

Bon usage d'antibiotiques chez les patients COVID-19 admis en soins rapprochés

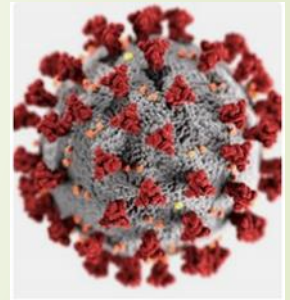
1



Par

DR Murielle LONGOKOLO

« Mamina »



Plan de présentation

- Introduction
- Épidémiologie des co-infections
- Résistance aux antibiotiques
- Prise en charge de co-infections bactériennes
- Surveillance de l'antibiothérapie
- Recommandations sur l'usage d'antibiotiques
- Conclusion

Introduction

- La prescription des antibiotiques est un geste courant pour des pathologies de gravité variable
- La sélection de bactéries résistantes est un effet inéluctable de l'utilisation des antibiotiques
- L'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle en regard du risque non seulement de sélection de bactéries résistantes mais aussi d'inefficacité thérapeutique, d'effets indésirables et du surcoût pour la société

Introduction

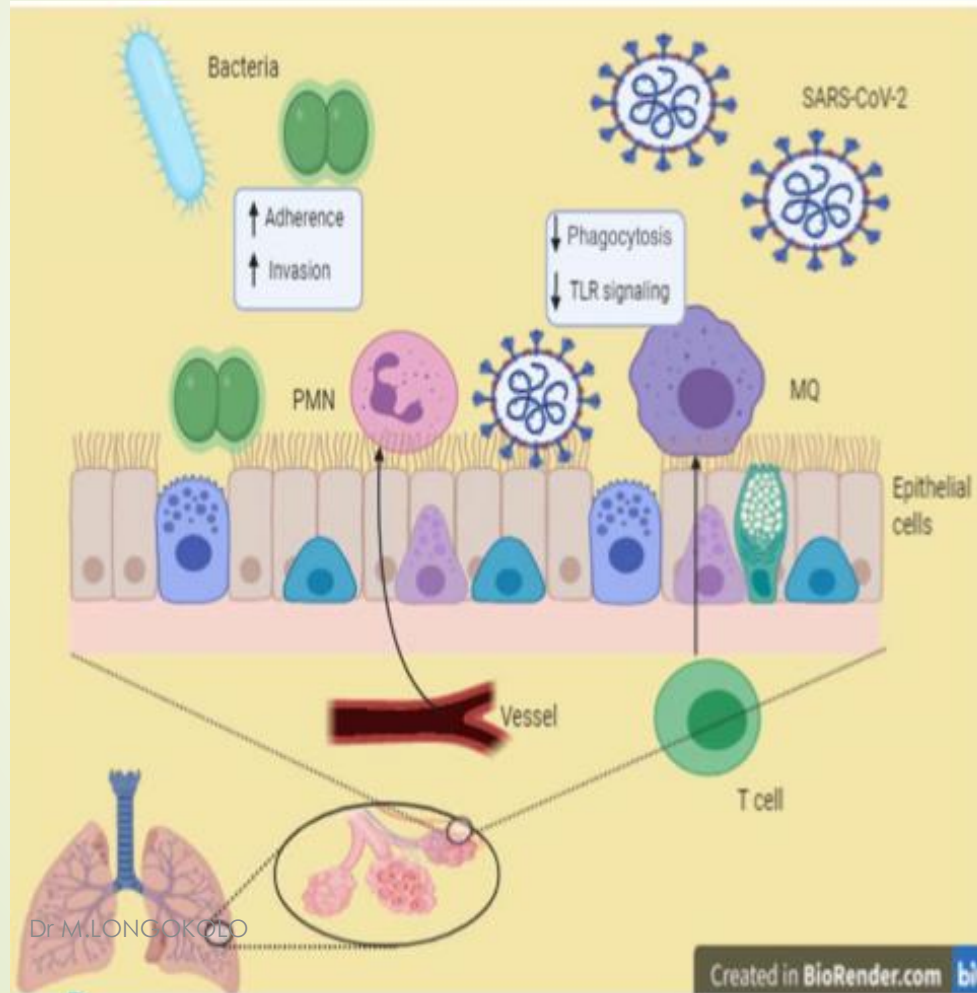
Objectif

Encadrer la prescription et l'utilisation des antibiotiques afin d'améliorer la prise en charge des patients COVID-19 admis en soins rapprochés.

Introduction

- COVID-19
 - Infection virale causée par le SARS-CoV-2
 - Pneumonie virale
 - Risque de surinfection bactérienne
- Co-infection bactérienne
 - Formes graves
 - Surmortalité
- Risque de résistances bactériennes++
- Alors quand et quoi prescrire?

Introduction



Mécanisme

- Infection virale
- Inflammation muqueuse
- Altération des défenses
- Favorise infection bactérienne

Epidémiologie de co-infections

HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) a analysé au préalable les données de la littérature relatives aux situations de co-infection avec le SARS-CoV-2.

Ces données ont mis en évidence les éléments suivants :

- Co-infections virales (SARS-CoV-2 et autre virus) : dans 20 % des cas ;
- Co-infection bactérienne :
 - Rare au cours de la première semaine d'infection COVID-19.
 - En cours d'hospitalisation: 14 % des cas hospitalisés (10-15%)

Epidémiologie de co-infections

- Soit 34,5% en réanimation et semble plus s'intégrer dans un contexte nosocomial "impliquant des infections à bactéries multirésistantes dans des séries où le pourcentage de patients sous antibiotiques est très élevé" ;
- co-infection fongique : non négligeable (en particulier aspergillus) chez les patients hospitalisés en réanimation. La fréquence reste difficile à apprécier en raison d'une recherche fongique non systématique

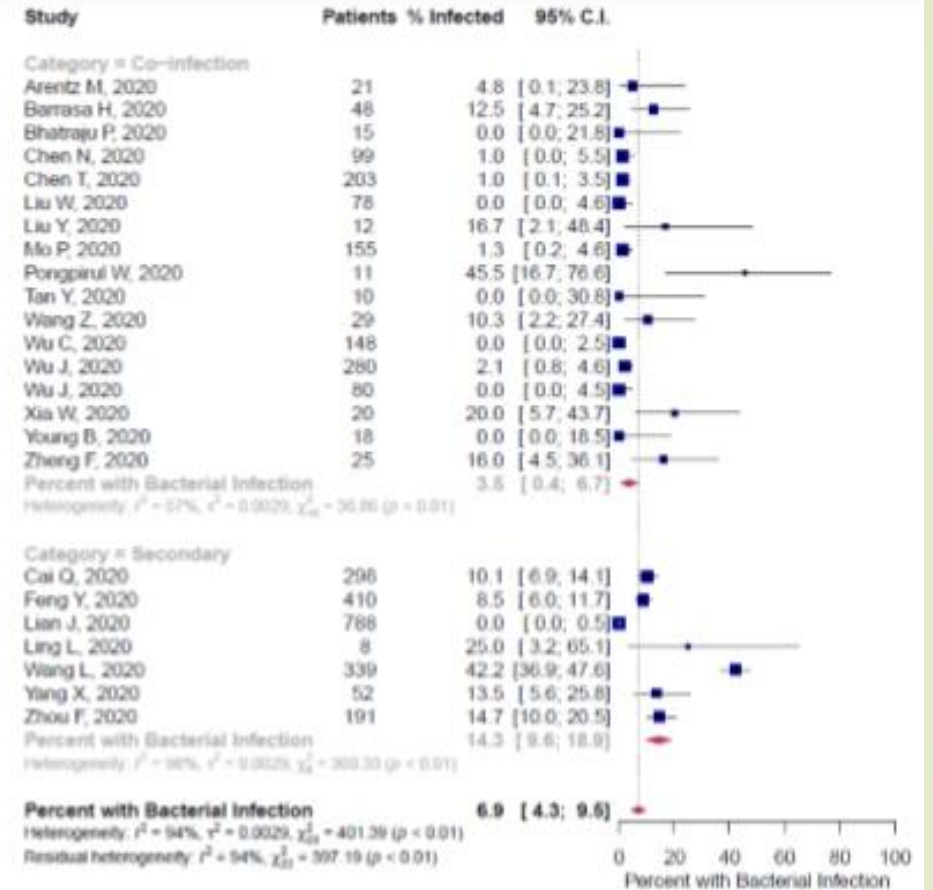
COVID-19: co-infections?

- Taux de co-infections à l'admission
 - Patients hospitalisés: 6,9%¹
 - Réanimation: 8,1%¹
 - Mais jusqu'à 28% de co-infections bactériennes²
 - Mais prescriptions antibiotiques systématiques (72%)
- Sous estimation ?
- Non représentatif de l'ensemble du monde?
- Quel bilan étiologique réalisé?

Nécessité de rationaliser les prescriptions

-> Pneumopathie grave: OUI

-> Patient hospitalisé: non systématique, réévaluation à 48h +/- arrêt



¹ Langford BJ. CMI 2020

² Contou D. Ann Int Care 2020

³ Sieswerda E. CMI 2021

Bactéries responsables

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Résistance des bactéries aux antibiotiques(1)

Les bactéries sont dites «résistantes aux antibiotiques» lorsque les antibiotiques spécifiques ne sont plus en mesure d'inhiber la croissance des bactéries ou de les tuer

Dr M.LONGOKOLO



Résistance des bactéries aux antibiotiques(2)

D'où viennent les résistances ?

La résistance aux ATB = un fait naturel...

Deux phénomènes coexistent dans les écosystèmes naturels:

- La compétition entre les microorganismes : « La vie empêche la vie » L. Pasteur
 - Par la production d'ATB : les principaux ATB sont d'origine naturelle (bactéries, champignons)
- La survie dans un environnement hostile : Adaptation
 - Par l'élaboration de mécanismes de résistance à ces mêmes ATB.

Résistance des bactéries aux antibiotiques(3)

13

La résistance des bactéries aux antibiotiques peut être :

➡ **Naturelle :**

- Caractéristique propre de l'ensemble des souches du genre ou de l'espèce (Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas).
- Portée par le chromosome
- Transmissible à la descendance (Transmis. verticale)
- Détermine les phénotypes sauvages des espèces bactériennes

Résistance des bactéries aux antibiotiques(4)

➤ **Acquise :**

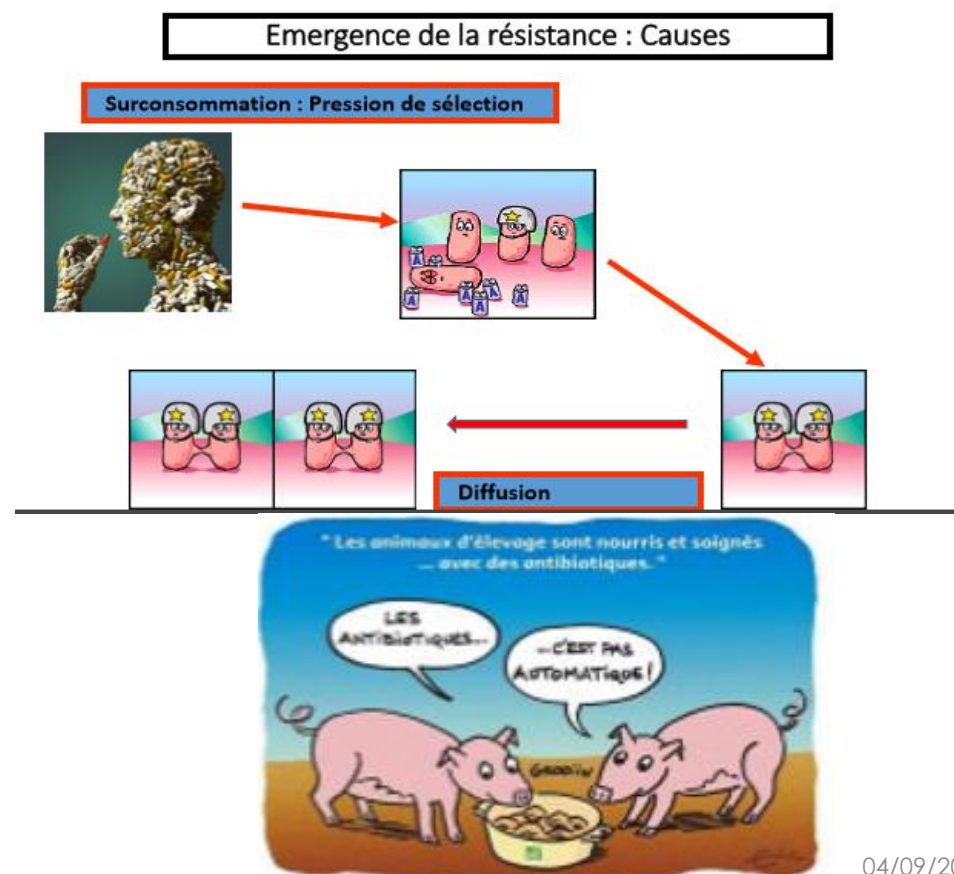
- Concerne une proportion de souches dans une espèce ou un genre (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).
- Liée à l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes
- Détermine les phénotypes de résistance, qui sont différents des phénotypes sauvages
- Transmission horizontale possible entre espèces différentes

Résistance des bactéries aux antibiotiques(5)

Quels sont les facteurs favorisant le développement des résistances?

Ils sont nombreux:

- Pression de sélection des antibiotiques (sélection de mutants résistants)
- Usage inapproprié des antibiotiques (favorisant les mutations et les transferts de gènes)
- Usage des antibiotiques dans d'autres domaines que la médecine humaine (augmentant le nombre de souches au contact des antibiotiques de manière inappropriée)



Résistance des bactéries aux antibiotiques(6)

16

Quels sont les facteurs favorisant le développement des résistances?

L'usage inapproprié et la filière non sécurisée des antibiotique



- **L'absence de réglementation et de directives**

- Prescriptions non justifiées, auto prescription
- Médicaments de la rue

- **Mauvaises pratiques pour délivrance d'ordonnance : prescripteurs agréés ??**

- Vente libre dans de nombreux pays
- Possibilité d'achat en ligne

- **La variété des antibiotiques**

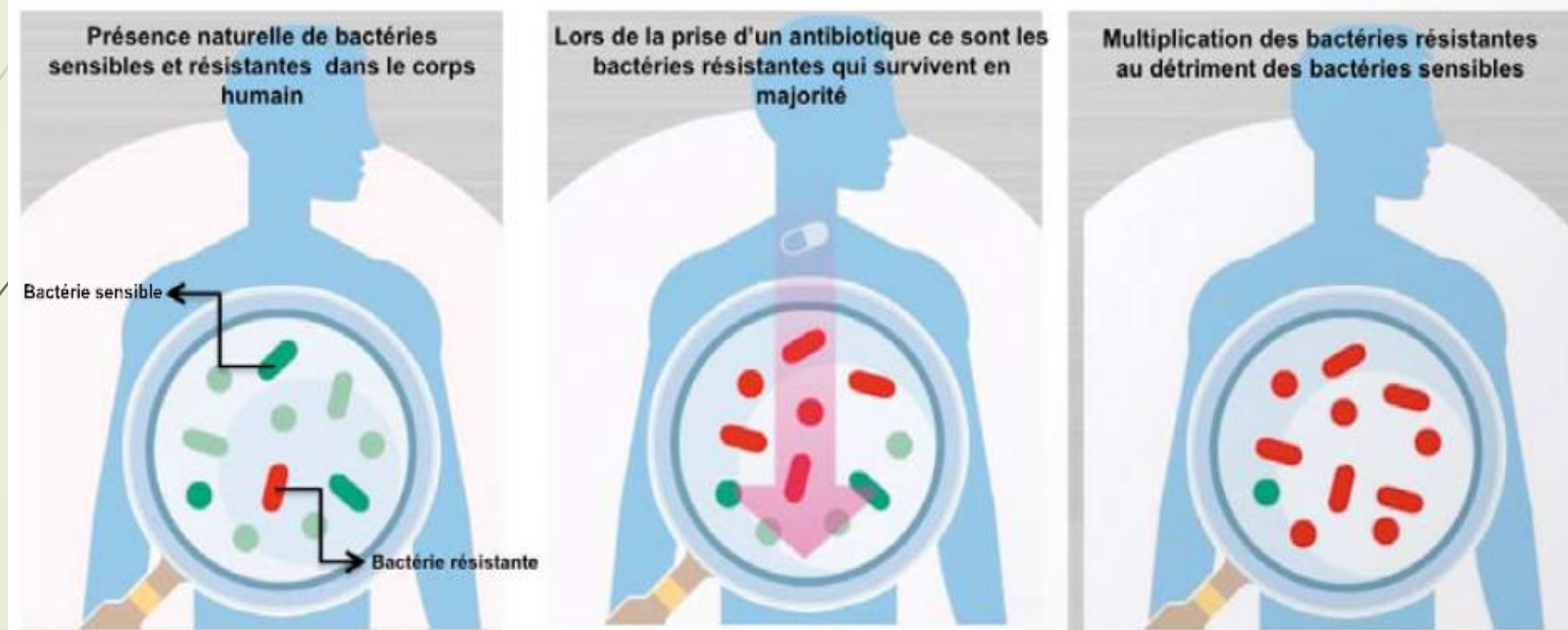
- Sources diverses
- Prolifération médicaments contrefaits
- Formes galéniques variées

- **La qualité des antibiotiques**

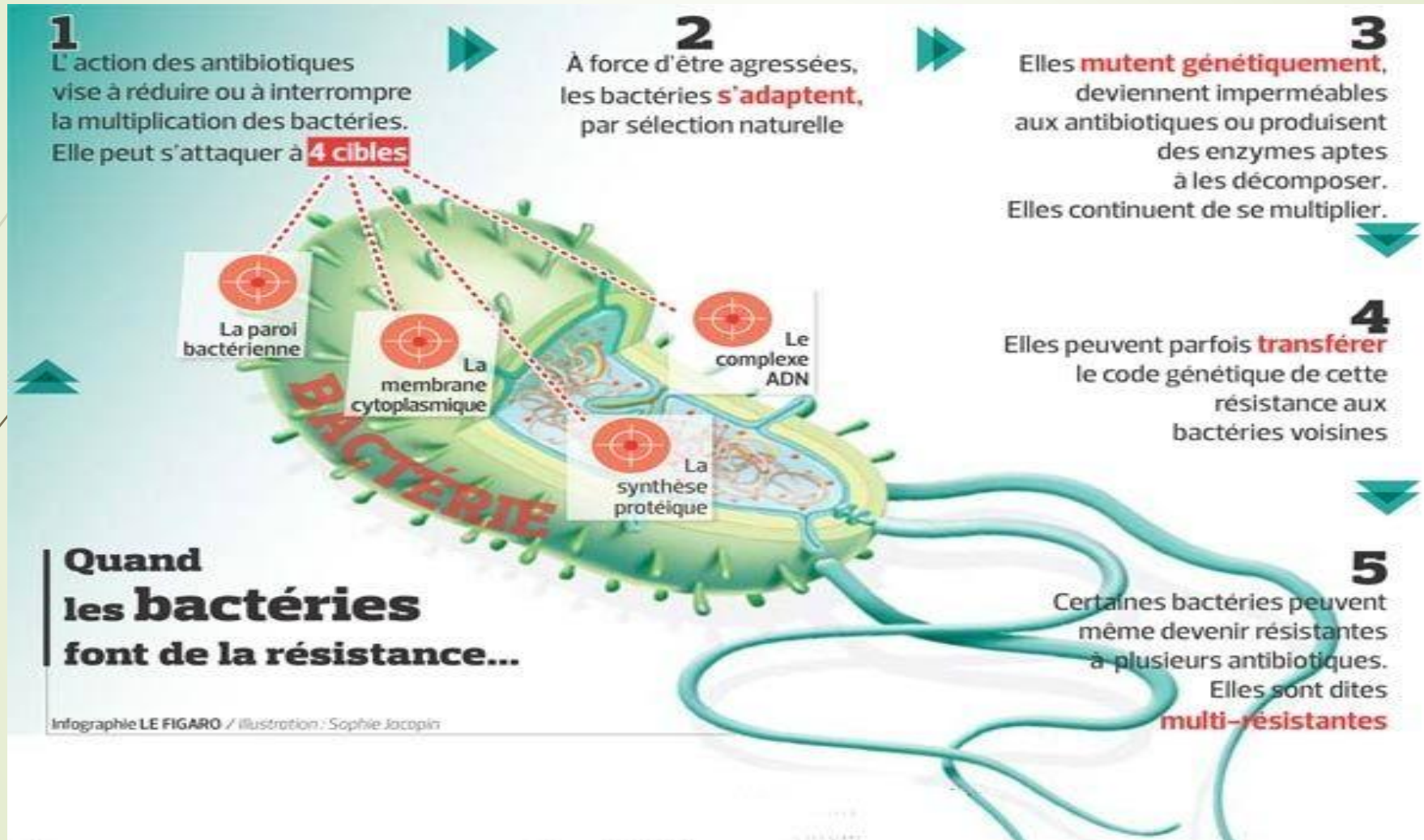
- Pas de contrôle avant AMM
- Médicaments sous dosés
- Mauvaises conservation



A chaque fois que des antibiotiques sont utilisés lors d'un traitement, le risque de sélection existe: les bactéries sensibles disparaissent, mais d'autres peuvent s'adapter et survivre.



Résistance des bactéries aux antibiotiques(7)



Faut - il prescrire une antibiothérapie ?

Y a il une infection ?

- La fièvre ne signe pas l'infection
 - Métaboliques
 - Inflammatoires
 - Médicamenteuses
 - Thrombo-emboliques
- La CRP ne signe pas l'infection
 - Cancers, maladies inflammatoires, etc...

L'infection est elle bactérienne ?

- Viroses+++
- Infections fongiques invasives
- Parasitose



Doit on prescrire ATB dans la COVID-19?

- ☐ Pas systématiquement
- ☐ Fièvre
 - Immunitaire+
 - Inflammation endothéliale+
 - Surinfection?
- ☐ Signes respiratoires bas?
 - Toux
 - Dyspnée
 - Expectorations?

- ☐ Persistance fièvre?
 - Inflammation
 - Surinfection ?
- ☐ Comment faire la part?
 - Procalcitonine
 - Reprise de la fièvre++
 - Toux grasse?
 - Expectorations purulentes?
 - Dégradation resp
 - Altération de l'EG

Prise en charge de co-infection bactérienne



1. Apprécier la gravité
2. Faire un bon diagnostic (clinique + bactériol + radiologique)
3. Démarche étiologique
4. Antibiothérapie
5. Support et autres traitements

Prise en charge de co-infection bactérienne

Infections respiratoires basses : origine virale ou bactérienne ?

- En cas d'infection respiratoire basse, les signes d'alerte suivants doivent être évalués :
 - saturation en oxygène mesurée avec une oxymétrie de pouls (SpO₂) < 95% en air ambiant (en l'absence d'une affection respiratoire chronique) ;
 - polypnée : fréquence respiratoire > 24 cycles/minute au repos ;
 - pression artérielle systolique < 100 mm Hg, en l'absence de prise d'antihypertenseurs ;
 - altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé.

(HSCP avis du 8 avril 2020).

Devant un Covid confirmé

- Aucune indication aux antibiotiques
- Si antibiotiques débutés: arrêt
- Alors quand prescrire?
 - ☐ Forme grave hypoxémiante de réanimation
 - ☐ Forme sévère
 - ☐ Forme modérée qui s'aggrave avec
 - HC positives
 - Procalcitonine positive
 - TDM en faveur d'une infection bactérienne

Prise en charge de co-infection bactérienne

En réanimation

- Forme grave suspectée ou confirmée de COVID-19, une antibiothérapie probabiliste après réalisation de prélèvements bactériologiques doit être discutée dans les situations suivantes :
 - Présence d'une symptomatologie clinique et radiologique évoquant une co-infection bactérienne ;
 - Détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive ;
 - Critères de choc septique (vasopresseurs et lactatémie supérieure à 2 mmol/L) avant documentation microbiologique.

Prise en charge de co-infection bactérienne

- La durée d'une antibiothérapie pour co-infection/surinfection bactérienne documentée d'évolution favorable chez un patient hospitalisé en réanimation ne doit pas dépasser 7 jours conformément aux recommandations.
- Les schémas suivants d'antibiothérapie sont recommandés :
 - Infection communautaire : bêtalactamine de type C3G ou association amoxicilline/clavulanate et un macrolide(spiramycine) si absence de facteur de risque ;

Prise en charge de co-infection bactérienne

- Chez les patients en présence de comorbidité : amoxicilline-acide clavulanique 1 g x 3/j (si allergie vraie pristinamycine 1 g x 3/j) ;
- S'il existe des critères de gravité : céfotaxime 1 g x 3/j ou ceftriaxone 1-2g/j associée à spiramycine (3 MUI x 3/j) en cas d'allergie vraie aux bêtalactamines, lévofloxacin 500 à 1000 mg/j.

Prise en charge d'une pneumonie

- Infection associée aux soins : bêtalactamine à activité anti *P. aeruginosa* (ceftazidime, céfépime, pipéracilline/tazobactam ou carbapénème) associé, en cas de choc, à un aminoside ou une fluoroquinolone (levofloxacin) pour une durée maximale de 3 jours si présence au moins d'un des critères de risque.
- Une désescalade rapide est recommandée en l'absence d'argument clinique ou microbiologique

INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS(IAS)

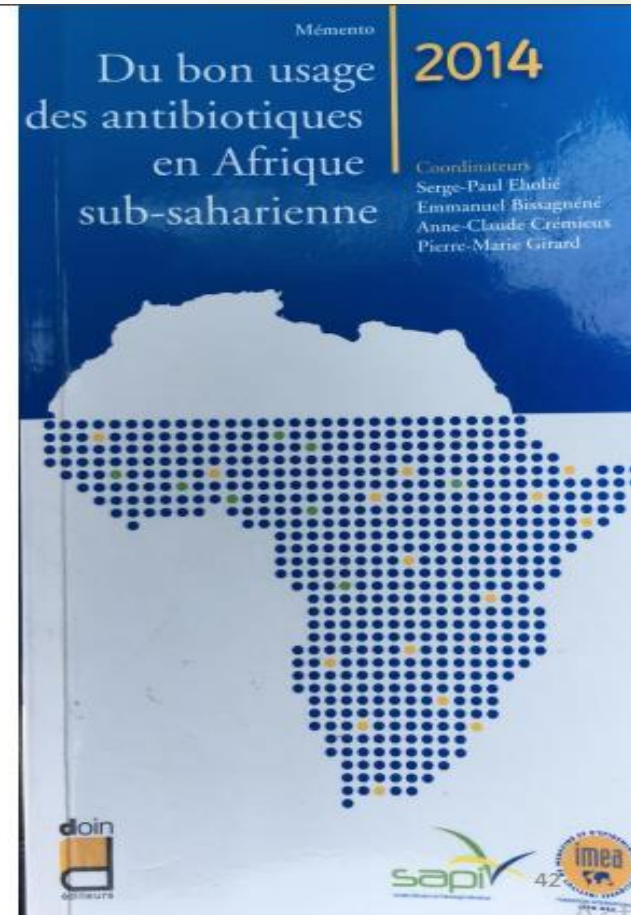
➤ Définition IAS:

- Contractée en établissement de santé au cours ou à la suite d'une PEC (diagnostique, thérapeutique ou préventive) d'un patient
- Ni présente ni en incubation préalablement. Un délai $\geq 48h$ ou supérieure à la période d'incubation.

Attention aux durées d'incubation longue, ex: légionellose = 10j

- Jusqu'à 30 jours post-op pour les ISO (1 an si prothèse)
- Il s'agit d'IU, ISO, pneumonies, ILC, bactériémies, et aussi d'infections virales survenant au cours ou au décours d'une prise en charge d'un patient

Traitement des Bactériémies Nosocomiales



bactériémies nosocomiales

Deux situations

- Situation A :
 - secteur de soin non à risque de BMR ;
 - patients non à risque de BMR ;
 - infection précoce par rapport au début de l'hospitalisation.
- Situation B :
 - Réanimation ou chirurgie à risque de BMR : dans nombre de ces situations, le diagnostic microbiologique mettra en évidence des germes sensibles à des AB de spectre moins large. Le traitement sera réajusté :
 - *S. aureus* méti-S. : pénicilline M ou C1G/C2G ;
 - entérobactéries S : céfotaxime ou ceftriaxone ;
 - *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* S : ticarcilline ou pipéracilline ;
 - entérocoque : ampicilline ou ticarcilline.
 - patients connus porteurs ou à risque de l'être de BMR, neutropéniques, multihospitalisés, AB antérieures ;
 - infection tardive par rapport au début de l'hospitalisation.

Surveillance de l'antibiothérapie

- Réévaluation obligatoire au J3-J5 (1^{ère} idée sur l'efficacité)
- Critères de jugement (clinique/bactériologique, Protéine C réactive et PCT et Radiologique)
- Actions:
 - Poursuite
 - Interruption (infection non bactérienne)
 - changement (inefficacité)
 - Ajout (association)

Recommendations

Ontario COVID-19 Clinical Practice Guidelines
Antimicrobial and Immunomodulatory Therapy in Adult Patients with COVID-19

Recommendations in this document apply to patients >18 years of age. For recommendations in special populations, refer to the complete guidelines. Last updated on October 22, 2020

There is emerging evidence to guide antiviral management for ill patients with COVID-19. The guidelines recommend that infectious diseases consultation (where available) be obtained before any investigational treatment is offered to a patient with COVID-19 outside of a clinical trial, and that informed consent be obtained from the patient or substitute decision-maker.

SEVERITY OF ILLNESS **ANTIVIRAL** **IMMUNOMODULATORY** **ANTIBACTERIAL**

Patients ayant une forme modérée de la maladie
 (hospitalisés dans une section commune, apport d'oxygène supplémentaire à faible débit)

Le traitement antibactérien n'est généralement pas recommandé s'il ne s'agit pas d'un essai clinique ou à moins que d'autres indications justifient son utilisation.

Mildly Ill Patients
 Ambulatory, outpatient
 Patients who do not require supplemental oxygen, intravenous fluids, or other physiological support

- Chloroquine or hydroxychloroquine (with or without azithromycin) is not recommended for treatment of COVID-19
- Lopinavir/ritonavir is not recommended for treatment of COVID-19
- Remdesivir is not recommended for mildly ill patients outside of a clinical trial
- Baricitinib is not recommended outside of clinical trials
- COVID-19 convalescent plasma is not recommended outside of clinical trials (unavailable outside of clinical trials)
- Interferon (with or without combination of lopinavir-ritonavir and ribavirin) is not recommended outside of clinical trials
- Dexamethasone is not recommended for mildly ill patients

Click here for dosing and pharmacologic considerations for medications under investigation

Numerous therapies (e.g., vitamin C, ivermectin) have shown a theoretical or mechanistic basis to be beneficial in the management against COVID-19, however clinical data for these therapies are lacking. Refer to the guidelines for further discussion.
 Recommendations in this document are based on best available data and may change as additional data become available. The complete and most up-to-date version of the guidelines is available at www.antimicrobialstewardship.com/covid-19

<https://www.antimicrobialstewardship.com/covid-19>

Sunnybrook
 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP TEAM

Recommendations

Ontario COVID-19 Clinical Practice Guidelines
Antimicrobial and Immunomodulatory Therapy in Adult Patients with COVID-19

Recommendations in this document apply to patients >18 years of age. For recommendations in special populations, refer to the complete guidelines. Last updated on October 22, 2020

There is emerging evidence to guide antiviral management for all patients with COVID-19. The guidelines recommend that infectious diseases consultation (where available) be obtained before any investigational treatment is offered to a patient with COVID-19 outside of a clinical trial, and that informed consent be obtained from the patient or substitute decision-maker.

Patients gravement malades
(Patients aux soins intensifs ayant besoin d'une assistance respiratoire et/ou circulatoire) :

Ceftriaxone 1 g IV q24h x 5 jours s'il y a des risques de co-infection bactérienne

Ajouter de l'azithromycine 500 mg IV q24h x 5 jours si l'on soupçonne une infection à légionelle

Patients who do not require supplemental oxygen, intravenous fluids, or other physiological support: **Dexamethasone is not recommended for mildly ill patients outside of a clinical trial.** **Dexamethasone is not recommended for mildly ill patients.** pharmacologic considerations for medications under investigation

Numerous therapies (e.g., vitamin C, ivermectin) have shown a theoretical or mechanistic basis to be beneficial in the management against COVID-19, however clinical data for these therapies are lacking. Refer to the guidelines for further discussion. Recommendations in this document are based on best available data and may change as additional data becomes available. The complete and most up-to-date version of the guidelines is available at www.antimicrobialstewardship.com/covid-19.

<https://www.antimicrobialstewardship.com/covid-19>

Sunnybrook
ANTIMICROBIAL
STEWARDSHIP TEAM

Autres directives

Directive	Recommandation
Société canadienne de pédiatrie (avril 2020)	« Les antibiotiques ne sont pas recommandés pour traiter les cas de COVID-19 qui ne font pas l'objet d'une présomption clinique de co-infection bactérienne. »
Organisation mondiale de la Santé (mai 2020)	« Pour les cas présumés ou confirmés de COVID-19 bénigne, recommandation à l'encontre d'une antibiothérapie ou d'une antibioprophylaxie. Pour les cas présumés ou confirmés de COVID-19 modérée, recommandation de ne prescrire des antibiotiques qu'en présence d'une suspicion clinique d'infection bactérienne. »
Surviving Sepsis Campaign (juin 2020)	« Chez les patients atteints de la COVID-19 et branchés à un ventilateur mécanique en raison d'une insuffisance respiratoire, nous conseillons d'administrer des agents antimicrobiens/antibactériens de manière empirique plutôt que d'éviter les antimicrobiens. » (traduction libre)
National Institute for Health and Care Excellence (octobre 2020)	« S'il l'on est convaincu que les caractéristiques cliniques correspondent à la COVID-19, il est judicieux de ne pas commencer d'antibiothérapie empirique. » (traduction libre) « L'antibiothérapie empirique doit être amorcée s'il y a présomption clinique d'infection bactérienne, notamment des symptômes caractéristiques et des observations localisées sur les poumons. » (traduction libre)

Organisation mondiale de la santé. (2020). Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires, 27 mai 2020. Organisation mondiale de la santé. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Société canadienne de pédiatrie. (2020). La prise en charge aiguë de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en pédiatrie. <https://www.cps.ca/fr/documents/position/la-prise-en-charge-aigue-de-la-maladie-a-coronavirus-2019-covid-19-en-pediatrie#:~:text=Les%20antibiotiques%20ne%20sont%20pas,premi%C3%A8res%20%C3%A9tudes%20r%C3%A9alis%C3%A9es%20en%20Chine.>

Alhazzani W et al. Crit Care Med. 2020 Jun;48(6):e440-e469.

National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/3-Initial-approach-to-antibiotic-treatment-choices>

Conclusion

- HCSP recommande de ne pas prescrire d'antibiotiques chez un patient COVID-19 confirmé, en dehors de la présence d'un autre foyer infectieux documenté.
- En attendant les résultats du test de diagnostic virologique, une antibiothérapie probabiliste peut être envisagée dans certaines situations cliniques, dans le respect des recommandations en vigueur relatives à l'usage des antibiotiques.

Conclusion

- Toute antibiothérapie débutée est rediscutée, afin d'être adaptée ou arrêtée en fonction :
 - De l'évolution clinique
 - Du résultat des prélèvements bactériologiques
 - Eventuellement de l'évolution des biomarqueurs (procalcitonine)
- Durée de l'antibiothérapie (en dehors de l'abcès pulmonaire, empyème pleural) pour co-infection/surinfection bactérienne documentée d'évolution favorable chez un patient hospitalisé en réanimation ne doit pas dépasser 7 jours conformément aux recommandations.
- La recherche d'agents fongiques est nécessaire en fonction du type de patient, de l'évolution des signes cliniques et de l'imagerie selon la pratique routinière chez ces patients.

3 principaux leviers pour réduire les résistances soignés -soignants



Ville/hôpital/EHPAD, tous les prescripteurs,
médecine humaine et monde vétérinaire

BUA



Hygiène
Environnement



Vaccination

Tous concernés par le risque dû au mauvais usage des antibiotiques.

Prenez seulement les antibiotiques qui vous ont été prescrits personnellement et n'en donnez pas à votre famille ou à votre entourage. Les infections résistantes aux antibiotiques peuvent toucher n'importe qui, à n'importe quel âge et dans tous les pays.



Dr M.LONGOKOLO



Organisation mondiale de la Santé



Merci beaucoup

