

AVIS

relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19

18 mai 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par mail daté du 9 avril 2020, il est demandé au HCSP d'émettre des recommandations pratiques concernant la juste prescription des anti-infectieux dans le contexte de l'épidémie de Covid-19 (annexe 1).

La DGS souhaite en particulier obtenir des préconisations quant aux indications ou non- indications d'antibiothérapie et de traitement anti infectieux en fonction des tableaux cliniques en précisant :

- les indications et non-indications des différentes classes ou molécules d'anti-infectieux ;
- les processus d'initiation de traitement et de réévaluation (intégrant les données cliniques et paracliniques pertinentes) ;
- la durée de traitement quand celui-ci est indiqué.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a réuni les membres du groupe de travail « grippe, coronavirus et infections respiratoires émergentes » appartenant au sous-groupe travaillant sur les aspects thérapeutiques du Covid-19 et a sollicité des membres de la SPILF, de la SPLF, de la SFGG et du CNGE.

Contexte

Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie à Covid-19 et le 15 mars, la France était au stade 3 de l'épidémie.

Au 16 mai 2020

4 564 286 malades étaient infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 308 211 décès.
En France 142 291 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 27 625 décès.
2 132 patients sont hospitalisés en réanimation pour formes graves.

La prise en charge thérapeutique du Covid-19 a été détaillée dans les avis des 5 et 23 mars 2020 qui sont en cours de réactualisation.

Le HCSP a pris en compte :

- La nécessité de respecter les règles de bon usage des antibiotiques en contexte d'épidémie de Covid-19.
- L'augmentation importante de la prescription des antibiotiques injectables et de l'azithromycine orale en France (données ANSM) depuis le début de l'épidémie de Covid-19.
- L'absence de nécessité d'une antibiothérapie pour un Covid-19 simple et en dehors d'une pneumonie évocatrice d'une pneumonie bactérienne en ambulatoire
- Les recommandations de la SPILF de 2011 pour les infections respiratoires hautes (<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>) et en 2010 pour les infections respiratoires basses (<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/ documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>).
- Les essais actuellement en cours dont certains évaluent l'efficacité de l'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides.
- Le risque d'émergence d'antibiorésistance lié à l'administration des antibiotiques chez l'homme.
- L'épidémiologie microbienne des co-infections lors du Covid-19 en ambulatoire, en EHPAD et en milieu hospitalier.

1. Fréquence et épidémiologie microbiennes des infections associées ou compliquant l'infection à SARS-CoV-2

Une recherche bibliographique pubmed a été effectuée avec les termes suivants : « bacterial infection and Covid-19 », « co-infection and Covid-19 » « co-infection and SARS-CoV-2.

1.1 En ambulatoire

Une étude nord-américaine réalisée sur des prélèvements respiratoires nasopharyngés analysés par PCR multiplex dans un seul établissement, montre sur 115 patients infectés par le SARS-CoV-2 n'ayant pas été hospitalisés, 20% de co-infection avec d'autres virus comme les rhinovirus/entérovirus, le virus respiratoire syncytial et d'autres coronavirus et l'absence de co-infection à *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae*. D'autres pathogènes bactériens n'ont pas été recherchés [1]. Des articles publiés rapportent des prélèvements effectués à l'admission des patients en hospitalisation [2, 3]. Une étude chinoise réalisée chez 92 patients infectés par le SARS-CoV-2, note une co-infection virale dans 3.2% des cas [2]. A New York, une étude relative aux résultats de PCR multiplex (essentiellement virus respiratoires et 2 bactéries *Mycoplasma* et *Chlamydia pneumoniae*) effectuée sur 1996 prélèvements respiratoires) rapporte 2.1% de co-infections virales et 1 cas de mycoplasme, 2 cas de *Chlamydia pneumoniae* [3].

1.2 Hospitalisation

Par analogie avec les épidémies de grippe au cours desquelles les complications bactériennes peuvent être responsables de 30% de la mortalité [4], il est licite de craindre la survenue d'une pneumopathie bactérienne dans le cadre du Covid-19. Deux cas cliniques anecdotiques rapportent une co-infection SARS-CoV-2 et *Légionella* pour l'un et *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus parainfluenzae* pour l'autre [5]. Les premières séries de patients

chinois publiées, rapportent un taux faible de complications bactériennes et/ou fongiques. Dans l'étude de Huang [6] sur 41 patients qui recevaient tous des antibiotiques prescrits empiriquement en raison de l'épidémie de grippe concomitante (associés dans 93 % des patients à la prise d'oseltamivir), seuls 4 patients (10%) ont développé une pneumopathie bactérienne. Dans une autre étude chinoise sur 99 patients dont 71 % sous antibiotiques, les auteurs rapportent 4 cas d'infections fongiques et un cas d'infection polymicrobienne survenus au cours de l'hospitalisation [7]. Parmi les 191 patients décrits dans l'étude de Zhou [8], 95 % recevaient des antibiotiques alors qu'une complication bactérienne bien définie n'a été rapportée que chez 28 patients (15%). Parmi les patients intubés - ventilés, une pneumonie est survenue dans 31 % des cas. Dans une série de 52 patients hospitalisés en soins intensifs [9], dont 95 % recevaient des antibiotiques, (13,5%) ont développé une infection associée aux soins : 1 bactériémie à *Klebsiella pneumoniae* (Kp) résistante aux carbapénèmes, une pneumopathie à Kp BLSE, 1 cas d'infection à pyocyanique BLSE, 2 infections à *Aspergillus* et une infection à *Serratia Marcescens*. Les publications chinoises de Chen et Yang rapportent la présence d'*Aspergillus* chez les patients en réanimation sans qu'il soit possible de différencier la colonisation de l'infection. Dans la première série des 5 patients diagnostiqués en France, un seul patient hospitalisé en réanimation présentait de l'*Aspergillus flavus* dans les sécrétions trachéales traité spécifiquement mais sans effet sur l'évolution mortelle [10]. Une publication allemande rapporte 5 cas d'aspergillose pulmonaire putative diagnostiqués selon les critères AsPICU modifiés, dont 3 sont décédés malgré un traitement approprié [11]. En France, le Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA) dénombre au 27 avril 2020, à partir de données issues de 25 centres participants, 111 infections fongiques chez des patients atteints de Covid-19 : 57 % d'aspergillose, 30% de fungémies (essentiellement *Candida albicans*) et 12% de pneumocystoses.

Au total, à ce jour, la littérature permet de répertorier des co-infections virales avec le SARS-CoV-2 pouvant atteindre 20%. En revanche, la co-infection bactérienne semble rare au cours de la première semaine d'infection Covid-19 mais la recherche de ces co-infections, n'est pas systématiquement réalisée et dépend aussi des techniques utilisées (PCR multiplex, culture). En cours d'hospitalisation, l'infection bactérienne peut survenir chez 14% des cas hospitalisés 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. La présence d'agents fongiques, notamment d'*aspergillus*, chez les patients hospitalisés en réanimation ne semble pas négligeable mais sa fréquence reste difficile à apprécier (recherche fongique non systématique).

2. Cas particulier de l'azithromycine

Depuis le début de l'épidémie, en France, l'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, a vu sa prescription augmenter de 217% (données ANSM) alors que le Covid-19 est une infection virale. Cette utilisation serait sous-tendue par deux hypothèses : l'effet immunomodulateur de l'azithromycine et un éventuel effet antiviral non démontré en clinique [12].

Effet immunomodulateur :

Les macrolides en C14¹ (érythromycine, roxithromycine, clarithromycine) et C15² (azithromycine) possèdent un effet immunomodulateur de mécanisme complexe aboutissant à une diminution des interleukines Il-6, Il-8 et TNFalpha et une inhibition de la production de protéases et de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires neutrophiles. Ils peuvent se

¹ Macrolides à 14 atomes de carbone

² Macrolides à 15 atomes de carbone

concentrer dans les macrophages alvéolaires. Cet effet chez l'homme, a été évoqué dès 1984 dans la panbronchiolite oblitérante. L'azithromycine présente une meilleure tolérance digestive, une demi-vie longue et une bonne diffusion dans le tissu pulmonaire, ce qui explique un nombre d'études plus important avec ce macrolide qu'avec les autres. Des essais cliniques publiés chez les patients atteints de BPCO ont montré une réduction du nombre d'exacerbations [13] principalement attribués à l'effet immunomodulateur. Toutefois le risque d'émergence de résistance bactérienne et la question de la tolérance au long cours sont encore un frein à leur prescription généralisée dans ce contexte. En dehors du cadre des pathologies pulmonaires chroniques, et notamment dans le contexte d'infection virale, une étude randomisée, contrôlée sur 107 patients infectés par le virus influenza a évalué l'oseltamivir seul vs oseltamivir associé à l'azithromycine et mis en évidence une résolution significativement plus rapide de la fièvre dans le bras traitement associé alors que le taux de cytokines n'était pas significativement abaissé ne corroborant pas l'hypothèse d'immunomodulation [14]. A l'inverse, une autre étude randomisée effectuée également chez des patients infectés par le virus influenza, mais avec un effectif plus réduit, montre une diminution des cytokines proinflammatoires associée à une tendance à une disparition plus rapide des symptômes sans différence sur la baisse de la charge virale avec l'association oseltamivir-azithromycine [15]. Concernant les Coronavirus, une étude rétrospective chez 349 patients atteints de forme sévère d'infection par le MERS-CoV n'a pas établi de différence ni sur la mortalité ni sur la clairance virale entre les patients traités par macrolide et ceux n'en recevant pas [16]. Cette étude ne comportait pas de données sur les cytokines.

Concernant le SARS-CoV-2, 3 études ont étudié l'azithromycine associée à l'hydroxychloroquine chez l'homme. Il s'agit de 3 études observationnelles : les résultats de la première portant sur 6 patients [17] sont confirmés par une deuxième étude sur 80 patients où il est constaté une négativité de la PCR nasopharyngée chez 83% des patients à J7 et 93% des patients à J8 du traitement [18]. La troisième étude effectuée par une autre équipe, sur 11 patients, constate la persistance de la positivité de la PCR chez 8/10 patients dont 1 décès) à 6 jours de traitement [19]. Il n'y a pas à ce jour d'étude randomisée publiée évaluant l'activité de l'azithromycine seule ou en association avec l'hydroxychloroquine.

Au total, les propriétés immunomodulatrices de l'azithromycine ont été objectivées dans des essais contrôlés concernant des pathologies chroniques pulmonaires (BPCO, bronchectasies). Toutefois, ces bénéfiques potentiels sont contrebalancés par le risque d'émergence de résistance bactérienne et la question de la tolérance à long terme dans ce contexte. Dans le contexte d'infection virale, les essais chez l'homme, ne permettent pas d'affirmer un effet anti-viral propre et/ou une activité immuno-modulatrice de l'azithromycine. Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant permettant de conclure à l'effet anti-viral de l'azithromycine.

Dans l'infection par le SARS-CoV-2, la littérature n'apporte pas d'argument pour proposer la prescription d'azithromycine.

3. Place de l'antibiothérapie

3.1 En médecine ambulatoire

3.1.1 Chez un patient suspect de Covid-19 :

a) Infections respiratoires hautes :

Toute infection respiratoire haute impose la réalisation d'un test de recherche du SARS-CoV-2, en période pandémique.

L'infection par le SARS-CoV-2, peut se manifester par un mal de gorge dans respectivement 10%, 12% et 14% des cas selon les auteurs [20-22]. Une congestion nasale est signalée dans 5% des cas [22] et plus rarement une rhinorrhée [23]. Les cas d'otite moyenne aiguë due au SARS-CoV-2 sont anecdotiques [24]. Depuis le début de la pandémie, aucun cas d'infection ou de surinfection bactérienne documentée de la sphère ORL associée au Covid-19 n'a été rapporté à ce jour (cf. paragraphe 1).

Pour ces manifestations cliniques, jusqu'à l'obtention des résultats du diagnostic virologique de Covid-19, les recommandations de bonne pratique émises par la SPILF en 2011 pour les infections respiratoires hautes restent d'actualité. On rappelle que la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) d'angine à streptocoque du groupe A n'est pas recommandée en période pandémique de Covid-19. En l'absence de possibilité de réaliser ce test le médecin s'aidera pour décider, du score de Mac Isaac chez l'adulte (cf. fiche memo HAS novembre 2016). Si toutefois le test est réalisé, il est indispensable que le port d'un masque FFP2, de lunettes de protection et de surblouse par la personne réalisant le geste soit effectif.

b) Infections respiratoires basses :

Toute infection respiratoire basse impose la réalisation d'un test de recherche du SARS-CoV-2, en période pandémique.

Les principaux signes cliniques évocateurs de pneumonie aiguë communautaire (fièvre, accompagnée d'une toux, signes auscultatoires localisés ou diffus, fréquence respiratoire > 20 cycles /minute et fréquence cardiaque > 100 /mn) [25-28], ne permettent pas de distinguer une origine virale (incluant le SARS-CoV-2) d'une pneumonie bactérienne (en particulier à pneumocoque) qui imposerait une prescription de bêta-lactamine sans délai (SPILF/AFSAPSS 2010).

Au cours du Covid-19 la vigilance doit porter sur les signes d'alerte de gravité suivants : 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 [31] (HSCP avis du 8 avril 2020).

En présence de signes de pneumonie, la recherche de critères de mauvais pronostic devant faire envisager une hospitalisation en urgence (SAMU, SMUR) est habituellement basée sur le score CRB-65 (confusion, fréquence respiratoire > 30 cycles /minute au repos, pression artérielle systolique < 90 mm Hg ou pression artérielle diastolique < 60 mm Hg, âge > 65 ans) [29] ainsi que sur la présence de comorbidité(s) et/ou d'une situation particulière du patient (isolement, barrière de la langue etc..) ne permettant pas sa surveillance [30].

Les critères cliniques en faveur d'une pneumonie due au SARS-CoV-2 sont l'évolution des symptômes avec apparition d'une dyspnée avec polypnée pouvant s'aggraver rapidement dans la deuxième semaine d'évolution de l'infection [32]. Le tableau clinique peut être atypique chez les patients ayant une comorbidité pulmonaire (BPCO, bronchiectasie et autres...). Parmi les patients ayant un Covid-19 confirmé, une expectoration est retrouvée dans 29% des cas selon la méta-analyse de Cao Y et al. [21] et dans 34% des cas de la grande série de Guan W. et al [22]. À l'inverse, dans une étude descriptive française sur les pneumonies communautaires en médecine générale hors période pandémique, ce signe n'est constaté que dans 50% des cas de pneumonie confirmée[33]). Selon la synthèse de Bartlett JG et al, la présence d'expectorations purulentes classiquement décrites au cours des pneumonies bactériennes n'est d'aucun recours pour la décision thérapeutique [34].

La fréquence du pneumocoque parmi les causes de pneumonies communautaires a considérablement baissé, particulièrement dans les pays où la vaccination anti-pneumococcique a été implémentée [35]. Le pneumocoque est identifié dans moins de 15% des cas selon Muscher DM et al et dans 5% des cas dans une étude réalisée dans cinq services d'urgence nord-américains [36] ainsi que dans une étude belge menée en soins primaires [37].

En présence d'arguments épidémiologiques et cliniques forts en faveur d'une pneumonie à SARS-CoV-2, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement antibiotique probabiliste dans l'attente du résultat du test diagnostique virologique pour ce virus.

En l'absence d'arguments épidémiologiques et cliniques forts en faveur d'une pneumonie à SARS-CoV-2, dans l'attente du résultat du test diagnostique virologique pour ce virus, il est prudent d'instaurer un traitement antibiotique probabiliste selon la mise au point SPILF/AFSSAPS 2010. Cette mise au point rappelle notamment que :

- Chez un sujet sain :
l'amoxicilline 1gx3/j est le premier choix en probabiliste (pristinamycine 1g x 3/j en cas d'allergie vraie aux pénicillines)*.
- Si le patient est âgé (hors institution) ou avec des comorbidités*, on proposera amoxicilline/ac. clavulanique 1 g x 3/j (si allergie : pristinamycine* * 1 g x 3/j)*

* En cas de RT-PCR négative, la prise en charge est celle d'une pneumopathie bactérienne avec des durées d'antibiothérapie de 7 à 10 jours en fonction de la gravité et en l'absence de complications secondaires.

** Comorbidités : insuffisance rénale, cardiaque, hépatique, diabète, alcoolisme, BPCO, maladie cérébro-vasculaire, néoplasie, état grabataire.

*** La détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation, des investigations sont en cours

3.1.2 Chez un patient avec infection à SARS-CoV-2 confirmée

- Il n'y a pas d'indication à prescrire ou poursuivre une antibiothérapie en l'absence de foyer infectieux bactérien documenté.
- La surveillance du patient s'effectuera selon les modalités détaillées dans l'avis du HCSP concernant le suivi ambulatoire des patients Covid-19 [38].
- Si une antibiothérapie a été prescrite en attendant les résultats de la recherche de SARS-CoV-2, celle-ci devra être arrêtée sauf en cas d'infection bactérienne associée documentée.

3.2 Place de l'antibiothérapie en hospitalisation conventionnelle

La recherche d'un diagnostic différentiel est facilitée par le plateau technique hospitalier.

3.2.1 Patient hospitalisé pour suspicion de Covid-19

Il importe de réaliser rapidement les prélèvements à visée d'un diagnostic virologique de Covid-19. En cas de symptômes d'infection respiratoire basse, dans ce contexte, le diagnostic différentiel se pose avec celui d'une pneumopathie bactérienne. Il peut être précisé par un bilan comportant :

- Une tomodensitométrie thoracique (TDM) : qui précisera s'il existe des images compatibles avec une infection bactérienne.
- Un bilan microbiologique : hémocultures, examen des crachats en cas de toux productive (ECBC), antigénurie. D'autres prélèvements microbiologiques peuvent être envisagés notamment en cas d'immunodépression, guidés par la clinique et les images scannographiques.

En l'absence de critère de gravité ou de comorbidité*, dans l'attente des résultats microbiologiques et radiographiques prescrits, en hospitalisation conventionnelle où le patient peut être surveillé, **il n'y a pas d'indication à prescrire une antibiothérapie.**

En cas de comorbidité, dans l'attente des résultats, les antibiotiques recommandés (mise au point SPILF 2010) sont : amoxicilline-acide clavulanique 1gx3/j (si allergie vraie pristinamycine** 1g x 3/j)***.

S'il existe des critères de gravité, les antibiotiques probabilistes recommandés sont : cefotaxime 1gx3/j associée à spiramycine (3 MUI x3/j) en cas d'allergie vraie aux betalactamines, levofloxacine 500 à 1000 mg/j***.

* Comorbidités : insuffisance rénale, cardiaque, hépatique, diabète, alcoolisme, BPCO, maladie cérébro-vasculaire, néoplasie, état grabataire.

** la détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation, des investigations sont en cours

***En cas de RT-PCR négative, la prise en charge est celle d'une pneumopathie bactérienne avec des durées d'antibiothérapie de 7 à 10 jours en fonction de la gravité et en l'absence de complications secondaires.

3.2.2 Patient hospitalisé avec Covid-19 confirmé :

Si les symptômes cliniques et scannographiques s'intègrent dans le tableau de Covid-19, **il n'y a pas d'indication à initier ou poursuivre une antibiothérapie.**

En cours d'hospitalisation, la persistance de la fièvre après plusieurs jours d'évolution n'est pas, en soi, synonyme de surinfection bactérienne, si elle est isolée.

L'aggravation des signes cliniques (dégradation respiratoire, altération de l'état général, reprise de la fièvre) vers le 7^{ème}-10^{ème} jour d'évolution est le plus souvent attribuée à l'hyperréaction inflammatoire.

Si des signes cliniques de surinfection apparaissent (reprise de la fièvre associée à une toux grasse, des expectorations purulentes...), il faut réaliser un bilan microbiologique et dans l'idéal une TDM.

Une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 g x 3 /j (si allergie vraie pristinamycine 1 g x 3 /j) ou céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) en première intention peut être débutée et doit être réévaluée avec les résultats du bilan effectué.

3.3 Place de l'antibiothérapie chez les patients vivants en EHPAD

3.3.1 Patient avec Covid-19 suspecté

S'il existe des signes cliniques de pneumopathie sans critère d'hospitalisation : il est recommandé de suivre la mise au point SPILF/AFSAPSS 2010 sur le traitement des

infections respiratoires basses en attendant les résultats du test diagnostique biologique de Covid-19.

3.3.2 Patient avec Covid-19 confirmé ou avec symptômes évocateurs de Covid-19 dans une Ehpad où circule le virus

Il faudra mesurer l'intérêt de l'hospitalisation (Hotline gériatrique) pour des raisons individuelles ou collectives (avis HCSP) [39].

Un résident avec des critères d'hospitalisation même sans critère d'admission en réanimation et sans limitation de soin édicté au préalable doit être hospitalisé sauf décision collégiale (accord entre hotline et médecin coordonnateur ou traitant).

Si le patient reste en Ehpad :

- a) Si l'infection par le SARS-CoV-2 est documentée et que ses symptômes sont rattachés à cette infection, il n'y a pas d'indication à prescrire une antibiothérapie. La surveillance du patient s'effectuera selon les modalités détaillées au paragraphe 3.1.
- b) Si l'infection à SARS-CoV-2 est prouvée ou suspectée
 - s'il existe une toux productive isolée : pas d'antibiothérapie.
 - si BPCO : se référer aux critères de prescription des antibiotiques (tableau 9 de la mise au point 2010),
 - si expectoration purulente ET augmentation dyspnée, une antibiothérapie peut être prescrite dans le cadre strict des recommandations et de la mise au point sur les infections respiratoires basses de 2010 (SPILF).
- c) Si l'infection à SARS-CoV-2 est prouvée ou suspectée avec des signes de gravité, l'antibiothérapie recommandée fait appel à amoxicilline-acide clavulanique (po ou IV) ou ceftriaxone si l'administration orale est impossible pendant 7-10j.

3.4 Place de l'antibiothérapie chez les patients atteints de Covid-19 en réanimation [40-43]

Chez les patients hospitalisés en réanimation pour une forme grave suspectée ou confirmée de Covid-19, une antibiothérapie probabiliste après réalisation de prélèvements bactériologiques (hémocultures, si possible prélèvements respiratoires, antigénurie légionnelle et pneumocoque) doit être discutée dans les situations suivantes :

- Présence d'une symptomatologie clinique et radiologique évoquant une co-infection bactérienne (expectorations ou aspirations trachéales purulentes, foyer radiologique/scannographique ...)
- Détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation mécanique invasive
- Critères de choc septique (vasopresseurs et lactatémie supérieure à 2 mmol/L) avant documentation microbiologique

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend :

- du délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation (5 jours, conformément aux recommandations SFAR/SRLF) ;
- de l'existence d'une antibiothérapie préalable (dans les 90 jours) ;
- de l'existence d'une hospitalisation dans les 90 jours précédents ;
- de l'existence d'une éventuelle colonisation préalable par une bactérie multirésistante.

Schéma de l'antibiothérapie

- Antibiothérapie de type antibiothérapie pour « **infection communautaire** » associant une bêta-lactamine de type cefotaxime ou association amoxicilline/clavulanate et un macrolide si absence de facteur de risque précités.
- Antibiothérapie de type antibiothérapie pour « **infection associée aux soins** » associant une bêta-lactamine à activité anti *P. aeruginosa* (ceftazidime, cefepime, piperacilline/tazobactam ou carbapénème) associé en cas de choc à un aminoside ou une fluoroquinolone pour une durée maximale de 3 jours si présence au moins d'un des critères précités. Les doses sont adaptées aux PK/PD des patients de réanimation. L'utilisation d'un carbapénème en indication probabiliste est réservée aux patients colonisés par une entérobactérie porteuse de BLSE et présentant des signes de gravité selon les recommandations de l'HAS 2019 et celles publiées par la SFAR/SRLF en 2014.

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 situations nécessitant une antibiothérapie prolongée (abcès pulmonaire, empyème pleural), 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.

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.

En cours d'hospitalisation, la persistance de la fièvre après plusieurs jours d'évolution n'est pas, en soi, synonyme de surinfection bactérienne, si elle est isolée.

Si ré-ascension thermique, modification des expectorations, apparition de nouvelles images radiologiques ou instabilité hémodynamique, il faut rechercher une PAVM (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique): radio pulmonaire, TDM, réalisation d'un nouveau bilan microbiologique (hémocultures, prélèvements pulmonaires ± antigénuries légionnelle).

Le HCSP recommande :

- **Qu'aucune antibiothérapie ne soit prescrite chez un patient présentant des symptômes rattachés à un Covid-19 confirmé** (en dehors d'un autre foyer infectieux) du fait du caractère exceptionnel de la co-infection bactérienne.
- **Que dans l'attente de la confirmation du diagnostic virologique de Covid-19 :**
 - **en cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires hautes**, les recommandations de prise en charge (SPILF 2011) soient suivies :
 - Tableau de sinusite maxillaire : amoxicilline (pristinamycine si allergie aux bêtalactamines)
 - Tableau de sinusite frontale/ethmoïdale/sphénoïdale : amoxicilline-acide clavulanique (levofloxacin si allergie vraie aux bêtalactamines)
 - Tableau d'angine bactérienne : amoxicilline (macrolide si allergie vraie)
 - **En cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires basses**, les recommandations de prise en charge (AFSSAPS 2010) soient suivies :
 - Sujet sain : amoxicilline (pristinamycine si allergie vraie)
 - Sujet avec comorbidité(s) : amoxicilline-acide clavulanique (pristinamycine si allergie vraie)
 - Sujet avec signe(s) de gravité : céphalosporine de 3ème génération injectable associée à un macrolide

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 18 mai 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Kim D, Quinn J, Pinsky B et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. Published online April 15, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6266.
2. Lin D, Liu L, Zhang M et al. CO-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Science China*. Published online March 5, 2020.
3. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. Published on line April 22, 2020.
4. Macintyre CR, Chughtai AA, Barnes M et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infections in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infectious Disease*. 2018 18 :637
5. Ou X, Zhou L, Huang H et al. A severe case with co-infection of SARS-CoV-2 and common respiratory pathogens. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Article in press.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ; 2020; S0140-6736(20)30183-5
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 ; S0140-6736(20)30211-7
8. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical courses and risk factors for mortality of adults inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054-62.
9. Yang X, Xu J, Shu H et al. Clinical courses and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumoniae in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet respiratory medicine* volume 8, issue 5, p475-481, may01,2020.
10. Lescure X, Bouadma L, Nguyen D et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe : a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020. PMID: 32224310
11. Koehler P, Cornely OA, Bottiger B et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Apr 27. doi: 10.1111/myc.13096. Online ahead of print.
12. Damle B et al. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr 17. doi: 10.1002/cpt.1857.
13. Huckle A, Fairclough L, Todd I. Prophylactic antibiotic Use in COPD and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir care* May 2018 ; 63(5) :609-619.
14. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for Influenza : a multicenter, open-label, randomized study. *Plos One* March 2014 ; 9(3) e91293.
15. Lee N, Wong CK, Chan M et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza : a randomized controlled trial. *Antiviral Research* 144 (2017)48-56.
16. Arabi JY, Deeb A, Al-Hameed et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory syndrome. *Int J Inf Dis* 81 (2019) 184-190.
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment for COVID-19 : results of an open-label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Online ahead of print.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Clinical and Microbiological Effect of a Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in 80 COVID-19 Patients With at Least a Six-Day Follow

- Up: A Pilot Observational Study. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11;34:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. Online ahead of print.
19. Molina JM, Delauger C, Legoff J et al No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 disease. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30:S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
 20. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Mar 30;9(4):941.
 21. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 Apr 11]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25822>
 22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28;NEJMoa2002032.
 23. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020 Apr 13;014556132092076.
 24. Fidan V. New type of corona virus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol.* 2020 Apr;102487.
 25. Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: Guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med.* 1989 May;7(3):263-8.
 26. Nolt BR, Gonzales R, Maselli J, Aagaard E, Camargo CA, Metlay JP. Vital-sign abnormalities as predictors of pneumonia in adults with acute cough illness. *Am J Emerg Med.* 2007 Jul;25(6):631-6.
 27. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K, et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J.* 2017;50(5).
 28. Hill AT, Gold PM, El Solh AA, Metlay JP, Ireland B, Irwin RS, et al. Adult Outpatients With Acute Cough Due to Suspected Pneumonia or Influenza. *Chest.* 2019 Jan;155(1):155-67.
 29. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. (2003) Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58: 377-82,
 30. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (SPILF). *Médecine Mal Infect.* 2011 May;41(5):221-8.
 31. HSCP avis du 8 avril 2020
 32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2020 Mar 8]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
 33. Partouche H, Buffel du Vaure C, Personne V, Le Cossec C, Garcin C, Lorenzo A, et al. Suspected community-acquired pneumonia in an ambulatory setting (CAPA): a French prospective observational cohort study in general practice. *Npj Prim Care Respir Med* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Jul 9];25(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/npjpcrm201510>
 34. Bartlett JG et al. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. *UpToDate.* 2019 Dec;1-26.

35. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clin Infect Dis. 2017 Oct 30;65(10):1736-44.
36. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med. 2015 Jul 30;373(5):415-27.
37. Flamaing J, De Backer W, Van Laethem Y, Heijmans S, Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. BMC Fam Pract. 2015 Dec;16(1):66
38. relatif à la prise en charge à domicile¹ ou en structure de soins² des cas de COVID-19 suspectés ou confirmés (complémentaire aux avis des 5 et 23 mars 2020)<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=793>
39. Avis HCSP du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790>
40. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 Mar 28:1-34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
41. Antibiothérapie des infections à enterobactéries et P aeruginosa chez l'adulte: place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Recommandations HAS/SRLF/SPILF
42. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(1):83-98. doi:10.1016/j.accpm.2017.11.006
43. Bretonnière C, Leone M, Milési C, et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). Intensive Care Med. 2015;41(7):1181-1196. doi:10.1007/s00134-015-3853-7

Annexe 1 : saisine de la direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)
Envoyé : jeudi 9 avril 2020 15:23
À : HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP)
Cc : BRAHIC, Olivier (DGS/VSS); LAZARUS, Clément (DGS/VSS); WORMS, Bernadette (DGS/VSS/VSS1);
CCS-POLE-EXPERTISE-SANTE-PUBLIQUE; GODIN-BENHAIM, Christine (DGS); MOUSSI, Najat (DGS);
CERTIN, Philippe (DGS); DGS-DIRECTION
Objet : HCSP : saisine sur des recommandations pratiques thérapeutiques sur juste usage des anti-infectieux à destination des cliniciens

Monsieur le Président, Cher Franck,

Dans l'attente des résultats des essais cliniques concernant le traitement des patients atteints de COVID-19, il serait utile d'émettre des recommandations pratiques thérapeutiques à destination des cliniciens, avec une perspective de juste usage des anti-infectieux.

Les patients à cibler en priorité par ces recommandations sont ceux pris en charge en ville, en EHPAD et ceux hospitalisés (hors réanimation).

Je souhaite ainsi recueillir vos préconisations quant aux (non)-indications d'antibiothérapie et de traitement(s) anti-infectieux, en fonction des tableaux cliniques. Ces préconisations détailleront notamment :

- • les indications et non-indications des différentes classes ou molécules d'anti-infectieux ;
- le processus d'initiation de traitement et de réévaluation (intégrant les données cliniques et paracliniques pertinentes) ;
- ainsi que la durée de traitement quand un celui-ci est indiqué.

Ces recommandations pourraient intégrer des arbres décisionnels pour aider les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

Tu pourrais solliciter à cet effet les sociétés savantes concernées par le sujet, notamment la SPILF, la SFM, la SPLF, le CMG et la SFGG.

Je souhaiterais que tu me fasses part de des recommandations du HCSP pour début mai 2020.

Mes services se tiennent à ta disposition pour apporter tous les compléments que tu jugerai utiles.

Bien amicalement.

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD, MPH, PhD
Directeur général de la Santé / **Directeur de crise**
+ 33 1 40 56 40 40 / + 33 1 40 56 53 19
jerome.salomon@sante.gouv.fr

Annexe 2

Composition du groupe de travail

Claire Andrejak, CHU Amiens, SPLF
Bruno Hoen, HCSP CS MIME
Daniel Camus, HCSP CS MIME
Celine Cazorla, HCSP CS MIME (pilote du groupe)
Christian Chidiac, HCSP CS MIME
Alban Dhanani , ANSM
Charles Edouard Luyt, HU la Pitié Salpêtrière
Sophie Matheron, HCSP CS MIME
Nathalie Morgensztejn, ANSM
Elisabeth Nicand, HCSP CS MIME
Henri Partouche, HCSP CS MIME
Michel Setbon, HCSP CSRE
Sylvie van der Werf, CNR

Personnes auditionnées

Bernard Castan, SPILF
Rémy Gauzit, SPILF
Xavier Gocko, CNGE
Gaetan Gavazzi , SFGG
Marc Léone APMH
Xavier Lescure, CHU Bichat
Matthieu Revest, SPILF
Jean-Paul Stalh SPILF

Pour le SG HCSP

Sylvie Floreani

Le 18 mai 2020

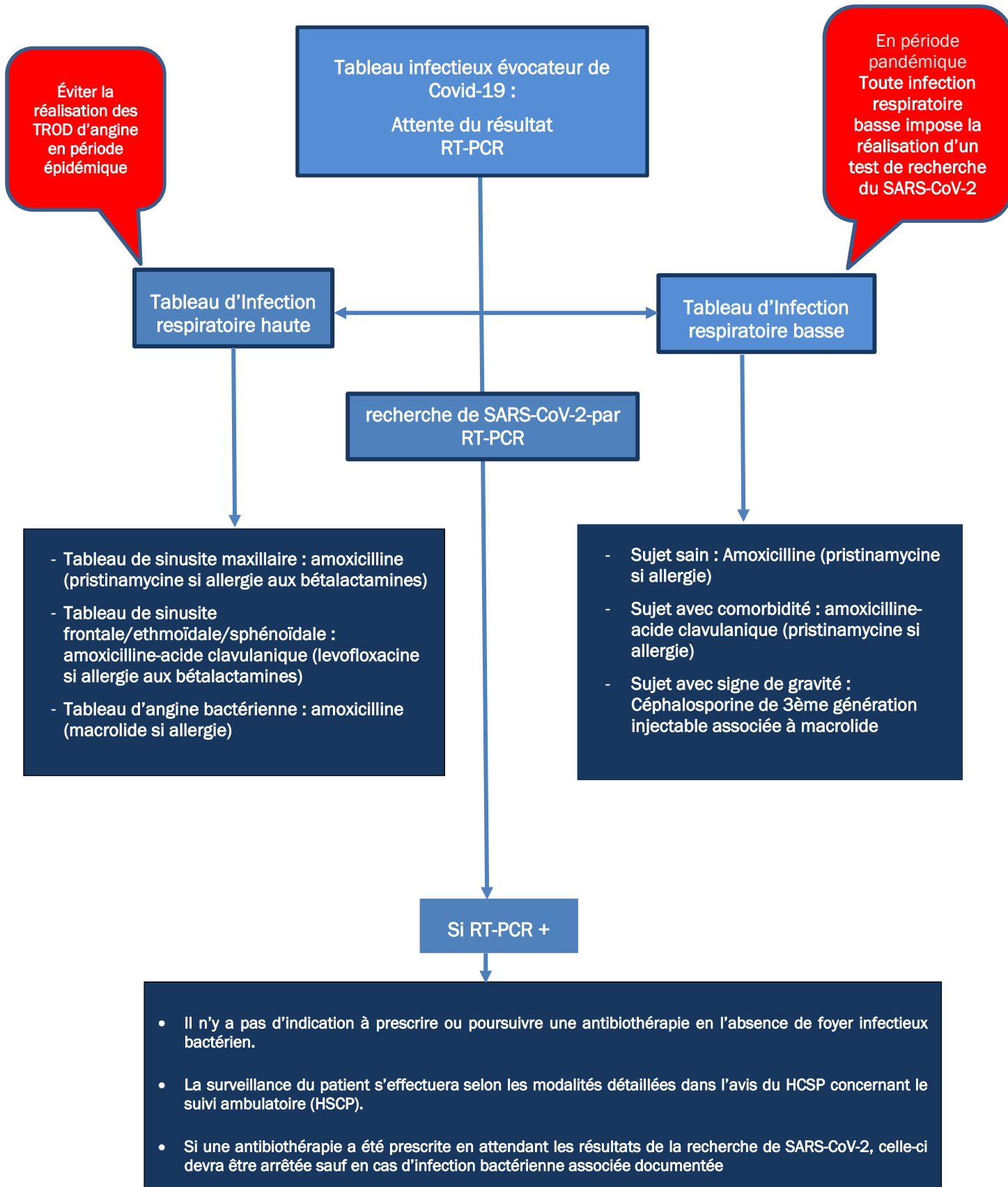
Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe 3 : prise en charge ambulatoire



Annexe 4 : prise en charge hospitalière

