7ème Journée
Pédiatrique du Garlaban

Questions de Pratique Quotidienne

SAMEDI 16 septembre 2023 - Centre de congrès Agora d'Aubagne

Infections invasives à *Streptococcus pyogenes*

Philippe Minodier

Hôpital Nord - Marseille

Hôpitaux Universitaires de Marseille | ap·hm

Haut Conseil de la Santé Publique

Rappels

- Bactériologie
  - Streptocoque du groupe A réfère à *Streptococcus pyogenes*

- Clinique
  - Portage pharyngé asymptomatique
  - Infections non invasives : angine, impetigo, dermo-hypodermites non nécrosantes, scarlatine
  - Complications post streptococciques : GNA, RAA, chorée
  - Infections invasives (IISGA)

IISGA : sites habituellement stériles

- Choc toxique (STSS)
  - Super Ag / activation lymphocytes T / cytokines
  - Modalités cliniques
  - Définition internationale
- Infections nécrosantes des tissus mous
  - Caractère pluri-microbien fréquent
- Infection puerpérale
- Pleuro-pneumopathies
  - Enfant ++
- Autres : infections OA, bactériémies, infections ORL profondes, méningites…

Hypotension systolique ≤ 90 mmHg chez l'adulte, et ≤ 5ème percentile chez l'enfant et deux ou plus des signes suivants :

- défaillance rénale : créatininémie ≥ 177 µmol/L (2 mg/dL) pour les adultes ou ≥ 2 fois la limite supérieure pour l'âge chez les enfants (en cas de maladie rénale préexistante, on considère une élévation de plus de deux fois la valeur habituelle)
- coagulopathie : plaquettes ≤ 100 G/L ou coagulation intravasculaire disséminée : CIVD (élévation des temps de coagulation, fibrinogène abaissé, présence de produits de dégradation de la fibrine)
- atteinte hépatique : transaminases ou bilirubine totale ≥ 2 fois la limite supérieure pour l'âge (ou plus de deux fois les valeurs habituelles si atteinte hépatique préexistante)
- détresse respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë : SDRA) : hypoxémie avec infiltrats pulmonaires diffus à début aigu en l'absence de défaillance cardiaque, ou fuite capillaire diffuse avec œdèmes, épanchements pleuraux ou péritonéaux, et hypoalbuminémie
- rash érythémateux généralisé évoluant vers la desquamation
- nécrose des tissus mous (dont fasciite nécrosante ou myosite) ou gangrène

Le cas est considéré certain si une souche de SGA est isolée dans un liquide normalement stérile (sang, liquide cérébro-spinal, liquide articulaire, épanchement pleural, épanchement péricardique), et probable si une souche de SGA est isolée d'un liquide habituellement non stérile en l'absence d'autre cause identifiée

Définitions de cas d'IISGA

HCSP 2023

- Cas confirmé
  - Détection de *S. pyogenes* par culture, TROD (test rapide d'orientation diagnostique) ou technique moléculaire (amplification génique) dans un tissu normalement stérile comme le sang, le liquide cérébro-spinal (LCS), un épanchement articulaire, pleural, ou péricardique, l'os, l'endomètre ou les tissus profonds lors d'une intervention chirurgicale

- Cas probable
  - tableau clinique grave (comme choc, fasciite nécrosante, pneumonie ou pleurésie, arthrite septique, méningite, péritonite, ostéomyélite, myosite, infection puerpérale)
  - ET
    - détection de *S. pyogenes* par culture, TROD ou technique moléculaire (détection des acides nucléiques) dans un tissu normalement non stérile comme la gorge, les crachats, le placenta, les voies génitales, les plaies, les abcès cutanés ou sous-cutanés
    - OU lien épidémiologique avec un cas confirmé
  - ET absence d'autre étiologie retrouvée

Epidémiologie (focus sur France)

- EPIBAC
  - Incidence : 2003 = 2,2 / 10^5 ; 2019 = 4,4 / 10^5 ; 2021 = 1,5 / 10^5
  - Alerte novembre 2022 (CNR été 2022 : *emm*1 ST 28)
- SpF – GFRUP (du 1/9/22 au 26/3/23)
  - 170 cas, 13 décès (+ 6 décès extra-hospitaliers)
  - Age médian = 3,6 ans
  - 2/3 infections respiratoires +/- STSS ; ½ affection virale respiratoire dans les 15 jours
- GPIP (étude ISAI ; 34 centres)
  - au 8 juin : 215 cas , âge médian 4,1 ans ; 1/3 affection virale respiratoire dans les 15 jours
  - Comorbidité 12%
  - Respiratoire 33% (82% épanchements), ORL 30% (mastoidites 48%, inf cervicales profondes 34%), IOA 14%, peau 11%
  - 1/3 USC/réa, 45% chirurgie, 8 décès
  - Recrudescence des infections non invasives chez les enfants à partir de mars 2022 (étude PARI)

Diagnostic

- Culture
  - Technique de référence
  - Sensibilité diminuée après quelques heures d'ATB
- TROD
  - Évalués dans angines
  - Autres infections non invasives ; Se 88-98%, Sp 73-99%
  - IISGA (sur tissu profond) : Se 88-97%, Sp 98-100%. Sensibilité ≈ PCR
- Amplification génique
  - Rapides, peu diffusés
  - Évaluée sur angines SGA : Se 97,5%, Sp 95,1%
  - Non évaluée dans IISGA

Sensibilité ATB

- Béta-lactamines : Constamment sensible
  - < 3% : diminution sensibilité à pénicilline (mutation PLP) mais bas niveau de R (pas d'échecs)

- Macrolides et apparentés : sensibilité variable
  - Résistance < 1% pour *emm1*, >30% pour *emm* 11, 58 ou 77
  - Globalement résistance aux macrolides < 15%

- Pas de résistance aux glycopeptides, oxalidones

ATBthérapie IISGA

- Amoxicilline et bêta-lactamines
  - Toujours recommandée en 1ère intention
  - Infections nécrosantes des tissus mous : ATB probabiliste pipéracilline-tazobactam car polymicrobien 2/3 cas
  - Effet inoculum : drainage des collections et épanchements ++

- Clindamycine
  - Les études expérimentales et les données cliniques suggèrent une efficacité supérieure du traitement des IISGA lorsque la clindamycine est associée à une bêta-lactamine
  - Bénéfice variable selon la forme clinique (STSS, infections nécrosantes des tissus mous...), la gravité et les traitements associés (IVIG, chirurgie…)
  - Possibilité de sensibilité diminuée de la souche

ATBthérapie IISGA

- Linezolide
  - Action sur synthèse protéique (SU50S du ribosome, comme clindamycine)
  - Pas de résistance (contrairement à clindamycine)
  - Pourrait être une alternative à la clindamycine (+ bêta-lactamine), dans infections nécrosantes des tissus mous et STSS

- Rifampicine
  - Rôle biofilm dans fasciites nécrosantes
  - Action sur biofilm
  - Peu de données dans IISGA

Immunoglobulines IV

- Principe : augmentation opsonisation et phagocytose, neutralisation toxines et protéine M, effet immunomodulateur

- Méta-analyses
  - STTS traités par clindamycine : létalité moindre si IVIG (RR 0,46[0,26-0,83])
  - Toutes IISGA ?
  - Nombreux biais des études, faibles niveaux de preuve

- Dans le STSS, une certaine efficacité est possible mais la dose, le moment de l'administration sont imprécis et la prise en charge associée joue probablement un rôle
- Plusieurs pays proposent IVIG dans les formes graves, STSS ou FN
- La dose proposée est alors de 1 g/kg le 1er jour, puis 0,5 g/kg les deux jours suivants

Autres mesures

- PEC adaptée et précoce
- Mesures de réanimation « surviving sepsis campaign »

- Chirurgie
  - Drainage des collections (réduire l'inoculum)
  - Infections nécrosantes ++ (large, guidée par l'imagerie)

- Oxygénothérapie hyperbare dans infections nécrosantes ?

- Prévention de la transmission

Risque de cas secondaires

- UK : taux d'attaque secondaire J30 = 4520 / 10^5 personnes –année
  - Intervalle médian 2 jours
  - Personnes à risque : mères/nouveau-nés (tx 24 310 /10^5 p-a) , conjoints (75% > 75 ans), fratrie, parents/jeunes enfants, IVDU

- USA : réseau ABC
  - Cas secondaires 0,2% des cas. Intervalle médian 6 jours (mais 78% dans 3 jours)
  - Personnes à risque : conjoints, parents/enfants, plus de 65 ans (tx 4122 /10^5 p-a)

- UK : risque d'IISGA après contact avec scarlatine
  - 35,3 / 10^5 personnes –année (RR 12,2 par rapport à pop° générale)
  - Personnes contacts à risque : nourrissons, plus de 75 ans

Antibioprophylaxie autour d'un cas : rationnel

- Surrisque d'IISGA chez contacts / certains contacts sont plus à risque
- Une seule étude prouve efficacité (SDF, 1 g azithromycine en prise unique)
- Recommandation ATBprophylaxie est fréquente, modalités variables

- Si ATBprophylaxie : précoce (acquisition de la souche plus à risque que portage, transmissibilité maximale dans les deux semaines suivant l'acquisition)

- Amoxicilline imparfaite pour éradication du portage
- Azithro, clarithro, clinda, amox-clav, C1G ou amox +rifa : taux éradication > 90%
- Impact écologique C3G > amox

ATBprophylaxie : recommandation HCSP

Antibioprophylaxie aux sujets contacts d'un cas d'IISGA (personnes ayant eu des contacts rapprochés prolongés ou répétés avec le cas index de 7 jours avant le début des signes jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie), le plus tôt possible après le diagnostic chez le cas index (au mieux dans les premières 24 heures), et jusqu'à 10 jours après le diagnostic, pour les personnes suivantes:

- les femmes enceintes de plus de 37 semaines d'aménorrhée,
- les nouveau-nés (jusqu'à 28 jours de vie),
- les femmes ayant accouché dans les 28 jours précédents,
- les personnes âgées de plus de 65 ans,
- les personnes ayant une varicelle dans les 7 jours qui précèdent le début des signes chez le cas index et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie du cas index,
- les personnes vivant dans des conditions particulières de précarité (personnes sans domicile fixe par exemple),
- l'ensemble des contacts vivant sous le même toit qu'un cas, lorsqu'un d'entre eux nécessite une antibioprophylaxie

ATBprophylaxie : recommandation HCSP

- Amoxicilline : 50 mg/kg/jour en deux prises/jour (max 1 g x 2/jour) pendant 6 jours

- Macrolides et apparentés (si la souche de SGA du cas index y est sensible)
  - azithromycine pendant 3 jours (20 mg/kg/jour, soit une dose pour le poids x 1/jour, jusqu'à 25 kg ; au-delà de 25 kg : dose pour un poids de 25 kg ou 500 mg/jour en une seule prise)
  - ou clarithromycine pendant 10 jours (15 mg/kg/jour en 2 prises, soit une dose pour le poids x 2 / jour, jusqu'à 500 mg x 2/jour).

- Céphalosporines orales de 1ère génération pendant 10 jours :
  - cefadroxil : 50 mg/kg/jour en deux prises (max 1 g x 2 / jour)
  - ou cefaclor : 20-40 mg/kg/jour en trois prises (max 250 mg x 3 / jour)

Conclusion

- Recrudescence des IISGA début 2023, probablement en lien avec recrudescence des INISGA (+/- rôle des virus VRS et grippe ?)

- Identification précoce des cas ++
  - Troubles hémodynamiques
  - Syndrome toxinique

- PEC urgente ++
  - Mesures symptomatiques
  - Drainage collections ++
  - Amoxicilline + clindamycine
  - IVIG?

- Risque entourage faible. Groupes à risque (sujets âgés, diades mère/NN)

→ Avis du HCSP à venir