

Maladies infectieuses en pratique ambulatoire (sauf sida)

Article de C. Bellini L. Senn G. Zanetti

En 2007, les Américains ont simplifié leur prophylaxie de l'endocardite bactérienne. Il faut s'attendre à des changements en Suisse également. Le posaconazole est un nouvel antifongique principalement indiqué en prophylaxie chez certains immunocompromis. Un dépistage d'infections sexuellement transmissibles se justifie chez les jeunes, ainsi qu'après une première infection. Une méta-analyse précise le bénéfice de l'antibiothérapie lors de gastroentérite à *Campylobacter*. Parmi les infections émergentes, nous évoquons les Norovirus, les bactéries communautaires productrices de bêtalactamases à spectre élargi, la tuberculose ultrarésistante, et de nouveaux virus respiratoires. Enfin, nous abordons un sujet de recherche qui pourrait avoir des applications pratiques : la relation entre susceptibilité individuelle aux infections et immunité innée.

prophylaxie de l'endocardite infectieuse : des changements en perspective

L'endocardite infectieuse est une maladie rare mais susceptible d'entraîner le décès ou des séquelles permanentes. Elle se développe le plus souvent par ensemencement d'une anomalie de la structure valvulaire à l'occasion d'une bactériémie infraclinique. La prophylaxie de cette maladie a donc toujours constitué un élément clé de la prise en charge des patients prédisposés par une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie. Elle consiste à leur administrer des antibiotiques avant des interventions susceptibles de provoquer une bactériémie transitoire, en particulier aux niveaux dentaire, respiratoire, digestif, urogénital ou d'infections cutanées.¹

Actuellement, les experts doutent de la pertinence de cette stratégie préventive. En effet, la bactériémie à l'origine d'une endocardite a beaucoup plus de chances de résulter des gestes de la vie quotidienne que d'une intervention. Ainsi, on a pu estimer que l'exposition annuelle cumulée à des bactériémies transitoires résultant de la mastication ou du brossage des dents était 5,6 millions de fois plus importante que celle résultant d'une extraction dentaire.² On peut en déduire qu'une prophylaxie avant une intervention dentaire, même efficace, ne réduirait le risque global d'endocardite infectieuse que de manière négligeable. Or, cette efficacité n'a jamais été clairement démontrée, et le risque d'effets secondaires graves liés à la prophylaxie la dépasse vraisemblablement.

Sur la base de ces arguments et d'une large consultation internationale, l'American heart association a simplifié ses recommandations en mai 2007.³ Selon elle, le maintien de l'hygiène dentaire mérite plus d'attention. La prophylaxie devrait désormais être réservée aux patients qui ont le plus grand risque d'évolution défavorable en cas d'endocardite infectieuse (tableau 1). Les seules interventions dentaires retenues comme justifiant une prophylaxie sont celles qui comportent soit une manipulation du tissu gingival ou de la région apicale, soit une ouverture de la muqueuse buccale. Les autres procédures pour lesquelles une prophylaxie reste indiquée sont les incisions ou biopsies de la muqueuse respiratoire (par exemple : tonsillectomie) et la manipulation de foyers infectieux aux niveaux de la peau, des tissus mous ou des voies respiratoires, digestives et urinaires. Les endoscopies, par exemple, ne sont plus considérées comme des indications de routine.

Les sociétés suisses de cardiologie et d'inféctiologie proposeront bientôt aux différents partenaires impliqués une prophylaxie simplifiée qui ira dans le même sens. On entrera alors dans une période de transition quant à son application. Il faudra en effet veiller à ne pas inquiéter inutilement les patients habitués aux consignes actuelles.

Tableau 1. Cardiopathies associées au risque le plus élevé de mauvaise évolution en cas d'endocardite bactérienne

- Valve cardiaque prothétique
- Antécédent d'endocardite infectieuse
- Cardiopathie congénitale (CPC)*
 - CPC cyanogène non réparée, y compris avec shunts palliatifs
 - CPC réparée chirurgicalement ou par cathétérisme, avec matériel prothétique ou autre dispositif, dans les six mois suivant l'intervention**
 - CPC réparée avec défaut résiduel à l'emplacement d'un patch prothétique ou d'un autre matériel prothétique, ou à sa proximité, empêchant la réépithélialisation
- Receveur de greffe cardiaque avec cardiopathie valvulaire

Selon les nouvelles recommandations de l'American heart association,³ ces pathologies justifient une antibioprophylaxie avant certaines interventions dentaires (cf. texte).

* L'antibioprophylaxie n'est désormais recommandée pour aucune CPC autre que celles répertoriées ci-dessus.

** L'antibioprophylaxie est recommandée parce que l'endothélialisation du matériel prothétique se produit dans les six mois suivant l'intervention.

nouveaux médicaments anti-infectieux : posaconazole

L'année écoulée n'a vu l'enregistrement d'aucun nouvel antibiotique administrable par voie orale. En revanche, Swissmedic a autorisé un nouvel antifongique, le posaconazole, pour la prévention et le traitement des mycoses invasives chez les patients immunocompromis. Actuellement disponible sous forme de suspension orale, il pourra faire partie du suivi ambulatoire de certains patients. Il s'agit d'un triazole fungistatique contre les levures et fongicide contre *Aspergillus* spp. Il a été approuvé en prophylaxie des mycoses invasives (200 mg 3 x/jour aux repas) chez les patients avec neutropénie prolongée ou les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation est également reconnue dans le traitement de certaines infections fongiques (par exemple : zygomycose, fusariose, histoplasmosse, cryptococcose) chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements antifongiques de première ligne (400 mg 2 x/jour aux repas).⁴⁻⁶

infections sexuellement transmissibles (ist) : incidence, prévalence, suivi, dépistage du partenaire

Les médecins de premier recours jouant un rôle clé dans la prévention, le dépistage et le traitement des IST, et les données de l'Office fédéral de la santé publique (www.bag.admin.ch/) montrant une augmentation du nombre de cas d'IST déclarés en Suisse (tableau 2), nous avons jugé utile de passer en revue les données récentes sur le sujet.

Tableau 2. Déclaration des infections sexuellement transmissibles en Suisse (données disponibles sur www.bag.admin.ch/)

	2007 (situation sem. 37)	2006	2005
C. trachomatis	3664 <i>70,40</i>	3870 <i>74,90</i>	3099 <i>60,50</i>
N. gonorrhoea	723 <i>13,90</i>	627 <i>12,10</i>	461 <i>9</i>
T. pallidum*	481 <i>9,20</i>	440 <i>9,50</i>	

Les nombres en italique représentent les données annualisées exprimées en nombre de cas par an et par 100 000 habitants.

* Déclaration obligatoire depuis février 2006.

L'année écoulée a vu la publication de nombreuses études, ainsi que la mise à jour des directives du Centers for disease control (CDC) pour le traitement des IST.⁷ Il y est notamment question de la prise en charge des infections à *Trichomonas vaginalis*, de l'émergence de la proctocolite sur lymphogranulome vénérien (*Chlamydia trachomatis*) chez les hommes homosexuels (HSH), de la résistance à l'azithromycine de *Treponema*

pallidum et aux quinolones de *Neisseria gonorrhoea* chez les HSH, et de prévention. Une étude de surveillance nord-américaine (1999-2002) a montré une prévalence d'infections par *C. trachomatis* de 2,2% entre 14 et 39 ans (avec les taux les plus élevés entre 14 et 19 ans chez les femmes et entre 14 et 29 ans chez les hommes), et de 0,24% pour *N. gonorrhoea* (avec coinfection par *C. trachomatis* dans près de la moitié de ces derniers cas),⁸ confirmant l'importance du dépistage dans cette tranche d'âge.

Chez les patients avec antécédents d'IST, la prévalence de *C. trachomatis* était de 16,7%.⁸ De plus, une autre étude a montré que dans l'année qui suivait une infection par *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* ou *T. vaginalis*, 26% des femmes et 15% des hommes présentaient au moins une nouvelle IST.⁹ Ces données soulignent l'importance de répéter le dépistage chez ces patients.

Concernant le traitement du partenaire, il est entré dans la routine pour le contrôle des infections par *C. trachomatis*, mais pas encore pour celles à *T. vaginalis*. Pourtant, une étude prospective multicentrique a montré que 72% des partenaires masculins de 540 femmes souffrant d'infection vaginale à *T. vaginalis* étaient infectés, dont 77% de façon asymptomatique.¹⁰ Ceci justifie la prise en charge du partenaire quelle que soit l'IST.

campylobacter : antibiothérapie et poulets d'élevage

Campylobacter est le principal agent étiologique des gastroentérites bactériennes. Il est le plus souvent résistant à la pénicilline, à l'ampicilline et aux céphalosporines. Il montre, envers les quinolones, une résistance croissante qui coïncide avec leur utilisation en médecine vétérinaire, en particulier comme facteur de croissance chez les poulets d'élevage.

Chez l'homme, l'utilité d'un traitement antibiotique sur la durée des symptômes lors de gastroentérite à *Campylobacter* reste incertaine. Une méta-analyse incluant onze études randomisées comparant antibiothérapie (244 patients) et placebo (235 patients) conclut qu'un traitement antibiotique permet de réduire la durée des symptômes de 1,32 jour ($p < 0,0001$).¹¹ Cependant, en raison de l'évolution naturelle autolimitée dans la majorité des cas et de l'augmentation des résistances aux antibiotiques, l'attitude proposée par les auteurs est de restreindre la prescription d'antibiotiques aux seuls cas sévères.

norovirus

L'hiver 2006-2007 a été caractérisé par de nombreuses épidémies de gastroentérites aiguës dans les pays occidentaux, impliquant fréquemment des établissements de soins, y compris des EMS. Une bonne partie d'entre elles était causée par des Norovirus.¹² On est en présence d'une augmentation de cas, associée à l'apparition de deux nouvelles variantes épidémiques.¹³ On ignore cependant si cette évolution résulte d'une pathogénicité ou d'une contagiosité accrue des nouvelles souches, d'une baisse de l'immunité dans la population, ou d'autres facteurs.¹⁴

Les Norovirus sont la cause la plus commune des gastroentérites aiguës épidémiques. Ils se transmettent par voie alimentaire, mais surtout par contact interhumain et par l'intermédiaire de l'environnement contaminé où ils peuvent survivre plusieurs semaines. En cas d'épidémie dans une institution, l'application rapide de mesures telles que l'hygiène des mains, le cohortage des patients et la désinfection minutieuse de l'environnement (par exemple avec de l'eau de javel) sont des mesures efficaces.¹⁵

changements importants dans l'épidémiologie des bactéries productrices de

bêtalactamases à spectre élargi¹⁶

Les bactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) constituent une famille nombreuse d'enzymes produites par certaines entérobactéries. Elles constituent des facteurs de résistance par hydrolyse d'un grand nombre d'antibiotiques bêtalactamines, en particulier les pénicillines et les céphalosporines, mais pas les carbapénèmes.

Depuis les années 80, les bactéries productrices de BLSE sont devenues des causes communes d'infections nosocomiales, responsables parfois d'épidémies. Il s'agit principalement des *Klebsiella* spp., et les BLSE qu'elles produisent appartiennent surtout à des types particuliers nommés SHV et TEM. Les mesures d'hygiène ont souvent permis de limiter leur dissémination.

Depuis la fin des années 90, particulièrement en Europe et en Asie, des bactéries productrices de BLSE causent aussi des infections communautaires. Il s'agit souvent d'*Escherichia Coli*, et les BLSE qu'elles produisent appartiennent à un nouveau type appelé CTX-M. A la différence de la situation rencontrée dans le milieu fermé des hôpitaux, il est plus difficile d'envisager des mesures préventives contre ces bactéries si elles se propagent dans la communauté. Il est donc vraisemblable que l'on assiste à une évolution de l'épidémiologie communautaire susceptible d'engendrer des échecs de traitements empiriques ainsi que la raréfaction des options thérapeutiques. En effet, les bactéries qui produisent des BLSE possèdent souvent des déterminants de résistance à d'autres antibiotiques tels que les quinolones, ce qui ne laisse parfois aucun recours possible à des traitements oraux.

tuberculose ultrarésistante

De plus en plus de cas de tuberculose ultrarésistante (extensively drug-resistant tuberculosis, ou XDR-TB) sont rapportés à travers le globe (figure 1).^{17,18} Cette forme de tuberculose, associée à une haute mortalité surtout chez les patients VIH positifs, est définie non seulement par la résistance à la rifampicine et l'isoniazide (qui définit la multidrug-resistant-TB), mais aussi aux fluoroquinolones et à au moins un des médicaments injectables de deuxième ligne : amikacine, kanamycine, et capréomycine.^{19,20} Déjà connues dans les pays d'Asie Centrale et d'Europe de l'Est, des épidémies de XDR-TB ont été reportées en Iran et en Afrique du Sud (pays avec une haute prévalence de sida) en fin 2006.¹⁸ Des pratiques de prescription inadéquates et une mauvaise compliance thérapeutique sont des facteurs de risque pour le développement de résistances. Cependant, 55% des 53 patients sud-africains avec XDR-TB (dont 80% VIH-positifs) ont d'emblée contracté la souche résistante.¹⁷

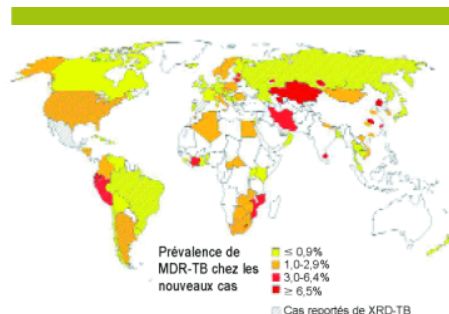


Figure 1. Prévalence de tuberculose multirésistante parmi les nouveaux cas de tuberculose de 1994 à 2002, et pays avec au moins un cas rapporté de tuberculose ultrarésistante (situation en janvier 2007)

(Adaptée de réf.¹⁷).
MDR-TB : tuberculose multirésistante ; XDR-TB : tuberculose ultrarésistante.

L'application des protocoles hospitaliers contre les aérosols diminue la transmission du germe.²¹ Mais si l'on veut endiguer ce danger contre lequel les moyens thérapeutiques

sont très limités, le plus important est de prodiguer aux patients tuberculeux, dans le monde entier, des traitements efficaces et strictement surveillés.¹⁷

metapneumovirus et bocavirus : nouveaux agents associés à des infections respiratoires

Durant les cinq dernières années, cinq nouveaux virus ont été identifiés dans des prélèvements respiratoires de patients avec symptomatologie respiratoire aiguë : un paramyxovirus (méta-pneumovirus humain, hMPV), un parvovirus (bocavirus, hBoV) et trois coronavirus (SARS, NL63, HKU1).

Le méta-pneumovirus humain (Hmpv), initialement isolé chez des enfants souffrant de bronchiolite, a également été retrouvé chez des adultes. Pour la première fois, une épidémie attribuée à hMPV et associée à une mortalité élevée (50%) a été rapportée dans une institution de long séjour pour patients âgés.²² Cette observation montre que le hMPV, comme influenza ou RSV, peut être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité élevées dans cette population.

Plusieurs études ont montré une association entre l'infection à hBoV et une symptomatologie respiratoire aiguë, sans toutefois pouvoir attribuer de façon certaine un rôle étiologique à hBoV, d'autres virus respiratoires étant fréquemment retrouvés concomitamment. La prévalence et le spectre clinique de hBoV ont été étudiés rétrospectivement sur une durée de vingt mois dans un hôpital pédiatrique californien :²³ 5,6% de tous les prélèvements nasopharyngés se sont révélés positifs pour hBoV (82 patients, la plupart hospitalisés pour bronchiolite), avec un pic d'infection entre les mois de mars et mai. 63% des patients avaient < 1 an, neuf étaient coïnfectés par RSV et un par B. pertussis. Une autre étude, conduite chez des enfants hospitalisés pour wheezing, a montré une prévalence de hBoV de 19%, avec trois quarts d'infections mixtes.²⁴

recherche fondamentale : progrès dans la compréhension de la susceptibilité individuelle aux infections

Nous avons sélectionné ce thème de recherche biomédicale car il semble particulièrement susceptible d'influencer les pratiques à l'avenir.

De nombreux travaux récents démontrent que la susceptibilité individuelle aux infections est conditionnée en partie par des déterminants génétiques de l'immunité innée. Par exemple, une étude a établi que des personnes porteuses d'haplotypes particuliers de la molécule Toll-Like Receptor 2 (TLR-2) étaient sujettes à des infections génitales par Herpes simplex plus sévères.²⁵

On appelle immunité innée un ensemble de mécanismes archaïques au point de vue phylogénétique, permettant une détection précoce des pathogènes.²⁶ Les protéines TLR, nommées ainsi en référence à une protéine toll découverte chez la mouche et qui la protège des infections fongiques, en font partie. Elles reconnaissent, chez les micro-organismes pathogènes, des structures moléculaires largement conservées et impliquées dans leur pathogénicité telles que le lipopolysaccharide (ou endotoxine) des bactéries à Gram négatif. Au contact de ces molécules, les TLR déclenchent une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à la stimulation en quelques minutes d'une première réponse inflammatoire. Chez l'être humain, plusieurs exemples illustrent que le polymorphisme des TLR ou ses mutations influencent la susceptibilité des individus aux infections.

La meilleure compréhension de la susceptibilité individuelle aux infections ouvre des perspectives de nouvelles cibles thérapeutiques, ainsi que d'individualisation des traitements et de la prévention (par exemple : stratégies vaccinales).

Auteur(s) : **C. Bellini L. Senn G. Zanetti**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Drs Cristina Bellini, Laurence Senn et Giorgio Zanetti Service de médecine préventive hospitalière Dr Giorgio Zanetti Service des maladies infectieuses CHUV,**

Bibliographie : 1 Moreillon P. Endocarditis prophylaxis revisited : Experimental evidence of efficacy and new Swiss recommendations. Swiss working group for endocarditis prophylaxis. Schweiz Med Wochenschr 2000;130:1013-26. 2 Roberts GJ. Dentists are innocent ! «Everyday» bacteremia is the real culprit : A review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. Pediatr Cardiol 1999;20:317-25. 3 ** Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American heart association. A Guideline from the American heart association rheumatic fever, Endocarditis, and Kawasaki disease committee, Council on cardiovascular disease in the young, and the Council on clinical cardiology, Council on cardiovascular surgery and anesthesia, and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. Circulation 2007;116:1736-54. 4 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007;356:335-47. 5 Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-59. 6 Metcalf SC, Dockrell DH. Improved outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts. J Infect 2007;55: 287-99. 7 * Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94. 8 Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med 2007;147:89-96. 9 Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection : A case for rescreening. Ann Intern Med 2006;145:564-72. 10 Sena AC, Miller WC, Hobbs MM, et al. Trichomonas vaginalis infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2007;44:696-700. 11 Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ek Dahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. Clin Infect Dis 2007;44:696-700. 12 Kroneman A, Vennema H, Harris J, et al. Increase in norovirus activity reported in Europe. Euro Surveill 2006;11:E061214.1; 14-12-2006. Accessible sur <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061214.asp#1>. 13 Bull RA, Tu ET, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. J Clin Microbiol 2006;44:327-33. 14 Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus : United States, 1998-2000. Clin Infect Dis 2006;42:964-9. 15 Johnston CP, Qiu H, Ticehurst JR, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. Clin Infect Dis 2007;45:534-40. 16 * Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M : changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007;59:165-74. 17 * Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. N Engl J Med 2007;356: 656-9. 18 Dukes HC, Sterling TR, Blumberg HM, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis : Sre we learning from history or repeating it ? Clin Infect Dis 2007;45:338-42. 19 Anonyme. Extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:250-3. 20 Anonyme. Notice to readers : Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:1176. 21 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-141. 22 Boivin G, De SG, Hamelin ME, et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. Clin Infect Dis 2007;44:1152-8. 23 Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus : prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin Infect Dis 2006;43:283-8. 24 Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis 2007;44: 904-10. 25 Bochud PY, Magaret AS, Koelle DM, et al. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesion rate in patients with genital herpes simplex virus Type 2 infection. J Infect Dis 2007; 196:505-9. 26 ** Turvey SE, Hawn TR. Towards subtlety : understanding the role of Toll-like receptor signaling in susceptibility to human infections. Clin Immunol 2006;120:1-9. * à lire ** à lire absolument

Mots-clef :

Numéro de revue : **139**

Numéro d'article : **32789**