

Infectiologie: «less is more»

Dr JONATHAN TSCHOPP^a, Pr BENOÎT GUÉRY^a et Dr NOÉMIE BOILLAT BLANCO^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 55-8

L'excellente efficacité d'un relais oral précoce lors du traitement d'infections sévères semble se confirmer lorsque les patients sont soigneusement sélectionnés. De nouvelles données sont disponibles concernant l'utilité d'une double antibiothérapie lors d'infections sévères à *Staphylococcus aureus*. La résistance aux antibiotiques progresse avec l'émergence de souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ceftriaxone. Un nouveau virus transmis par les tiques a été isolé en Chine. Depuis août 2018, Ebola continue de faire rage en République Démocratique du Congo, alors que la rougeole sévit en Suisse et en Europe. Les recommandations nord-américaines pour la prise en charge de la grippe saisonnière ont été mises à jour, peu avant la mise sur le marché du baloxavir marboxil, un nouvel antiviral efficace contre le virus Influenza.

Infectious diseases: «less is more»

Among carefully selected patients, an early oral antibiotic switch is safe and efficient in severe bacterial infections. New data are available on dual antibiotherapy in severe Staphylococcus aureus infections. Neisseria gonorrhoeae strains resistant to ceftriaxone emerge, highlighting the necessity to develop new therapeutic strategies. Alongsan virus is a new tick-borne virus discovered in China. Ebola continues to rage in Democratic Republic of Congo, while Europe and Switzerland face measles outbreaks. North american guidelines for the diagnosis and management of Influenza have been updated, shortly before the FDA approval of baloxavir marboxil, a new antiviral treatment for Influenza infections.

EFFICACITÉ D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE ORALE PRÉCOCE DANS LES INFECTIONS BACTÉRIENNES COMPLIQUÉES

Ces dernières années, de nombreux efforts ont été réalisés afin de raccourcir et de simplifier le traitement des infections bactériennes fréquentes. Ceci dans le but de diminuer les coûts et complications liées aux traitements intraveineux, ainsi que les résistances antibiotiques liées à une exposition inutilement prolongée. Le modèle de la pneumonie communautaire a été particulièrement bien étudié dans ce contexte, avec de bonnes données sur l'efficacité traitements courts.¹ Il semble pourtant que de nombreux médecins continuent d'administrer des antibiothérapies inutilement longues avec pour conséquence une augmentation des effets secondaires.²

Il existe néanmoins certaines infections bactériennes compliquées pour lesquelles une antibiothérapie intraveineuse prolongée reste recommandée, telles que les infections

endovasculaires et ostéoarticulaires. Les résultats d'études récentes pourraient toutefois contribuer à changer certains dogmes de l'infectiologie, en démontrant l'excellente efficacité d'un relais oral précoce chez des patients bien sélectionnés. Malgré l'apparente simplicité d'administration d'une antibiothérapie orale, il convient de garder à l'esprit qu'un suivi spécialisé, souvent multidisciplinaire, reste indiqué pour s'assurer de la bonne prise en charge de ces infections complexes.³

Endocardite

L'étude danoise POET (Partial Oral Treatment of Endocarditis) avait fait grand bruit lors de sa publication en 2018⁴ en montrant la non-infériorité d'une antibiothérapie orale après seulement 10 jours d'un traitement intraveineux versus une antibiothérapie intraveineuse intégrale lors d'endocardites gauches à *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp* et *Enterococcus sp*. Le critère principal de jugement était composite: mortalité toutes causes confondues, chirurgie non planifiée, embolies septiques et récurrence de bactériémie. Après 6 mois de suivi, ce critère était observé chez 18 patients sur 197 (9%) dans le groupe du traitement oral et 24/199 (12,1%) dans le groupe du traitement intraveineux intégral.

Les données après 3,5 ans de suivi médian confirment ces résultats avec la positivité de ce critère principal chez 53 (26,4%) patients ayant reçu un traitement oral, versus 76 (38,2%) patients ayant reçu le traitement intraveineux intégral.⁵ Il est néanmoins important de rappeler qu'il s'agissait de patients soigneusement sélectionnés, sans embolies septiques, et qui présentaient essentiellement des endocardites à *Streptococcus sp*, avec une faible proportion d'infections à *S. aureus* (22%). On notera que les traitements oraux étaient toujours des bithérapies choisies par un infectiologue.

Infections osseuses

Dans la même mouvance, l'étude OVIVA (Oral Versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection)⁶ a démontré la non-infériorité d'un relais antibiotique oral précoce versus une antibiothérapie intraveineuse prolongée dans le traitement d'infections ostéoarticulaires.

Cette étude multicentrique britannique a inclus 1054 patients qui présentaient une infection ostéoarticulaire. Ceux-ci ont été randomisés dans 2 groupes afin de recevoir une antibiothérapie orale ou une antibiothérapie intraveineuse intégrale pour une durée totale de 6 semaines. La randomisation avait lieu 7 jours après l'intervention chirurgicale initiale (si elle avait eu lieu) ou après les 7 premiers jours d'antibiothérapie intraveineuse. Les patients présentaient des infections de matériel prothétique dans 61% des cas. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *Staphylococcus aureus* (38%), des staphylocoques coagulase-négative (27%), des strepto-

^aService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne
jonathan.tschopp@chuv.ch | benoit.guery@chuv.ch | noemie.boillat@chuv.ch

coques (15%) et *Pseudomonas aeruginosa* (< 5%). Un échec du traitement à un an a été constaté chez 15% des patients dans le groupe intraveineux et 13% dans le groupe oral. La même proportion de patients dans chaque groupe a présenté un effet indésirable grave (27,7% dans le groupe intraveineux et 26,2% dans le groupe oral).

Les critères d'inclusion de ces deux études pragmatiques étaient proches de la pratique clinique quotidienne. De ce fait, la population incluse était hétérogène tant du point de vue de la présence ou non de matériel prothétique, de la prise en charge chirurgicale, que du traitement antibiotique toujours choisi par un expert en infectiologie. Il est donc difficile de généraliser les résultats pour leur application clinique.

En conclusion, un relais oral rapide peut être utilisé chez des patients ciblés en cas de bonne évolution et de prise en charge chirurgicale optimale en collaboration avec un infectiologue. En revanche, le nombre similaire d'événements indésirables, quelle que soit la voie d'administration de l'antibiothérapie, souligne l'importance de suivre ces patients de manière rapprochée.

Bactériémies à *Enterobacteriaceae*

Malgré leur incidence élevée et la morbidité-mortalité qui en découle, peu de données scientifiques se sont intéressées à la meilleure voie d'administration de l'antibiothérapie dans le traitement des bactériémies à *Enterobacteriaceae*. À noter que la non-infériorité d'un traitement de 7 jours versus 14 jours avait été publiée en 2018.⁷

Une étude américaine rétrospective multicentrique a analysé 1478 patients avec une bactériémie à bacilles Gram négatif, appariés dans 2 groupes selon un score de propension.⁸ Le but était de déterminer la mortalité à 30 jours chez les patients dont le relais oral de l'antibiothérapie avait été réalisé après ≤ 5 jours versus > 5 jours d'antibiothérapie intraveineuse initiale. Les sources d'infections étaient urinaires (40%), gastrointestinales (20%), liées à des cathéters intraveineux (18%), pulmonaires (4%) ou des tissus mous (3%). Les antibiotiques oraux utilisés étaient majoritairement des fluoroquinolones (70%), le triméthoprim-sulfaméthoxazole (13%), et des bêta-lactamines (16,5%). La durée médiane de traitement était de 14 jours dans les 2 groupes.

Les résultats ont montré une mortalité à 30 jours de 13,1% dans le groupe avec relais oral précoce versus 13,4% dans l'autre groupe. Cette étude confirme donc l'efficacité d'un relais oral précoce lors de bactériémies à *Enterobacteriaceae*, à condition que le foyer infectieux primaire soit contrôlé. La minorité de patients (16,5%) qui avait reçu des antibiotiques dont la biodisponibilité orale est jugée mauvaise n'a pas évolué de manière défavorable.

TRAITEMENT DES INFECTIONS SÉVÈRES À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RÉSISTANT À LA MÉTICILLINE

Les infections systémiques à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) représentent un problème de santé publique majeur dans le monde. Leur mortalité est significa-

tivement plus élevée que celle des infections similaires par des souches sensibles à la méticilline (SASM). Cette différence est notamment due à une moindre efficacité des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à SARM (vancomycine, daptomycine) par rapport aux bêta-lactamines utilisées dans le traitement des infections à SASM. Deux études publiées cette année s'intéressent à l'efficacité d'une bithérapie antibiotique dans le traitement des infections sévères à SARM.

L'étude CAMERA2 (Combination Antibiotic Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection)⁹ a randomisé 356 patients adultes. Le traitement standard (vancomycine ou daptomycine au choix) était comparé à une association de l'une de ces molécules avec une bêta-lactamine (flucloxacilline, cloxacilline ou céfazoline) pendant les 7 premiers jours à partir de l'inclusion. La randomisation avait lieu après 3 jours de traitement intraveineux non protocolé. Le critère de jugement principal était composite: mortalité à 90 jours, bactériémie persistante ≥ 5 jours, récurrence microbiologique ou échec microbiologique après 14 jours de traitement. Les résultats n'ont pas montré de différence significative de mortalité entre les 2 groupes, bien que la clairance de la bactériémie ait été significativement plus rapide dans le groupe recevant une bithérapie (89 versus 80% au 5^e jour). Le groupe qui recevait une bithérapie avait par contre une augmentation significative du risque d'insuffisance rénale (30 versus 9%), qui a motivé l'arrêt précoce de l'étude. À noter que seuls 3 à 4% des patients ont reçu la daptomycine comme traitement standard. Cette étude n'a pas encore été publiée mais les principaux résultats ont été communiqués durant l'ECCMID 2019.

La seconde étude¹⁰ a randomisé de manière ouverte 40 patients qui recevaient soit une combinaison de daptomycine et de ceftaroline (n = 17), soit un traitement standard de vancomycine ou de daptomycine (n = 23). Le critère de jugement principal était la durée de la bactériémie. Les résultats n'ont pas montré de différence significative, avec une durée médiane de bactériémie de 3 jours dans les deux groupes. Cependant, l'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une différence significative de la mortalité à 30 jours (0% dans le groupe bithérapie versus 26% dans le groupe monothérapie).

L'ensemble de ces résultats devrait amener à la réalisation d'études de plus grande envergure pour investiguer de manière plus solide cette association antibiotique.

TRAITEMENT DES INFECTIONS À *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* sont en augmentation constante en Suisse depuis le début des années 2000, avec près de 3000 cas déclarés en 2018 et une incidence qui a triplé durant ce laps de temps. Elles sont fréquemment asymptomatiques et surviennent dans 80% des cas chez les patients de sexe masculin, principalement des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Le traitement actuellement recommandé est l'association d'une dose unique de ceftriaxone intramusculaire et d'azithromycine orale. Il existe malheureusement peu d'autres options efficaces étant donné les résistances aux fluoroquinolones apparues ces dernières décennies. Les données microbiologiques récentes montrent

une augmentation progressive de la concentration minimale inhibitrice des céphalosporines, ce qui fait craindre l'émergence de résistances à cette classe d'antibiotique.

Dans ce contexte, un groupe de chercheurs britanniques¹¹ a réalisé une étude multicentrique pour investiguer la non-infériorité d'une dose unique intramusculaire de gentamicine (240 mg) versus une dose de ceftriaxone (500 mg) en randomisant 740 patients atteints d'une infection microbiologiquement documentée à *Neisseria gonorrhoeae*. Il s'agissait essentiellement de patients de sexe masculin (81%). L'objectif n'a pas été atteint, avec un taux de guérison à 2 semaines de 91% sous gentamicine versus 98% sous ceftriaxone. À noter toutefois que la performance de la gentamicine était bonne pour les infections génitales (94 versus 98%), mais moins satisfaisante pour les infections rectales (90 versus 98%) et oropharyngées (80 versus 96%).

Les préoccupations liées à l'émergence de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux céphalosporines ont par ailleurs motivé l'approbation par la FDA de protocoles d'étude accélérés pour le développement de nouveaux traitements contre la gonorrhée. Ainsi, l'administration orale d'une dose unique de 2-3 grammes de *zofludacine*, un nouvel inhibiteur de l'ARN-gyrase/topoisomérase, a montré une efficacité prometteuse dans une étude de phase II menée sur 179 patients.¹²

NOUVEAU VIRUS TRANSMIS PAR LES TIQUES DÉCOUVERTS EN CHINE

En avril 2017, un patient s'est présenté dans un hôpital de Mongolie avec une maladie fébrile accompagnée de céphalées dans les suites d'une morsure de tique. L'ensemble des prélèvements microbiologiques négatifs ont fait suspecter un pathogène inconnu. En réalisant des investigations supplémentaires (culture virale, microscopie électronique), un groupe de chercheurs chinois¹³ a découvert un nouveau virus à ARN de la famille des *Flaviviridae*, nommé *Alongshan virus* (ALSV). Dans les mois suivants, 86 cas supplémentaires ont été diagnostiqués par PCR dans le même hôpital. La plupart des patients avaient une maladie fébrile aspécifique, mais certains cas plus sévères se présentaient avec un coma, des nausées, des myalgies, une éruption cutanée ou des pétéchies. La durée d'incubation était de 3 à 7 jours. Le virus a également été retrouvé chez des tiques de l'espèce *Ixodes persulcatus* de la région, confirmant le lien avec les morsures de tiques.

ÉPIDÉMIES

Rougeole

L'année 2019 a été marquée par une importante épidémie mondiale de rougeole. En Europe, plus de 41 000 cas ont été déclarés et 37 décès ont été recensés entre janvier et juin. En Suisse, le nombre de cas déclarés durant la même période a été 8 fois supérieur à l'année 2018, avec une incidence de 23,9 cas/million d'habitants et 2 décès signalés.¹⁴ Il s'agit de la plus grande épidémie depuis 2011, avec > 90% des cas touchant des personnes non ou insuffisamment vaccinées. La couverture vaccinale efficace (2 doses de vaccin) en Suisse était pourtant de 93% pour les > 16 ans en 2018, proche de la cible des 95%

conférant théoriquement une immunité de groupe suffisante pour éliminer la maladie. De même, près de 1000 cas ont été déclarés aux États-Unis alors que la maladie avait été éliminée en 2000. Dans ce contexte, des recommandations aux voyageurs américains se rendant en Europe ont été modifiées.¹⁵

Ebola

L'épidémie de virus Ebola continue de faire rage en République Démocratique du Congo. Depuis août 2018, on compte plus de 3000 infections et 2000 décès.¹⁶ Les provinces touchées (Nord-Kivu, Sud-Kivu et Ituri) se situent au nord-est du pays, à proximité des frontières avec l'Ouganda, le Rwanda et le Burundi, exposant ces pays au risque d'épidémie.

La stabilité de l'intensité de transmission démontre bien les efforts destinés à limiter la transmission locale (vaccination des contacts). Néanmoins, la dissémination dans de nouvelles régions géographiques et les problèmes d'insécurité des régions touchées compliquent le contrôle de l'épidémie. À la mi-juillet 2019, un cas d'Ebola a été diagnostiqué à Goma, une ville de 2 millions d'habitants à la frontière du Rwanda. Il s'agit de la plus grande épidémie depuis celle de 2013-2016, qui avait causé 28 646 infections et 11 323 décès entre la Guinée-Conakry, la Sierra Leone et le Liberia.

PRISE EN CHARGE DE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

La Société nord-américaine d'infectiologie (IDSA) a mis à jour ses recommandations sur la prise en charge de la grippe saisonnière.¹⁷ La réalisation précoce d'une PCR sur frottis rhinopharyngé est recommandée chez toute personne se présentant avec un tableau clinique compatible avec une grippe et chez qui le résultat va influencer la prise en charge (prescription d'un traitement antiviral ou non-prescription d'une antibiothérapie). Tout patient avec un test positif hospitalisé ou à risque de développer des complications secondaires à la grippe doit immédiatement recevoir un traitement. Celui-ci qui peut également être proposé aux personnes non immunosupprimées dont les symptômes sont présents depuis ≤ 48 heures, ce qui permettra une réduction de la durée des symptômes de 1 à 2 jours. Les options sont l'oseltamivir oral (5 jours), le zanamivir inhalé (5 jours) ou le péramivir intraveineux (dose unique), en évitant les combinaisons. Une prophylaxie post-expositionnelle par 5 jours d'oseltamivir peut être administrée jusqu'à 48 heures après un contact avec une personne infectée. Elle doit être envisagée chez tout patient non vacciné qui présente un haut risque de développer des complications (patients immunosupprimés), ainsi que chez les soignants ou autres individus en contact avec ces personnes.

Quelques semaines après la publication de ces recommandations, un nouveau médicament contre la grippe saisonnière, une première depuis 20 ans, a été approuvé par la FDA après les résultats de deux essais randomisés contrôlés.¹⁸ Le *baloxavir marboxil* (*Xofluza*) est un inhibiteur de l'activité endonucléase de la polymérase spécifique d'Influenza, indiqué dans les gripes non sévères chez les patients de ≥ 12 ans. Sa demi-vie est nettement plus longue que celle de l'oseltamivir et permet un traitement par dose unique (40 ou 80 mg selon le poids), avec une efficacité clinique aussi bonne que ce dernier. D'un

point de vue virologique, le baloxavir était associé à une réduction plus importante de la charge virale à 24 heures par rapport à l'oseltamivir, suggérant un bénéfice potentiel quant à la réduction de la dissémination du virus. En revanche, des mutants résistants ont été identifiés chez 10% des patients ayant reçu le baloxavir, sans que nous n'ayons de données sur la transmissibilité de ces virus. Le prix du baloxavir est nettement plus élevé que celui l'oseltamivir, correspondant à 2-4 traitements de 5 jours oseltamivir, selon la dose administrée. Il n'existe pour le moment pas de données claires sur le traitement combiné de baloxavir marboxil et d'oseltamivir chez l'homme. Au vu des mécanismes d'action différents, cette combinaison peut toutefois être envisagée chez les patients sévèrement immunosupprimés, hospitalisés et atteints d'une infection sévère due au virus Influenza.

CONCLUSION

Un nombre croissant de données récentes soutiennent l'efficacité d'antibiothérapies plus courtes, avec un relais oral plus précoce, y compris lors d'infections bactériennes sévères telles que les bronchopneumonies, les endocardites infectieuses, les bactériémies à *Enterobacteriaceae* ou les infections ostéo-articulaires. Si elles sont utilisées correctement, ces nouvelles stratégies contribueront à diminuer la consommation globale d'antibiotiques et le risque de sélectionner des germes résistants. Il conviendra toutefois de suivre attentivement ces patients, afin de s'assurer que leur évolution clinique sera aussi bonne que dans les protocoles d'études randomisées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Lors d'infections bactériennes sévères (endocardites, infections ostéoarticulaires et bactériémies à *Enterobacteriaceae*), un relais oral précoce de l'antibiothérapie est une alternative adéquate à une antibiothérapie intraveineuse prolongée chez des patients sélectionnés
- Le bénéfice d'une bithérapie antibiotique dans le traitement des infections compliquées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) n'est pas clair. Elle devrait être réservée à un traitement de sauvetage et discutée avec un spécialiste en maladies infectieuses
- La prévalence des infections à *Neisseria gonorrhoeae* est en augmentation et des signes de résistance aux céphalosporines sont observés de plus en plus fréquemment. Une utilisation judicieuse des antibiotiques à disposition et le développement de nouvelles molécules seront essentiels à moyen terme pour garantir l'efficacité de leur traitement
- Un nouveau médicament contre la grippe, le baloxavir marboxil (Xofluza), a été approuvé par la FDA en 2019. Il viendra s'ajouter aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, péramivir) dans le traitement de la grippe saisonnière

1 *Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257-65.

2 Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171:153-63.

3 Seaton RA, Ritchie ND, Robb F, et al. From 'OPAT' to 'COpAT': implications of the OVIVA study for ambulatory management of bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2119-21.

4 **Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415-24.

5 *Bundgaard H, Ihlemann N, Gill SU, et al. Long-term outcomes of partial oral treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:1373-4.

6 **Scarborough M, Li HK, Rombach I, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2019;23:1-92.

7 *Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven versus fourteen days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a non-inferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2018.

8 Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, et al. Association of 30-day mortality with oral step-down vs continued intravenous therapy in patients hospitalized with enterobacteriaceae bacteremia. *JAMA Intern Med* 2019;179:316-23.

9 *Tong SY, Nelson J, Paterson DL, et al. CAMERA2 - combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:170.

10 Geriak M, Haddad F, Rizvi K, et al. Clinical data on daptomycin plus ceftaroline versus standard of care monotherapy in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.

11 Ross JDC, Brittain C, Cole M, et al. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:2511-20.

12 Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhoea. *N Engl J Med* 2018;379:1835.

13 Wang ZD, Wang B, Wei F, et al. A new segmented virus associated with human febrile illness in China. *N Engl J Med* 2019;380:2116.

14 www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pan-demien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/

masern-lagebericht-schweiz.html
15 Angelo KM, Gastañaduy PA, Walker AT, et al. Spread of measles in Europe and implications for US travelers. *Pediatrics* 2019;144:e20190414.

16 www.who.int/emergencies/diseases/ebola/drc-2019

17 **Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1-e47.

18 *Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23.

*à lire

**à lire absolument