, diffusion au site infecté, AMM, tolérance et modalités d'administration des molécules choisies), la liste des antibiotiques testés, et les trois lettres S, I et R, tiennent une place majeure.

L'antibiogramme

La composition de l'antibiogramme et les modalités de délimitation des catégories cliniques « S, I, R » sont régies par des règles qui évoluent au fil des connaissances, et sont édictées par les Sociétés Savantes de chaque pays : CA-SFM en France, EUCAST en Europe, CLSI aux Etats-Unis.

Les bornes (ou Concentrations critiques Cc) délimitant les catégories cliniques S/I/R sont établies en tenant compte :

- du cutt-off épidémiologique (E-COFF), c'est-à-dire de la distribution des CMI pour des populations bactériennes définies, permettant de séparer souches sauvages et souches ayant acquis des mécanismes de résistance
- des paramètres pharmacocinétiques et dynamiques
- de la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et des résultats obtenus *in vivo* (essais cliniques)
- de la variabilité statistique des méthodes utilisées pour mesurer les CMI (exactitude, précision, des méthodes)

La composition « utile » de l'antibiogramme est déduite de ces données : des listes d'antibiotiques à tester obligatoirement ou de façon facultative (que ce soit pour leur intérêt thérapeutique qu'en tant que détecteurs de mécanismes de résistance), ainsi

que des antibiotiques inutiles à tester sont proposées par les Sociétés Savantes sus-citées.

L'antibiogramme hier

Jusqu'à présent, et même si une harmonisation européenne a démarré dès 2011, les règles n'étaient pas forcément les mêmes dans chaque pays. Certains pays, dont la France, prônent :

- des Cc quasi-universelles, ne tenant pas forcément compte du couple Bactérie-Antibiotique, encore moins du site infectieux ;
- l'usage fréquent de la catégorie I, correspondant aux cas où le succès thérapeutique est imprévisible et permettant d'amortir les incertitudes techniques des tests *in vitro* ;
- un système de règles de lecture interprétative et de catégorisation clinique complexe, en particulier l'utilisation des mécanismes de résistance (BLSE par exemple) comme « expert rules » pour « aligner » systématiquement les antibiotiques S en lecture brute vers la catégorie I, voire R (Béta-lactamines - inhibiteurs de Béta-lactamases (BLIBL), Céphalosporines de 3^{ème} Génération (C3G) rendues systématiquement I ou R en cas de BLSE) ;
- peu de commentaires consensuels à délivrer au clinicien.

Par le passé, ces dispositions ont vraisemblablement altéré les données épidémiologiques globales et fait écarter, par principe de précaution, un certain nombre de molécules, au profit d'antibiotiques « de recours », maintenant trop largement utilisés.

Depuis 2014, les règles ont changé et nous permettent de mettre en application dès 2015 une nouvelle stratégie de rendu de l'antibiogramme qui donne la place à des alternatives cliniquement efficaces et écologiquement plus satisfaisantes.

L'antibiogramme aujourd'hui

Le changement de fonctionnement, en cohérence avec la norme ISO 15 189, qui tend à harmoniser les techniques et les interprétations biologiques, a été rendu possible grâce à :

- l'harmonisation européenne du CASFM avec l'EUCAST,
- la modification des Cc qui étaient autrefois trop hautes, compte tenu des E-COFFs de certains couples (E. coli/ C3G) et des concentrations sériques atteignables selon les schémas usuels d'administration (donc plus de classements d'emblée en R),
- la généralisation de Cc par couple Bactérie / Antibiotique, voire par trios Bactérie / Antibiotique / site de l'infection. Par exemple la borne de résistance pour *E. coli* / amoxicilline – acide clavulanique dans les cystites est de 32 ; elle est de 8 dans les autres situations cliniques,
- la multiplication de travaux cliniques visant à démontrer la sécurité d'une stratégie de non-escalade thérapeutique face aux BLSE en particulier, grâce à l'usage « encadré » de BLIBL dans certaines situations lorsqu'elles restent S *in vitro*.

La première mise en application de ces nouveaux principes est constituée par la Conférence de Consensus de Prise en Charge des Infections Urinaires de la SPILF 2014, qui prend en compte le risque BLSE mais laisse une large place à l'épargne antibiotique en intégrant les préconisations du CASFM.

Les règles pour les Microbiologistes

- Ne pas modifier la catégorisation clinique en dehors des règles de lecture interprétatives listées dans le CASFM : en particulier ne plus utiliser le mécanisme de résistance (BLSE) comme « expert rule » pour systématiquement « aligner » I les BLIBL et C3G : les laisser S (levée du principe de précaution dans le but d'épargner les carbapénèmes),
- des remarques destinées aux

cliniciens, en particulier celles concernant l'activité *in vivo* des antibiotiques catégorisés S, doivent être jointes en commentaire ;

- adopter des listes d'antibiotiques testées en concordance avec le CASFM et la SPILF.

Les règles pour les cliniciens

- Il est impératif de donner le diagnostic supposé, car le rendu de l'antibiogramme en dépend !
- Le traitement prévu devrait être précisé, car certains antibiotiques ne figureront pas sur la liste standard.
- Il faut lire les commentaires des Microbiologistes. Car il n'est pas question d'utiliser les BLIBL dans TOUTES les situations cliniques, face à une BLSE !

Écueils et réticences

Les réticences restent importantes, que ce soit chez les cliniciens, embrouillés par ces nouvelles règles de lecture, ou chez les microbiologistes : en 2012 selon l'ONERBA, près de 20% de ces derniers n'appliquaient toujours pas les règles de « non-interprétation » du CASFM 2011, par peur – quelquefois justifiée – d'un échec clinique. La mise en place de la version 2014 du CASFM (opposable en regard de la norme ISO 15 189 en juin 2015 au plus tard) va demander énormément de travail de paramétrage informatique afin de produire des comptes-rendus adaptés. De plus, les automates d'antibiogramme sont des systèmes clos ne permettant pas de choisir les antibiotiques testés : or les besoins peuvent être différents – en ville et à l'hôpital – et sont éminemment évolutifs. C'est le cas typiquement de l'apparition du pivmécillinam parmi les premières lignes de traitement des infections urinaires basses selon la SPILF ; mais il n'apparaît que dans la liste complémentaire du CASFM...et il ne fait pas partie du panel des principaux automates.

Il faudra contourner ces écueils afin de parvenir à une harmonisation optimale entre les pratiques des laboratoires, le

CASFM, et les recommandations de prise en charge clinique de la SPILF. Nous pouvons aussi envisager un recensement des techniques et stratégies, ainsi que l'adoption au niveau régional d'une liste commune minimale d'antibiotiques « traceurs » permettant de compiler des données épidémiologiques, d'effectuer des comparaisons de taux de résistances inter-hospitalières ou inter-régionales (ville/hôpital), de les confronter aux consommations d'antibiotiques et aux résultats cliniques.

L'antibiogramme, en 2015, est une révolution dans les laboratoires et pour la prise en charge clinique. S'il doit toujours guider en toute sécurité le clinicien vers l'efficacité thérapeutique, il devient un outil d'épargne antibiotique. Les dogmes sont tombés au profit de la lutte contre la résistance bactérienne, via de Nouvelles Stratégies Antibiotiques.

Virus Ebola : de longs filaments pathogènes

Valérie Giordanengo

Laboratoire de Virologie, Hôpital Archet 2, CHU de Nice

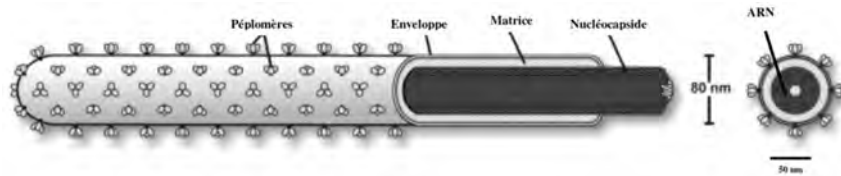
Parmi les pathogènes émergents figurent les virus des fièvres hémorragiques, les filovirus, responsables de flambées

épidémiques ou de manifestations isolées décrites depuis 1967. Au premier rang de ces virus se trouvent le virus Ebola (EboV) qualifié « d'ultimate pathogen » par Kilbourne et le virus Marburg (MarV). Ces deux virus appartiennent à la famille des Filoviridae, qui regroupe des virus à l'apparence filamenteuse caractéristique. Les quatre espèces du genre Ebolavirus : Zaïre ebolavirus (Ebo-Z), Soudan ebolavirus (Ebo-S), Côte d'ivoire ebolavirus et Reston ebolavirus se distinguent par des propriétés antigéniques spécifiques. Ces virus sont extrêmement pathogènes chez l'homme (à l'exception de Reston ebolavirus) et sont classés dans la catégorie des agents pathogènes de niveau de risque biologique 4, qui ne peuvent être manipulés qu'en laboratoire de sécurité maximale L4. D'autre part, ils figurent dans la liste A du CDC (Center for Disease Control) des agents du bioterrorisme du fait de leur possible utilisation comme armes biologiques aérosolisables.

L'hôte réservoir naturel du virus Ebola reste inconnu. Cependant, sur la base des données disponibles et de la nature des virus similaires, les chercheurs pensent que le virus est zoonotique, les chauves-souris étant le réservoir le plus probable.

Morphologie des filovirus

Les virus EboV et MarV se présentent en microscopie électronique comme de longs filaments avec parfois des ramifications. Leur diamètre est uniforme de 80 nm environ, en revanche leur longueur est variable pouvant dépasser 10



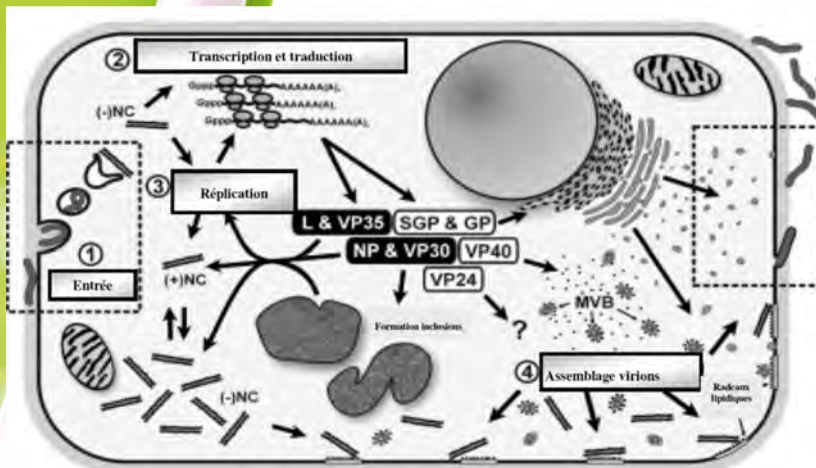
µm. Les filovirus sont formés d'une nucléocapside tubulaire à symétrie hélicoïdale (diamètre d'environ 50 nm avec une périodicité de 5 nm par tour d'hélice) entourée d'une matrice et d'une enveloppe hérissée de péplomères constitués de glycoprotéines virales (diamètre 80 nm). Ils contiennent un génome sous forme d'ARN simple brin de polarité négative, monocaténaire et non segmentée d'environ 19 kb.

Organisation du génome et des protéines de structure du virus

Le génome des filovirus (ARN à polarité négative, simple brin) code pour 7 protéines structurales avec dans le sens 3'-5' pour : la nucléoprotéine NP, la VP35, la VP40, la glycoprotéine de surface (GP), la VP30, la VP24 et l'ARN polymérase ARN dépendante (L). A l'intérieur du gène de la GP, il existe un autre cadre de lecture codant pour une protéine qui est sécrétée (sGP) et qui peut constituer un leurre moléculaire permettant au virus d'échapper à la surveillance immunitaire. Les protéines virales qui constituent la nucléocapside virale sont les protéines NP, VP30, VP35 et L. La NP et la VP30 sont les nucléoprotéines majeures et mineures qui interagissent avec la molécule d'ARN. Les protéines L et VP35 forment le complexe polymérase responsable de la transcription et de la réplication du génome viral. Mais la protéine VP35 a un autre rôle ; c'est une protéine antagoniste de la voie de production des interférons de type I, dérégulant ce mécanisme de lutte anti-virale. Les protéines associées à l'enveloppe virale, qui forment la matrice, sont repré-

sentées par les protéines VP40 et VP24. La glycoprotéine GP (120-150 kDa) est la glycoprotéine d'enveloppe, protéine très étudiée en raison de son rôle majeur dans l'entrée du virus, de son influence dans la pathogenèse, de son antigénicité et de son intérêt comme immunogène pour la recherche vaccinale. Cette glycoprotéine (N et O-glycosylée) est formée de deux sous-unités, GP1 (trimère) extracellulaire de 140 kDa (extrémité N-ter) et GP2 (trimère) transmembranaire de 26 kDa (extrémité C-ter) qui résultent du clivage post-transcriptionnel d'une pré-GP par une protéase cellulaire de la famille des furines.

Cycle de réplication viral



L'entrée du virus se fait par un processus d'endocytose clathrine-dépendant ou cavéoline-dépendant, d'acidification des vésicules d'endocytose et de fusion des membranes vésiculaires et virales, qui aboutit à la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. La transcription et la traduction se déroulent dans le cytoplasme des cellules infectées. Après la synthèse l'ARN polymérase ARN dépendante virale (L) et lorsque la concentration intracytoplasmique de la protéine NP est importante, a lieu l'étape de réplication du génome viral. Cette réplication d'un virus ARN-passe par une étape de synthèse d'une molécule ARN+, molécule strictement complémentaire, qui à son tour servira de matrice pour la production de nouveau génome ARN à polarité négative. L'assemblage des virions est régulé par la protéine VP40 au niveau de la voie endosomale tardive et permet de locali-

ser, dans le bourgeon en cours de formation, toutes les protéines virales et le matériel génétique nouvellement synthétisé. La libération des particules virales se fait par bourgeonnement des nucléocapsides à la surface de la membrane plasmique de la cellule infectée, l'enveloppe virale étant issue de cette membrane plasmique dans laquelle les glycoprotéines GP se sont insérées.

Les cellules infectées

In vitro de nombreuses lignées cellulaires sont utilisées pour multiplier et isoler les filovirus. Les cellules Vero (lignée cellulaire de rein de singe) sont les plus sensibles et les plus utilisées. *In vivo* les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules dendritiques et les macrophages sont les principales cibles des filovirus. Ces cellules, présentes en grand nombre dans la peau et les muqueuses, sont infectées précocement puis sont disséminées dans l'organisme par les circulations sanguine et lymphatique. Dans les tissus et organes internes, le virus se multiplie dans les organes lymphoïdes secondaires et les hépatocytes, puis, en phase terminale, infecte d'autres cellules telles que les cellules endothéliales et épithéliales et les fibroblastes.

Perspectives

Les connaissances structurales et fonctionnelles des protéines du virus Ebola constituent bien sûr la source des avancées thérapeutiques, tant curatives que vaccinales, magnifiquement illustrées par ces 20 dernières années de succès thérapeutiques contre le VIH.

Informations et liens utiles disponibles sur les sites du [ministère de la santé](#), du [réseau CCLin/Arlin](#) et de la [SPILF](#).

Propositions de recommandations régionales pour la prise en charge des infections urinaires sur sonde à demeure

Estelle Ughetto pour le groupe de travail du Reso-Infectio-Paca-Est

Laboratoire de Biologie, CH d'Antibes – Juan Les Pins

Les infections urinaires (IU) constituent les infections nosocomiales les plus fréquentes en France (1), où elles surviennent pour 80% chez des patients sondés. Si la distinction entre bactériurie et IU, reposant sur des critères cliniques et bactériologiques, est aisée chez le patient non sondé, elle est souvent compliquée chez le patient sondé. En effet, plus de 90% des bactériuries sur sonde sont asymptomatiques (2), et la formation de biofilm sur la sonde provoque une bactériurie quasi-constante chez les sondés au long cours (3). Les symptômes peu contributifs et le manque de consensus entraînent une réalisation excessive d'ECBU. En parallèle, des difficultés d'interprétation sont rencontrées au laboratoire (flores polymorphes, germes résistants aux antibiotiques). La réalisation d'antibiogrammes par excès pousse à une surprescription d'antibiotiques, alors que la majorité de ces épisodes ne justifierait pas de traitement spécifique. Ces antibiothérapies ne sont pas anodines : les études épidémiologiques montrent un panel de germes plus large, plus résistant que chez les individus non sondés (4,5). Dans ce contexte, notre travail au sein du réseau avait plusieurs objectifs : établir un consensus régional pour le diagnostic et la prise en charge (PEC) des IU sur sonde, et mettre au point une conduite à tenir (CAT) devant un ECBU sur sonde au laboratoire de bactériologie.

Diagnostic

Les colonisations urinaires ne doivent pas être recherchées, sauf dans certains cas particuliers (femmes enceintes, chirurgie urologique programmée). Aucune étude n'a démon-

tré que des urines troubles ou malodorantes chez un patient sondé ont une signification clinique (6).

Seules les bactériuries accompagnées de symptômes doivent être recherchées et éventuellement traitées. Les signes compatibles avec une IU chez le patient sondé sont multiples : début ou aggravation d'une fièvre, frissons, douleurs abdominales, inconfort pelvien, obstruction de la sonde, troubles de la conscience, etc.

Le prélèvement s'effectue sur prescription médicale, avant toute antibiothérapie, avec respect du système clos. La leucocyturie, présente dans 80-90% des cas, n'a pas de signification pathologique chez le patient sondé (6).

La conférence de consensus de 2002 sur les IU nosocomiales définit un seuil de bactériurie significatif à 10^3 UFC/mL. En pratique ce seuil est difficilement applicable :

- il correspond à un nombre très faible de colonies en culture,
- chez les sondés au long cours, les bactériuries à 10^3 UFC/mL sont davantage le reflet du biofilm formé le long de la sonde qu'une bactériurie provenant de la vessie (7),
- il n'est pas défini en fonction du germe isolé, alors que les pouvoirs uropathogènes sont différents.

En conséquence, un seuil à 10^3 UFC/mL pour les sondages courts et à 10^5 UFC/mL pour les sondages au long cours paraîtrait plus approprié.

Afin de faciliter et d'harmoniser la PEC des ECBU sur sonde au laboratoire, nous avons défini une CAT consensuelle, disponible sur le site du réseau (<http://www.reso-infectio.fr>).

Prise en charge des IU sur sonde à l'hôpital (Figure 1)

Sauf cas particulier, le traitement doit être réservé aux patients symptomatiques (3,6,8). Deux cas de figure se présentent :

- En l'absence de signes de gravité ou terrain particulier, si la sonde est en place depuis au moins 2 semaines, il est indiqué de la changer/de la retirer avant de prélever l'urine et d'attendre les résultats de l'ECBU pour instaurer une antibiothérapie (8).
- Le traitement probabiliste est réservé aux infections parenchymateuses sévères (pyélonéphrite, prostatite, urosepsis) (8).

Le moment du changement/retrait de la sonde par rapport au début de l'antibiothérapie est controversé (3). En l'absence de données suffisantes, nous recommandons consensuellement de changer/ôter la sonde après 48 heures de traitement efficace.

Il n'existe pas de recommandations claires pour le traitement probabiliste des IU sur sonde dans la littérature. La présence d'une sonde constitue un facteur de risque d'IU à entérobactérie productrice de BLSE (9). Au cours du 1^{er} semestre 2014, l'analyse des taux de résistance de *E. coli* et *K. pneumoniae* isolés d'urines sur sonde dans les services de SSR, SLD, MCO, sur quatre établissements de la région a montré un taux de résistance aux quinolones proche de 25% (<http://www.reso-infectio.fr>). Pour ces raisons, il a été décidé consensuellement de retenir un carbapénème en traitement de 1^{ère} intention. La bithérapie avec un aminoside à la phase initiale est systématique en présence de signes de gravité (sepsis grave, choc septique, indication de drainage urologique ou interventionnel des voies urinaires).

Ce traitement doit être systématiquement réévalué après obtention de l'antibiogramme.

La durée du traitement varie de cinq à 21 jours en fonction du tableau clinique (tableau 1).

Sur le plan de la prévention, la réduction des sondages inutiles (indications et durée), le sondage en système clos et le respect de l'asepsie lors de la pose et lors des manœuvres sont des méthodes de prévention efficaces.

Tableau 1 : durée de l'antibiothérapie selon le contexte clinique

IU sans atteinte parenchymateuse	≤ 7 jours
Pyélonéphrite	10 à 14 jours
Prostatite	14 à 21 jours

Conclusion

L'atelier « antibiothérapie des IU » comportait un ensemble de professionnels connectés à cette problématique : infectiologue, hygiéniste, microbiologiste, pharmacien, urologue. Il a permis d'établir des propositions régionales de CAT et d'harmonisation des pratiques, en attendant les nouvelles recommandations nationales sur les IU associées aux soins qui devraient être publiées prochainement. Concernant les IU communautaires, cette collaboration nous a permis d'adapter les recommandations nationales, en fonction de notre épidémiologie régionale. Le compte-rendu de ce travail sera prochainement disponible sous forme de fiches simplifiées, sur le site internet du réseau.

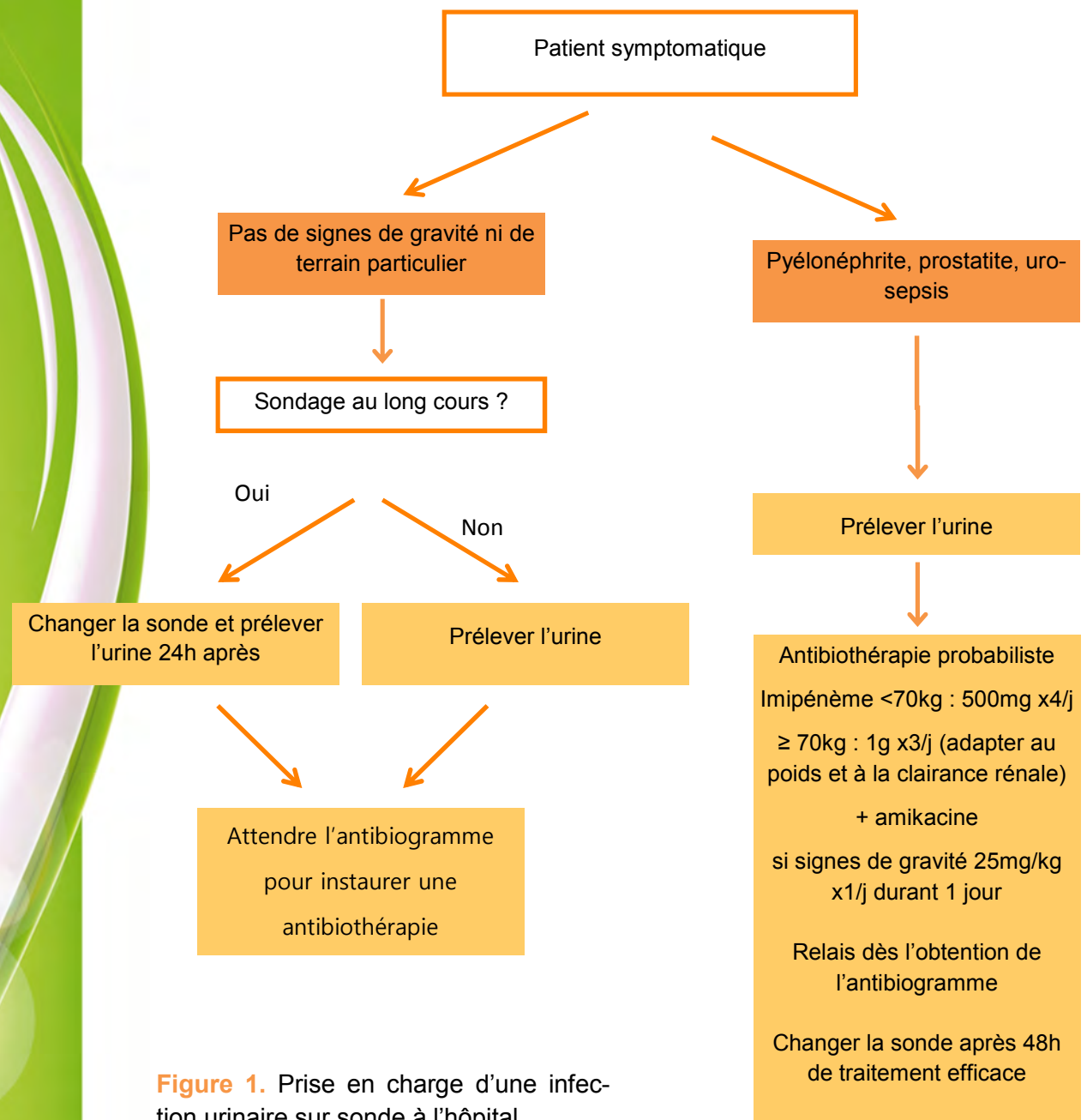


Figure 1. Prise en charge d'une infection urinaire sur sonde à l'hôpital.

Références

- Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2012;17(46).
- Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):678-682.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(5):625-663.
- Arnoldo L, Migliavacca R, Regattin L, Raglio A, Pagani L, Nucleo E, et al. Prevalence of urinary colonization by extended spectrum-beta-lactamase Enterobacteriaceae among catheterized inpatients in Italian long term care facilities. *BMC Infect Dis.* 2013;13:124.
- Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(1):13-27.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th éd. 2010.
- Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med.* 1984;311(9):560-564.
- Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et l'Association Française d'Urologie Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. 2002.
- Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL E. coli: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect.* 2013;84(4):294-299.

Recommandations régionales : Antibiothérapie de l'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (EA BPCO) en hospitalisation.

Frédéric Vandebos, pour le GT du Reso-Infectio-Paca-Est.

L'EA BPCO chez le patient hospitalisé est à l'origine d'une mortalité importante, de 3,6% (secteur conventionnel sans facteur de gravité) à 20% (réanimation) [1]. La responsabilité des infections dans une part significative des EA BPCO n'est plus à démontrer. Parmi les bactéries en cause, les plus fréquentes sont *H. influenzae*, *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae*. Les bacilles à Gram négatifs sont quelques fois incriminés au premier rang desquels *P. aeruginosa*.

L'antibiothérapie est consensuelle en cas d'expectoration purulente (verdâtre) et plus abondante qu'usuellement, ou si le patient souffre d'une BPCO très sévère (VEMS < 30% ou oxygénothérapie) [2]. Le choix de l'antibiothérapie est fonction de 2 critères. D'abord la présence ou non de signe(s) de gravité. Il n'existe pas de score de gravité spécifique de l'EA de BPCO internationalement admis. Le score de « Roche

2008 » est cependant un score français très prometteur, nous l'utiliserons ici [3]. Ensuite l'antibiothérapie sera fonction de l'existence ou non de facteurs de risques d'infection à *P. aeruginosa* [2]. Dans ce cas, la pipéracilline devra être privilégiée.

En accord avec les recommandations nationales de diminution d'utilisation de certaines classes antibiotiques sources de multi-résistance bactérienne, nous proposons une antibiothérapie sans C3G orales et en réservant les FQ aux 2^{ème} lignes, d'où l'arbre décisionnel ci-dessous. Dans ce cas, la pipéracilline devra être privilégiée. Enfin, il ne faut pas opérer une escalade thérapeutique si l'ECBC révèle un germe "résistant" et si l'antibiothérapie probabiliste initiale entraîne une amélioration clinique (germe colonisant probable).

Score Roche 2008

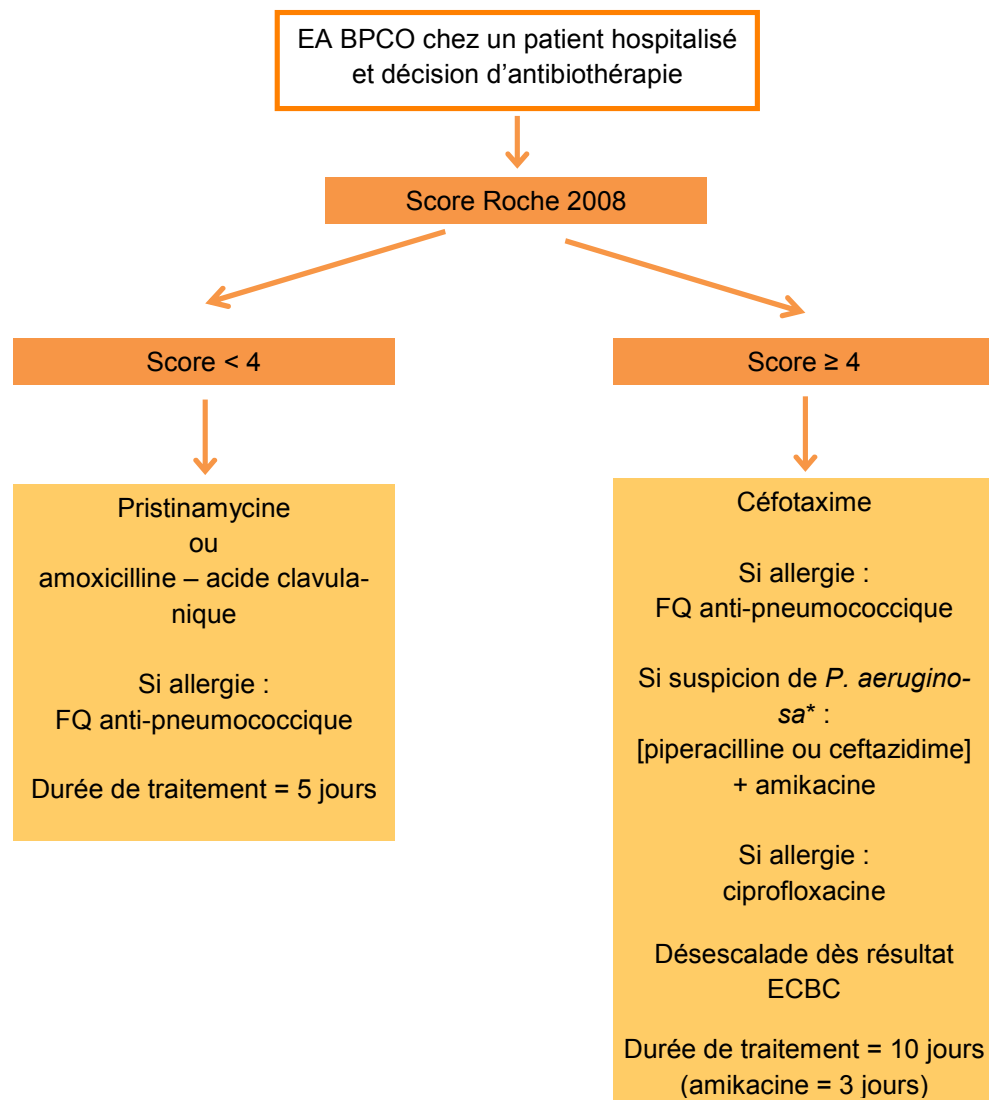
Score 2008	Points
Âge	
< 70 ans	0
≥ 70 ans	1
Dyspnée état de base (mMRC) £	
0 – 1	0
2 – 3	1
4 – 5	2
Signe(s) de sévérité à l'entrée \$	
0	0
1 – 2	2
3 et plus	3

£ : voir échelle de dyspnée du Modified Medical Research Council

\$: cyanose, respiration paradoxale, utilisation des muscles respiratoires accessoires, astérisis, troubles neurologiques, OMI

£ Echelle de dyspnée du Modified Medical Research Council

Grade 1	Patient avec dyspnée lors d'un exercice intense
Grade 2	Dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère
Grade 3	Marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat
Grade 4	Doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres
Grade 5	Trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement



*Suspicion de *P. aeruginosa* :
Antécédent d'infection à *P. aeruginosa*, VEMS < 30%,
hospitalisations antérieures,
bronchectasies

Posologies

Si score < 4

- 1^{ère} intention traitement per os: pristinamycine: 2 à 3g/j en 2 ou 3 prises au moment des repas OU amoxicilline/acide clavulanique 1g x3/j per os
- 2^e intention lévofloxacine 500mg x1/j

Si score ≥ 4

- céfotaxime : 2g en dose de charge puis 4g/24h à la seringue électrique
- pipéracilline : 4g x 3/j
- ceftazidime : dose de charge de 2 g puis 4g/j à la seringue électrique
- amikacine 25mg/kg en 1 perfusion courte/j
- ciprofloxacine per os : 750mg x 2/j.

Composition du GT EA BPCO

Frédéric Vandebos¹, Isabelle Nicolle², Céline Sanfiorenzo³, Eric Harb⁴. ¹Pneumologie, Centre de Réadaptation Cardio-Respiratoire « la Maison du Mineur », Vence, ²Pneumologie, CH de Grasse, ³Pneumologie, CHU de Nice, ⁴Pneumologie, CH de Draguignan.

Références

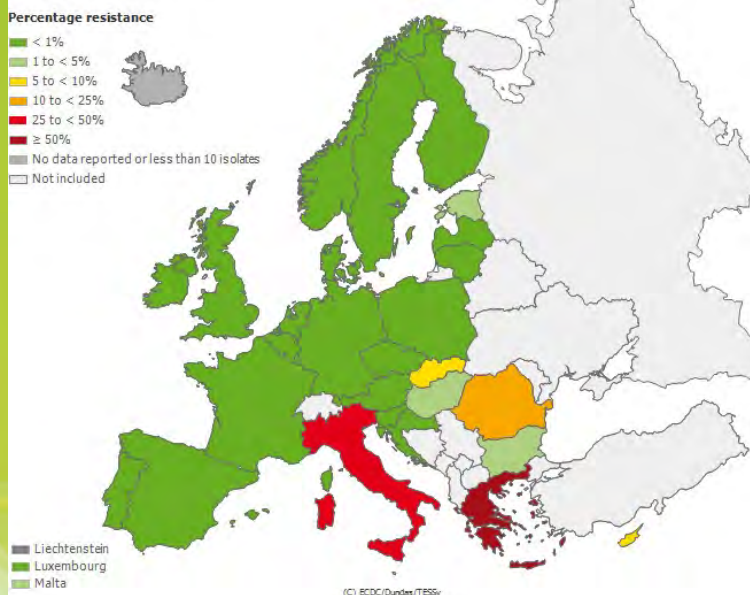
1. Molinari N. Hospitalisations pour BPCO : jusqu'à 20% de mortalité intra-hospitalière. La Lettre du Pneumologue 2014;17:134-6.
2. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Exacerbations/décompensations : antibiothérapie. Rev Mal Respir 2003;20:4S65-4S68.
3. Roche N. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. Eur Respir J 2008;32:953-61.

Recommandations régionales : Antibiothérapie des infections à EPC.

Cédric Foucault¹, Véronique Mondain² au nom du Réso-Infectio-Paca-Est

¹Infectiologie, CH de Hyères, ²Infectiologie, CHU de Nice

Pourcentage de résistance aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* dans les infections invasives, données EARS-Net 2012



La résistance aux carbapénèmes peut être secondaire à :

- une association de mécanismes de résistance : ex BLSE + imperméabilité ;
- ou une enzyme, carbapénémase, souvent associée à d'autres résistances, d'origine plasmidique.

Principes du traitement

- 2 ou 3 antibiotiques en association : diminution mortalité et limitation de sélection de mutants résistants.
- Durée de traitement identique si utilisation de molécules bactéricides, prolongée si utilisation de molécules bactériostatiques.

Classification de Ambler

Type de carbapénémase	Germe	Particularités
Type A : KPC SME NMC-A, IMI GES	Plutôt <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>P. aeruginosa</i> , EB	Résistant aux carbapénèmes Sensible aux C3G Sensible aux C3G
Type B, métallo-beta-lactamase : VIM IMP NDM1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Aztréonam S, nosocomial
Type C		
Type D : oxacillinase (OXA 48)	Les entérobactéries, <i>Acinetobacter</i>	Vient de <i>Shewanella</i> (environnement aquatique, communautaire) Turquie, moins résistante

Molécules utilisables

Demander systématiquement CMI en E test

Carbapénèmes : méropénème

- > Imipénème (CMI, stabilité, tolérance)
- Si CMI < 8 (4 pour certains)
- Doses maximales et perfusions prolongées : 2g x 3/j (adapter au poids et à la clairance rénale)
- En perfusion prolongée de 3 heures
- Suivre les concentrations plasmatiques si infection sévère
- Bonne tolérance
- Synergie avec aminoside, rifampicine, fosfomycine, colistine

Colistine

- Si CMI < ou égale à 2 pour entérobactéries et *Acinetobacter*, < ou égale à 4 pour *Pseudomonas* ;
- Première dose de charge de 6 à 9MUI suivie par 4,5 à 6MUI x 2/j
- En perfusion d'une heure
- Concentrations plasmatiques > 2,5 mg/l mais dosage non accessible en routine
- Sur infection documentée et en association
- Synergie avec rifampicine et méropénème pour *Pseudomonas* et *Acinetobacter*
- Résistance naturelle : *Proteus*, *Serratia*
- Emergence d'hétérorésistance possible sous traitement (*K. pneumoniae*)
- Contre-indiqué en cas de myasthénie, d'hypersensibilité
- Néphrotoxicité (DD 15-20%, réversible), toxicité neurologique
- La voie inhalée semble pouvoir être efficace, seule ou en combinaison.

Tigécycline

- Bactériostatique, temps dépendant
- Première dose de charge de 100mg puis 50mg x 2/j
- Pour infection peu à modérément sévère, sinon augmenter les doses (200mg/j), mais hors AMM (Falagas, 2014).
- Associer préférentiellement à colistine, fosfomycine ou aminoside ;
- Résistance naturelle : *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella*, *Providentia*

Aminosides (3 jours de traitement)

- Gentamicine 3 à 8mg/kg/j en 1 perf°
- Amikacine (si BLSE associée ou suspectée, *Pseudomonas* ou *Acinetobacter*) 15 à 30mg/kg/j en 1 perf°
- Les posologies élevées d'aminosides s'emploient lors des sepsis sévères et chocs septiques en réanimation du fait notamment des volumes de distribution élevés
- Doser les concentrations plasmatiques au pic (30 minutes après la perfusion) et résiduelles (juste avant la perfusion suivante)
- Associer au carbapénème ou tigécycline

Fosfomycine IV

- 4g x 3/j en perfusion de 3 heures
- Emergence de résistance sous traitement, privilégier les associations
- Résistance naturelle d'*A. baumannii*
- Surtout pour les infections urinaires
- Adapter à la clairance rénale, hypokaliémies, neutropénies
- Apport important en sel

Rifampicine

Synergie avec colistine sur *A. baumannii* et *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes

Doxycycline et pivmecillinam

Pour les infections urinaires.

Protocoles thérapeutiques

En attendant les CMI

En cas de sepsis sévère

- Si bactériémie : méropénème 2g x 3 en perfusion de 3h + amikacine 30 mg/kg x 1/j durant 3 jours + fosfomycine 4 g x 3 en perfusion de 3 heures

- Si origine urinaire : méropénème 2g x 3 en perfusion de 3h + fosfomycine 4g x 3/j en perfusion de 3 heures
- Si pneumopathie et/ou contre-indication à aminoside : Méropénème 2g x 3 en perfusion de 3h + colistine avec dose de charge de 6 à 9MUI suivie par 4,5 à 6MUI x 2/j en perfusion d'une heure.

Réadaptation en fonction des CMI

- Si CMI méropénème > 8mg/l, ne pas utiliser. Dans ce cas, utiliser les associations :
 - o colistine + fosfomycine
 - o colistine + amikacine
 - o colistine + tigécycline
- Si métallo-beta-lactamase :
 - o aztréonam 2g x 3 ou 4/j en association
- Si *P. aeruginosa* :
 - o colistine + fosfomycine + [méropénème ou aztréonam ou ceftazidime selon les CMI]
- Si *Acinetobacter* :
 - o méropénème + colistine + [tigécycline ou rifampicine]

Le relais par voie orale pourra être discuté à J5 selon les résultats microbiologiques et le site de l'infection.

Références

- o Falagas ME. Int J Antimicrob Agents 2014; 44 (1): 1-7. Effectiveness and safety of high dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections.
- o Michalopoulos A, Clin Microbiol Infect. 2010. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation.
- o Pournaras S, et al. Int J Antimicrob Agents. 2011. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay.
- o SPILF. [Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, netilmicine, amikacine.](#) Mars 2011. 16 pages.
- o Toledo PV, et al.. Braz J Infect Dis. 2014. Efficacy of tigecycline, polymyxin, gentamicin, meropenem and associations in experimental *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* non-lethal sepsis.

Etablissements de santé participant au journal INFOH

Ajaccio CH
Antibes CH
ARS PACA
Laboratoire BIOESTEREL
Cannes CH
Cagnes sur mer Polyclinique St Jean
Draguignan CH Dracénie
Fréjus St Raphael CH
Grasse CH
Hyères CH
Institut IM2S
Laboratoire BIOTOP
Laboratoire LABAZUR
Monaco CH Princesse GRACE
Mougins Clinique Arnault Tzanck (Plein Ciel, Espérance et Saint Basile)
Nice CAL
Nice CHU
Nice Fondation Lentral
Nice Clinique Les Sources
Nice St George
Ollioules Polyclinique les Fleurs
Saint Laurent du Var Institut Arnault Tzanck
Saint Tropez CH
Seyne sur Mer Clinique du cap d'Or
Seyne sur Mer Institut Médicalisé de Mar Vivo
Toulon Clinique Saint Michel
Toulon Clinique Saint Vincent
Vallauris Centre Hélio Marin
Vallauris USLD EHPAD Centre de long séjour
Vence Maison du mineur

INFOH est un journal semestriel régional pluridisciplinaire d'informations sur l'INfectiologie, l'Organisation du bon usage des antibiotiques et l'Hygiène, piloté par le réseau d'Infectiologie ResolInfectio PACA Est. Le réseau d'Hygiène AZUR CLIN est partenaire privilégié. **Rédactrice en chef** : F. Lieutier-Colas. **Comité de rédaction** : Hygiène : T Fosse, O. Keita-Perse, N Negrin ; Infectiologie: E Demonchy, L Gastaud, V Mondain, M Vassalo ; Microbiologie : V Blanc ; S Leotard, D Neri, L Prots, R Ruimy, A Smets, E Ughetto; Pharmacie : B Bertrand, C Boronad, F Lieutier-Colas, D Viard; Pharmacologie : R. Garraffo; Pédiatrie : H Haas et Parasito-Mycologie : L Hasseine. **Comité de lecture** : B Bertrand, E Demonchy, O Keita-Perse, V Mondain, L Prots, PM Roger, R Ruimy, D Viard. **Equipe de rédaction** : B Bertrand, F Lieutier-Colas. **Illustration** page de couverture : B Bertrand. **Support Communication et outils informatiques** : P Fontana, M Rajzman, Direction de la communication du CHU de Nice.

Contact : lieutier.f@chu-nice.fr

