

Cas Cliniques

Journée d'infectiologie mancelle 23/05/2019

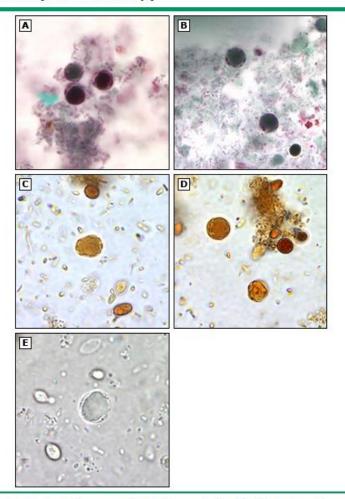


CAS CLINIQUE 1

- Monsieur G, 42 ans, cameraman avec voyages très fréquents aux quatre coins du monde
- Pas d'ATCD, pas de ttt hormis zopiclone occasionnel
- Consulte pour asthénie et perte de poids (- 2kgs en 1 mois)
- A l'examen pas de réelle altération de l'état général.
 RAS par ailleurs. Quelques diarrhées épisodiques.
- Biologie : sérologies VIH, syphilis et hépatites négatives. Pas de sd inflammatoire, bilan hépatique normal, fonction rénale normale. Coprocultures et examen parasitologique des selles retrouvant un Blastocystis hominis.

Question : imputabilité de *Blastocystis hominis* dans le tableau ?

Blastocystis microscopy



(A, B) Blastocystis spp cyst-like forms stained in trichrome. The nuclei in the peripheral cytoplasmic rim are visible, staining purple. (C, D) Blastocystis spp cyst-like forms in a wet mount stained in iodine.

(E) Blastocystis spp cyst-like form in a wet mount, unstained.

Reproduced from: Centers for Disease Control and Prevention. DPDx: Blastocystis hominis. Available at: UpToDate®

http://www.cdc.gov/dpdx/blastocystis/index.html.

Epidémiologie

- prévalence variables en fonction des pays, de l'exposition aux animaux (dans une étude 100% au Sénégal e 8% au Canada)
- fréquente également chez les voyageurs

Microbiologie :

- protozoaire
- plusieurs formes décrites
- grande variabilité génétique (17 sous type dont 9 isolés chez les humains)

Pathogénicité

 pathogénicité discutée : des études suggérant une pathogénicité, d'autres ne montrant aucune corrélation entre isolement de Blastocystis et symptômes digestifs

Plusieurs explications à ce débat :

- Les études ayant suggérées une pathogénie sont des cas cliniques, des études rétrospectives ou non contrôlées.
- controlees.
 Critères de positivité mal définis, l'utilisation de la PCR contribue à l'augmentation du nombre de cas positifs
- Grande hétérogénicité au sein de l'espèce Blastocystis (virulence variable?)
- Durée prolongée d'excrétion possible (isolement dans les selles = épisode aigu ou excrétion résiduelle d'un épisode ancien?)
- Certaines études suggèrent que Blastocystis appartient au microbiome normal
- Effet seuil?

Autres questions :

- Blastocystis comme marqueur épidémiologiques : autre pathogène identifié si prélèvements répétés
- patient porteur asymptomatique

- Prise en charge thérapeutique
 - patient asymptomatique ou dont la symptomatologie initiale s'est amendée : PAS DE TRAITEMENT.
 - patients symptomatiques :
 - contrôles examens coprocologiques et parasitologiques des selles (avec recherche d'anguillulose si contexte): autre pathogène?
 - exclure les causes non infectieuses (endocrinopathies, maladie cœliaque, MICI en fonction du contexte)
 - Si isolement répété sans autre étiologie retrouvée : on peut pourrait proposer

Traitement par METRONIDAZOLE 500mgx3/ jour pendant 7 - 10 jours ou TINIDAZOLE 2g en prise unique.



CAS CLINIQUE 2

- « antibiothérapie ou bains de Dakin® ou les 2 dans les panaris non collectés ? »
- Pas d'études de haut niveau de preuve disponible
- Traitement basé le plus souvent sur l'expérience des cliniciens et des études observationnelles.
- Un seul essai randomisé a comparé l'utilisation d'une association de 2 topiques (Acide fusidique+ bethamétasone vs Gentamycine) avec une efficacité comparable dans la réduction de la rougeur, de l'oedème et de la douleur
- Certains auteurs suggèrent une antibiothérapie par voie orale pour les cas les plus sévères ne répondant pas au traitement local.

Recommandations d'auteurs

- Traitement local :
 - Bains d'eau chaude ou bain antiseptiques plusieurs fois par jour 10-15 minutes
 - Topique antibiotique : Acide fusidique pommade plusieurs fois par jour
- Si mauvaise évolution antibiothérapie par voie orale ciblant le S.aureus (PYOSTACINE par exemple) et si exposition à la cavité buccale (AUGMENTIN

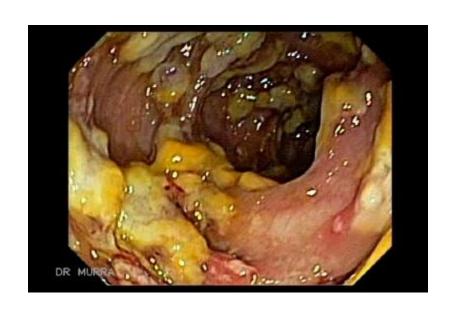
Le E POPI recommande au stade Phlegmatique :

- Association soins locaux (bains antiseptiques) et une antibiothérapie par voie orale CLOXACILLINE 50mg/kg/jour en 3 prises, AUGMENTIN 50mg/kg/jour en 3 prises o PRISTINAMYCINE 50mg/kg/jour en 3 prises.
- Traitement à poursuivre jusqu'à guérison si bonne évolution à 48h
- Si échec = traitement chirurgical



CAS CLINIQUE 3

Le traitement du *Clostridium difficile* aujourd'hui pour le médecin généraliste ?



Traitements médicamenteux actuels

Métronidazole :

- Faible coût
- Le seul disponible en ville

Vancomycine orale (forme destinée à l'IV) :

- Faible coût
- Prescription hospitalière
- Rétrocession

Fidaxomicine (Dificlir*):

- Coût élevé
- Prescription hospitalière, et liste en sus de la T2A
- Rétrocession

La greffe fécale

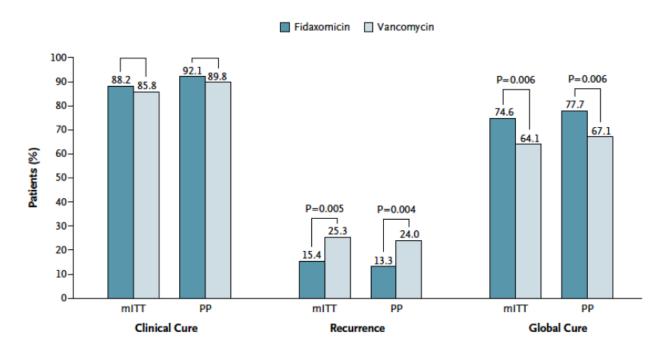
Clostridium difficile. Un problème de santé publique ?

- Véritable problème de santé publique, les infections à Clostridium difficile (ICD) représentent 20 à 30% des diarrhées dues aux antibiotiques et sont la cause principale des diarrhées nosocomiales, autrement dit celles contractées lors d'un séjour en établissement de santé. E
 - En Europe, l'incidence des ICD est estimée à 15 cas pour 10 000 admissions hospitalières.
 - Les ICD ont une mortalité estimée à 2%. Le facteur de risque majeur dans ce type d'infections. La prise d'antibiotiques au-delà de sept jours. Plus de 90% des patients suivis pour une ICD ont reçu un traitement antibiotique dans les quatorze jours précédant l'infection.
- Si les médecins semblent disposer de traitements efficaces, ils sont confrontés à un défi thérapeutique de taille
 - les cas d'ICD sont en augmentation constante
 - l'apparition d'une souche hypervirulente est associée à des cas plus sévères et récidivant davantage.
 - 25% des patients récidivent
 - Les ICD augmentent le risque de mortalité à 30 jours

Des études surtout Américaines

Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D., Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D., for the OPT-80-003 Clinical Study Group*



N Engl J Med 2011;364:422-31.

Regarder d'ou viennent les publications

Etats-Unis





- 453 000 ICD/an¹
- 29 300 décès
- 1er agent responsable d'IAS (12.5%)²
- Menace urgente (CDC)

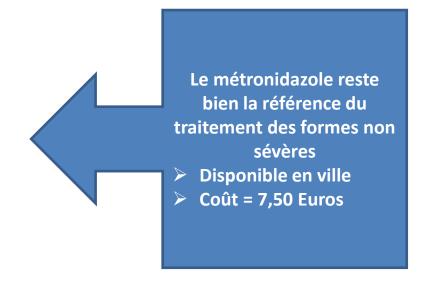
Europe



- 124 000 ICD/an
- Mortalité attribuable : 3700 DC attribuable/an
- 8^{ème} agent responsable d'IAS (5.4.%)³

Les formes non sévères = la grande majorité des ICD en France

- Fidaxomycine
 - > non disponible en ville
 - ➤ Coût = 1400 Euros
- Vancomycine
 - > Non disponible en ville
 - > Des flacons IV à boire
 - \triangleright Coût = 100 Euros
- Greffe fécale
 - > Non disponible en ville
 - ➤ Coût = 2500 Euros



Traitement des formes non sévères

Recommandation	Grade
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	ΑI
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	ВІ
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	ВІ
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	СІ
Arrêt des antibiotiques déclencheurs, et évaluation à 48 h	СІІ

Recommandations ESCMID 2014

Clin Infect Dis. 2018 Dec 18. doi: 10.1093/cid/ciy1077. [Epub ahead of print]

What is the role for metronidazole in the treatment of Clostridium difficile infection? Results from a national cohort study of Veterans with initial mild disease.

Appaneal HJ^{1,2,3}, Caffrey AR^{1,2,3,4}, LaPlante KL^{1,2,3,5}.

CONCLUSION: Among patients ≤65 years of age with initial mild CDI, clinical outcomes were similar with **metronidazole** and vancomycin. These data suggest **metronidazole** may be considered for the treatment of initial mild CDI among patients 65 years of age or younger.

Formes avec **Critères de sévérité**: quand le traitement oral est possible

Recommandation	Grade
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	ΑI
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	B III
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	ВІ
Métronidazole PO 500 mg X 3/j, 10 j	DI NON

ESCMID: recommandations 2014

Combien de patients ont les critères d'une forme sévère d'ICD?

Tableau 3.

Définition de la sévérité des infections à Clostridium difficile (Adapté de réf.1,5).

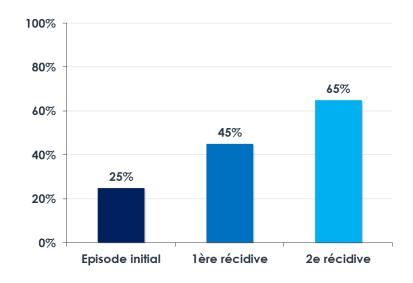
ICD : infection à Clostridium difficile

ICD : infection a C	lostridium difficile.			
Critères de sévérité selon les experts américains				
ICD non sévère	Leucocytose < 15 G/l et créatininémie < 1,5 x valeur de base			
ICD sévère	Leucocytose > 15 G/I au créatininémie > 1,5 x valeur de base			
ICD sévère compliquée	Hypotension ou choc ou iléus ou mégacôlon			
Critères de sévérité selon les experts européens				
ICD sévère	Age > 65 ans ou comorbidités sévères ou patient aux soins intensifs ou immunodéficience ou Présence de ≥ 1 des critères suivants: Etat fébrile ≥ 38,5°C Frissons Instabilité hémodynamique (y compris choc septique) Signes de péritonite Signes d'iléus Leucocytose > 15 G/I Créatininémie > 1,5 x valeur de base Hyperlactatémie Colite pseudomembraneuse (endoscopie) Distension colique (CT-scan) Epaississement de la paroi colique (CT-scan) Densité de la graisse péricolique (CT-scan) Ascite sans autre cause			

Le problèmes des récidives

- Réapparition de l'infection à Clostridium difficile dans les 8 semaines suivant un précédent épisode résolutif sous traitement
- Altération persistante de la flore digestive (aggravée par métronidazole ou vancomycine)
- Réponse immune inadéquate (absence de synthèse d'anticorps antitoxines)
- Persistance des spores

 (absence d'éradication par métronidazole ou vancomycine)



Facteurs de risque de récidive

Facteur	Niveau de preuve
Age > 65 ans	Α
Poursuite d'un traitement antibiotique autre que pour l'ICD	Α
Comorbidité sévère ; Insuffisance rénale	Α
≥ 1 récidive	Α
IPP	В
Sévérité de la maladie initiale	В

ESCMID: recommandations 2014

Traitement des formes à risque de récidive Traitement des premières récidives

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Vancomycine PO 125 mg X 4/j, 10 j	ВІ
Fidaxomicine 200 mg X 2/j, 10 j	ВІ
Metronidazole 500 mg X 3/j, 10 j	СІ
Vancomycine 500 mg X 4/j, 10 j	C III

Pas d'étude spécifique sur les formes récidivantes avec la fidaxomicine : ce n'est pas le traitement des formes récidivantes mais le traitement des formes à risque de récidive +++

ESCMID: recommandations 2014

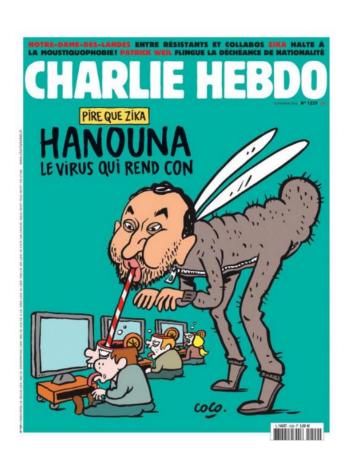
Et la greffe fécale, on attend quoi ?

- C'est un médicament!
- En mars 2014, ANSM a retenu par défaut le statut de médicament considérant cette thérapeutique comme utilisée « à visée curative à l'égard des maladies humaines » en d'appuyant sur l'article L.5111-1 du CSP
- => régime dérogatoire de préparation pharmaceutique magistrale ou hospitalière fabriquée et contrôlée sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur en l'absence à ce jour de spécialité disponible et adaptée
 - (dossier du CNHIM, 2016)
- Ce médicament ne peut être complètement caractérisé ce qui constitue un cas particulier (mdt sui generis, acad pharm 2015)



CAS CLINIQUE 4

Risque Zika chez une femme revenant du Brésil et envisageant une grossesse ?



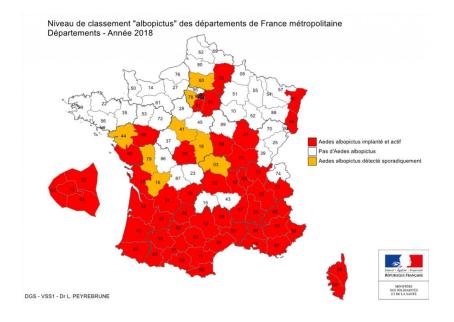
La crainte de la microcéphalie



Mode de transmission

- La transmission est vectorielle moustique genre Aedes aegypti et A. albopictus principalement
- Transmission sexuelle
- Transmission par transfusion sanguine (dons testés dans les DOM TOM et autorisation du don au moins 28 j après retour zone d'endémie en métropole)
- Transmission transplacentaire et périnatale
- Retrouvé dans les urines, la salive...





Les signes cliniques et biologiques

- La durée d'incubation varie de 3 à 12 jours
- La maladie apparaît être **a**symptomatique dans 74 à 81 % des cas
- Les formes symptomatiques sont caractérisées par un syndrome pseudo grippal et une éruption cutanée diffuse.
 - exanthème maculo-papuleux (92 %)
 - asthénie (78 %)
 - fièvre ou plutôt fébricule (72 %) apparait peu élevée et transitoire
 - arthralgies (65 %), céphalées, possiblement rétro-orbitaires (46 %)
 - myalgies (44 %)
 - conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale (63 %)
 - et, plus tardivement œdème des extrémités (47 %)

Durée médiane de l'exanthème de 6 jours (2-14 jours) et celle des arthralgies de 3,5 jours (1-14 jours).

La leucopénie et la thrombopénie semblent absentes



Les complications

■ Le syndrome de Guillain-Barré 42/32000 Polynésie Française

 Les femmes enceintes et la microcéphalie





Recommandations femmes enceintes

- 1. Ne pas voyager
- 2. Etre informé des modes de transmission, signes cliniques et des risques
- 3. Se protéger
- 4. Eviter:
 - ✓ tout rapport sexuel non protégé pendant le voyage ;
 - ✓ à leur retour et pendant la durée de la grossesse, tout rapport sexuel non protégé avec un homme infecté ou ayant pu être infecté par le virus Zika;
 - de consulter un médecin en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection Zika, pendant le voyage ou au retour pour bilan clinique et biologique;
 - ➢ de réaliser 28 jours après leur retour un dépistage sérologique d'infection par le virus Zika comprenant notamment une recherche des anticorps anti-Zika de type IgG et IgM avec, en cas de positivité des IgG, un test de séroneutralisation Zika.

Recommandations projet grossesse avant

- 1. Ne pas voyager
- 2. Etre informé des modes de transmission, signes cliniques et des risques
- 3. Se protéger (moustiques et méthode contraceptive)
- 4. Consulter en cas de signes cliniques
- Reporter le projet de grossesse jusqu'à certitude de l'absence d'infection du partenaire et avoir des rapports protégés
- 6. Réaliser 4 semaines après le retour un test sérologique à la recherche d'une infection Zika. Le même examen sera réalisé chez son partenaire si celui-ci a voyagé avec elle ou indépendamment d'elle dans une zone de transmission du virus Zika.
 - ➤ Si l'examen est positif ou douteux chez son partenaire, un examen du sperme sera réalisé pour la recherche du virus Zika, par RT-PCR.
 - ➤ Si les résultats sérologiques du partenaire ou ceux de l'examen de sperme sont négatifs, le projet d'enfant et la grossesse ne feront pas l'objet d'un suivi particulier.

Recommandations projet grossesse après

Dans les 6 mois qui suivent un voyage en zone d'endémie :

- 1. En cas de signes cliniques, consulter
- 2. Reporter le projet de grossesse jusqu'à certitude de l'absence d'infection du partenaire et avoir des rapports protégés
- 3. Réaliser 4 semaines après le retour un test sérologique à la recherche d'une infection Zika. Le même examen sera réalisé chez son partenaire si celui-ci a voyagé avec elle ou indépendamment d'elle dans une zone de transmission du virus Zika1.
 - si l'examen est positif ou douteux chez son partenaire, un examen du sperme sera réalisé pour la recherche du virus Zika, par RT-PCR;
 - si les résultats sérologiques du partenaire ou ceux de l'examen de sperme sont négatifs, le projet d'enfant et la grossesse ne feront pas l'objet d'un suivi particulier;
 - si les résultats sérologiques ne sont positifs que chez la femme, la grossesse peut être envisagée 2 mois après le retour.

Merci