



S A R I C
Pitié - Salpêtrière Paris

Manuel d'InfecTiologie de l'Institut de Cardiologie



INSTITUT DE CARDIOLOGIE
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière



TABLE DES MATIÈRES

PARTIE 1 : LES AGENTS PATHOGÈNES	4
Chapitre 1 : Staphylocoques	5
Chapitre 2 : Streptocoques	11
Chapitre 3 : Entérocoques	15
Chapitre 4 : Entérobactéries	17
Chapitre 5 : Bacilles à gram négatif non fermentants	22
Chapitre 6 : Bactéries anaérobies	28
Chapitre 7 : Clostridium difficile	33
Chapitre 8 : Mycologie	35
Chapitre 9 : Herpes virus	40
PARTIE 2 : TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX.....	42
Chapitre 10 : Introduction à la pharmacodynamie et pharmacocinétique en réanimation	43
Chapitre 11 : β-lactamines	46
Chapitre 12 : Traitement anti gram positif	55
Chapitre 13 : Lincosamide	63
Chapitre 14 : Nouveaux anti-gram négatifs	64
Chapitre 15 : Polymixine (colistine)	67
Chapitre 16 : Aminosides	69
Chapitre 17 : Quinolones	71
Chapitre 18 : Imidazolés	74
Chapitre 19 : Cotrimoxazole	76
Chapitre 20 : Antifongiques	78
Chapitre 21 : Antiviraux anti-herpesviridae	87
Chapitre 22 : Aérosol d'antibiotiques	90
Chapitre 23 : PECORINO (Posologie en cas d'EER, Concentration & Objectifs en Réanimation et Infectiologie, une Nouvelle apprOche)	93
Chapitre 23 - Annexe : Guide de dosage d'antibiotiques	103
PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE INFECTIEUSE	106
Chapitre 24 : Pneumonie associée aux soins de réanimation	107
Chapitre 25 : Infection liée au cathéter	111
Chapitre 26 : Infection de scarpa	115
Chapitre 27 : Médiastinite post chirurgie cardiaque	117
Chapitre 28 : Endocardite infectieuse	120
Chapitre 29 : Infection urinaire associée aux soins	132
Chapitre 30 : Infection précoce en post transplantation cardiaque	135
Chapitre 31 : Infection d'assistance longue durée	142
Chapitre 32 : Infection de prothèses vasculaires	146

Chapitre 33 : Infection à clostridium difficile.....	157
Chapitre 34 : Infection fongique invasive à candida spp.....	162
Chapitre 35 : Infection virale en réanimation.....	168
Chapitre 36 : Infection associée à l'ECMO	172
Chapitre 37 : Antibioprophylaxie	176

PARTIE 1 :

LES AGENTS PATHOGÈNES

Chapitre 1 : Staphylocoques

I. Introduction

Les staphylocoques sont des bactéries de la famille des *Cocci-Gram + en amas*. Ils appartiennent au microbiote cutanéomuqueux. Ils constituent l'un des premiers agents responsables d'infections nosocomiales. Leur habitat naturel est l'homme et l'animal avec environ 30-50% de porteurs sains dans la population. Le traitement de choix reste principalement l'antibiothérapie avec une éradication parfois difficile du fait de l'importance de souche résistante responsables de 20 à 50% des infections à staphylocoques documentées en milieu hospitalier.

Parmi les staphylocoques on distingue 2 familles, classées en fonction de leur capacité à coaguler le sang, les **staphylocoques dorés** (*s.aureus*, à *coagulase positive*) et les **staphylocoques blancs** (SCN : *staphylocoques à coagulase négative*). Ces derniers peuvent être retrouvés de façon transitoire dans d'autres microbiotes (digestif par exemple) et les principales espèces identifiées en pathologie humaine sont : *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.capitis*, *S.lugdunensi* et *S.saprophyticus*.

II. Staphylocoque aureus

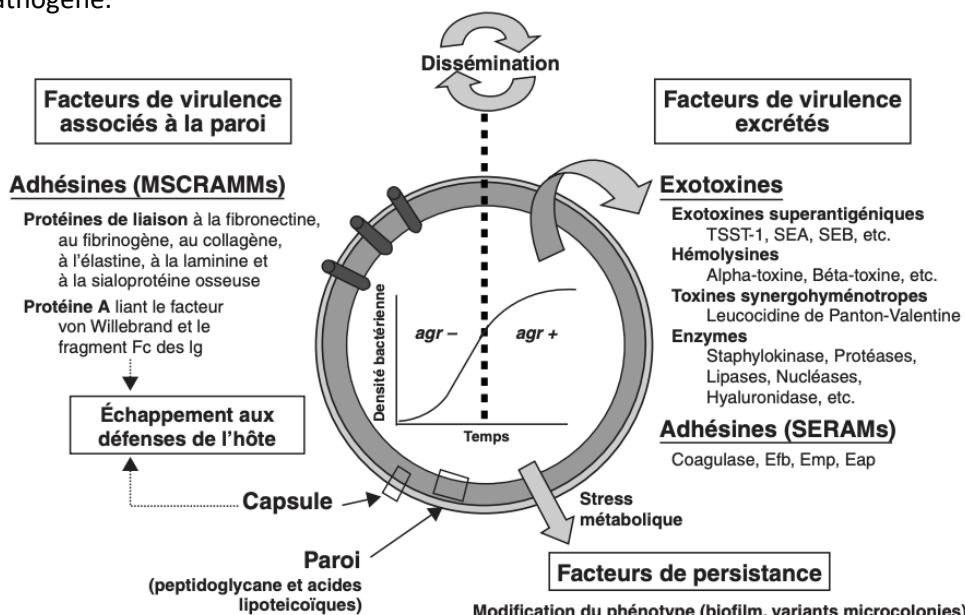
1. Pathogénicité

Il s'agit d'un pathogène opportuniste responsable d'affections qui évoluent spontanément vers la guérison ou des pathologies mortelles. Les infections symptomatiques surviennent en présence de certains facteurs de risque ou situations favorisantes tels que : *effraction de la barrière cutanée*, *intervention chirurgicale*, *immunodépression*, *hyperglycémie chronique ou diabète*.

Il est principalement responsable d'infections cutanées superficielles (folliculite, impétigo, furoncles) qui sont souvent de type suppuratif. On le retrouve également au cours de certaines intoxications alimentaires responsable de la production d'entérotoxines. En contexte nosocomial, il est le plus fréquemment rencontré au cours de bactériémies, d'endocardites et d'infections suppuratives profondes favorisées par la présence de matériel étranger.

Il existe par ailleurs certaines souches productrices de toxines responsables d'infections sévères : *pneumonie nécrosante* (*Leucocidine de Panton-Valentin*), *syndrome d'exfoliation généralisée* (*exfoliatines A et B*), *choc toxique staphylococcique* (*TSST-1*).

Par opposition aux SCN, *S.aureus* possède de nombreux facteurs de virulence qui le rendent d'une façon générale beaucoup plus pathogène.



2. Sensibilité et résistances aux antibiotiques

a) β -lactamines

*La résistance aux bétalactamines repose sur 2 grands mécanismes : un mécanisme de résistance extrinsèque (production d'enzyme) et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline où acquisition de nouvelles PLP.

- Production de β -lactamase :

- Présent chez **90%** des souches isolées de *S.aureus*,
- Secondaire à l'expression du gène *blaZ*.
- Il s'agit d'une **pénicillinase** capable d'hydrolyser les pénicillines de classe G, A (amox), les carboxypénicillines (ticarcilline) et les uréidopénicillines (pipéracilline).
- L'activité des β -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur (*clavulanate, tazobactam ou sulbactam*)

- Résistance par une protéine de liaison additionnelle (PLP2a) (SARM) :

- Présence d'un gène chromosomal (mecA) qui code pour la PLP2a.
- Celle-ci a moins d'affinité pour les β -lactamines et induit une résistance croisée à tous les antibiotiques de cette classe.
- En fonction du degré d'expression du gène mecA, il existe des phénotypes de résistances hétérogènes ou homogènes.
- Pour la mettre en évidence, on test l'activité de l'**oxacilline (peni-M)**.

⇒ FDR de portage de SARM : **Diabète de type 2, Insuffisance rénale chronique, Cardiopathie, Insuffisance respiratoire chronique, institutionnalisation, matériel implantable, hospitalisation chronique**

*Certaines souches possèdent une *résistance intermédiaire à la méticilline*, elles sont dites « borderline » et possèdent des **CMI à l'oxacilline comprise entre 4 μ g/ml et 16 μ g/ml**. 2 types de mécanismes peuvent être impliqués :

- Modification de protéine de liaison autre que la PLP2a : Il définit les souches dites « modified staphylocoque aureus (MODSA) » présentant une résistance homogène de bas niveau à l'oxacilline. Elle est liée à une mutation au sein des PLP conduisant à une diminution de l'affinité ou à une hyperproduction de celle-ci.
- Mécanisme enzymatique : hyperproduction d'une pénicillinase inductible par la méticilline hydrolysant les β -lactamines de classe M (oxacilline). La sensibilité est restaurée en présence d'un inhibiteur.

b) Aminosides

A l'état sauvage, *S.aureus* est normalement sensible aux aminosides. La résistance est fréquemment détectée chez les souches méti-R. Lorsqu'une souche est résistante à la *gentamicine* elle est également résistante aux autres aminosides. Parmi les mécanismes impliqués, on retrouve :

- **Mécanismes enzymatiques** : Les enzymes inactivant les aminosides sont codées par des gènes plasmidiques avec un fort potentiel de dissémination. On retrouve 3 phénotypes selon l'enzyme exprimée avec une résistance croissante : **K (kana et amk R) < KT(Kana-amk-tobra-R) < KTG (kana-amk-tobra-nétil-genta-R)**

PHENOTYPE	KANA/AMIKACINE	TOBRAMYCINE	GENTAMICINE
Sauvage	S	S	S
K	R	S	S
KT	R	R	S
KTG	R	R	R

- **Mutation chromosomique** : concerne principalement la résistance à la streptomycine qui n'est pas concernée par les mécanismes de enzymatiques.

c) Macrolides

Il s'agit d'une famille d'antibiotique avec une activité essentiellement bactériostatique sur les staphylocoques. L'ensemble des molécules est efficace et sont utilisables comme alternative aux B-lactamines en cas d'allergie. Il existe néanmoins 3 mécanismes de résistance décrit :

- Modification de la cible (sous unité 23s de l'ARN ribosomique) : concerne essentiellement les macrolides vrais (**érythromycine, josamycine**) mais également les Lincosamines (**clindamycine**)
- Résistance par Efflux : il s'agit d'une résistance inducible (gène *msrA* et *msrB*) codant pour un transporteur protéique diminuant l'accumulation d'antibiotique dans la cellule. Ces gènes sont tous présents chez différentes espèces de *S.aureus* ET SCN
- Résistance par enzymes inactivatrices type hydrolase ou acétase, impactant principalement les synergistines

d) Glycopeptides

La vancomycine et la teicoplanine sont très efficaces dans les infections à staphylocoque. Il a été décrit des souches de *S.aureus* présentant une diminution de la sensibilité à la vancomycine (GISA) en lien probable avec une modification de la paroi bactérienne (production accrue de peptidoglycane). Les souches possédant une résistance complète sont étiquetées VRSA et n'ont pas encore été isolés en Europe.

- **GISA** : Le mécanisme exact de cette résistance reste encore inconnu. Une CMI devra systématiquement être demandée devant les phénotypes de type *mecA* (SARM). On parle de GISA en cas de CMI comprise entre **4-8 mg/L**
- **VRSA** : Acquisition de l'opéron VanA décrit chez les entérocoques. **CMI > 16mg/L**

e) Autres antibiotiques (Fq, Oxazolidinones, Rifampicine, daptomycine)

- La résistance aux Fluoroquinolones peut être liée à un mécanisme d'efflux et/ou à une mutation d'une cible (ADN gyrase et AND Topolsomérase IV ++). En cas de résistance à une FQ, la souche est résistante à l'ensemble de la classe.
- La résistance à la rifampicine est liée à une mutation de la cible (ARN polymérase)
- Les résistances au Linézolide sont rares et sont médiées par plusieurs mécanismes (mutations, méthylation, transporteur).

Break point des principaux antibiotiques <i>Staphylocoque Aureus</i>	
Antibiotiques	R > CMI (mg/L)
Oxacilline	2
Cefoxitine	4
Ceftaroline	2 (1 si pneumonie)
Daptomycine	1
Linezolide	4
Vancomycine	2
Clindamycine	0,25
Rifampicine	0,06
Ciprofloxacine	1
Levofloxacine	1
Sulfaméthoxazole-Triméthoprime	4
Gentamicine	2
Amikacine	16
Tobramycine	2

III. Staphylocoques à coagulase négative

1. Pathogénicité

Les SCN représentent les principaux germes commensaux de la peau avec les corynébactéries et les propionibactéries. La densité de colonisation est plus importante au niveau des zones humides comme la partie antérieure des narines, le périnée, les creux axillaires et les plis inguinaux. Ils peuvent aussi être isolés des muqueuses. ***S. epidermidis* est l'espèce la plus fréquemment isolée** (90% dans la population générale). Ainsi, *S. epidermidis* peut contaminer les prélèvements superficiels ou les prélèvements obtenus par ponction transcutanée comme les hémocultures. Ils sont par opposition au *S.aureus* des bactéries opportunistes essentiellement responsables d'infections nosocomiales et nécessitent le plus souvent une effraction de la barrière cutanée pour provoquer une infection.

Le pouvoir pathogène des SCN réside principalement dans leur aptitude à synthétiser un *biofilm*. En effet, cette classe a la capacité de secréter une matrice extracellulaire permettant la multiplication bactérienne en exerçant un rôle de barrière vis-à-vis des défenses de l'hôte : inhibition de l'action des peptides antibactériens, de la phagocytose, et de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ce biofilm réduit également la diffusion de certains antibiotiques (β -lactamines, FQ, Vancomycine) et explique en partie certains échecs de traitement observés notamment concernant les infections sur matériel.

A l'instar du *S.aureus*, les SCN sécrètent très peu de facteurs de virulence. Parmi les principaux facteurs de risque d'infections à SCN on retrouve : ***dispositifs invasifs, intervention chirurgicale, immunodépression, flore cutanée altérée par la pression de sélection antibiotique.***

Enfin, les infections communautaires à SCN sont peu fréquentes et se résument majoritairement aux endocardites infectieuses sur valve native et aux EI sur matériels. Parmi les espèces en cause, *S.epidermidis* et *S.lugdunensis* sont les plus fréquentes avec pour cette dernière une virulence proche de celle du *S.aureus*. Chez la femme, le *S.saprophyticus* a été mise en évidence dans les infections urinaires basses types cystites.

Épidémiologie des infections à staphylocoques à coagulase négative (SCN) : données multicentriques.

Type d'infection	Étude	Episodes, n	Infections à SCN, %
Bactériémie nosocomiale	États-Unis, 49 hôpitaux, 1995-2002	24179	31%
Bactériémie nosocomiale	Italie, 20 hôpitaux, 2007-2008	7821	15% (<i>S.epidermidis</i> , 70%)
Bactériémie sur cathéter (réanimation)	France, 196 réanimations, 2012	155	29%
Infection de port-a-cath (oncologie)	France, 3 services, 2009-2010	83	29%
Endocardite sur prothèse valvulaire	25 pays, 58 hôpitaux, 2000-2005	563	17%
Endocardite sur PM ou DAI	28 pays, 61 hôpitaux, 2000-2006	177	32%
Endocardite admise en réanimation (tous types)	France, 33 réanimations, 2007-2008	225	7%
Médiastinite post-sternotomie	France, 1 centre, 1993-2003	316	13%

2. Sensibilité et résistances aux antibiotiques

Les mécanismes et gènes impliqués dans le développement de résistances sont identiques entre le *S. aureus* et les SCN. En revanche leur expression est plus fréquente dans cette dernière classe.

Considérations spécifiques :

- Le *S.epidermidis* et le *S.haemolyticus* sont très fréquemment résistant à la méticilline avec plus de 90% des isolats possédant ce phénotype.
- Il n'existe aucune méthode fiable de détection de la production d'une pénicillinase pour les SCN. Par conséquent la sensibilité à la pénicilline G n'est jamais rendue.
- Le breakpoint des SCN à la vancomycine est plus élevé avec une Résistance définie par une CMI > 4 mg/L expliqué principalement par un épaisseissement de la paroi cellulaire chez certaines espèces (*S.epidermidis*, *S.haemolyticus* ++)

IV. Annexes

1. Tableau des principales Espèces de Staphylocoques recensées (Becker et al. 2014)

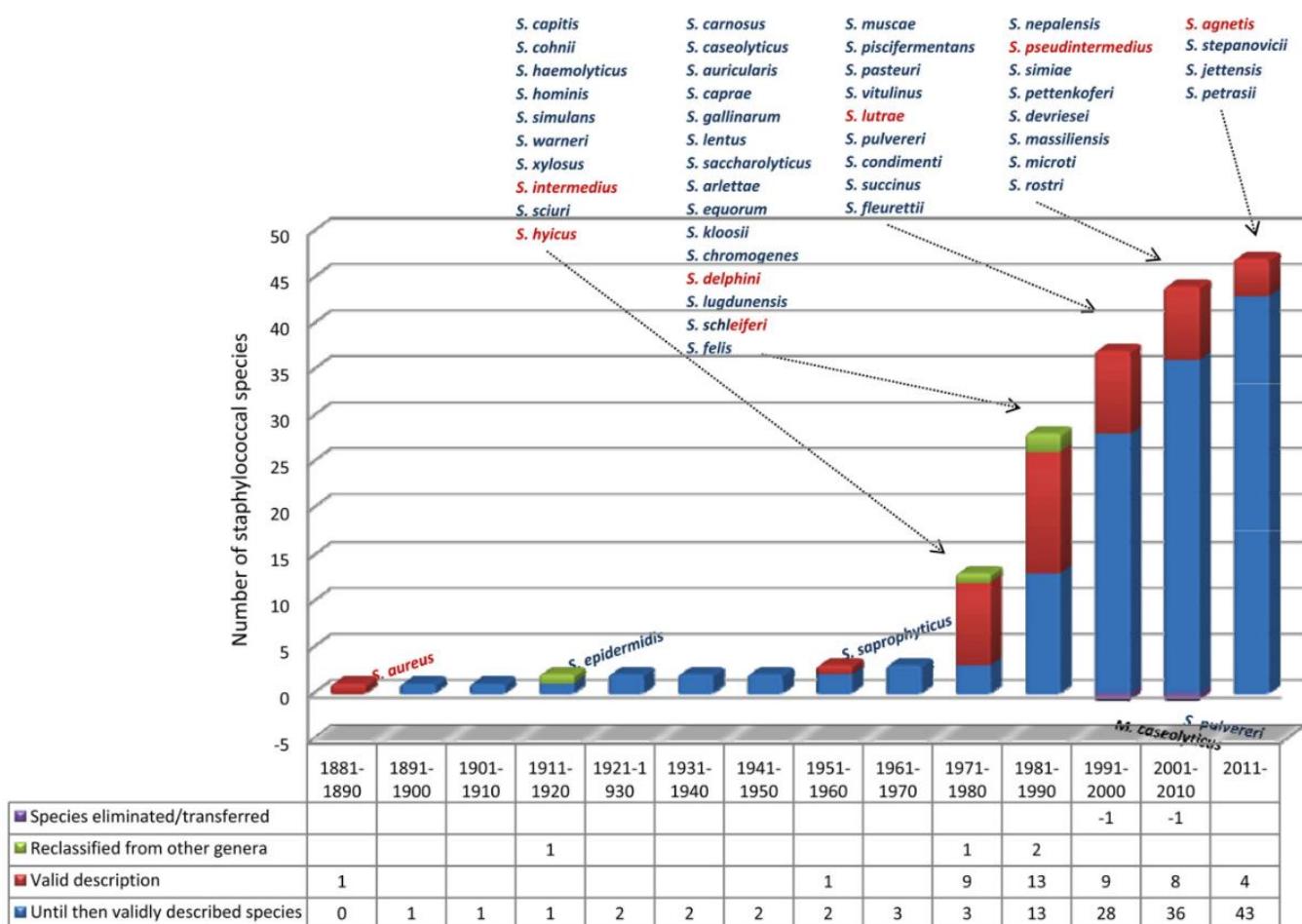


FIG 1 Time line of the discovery of the species belonging to the genus *Staphylococcus*. Coagulase-negative species are shown in blue; coagulase-positive and coagulase-variable species are shown in red (note that only *S. schleiferi* subsp. *coagulans* is coagulase positive). Note that at the times of establishment of the first three species designations, *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *S. saprophyticus*, these terms comprised a broader content than that accepted today. In particular, *S. epidermidis* and *S. saprophyticus* were used to describe nonpathogenic, saprophytic staphylococci (and other Gram-positive cocci occurring in clusters).

2. Pourcentages de SCN résistants aux principaux antibiotiques

Auteurs	Hellmark et al., 2009	Mendes et al., 2010		Kresken et al., 2011		Mendes et al., 2012	Gordon et al., 2012	Barros et al., 2012	Flamm et al., 2013	Zhanel et al., 2013		
Souches	<i>S. epidermidis</i>	SCN-SM	SCN-RM	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hemolyticus</i>	SCN-MS	SCN-MR	SE-SM	SE-RM
Paramètres												
Pays	Sweden	Europe	Europe	Allemagne	Allemagne	Etats-Unis	Etats-Unis	Brésil	Etats-Units	Etats-Units	Canada	Canada
Sources	IP	Diverse	Diverse	Diverse	Diverse	Sang	Diverse	sang	Diverse	Diverse	Diverse	Diverse
% de résistance												
Penicilline	NF	NF	NF	91.1/88/94	95.9/93.9/93.1	NF	98.0	95.3	ND	NF	NF	NF
Oxacilline	84	0.0	100.0	82.7/83.1/85.5	90.4/90.9/89.2	73.2	79.0	87.5	0.0	100.0	0.0	100.0
Gentamicine	79	5.5	58.8	65.5/56.3/60.8	80.8/84.8/87.3	40.8	46.0	73.4	3.6	24.6	34.7	78.8
Erythromycine	67	35.7	72.3	NF	NF	69.0	86.0	64.1	39.9	68.3	ND	ND
Clindamycine	67	5.5	37.3	NF	ND	40,9	74	46.9	13.0	34.6	37.6	86.6
Ciprofloxacine	79		NF	NF	NF	ND	70,4	71,9	23	61.1	47.2	96.5
Levofloxacine	ND	8.6	67.9	NF	NF	NF	77.0	NF	21.9	59.6	47.0	95.6
SXT	82	9.1	48.6	NF	NF	47.9	73.0	53.1	20.1	44.7	33.9	80.0
Acide fusidique	39	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Linezolide	0	0.2	0.4	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	18.3	2.0	NF	0.4	1.7	0.0	0.0
Vancomycine	0	0.0	0.0	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	0.0	NF	NF	0.0	0.0	0.0	0.0
Teicoplanine	NF	3.3	12,5	NF	NF	NF	NF	NF	0.0	0.0	NF	NF

NF, non fait ; Q/D, quinupristine-dalfopristine; SXT, trimethoprime-sulfamethoxazole; SE, *S. epidermidis*; SM, sensibilité à la méticilline; RM, méticilline; IP, infection sur prothèses. Tableau adapté de (Becker et al., 2014).

Références :

- Barbier F. Staphylocoques à coagulase négative : quand, comment et pourquoi sont-ils responsables d'infections ? Journal des Anti-infectieux (2015),
- https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf
- Réanimation médicale: volume IV, thème III chapitre 105 (Infections a Staphylocoque), T. Ferry, J-F Timsit
- Daurel, C., & Leclercq, R. (2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Revue Francophone Des Laboratoires, 2008(407), 81-90.
- Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Réanimation Vol.1
- Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-Negative staphylococci. Clinical Microbiology Reviews, 27(4), 870-926.

Chapitre 2 : Streptocoques

I. Classification

Le streptocoque est une bactérie coccis gram positif, disposée en chaînettes avec un métabolisme anaérobiose-aérobiose, sans oxydase ni de catalase.

On différencie 3 sous-groupes :

Les différentes espèces de streptocoques peuvent être classées :

- En fonction de l'hémolyse sur gélose :
 - Beta hémolytique : hémolyse totale
 - Alpha hémolytique (*streptocoques viridans*) : lyse partielle
 - Gamma-hémolytique et non hémolytique : absence de lyse
- En fonction de la présence ou non d'un antigène lié à un polysaccharide de paroi : Classification de Lancefield :
 - A : *S. pyogenes* (beta hémolytique)
 - B : *S. agalactiae* (beta hémolytique)
 - C et G : *Streptococcus dysgalactiae* (beta-hémolytique)
 - D : *Streptococcus gallolyticus et equinus* (alpha ou gamma-hémolytique)
 - Viridans : *S. mutans, sanguis, salivarius, miris, anginosus, constellatus, intermedius, suis* (alpha ou gamma-hémolytique).
 - *Strepto pneumoniae* : alpha hémolytique, pas d'expression d'antigène de Lancefield.

Groupe de Lancefield	Beta hémolytique	Alpha hémolytique	Gamma hémolytique
A	<i>S. pyogenes</i>		
B	<i>S. agalactiae</i>		
C et G	<i>S. dysgalactiae</i>		
D		<i>S. bovis: S. gallolyticus, S. equinus</i>	
Viridans (oraux)		<i>S. mutans, S. sanguis, S. salivarius, S. miris, S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius, S. suis</i>	
0		<i>S. pneumoniae</i>	

II. Sensibilité et résistances aux antibiotiques

Les streptocoques sont sensibles aux :

- Béta-lactamines
- Macrolides
- Glycopeptides
- Lévofoxacine

1. Résistance naturelle

Ils présentent une résistance naturelle aux :

- Aminoside (de bas niveau)
- Norfloxacine et ciprofloxacine
- Aztréonam

Ils présentent une résistance de bas niveau à la gentamycine par défaut de transport :

→ Effet synergique possible avec les bêta-lactamines (rendu Sensible sur l'antibiogramme)

Si la gentamycine est rendue résistant : résistance de haut niveau par mutation de la cible ou inactivation, pas de synergie en bithérapie.

2. Résistance acquise

Il existe plusieurs mécanismes de résistance acquise

- Mutation de la PLP pour les bêta-lactamines
- Modification de la cible ou inactivation de l'antibiotique pour les aminosides (haut niveau)
- Méthylation de la cible ou mécanisme d'efflux pour les macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS : 7 % des souches de SGA, 20 % des souches SGB).

	S. pneumoniae	Strepto sp.
Pénicilline	S	S
Céphalosporine	S	S
Pénème	S	S
Macrolide	S	S
Glycopeptides	S	S
Linézolide	S	S
Levofloxacine	S	S
Ciprofloxacine	R	R
Aztreonam	R	R
Gentamycine	S/R	S/R
Erythromycine	S/R	S/R
Colistine	R	R
Daptomycine	S	S

CMI levofloxacine < 0,001mg/L, CMI vancomycine < 2mg/L

III. Agents pathogènes : streptocoques

1. Strepto A (pyogenes)

*Bactéries capsulées, en chaînettes qui appartient à la flore commensale de la sphère ORL, cutané, rectale. La transmission est réalisée par gouttelettes respiratoires et contacts directs.

*Pathogénicité :

- Infections ORL aigües : angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, sinusite, otite
- Infections cutanées : impétigo, érysipèle, dermohypodermite, fasciite nécrosante
- Endométrite, bactériémie
- Infections toxinogènes : scarlatine (angine et éruption cutanée évoluant vers une desquamation), choc toxinique streptococcique (coagulopathie, hépatite, SDRA, exanthème généralisé, atteinte nécrosante des parties molles, insuffisance rénale, hypotension artérielle)

*Traitement par amoxicilline

*Syndrome post-streptococciques :

- Rhumatisme articulaire aigu
- Glomérulonéphrite aiguë : 10 à 20 jours après l'infection
- Syndrome neurologique



Cas groupés d'infection post-opératoire :

La survenue de 2 cas dans un délai de 6 mois doit conduire à rechercher un lien entre ces cas.

2. Strepto B (agalactiae)

*Bactérie commensale des voies digestives et génitales, elle provoque des infections invasives surtout chez les plus de 65ans avec un taux de mortalité 20 % ; ainsi que des infections de la peau et des tissus mous, bactériémie, infections urinaires hautes, pneumonies, arthrites, endocardites.

*Traitement : bêta-lactamines ± aminoside (effet synergique, infection sévère)

3. Strepto oraux (viridans)

*Bactéries opportunistes, commensales de l'oropharynx et des voies aériennes supérieures, elles sont à l'origine d'endocardites, de SDRA chez les neutropénique, infections ORL, méningites.

4. Strepto D

*Bactéries opportunistes, commensales de l'intestin. *S. bovis* comprend *S. gallolyticus*, *S. infantarius*, *S. bovis/S. Equinus*. Elles sont à l'origine d'endocardite (*S. gallolyticus* et *S. infantarius*), infections ostéoarticulaires, infections urinaires, périctonites (patient cirrhotique).

*Traitement : Amoxicilline

5. Strepto deficiens

*Bactéries opportunistes avec une mortalité élevée (20%), il s'agit de bactéries non capsulées, alpha ou non hémolytiques, à croissance lente, commensales de la flore oropharyngé, intestinale et de la sphère urogénitale. Métabolisme quiescent dans les végétations avec diminution de la réponse à la pénicilline. Ce groupe comprend 2 espèces : *Granulicatella adiacens* et *Abiotrophia defectiva*.

*Rechute d'environ 20 %.

6. Strepto dysgalactiae

*Bactéries non capsulées, commensales cutanée et du pharynx, elles provoquent des infections similaires au streptocoque A (angines, dermohypodermite nécrosante, bactériémies, endocardites).

*Complication possible par une glomérulonéphrite aiguë ou un rhumatisme articulaire aigu.

*Traitement : Amoxicilline

IV. Pneumocoque

Bactérie en diplocoque, parfois en courtes chaînettes, capsulée. Le réservoir humain est le rhinopharynx mais le portage est présent chez moins de 10 % des adultes (pic de portage vers 2ans). La transmission interhumaine se fait par gouttelettes de Pflügge. Le risque d'infection invasive est majoré pour les plus de 80ans.

*Les facteurs prédisposants d'infection pulmonaire à pneumocoque sont : 65ans, VIH, déficits immunitaires, hypo ou asplénie, BCPO, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, diabète, asthme, OH, tabac.

*Facteurs de risque de méningite à pneumocoque sont : asplénie, VIH, implants cochléaires, hypogammaglobulinémie, myélome multiple.

1. Résistances :

*On note plusieurs résistances pour le pneumocoque :

- Bêta-lactamines (PSDP : pneumocoque à Sensibilité Diminuées aux Pénicillines) : par modification des PLP (1a ou 2b) entraînant des résistances aux pénicillines et/ou céphalosporines
- Macrolides : mutation du gène erm ou mécanisme d'efflux
- Fluoroquinolones : mutations ou efflux actif

*Facteurs favorisants une souche PSDP : bêta-lactamines < 3 mois, hospitalisation récente, antécédents de pneumopathie.

Sensibilité diminuée à l'amoxicilline si CMI > 0,064mg/L
Sensibilité diminuée au C3G si CMI > 0,5mg/L

2. Traitement

Méningite : céfotaxime 300mg/kg/jr ou ceftriaxone 100mg/kg/jr avec corticothérapie

Pneumonie non grave : amoxicilline

Pneumonie grave : C3G en première intention pendant 7j

Isolement respiratoire si pneumonie à Pneumocoque.

Références :

- Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI, éditeurs. *Microbiol Spectr*. 12 avr 2019;7(2):7.2.17.
- Kaiki Y, Kitagawa H, Tadera K, Taogoshi H, Ikeda M, Kano M, et al. Laboratory identification and clinical characteristics of *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex bacteremia: a retrospective, multicenter study in Hiroshima, Japan. *BMC Infect Dis*. déc 2021;21(1):1192.
- Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. avr 2014;27(2):264-301.
- Baracco GJ. Infections Caused by Group C and G Streptococcus (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and Others): Epidemiological and Clinical Aspects. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI, éditeurs. *Microbiol Spectr*. 12 avr 2019;7(2):7.2.32.
- Abrançhes J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, et al. Biology of Oral Streptococci. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood JI, éditeurs. *Microbiol Spectr*. 7 sept 2018;6(5):6.5.11.
- Senn L, Entenza JM, Greub G, Jaton K, Wenger A, Bille J, et al. Bloodstream and endovascular infections due to *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species. *BMC Infect Dis*. déc 2006;6(1):9.
- - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
- Janoir C, Varon E. Infections à pneumocoques. *EMC - Maladies infectieuses* 2014;11(3):1-17 [Article 8-012-A-10].

Chapitre 3 : Entérocoques

I. Classification et épidémiologie

Bactéries à gram positif en diplocoques ou en chaînettes, immobiles et dépourvues de capsule, ils se rapprochent des streptocoques par leur aspect morphologique et leur métabolisme anaérobie facultatif, longtemps classés dans le groupe des streptocoques du groupe D (*du fait de la présence dans leur paroi d'un antigène D*).

La famille des entérocoques compte une trentaine d'espèce dont 2 sont fréquemment rencontrés en pratique : *Enterococcus faecalis* (90%) et *Enterococcus faecium* (10%).

Ils sont présents dans l'intestin de l'homme et de certains animaux. Ils sont commensaux des muqueuses génito-urinaires et digestives et se comportent comme des pathogènes opportunistes à l'origine d'infections urinaires, abdominales d'origine intestinale, bactériémies ou endocardite. Les cathétérés constituent également une porte d'entrée potentielle.

Leur **résistance aux céphalosporines** favorise leur sélection dans le tube digestif des malades exposés aux antibiotiques. Leur environnement et leur profil de résistance expliquent qu'ils soient responsables de plus de **10% des infections nosocomiales**.

Les facteurs de risque de développer une infection à entérocoques :

- Traitement antibiotique préalable par céphalosporine ou quinolone ou colonisation préalable
- Insuffisance rénale, hémodialyse
- Néoplasie
- Séjour en soins intensifs
- Intervention chirurgicale

II. Résistances naturelles

Ils présentent une résistance de bas niveaux aux bêta-lactamines en raison d'une affinité réduite pour ces dernières de la protéine de liaison à la pénicilline (PLP5) exprimée naturellement. Cette affinité réduite aux bêta-lactamines explique :

- Tolérance aux bêta-lactamines car la concentration minimale bactéricide (CMB) est nettement supérieure à la CMI ($CMB/CMI > 32$) en dépit d'un germe rendu sensible sur l'antibiogramme.
- La CMI des pénicillines et carbapénèmes est beaucoup plus élevée que celle pour les streptocoques (10 à 100 fois).
- Résistance de haut niveau aux céphalosporines.

Ainsi, en cas d'infection sévère nécessitant un effet bactéricide, il est recommandé d'associer un aminoside à une pénicilline afin de bénéficier d'un **effet synergique**. Les doses efficaces des aminosides sont différentes de celles utilisées contre d'autres germes en raison d'une moins grande perméabilité de leur paroi entraînant une résistance de bas niveau.

L'intérêt de recourir à une association avec un antibiotique inhibant la synthèse des peptidoglycans (bêta-lactamines ou glycopeptide) est de restaurer une efficacité en augmentant la pénétration des aminosides (Gentamycine ou Streptomycine).

Enterococcus faecium est naturellement plus résistant aux bêta-lactamines par affinité encore plus faible de la PLP5 et aux aminosides par production naturelle d'une enzyme inactivatrice. Dans une minorité de cas, il présente une sensibilité à l'Amoxicilline.

 Certaines souches rares ont une résistance naturelle de bas niveaux à la vancomycine : *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E.flavescens* (<3% des souches isolées) mais avec un risque épidémique faible.

III. Résistances acquises

Il existe plusieurs mécaniques de résistance :

- Augmentation quantitative de la PLP5 voire mutation pour l'*E. faecium*
- Rare acquisition d'une pénicillinase ou d'une enzyme inactivatrice des aminosides pour l'*E. faecalis*. (Perte de la synergie B-lactamine + aminoside)
- Résistance aux glycopeptides : ERV huit types de résistances acquise à la Vancomycine (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM et VanN).

Enterococcus faecalis résistant aux glycopeptides = **Bactérie Multi Résistante (BMR)**.

Enterococcus faecium résistant aux glycopeptiques = **Bactérie Hautement Résistantes émergeantes (BHRe)**.

→ Traitement possible par Daptomycine, Linézolide/Tédizolide ou Tigécycline

La résistance au Linézolide est peu fréquente.

IV. En pratique

Amoxicilline est l'antibiotique de référence sur l'*E. faecalis* et l'*E. faecium* lorsqu'il est sensible. Il n'y pas d'intérêt des inhibiteurs de pénicillinase.

En cas d'utilisation de carbapénèmes (co-infection), il faut préférer l'utilisation de l'**Imipenème** plutôt que du Méropénème en raison d'une meilleure activité vis-à-vis des cocci gram positif.

Les endocardites à Enterococcus sont traitées par une association Amoxicilline-Céphalosporine avec une efficacité prouvée reposant sur une saturation partielle des PLP4 et 5 par l'Amoxicilline et de la PLP2 et 3 par la Céphalosporine.

Si allergie ou résistance à l'amoxicilline : glycopeptides

Forme sévère : association B-lactamine/Glycopeptides + Gentamicine

	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium
Oxacillines, céphalosporines	R	R
Aminosides	Résistance de bas niveau : synergie possible	Résistance de bas niveau pour la Gentamycine – haut niveau pour les autres
Clindamycine	R	R
Cotrimoxazole	R	R
Fluoroquinolones	R*	R
Céphalosporines	R	R
Ceftobiprole	S	R
Pénicilline G, A ; amoxicilline	S	R
Glycopeptides	S	S
Linézolide/Tédizolide	S	S
Daptomycine	S	S
Tigécycline	S	S

*Sauf lévofloxacine et moxifloxacine utilisable pour les infections urinaires

Références :

- Stucki, K., et al. Infections à entérocoques: du plus simple au plus complexe..., *Rev Med Suisse*, Vol. 10, no. 446, 2014, pp. 1918–1923.
- Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology (Reading)*. 2009 Jun;155(Pt 6):1749–1757. doi: 10.1099/mic.0.026385-0. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19383684.
- CA-SFM 2023

Chapitre 4 : Entérobactéries

I. Définition

Ce sont des bacilles à gram négatif, aérobies, dits fermentants (acidification du milieu en présence de glucose). Ils sont classés en 7 groupes selon leurs résistances naturelles aux béta-lactamines. On les trouve dans le tube digestif de l'homme ou des animaux, dans l'eau ou les aliments souillés.

II. Résistances aux antibiotiques

1. Mécanismes de résistance

- **Enzymatique** : une enzyme hydrolyse ou modifie l'antibiotique, le rendant inactif. Pour les béta-lactamines, on les appelle béta-lactamases.
- **Efflux** : l'antibiotique est excréte de la bactérie par des canaux spécifiques.
- **Imperméabilité** : l'antibiotique ne peut pas pénétrer dans la bactérie.
- **Modification de la cible**

2. Classification d'Amber des béta-lactamases : résistance enzymatique aux béta-lactamines

- **Classe A** : séries protéases ou pénicillinases → elles sont récupérées au moins partiellement par l'ajout d'un inhibiteur de béta-lactamase (acide clavulanique). On peut en rencontrer différents types : Pase des gram positifs, Pase des gram négatifs, Pase de haut niveau (TEM, SHV), céfuroximase, TRI (dérivé de TEM), BLSE (CTX-M, mutant de TEM ou de SHV), carbapénémases de classe A (IMI, GES, KPC).
- **Classe B** : métallo-protéases (VIM, NDM, IMP) → inhibées in vitro par l'EDTA.
- **Classe C** : céphalosporinases (Case) codées par le gène AmpC → inhibée in vitro par la cloxacilline. Non récupérées par les inhibiteurs.
- **Classe D** : oxacillinases (Oxa48).

III. Résistances naturelles des entérobactéries aux béta-lactamines

ATB ↓	Groupe →	0	1	2	3	4	5	6
Résistance	Aucune	Case constitutive de bas niveau non inducible	Pase BN chromosomique	Case BN inducible	Association d'une Case BN inducible et d'une Pase BN constitutive	Céfuroximase inducible (ressemble à une Case récupérée par les inhibiteurs)	BLSE chromosomique de bas niveau	
Principaux germes	<i>Salmonella</i> , <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>C. koseri</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Raoultella</i> , <i>C. amalonaticus</i> , <i>E. hermanii</i>	<i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>C. freundii</i> , <i>M. morganii</i> , <i>Providencia</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Pantoa agglomerans</i>	<i>Y. enterocolitica</i> , <i>S. fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. henneri</i> , <i>P. hauseri</i>	<i>Kluyvera spp.</i> , <i>C. farmerii</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>Rahnella</i>	
Particularités	Groupe PPM (<i>proteus</i> , <i>providencia</i> , <i>morganella</i>) : résistance à imipénème (rendu SFP à cause de la faible affinité de leur PLP2), colimycine, cyclines, nitrofurantoiné.	Une mutation sur le gène promoteur AmpC peut provoquer l'expression de la Case chromosomique.	Pase peut devenir HN, mais épargne FOX. KP peut devenir FOX-R par efflux. KO : Pase peut devenir HN (phénotype hyperOXY) qui touche les C3G et FEP mais épargne CAZ en général.	* <i>Serratia</i> : genta-S mais AMK-R, coli-R * <i>Hafnia</i> : colimycine-R * <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> : ces 3 germes sont à risque élevé de dérépression → traitement par FEP * <i>Providencia</i> : AMK-S mais genta-R	<i>Y. enterocolitica</i> est généralement résistante à AMC et FOX. <i>S. fonticola</i> est généralement résistante aux C2G.			BLSE n'hydrolyse pas FOX et pénèmes.

Tableau des résistances naturelles des entérobactéries aux bêta-lactamines

ATB ↓	Groupe →	0	1	2	3	4	5	6
AMX		S	S	R	R	R	R	R
AMC		S	S	S	R	SFP ou R	S	SFP ou R
TIC		S	S	R	S	R	S ou SFP ou R	R
TCC		S	S	S	S	S	S	SFP ou R
PIP		S	S	SFP ou R	S	SFP ou R	S	R
PTZ		S	S	S	S	S	S	SFP ou R
C1G		S	S	S	R	R	R	R
C2G		S	S	S	S ou SFP ou R	S ou SFP ou R	R	R
FOX		S	S	S	S ou SFP ou R	S ou SFP ou R	S	S
C3G		S	S	S	S	S	S	SFP ou R
FEP		S	S	S	S	S	S	SFP ou R
ATM		S	S	S	S	S	S	R
Carapénèmes		S	S	S	S	S	S	S

AMX : amoxicilline, AMC : amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN®), TIC : ticarcilline, TCC : ticarcilline + acide clavulanique (CLAVENTIN®), PIP : pipéracilline, PTZ : pipéracilline + tazobactam (TAZOCILLINE®), FOX : céfoxitine (céphamycine), FEP (céf épime), ATM : aztréonam, SFP : sensible à forte posologie (anciennement INTERMEDIAIRE), Case : céphalosporinase, Pase : pénicillinase, BN : bas niveau, HN : haut niveau, CAZ : ceftazidime.

IV. Résistances acquises des entérobactéries aux béta-lactamines

1. **Céphalosporinase hyperproduite (HyperCase)** : la Case va devenir hyperproduite (dérépression du promoteur du gène AmpC) et toucher toutes les pénicillines et céphalosporines en épargnant C4G et pénèmes.
2. **Pénicillinase de haut niveau (Pase HN)** : la Pase va toucher à différents niveaux l'AMX, AMC, TIC, TCC, PIP, C1G et C2G. En général, les Pase HN restent sensibles à : PTZ, céphamycines, C3G, C4G et pénèmes. La Pase HN est généralement due aux gènes TEM ou SHV.
3. **TEM résistant aux inhibiteurs (TRI)** : phénotype particulier de Pase qui touche toutes les pénicillines + inhibiteurs mais épargne les céphalosporines.
4. **Béta-lactamases à spectre élargi (BLSE)** : il s'agit d'une Pase qui va toucher les C3G et C4G. Ce sont des Pase définies par l'aspect de bouchon de champagne sur l'antibiogramme entre l'AMC et les C3G : l'acide clavulanique permet de récupérer une inhibition de croissance bactérienne devant C3G/C4G/ATM. Elles sont sensibles aux pénèmes. Elles peuvent parfois rester sensibles à PTZ (E. coli, KP) et exceptionnellement à l'AMC (E. coli).

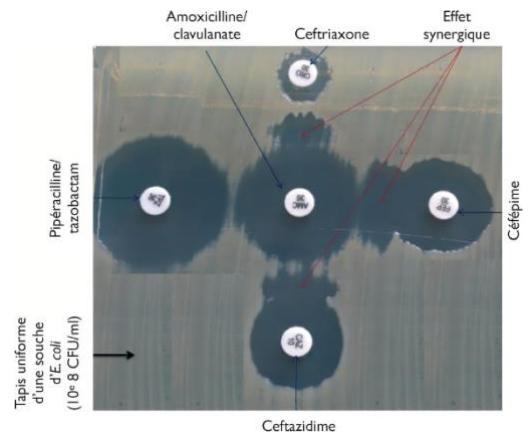


Tableau des résistances acquises des entérobactéries aux béta-lactamines

ATB ↓	Type →	HyperCase	Pase HN	TRI	BLSE
AMX	R	R	R	R	R
AMC	R	SFP ou R	R	R	SFP ou R
TIC	R	R	R	R	R
TCC	R	SFP ou R	R	R	SFP ou R
PIP	R	R	R	R	R
PTZ	R	S ou SFP	R	R	S ou SFP ou R
C1G	R	R	S	S	R
C2G	R	SFP ou R	S	S	R
FOX	R	S	S	S	S
C3G	R	S	S	S	R
FEP	S	S	S	S	SFP ou R
ATM	R	S	S	S	R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S

V. Carbapénémases

1. **Carbapénémase de Classe A (3%, KPC)** : récupération par les inhibiteurs → peuvent être traités par ceftazidime/avibactam, méropénème/vaborbactam, imipénème/révébactam. En deuxième intention, on peut utiliser : céfiderole, tigécycline ou éravacycline.
2. **Carbapénémase de Classe B (20-30%, VIM, IMP, NDM)** : sensible uniquement à l'aztreonam en l'absence d'autres résistances associées → peuvent être traitées par l'association ceftazidime/avibactam + aztreonam (avibactam permet de démasquer la sensibilité à l'aztreonam en inhibant d'autres mécanismes associés comme les HyperCase ou BLSE) ou céfiderole. En deuxième intention, on peut utiliser : tigécycline ou éravacycline.
3. **Carbapénémase de Classe D (70%, oxa48)** : sensibles aux C3G et à l'aztreonam en l'absence d'autres résistances associées, sans récupération par les inhibiteurs → peuvent être traités par ceftazidime/avibactam. En deuxième intention, on peut utiliser : céfiderole, tigécycline ou éravacycline.

Tableau des carbapénémases en fonction de leur classe d'Amber

ATB ↓	Classe →	A	B	D
AMX	R	R	R	R
AMC	SFP ou R	R	R	R
C3G	R	R		S
ATM	R	S		S
Carbapénèmes	R	R		R

Références :

- Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. Molecules. 2020 Mar 16;25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340. PMID: 32187986; PMCID: PMC7144564.
- IDSA 2023: Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections
- HAS 2019 : antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Chapitre 5 : Bacilles à gram négatif non fermentants

I. Pseudomonas aeruginosa

1. Introduction

P. aeruginosa est un **bacille Gram négatif aérobie strict** responsable d'infections liées aux soins.

Les patients à risque sont :

- Les patients en soins intensifs ou réanimation,
- Les patients neutropéniques
- Les patients souffrant de mucoviscidose.

P. aeruginosa est particulièrement impliqué dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Le pyocyanique est naturellement résistant à l'amoxicilline, aux C1G et aux C2G, au céfotaxime, aux glycopeptides, aux macrolides, azolés, bactrim, cyclines (dont tigécycline), témocilline (uniquement actif sur les BGN fermentants et *Burkholderia*), ceftaroline.

Tableau des antibiotiques actifs sur *P. aeruginosa*

Classe d'antibiotiques	Molécules
Pénicillines	Ticarcilline, ticar/clav, pipéracilline, pipé/tazobactam
Céphalosporines	Ceftazidime, céf épime, ceftobiprole, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, céfidérocole
Monobactames	Aztréonam, aztréonam + ceftazidime/avibactam
Carbapénèmes	Imipénème, méropénème, imipénème/rélebactam, méropénème/vaborbactam
Aminosides	Tobramycine, amikacine
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, lévofloxacine
Autres	Colimycine, fosfomycine

2. Résistances acquises de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa nécessite généralement des doses élevées d'antibiotiques. Le phénotype sauvage, c'est-à-dire avec uniquement ses résistances naturelles, est donc rendu SFP (sensible à forte posologie) pour la plupart des molécules : cela signifie que l'efficacité est possible mais nécessite de fortes posologies (c'est l'équivalent de l'ancienne nomenclature « I » pour intermédiaire, qui ne doit pas empêcher d'utiliser la molécule concernée à condition d'utiliser de fortes posologies).

Tableau des résistances de *P. aeruginosa*

Mécanismes de résistance		TIC	PIP	PTZ	CAZ	FEP	ATM	IMI	MEM	CIP	AN
Phénotype sauvage		SFP	SFP	SFP	SPF	SPF	SPF	SPF	S	SPF	S
Enzymatique	Pase classe A** (10%)	R	R	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	S		
	Pase classe D** (5%)	R	R	SFP/ R	SFP	SPF/ R	SFP	SFP	S		
	HCase (15%)****	R	R	R	R	SPF/ R	R	SFP	S		
	BLSE (5%)****	R	R	R	R	R	R	SFP	S		
	Carbapénémase classe B	R	R	R	R	R	SFP	R	R		
	Hydrolyse enzymatique des aminosides (amino-acétyl-transférases, phosphotransférases...)										R
Efflux (50%)	MexAB-OprM (20%)*****	SPF/ R	SPF/ R	SPF/ R	SPF/ R	SPF/ R	SPF/ R		SPF/ R	SPF/ R	
	MexXY-OprM (25%)					SPF/ R				SPF/ R	SPF/ R
	MexEF-OprN (0.2%)							HS*	HS*	SPF/ R	
	MexCD-OprJ (0.2%)					SPF/ R				SPF/ R	
Imperméabilité	Mutation porine OprD*****							R	SPF/ R		
Modification de la cible	Mutation des topoisomérases (GyrA pour ADN gyrase, ParC pour topoisomérase IV)									R	

TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline ; PTZ : pipéracilline/tazobactam ; CAZ : ceftazidime ; FEP : céfèpime ; ATM : aztréonam ; IMI : imipénème ; MEM : méropénème ; CIP : ciprofloxacine ; AN : amikacine.

HS* : hypersensible

Pase de Classe A** : épargne FEP.

Pase de Classe D** : peut toucher FEP, mais épargne CAZ en général.

*** : Pour les BLSE : CMI TIC < CAZ (TIC au contact du disque). Pour les HCase : CMI TIC > CAZ. La HCase peut être d'un type particulier (ESAC : extended spectrum cephalosporinase) : elle hydrolyse fortement la ceftazidime, ceftolozane, céfèpime et ticarcilline, mais épargne la pipéracilline.

MexAB-OprM**** : touche toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'IMI, mais principalement TIC, ATM, MEM et CIP.

Porine OprD***** : CMI IMI < MEM.

3. Autres anti-pseudomonas

- Fosfomycine : toujours en bithérapie, car il y a environ 70% de résistances.
- Colimycine :
 - Environ 1% des *P. aeruginosa* sont résistants.
 - Le mécanisme de résistance est chromosomique (différent du mécanisme plasmidique MCR-1 des entérobactéries) par modification du lipide A de la membrane externe (cible de la colimycine).
 - La CMI en milieu liquide est indispensable, avec un breakpoint à 2mg/L.

II. *Acinetobacter baumannii*

1. Introduction

Acinetobacter baumannii est une **bactérie « coccobacille » à Gram négatif aérobie strict** de l'environnement responsable de pneumonies, de bactériémies, d'infections urinaires et de méningites liées aux soins.

Le réservoir est humain, la bactérie s'implante au niveau de la flore cutanée (25% de porteurs sains), des flores pharyngée et digestive. La transmission d'*A. baumannii* est directe par les gouttelettes de Flügge ou indirecte par les mains, le matériel, les dispositifs médicaux contaminés. La bactérie a la capacité de survivre sur les surfaces inertes qui deviennent alors des réservoirs microbiens à l'origine de la contamination des mains

2. Résistances naturelles de *A. baumannii*

Il possède de nombreuses résistances naturelles :

- Céphalosporinase chromosomique non inducible (Acinetobacter-derived céphalosporinase = ADC)
- Imperméabilité naturelle liée à un nombre de porines diminué
- Pénicillinases de classe D (OXA-51 et variants)
- Efflux de type AdeIJK

3. Résistances acquises de *A. baumannii*

L'arsenal historique du traitement est le claventin, la ceftazidime et l'imipénème. En réanimation, 24% sont Imipénème-R (=ABRI, quel que soit le mécanisme de résistance) et 40% sont Ceftazidime-R.

L'*A. baumannii* peut acquérir plusieurs mécanismes de résistance :

- Surproduction de ADC
- Mécanismes d'efflux : système AdeIJK (touche FQ et toutes les bêta-lactamines dont MEM mais épargne IMI), système AdeABC (touche FEP, aminosides, FQ et MEM).
- Surproduction de OXA-51 chromosomique : bas niveau de résistance aux carbapénèmes. L'avibactam ne récupère pas les oxacillinasées d'*A. baumannii*.
- Carbapénémases transférables : classe A (PER-7), classe B (NDM), classe D (OXA-23, OXA-24, OXA-58).
- BLSE peu fréquentes (CTX-M, SHV-12)
- Imperméabilité : altération des porines OMPs.
- Résistance au haut grade aux aminosides : gène ArmA (méthylation de l'ARN 16S).
- Résistance à la colimycine : addition de phospho-éthanol-amide sur le lipide A via le système PNR-AB.

4. Traitement en pratique de A. baumannii

- Les antibiotiques généralement actifs sont :

Classes d'antibiotiques	Molécules
Pénicillines	Ampicilline/sulbactam, ticar/clav, pipé/tazo
Céphalosporines	Ceftazidime
Carbapénèmes	Imipénème
Aminosides	Amikacine et tobramycine.
Autres	Bactrim, colimycine

- Les antibiotiques utilisables pour un ABRI :

Classes d'antibiotiques	Molécules
Pénicillines	Ampicilline/sulbactam,
Céphalosporines	Céfiderocol
Autres	Colimycine, tigécycline, coli/rifam, coli/teico,

- **Recommandations européennes (ESCMID 2022) pour le traitement des ABRI :**

- Ampicilline/sulbactam pour les infections pulmonaires si sulbactam rendu sensible.
- Si sulbactam résistant : colimycine ou tigécycline en monothérapie.
- Le céfidérocole, les associations colimycine + méropénème et colimycine + rifampicine ne sont pas recommandées.
- Pour les patients graves, il est suggéré d'utiliser une bithérapie. Si la CMI de méropénème est inférieure à 8mg/L, il est possible d'utiliser le méropénème en perfusion prolongée en bithérapie.

- **Recommandations américaines (IDSA 2023) pour le traitement des ABRI :**

- **Bithérapie comprenant**
 - **Ampicilline/sulbactam** (6 à 9g de sulbactam soit 18 à 27g d'ampicilline, en 3 injections prolongées sur 4h toutes les 8h)
 - **+ autre antibiotique actif** (colimycine, tigécycline, céfidérocole).
- La bithérapie est proposée au moins jusqu'à l'amélioration clinique, indépendamment de la sensibilité rendue à l'association ampicilline/sulbactam.
- Le sulbactam à forte dose sature les PLP d'A. baumannii (PLP 1a/1b et PLP3).

I. Stenotrophomonas maltophilia

1. Introduction

Stenotrophomonas maltophilia est un **bacille Gram négatif non fermentant**. La bactérie est ubiquitaire, présente dans différents environnements comme l'eau, les sols, les plantes et les dispositifs médicaux, impliquée dans des infections liées aux soins.

S. maltophilia produit des élastases et des protéases. Elle est également en capacité de former un biofilm protecteur contre les défenses immunitaires et les agents anti infectieux.

Les facteurs de risque sont :

- Une hospitalisation prolongée
- Une antibiothérapie à large spectre
- Ventilation mécanique
- Une mucite sévère.

Les patients atteints de mucoviscidose sont fréquemment colonisés par *S. maltophilia*. Les infections à *S. maltophilia* sont particulièrement difficiles à traiter du fait de la **variabilité** génotypique et phénotypique de la bactérie, des nombreux **mécanismes de résistance intrinsèque** et de sa capacité à **développer des résistances** pendant le traitement.

Classe d'antibiotiques	Molécules
Pénicillines	Ticar/clav (commercialisation terminée)
Céphalosporines	Ceftazidime, Céfiderocol
Quinolones	Lévofoxacine
Autres	Bactrim Cycline Chloramphénicol (toxique, quasiment pas utilisé)

2. Résistances de *S. maltophilia*

- β-Lactamases inductibles :
 - L1 métallo-protéase : **hydrolyse toutes les classes de β-lactamines**, notamment les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes (résistance à l'imipénème), mais pas les monobactames.
L1 n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. Elle est produite par plus de 99% des souches.
 - L2 sérine-béta-lactamase de classe A agit comme une céphalosporinase en hydrolysant l'aztréonam.
L2 est **complètement inhibée par l'acide clavulanique** et partiellement par les autres inhibiteurs de β-lactamases. Elle peut toucher : ticarcilline, céfotaxime, aztréonam et ceftazidime.
- Hyperexpression des systèmes d'efflux : Les mécanismes d'efflux jouent un rôle important dans la résistance aux antibiotiques chez *S. maltophilia*. Plusieurs systèmes ont été identifiés, notamment SmeDEF (méropénème, norfloxacine, ofloxacine) et SmeABC (ciprofloxacine). L'hyperexpression de ces systèmes d'efflux est secondaire à la mutation du gène *smeT*.
- Résistance naturelle aux aminosides : Il existe plusieurs mécanismes de résistance aux aminosides, comme des modifications de cible (méthylation de l'ARN 16S ou mutation ribosomale), des enzymes dirigées contre les aminosides ou des mécanismes d'imperméabilité liés à la température (contenu en phosphate de la membrane, modification du LPS...).
- Autres mécanismes : d'autres mécanismes participent à la résistance aux antibiotiques, comme la résistance au triméthoprime-sulfamétoxazole encore peu étudiée, et la formation d'un **biofilm**, notamment sur les matériaux prothétiques comme les cathéters veineux centraux, les sondes urinaires ou les valves cardiaques.

3. Recommandations américaines (IDSA 2023)

- Bithérapie au moins jusqu'à l'amélioration clinique en combinant 2 des 4 options suivantes :
→ Bactrim, cycline (minocycline ou tigécycline), céfidérocole, lévofloxacine.
- Bithérapie par aztréonam + ceftazidime/avibactam : la métallo-protéase L1 hydrolyse la ceftazidime mais pas l'aztréonam et la béta-lactamase L2 qui hydrolyse la ceftazidime et l'aztréonam est inhibée par l'avibactam.
- La ceftazidime n'est pas recommandée en raison d'une absence de corrélation entre le rendu de sensibilité (40%) et le succès clinique, liée à une absence de reproductibilité des CMI.

Références:

- IDSA 2023: Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections
- HAS 2019: antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

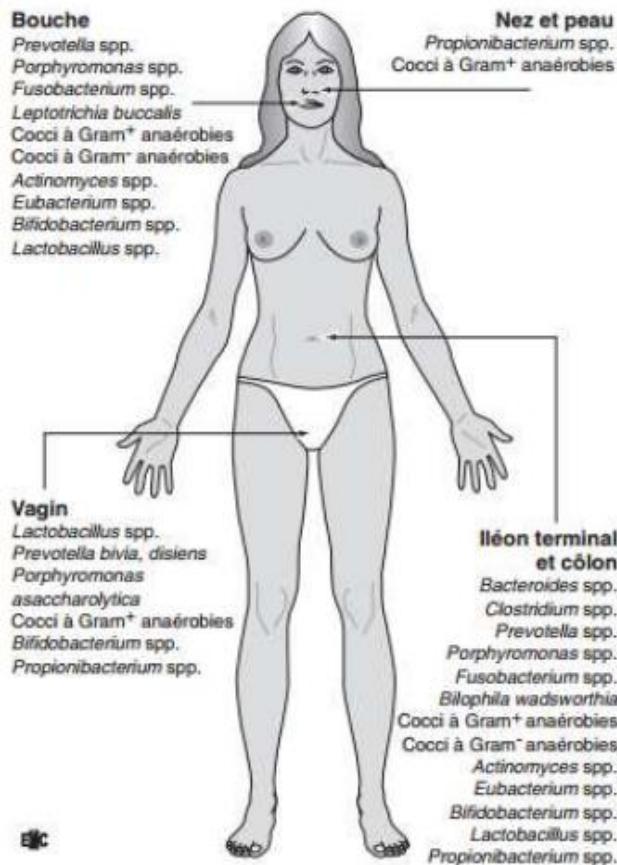
Chapitre 6 : Bactéries anaérobies

I. Classe et agent pathogène

Les bactéries anaérobies sont des composantes majeures de la microflore normale des muqueuses, en particulier :

- De la bouche (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Actinomyces* et des CG+)
- Des voies digestives basses (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Clostridium*)
- Du vagin (*Lactobacillus*)

Ces anaérobies provoquent une maladie quand les barrières muqueuses sont détruites.



Les principaux facteurs favorisants les infections opportunistes à bactéries anaérobies :

- Traumatisme ou un acte chirurgical affectant les habitats naturels des bactéries anaérobies (tractus digestif, voies génito-urinaires, tractus oro-pharyngé)
- Tout facteur engendrant une diminution de la pression tissulaire en oxygène : hématome, ischémie locale, vasoconstriction, corps étranger, etc.
- Déficience immunitaire quelle qu'en soit la cause (diabète, cancers solides, hémopathies, transplantation d'organe, VIH...)
- Antibiothérapie préalable (notamment pour les infections à *Clostridium difficile*...)

Les bactéries peuvent être classées selon leur besoin et leur tolérance à l'oxygène. Elles se multiplient sur des sites à **faible potentiel d'oxydoréduction** (p. ex., tissus nécrotiques dévascularisés). L'oxygène est toxique pour elles. Les anaérobies obligatoires ont été classés en fonction de leur tolérance à l'oxygène.

Les bactéries anaérobies strictes qui causent généralement les infections peuvent tolérer l'oxygène atmosphérique pendant au moins 8 heures et souvent jusqu'à 72 heures.

Besoin en oxygène	Tolérance à l'oxygène
Facultative : se développent sous forme aérobie ou anaérobie en présence ou en absence d'oxygène	Stricts : ne tolèrent que <0,5% d'oxygène
Microaérophiles : exigent une faible concentration en oxygène (2-10%), concentration élevée en CO ₂	Modérés : ne tolèrent que 2 à 8% d'oxygène
Anaérobies obligatoires : incapable de métabolisme aérobie	Anaérobies aérotolérants : tolèrent l'oxygène atmosphérique sur une durée limitée

Bactéries anaérobies à Gram négatif	Bactéries anaérobies à Gram positif
<i>Bacteroides</i> (le plus fréquent) : infections intra-abdominales	<i>Actinomyces</i> : infections de la tête, du cou, osseuses, abdominales et pelviennes et pneumonie par inhalation (actinomycose)
<i>Fusobacterium</i> : abcès, infections cutanées, pulmonaires et intracrâniennes	<i>Clostridia</i> : infections intra-abdominales (ex : entérite clostridiale nécrosante) <i>C. perfringens</i> : Infections des tissus mous et gangrène gazeuse <i>C. botulinum</i> : botulisme <i>C. tetani</i> : téтанos <i>Clostridioides difficile</i> : colite et la diarrhée (colite pseudomembraneuse)
<i>Porphyromonas</i> : par inhalation et parodontite	<i>Peptostreptococcus</i> et <i>Finegoldia</i> : infections orales, respiratoires, osseuses et articulaires, des tissus mous et intra-abdominaux
<i>Prevotella</i> : infections des tissus mous et intra-abdominales	<i>Cutibacterium</i> (anciennement <i>Propionibacterium</i>) : infections sur corps étranger (sur dérivation du liquide céphalorachidien, sur prothèses articulaires ou sur dispositifs cardiaques)

Les infections à anaérobies sont habituellement suppuratives, entraînant la formation d'abcès et une nécrose tissulaire, une thrombophlébite septique et/ou la formation de gaz. De nombreux anaérobies produisent des enzymes détruisant les tissus ainsi que des toxines paralysantes.

Habituellement, les infections sont **plurimicrobiennes** et comptent plusieurs espèces d'anaérobies, des aérobies sont souvent également présents.

Les signes en faveur d'une infection à anaérobies sont :

- Gaz dans le pus ou les tissus infectés
- Odeur nauséabonde du pus ou des tissus infectés
- Tissus nécrotiques infectés
- Site de l'infection à proximité de la muqueuse où la microflore anaérobie réside habituellement
- Flore polymicrobienne à la coloration de Gram ou en culture
- Les bactéries sont visibles avec la coloration de Gram, mais les cultures aérobies sont stériles

Les prélèvements doivent être obtenus par aspiration ou biopsie, transportés rapidement au laboratoire et conditionnés dans une atmosphère sans oxygène comportant du dioxyde de carbone, de l'hydrogène et de l'azote. Les écouvillonnages doivent être ensemencés au sein d'un milieu gélosé permettant le transport et tout apport d'air doit être évité.

II. Sensibilité et résistances aux antibiotiques

Il existe 4 résistances naturelles mais certaines exceptions peuvent être trouvées :

- Aminosides : directement due au métabolisme des bactéries anaérobies car nécessite d'un transport actif à travers la membrane pour rejoindre leurs cibles qui est absent ou déficient chez les bactéries anaérobies.
- Aztréonam (sauf les *Fusobacterium*) : faible affinité pour les PLP 1 et 3 des bactéries anaérobies.
- Triméthoprime : résistance due à une forte activité dihydrofolate réductase des anaérobies.
- Quinolones : faible activité de l'ofloxacin, la ciprofloxacine et le lévofloxacine sauf la moxifloxacine.

1. Bactéries à gram négatif

a) Genre Bacteroides

- Le groupe *Bacteroides fragilis* est le plus grand porteur de résistance chez les anaérobies.
- Résistance naturelle aux aminopénicillines, céfamandole, céfuroxime, céfalotine, fosfomycine, glycopeptides et aux polymixines. La présence d'une pénicillinase naturelle (CepA) est associée à la résistance aux aminopénicillines. Sensibilité médiocre aux C3G, tout résultat sensible doit être considéré comme intermédiaire (faible affinité aux PLP).
- **Efficacité du métronidazole, association pénicilline-inhibiteur, céfoxidine, carbapénèmes, clindamycine, tigécycline et linézolide.**
- Résistance acquise par baisse de l'affinité de la PLP mais possibilité également par bêta lactamase de type métalloprotéinase (CfiA) peut être responsable d'une perte d'activité de l'ensemble des β-lactamines mais de nombreuses souches conservent une sensibilité aux carbapénèmes.
- Taux de résistance relativement faible en Europe avec 90% de sensibilité à l'AAC et Pip-Taz, 95% au Méropénème et 99% au Métronidazole.
- Résistance fréquente à la clindamycine, en hausse de 10 à >50% en 30 ans.

b) Genre Prevotella

- Résistance naturelle aux sulfamides, fosfomycine, acide fusidique et glycopeptides.
- Pas de pénicillinase constitutive donc sensible aux pénicillines sans inhibiteurs.
- Acquisition possible de pénicillinases (cfxA) induisant une résistance aux pénicillines mais sensibilité récupérée par les inhibiteurs. Cette β-lactamase à spectre étendu peut aussi induire une résistance aux C3G, mais inactive sur la Céfoxidine.
- Sensibilité aux associations pénicilline-inhibiteur (>90%), Céfoxidine (99,6%), carbapénèmes (>99%), métronidazole (>99%) et la tigécycline (100%), 60% pour la Clindamycine.

c) Genre Porphyromonas

- Résistance naturelle à la Fosfomycine et aux polymixines.
- Résistance acquise parfois d'une bêta-lactamase de type CfxA.
- Très faibles taux de résistances pour l'Amoxicilline, les associations pénicilline-inhibiteurs, la clindamycine et le Métronidazole.

d) Genre Fusobacterium

- Résistance naturelle de bas niveau aux macrolides.
- Rare production d'une bêta-lactamase.
- Très peu de résistances.

2. Bactéries à gram positif

a) Genre clostridium

- Résistance naturelle aux polymyxines et fosfomycine. Beaucoup d'espèces ont des résistances propres.
- *C.difficile* : résistance naturelle aux céphalosporines et à la céfoxidine. Très sensibles au Métronidazole, Glycopeptides et Carbapénèmes.
- *C. perfringens* sensible à l'ensemble des bêta-lactamines. Sensibilité de 82% pour les pénicillines, 90% pour la clindamycine, 98% pour la tazocilline et 99% pour le Métronidazole et Méropénème.
- Acquisition possible d'une résistance à la clindamycine et aux cyclines.

b) Genre Actinomyces

- Naturellement résistantes au Métronidazole : absence du métabolisme ciblé.
- Forte sensibilité aux aminopénicillines, linézolide et clindamycine.

c) Genre Propionibacterium

- Naturellement résistantes au Métronidazole.
- Forte sensibilité aux aminopénicillines, céphalosporines, linézolide, vancomycine et fluoroquinonoles.
- 15% des *P. acnes* sont résistants à la clindamycine et érythromycine.

d) Genre Lactobacillus

- Les espèces hétérofermentaires (*L. brevis*, *L. casei*, *L. confusus*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri* et *L. rhamnosus*), qui sont celles rencontrées le plus fréquemment dans les infections humaines, sont naturellement résistantes à haut niveau aux glycopeptides.
- Plusieurs profils de résistances selon les espèces avec sensibilité inconstante aux pénicillines avec et sans inhibiteurs, daptomycine, céfoxidine, vancomycine et au Linézolide.

Dans la majorité des cas, les souches restent sensibles aux associations pénicilline-inhibiteur de β-lactamase, aux carbapénèmes et au Métronidazole.

Cependant on note l'émergence de souches résistantes à la Clindamycine et de souches multirésistantes de Bacteroides du groupe fragilis, très fréquemment impliqués dans les infections, les échecs cliniques rendant essentiel la réalisation de test de sensibilité des souches isolées.

	Péni A	Péni + IB	Carba	MTZ	Linézolide	Glycopept.	Clinda
Bacteroides	I/R	S	S	S	S	R	S/R
Prevotella	S	S	S	S	S	R	S
Prophyromonas	S	S	S	S	S	-	S
Fusobacterium	S	S	S	S	S	R	S
Clostridium	S/R	S	S	S	S	S	S/R
Actinomyces	S	S	S	R	S	S	S
Propionibacterium	S	S	S	R	S	S	S/R
Lactobacillus	S/R	S/R	S	S/R	S	R	S

Références :

- A.-L. Michon, L. Dubreuil, H. Marchandin, Bactéries anaérobies: généralités, Volume , Issue , /2015, Pages , ISSN 2211-9698, [http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698\(14\)61315-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(14)61315-7)
- F. Mory, S. Fougnot, A. Lozniewski, Sensibilité aux antibiotiques des bactéries anaérobies, Revue Française des Laboratoires, Volume 2003, Issue 354, 2003, Pages 27-32, ISSN 0338-9898, [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(03\)90018-7](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(03)90018-7).
- Y. Dumont, R. Froissart, A-L. Bañuls, L. Bonzon , H. Jean-Pierre, S. Godreuil, Bactéries anaérobies et résistances aux antibiotiques, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2018, Issue 505, 2018, Pages 57-62, ISSN 1773-035X, [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30256-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30256-9).

Chapitre 7 : Clostridium difficile

I. Classe et agent pathogène

Clostridium Difficile (CD) est un bacille à Gram positif anaérobiose strict et sporulé. Seules les souches toxinogènes [toxines A (TcdA ou entérotoxine) et B (TcdB ou cytotoxine)] sont pathogènes.

Les spores de C. difficile ont la capacité de survivre dans l'environnement pendant plusieurs mois et sont extrêmement résistants aux désinfectants couramment utilisés.

II. Épidémiologie

Depuis 2005, CD fait l'objet d'une surveillance accrue en raison de la survenue d'épidémies de formes sévères d'infections en Amérique du Nord et en Europe, de l'augmentation de la mortalité et d'une moins bonne réponse au traitement par métronidazole (MZ).

1. Epidémiologie des infections à CD (ICD)

CD est responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotique et de plus de 95 % des cas de colite pseudomembraneuse (CPM).

L'incidence :

- En France, 8^e agent responsable d'infections associées aux soins (5,4%) (incidence en dessous de la moyenne européenne)
- 2^e entéropathogène le plus fréquemment isolé en France chez les patients diarrhéiques de médecine générale
- Mortalité attribuable : 3% (3 700 décès attrib. /an)

La morbidité :

- La durée médiane d'hospitalisation d'un patient admis pour une ICD est de 7 jours.
- La survenue d'une ICD en cours d'hospitalisation augmente de 2,7 à 21,3 jours (médiane 7 jours) la durée d'hospitalisation
- Le surcoût moyen d'une ICD en France est estimé à 9 575 € par épisode.

2. Cycle infectieux

La transmission se fait par voie orale (voie oro-fécale) via les animaux, la nourriture, les soins médicaux, les autres hommes.

Ingestion de spores résistantes à l'acidité gastrique :

- Dans l'estomac : élimination des cellules végétatives
- Dans le duodénum : Germination, croissance et dissémination
- Dans le colon : Colonisation favorisée par la dysbiose secondaire à la prise d'antibiotique, production de toxines, biofilms, sporulation

Nécrose des entérocytes secondaires à la forte réponse inflammatoire, au recrutement de PNN et mastocytes au niveau de la lamina propria et la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire.

III. Résistances naturelles

1. Virulence des souches

La souche de PCR-ribotype 027 épidémique (ou BI/NAP-1/toxinotype III) est une souche hypervirulente responsable de cas sévères d'ICD. Elle est à l'origine de grandes épidémies en Europe.

Une troisième toxine appelée toxine binaire ou CDT a été mise en évidence qui semble potentialiser les effets de la toxine A. Elle est produite chez environ 16 à 23 % des souches. Les souches produisant la toxine binaire seraient associées à des formes plus sévères d'ICD et une mortalité à 30 jours plus importante.

2. Résistances

Résistance naturelle aux aminosides par défaut de pénétration

Résistance à la plupart des β-lactamines (pénicillines, céphalosporines, aztréonam) par plusieurs mécanismes dont la production d'une β-lactamase naturelle.

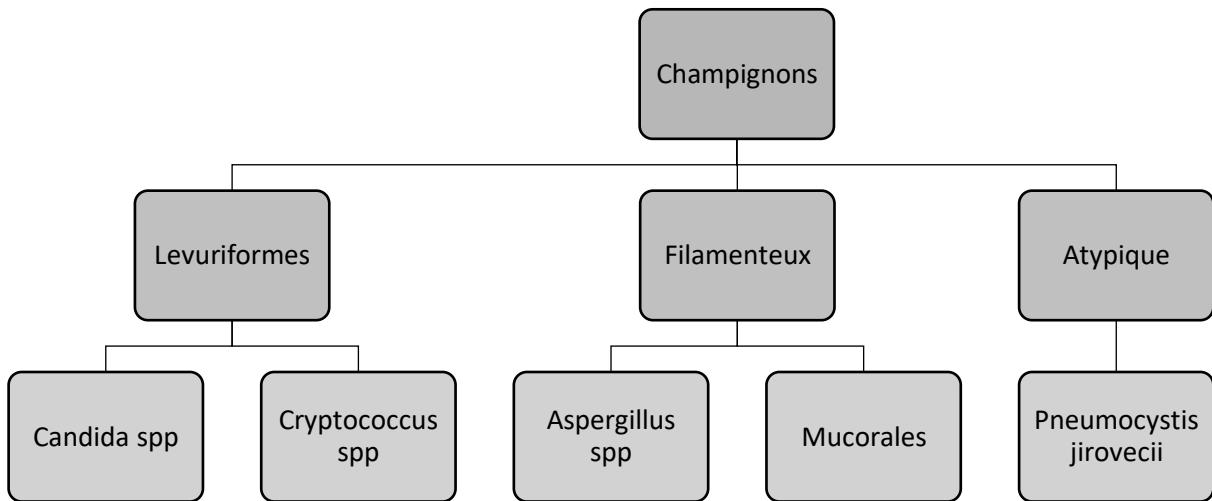
3. Antibiotiques d'intérêt

Vancomycine per os, métronidazole, fidaxomicine.

Références :

- Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
- McDonald LC, Gerdin DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.

Chapitre 8 : Mycologie



I. *Candida spp*

1. Classification et épidémiologie

Candida spp est une **levure non encapsulée** dont on distingue principalement 5 espèces :

- *Candida albicans* : réservoir digestif, sphère génitale
- *Candida glabrata* : réservoir digestif, sphère génitale
- *Candida krusei* : réservoir digestif
- *Candida parapsilosis* : tube digestif, peau
- *Candida tropicalis* : tube digestif

A noter l'émergence d'une nouvelle espèce *Candida auris*, souvent associée à des infections nosocomiales.

Écologie : champignons présents dans l'environnement, les aliments, ainsi que dans le tube digestif et sur la peau.

2. Résistance naturelle

Candida krusei : fluconazole

Candida auris : fluconazole, environ 1/3 des souches sont résistantes à l'amphotéricine B et au voriconazole

	Amphotéricine B	Echinocandine	Fluconazole
<i>C. albicans</i>	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I
<i>C. krusei</i>	S	S	R
<i>C. parapsilosis</i>	S	S/I	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S
<i>C. auris</i>	S	S	R

3. Résistances acquises

- Mutations :
 - Gène ERG : résistance à l'amphotéricine B, rare,
 - Gène ERG11 : résistance aux azolés,
 - Gène FKSA (ou FKS2 pour *C. glabrata*) : résistance aux echinocandine,
 - Gène FCY1, FCY1 ou encore FUR1 : résistance à la flucytosine, apparaît rapidement si utilisé en monothérapie.
- Efflux : résistance aux azolés (chez *C. glabrata*, souvent induit lors d'un traitement par azolé)

4. Traitement de première intention

Probabiliste : caspofungine 70mg/jr pendant 1 jours puis 50mg/jr

Si sensibilité au fluconazole connue : 800mg le premier jour puis diminution à 400mg/jr (sauf pour *C. glabrata*)

II. *Cryptococcus spp*

1. Classification et épidémiologie

Le cryptocoque est une **levure capsulée**, pathogène de l'immunodéprimé avec atteinte neurologique et respiratoire prédominante. On distingue :

- *Cryptococcus neoformans* avec 2 espèces (*C. neoformans* et *C. deneoformans*)
- *Cryptococcus gattii* divisé en 5 espèces (*C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii*, *C. decagattii*)

Écologie : présents dans les végétaux en décomposition, dans les excréptions d'oiseaux.

La transmission se fait par inhalation du champignon.

2. Résistance naturelle : échinocandines

	Amphotéricine B	Echinocandine	Fluconazole
<i>Cryptococcus spp</i>	S	R	S

3. Résistances acquises

Le cryptocoque a une grande plasticité du génome et une excellente adaptabilité physiologique

- Mutations :
 - Gène de la synthèse de stérol : résistance à l'amphotéricine B
 - Génomes de la voie du 5-FU : résistance apparaissant rapidement après exposition, contre-indiquant l'utilisation seule de la flucytosine.
 - Surexpression du gène ERG 11 : résistance au fluconazole
- Efflux (CNAFR1) : résistance au fluconazole

4. Traitement de première intention

Amphotéricine B 1mg/kg/jr et flucytosine 25mg/kg/6h si atteinte sévère.

I. Aspergillus spp

1. Classification et épidémiologie

Aspergillus spp est un **champignon filamenteux** à l'origine d'un spectre large de pathologies, avec un tropisme respiratoire dominant.

La majorité des infections sont due à *A. fumigatus*, suivi d'*A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*.

Écologie : l'*Aspergillus* est un saprophyte retrouvé dans la terre et les végétaux en décomposition. Sa survie est favorisée par l'humidité. *Aspergillus fumigatus* est ubiquitaire dans les hopitaux.

La contamination se fait principalement par voie aérienne.

2. Résistance naturelle

Résistance naturelle au fluconazole mais sensibilité aux triazolés

	Amphotéricine B	Echinocandine	Fluconazole	Triazolés
<i>Aspergillus</i> spp	S	S	R	S

3. Résistances acquises

Mutations de CYP51A : résistance aux triazolés (jusqu'à 10 % des souches aux Pays-Bas).

4. Traitement de première intention

Voriconazole 6mg/kg/12h le premier jour puis 4mg/kg/12h.

II. Mucorales

1. Classification et épidémiologie

Les Mucorales (aussi appelé Zygomycota) sont des **champignons filamenteux** à l'origine des mucormycoses.

Plusieurs pathogènes sont décrit, par ordre de fréquence : *Rhizopus* spp, *Mucor* spp, *Lichtheimia* spp, *Rhizomucor* spp, *Cunninghamella* spp, *Apophysomyces* spp et *Saksenae* spp.

Écologie : ils sont présents dans la terre, les végétaux et organismes en décompositions.

La transmission se fait par inhalation de spores, inoculation directe sur une plaie (traumatisme, chirurgie, brûlure) ou l'ingestion d'un aliment contaminé.

2. Résistance naturelle

- Azolés
- Échinocandines
- Flucytosine

Sensibilité à l'Amphotéricine B et aux Triazolés, avec une CMI variant en fonction des espèces.

	Amphotéricine B	Echinocandine	Fluconazole	Triazolés
Mucorales	S	R	R	S

Il n'y a pas de résistances acquises décrites.

3. Traitement de première intention

Amphotéricine B liposomale 5-10mg/kg/jr.

Associé si possible une prise en charge chirurgicale pour exérèse des lésions.

III. *Pneumocystis jirovecii*

1. Classification et épidémiologie

Pneumocystis jirovecii est un **champignon atypique**, opportuniste, ayant un tropisme respiratoire.

Écologie : son réservoir est l'Homme.

La transmission est aéroportée et interindividuelle.

2. Résistance naturelle

Résistance aux azolés (absence d'ergostérol)

Sensibilité à l'amphotéricine B mais posologie nécessaire trop élevée

	Amphotéricine B	Echinocandine	Fluconazole	Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime	Atovaquone
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	R	S	R	S	S

3. Résistances acquises

Par mutations :

- Gène DHPS ou du gène codant l'enzyme dihydrofolate réductase : Bactrim R
- Gène codant pour le cytochrome b : résistance à l'atovaquone

4. Traitement de première intention

Triméthoprime/sulfaméthoxazole : 20mg/kg / 100mg/kg x 4 prises/jr (sans dépasser 4,8g/0,9g /jr)

En IV si forme sévère

Associé à une corticothérapie

Références :

- Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 août 2017;216(suppl_3):S445-51.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2019;19(12):e405-21.
- May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol*. févr 2016;14(2):106-17.
- Lyer KR, Revie NM, Fu C, Robbins N, Cowen LE. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook. *Nat Rev Microbiol*. juill 2021;19(7):454-66.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. juin 2021;35(2):415-34.
- Van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol*. nov 2017;15(11):661-74.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2019;19(12):e405-21.
- Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. juin 2021;35(2):435-52.
- Thomas CF, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol*. avr 2007;5(4):298-308.

Chapitre 9 : Herpes virus

I. Généralités

- *Herpesviridae* : famille de virus avec caractéristiques communes.
- Génome à ADN double brin et enveloppe lipidique
- Transmission interhumaine stricte : contact cutanéo-muqueux ++ et lait/sang/salive/air
- α herpès virus (HSV1/2, VZV) ; β (CMV, HHV6) ; γ (EBV, HHV 8)
- Primo-infection (symptomatique ou non) > phase de latence > récurrences (symptomatiques ou non, reprise de la réPLICATION virale).

II. Épidémiologie

- HSV-1 : 80% des enfants, 90% des adultes
- HSV-2 : 15-20% adulte en France ; 90% chez séropositifs et prostitution
- CMV : 50 à 80% chez l'adulte (pays industrialisé)

Virus	Primo-infection	Récurrences	Immunodéprimé ou formes atypiques
Alpha Herpès virus			
HSV 1 (Herpès simplex virus)	Gingivostomatite	Herpès labial Kératite herpétique, Uvéite, iridocyclite	Herpès cutanéomuqueux extensif Encéphalite aiguë nécrosante
HSV 2	Primo-infection génitale	Herpès génital	Pneumonie interstitielle Hépatite Nécrose rétinienne
Virus varicelle zona	Varicelle Pneumonie varicelleuse (adulte), cérébellite (enfant) Encéphalite, Vascularites	Zona	Varicelle avec atteinte multiviscérale Atteintes neurologiques chroniques Nécrose rétinienne Zona récidivant Zona multimétamérique
Beta Herpès virus			
CMV (Cytomégalovirus)	Fièvre Myocardite, Péricardite, anémie hémolytique auto-immune		Colite, rétinite, méningoencéphalite, pneumonie interstitielle
Human herpes virus type 6 (HHV 6)	Roséole ou exanthème subit Convulsions fébriles		Encéphalite Pneumonie interstitielle Réaction greffon vs hôte Hépatite
HHV 7	Exanthème subit		
Gamma Herpès virus			
Epstein-Barr virus	Mononucléose infectieuse Complications neurologiques, hématologiques, hépatiques, cardiaques possibles		Lymphoprolifération B
HHV 8			Syndrome de Kaposi Maladie de Castleman Lymphome primitif des séreuses

Références :

- Luyt CE. Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex [Herpes simplex virus pneumonia]. Virologie (Montrouge). 2020 Oct 1;24(5):307-313. French. doi: 10.1684/vir.2020.0860. PMID: 33111704.
- Lee DH, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13526. doi: 10.1111/ctr.13526. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30859647.
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30817026.
- Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. Intensive Care Med. 2016 Jan;42(1):28-37. doi: 10.1007/s00134-015-4066-9. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26424680; PMCID: PMC7095171.
- G. Chanques, S. Jaber, P.-F. Perrigault, D. Verzilli, J.-J. Eledjam. L'infection à cytomégavirus chez le patient immunocompétent de réanimation : fièvre banale ou maladie grave?, Réanimation, Volume 16, Issue 3, 2007, Pages 210-218, ISSN 1624-0693, <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.02.014>.

PARTIE 2 :

TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

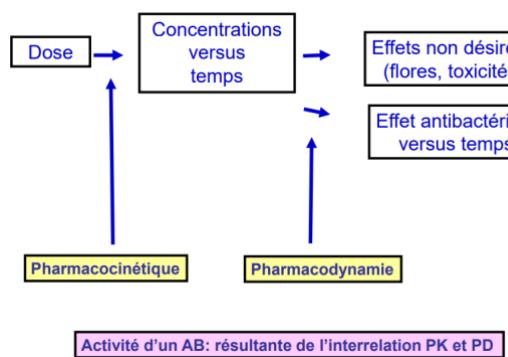
Chapitre 10 : Introduction à la pharmacodynamie et pharmacocinétique en réanimation

I. Définitions

Pharmacocinétique (PK) : étude qualitative et quantitative du devenir d'une molécule après son administration dans l'organisme. La pharmacocinétique est la relation entre la dose administrée et les concentrations sériques ou tissulaires. Elle dépend de 4 facteurs : l'absorption, la distribution (volume de distribution), la métabolisation et l'excrétion (demie vie d'élimination). La pharmacocinétique est variable dans le temps.

Pharmacodynamie (PD) : Prise en compte de façon concomitant des propriétés pharmacocinétiques et antibactérienne d'un antibiotique. La pharmacodynamie est la relation entre les concentrations et les effets du médicamente. Elle dépend des effets pharmacologiques et des effets toxiques.

Propriétés PK/PD : étude de la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et de la concentration de l'antibiotique.



II. Modèle in vitro

On peut définir in vitro :

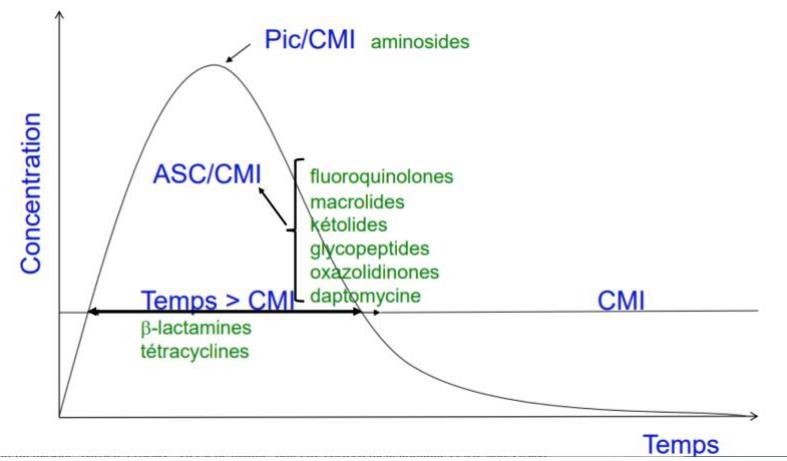
- **CMI concentration minimale inhibitrice**. La plus petite concentration en antibiotique inhibant totalement (100%) la croissance de la souche bactérienne. Étudie le pouvoir bactériostatique d'un antibiotique
- **CMB concentration minimale bactéricide**. La plus petite concentration en antibiotique entraînant la mort d'au moins 99.99% de la souche bactérienne. Étudie le pouvoir bactéricide d'un antibiotique.

L'efficacité d'un antibiotique dépend des paramètres PK/PD notamment du profil **d'activité bactéricide** de l'antibiotique vis-à-vis des microorganismes, des **sélections de mutants résistants** et de l'**effet post antibiotique**

1. Profil d'activité bactéricide

On définit 2 classes d'antibiotiques selon les paramètres PK/PD influant sur leur efficacité :

- Les antibiotiques **concentration dépendant** des paramètres Aire sous la courbe / CMI (ASC/CMI) et PIC/CMI
 - Fluoroquinolone – Aminoside - Daptomycine
- Les antibiotiques **temps dépendant** du temps>CMI (saturation bactéricidie à 4-5 CMI)
 - β -lactamines – Glycopeptides - Linézolide



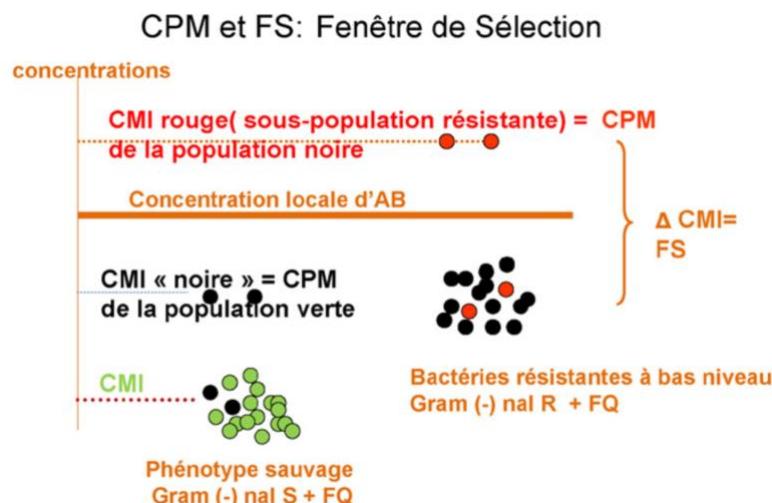
2. Sélection de mutants résistants

L'émergence d'un mutant résistant dépend :

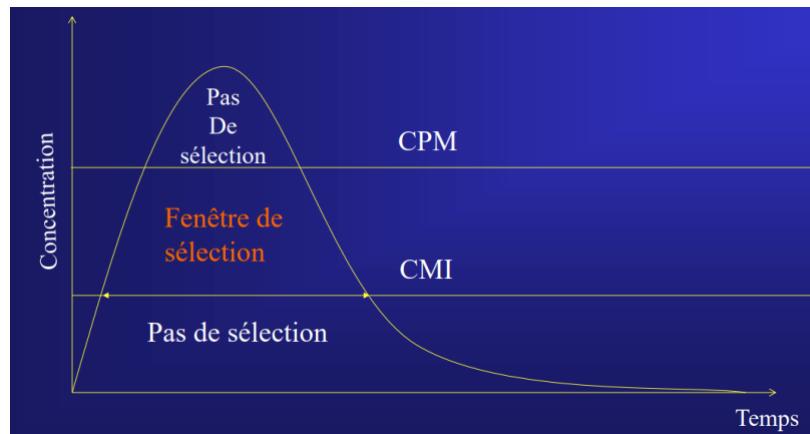
- Du germe considéré
- Des facteurs environnementaux de dissémination de la résistance
- Des caractéristiques du foyer infectieux
- De l'antibiotique utilisé et ses modalités d'utilisation

Les facteurs prédictifs PK/PD reconnus sont :

- **CPM concentration de prévention des mutants** : Concentration d'antibiotique qui est supérieure ou égale à la CMI de la sous-population résistante
- **FS fenêtre de sélection des mutants** : ensemble des concentrations comprises entre la CMI et la CPM. Le risque de sélection de mutant est majeur lorsque la concentration de l'antibiotique se trouve dans la fenêtre de sélection.



tFS : Temps passé dans la fenêtre de sélection : plus le temps passé dans la fenêtre de sélection de la concentration de l'antibiotique est long plus le risque de résistance est important.



3. Effet Post Antibiotique

L'EPA correspond à l'absence de recroissance de la bactérie malgré l'absence d'antibiotique dans le milieu. L'EPA est donc la durée nécessaire à une bactérie pour reprendre sa croissance après exposition à un antibiotique (lorsque la concentration d'antibiotique est inférieure à la CMI)

Les antibiotiques concentration dépendant et EPA prolongé permettent d'espacer les injections (Aminosides et Gram négatif, FQ, Ketolides, Daptomycine)

Les antibiotiques temps dépendant et pas ou peu d'EPA permettent une administration fractionnée (β -lactamines)

Les antibiotiques temps dépendant et EPA prolongé permettent d'augmenter les doses pour augmenter le temps au-dessus de la CMI et d'espacer les injections (tétracyclines, glycylcyclines).

Références :

- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):79-86. doi: 10.1086/510079. Epub 2006 Nov 27. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 15;44(4):624. PMID: 17143821.
- Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Apr;19(4):261-8. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00022-5. PMID: 11978497.
- Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45 Suppl 2:S129-36. doi: 10.1086/519256. PMID: 17683017.

Chapitre 11 : β-lactamines

I. Pénicillines

PENICILLINES

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactérienne par fixation des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de la synthèse du peptidoglycane	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Biodisponibilité orale faible : Péni V 50%, Cloxacilline 70%, Oxacilline 40%, Amox 80% Métabolisme hépatique faible Élimination rénale ($T_{1/2}$ de 0,5 à 1h)
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus (sauf œil, LCR, prostate et os). Amoxicilline a une très bonne diffusion dans la bile	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Péni G et V (PO) : CGP, CGN - Péni M : Idem Péni G + SAMS - Péni A : Idem Péni G + certains BGN 	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Péni G et V (PO) infections aux germes sensibles - Péni M : Infection cutanées peu sévères dû aux staphylocoques ou aux streptocoques sensibles - Péni A : infections des voies respiratoires, ORL, urinaires, génitales, digestives, maladie de Lyme, en relai PO des EI 	
Posologie et mode d'administration	<u>Péni G</u> : 18 à 20 MU/J IV en 4 à 6 prises <u>Péni M</u> 50 à 150 mg/kg/j en 3 à 6 prises <u>Péni A</u> 50 à 200mg /kg/j en 4 à 6 prises ; 2gx3/j	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - 2gx3/j si Cl créat = 30 - 50 ml/mn - 1gx3/j si Cl créat = 15 - 30 ml/mn - 500mgx3/j si Cl créat < 15 ml /mn Pas de donnée sur CVVH. ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes neuropsychiques : céphalées, convulsions, confusion - Atteintes cutanées : du rash aux réactions anaphylactiques - Atteintes digestives : nausées, vomissements, colite pseudomembraneuse à C Difficile - Atteintes hépatiques - Atteintes hématologiques 	
Surveillance	100%FT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste : 40-80mg/L pour Péni A, 20-50mg/L pour Péni M	

II. Carboxy-Ureidopénicillines

CARBOXYPENICILLINES- UREIDOPENICILLINES

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactérienne par fixation des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de la synthèse du peptidoglycane Carboxypénicilline : Ticarcilline, Témocilline Ureidopénicilline : Pipéracilline	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Biodisponibilité nulle car n'existe pas en PO Métabolisme hépatique faible $T_{1/2}$ entre 0,5h et 2h Élimination urinaire
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus (sauf œil, prostate et os). Ureidopénicilline très bonne diffusion méningée et dans la bile	
Spectre	<u>Spectre utile</u> : spectre limité sur les CGP, notamment entérocoques/BGN ++ - Témocilline : spectre sur les BGN surtout sauf <i>P.aeruginosa</i> - Pipéracilline : CGP, BGN, entérobactéries et anaérobies	
Indications	<u>AMM</u> : - Pipéracilline (+/- Tazobactam) : PAVM, IU, IIA, Infection cutanée compliquées et bactériémie - Ticarcilline (+/- Acide Clavulanique) : infections pulmonaires, digestives, osseuses, urologiques, génitales aux germes sensibles - Témocilline : infections urinaires compliquées, voies respiratoires basses, bactériémie, cutanées. Notamment pour les EBLSE	
Posologie et mode d'administration	<u>Pipéracilline/ Tazobactam</u> : 12-16g/j en 3 à 4 prises. En réanimation 4gx4/j <u>Ticarcilline (+/- Acide Clavulanique)</u> : 15g/j en 3 à 6 prises <u>Témocilline</u> : 1gx2/j	IRA/EER : <u>Pour Pipé/Tazo</u> - 4gx4/j si Cl créat = 40 - 50 ml/mn - 4gx3/j si Cl créat = 15 – 40 ml/mn - 4gx2/j si Cl créat < 15 ml /mn Si CVVH : 4g de charge puis 4g sur 4hx3/j ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Troubles de la coagulation (thrombopathie), Hypokaliémie, Augmentation des transaminases	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste 80-160 mg/L pour la Pipéracilline	

III. Céphalosporine de 1^{ère} génération

Céphalosporines de 1 ^{ère} Génération		
Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . C1G : Céfazoline	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Taux de fixation protéique de 90% Pas de forme orale Métabolisme hépatique faible Élimination rénale>biliaire avec T_{1/2} à 100min
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus (sauf œil, LCR, prostate et os).	
Spectre	CGP BGN non producteurs de bêta-lactamases Certains anaérobies (<i>C.perfringens, fusobacterium</i>)	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Antibioprophylaxie chirurgicale (neurochirurgie, cardiaque, thoracique, vasculaire, digestive, biliaire, gynéco, ORL, ortho) - Angines à Streptocoque A - SASM - Céfazoline : Endocardite à SAMS, ou SCN sensible à l'oxacilline 	
Posologie et mode d'administration	2 g de bolus sur 1h puis immédiatement 2gx3/j sur 4h	IRA/EER : - 2gx2 /j si Cl créat = 15-50 ml/mn - 2gx1/j si Cl créat < 15 ml /mn - CVVH : 2gx2/j sans dose de charge ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes neuropsychiques : céphalées, convulsions, confusion surtout si surdosage - Atteintes cutanées : du rash aux réactions anaphylactiques - Atteintes digestives : nausées, vomissements, rares colites pseudomembraneuses à <i>C Difficile</i> - Atteintes hépatiques : cytolysse - Atteintes hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie - Atteintes rénales : néphrites interstitielles 	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI <ul style="list-style-type: none"> - Résiduelle attendue entre 40 et 80mg/L pour Céfazoline 	

IV. Céphalosporine de 2^e génération

Céphalosporines de 2 ^{ème} Génération		
Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . C2G : Céfoxidine IV, Céfuroxime IV et PO	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Taux de fixation protéique : 65-80% (Céfoxidine) et 50% (Céfuroxime) Pas de forme orale pour Céfoxidine Métabolisme hépatique faible Élimination rénale>biliaire avec T_{1/2} à 45min pour Céfoxidine et 120 min PO et 70 min IV pour Céfuroxime
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus (sauf œil, LCR, prostate et os).	
Spectre	CGP BGN non producteurs de bêta-lactamases. Activité plus étendue que les C1G Certaines anaérobies (<i>B. Fragilis, C. Perfringens, fusobacterium</i>)	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Céfoxidine : Antibioprophylaxie chirurgicale (surtout quand flore mixte aéro-anaérobie : digestif, gynéco, stomato, ORL), Angines à Streptocoque A, OMA, Sinusite aigüe de l'adulte - Céfuroxime : Angine et pharyngite aigue à streptocoques, sinusite, OMA, exacerbations de bronchite chronique, cystite, pyélonéphrite, Infection cutanées et Lyme au stade précoce 	
Posologie et mode d'administration	<u>Céfoxidine : 2gx3/j</u> <u>Céfuroxime :</u> <ul style="list-style-type: none"> - PO 500 mgx2/j - IV 750mgx3/j (pour PNA, peau, digestif) 	<u>IRA/EER :</u> Céfoxidine <ul style="list-style-type: none"> - 2gx2 /j si Cl créat = 15 - 50 ml/mn - 1gx1/j si Cl créat < 15 ml /mn Céfuroxime : <ul style="list-style-type: none"> - 500mg/j PO ou 750mgx2/j IV si Cl 15-30ml/mn - 500mg/48h PO ou 750mg/j IV si Cl < 15 ml /mn
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Atteintes neuropsychiques : céphalées, convulsions, confusion surtout si surdosage - Atteintes cutanées : du rash aux réactions anaphylactiques - Atteintes digestives : nausées, vomissements, rares colites pseudomembraneuses à C Difficile - Atteintes hépatiques : cytolysse - Atteintes hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie - Atteintes rénales : néphrites interstitielles 	
Surveillance	Non applicable	

V. Céphalosporines de 3^{ème} génération

Céphalosporines de 3 ^{ème} Génération		
Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . C3G : Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Biodisponibilité 50-40% pour les formes orales Métabolisme hépatique faible Élimination rénale>biliaire avec T_{1/2} à 2h Sauf Ceftriaxone T_{1/2} à 8h
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus à fortes posologies (sauf œil)	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - BGN : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>B. catarrhalis</i>, <i>Pasteurella spp.</i> - CGN : <i>N. meningitidis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i> - CGP : <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Staphylococcus spp.</i> - Ceftazidime : seule C3G active sur <i>P.aeruginosa</i>; - Ceftaroline : seule C3G active sur <i>S.aureus</i>; - Ceftolozane-tazobactam et Ceftazidime-avibactam : actives sur les EBLSE <p>⚠️ Entérocoque naturellement résistant aux céphalosporines Pseudomonas naturellement résistant aux Céfotaxime/Ceftriaxone</p>	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxone : méningite bactérienne, pneumonies communautaires, nosocomiales, OMA, IIA, IU compliquées, infections des os et tissus mous, gonorrhée, syphilis - Céfotaxime : bactériémie, EI, méningites - Ceftazidime : pneumonie nosocomiale, méningite bactérienne, OMA suppurée, OME, IIA, IU, Infection tissu mous compliquées, infections des os articulations 	
Posologie et mode d'administration	2 g de bolus sur 1h puis immédiatement après Ceftriaxone 2gx2/j sur 1h Céfotaxime 2gx3/j sur 1h Ceftazidime 2gx3/j sur 4h IVSE	IRA/EER : Pas d'adaptation pour le Ceftriaxone Pour le Céfotaxime et Ceftazidime <ul style="list-style-type: none"> - 2gx2 /j si Cl créat = 30 - 50 ml/mn - 2gx1/j si Cl créat = 15 - 30 ml/mn - 1g/j si Cl créat < 15 ml /mn CVVH : 2g de charge puis 2gx2/j ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Allergies : effet moindre par rapport aux pénicillines ; réaction croisée dans 5 à 10 % des cas Troubles hématologiques (hyperéosinophilie, neutropénie, thrombocytopénies)	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste : <ul style="list-style-type: none"> - 25-60 mg/L pour le Claforan - 35-80mg/L pour la Ceftazidime 	

VI. Céphalosporines de 4^{ème} génération

Céphalosporines de 4^{ème} génération

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . C4G : Céfémide	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Biodisponibilité nulle car n'existe pas PO Métabolisme hépatique faible Élimination rénale exclusive avec T_{1/2} à 2h
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans la peau et le poumon Efficace sur le Biofilm	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - BGN : entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>H. influenzae</i>, <i>B. catarrhalis</i>, <i>Pasteurella</i> spp. - CGN : <i>N. meningitidis</i> et <i>N. gonorrhoeae</i> - CGP : <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. - Efficace sur les entérobactéries secrétant une céphalosporinase hyperproduite 	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactériémie, infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères, IU compliquées, neutropénie fébrile, infection biliaire 	
Posologie et mode d'administration	2 g de bolus sur 1h puis immédiatement 2gx3/j sur 4h IVSE	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - 2gx2/j si Cl créat = 60 - 30 ml/mn - 1gx2/j si Cl créat = 30 - 15 ml/mn - 1gx1/j si Cl créat < 15 ml /mn CVVH 2g de charge puis 1gx3/j ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Allergies : effet moindre par rapport aux pénicillines ; réaction croisée dans 5 à 10 % des cas - Troubles hématologiques (hyperéosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie) - Encéphalopathie si surdosage, insuffisance rénale, âge avancée 	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste 5-35 mg/L	

VII. Céphalosporines de 5^{ème} génération

CEFTAROLINE		
Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP .	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA modeste	Fixation protéique faible 20% Métabolisme hépatique faible Élimination rénale avec T_{1/2} à 2,5h
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans la peau et le poumon Efficace sur le Biofilm	
Spectre	Affinité importante pour : - PLP2a du SARM - PLP1a, PLP2a, PLP2x du PSDP  Pas d'efficacité sur entérocoques, EBLSE, HCASE type AmpC ou P.Aeruginosa	
Indications et spectre	<u>AMM :</u> - Infections compliquées de la peau et des tissus mous - Pneumonies communautaires	
Posologie et mode d'administration	600 mg x 2 ou x 3 /J IVL sur 60 min ou IVSE sur 4h	IRA/EER : - 400 mg / 12h si Cl créat = 30 - 50 ml/mn - 300 mg / 12 h si Cl créat = 15 - 30 ml/mn - 200mg / 12 h si Cl créat < 15 ml /mn Pas de donnée sur CVVH ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Toxicité hématologique en cas de traitement prolongé : 21% si > 3 semaines EI des β-lactamines	
Surveillance	Pas de cible thérapeutique actuellement %T > CMI	

CEFTOBIPROLE

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA non documenté	Fixation protéique faible 16 % Métabolisme hépatique faible Élimination rénale sous forme inchangée, $T_{1/2} = 3\text{h}$
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion pulmonaire	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - CGP : SARM, E.faecalis - BGN : Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa <p>⚠️ Pas d'efficacité sur les EBLSE ou les céphalosporinases</p>	
Indications et spectre	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonies nosocomiales (hors PAVM) et communautaires 	
Posologie et mode d'administration	1,5-3g/J en 3 prises IVSE sur 4h	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - CL 30-50 ml/min : 500mg x 2/J - CL 10-30 ml/min : 250mg x 2/J - CL < 10 ml/min ou EER : 250 mg/24h Pas de données sur CVVH ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Troubles gastro-intestinaux, douleurs aux points de ponctions	
Surveillance	%T > CMI	

VIII. Céfiderocol

CEFIDEROCOL		
Mode d'action	Céphalosporine conjuguée à un sidérophore . Ce dernier permet le transport de la céphalosporine dans le cytoplasme, celle-ci se lie aux PLP ce qui inhibe la synthèse du peptidoglycane entraîne la lyse bactérienne.	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA non documenté	Métabolisme hépatique faible Élimination rénale sous forme inchangée, $T_{1/2} = 3\text{h}$
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire sauf pulmonaire	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - BGN : Entérobactéries, Pyo avec KPC, métallo beta lactamases, oxacillinase <p>⚠ Ne fonctionne pas sur les CGP ni les anaérobies. Molécule de recours ++</p>	
Indications	<u>AMM</u> : Infections dues à des BGN sans option thérapeutiques : IIA, IU	
Posologie et mode d'administration	6-8g/j en 3 à 4 prises sur 3h	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - CL 30-60 ml/min : 1,5gx3/J - CL 15-30 ml/min : 1g x 2/J - CL < 15 ml/min ou EER : 750 mgx2/j CVVH : 2gx3/j ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Troubles gastro-intestinaux, douleurs aux points de ponctions	
Surveillance	%T > CMI	

Références

- Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. Ann Pharmacother. 2005 Jan;39(1):32-8. doi: 10.1345/aph.1E271. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15598967.
- Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis. 2007 Feb 1;44(3):357-63. doi: 10.1086/510590. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17205441.
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):108-120. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29102324.
- Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):272-82. doi: 10.1093/cid/cis857. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23074314.
- Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. Clin Infect Dis. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S552-S558. doi: 10.1093/cid/ciz828. PMID: 31724042; PMCID: PMC6853762.
- Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients- guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care. 2019 Mar 29;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9. PMID: 30925922; PMCID: PMC6441232.

Chapitre 12 : Traitement anti gram positif

I. Glycopeptides

VANCOMYCINE		
Mode d'action	Inhibe la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne par affinité de l'extrémité du précurseur du peptidoglycane (D-ala-D-ala)	
PK/PD	Bactéricidie lente sur bactéries en phase de croissance AUC/CMI dépendant EPA modéré	Biodisponibilité nulle Fixation protéique 30-55% Métabolisme hépatique faible Élimination rénale à 80% $T_{1/2} : 4-6\text{h}$
Diffusion tissulaire	Mauvaise, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - CG+ : SARM, SASM ; Entérocoque - En cas de CMI > 1, envisager une alternative thérapeutique <p>⚠️ Gram Négatif naturellement résistant par imperméabilité</p>	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) - Infections des os et des articulations - Pneumonies communautaires (PC) - Pneumonies nosocomiales (PN), y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) - Endocardite infectieuse 	
Posologie et mode d'administration	<p>Dose de charge : 30-35 mg/kg IVSE (poids réel)</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 1h si < 2g - En 2h si > 2g <p>Dose d'entretien : 35mg/kg/24h IVSE (poids ajusté)</p>	<p>IRA/EER :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CL = 50-80 ml/min, entretien 25 mg/kg/J - CL = 25-50, entretien 14 mg/kg/J - CL < 25 ml/min ou anurie, entretien 7mg/kg/J - EER : entretien 14mg/kg/J <p><i>Donadello, CC 2014 - Roberts, AAC 2011</i></p> <p>ECMO : Pas d'adaptation posologique</p>
Effets Indésirables	Red man syndrome (hypersensibilité ++), néphrotoxique, hématotoxique (leucopénie et neutropénie)	
Surveillance	<p>Toxicité : monitorer le résiduel à partir de 18-24h de perfusion IVSE</p> <p>Objectif : 20-30 mg/L</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cres < 20 mg/L : Bolus de 500 mg puis \uparrow de la dose d'entretien 500mg à 1g - Cres > 30 mg/L : Arrêt de la perfusion pendant 4h puis reprise en \downarrow la dose d'entretien de 500mg à 1g <p>Objectif thérapeutique : AUC/CMI > 400 mg*h/L</p>	

II. Oxazolidinones

LINEZOLIDE

Mode d'action	Antibiotique synthétique anti-gram + avec une activité sur la synthèse protéique. Inhibe la formation du complexe ribosomal d'initiation 70s	
PK/PD	Bactériostatique AUC/CMI dépendant EPA (3-4h en fonction de l'espèce) Activité Anti-toxique notamment <i>S.aureus</i> (PVL, TSST-1, α-hémolysine)	Biodisponibilité orale : 100% Métabolisme hépatique Élimination : rénale 30%
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus lipophiles : poumons, SNC, OS	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - CG+ aérobies : <i>SASM, SARM, E.faecium, ERV, streptocoques</i> - BG+ : <i>C.perfringens</i> 	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - AMM : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumopathie nosocomiale et communautaire documentée à gram + ○ Infection compliquée de la peau et des tissus mous - Hors AMM : Infections à <i>staphylocoque PVL</i> + 	
Posologie et mode d'administration	600 mg x 2 IV sur 30 minutes ou PO	IRA/EER : pas d'adaptation posologique ECMO : pas d'adaptation posologique
Effets Indésirables	Mauvaise tolérance en cas de traitement prolongé > 28 jours <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité hématologique - Neuropathie optique et périphérique - Acidose lactique - DRESS syndrome à J7 <p>⚠️ Risque de syndrome sérotoninergique si association aux IRS, IMAO ou Tramadol</p>	
Surveillance	NFS-plaquettes x 1/semaine Cible thérapeutique : 20 -40 mg/L (Dosage résiduel 30' avant injection)	

TEDIZOLIDE

Mode d'action	Agit sur la synthèse protéique par inhibition de la sous-unité 50s du ribosome bactérien	
PK/PD	<i>Idem Linézolide MAIS</i> AUC Tédizolide < AUC Linézolide (en pratique, posologie plus élevée)	Biodisponibilité > 90% Élimination hépatique à 80% T_{1/2} = 12 heures Fixation protéines plasmatiques 80%
Diffusion tissulaire	<i>Idem Linézolide</i>	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - CG+, SARM, ERV, Staphylocoque Résistant au Linézolide - En pratique CMI 4 fois plus basse que pour le Linézolide 	
Indications	<u>AMM</u> : Infections de la peau et des tissus mous Actuellement quelques études ont retrouvé une non infériorité par rapport au Linézolide : PAVM et PNP (Wunderink, Clin Infect Dis 2022)	
Posologie et mode d'administration	200 mg x 1/J IV ou PO	IRA/EER : pas d'adaptation posologique ECMO : pas d'adaptation posologique
Effets Indésirables	Pas d'étude disponible sur la tolérance à long terme Effet moindre par rapport au Linézolide : pas de neurotoxicité, moins d'interaction (IRS, IMAO)	

III. Lepopeptide

DAPTOMYCINE

Mode d'action	Arrêt de la synthèse des acides nucléiques et des protéines par insertion dans la membrane externe de gram + Insertion calcium dépendante Active y compris sur les bactéries en phase stationnaire de croissance	
PK/PD	Bactéricidie rapide AUC/CMI dépendant Effet post-antibiotique prolongé Activité sur le biofilm	Forme IV exclusive Absence de biotransformation Élimination rénale ($T_{1/2} : 8h$)
Diffusion tissulaire	<p>Bonne diffusion au sein du biofilm endovasculaire</p> <p> <i>Inactivée par le surfactant donc non indiquée dans les infections respiratoires</i></p>	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - CG+ documenté : SARM, SASM, entérocoques, streptocoques - A privilégier lors d'une résistance à la vancomycine (CMI > 1) <p> Gram Négatif naturellement résistant</p>	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - AMM : <ul style="list-style-type: none"> ○ Infections compliquées de la peau et des tissus mous ○ Endocardite infectieuse du cœur droit sur valve native uniquement à S.aureus - Bactériémie à Staphylocoque aureus 	
Posologie et mode d'administration	8-12 mg/kg (poids réel) en 1 prise IVL	IRA/EER : 1 jour/2 sans adaptation de la dose ECMO : pas d'adaptation posologique
Effets Indésirables	Myalgies ↑ CPK, troubles digestifs, céphalées, réaction au site d'injection  Co-administration avec les statines.	
Surveillance	CPK 1 x/semaine , stopper le traitement si CPK > 5N Objectif : TR < 25 mg/L et PIC > 100 mg/L . Objectif Thérapeutique : AUC/CMI	

IV. Lipoglycopeptides

DALBAVANCINE		
Mode d'action	Inhibe la synthèse de la paroi bactérienne des bactéries à Gram + par liaison au substrat D-ala-D-ala (étape de transpeptidation et transglycosylation)	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant Pas de donnée sur EPA	Voie de métabolisation non connue à ce jour Fixation au protéines plasmatiques 90% Faible élimination urinaire T_{1/2} très longue 336h (14jours)
Diffusion tissulaire	Excellent diffusion dans le biofilm	
Spectre	Idem spectre Daptomycine avec surtout les CG+  Possible résistance croisée avec la vancomycine en cas d'acquisition du gène <i>VAN A</i> (<i>S.aureus</i> et <i>Enterococcus.spp</i>).  Gram Négatif naturellement résistant	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - <u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> o Infection de la peau et des tissus mous - Peu de données sur les autres indications potentielles (EI, bactériémies) 	
Posologie et mode d'administration	1500 mg en 1 injection unique sur 30 min	IRA/EER : Si Cl < 30 ml/min, 1000 mg ECMO : pas de données
Effets Indésirables	Bonne tolérance Mineurs : <i>nausée</i> (5,5%), <i>céphalée</i> (4,7%), <i>diarrhée</i> (4,4%) Pas d'interaction médicamenteuse	
Surveillance	Objectif thérapeutique : Cres ≥ 20 mg/L	

ORITAVANCINE

Mode d'action	Inhibe la transpeptidation et la transglycosylation de la paroi bactérienne des Gram +	
PK/PD	Bactéricidie Concentration dépendant Pas de donnée sur EPA	Élimination lente sous forme inchangée , par voie urinaire Fixation protéique 85% T_{1/2} = 245h (10 jours)
Diffusion tissulaire	Excellent diffusion dans le biofilm	
Spectre	Entérocoques résistant à la vancomycine (VanA)	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - <u>AMM</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Infections aigües de la peau et des tissus mous - <u>ASMR*</u> pour les infections sévères documentées à SARM 	
Posologie et mode d'administration	1200 mg en dose unique sur 3h	IRA/EER : Pas d'adaptation - non dialysable ECMO : pas de données
Effets Indésirables	Mineurs : nausées, céphalées, vomissements, diarrhées, veinite, hypersensibilité Interaction médicamenteuse via CYP450 : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur → surdosage warfarine, oméprazole - Inducteur → sous-dosage midazolam, dextromethorphan - Interférences avec la coagulation (CI héparine) 	
Surveillance	Objectif thérapeutique : AUC/CMI	

*ASMR Amélioration du service médical rendu

V. Céphalosporines de 5^e génération

CEFTAROLINE		
Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactérienne par fixation aux PLP.	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA modeste	Fixation protéique faible 20% Métabolisme hépatique faible Élimination rénale avec T_{1/2} à 2,5h
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans la peau et le poumon Efficace sur le Biofilm	
Spectre	Affinité importante pour : - PLP2a du SARM - PLP1a, PLP2a, PLP2x du PSDP  Pas d'efficacité sur : - Entérocoques - EBLSE - HCASE type AmpC - Pseudomonas	
Indications	- <u>AMM</u> : ○ Infections compliquées de la peau et des tissus mous ○ Pneumonies communautaires	
Posologie et mode d'administration	600 mg x 2 ou x 3 / J IVL sur 60 min ou IVSE sur 4h	IRA/EER : - 400 mg / 12h si Cl créat = 30 - 50 ml/min - 300 mg / 12 h si Cl créat = 15 - 30 ml/min - 200mg / 12 h si Cl créat < 15 ml /min Pas de donnée sur CVVH ECMO : Pas d'adaptation posologique
Effets Indésirables	Toxicité hématologique en cas de traitement prolongé : 21% si > 3 semaines Effets Indésirables des β-lactamines	
Surveillance	Pas de cible thérapeutique actuellement %T > CMI	

CEFTOBIPROLE

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactérienne par fixation aux PLP.	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA non documenté	Fixation protéique faible 16 % Métabolisme hépatique faible Élimination rénale sous forme inchangée avec T_{1/2} à 3h
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion pulmonaire	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - CG+ : SARM, E.faecalis - BG- : Entérobactéries, Pyo <p>⚠ Pas d'efficacité sur les EBLSE ou les céphalosporinases</p>	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - AMM : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumonies nosocomiales (hors PAVM) et communautaires 	
Posologie et mode d'administration	1,5-3g/J en 3 prises IVSE sur 4h	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - CL 30-50 ml/min : 500mg x 2/J - CL 10-30 ml/min : 250mg x 2/J - CL < 10 ml/min ou EER : 250 mg/24h Pas de données sur CVVH ECMO : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	Troubles gastro-intestinaux, douleurs aux points de ponctions	
Surveillance	%T > CMI	

Références

- Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect.* 2016;46(5):242-268.
- Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, et al. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4750-4756.
- Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):63-68.
- Thomas, G., Henao-Martínez, A. F., Franco-Paredes, C. & Chastain, D. B. (2020). Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin : A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106069.
- Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1670-1677.
- Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miègreville AF, Hamel A, Bugnon D, Ge JY, Potel G. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3397-400

Chapitre 13 : Lincosamide

CLINDAMYCINE		
Mode d'action	Inhibe la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome	
PK/PD	Bactériostatique AUC/CMI dépendant EPA modéré à dose élevée Activité anti-toxique	Excellent biodisponibilité (90%) Fixation protéique 80-94 % Métabolisme hépatique Élimination biliaire (principalement) et urinaire $T_{1/2}$: 2h30
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans les tissus et les liquides extra et intra-cellulaires, hormis le LCR	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - SAMS, SARM, Streptocoques, anaérobies - En cas de CMI > 0,25 pour Staph et anaérobies ou CMI >0,5 pour Strepto, envisager une alternative thérapeutique <p>⚠️ Gram Négatif aérobies et Entérocoques naturellement résistants</p>	
Indications	AMM : <ul style="list-style-type: none"> - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) 600mg/8h - Infections des os et des articulations - Infections stomatologiques - Infections ORL - Infections bronchopulmonaires - Infections intra-abdominales post chirurgicales - Prophylaxie si allergie au β-lactamines : neurochirurgie, chirurgie digestive sous mésocolique, chirurgie carcinologique ORL, chirurgie gynécologique, amputation de membre. 	
Posologie et mode d'administration	<u>IV</u> : 600mg/6h ou 8h <u>PO</u> : 150 à 450mg/24h	IRA/EER : Pas d'adaptation posologique ECMO : Pas d'adaptation posologique Obèse : 600mg/6h si poids > 100kg
Effets Indésirables	Allongement du QT, trouble du rythme (si injection rapide < 1h) œsophagite (si apport PO), cytolysé hépatique, éruption cutanée, nécrolyse épidermique toxique, diarrhée à Clostridium difficile <p>⚠️ Les maladies chroniques coliques sont une contre-indication à l'utilisation de la clindamycine</p>	
Surveillance	<u>Toxicité</u> : monitorer ASAT, ALAT, NFS, ECG Objectif Cres : 3-15 mg/L Surveillance des dosages de ciclosporine : risque de perte de l'activité immunosuppressive.	

Références:

- - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
- - Smieja M. Current Indications for the Use of Clindamycin: A Critical Review. Canadian Journal of Infectious Diseases. 1998;9(1):22-8.

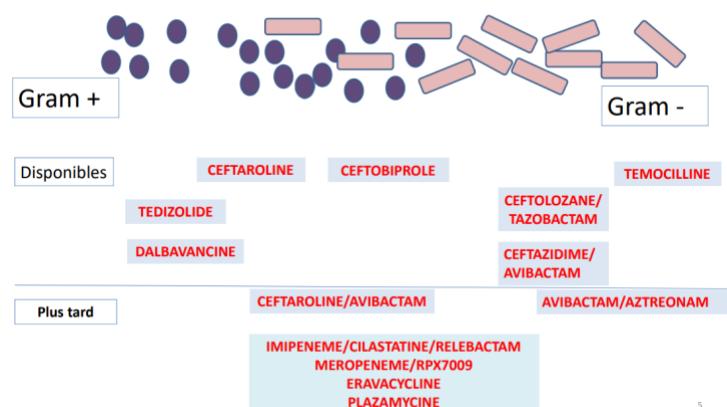
Chapitre 14 : Nouveaux anti-gram négatifs

Ceftolozane-Tazobactam (Zerbaxa)

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . La structure ressemble à celle de la Ceftazidime avec une chaîne latérale modifiée du noyau céphème permettant une activité anti pyocyanique importante .	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Métabolisme hépatique faible Élimination rénale ($T_{1/2}$ 2.5h)
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pseudomonas aeruginosa +++ - BLSE (<i>E.coli</i>) - Certains CGP (<i>S. anginosus</i>, <i>S. Constellatus</i>, <i>S. salivarius</i>) <p>⚠️ Pas d'activité sur les anaérobies, les carbapénèmases, AmpC, Hyperproduite, Oxacillinas d'Acinetobacter</p>	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées - Infections urinaires compliquées - Pyélonéphrites aiguës - Extension à Pneumonies nosocomiales dont PAVM 	
Posologie et mode d'administration	2g de bolus sur 1h puis immédiatement 2gx3/j sur 4h IVSE	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - 1gx3/j si Cl créat = 30 - 50 ml/mn - 750mgx3/j si Cl créat = 15 - 30 ml/mn - 500mgx3/j si Cl créat < 15 ml /mn <p>Pas de donnée sur CVVH. Considérer Cl créat < 15 ml /mn</p> <p>ECMO : Pas d'adaptation</p>
Effets Indésirables	Atteintes neuropsychiques (céphalées), digestifs (des nausées, vomissements)	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste : 5-35mg/L	

Ceftazidime-avibactam (Zavicefta)

Mode d'action	Agit sur la membrane cytoplasmique bactériennes par fixation aux PLP . L'avibactam est un inhibiteur de βlactamases non βlactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme qui est stable à l'hydrolyse	
PK/PD	Bactéricide Temps dépendant EPA faible ou nul	Métabolisme hépatique faible $T_{1/2}$ environ 2h Élimination urinaire
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion au sein des tissus	
Spectre	<u>Spectre utile :</u> <ul style="list-style-type: none"> - BLSE +++ - Carbapénèmases (KPC, OXA 48) - AmpC <p>⚠️ Pas d'activité sur les anaérobies, Metallo-carbapénèmases (NDM) Oxacillinasés d'<i>Acinetobacter</i></p>	
Indications	<u>AMM :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées - Infections urinaires compliquées - Pyélonéphrites aiguës - Extension à Pneumonies nosocomiales dont PAVM 	
Posologie et mode d'administration	2g de bolus sur 1h puis immédiatement 2gx3/j sur 4h IVSE	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - 1gx3/j si Cl créat = 30 - 50 ml/mn - 1gx2/j si Cl créat = 15 - 30 ml/mn - 1gx1/j si Cl créat < 15 ml /mn <p>Pas de donnée sur CVVH. Considérer Cl créat < 15 ml /mn</p> <p>ECMO : Pas d'adaptation</p>
Effets Indésirables	Atteintes neuropsychiques (céphalées), digestifs (des nausées, vomissements)	
Surveillance	100% fT > 4 x CMI Résiduelle attendue en probabiliste : 35-80mg/L	



Références

- Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Nov 11;34(1):e00115-20. doi: 10.1128/CMR.00115-20. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2021 Jan 27;34(2): PMID: 33177185; PMCID: PMC7667665.
- Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 15;63(2):234-41. doi: 10.1093/cid/ciw243. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098166; PMCID: PMC4928383.
- Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther.* 2016 Mar;38(3):431-44. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.018. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26948862.
- Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2018 Apr;78(6):675-692. doi: 10.1007/s40265-018-0902-x. PMID: 29671219.
- Timsit JF, Huntington JA, Wunderink RG, Shime N, Kollef MH, Kivistik Ü, Nováček M, Réa-Neto Á, Martin-Loches I, Yu B, Jensen EH, Butterton JR, Wolf DJ, Rhee EG, Bruno CJ. Ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia: subset analysis of the ASPECT-NP randomized, controlled phase 3 trial. *Crit Care.* 2021 Aug 11;25(1):290. doi: 10.1186/s13054-021-03694-3. PMID: 34380538; PMCID: PMC8356211.

Chapitre 15 : Polymyxine (colistine)

Colistine (Polymyxine E)

Mode d'action	Produite par <i>Bacillus aerosporus</i> Polypeptide entraînant une perméabilité de la membrane bactérienne par interaction électrostatique polycationique (Mg^{2+} et Ca^{2+}) altérant le LPS Activité <i>in vitro</i> anti endotoxinique Synergie possible avec d'autres antibiotiques	
PK/PD	Bactéricide rapide, taux de mutation élevé Concentration-dépendant EPA sur Pyo et <i>Acinetobacter</i> Effet inoculum pur $T_{1/2}$ vie -> 3-14H Variabilité interindividuelle	Élimination : CMS (colistiméthate sodique) : prodrogue qui sera hydrolysé en colistine. 64% élimination urinaire Breakpoint Eucast 2020 S : CMI \leq 2mg/l et R : >2mg/l Pour le pyo, cut off à 4mg/l.
Diffusion tissulaire	 Pas de diffusion dans le LCR	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Spectre utile : <ul style="list-style-type: none"> ○ BGNs fermentants : <i>E coli</i>, <i>Klebsiella P</i>, <i>Citrobacter Freundii</i>. ○ BGN non fermentants : <i>Pseudomonas</i>, <i>Acinetobacter</i> - Résistance naturelle : <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Serratia</i>, <i>Providencia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Burkholderia Cepacia</i>. ○ 10% des <i>stenotrophomonas</i> - Résistance acquise ↑ (5-10%) : <ul style="list-style-type: none"> ○ En 2017 : <i>Klebsiella P</i> : 9% <i>E cloacae</i> 6% ○ Lié en partie une résistance chromosomique MCR1 	
Indications	<p>1 : Infection à germe MDR et XDR : ++++</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDSA 2020 : Pas d'indication - ESCMID 2021 (TTT BMR/BHRE) - envisageable pour le traitement des : <ul style="list-style-type: none"> ○ CRE (Entérobactéries R carba) ○ CRAB (<i>Acinetobacter Baumanii</i> R carba) ○ CRPA (<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> R carba) <p>Pas de monothérapie sauf si aucune alternative En association si R ou non disponibilité des nouvelles molécules. L'associer avec un antibiotique Se ou R avec le Breakpoint le plus proche en privilégiant les carbapénèmes.</p> <p>Possible d'associer les carbapénèmes : Si Méropénème avec CMI<ou=8. Non recommandé pour le CRAB</p> <p>Autres associations possibles : -Fosfomycine si BHRE type KPC -Tigécycline</p>	

	<p>Pneumopathies : privilégier forme IV+ aérosols.</p> <p>2 : Autres indications : Décontamination digestive sélective 100mg*4/J Po ou gel (2%) en oro-pharyngé + tobramycine + ampho B.</p>	
Posologie et mode d'administration	<p>Colistimethate sodique : IV ou inhalation 80mg (CMS)=1 MU (CMS)=33,3 mg de colistine (CBA) (colistine base activity) 1mg de colistiméthane sodique (CMS)=12500 UI Dose poids : 75000-150000 UI/kg/J Dose de charge : 9 MUI Entretien : 4,5 mUI*2/J</p>	<p>IRA : <50 ml/min : 5,5-7,5 MUI <30 ml/min : 4,5-5,5 MUI <10 ml/min : 3,5 MUI</p> <p>HDI : 1,5-2 MUI *2/J jour sans dialyse 1,5-2 MUI après la séance</p> <p>CVVH = dose normale</p> <p>ECMO : pas d'adaptation</p>
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxicité : 30% d'Insuffisance rénale, réabsorption tubulaire cumulative et réversible. - Neurotoxicité : 3% des cas, confusion, paresthésie, risque de convulsions si dosage > 6 µg/ml 	
Surveillance	<p>CMI en milieu liquide systématique (disque : Faux Positif si R acquise)</p> <p><u>Objectif thérapeutique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC/CMI>50 - Concentration résiduelle : 2 à 4 mg/l (dosage en spectrométrie de masse) <p>Toxicité : Créatinémie</p>	

Références :

- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209. PMID: 30710469; PMCID: PMC7437259.
- Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrggal ME, Mahrous AJ, Almarzoky Abuhussain SS, Obaid NA, Algethamy M, AlQarni A, Khogeer AA, Saleem Z, Sheikh A. Dose Optimization of Colistin: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Nov 26;10(12):1454. doi: 10.3390/antibiotics10121454. PMID: 34943666; PMCID: PMC8698549.

Chapitre 16 : Aminosides

Amikacine - Gentamicine - Tobramycine

Mode d'action	<p>Inhibition de la synthèse protéique après fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Structure poly-osidique avec des fonctions amines Pénétration dépendante des chaines respiratoires aérobies L'altération enzymatique des groupes amines est le mécanisme d'acquisition de résistance le plus fréquent.</p>																				
PK/PD	<p>Bactéricides, sans effet inoculum Concentration dépendant EPA prolongé.</p> <p>Objectifs thérapeutiques : Cmax/CMI=8-10</p> <table border="1" data-bbox="414 759 1081 961"> <thead> <tr> <th>Aminosides</th> <th>Entérobact (CMI)</th> <th>Pyo/Acinéto (CMI)</th> <th>Cible Cmax</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Genta/tobra</td> <td>2mg/l</td> <td>4mg/l</td> <td>32-40 mg/l</td> </tr> <tr> <td>Amiklin</td> <td>8mg/l</td> <td>8mg/l</td> <td>64-80mg/l</td> </tr> </tbody> </table> <p>La CMI de l'AMK est plus élevée que les autres classes Synergie avec les CG+</p>	Aminosides	Entérobact (CMI)	Pyo/Acinéto (CMI)	Cible Cmax	Genta/tobra	2mg/l	4mg/l	32-40 mg/l	Amiklin	8mg/l	8mg/l	64-80mg/l	<p>Hydrosolubles $\frac{1}{2} \text{ VIE} = 2\text{h}$ Vd faible 0,2-0,3 l/Kg Non métabolisés Élimination rénale Fixation protéique faible 20%</p>							
Aminosides	Entérobact (CMI)	Pyo/Acinéto (CMI)	Cible Cmax																		
Genta/tobra	2mg/l	4mg/l	32-40 mg/l																		
Amiklin	8mg/l	8mg/l	64-80mg/l																		
Diffusion tissulaire	<p> Faible diffusion tissulaire</p> <p>1- SPECTRE : <u>Entérobactéries :</u> <ul style="list-style-type: none"> Providencia : seul Amiklin se Serratia M : Amiklin R, Genta Se. Pseudomonas : Tobra> Amiklin mais risque de Résistance enzymatique de haut niveau motivant l'amiklin en 1 er intention (R via phénotype KT,KTG, Efflux) Acinetobacter : Amiklin et tobra <u>Staphylocoque et streptocoque</u> : Gentamicine++</p> <p>2- RESISTANCES : <u>*Résistance naturelle</u> : Inactif sur Anaérobies et <i>Stenotrophomonas</i>.</p> <p><u>*Résistance acquise :</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Staphylocoque</u> : 3 phénotypes de R par inactivation enzymatique <table border="1" data-bbox="647 1754 1240 1933"> <thead> <tr> <th colspan="4">R acquise du staphylocoque</th> </tr> <tr> <th>Phénotype</th> <th>Kana/Amikacine</th> <th>Tobra</th> <th>Genta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K</td> <td>R</td> <td>S</td> <td>S</td> </tr> <tr> <td>KT</td> <td>R</td> <td>R</td> <td>S</td> </tr> <tr> <td>KTG</td> <td>R</td> <td>R</td> <td>R</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas d'activité sur le SARM (phénotype KTG)</p> </p>	R acquise du staphylocoque				Phénotype	Kana/Amikacine	Tobra	Genta	K	R	S	S	KT	R	R	S	KTG	R	R	R
R acquise du staphylocoque																					
Phénotype	Kana/Amikacine	Tobra	Genta																		
K	R	S	S																		
KT	R	R	S																		
KTG	R	R	R																		

	<ul style="list-style-type: none"> Streptocoque/entérocoques : Résistance naturelle de bas niveau, synergie avec les Bêta-lactamines <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Entérocoque (R par inactivation enzymatique)</th></tr> <tr> <th>Enzyme</th><th>Kanamycine</th><th>Amikacine</th><th>Tobra</th><th>Genta</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APH3:</td><td>R</td><td>R</td><td>S</td><td>S</td></tr> <tr> <td>ANT-4</td><td>R</td><td>S</td><td>R</td><td>R</td></tr> <tr> <td>APH2-AAC6</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td></tr> <tr> <td>AAC6 (R naturelle) E faecium</td><td>R</td><td>R/I</td><td>R</td><td>S</td></tr> </tbody> </table>	Entérocoque (R par inactivation enzymatique)					Enzyme	Kanamycine	Amikacine	Tobra	Genta	APH3:	R	R	S	S	ANT-4	R	S	R	R	APH2-AAC6	R	R	R	R	AAC6 (R naturelle) E faecium	R	R/I	R	S
Entérocoque (R par inactivation enzymatique)																															
Enzyme	Kanamycine	Amikacine	Tobra	Genta																											
APH3:	R	R	S	S																											
ANT-4	R	S	R	R																											
APH2-AAC6	R	R	R	R																											
AAC6 (R naturelle) E faecium	R	R/I	R	S																											
Indications et spectre	<ul style="list-style-type: none"> Traitement probabiliste du choc septique : <ul style="list-style-type: none"> Élargissement du spectre Bactéricidie Endocardites à staphylocoque, streptocoque et entérocoque. Traitements des PAVM récidivante avec germe multi R en aérosols. 																														
Posologie et mode d'administration	<p>Dose unique journalière :</p> <p>*En IV : (bolus sur 30 min)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gentamicine : 5mg/kg/J Tobramycine : 7mg/kg/J Amikacine : 30mg/kg/J <p>*En aérosols : Cf chapitre.</p> <p>IRA : pas de modification de la posologie, espacer les doses de la résiduelle</p> <p>HDI : injecter 4H avant la dialyse.</p> <p>CVVH : 25mg/Kg toutes les 48H (selon résiduelle)</p> <p>ECMO : pas d'adaptation.</p>																														
	<p style="text-align: center;">Calcul de la dose avec le poids ajusté :</p> <p style="text-align: center;">Poids ajusté = poids idéal (F de Devine) + 0,4 (Poids total-poids idéal)</p>																														
Effets Indésirables	Néphrotoxicité, toxicité cochléo-vestibulaire en cas de doses répétées et résiduelle élevée. Effet curare-like																														
Surveillance	<p>Efficacité : Cmax à 30 min de la fin de la perfusion (cible Cf tableau)</p> <p>Toxicité : résiduelle si IR ou durée de TTT > 5 jours.</p> <p>Résiduel : Amiklin <2,5mg/l. Genta/tobra<0,5mg/l</p>																														

Références :

- Gauzit et al 2011. ANSM- mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement.
- Thy M, Timsit JF, de Montmollin E. Aminoglycosides for the Treatment of Severe Infection Due to Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 6;12(5):860. doi: 10.3390/antibiotics12050860. PMID: 37237763; PMCID: PMC10215420.
- Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol*. 2022 Mar 16;60(3):e0027621. doi: 10.1128/JCM.00276-21. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34346716; PMCID: PMC8925892.

QUINOLONES

Mode d'action	<p>Inhibe la synthèse de l'ADN par inhibition de l'action de l'ADN gyrase pour les bactéries à gram - et de la topoisomérase IV pour les bactéries à gram +.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quinolones 1^{ère} génération : <ul style="list-style-type: none"> • Acide Nalidixique - Fluoroquinolones 2^e génération : <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacine (Ciflox® PO et IV) • Ofloxacine (Oflocet® PO et IV) • Norfloxacine (Noroxine® PO) • Péfloxacine (Peflacine® PO et IV) - Fluoroquinolones 3^e génération (anti pneumococcique) : <ul style="list-style-type: none"> • Lévofloxacine (Tavanic® PO et IV) - Fluoroquinolones 4^e génération : <ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacine (Isilox® PO et IV) 	
PK/PD	<p>Bactéricidie Concentration dépendant AUC/CMI corrélé au succès clinique Cmax/CMI corrélé à l'émergence de résistance EPA prolongé</p>	<p>Biodisponibilité excellente (sauf ciprofloxacine à 60-80% et Norfloxacine 50%) Lipophile, faible liaison aux protéines sériques (30-50%) Passage de la membrane cellulaire et accumulation dans les phagocytes (cible les intracellulaires) Élimination rénale (oflo – cipro – levoflo) Élimination hépatique et rénale (norflo – moxiflo) T_{1/2} : 5-10h</p>
Diffusion tissulaire	<p>Mauvaise pour quinolone Excellent pour fluoroquinolone (poumon, prostate 100%, os 30-60%, tissu mou, œil, intracellulaire)</p>	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Quinolones 1^{ère} génération : <ul style="list-style-type: none"> • Entérobactéries (infections urinaires) - Fluoroquinolones 2^e génération : <ul style="list-style-type: none"> • SAMS et SCN • BGN : entérobactéries, Pyo, <i>H. Influenzae</i>, <i>A. baumanii</i> • Cocci gram – dont <i>N.meningitidis</i> • Intracellulaires - Fluoroquinolones 3^e génération : <ul style="list-style-type: none"> • Cocci Gram +, incluant <i>Streptococcus</i>, certains entérocoques • Actif sur BGN mais moins que ciprofloxacine • <i>M. Tuberculosis</i> - Fluoroquinolones 4^e génération : <ul style="list-style-type: none"> • Idem FQ 3^e génération + Anaérobies (<i>Clostridium</i>, <i>B. fragilis</i>) <p>⚠ Résistance naturelle à <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Stenotrophomonas</i>, SARM (90%)</p> <p>Résistances acquises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chromosomiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation de la cible par mutation enzymatique (gyrA ou parC) 	

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Imperméabilité de paroi ○ Surexpression d'une pompe à efflux ● Plasmidiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation de bas niveau par plasmide <ul style="list-style-type: none"> ■ Production de protéine protégeant l'ADN gyrase ■ Production d'enzymes inactivatrices des FQ
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Indication en 1^{ère} intention en probabiliste :</u> <ul style="list-style-type: none"> ● PNA simple (femmes) (ofloxacine-ciprofloxacine-lévofoxacine) ● Neutropénie fébrile (ciprofloxacine-lévofoxacine) ● PAC sévères d'USC ou réanimation ● Sinusites autres que maxillaires ● Diarrhée aiguë fébrile si indication ATB et hors suspicion C. difficile (ofloxacine-ciprofloxacine) ● Typhoïde (hors Asie) (ofloxacine-ciprofloxacine) ● Charbon (ciprofloxacine) ● Salpingite / endométrite (ofloxacine-ciprofloxacine), en association avec ATB actif sur gonocoque ● Antibioprophylaxie : prévention infection liquide d'ascite, neutropénie profondes/prolongées, certaines intervention ophtalmo, biopsie prostate - <u>Indication en 1^{er} choix après documentation :</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Infections ostéoarticulaires (ofloxacine-ciprofloxacine-lévofoxacine) ● IU masculine (ofloxacine-ciprofloxacine-lévofoxacine) ● Pyélonéphrites aigues à risque de complication et PNA graves ● Légionellose grave (lévofoxacine) ● Typhoïde (ofloxacine-ciprofloxacine) ● Tuberculose multi-résistante (moxifloxacine) - <u>Indication en 2^{ème} intention en cas de CI à l'ATB de 1^{er} choix :</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Allergie vraie aux bétalactamines <ul style="list-style-type: none"> ○ Infections abdominales, biliaires, ILA ○ Pneumopathie aiguë communautaire ○ Exacerbation BPCO (BPCO grave) ○ Méningite ● Pneumopathie associée aux soins avec FDR de bactérie multirésistante (ciprofloxacine) <ul style="list-style-type: none"> ○ En remplacement aminoside ○ En association avec bêta-lactamine large spectre ● Traitement probabiliste cystites aiguës à risque de complication (ofloxacine-ciprofloxacine) ● Tuberculose si effets secondaires graves traitement classique (moxifloxacine) ● Prophylaxie des infections invasives à méningocoque si CI/résistance rifampicine

Posologie et mode d'administration	<p><u>Ciprofloxacine :</u> 400mgx2 (ou 400mgx3 pour pyo) IVL 500mgx2/j PO <u>Oflaxacine</u> : 200mgx2/j PO et IV <u>Lévofoxacine</u> 750mgx1/j PO et IV <u>Moxifloxacine</u> 400x1/j PO et IV</p> <p>IVL (30 à 60 min) Préférer PO à IV</p> <p>⚠️ Risque d'inactivation en cas de prise simultanée (laitage) ou rapprochée (fer, zinc, sucralfate, didanosine, pansements digestifs)</p>	<p>IRA/EER : <u>Ciprofloxacine :</u> CI 60-30 : 400mgx2/j IV CI<30 : 400mgx1/j IV EER :400mg/j</p> <p><u>Oflaxacine:</u> CI 60-30: 200mg/j CI<30: 200mgx1/48h IV</p> <p><u>Lévofoxacine:</u> CI 60-30: 250mgx1/j IV CI<30: 125mgx1/j IV EER :250-500mg/j</p> <p>IHC : Adaptation de la Péfloxacine</p>
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement du QT (moxifloxacine ++) - Tendinopathie (Péfloxacine >> autres FQ, risque majorée par CTC) - Toxicité hépatique (moxifloxacine) - Troubles neuro-cognitifs, convulsions (risque majorée par AINS) - Photosensibilisation - Réaction d'hypersensibilité (prurit, rash, syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson) - Sélection des mutants résistants dans le microbiote - FdR de Clostridium difficile/BLSE/pseudomonas MDR - Interactions médicamenteuses (AVK, Méthotrexate, médicaments consuliogènes) 	
Surveillance	<p><u>Règle de prescription des FQ :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Éviter la prescription en probabiliste chez les patients ayant eu une prescription antérieure de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication - Pour certaines espèces (ex : <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>), il faut utiliser de fortes doses ET associer un 2ème antibiotique - Pour les souches ayant acquis une résistance de 1er niveau <ul style="list-style-type: none"> • Il faut éviter de prescrire les fluoroquinolones • En l'absence d'alternative, il faut utiliser de fortes doses ET associer un 2ème antibiotique <p><u>Objectif thérapeutique :</u> Cmax/CMI > 8-12</p> <p>Pour les Cacci Gram+ (streptocoque) : AUC/CMI>50</p> <p>Pour les entérobactéries : AUC/CMI>125</p>	

Références :

- Bhatt S, Chatterjee S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation - A comprehensive review. Environ Pollut. 2022 Dec 15;315:120440. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120440. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36265724 Review.
- Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jul 5;14(7):1080-1090. doi: 10.2215/CJN.08140718. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862698 Review.

Chapitre 18 : Imidazolés

METRONIDAZOLE/ORNIDAZOLE		
Mode d'action (incertain)	Réduction des groupes nitro du métronidazole par des enzymes de type ferrédoxine ou flavodoxine des bactéries anaérobies ou de protozoaires formant des radicaux inhibant la synthèse des acides nucléiques	
PK/PD	Bactéricidie sur les bactéries anaérobies obligatoires et protozoaires Concentration-dépendant EPA \geq 3h	Absorption complète, pic plasmatique à H1-H2 Biodisponibilité 100% Fixation protéique <20% Métabolisme hépatique Élimination rénale à 60-80% Peu modifiée par l'IR T _{1/2} : 7-8h / 11-14h Ornidazole
Diffusion tissulaire	Très bonne diffusion tissulaire : LCR, pancréas, os Volume de distribution : 0,5-1,1 L/kg	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - S \leq 4 mg/l et R > 4 mg/l - Bactéries anaérobies : <ul style="list-style-type: none"> • Gram- : <i>B. fragilis, Bacteroides spp, Fusobacterium, Prevotella, Actinobacillus</i> • Gram+ : <i>C. difficile, C. perfringens, Peptostreptococcus</i>, - Protozoaires : <i>T. vaginalis, G. lamblia, E. histolytica</i> 	
Indications	<u>AMM</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxie des infections post-opératoires à germes anaérobies sensibles lors d'intervention chirurgicale digestive ou proctologique, en association à un antibiotique actif sur les germes aérobies - Traitement curatif des infections médicochirurgicales à germes anaérobies sensibles - Amibiases sévères de localisation intestinale ou hépatique - Colite à <i>C. difficile</i> si Vancomycine et Fidaxomicine non disponibles 	
Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des infections : 1 à 1,5 g par jour en 2 ou 3 perfusions intraveineuses - Prophylaxie : 30 min avant le début de l'intervention, dose unique 1g 	IRA/EER/IH : <ul style="list-style-type: none"> - DFG > 10 ml/min : pas de modification - DFG < 10 ml/min ou IH sévère : risque d'accumulation en prises répétées. Pas de recommandation, intérêt du dosage. - EER : fortement dialysé (SC > 0,7). Administration après HDI. ECMO : Pas d'adaptation posologique
Effets Indésirables	Dysgueusie, glossite, stomatite, effet antabuse (Disulfirame), paresthésies, dysesthésies	
Surveillance	<u>Toxicité</u> : digestive et neurologique en cas d'accumulation Attention à l'association avec Warfarine, peut augmenter l'INR.	

Références :

- Kenneth C. Lamp, Collin D. Freeman, Neil E. Klutman and Melinda K. Lacy. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. *Clin Pharmacokinet*. 1999 May;36(5):353-73.
- Collin D. Freeman, Neil E. Klutman and Kenneth C. Lamp. Metronidazole A Therapeutic Review and Update. *Drugs* 1997 Nov; 54 (5).
- Catherine S C Bouman 1, Hendrikus J M van Kan, Richard P Koopmans, Johanna C Korevaar, Marcus J Schultz, Margreeth B Vroom. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med*. 2006 Dec;32(12):2013-9.
- Joffrey van Prehn, Elena Reigadas, Erik H Vogelzang *et al*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.Epub 2021 Oct 20.

Chapitre 19 : Cotrimoxazole

SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME		
Mode d'action	<p>Association d'un sulfamide (SMZ) et une diaminopyridine (TMP).</p> <p>Les sulfamides inhibent la synthèse d'acide dihydrofolique en agissant sur l'activité de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) bactérienne. La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.</p> <p>Les diaminopyridines inhibent la dihydrofolate réductase bactérienne (DHFR)</p>	
PK/PD	<p>Bactériostatique</p> <p>Temps-dépendant (objectif T>CMI)</p> <p>EPA : SMX 2h et TMP >2h</p> <p>Effet inoculum : élévation des CMI lorsque inoculum important</p>	<p>Excellent absorption orale de 70-90% en 2 à 4h</p> <p>Liaison protéique : SMX 66% - TMP 45%</p> <p>Métabolisme hépatique de 80% pour le SMX et 20% pour le TMP</p> <p>Élimination rénale sous forme inchangée 20% SMX et 80% TMP</p> <p>T_{1/2} : 10-12h</p>
Diffusion tissulaire	<p>SNC (30-50%), os (15-30%), prostate, liquide synovial, barrière MF, sécrétions bronchiques</p>	
Spectre	<p><u>Sensibilité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aérobies à Gram positif (<i>Corynebacterium, entérocoques, listeria, staphylocoques, streptocoques</i>) - Aérobies à Gram négatif (entérobactéries, <i>haemophilus</i>) - Anaérobies (<i>peptostreptococcus</i>) - Souches sensibles si CMI < 2 µg/L pour le TMP et <38µg/L pour SMZ <p><u>Résistances bactériennes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des résistances chez les entérobactéries – 10 à 20% des <i>E. coli</i> communautaires sont résistants. - Naturelles chromosomiques : bactéries utilisant des folates exogènes préformés = <i>Proteus, Leptospires, Pseudomonas, Rickettsies</i>. - Acquises plasmidiques : synthèse acide para-amino-benzoïque augmentée (métabolite initial), perméabilité membranaire aux sulfamides diminuée, modification de la DHPS. <p>Pas de modification de l'activité chez les entérobactéries BLSE ou HCase car insensible aux B-lactamase.</p> <p> Résistance naturelle : <i>Mycobactérium avium et tuberculosis, pseudomonas</i></p>	

Indications et posologies	<p>Traitements curatifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des infections à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : SMZ 80 à 100 mg/kg/j + TMP 16 à 20 mg/kg/j en 3/4 prises. - Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme <65 ans : 6 cp prise unique. - Infections uro-génitales de l'homme (prostatites) - Otites et sinusites après documentation bactériologique. - Infections digestives et de la fièvre typhoïde. <p>La posologie est 1cp x2/j de Bactrim forte en relais oral pour les infections urinaires et ORL après réception de l'antibiogramme.</p> <p>Traitements préventifs (Infections à <i>Pneumocystis jirovecii</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'immunodéprimé (VIH) - Chez les greffés de moelle osseuse pendant 3 à 6 mois. - Chez les receveurs de greffe d'organe pendant 6 à 12 mois. - Posologie : 1 cp/j normodosé ou 1 cp Bactrim forte x3/sem. 		
Mode d'administration	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>Formes orales :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg - Bactrim forte 800/160 mg - Pendant le repas <u>Forme IV :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg </td><td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>IRA/EER (TMP peu métabolisé par le foie)</u> <ul style="list-style-type: none"> - CL > 30 ml/min : posologie normale - CL = 15-30, demi-dose (1 dose/j) - CL < 15 ml/min : pas d'utilisation - EER : demi-dose après dialyse </td></tr> </table>	<u>Formes orales :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg - Bactrim forte 800/160 mg - Pendant le repas <u>Forme IV :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg 	<u>IRA/EER (TMP peu métabolisé par le foie)</u> <ul style="list-style-type: none"> - CL > 30 ml/min : posologie normale - CL = 15-30, demi-dose (1 dose/j) - CL < 15 ml/min : pas d'utilisation - EER : demi-dose après dialyse
<u>Formes orales :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg - Bactrim forte 800/160 mg - Pendant le repas <u>Forme IV :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bactrim 400/80 mg 	<u>IRA/EER (TMP peu métabolisé par le foie)</u> <ul style="list-style-type: none"> - CL > 30 ml/min : posologie normale - CL = 15-30, demi-dose (1 dose/j) - CL < 15 ml/min : pas d'utilisation - EER : demi-dose après dialyse 		
Effets Indésirables	<p><u>Toxicité dose-dépendante :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Éruption urticarienne et syndrome de Lyell - Hématologique : pancytopénie voire agranulocytose - Cristalluries, hyperkaliémie et acidose tubulaire de type 4 - Troubles digestifs, élévation des transaminases <p><u>Interactions à risque :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfamides hypoglycémiant (hypoglycémie), Méthotrexate (dépression médullaire, anticoagulants oraux, phénytoïne (augmentation du taux plasmatique), ciclosporine. <p><u>Contre-indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants, déficit en G6PD, association avec le méthotrexate, atteinte sévère du parenchyme hépatique, insuffisance rénale sévère non dialysée. 		
Surveillance	<p>Maintenir une bonne hydratation en prévention de la cristallurie, supplémentation en acide folique chez les personnes à risques de carence en folates.</p> <p><u>Surveillance :</u> NFS, BHC, kaliémie.</p>		

Références :

- Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. Mayo Clin Proc. 1991 Dec;66(12):1260-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62478-1. PMID: 1749295.
- Sulfaméthoxazole-triméthoprime, HRES, Canada, révision 2019
- ANSM 2022

Chapitre 20 : Antifongiques

I. Amphotéricine B

AMPHOTERICINE B		
Mode d'action	Altération de la membrane plasmique avec une interaction directe avec l'ergostérol membranaire, création de pore aboutissant à la mort de la cellule fongique	
PK/PD	Activité fungicide Concentration dépendant C_{max}/CMI = 4 Effet post antifongique long	Mauvaise biodisponibilité orale Élimination rénale 20 % et biliaire 20 %
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion tissulaire (volume de distribution élevé) Diffusion neuro-méningée nulle pour la forme Amphotéricine B non liposomale	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Levures - Filamenteux 	
Indications	<u>AmphoB déoxycholate :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infections fongiques invasives à germes sensibles - Leishmaniose cutanéo-muqueuse <u>AmphoB forme liposomale :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement d'attaque pour Cryptococcose (association avec 5-FC) - Aspergillose invasive si intolérance/échec au voriconazole - Candidose invasive <ul style="list-style-type: none"> o Si IRC (créat > 220µmol/l ou clairance < 25) - Mucormycose (5mg/kg/j, augmenté à 10mg/kg/j si atteinte neuro) - Leishmaniose viscérale. - Talaramycoze - Histoplasmosse disséminée 	
Posologie et mode d'administration	Fungizone® (amphotéricine B déoxycholate): 1 mg/kg/j IVL AmBisome® (AmB liposomal): 3 mg/kg/j IVL Abelcet® (AmB lipid complex): 5 mg/kg/j IVL	Fungizone® contre indiquée si Insuffisance rénale
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre, frissons, hypotension artérielle, troubles ioniques (hypokaliémie, hypomagnésémie), dyspnée, bronchospasme, cytopénies. - Réactions d'hypersensibilité - Toxicité rénale (glomérulaire et tubulaire) <ul style="list-style-type: none"> → FdR : AmphoB > 35mg/j, Homme, poids > 90kg, IRC, traitement néphrotoxique associé - Toxicité hépatique. - Troubles du rythme cardiaque. <p>Pour améliorer la tolérance de perfusion d'Ampho B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Associée à apport salé isotonique (1 à 3L/j) + potassium + magnésium - Respecter la dose test de 1mg sur 20-30min - Hydrocortisone 25mg + polaramine 50mg (30min avant) - Ibuprofène (10mg/kg/ PO) ou Perfalgan 1g - Perfusion de 4-6h pour AmphoB Deoxycholate - Perfusion de 2h pour AmphoB lipidique 	
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale et hépatique. - Hémogramme. 	

II. Azolés

FLUCONAZOLE		
Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire en inhibant la 14-alpha-lanosterol demethylase (enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol).	
PK/PD	Temps dépendant AUC/CMI dépendant = 25 Effet post antifongique long	Biodisponibilité orale : 90% T½ vie 30h Élimination : rénale 70-90%
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans le LCR (60 – 80 %)	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibles : <i>Candida albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Trichosporon</i>. - Résistants : <i>C. krusei</i>, <i>Dermatophytes</i>, <i>Aspergillus sp</i>, champignons filamenteux, <i>C. Glabrata</i> (variable) 	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Candidose sur espèce sensible - Cryptococcose en relais - Coccidioidomycose 	
Posologie et mode d'administration	<u>Pour candidose invasive :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de charge : 12mg/kg/j (IV ou PO) à J1 - Dose d'entretien : 6mg/kg/j <u>Autres indications :</u> <ul style="list-style-type: none"> - 6mg/kg puis 3mg/kg 	<u>IRA/EER :</u> <ul style="list-style-type: none"> - ½ dose si Cl créat 50 -10 ml/mn - pleine dose si EER continue
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Toxidermie et hépatite (rare) - Contre-indication Co administration Terfénadine, médicaments allongeant le QT et métabolisés par le Cyt P450 (quinidine, érythromycine) - Interaction médicamenteuse (inhibiteur vitamine K, anticalcineurines). 	
Surveillance	Neurotoxicité si $C_{res} > 80 \text{ mg/L}$	

ITRACONAZOLE

Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire en inhibant la 14-alpha-lanosterol demethylase (enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol).	
PK/PD	Temps dépendant AUC/CMI dépendant = 25 Effet post antifongique long	Grande variabilité de l'absorption orale Élimination fécale (50 %) et urinaire (35 %)
Diffusion tissulaire	Pas de diffusion dans le LCR	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible : <i>C. albicans, tropicalis, parapsilosis, Cryptococcus neoformans, trichosporon, coccidioides immitus, Aspergillus spp.</i> - Résistant : <i>Fusarium spp, Mucorales</i> 	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Dimorphiques - Aspergillus - Filamenteux - Candidoses orales / œsophagiennes 	
Posologie et mode d'administration	Dose de charge : 200 mg / 8h (J1-J3) Dose d'entretien : 400 mg / 24h	IRA/EER : Pas d'adaptation
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité hépatique et interactions médicamenteuses. - CI en cas d'insuffisance hépatique. Métabolisme hépatique ++ nombreuses interactions médicamenteuses 	
Surveillance	Dosage entre J2 et J5 : <ul style="list-style-type: none"> - Curatif > 1mg/L - Prophylaxie > 0.5mg/L 	

VORICONAZOLE

Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire en inhibant la 14-alpha-lanosterol deméthylase (enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol).				
PK/PD	Temps dépendant AUC/CMI dépendant = 25 Effet post antifongique long	Biodisponibilité orale : 95% Métabolisme hépatique à 95% T½ vie 7h			
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans le LCR (60 – 80 %)				
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible : Candida (y compris <i>C. krusei</i>), <i>Aspergillus spp</i>, <i>C. Neoformans</i>, <i>Fusarium spp.</i> - Résistance : <i>Mucorales</i>, certaines souches de <i>C. Glabrata</i> 				
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Aspergillose invasive (en 1ère intention) - Candidoses systémiques non neutropénique en 2ème intention - Infection à <i>Scedosporium</i> et <i>Fusarium</i> 				
Posologie et mode d'administration	<u>IV</u> : Dose de charge de 6 mg/kg/12h (J1) puis 4 mg/kg/12h IV <u>PO</u> : 200 mg x 2 / j  A prendre 1h avant ou après les repas (absorption retardée par la prise alimentaire)	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - pas d'adaptation si IRA - passage IV à PO si EER (accumulation d'un excipient) IHC : <ul style="list-style-type: none"> - ½ dose si Child C 			
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité - Troubles de perception et de vision des couleurs (réversibles si arrêt du traitement) - Allongement du QT - Photosensibilisation et développement de cancers cutanés - Neuropathie périphérique – encéphalopathie <p> CI : Rifampicine, Phénobarbital, Carbamazépine, quinidine Interactions médicamenteuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorico ↑ concentration de BZD, dexaméthasone, oméprazole - Vorico ↓ concentration de rifabutine, phénytoïne ou fosfophénitoïne 				
Surveillance	Dosage résiduel J2-J5, à 1 semaine puis après relais PO : <ul style="list-style-type: none"> - Objectif : 1-5.5 mg/L - Neurotoxicité si C_{res} > 5.5 mg/L 				

POSACONAZOLE

Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire en inhibant la 14-alpha-lanosterol demethylase (enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol).	
PK/PD	Temps dépendant AUC/CMI dépendant = 25 Effet post antifongique long	Fixation protéique 99% $T\frac{1}{2}$ vie 30h Élimination biliaire
Diffusion tissulaire	Très bonne concentration tissulaire globale (pas de diffusion dans le LCR)	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibles : <i>Candida albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Trichosporon</i>. - Résistants : <i>C. krusei</i>, <i>Dermatophytes</i>, <i>Aspergillus sp</i>, champignons filamenteux, <i>C. Glabrata</i> (variable) 	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxie chez patient à haut risque d'aspergillose invasive (induction de LA, neutropénie prolongée, GVH sévère) - Curatif des infections fongiques : <ul style="list-style-type: none"> - Candidoses oropharyngées ou œsophagiennes des immunodéprimés - Aspergillose invasive (réfractaires ou intolérants à l'AmphoB) - FusarioSES multirésistantes ou réfractaires à l'AmphoB - Eumycétome et Chromoblastomycose (réfractaires ou intolérants à l'itraconazole) - Coccidioidomycoses (réfractaires ou intolérants à l'itraconazole, l'ampho B ou Fluconazole) - Zygomycoses (chirurgie + AmphoB liposomale, relais par posaconazole) - Mucormycose (Relais oral) 	
Posologie et mode d'administration	Dose de charge : 300mg/12h à J1-2 Dose d'entretien : 300mg/j	IRA/EER : pas de modification IHC : pas de modification
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité - Toxidermie - Troubles digestifs - Allongement du QT <p>⚠ CI : Rifampicine, Phénobarbital, Carbamazépine, quinidine</p> <p>Interactions médicamenteuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posaco ↑ concentration de BZD, dexaméthasone, oméprazole (absorption du posaco diminuée si pH gastrique augmenté) • Posaco ↓ concentration de rifabutine, phénytoïne ou fosfophénitoïne 	
Surveillance	Dosage entre J2 et J5 : <ul style="list-style-type: none"> - Curatif > 1 mg/L - Prophylaxie > 0.7 mg/L 	

ISAVUCONAZOLE

Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire en inhibant la 14-alpha-lanosterol demethylase (enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol).	
PK/PD	Temps dépendant AUC/CMI dépendant = 25 Effet post antifongique long	Biodisponibilité orale : 98% T½ vie 100h Métabolisme hépatique 95%
Diffusion tissulaire	Très bonne biodisponibilité orale. Pas de diffusion dans le LCR	
Spectre	- Sensible : Candida (y compris <i>C. krusei</i>), <i>Aspergillus C</i> , <i>Mucorales</i>	
Indications	- Aspergillose invasive (en alternative au Voriconazole) - Mucormycose (en cas d'intolérance à l'ampho B)	
Posologie et mode d'administration	Disponible PO et IV <u>Dose de charge</u> : 200mg/8h pendant 48h <u>Dose d'entretien</u> : 200mg/j	IRA/EER : pas de modification IHC : modification pour CHILD C ?
Effets Indésirables	Nausée, vomissement et trouble du transit  CI : Rifampicine, Rifabutine, Phénobarbital, Carbamazépine, Nafcilline Interactions médicamenteuses : - Isavuco ↑ la concentration de BZD, dexaméthasone, dabigatran, cellcept, digoxine, metformine - Prednisone ↓ la concentration sérique d'isavuco	
Surveillance	Dosage entre J2 et J5 : - Curatif : 2 à 5 mg/L - Mucormycose : 2 à 10 mg/L	

III. Echinocandines

ECHINOCANDINES		
Mode d'action	Altération de la paroi fongique par inhibition de la synthèse du (1,3)-β-D-glucan	
PK/PD	Concentration dépendant Cmax/CMI dépendant = 3-10 Effet post antifongique long Action anti biofilm (<i>C. Albicans et glabrata</i>)	Mauvaise biodisponibilité orale $T_{1/2}$ vie 15h Élimination hépatique
Diffusion tissulaire	Pas de diffusion urinaire, pas de diffusion dans le LCR.	
Spectre	- Sensible : effet antifongique concentration-dépendant sur <i>Candida spp</i> et fungistatique sur <i>Aspergillus spp</i> . - Résistant : <i>Mucorales, Candida neoformans, Trichosporon</i> .	
Indications	- Candidose œsophagienne et invasive	
Posologie et mode d'administration	<u>Caspofungine</u> : 70mg à J1 puis 50mg/j (sauf si poids > 80kg) <u>Anidulafungine</u> : 200mg à J1 puis 100mg/j <u>Micafungine</u> : 100mg/j	IRA/EER : pas d'adaptation IHC : caspofungine 70mg puis 35mg/j
Effets Indésirables	- Altération du bilan hépatique. - Interaction médicamenteuse : <ul style="list-style-type: none"> • Caspofungine baisse des taux sériques de Tacrolimus (20%) • Pour Co administration d'inducteurs enzymatiques (dexaméthasone, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) → Caspofungine 70mg/j pendant toute la durée du traitement	
Surveillance	Bilan hépatique à J3	

IV. Flucytosine

FLUCYTOSINE

Mode d'action	Métabolisé en 5-fluorouracil (5-FU) et incorporée dans les acides ribonucléiques inhibant la synthèse de l'ARN et de l'ADN	
PK/PD	Temps dépendant %T>CMI cible 25% Effet post-antibiotique court	Biodisponibilité orale 90% T½ vie 4h Élimination rénale
Diffusion tissulaire	Très bonne biodisponibilité orale avec une bonne diffusion dans le LCR. Non métabolisée.	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida</i> - <i>Cryptococcus</i> 	
Indications	- Méningite à cryptocoque (association avec amphotéricine B), candidose avec localisation méningé, oculaire, urinaire.	
Posologie et mode d'administration	ANCOTIL® (Flucytosine) 100 à 200 mg/kg/j en 3 à 4 prises IV ou PO Toujours en association car sélection rapide de résistance	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - Cl > 40ml/min : 25 à 50 mg/kg en 4x - Cl 20-40 ml/min : 25 à 50 mg/kg en 2x - Cl 10-20 ml/min : 25 à 50 mg/kg en 1x - Cl < 10 mg/ml : dose unique 25 mg/kg - EER : dose à renouveler après chaque séance
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité gastro-intestinale (douleurs gastriques, entérocolite) - Toxicité hépatique (cytolysie) - Toxicité hématologique (leucopénie, agranulocytose) 	
Surveillance	Dosage au pic à H + 2 (objectif 30-80 µg/ml)	

V. Spectre des Antifongiques

	AmphoB	Fluco	Vorico	Posaco	Isaco	Candines
<i>C. Albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±
<i>C. glabrata</i>	+	±	±	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+		+	+	+	+
<i>C. lusitaniae</i>		+	+	+	+	+
<i>Aspergillus spp</i>	+		+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	
<i>Zygomycetes spp</i>	+			+	+	
<i>Fusarium</i>	+		+	+	+	±
Biofilm	+	-	-	-	-	+

+ statique. + fongicide

VI. Indications des antifongiques

	AmphoB	5FC	Fluco	Vorico	Posaco	Isaco	Candines
Aspergillose invasive	2 ^{ème} intention			1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention		2 ^{ème} intention
Candidose invasive	2 ^{ème} intention		En relais si sensible	2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention		1 ^{ère} intention
Mucormycose	TTT d'attaque				En relais	En relais	
Cryptocoque	TTT d'attaque + 5 FC	TTT d'attaque + AmphoB	En relais				
Histoplasmose	1 ^{ère} intention						

Références :

- 1. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685-702. doi:10.1016/s1473-3099(03)00801-6
- 2. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-737. doi:10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
- 3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(6):1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
- 4. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(5):e01909-17. doi:10.1128/JCM.01909-17
- 5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. doi:10.1093/cid/civ933
- 6. Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation | Candida auris | Fungal Diseases | CDC. Published April 5, 2023. Accessed June 21, 2023. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>

Chapitre 21 : Antiviraux anti-herpesviridae

ACICLOVIR - VALACICLOVIR		
Mode d'action	Actif sur la réPLICATION virale par inhibition de l'ADN polymérase Analogue de la guanosine	
PK/PD	Virostatique	Biodisponibilité faible (aciclovir) ou bonne (valaciclovir) T½ vie 2-4h Élimination rénale sous forme active
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans le LCR, placenta, lait, cerveau, poumons, rein	
Spectre	<ul style="list-style-type: none"> - HSV - VZV - Résistance : <ul style="list-style-type: none"> • Observée chez l'immunodéprimé • Déficit de production/mutation de la thymidine kinase 	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalite herpétique - Infections sévères à HSV autres que les méningo-encéphalites - Infections à VZV sévères ou chez l'immunodéprimé 	
Posologie et mode d'administration	<p><u>IV</u> : 10 à 15 mg/kg/8h pendant 14 à 21 jours</p> <p>IV lente sur 1 à 3h</p>	IRA/EER : <ul style="list-style-type: none"> - CI 25-50 ml/min : 10 mg/kg/12h - CI 10-25 ml/min: 10mg/kg/24h - Dialyse : 5mg/kg/24h après dialyse
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux, céphalées, nausées - Perturbation des enzymes hépatiques - Incompatibilité physico-chimique : dobutamine, dopamine, méropénème, médicaments dérivés du sang, solutions protéiques - Administration : jamais en IVD car risque de cristallurie 	

GANCICLOVIR - VALGANCICLOVIR

Mode d'action	Actif sur la réPLICATION virale par inhibition de l'ADN polymérase Analogue de la guanosine	
PK/PD	Virostatique	Biodisponibilité faible (ganciclovir) ou bonne (valganciclovir) T½ vie 2-4h Élimination rénale sous forme active
Diffusion tissulaire	Bonne diffusion dans le LCR, placenta, lait, cerveau, poumons, rein	
Spectre	- CMV	
Indications	<u>Infections à CMV</u> chez les patients infectés par le VIH (rétinite +++) <u>Infections à CMV</u> chez les patients transplantés <ul style="list-style-type: none"> - TraITEMENT DES ATTEINTES VISCÉRALES - TraITEMENT PRÉCOCE, « PRÉEMPTIF » : excrétion virale de <u>CMV</u> => prédictifs de la survenue d'une localisation pulmonaire grave. - TraITEMENT PROPHYLACTIQUE : après greffe d'organe particulièrement en transplantation cardiaque (si D+ ou R+) 	
Posologie et mode d'administration	<u>Curatif</u> : 5 mg/kg/j IVL sur 1h <u>Préemptif</u> : Valganciclovir 900mgx2/j PO <u>Prophylactique</u> : Valganciclovir 900mg/j PO	IRA/EER : adaptation à la fonction rénale <ul style="list-style-type: none"> - CI 50-70 ml/min : 5 mg/kg/j - CI 25-50 ml/min : 2.5 mg/kg/j - CI 10-25 ml/min : 0.625 mg/kg/j - Dialyse : 0.625mg/kg 3x/sem après hémodialyse
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Leuconeutropénie, thrombopénie, néphrotoxicité, céphalées, troubles neuropsychiques, éruption. - Potentialisation de l'hématotoxicité (flucytosine, probénécide, zidovudine, didanosine) 	

FOSCARNET

Mode d'action	Actif sur la réPLICATION virale par inhibition de l'ADN polymérase Analogue du pyrophosphate	
PK/PD	Virostatique	Biodisponibilité nulle $T_{1/2}$ vie 2-4h Élimination rénale sous forme active
Diffusion tissulaire	Fixation osseuse. Bonne diffusion dans le LCR, placenta, lait	
Spectre	- HSV - CMV	
Indications	En seconde intention, dans le traitement des infections sévères à HSV et CMV (si résistance)	
Posologie et mode d'administration	<u>Virémie à CMV : 120 mg/kg/12h</u> <u>Rétinite à CMV : 180 mg/kg/12h</u> <u>Infection à HSV : 40 mg/kg/12h</u> Administration IVL sur 2h associée à une hydratation	IRA/EER : adaptation à la fonction rénale
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxicité (tubulopathie) : troubles électrolytiques (chéléation), ulcéractions génitales (mucite de contact) - Perfusion de 2 heures minimum, hydratation, supplémentation Ca, K+, Mg, Ph. - Incompatibilité physicochimique : médicaments hypocalcémiant (pentamidine) 	

Références :

- Luyt CE. Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex [Herpes simplex virus pneumonia]. Virologie (Montrouge). 2020 Oct 1;24(5):307-313. French. doi: 10.1684/vir.2020.0860. PMID: 33111704.
- Lee DH, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13526. doi: 10.1111/ctr.13526. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30859647.
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30817026.
- Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. Intensive Care Med. 2016 Jan;42(1):28-37. doi: 10.1007/s00134-015-4066-9. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26424680; PMCID: PMC7095171.
- G. Chanques, S. Jaber, P.-F. Perrigault, D. Verzilli, J.-J. Eledjam. L'infection à cytomégalovirus chez le patient immunocompétent de réanimation : fièvre banale ou maladie grave?, Réanimation, Volume 16, Issue 3, 2007, Pages 210-218, ISSN 1624-0693, <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.02.014>.

COLISTINE/AMINOSIDES

Rationnel	<p>Mauvaise diffusion IV des aminosides dans le poumon (30% de pénétration tissulaire) Très faible concentration voire absence de colistine dans le LBA si injection de colistine IV dans les modèles in Vitro et in Vivo. Efficacité maintenue dans les pneumopathies sévères, concentration au moins 10 fois supérieure. Moins de toxicité rénale Les aérosols sont réalisés par une plaque vibrante permettant de générer des particules de 1 à 3 µM permettent une bonne pénétration pulmonaire. En pratique : Tobramycine, Amikacine, et Colistine.</p>
Indications potentiels	<p>1. Aérosols en bithérapie (adjonctif) : 2 essais randomisés ne rapportant pas d'efficacité : - Étude IASIS (<i>Kollef et al Chest 2017</i>) βlactamine+ aérosols de fosfo/amiklin vs Aérosol placebo : NS - Étude INHALE (<i>Niederman, LID 2019</i>) Traitement IV vs traitement IV +aérosols amiklin : NS</p> <p>2. Aérosols seuls : 1 étude prospective (<i>Lu et al AJRCCM 2011</i>) : Cefta+Amiklin IV vs Cefta + Amiklin en aérosols : NS sur la guérison clinique. Exclusion des patients avec bactériémie.</p> <p>3. Aérosols + IV en monothérapie : Données rétrospectives avec méta-analyse en faveur d'un traitement en aérosols en combinaison du traitement IV pour la colistine. Efficacité sur la guérison et moins évident sur la mortalité. (<i>Valakis et al CCM 2015</i>)</p> <p>4. Aérosols en préventif des PAVM : Non recommandés, une étude randomisée en cours : Amikinhal (<i>Tavernier et al BMJ 2020</i>)</p> <p>5. Aérosols pour décolonisation pour les patients avec trachéobronchites et VM prolongée</p> <p>Guidelines : ESCMID 2017 : pas d'indication des aérosols IDSA 2016 VAP : si échec ou récidive de PAVM avec BMR</p>
Posologie et mode d'administration	<p>- Colimycine : 12MUI/J soit 4MUI*3/J 4 MUI dans 10ml : réservoir de 5 ml dans le nébuliseur : prévoir 2 nébulisations de suites de 30 min.</p> <p>- Amiklin 25mg/kg en 1 nébulisation de 30 min.</p> <p>- Tobramycine 7mg/kg en 1 nébulisation de 30 min</p> <p>(Ne pas utiliser la NEBCINE injectable, mais la Tobramycine Sun devant le risque d'anaphylaxie avec bronchospasme (présence de sulfites, ANSM 2021)</p>

1. Nébuliseur à plaque vibrante :

Taille particules entre 1-3µm

2. Circuit :

- Retirer le filtre et le coude
- Si cocotte : éteindre, possibilité de placer le nébuliseur à la sortie de la cocotte. (cf photo)
- Placer le nébuliseur à 15-40cm en amont du Y (cf schéma)
- Placer un nouveau filtre entre la branche expiratoire et le respiratoire



Positionnement optimal



Positionnement trop proche de la pièce en Y



3. Réglages du ventilateur :

- Patient sédaté en VAC
- Synchronisation sur l'inspiration
- Débit inspiratoire faible 30l/min
- FR 10-12/min
- VT 8ml/kg si possible
- I/E=1

	<p>4. <u>Surveillance clinique et ventilatoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Spo2, P crête, et Plateau à surveiller durant la séance <p>5. <u>En fin de séance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Retirer le nébuliseur - Remettre le filtre, ou rallumer la cocotte - Changer le filtre du circuit expiratoire si non fait - Paramétriser les réglages du respiratoire et les alarmes. - Arrêter la sédation
Effets Indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Désaturation - Obstruction circuit expiratoire avec PNO - Obstruction sonde d'intubation car absence d'humidification pendant la séance - Toxicité épithéliale directe si traitement prolongé - Insuffisance rénale possible mais risque inférieur au traitement IV - Bronchospasme

Références

- Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, Dhand R, Kaye KS, Lawatscheck R, McLeroth P, Nicolau DP, Wang C, Wood GC, Wunderink RG, Chastre J. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis. 2020 Mar;20(3):330-340. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30574-2. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866328.
- Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. Chest. 2017 Jun;151(6):1239-1246. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.026. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27890714.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):2161. PMID: 27418577; PMCID: PMC4981759.
- Ehrmann S, Luyt CE. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. Curr Opin Infect Dis. 2020 Apr;33(2):197-204. doi: 10.1097/QCO.0000000000000633. PMID: 31990813.

Chapitre 23 : PECORINO (Posologie en cas d'EER, Concentration & Objectifs en Réanimation et Infectiologie, une Nouvelle approche)

I. Introduction¹⁻⁴

Le *Therapeutic drug monitoring* (TDM) est utile en cas :

- D'insuffisance rénale aiguë
- D'échec de traitement, récidive précoce
- De gravité importante, assistance par ECMO VA
- D'antibiothérapie prolongée, notamment en cas d'endocardite ou médiastinite

Privilégier une augmentation de la fréquence des administrations en cas de sous-dosage en bêta-lactamines.

II. Dose de charge et objectifs posologiques¹⁻⁶

	Dose de charge	Intervalle entre dose de charge et entretien	Durée administration entretien (h)	Objectifs	Résiduelle attendue en probabiliste (mg/L)	TDM
Pénicillines						
Cloxacilline	2g	Immédiatement	24	100%fT > 4 x CMI	20 – 50	H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration En cas d'administration continue, n'importe quand après 24 – 48 heures d'administration
Amoxicilline	2g		0,5 – 1		40 – 80	
Amoxicilline-Acide clavulanique	2g		0,5 – 1			
Pipéracilline	4g		4		80 – 160	
Pipéracilline-tazobactam	4g		4			
C1G						
Céfazoline	2g	Immédiatement	4	100%fT > 4 x CMI	40 – 80	H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration
C3G						
Céfotaxime	2g	Immédiatement	0,5 – 1	100%fT > 4 x CMI	25 – 60	H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration
Ceftazidime	2g		4		35 – 80	
C4G						
Céf épime	2g	Immédiatement	4	100%fT > 4 x CMI	5 – 35	

Ceftolozane – tazobactam	2g		4			H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration
Carbapénèmes						
Imipénème	1g	Immédiatement	3	100% $fT > 4 \times CMI$	2,5 – 5	H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration
Méropénème	2g	Immédiatement	3		8 – 16	
Ertapénème	2g	H12	0,5 – 1		5 – 10	
Monobactam						
Aztréonam	2g	Immédiatement	4	100% $fT > 4 \times CMI$		H24 ou H48 – 30 min avant la prochaine administration
Glycopeptide						
Vancomycine	30 mg/kg (2g maximum)	Immédiatement	24	$AUC_{24}/CMI > 400$	20 – 25	H24 de la première administration et/ou changement de posologie
Lipopeptide						
Daptomycine	-	-	0,5 – 1	$AUC_{24}/CMI > 666$	< 24,3	2 prélèvements : Un prélèvement entre H1,5 et H3, un second prélèvement à H-1 de la prochaine administration
Oxazolidinone						
Linézolide	-	-	0,5 – 2	$AUC_{24}/CMI > 80$	< 7	H48 – 30 min avant la prochaine administration
Fluoroquinolones (Pseudomonas aeruginosa)						
Ciprofloxacine	-	-	1	$AUC_{24}/CMI > 125$ $C_{max}/CMI > 10-12$	-	AUC ₂₄ /CMI : 2 prélèvements : Un prélèvement à H2 de l'administration, un second prélèvement à H6 C_{max} : M30 – 30 min après l'administration
Lévofoxacine			1			
Aminosides						
Gentamicine	7 mg/kg	Selon résiduelle	0,5 – 1	$Pic\ 30-40$ $C_{max} / CMI > 10$	< 2,5	C_{max} : M30 – 30 min après l'administration C_{min} (Résiduelle) : H24 – 30 min avant la prochaine administration
Amikacine	30 mg/kg	Selon résiduelle	0,5 – 1	$Pic\ 60\ à\ 80\ mg/L$ $C_{max} / CMI > 10$	< 0,5	
Antifongiques						
Fluconazole	-	-	0,5 – 1	$AUC_{24}/CMI > 55-100$	-	-
Voriconazole	-	-	1 – 2 (maximum 3 mg/kg/h)	$C > 1-2$	< 4,5-6	Après 2 à 5 jours d'initiation – 30 min avant la prochaine administration
Caspofungine	-	-	0,5 – 1	$AUC_{24}/CMI > 3000$	-	-

Remarque : TDM non recommandé pour les antiviraux

III. Entretien⁷

Antibiotiques	> 90	90 – 60	60 – 50	50 – 40	40 – 30	30 – 15	< 15	Epuration continue
Pénicillines								
Amoxicilline								
Amoxicilline			2g x 3			1g x 3	500 mg x 3	No data.
Amoxicilline-Acide clavulanique			Rappel dose max acide clavulanique : - 200 mg/injection - 1200 mg/jour					Considerer DFG 15-30 ml/min
Pipéracilline			4g x 4		4 g x 3		4 g x 2	4g charge. 4g x 3 sur 4 heures chaque IV
Pipéracilline-tazobactam								
C1G								
Céfazoline		2g x 3			2g x 2		2g x 1	2g x 2
C3G								
Ceftriaxone					2g x 2			
Céfotaxime		2g x 3		2g x 2		2g x 1	1g x 1	2g charge. 2g x 2
Ceftazidime		2 g x 3		2g x 2		2g x 1	1g x 1	2g charge. 2g x 2
Ceftazidime – Avibactam		2 g x 3		1 g x 3		1 g x 2	1 g x 1	1g x 3
C4G								
Céfépime	2g x 3		2g x 2		1g x 2		1g x 1	2g charge. 1g x 3
Ceftolozane – tazobactam	2 x 3		1 g x 3		750 mg x 3		500 mg x 3	2 g x 3
C5G								
Ceftaroline		600 mg x 2		400 mg x 2		300 mg x 3	200 mg x 3	No data. Considerer DFG 15-30 ml/min
Cefiderocol		2g x 3	2g x 4 si hyperclairance > 120 ml/min		1 g x 3		750 mg x 2	2g x 3
Carbapénèmes								
Imipénème			1g x 3			500 mg x 3		1g charge. 500 mg x 4
Méropénème		2g x 3		2g x 2		1g x 2	1g x 1	2g x 2
Ertapénème			1g x 1			500 mg x 1		1g x 1
Monobactam								
Aztréonam			2g x 3		1g x 3		500 mg x 3	2g charge. 1g x 3
Glycopeptides								
Vancomycine		30 mg/kg/jour		20 mg/kg/jour		15 mg/kg/jour		Charge 30 mg/kg (max 2g) 15 mg/kg/jour
Lipopeptide								
Daptomycine*			10 mg/kg/24h			10 mg/kg/48h		8 mg/kg/jour
Oxazolidinone								
Linézolide					600 mg x 2			

Fluoroquinolones (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)							
Ciprofloxacine	400 mg x 3		400 mg x 2	400 mg x 1			
Lévofloxacine	750 mg x 1		750 mg/48h		500 mg/48h		
Sulfamide							
Sulfaméthoxazole, triméthoprime*	10 mg/kg/jour de TMP en 3 injections			5 mg/kg/jour de TMP en 3 injections	5 mg/kg/jour de TMP en 1 injection		
Aminosides							
Gentamicine*	7 mg/kg/jour en une administration						
Amikacine*	30 mg/kg/jour en une administration						
Tobramycine	5 mg/kg/jour en une administration						
Rifampicine							
Rifampicine	600 mg x 1						
Lincosamides							
Clindamycine	600 mg x 3						
Antiviraux							
Aciclovir*	400 mg x 3			200 mg x 3	200 mg x 2		
Ganciclovir (induction)	5 mg/kg x 2		2,5 mg/kg x 2	2,5 mg/kg x 1	1,25 mg/kg x 1		
Valganciclovir (induction)	900 mg x 2	450 mg x 2		450 mg x 1	450 mg/48h		
					200 mg 3 fois par semaine		
Antifongique							
Fluconazole	800 mg charge. 800 mg x 1		800 mg charge. 400 mg x 1		800 mg charge. 800 mg x 1		
Voriconazole*	400 mg x 2 48 heures puis 200 mg x 2						
Caspofungine	70 mg x 1						

* Ajustement au poids idéal théorique

IV. Cas particulier de l'endocardite

Objectif > 10 x CMI

	> 90	90 – 60	60 – 50	50 – 40	40 – 30	30 – 15	< 15	Epuration continue
Pénicillines								
Cloxacilline	12g/jour en 4 à 6 administrations					6g/jour en 4 à 6 administrations		
Amoxicilline	12g/jour en 4 à 6 administrations					6g/jour en 4 à 6 administrations		
C3G								
Ceftriaxone						2g x 2		
Glycopeptide								
Vancomycine	30 mg/kg/jour							
Aminoside								
Gentamicine	3 mg/kg/jour en une administration							
Rifampicine								
Rifampicine	900 à 1200 mg/jour en 2 à 3 doses							

V. Breakpoints⁸

Gram négatifs	R > CMI (mg/L)			
	Entérobactéries	Pseudomonas spp.	Stenotrophomonas maltophilia	Acinetobacter spp.
Pénicillines				
Amoxicilline	8	-		
Amoxicilline-Acide clavulanique	8	-		
Pipéracilline	8	16		IE*
Pipéracilline-tazobactam	8	16		IE*
C1G				
Céfazoline	4	-		
C3G				
Céfotaxime	1	-		
Ceftazidime	4	8		
Ceftazidime – Avibactam	8	8		
C4G				
Céf épime	4	8		
Ceftolozane – tazobactam	2	4		
C5G				
Ceftaroline	0,5	-		

Cefiderocol	2	2	IE*	IE*
Carbapénèmes				
Imipénème	4	4		4
Méropénème	8	8		8
Ertapénème	0,5	-		-
Monobactam				
Aztréonam	4	16		-
Fluoroquinolones (sévères type pyo)				
Ciprofloxacine	0,5	0,5		1
Lévofloxacine	1	2		1
Sulfamide				
Sulfaméthoxazole, triméthoprime	4	-	4	4
Aminosides				
Gentamicine	2	IE*		4
Amikacine	8	16		8
Tobramycine	2	2		4

*IE : insufficiency evidence

Gram positifs : Staphylococcus	R > CMI (mg/L)			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus lugdunesis</i>	<i>Saphylococcus saphrophyticus</i>	Autres <i>Staphylococcus</i> coagulase négative
Oxacilline	2	2	2	0,25
Céfoxitine	4	4	8	-
Vancomycine	2	4	4	4
Daptomycine	1	1	1	1
Linézolide	4	4	4	4
Ciprofloxacine	1	1	1	1
Lévofloxacine	1	1	1	1
Sulfaméthoxazole, triméthoprime	4	4	4	4
Gentamicine	2	2	2	2
Amikacine	16	16	16	16
Tobramycine	2	2	2	2
Rifampicine	0,06	0,06	0,06	0,06
Clindamycine	0,25	0,25	0,25	0,25

Gram positifs : Enterococcus	R > CMI (mg/L)
Pénicillines	
Ampicilline	8
Amoxicilline	8
Amoxicilline – acide clavulanique	8
Carbapénèmes	
Imipénème	4
Vancomycine	4
Daptomycine	IE*
Linézolide	4
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacine	4
Lévofloxacine	4
Sulfamide	
Sulfaméthoxazole, triméthoprime	1
Aminosides	
Gentamicine	128

*IE : insufficiency evidence

Gram positifs : Streptococcus	R > CMI (mg/L)					Streptococcus viridans	
	Streptococcus A, B, C et G		Streptococcus pneumoniae		Streptococcus viridans		
	Hors méningite	Méningite	Hors méningite	Méningite			
Benzylpenicilline	0,25	0,125	2	0,06	2		
Amoxicilline	-	1	1	0,5	2		
Céfotaxime	-	-	2	0,5	0,5		
Vancomycine	2	2	2	2	2		
Daptomycine	1	1	IE*	IE*	-		
Linézolide	2	2	2	2	2	IE*	
Ciprofloxacine	-	-	-	-	-	-	
Lévofloxacine	2	2	2	2	2	IE*	
Sulfaméthoxazole, triméthoprime	2	2	2	2	2	-	
Rifampicine	0,06	0,06	0,125	0,125	0,25		
Clindamycine	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		

*IE : insufficiency evidence

Références :

- 1.Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3644-3651. doi:10.1093/jac/dkaa359
- 2.Admin B. OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Published September 29, 2018. Accessed February 20, 2023. <https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/>
- 3.Vardakas KZ, Voulgaris GL, Miliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108-120. doi:10.1016/S1473-3099(17)30615-1
- 4.Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients- guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019;23(1):104. doi:10.1186/s13054-019-2378-9
- 5.Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, et al. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):458. doi:10.3390/antibiotics11040458
- 6.Zhu LL, Zhou Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy explosion of evidence in the last five years. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1105-1117. doi:10.2147/IDR.S167616
- 7.<https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC%20Antimicrobial%20Dosing%20Guide.pdf>.
- 8.https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf.

Chapitre 23 - Annexe : Guide de dosage d'antibiotiques

Il est **impératif** que sur chaque bon apparaisse le **nom du médicament**, le **dosage**, la **date** de prélèvement ainsi que le **nom du prescripteur** et du **préleveur**.



Merci de renseigner la feuille d'externalisation



Médicaments	Tube de prélèvement	Lieu
Aciclovir (Zovirax®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Amikacine * (Amiklin®)	Tube rouge 6mL sans anticoagulant	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Amoxicilline (Clamoxyl®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Amoxicilline + Acide Clavulanique (Augmentin ®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Avibactam + Ceftazidime (Zavicefta®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Azactam (Aztreonam®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmaco 01.40.25.80.07
Azithromycine (Zitromax®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Cochin Feuille externalisée Secteur 21 Pharmacotoxico 01.58.41.31.31
Caspofungine (Cancidas®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmaco 01.40.25.80.07
Céfazoline (Céfazoline®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmaco 01.40.25.80.07
Céfèpime (Axepim®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Céfiderocol (Fectroja®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Céfotaxime (Claforan ®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Ceftazidime (Fortum ®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Céftolozane (Zerbaxa®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Cochin Feuille externalisée Secteur 21 Pharmacotoxico 01.58.41.31.31

Ceftriaxone (Rocéphine®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Cefuroxime (Zinnat®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Ciclosporine (Sandimmune®/Neoral®)	Tube mauve 6 mL EDTA	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Ciprofloxacine (Ciflox®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Cloxacilline (Orbenine®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Colistine (Colimycine®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	H.E.G.P Feuille externalisée Secteur 75 Pharmacotoxico 01.56.09.24.17 ou 39.91
Daptomycine (Cubicin®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Érythromycine (Erythrocin®)	NE SE DOSE PAS	////////// //////////
Fluconazole (Triflucan ®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Ganciclovir (Cymeven®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Gentamicine * (Gentamicine®)	Tube rouge 6mL sans anticoagulant	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Imipénem ciliastatine (Tienam®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Levetiracetam (Keppra®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Lévofloxacine (Tavanic®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Linézolide (Zyvoxid®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Méropéném (Méronem ®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Métronidazole (Flagyl®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Mycophénolique (acide) (Cellcept®)	Tube mauve 6 mL EDTA	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Ofloxacin	Tube vert foncé 6mL	Bichat Feuille externalisée

(Oflocef®)	Héparine de lithium	Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Oxacilline (Istopen®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Pipéracilline (Pipéracilline®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Pipéracilline et Tazobactam (Tazocilline®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Rifampicine (Rifadine®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Spiramycine (Rovamycine®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Tacrolimus (Prograf®)	Tube mauve 6 mL EDTA	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22
Tobramycine (Nebcine®)	Tube rouge 6mL sans anticoagulant	Saint-Antoine Feuille externalisée Secteur 1000 Pharmaco 01.71.97.04.70/72
Triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Bichat Feuille externalisée Secteur 11 Toxicopharmacologie 01.40.25.80.07
Vancomycine* (Vancomycine®)	Tube rouge 6mL sans anticoagulant	Pitié Salpêtrière Feuille suivi antibiotiques 01.42.16.20.15/22
Voriconazole (VFend®)	Tube vert foncé 6mL Héparine de lithium	Pitié Salpêtrière Feuille suivi pharmacologique 01.42.16.20.15/22

*Pic à prélever 30 minutes après la fin de la dose de charge.



Il est **impératif** que sur chaque bon apparaisse le **nom du médicament**, le **dosage**, la **date de prélèvement** ainsi que le **nom du prescripteur** et du **préleveur**.

Merci de renseigner la feuille d'externalisation



PARTIE 3 :

PRISE EN CHARGE INFECTIEUSE

Chapitre 24 : Pneumonie associée aux soins de réanimation

I. Définitions

La pneumonie est la première complication infectieuse en réanimation polyvalente comme après une chirurgie cardiaque. La survenue d'une pneumonie est associée à une surmortalité importante, une durée de séjour augmentée et une augmentation des coûts. Les germes les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Pneumonies communautaires		Pneumonies nosocomiales	
Pneumonie aigue communautaire <i>CAP : Community acquired pneumonia</i>	Pneumonie associée aux soins <i>HCAP : Healthcare associated pneumonia</i>	Pneumonie acquise après 48h d'hospitalisation <i>HAP : Hospitalized acquired pneumonia</i>	Pneumonie acquise après 48h de VM <i>VAP : ventilator associated pneumonia</i>
IAS : infections associées aux soins			
HAI : healthcare-associated infections			

II. Facteurs de risque

Génériques		Spécifique chirurgie cardiaque
Hôte	Environnement	
Age >60 ans	Sédation	<u>Pré-opératoire</u>
BPCO	Curares	-Age
Sinusite	Transport intrahospitalier	-BPCO
Dénutrition (albuminémie <22 g/L)	Transfusion	-Chirurgie en urgence
Troubles de la conscience	Ventilation mécanique >48h	-Dysfonction ventriculaire
Trauma et brûlés	Changement circuits de ventilateur	<u>Per/post-opératoire</u>
Défaillances d'organe	Réintubation	-Transfusion
Gravité	Sonde nasogastrique	-Durée de CEC
SDRA	Décubitus dorsal	-Catécholamines
pH gastrique	Antiacides	-Durée de VM
Colonisation des VAS	Antibiothérapie préalable	

III. Diagnostic

La suspicion de pneumonie est posée sur l'association de critères cliniques et d'imagerie :

- Clinique :
 - o -Fièvre >38.3°C sans autre cause
 - o GB <4000/mm³ ou ≥12000/mm³
 - o Sécrétions/aspirations purulentes
 - o Foyer auscultatoire
 - o Hypoxémie/Augmentation des besoins en O₂
- Imagerie :
 - o Radiographie de thorax : nouveau foyer
 - o -Échographie pleuropulmonaire : condensation shuntante et/ou un bronchogramme aérique dynamique.

Devant une suspicion de pneumonie, il est réalisé un prélèvement respiratoire afin de **confirmer le diagnostic** et d'orienter l'antibiothérapie :

- PDP à l'aveugle (seuil 10³ UFC/mL)
- Indication LBA (seuil 10⁴ UFC/mL) :
 - o Échec de documentation par méthode moins invasive ou persistance d'une défaillance respiratoire chez un patient immunocompétent
 - o Suspicion de pneumonie chez patient immunodéprimé/transplanté
 - o Analyse au laboratoire de bactériologie, de virologie (PCR HSV et CMV), de myco-parasitologie (examen direct Aspergillus et Candida et cultures, PCR Aspergillus) et d'anatomo-pathologie (recherche d'un effet cytopathogène)
- **Réalisation d'hémocultures** dans le même temps

IV. Prévention

*Mesures générales :

- Lavage des mains avec les solutions hydro-alcooliques
- Monitorage et retrait précoce des dispositifs invasifs
- Programme de réduction de la prescription des antibiotiques

*Mesures spécifiques :

- Réduire la durée de ventilation mécanique invasive
- Limiter les sédations
- Privilégier les sondes oro trachéales et sondes oro gastriques
- Nutrition entérale précoce
- Contrôle régulier de la pression du ballonnet (20 cmH₂O)
- Proclive à 30° ou position demi assise

- Favoriser la VNI
- Dispositif d'aspiration sus glottique avec aspiration régulières /6-8h
- Bains de bouche à la Chlorhexidine

V. Antibiothérapie

1. Pré requis : existe-t-il des facteurs de risque particuliers ?

*FDR de PAVM à *P.aeruginosa* (= maladie respiratoire chronique) :

- BPCO
- Dilatation des bronches
- Mucoviscidose

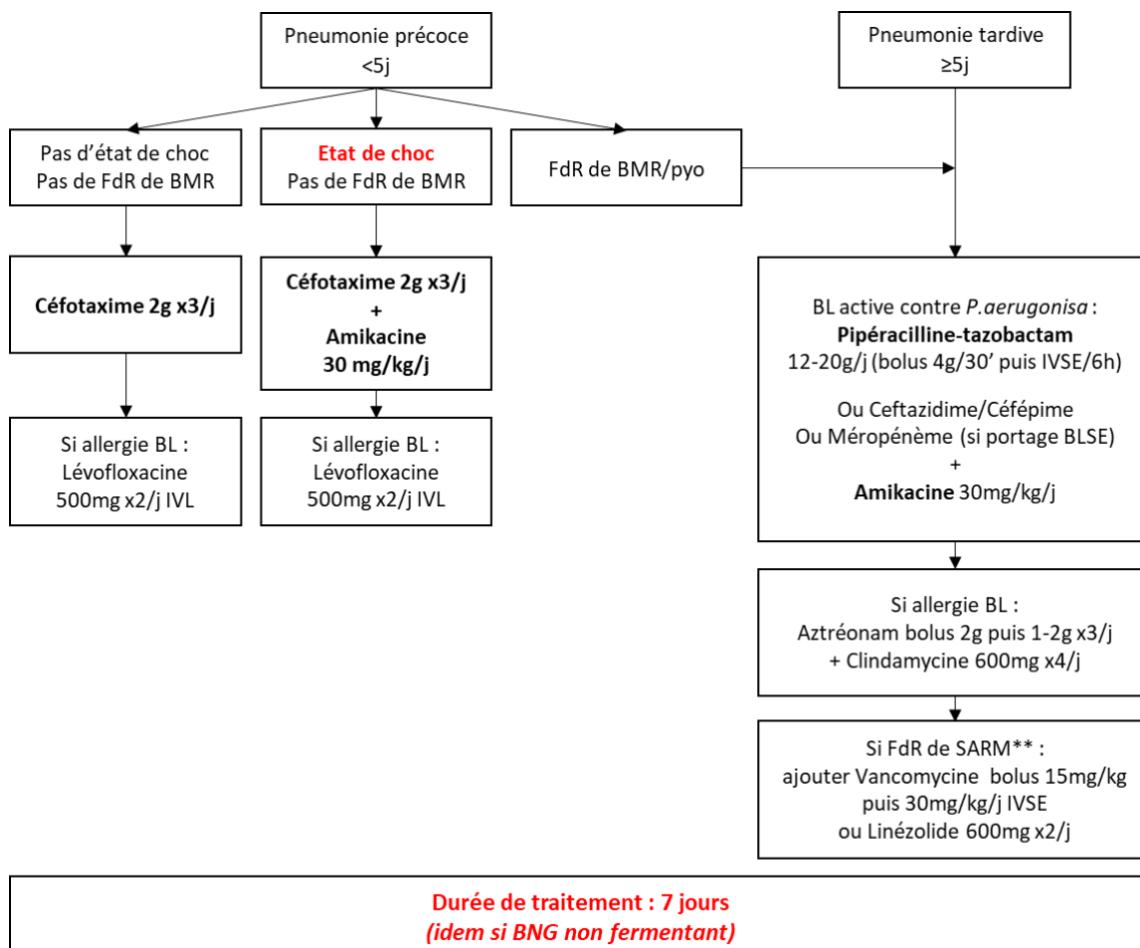
*FDR de SARM :

- Prévalence locale de SARM élevée (>15%)
- Colonisation récente à SARM
- Lésion cutanée chronique
- Dialysé chronique.

*FDR de pneumonie à BMR (ATS 2016)

- Antibiotique IV dans les 90 jours
- Hospitalisation >5j précédent l'épisode
- Épuration extra-rénale
- Choc septique
- SDRA

2. Choix de l'antibiothérapie probabiliste



3. Conduite de l'antibiothérapie après documentation

Si les prélèvements respiratoires sont négatifs ou infra-seuil, le bénéfice du maintien de l'antibiothérapie doit être évalué et son arrêt envisagé.

Il ne faut pas prolonger plus de 7 jours la durée du traitement antibiotique pour les pneumonies associées aux soins en dehors de certaines situations (empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée).

En cas de documentation d'une flore oro-pharyngée, demander à la bactériologie de tester la CMI de l'amoxicilline afin de rétrocéder si possible.

En cas de pneumonie documentée à BGN multi résistant ou de pneumonie récidivante, il faut administrer un aminoside ou de la colimycine par voie nébulisée.

Une durée plus courte (5 jours) pourra être envisagée en cas de pneumonie précoce, en l'absence de matériel étranger et de comorbidité majeure.

Il n'existe pas d'argument pour prolonger une bi antibiothérapie plus de 48h, même en cas de documentation d'un *Pseudomonas aeruginosa* ou de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Références :

- Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(1):83-98.
- International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP). Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3).

Chapitre 25 : Infection liée au cathéter

I. Introduction

Les infections liées aux cathéters (ILC) représentent la deuxième complication infectieuse en réanimation, après les pneumonies. Depuis 2005, grâce aux mesures de prévention mises en place, l'incidence des bactériémies liées aux cathéters a été significativement réduite à moins de 1-2 / 1000 journées-cathéters (versus 5/1000 avant 2005).

Les facteurs de risques d'ILC sont :

- La présence de lésions cutanées au site d'insertion
- Les sites d'insertion jugulaire et fémoral
- L'expérience de l'opérateur
- La réalisation du cathétérisme en urgence
- La durée du cathétérisme
- La durée d'hospitalisation avant le cathétérisme

Les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés sont les staphylocoques (doré et à coagulase négative), les bacilles Gram négatifs (*Pseudomonas aeruginosa* et *E. coli* majoritairement) et les *Candida*.

Physiopathologie : La contamination a lieu par **voie extra-luminale** à travers la surface dermique (cause la plus fréquente pour les cathéters de courte durée < 14 jours) ou par voie **intra-luminale** (cause la plus fréquente pour les cathéters de longue durée > 14 jours) ou, rarement, par voie **hématogène**.

II. Diagnostic

1. Colonisation

Présence de germe en quantité significative lors de la culture du cathéter $> 10^3$ UFC/ml ou ≥ 15 UFC/ml (méthode semi-quantitative) en l'absence de signes infectieux liés au cathéter ou d'hémocultures positives.

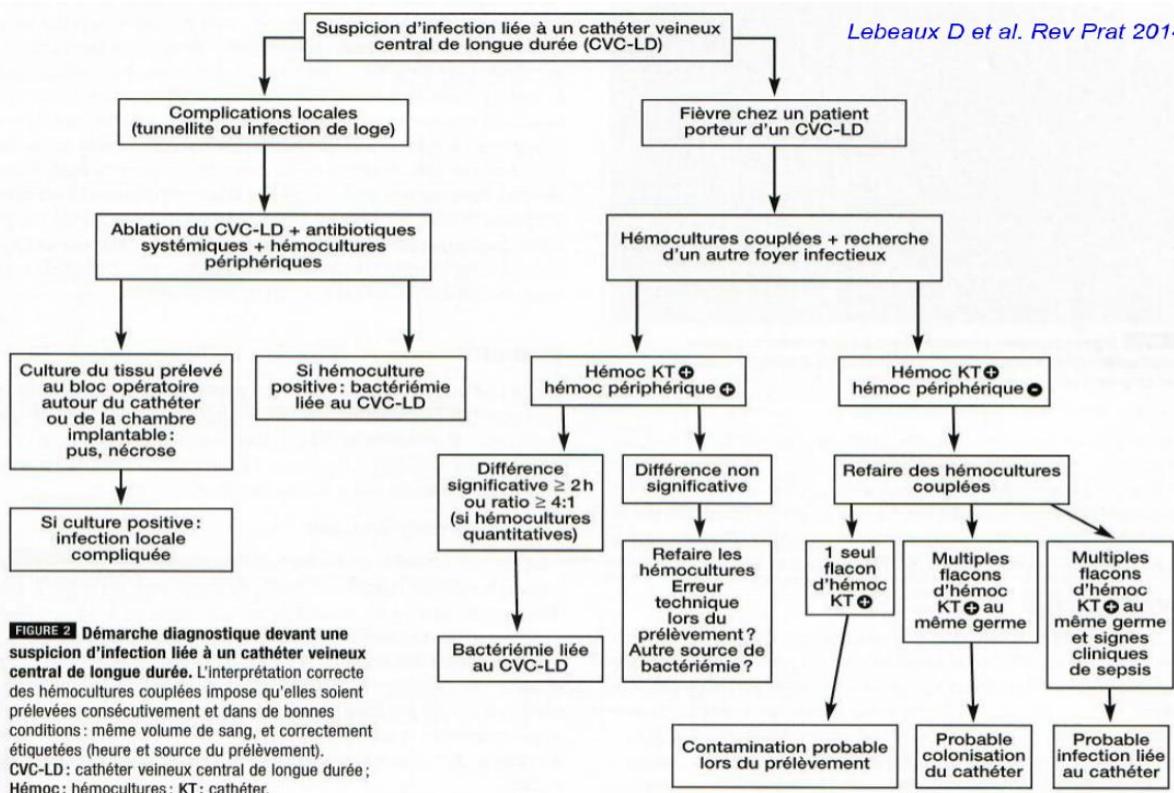
2. Bactériémie liée au cathéter

Hémoculture positive sur VVP + signes infectieux cliniques (locaux ou systémiques) avec :

- (1) colonisation du cathéter si retrait **ou**
- (2) Temps de différentielle des hémocultures ≥ 120 min sans autre source de bactériémie **ou**
- (3) hémocultures positives simultanées sur VVP et cathéter avec un ratio $> 3:1$ UFC/ml de sang (cathéter vs VVP)

3. Bactériémie liée au cathéter (probable)

Une hémoculture sur cathéter positive avec des signes infectieux cliniques (locaux ou systémiques) chez un patient qui a toujours le cathéter en place sans source de bactériémie autre que le cathéter et pas d'hémocultures périphériques positives.



4. Imagerie

- Échographie cardiaque systématique si Bactériémie à *S. aureus* ou hémocultures positives à 72h post-ablation
- Doppler veineux systématique si signes cliniques de *thrombose veineuse* ou hémocultures positives à 72h post-ablation
- Orientée par les signes cliniques pour les foyers secondaires (abcès profonds, spondylodiscite, etc.)

III. Prise en charge

1. Mesure de prévention des ILC

- Formation des équipes
- Respect des protocoles écrits et des règles d'hygiène
- Évaluation périodique des taux d'ILC dans le service
- Limiter les indications et enlever les cathéters inutiles
 - Utiliser la voie sous-clavière plutôt que la voie fémorale ou jugulaire, en l'absence de contre-indication (Grade 1+)
 - Ne pas préférer l'abord jugulaire interne à l'abord fémoral (Grade 2-) sauf, peut-être, si BMI > 28.4 Kg/m² ou si le cathéter doit être laissé pendant > 5 jours
 - Cathéter artériel radial de préférence
- Asepsie et habillage chirurgical stricts lors de la pose
- Hygiène des mains lors des pansements et des manipulations
- Éviter la Polyvidone iodée aqueuse (augmente le risque d'infection)
- Toilette à la Chlorhexidine alcoolique 1 ou 2% (Grade 1+)
- Ne pas refaire le pansement occlusif avant le 7ème jour sauf si celui-ci est décollé, souillé ou imbibé de sang (Grade 2-)

- Utiliser des pansements imprégnés de Chlorhexidine (Grade 2+)
- Pas de changement de tubulure avant 4 jours et au moins tous les 7 jours
- Ne pas utiliser les verrous de cathéter pour prévention
- Examen clinique quotidien

2. Indications de retrait obligatoire du cathéter et d'antibioprophylaxie

- Choc septique (sans autre cause évidente)
- Infection locale sévère (pus au site d'insertion du cathéter, abcès, tunnellite, cellulite)
- Mise en évidence des germes à « haut risque » : *S. aureus*, *Candida sp*, Pyocyanique, entérocoque ? BGN ?
- Persistance du syndrome infectieux et/ou d'hémocultures positives au-delà de 48-72h (malgré une antibiothérapie bien conduite)
- Présence de complications comme endocardite, foyers infectieux secondaires, thrombophlébite septique...

IV. Traitement

1. Antibiothérapie probabiliste

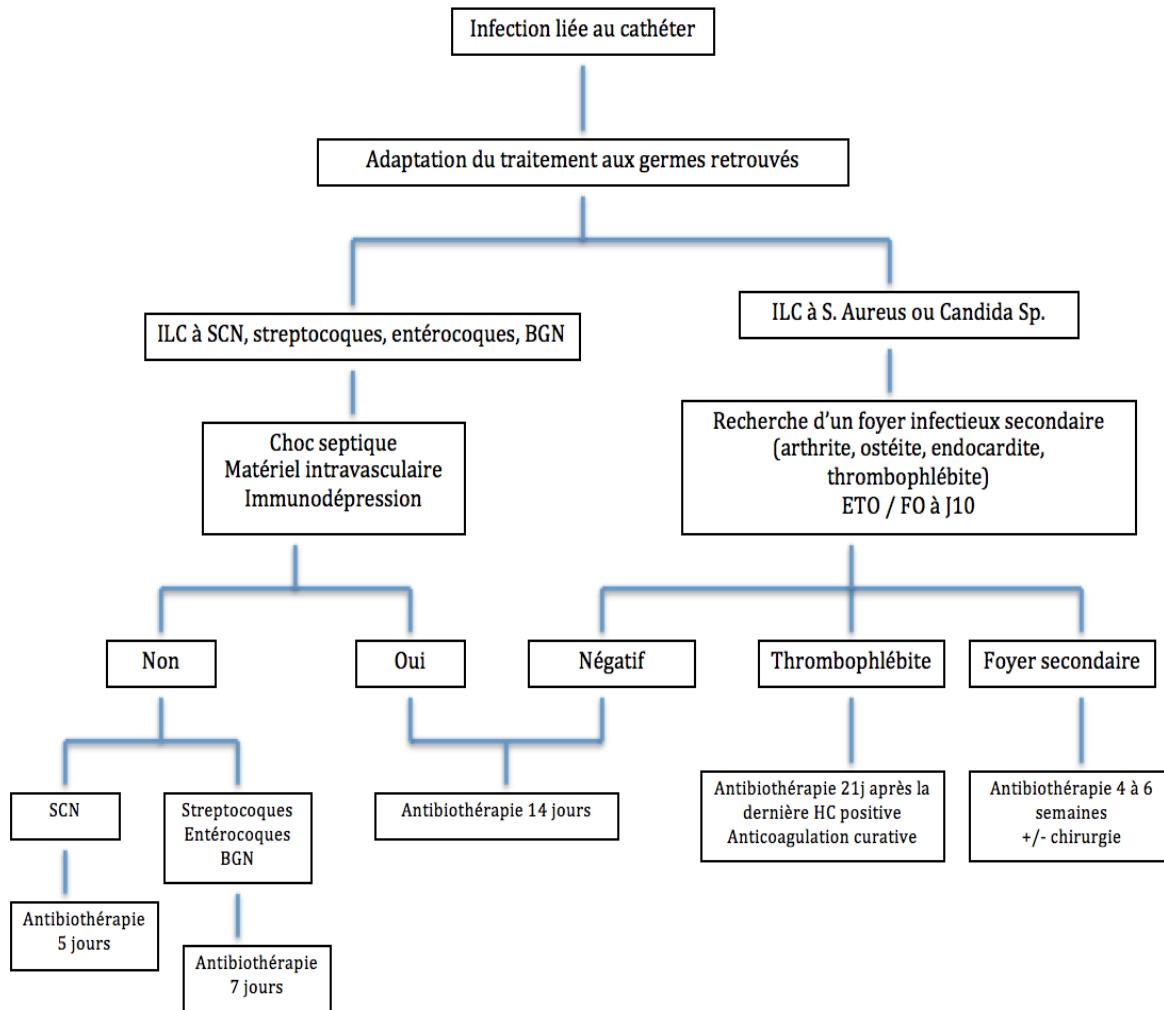
L'antibiothérapie probabiliste associe un **anti-staphylococcique** (vancomycine +++ pas de Linézolide) et **une bêta-lactamine +/- un aminoside +/- un antifongique**, à adapter secondairement à l'antibiogramme.

Il faut penser à associer un traitement antifongique (Caspofungine) si l'un des critères suivants est présent : cathéter fémoral, nutrition parentérale totale, usage prolongé d'antibiotiques à spectre large, hémopathie maligne, transplanté, ou colonisation multi site à *Candida Sp*. (IDSA guidelines 2009).

Systématiquement	Si état de choc	Si FDR infection fongique
Vancomycine 15 mg/kg sur 1h puis 30 mg/kg/jour IVSE Et Pipéracilline-tazobactam 4g ± 0,5g/6h sur 4h	Amikacine 25 à 30 mg/kg	Caspofungine 70 mg IVL puis 50 mg/jour (poids ≤ 80 kg) ou 70 mg/jour (poids > 80 kg)

2. Antibiothérapie curative

Le nombre de jours d'antibiothérapie se compte à partir de la dernière hémoculture positive.



La découverte fortuite d'une colonisation de KTC à *S. aureus* ($> 10^3$ UFC/ml), surtout en présence de **signes locaux infectieux, nécessite une **antibiothérapie anti-staphylococcique pendant 5 jours** même en l'absence d'hémocultures positives. Si les hémocultures finissent par se positiver, il est nécessaire de prescrire une antibiothérapie curative **pendant 14 jours**.**

Références

- Timsit JF, Baleine J, Bernard L, et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2020 Sep 7;10(1):118. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4. PMID: 32894389; PMCID: PMC7477021.
- Lebeaux D, Joly D, Zahar JR. Infections liées aux cathéters veineux centraux de longue durée [Long-term central venous catheter-related infections]. Rev Prat. 2014 May;64(5):626-33. French. PMID: 24923045.
- Members of the Sous les Verrous Study Group. Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020. Infect Dis Now. 2021 May;51(3):236-246. doi: 10.1016/j.idnow.2021.02.004. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33863677.
- Buetti N, Mimoz O, Mermel L, Ruckly S, Mongardon N, Dupuis C, Mira JP, Lucet JC, Mégarbane B, Bailly S, Parienti JJ, Timsit JF. Ultrasound Guidance and Risk for Central Venous Catheter-Related Infections in the Intensive Care Unit: A Post Hoc Analysis of Individual Data of 3 Multicenter Randomized Trials. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1054-e1061. doi: 10.1093/cid/ciaa1817. PMID: 33277646.
- Buetti N, Tabah A, Timsit JF, Zingg W. What is new in catheter use and catheter infection prevention in the ICU. Curr Opin Crit Care. 2020 Oct;26(5):459-465. doi: 10.1097/MCC.0000000000000754. PMID: 32773616.

Chapitre 26 : Infection de scarpa

I. Introduction

Les ECMO veino-artérielles fémoro-fémorales se compliquent fréquemment d'infections à type de cellulite au site d'insertion des canules. Le contexte d'urgence, le terrain des patients et la proximité de la région périnéale participent à la physiopathologie de ces infections. De même que pour les infections liées aux cathétères, la colonisation se fait par le point d'entrée cutané (manque d'asepsie lors de la pose et des pansements), par voie endoluminale et plus rarement par voie hématogène.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les staphylocoques (surtout *Staphylococcus epidermidis*), les bacilles Gram négatifs nosocomiaux (*Pseudomonas aeruginosa* fréquemment), les entérocoques et le Candida.

II. Diagnostic

Le diagnostic d'infection du Scarpa est à évoquer devant :

- La présence de **signes locaux** (aspect inflammatoire de la cicatrice, écoulement, béance des berge, défaut de cicatrisation)
- La présence de **signes généraux** d'infection (fièvre, hyperleucocytose)
- La **persistance d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique** chez un patient porteur d'ECMO (ou récemment sevré)
- La présence d'**hémodcultures** positives chez un patient porteur d'ECMO (ou récemment sevré)

Le **diagnostic microbiologique** est réalisé par un prélèvement dans la cicatrice, après désinfection cutanée, avec une seringue de 10 ml et un cathlon 18G (sans l'aiguille). **Il ne faut PAS réaliser d'écouvillon superficiel.** Il est nécessaire de prélever **des hémodcultures** devant toute suspicion d'infection du Scarpa. Il est possible d'ensemencer un flacon aérobie d'hémocultures à partir du liquide de ponction pour sensibiliser la recherche si le patient est déjà sous antibiotique.

III. Prise en charge

1. Prévention

La prévention repose sur une asepsie rigoureuse lors de la pose des canules et des pansements quotidiens. Selon les dernières recommandations sur l'antibioprophylaxie (2018), la pose d'une ECMO **ne doit pas être encadrée** d'une antibioprophylaxie (sauf pose chirurgicale).

2. Prise en charge chirurgicale

a) *ECMO en place*

Le changement de site de canulation sera à envisager devant toute infection du Scarpa. Le changement de site se fera soit vers le scarpa controlatéral, ou pour l'abord artériel, en axillaire ou en central, permettant la mise à plat chirurgicale du site infecté.

b) *ECMO sevrée*

La prise en charge chirurgicale consiste en une reprise chirurgicale avec débridement et excision des tissus infectés. Il est primordial de couvrir les vaisseaux fémoraux pour diminuer le risque de rupture septique de l'artère fémorale. S'il n'existe plus assez de tissus sains pour réaliser cette couverture, une plastie de recouvrement avec le muscle Sartorius est indiquée. Concernant le plan cutané et sous cutané, il est préconisé de les laisser ouverts pour éviter toute macération. La mise en place d'un système VAC (Vacuum Assisted Closure) est à discuter avec l'équipe chirurgicale (niveau de preuve faible dans la littérature et risque hémorragique majeur si vaisseaux non recouverts). Dans les cas où la fermeture paraît envisageable, elle doit se faire sur un drain de Redon.

3. Antibiothérapie

Une antibiothérapie probabiliste précoce, prenant en compte la colonisation du patient, doit être débutée dès la réalisation de prélèvements bactériologiques, associant :

- un **glycopeptide** (vancomycine par ex à la dose de 15 à 20mg/Kg sur 1h puis 30 à 45mg/Kg/j en IVSE)
- une **β -lactamine** couvrant le *Pseudomonas aeruginosa* (pipéracilline-tazobactam par ex. à la dose de 4g/6h sur une perfusion de 4h)
- potentiellement un **aminoside** (amikacine à la dose de 25-30mg/Kg sur 1h) si choc septique.

Cette antibiothérapie sera adaptée dès que possible à l'antibiogramme des germes. On privilégiera des molécules bactéricides, et de bonne diffusion tissulaire (Daptomycine pour les Staphylocoques). L'antibiothérapie IV sera poursuivie au moins 14 jours en cas de maintien de l'ECMO, et 7 jours après le retrait de l'ECMO ou la dernière hémoculture positive.

Donc la **durée du traitement** varie de 7 à 14 jours si infection non nécrosante mais peut aller de 4 à 6 semaines si infections nécrosantes.

Références

- Fournel L. Les infections du site opératoire. Revue francophone de Cicatrisation 2017 ; 1 :27-30.
- Hahne K, Horstmann C, Fischer D, Köck R, Peters G, Lebiedz P. Cannula-related infection in adult medical intensive care unit patients undergoing extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation. J Hosp Infect. 2015 Dec;91(4):372-4. doi: 10.1016/j.jhin.2015.08.022. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26518270.
- Allou N, Lo Pinto H, Persichini R, Bouchet B, Braunberger E, Lugagne N, Belmonte O, Martinet O, Delmas B, Dangers L, Allyn J. Cannula-Related Infection in Patients Supported by Peripheral ECMO: Clinical and Microbiological Characteristics. ASAIO J. 2019 Feb;65(2):180-186. doi: 10.1097/MAT.0000000000000771. PMID: 29517513.
- Winiszewski H, Boyadjian C, Besch G, Soumagne T, Jeanney M, Pili-Floury S, Fournier D, Belon F, Chocron S, Capellier G, Perrotti A, Piton G. Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannula-Related Infections: Epidemiology and Risk Factors. ASAIO J. 2022 Apr 1;68(4):571-576. doi: 10.1097/MAT.0000000000001505. PMID: 34074852.

Chapitre 27 : Médiastinite post chirurgie cardiaque

I. Définitions

On distingue :

- Infection de plaie superficielle (IPS) : limitée à la peau et aux tissus sous cutanés.
- Infection *profonde* du site opératoire (*médiastinite*) : IPS + ostéomyélite sternale.

Définition du CDC (USA) [1], au moins 1 critère parmi :

- Isolement d'un germe par prélèvement médiastinal
- Évidence de médiastinite à la ré-exploration chirurgicale
- Douleur thoracique, instabilité sternale, hyperthermie > 38°C et écoulement purulent ou hémoculture positive

La médiastinite est la seconde complication infectieuse en chirurgie cardiaque après les pneumopathies. Son incidence est de 1-5% et la mortalité à 15-20%.

II. Facteurs de risque [2]

Préopératoire	Peropératoire	Postopératoire
Age >60 ans	Urgence	Reprise au bloc précoce
Sexe masculin	Chirurgie redux	Episodes de bas débit
Obésité	Durée opératoire >5h, CEC >3h	Durée de ventilation mécanique
Tabac	Pontage avec prélèvement des deux AMI	Transfusion
BPCO		
Diabète, immunodépression		
Insuffisance rénale chronique		
Dénutrition		
Colonisation nasale à SARM		

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Meticilline

CEC : Circulation Extra-Corporelle

Redux : intervention chez un patient ayant déjà eu une sternotomie

AMI : Artère Mammaire Interne

III. Critères diagnostiques

Il repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments :

- Entre le 7^e et 21^e jour post-opératoire.
- Signes locaux et généraux :
 - Cicatrice inflammatoire
 - Craquement ou instabilité sternale
 - Écoulement purulent
 - Fièvre

- Biologie non spécifique (hyperleucocytose), PCT négative dans 50% des cas.
- Prélèvements microbiologiques :
 - Hémocultures systématiques
 - Culture des électrodes épicardiques (excellente valeur prédictive négative)
 - Ponction à l'aiguille en peau saine
 - Exploration chirurgicale avec biopsie osseuse sternale et prélèvement rétrosternal
 - NE PAS FAIRE D'ECOUVILLON DE LA CICATRICE : contamination par les germes cutanés

Les données microbiologiques mettent en évidence des infections souvent multigerme : [3]

SAMS > SARM > SCN > BGN

IV. Prise en charge

1. Prévention

- Correction des facteurs de risque :
 - Équilibre du diabète en pré opératoire en l'absence d'urgence chirurgicale ($\text{HbA1C} < 8\%$, sinon programmer hospitalisation en diabétologie et report de l'intervention)
 - Sevrage tabagique
 - Renutrition
- Décolonisation de *S.aureus* recommandée en chirurgie cardiaque :
 - Nasal : MUPIROCINE
 - Cutané et ORL : produit antiseptique efficace contre *S.aureus*
- Antibioprophylaxie (CEFAZOLINE 2g), dose doublée si $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$
- Contrôle glycémique peropératoire (objectif glycémie $< 11 \text{ mmol/l}$ en per et post opératoire)

2. Urgence médico-chirurgicale

Prise en charge en soins intensifs ou réanimation.

TRIADE = REPRISE + DRAINAGE + ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE

Reprise chirurgicale (dès la suspicion clinique)	Antibiothérapie
<ul style="list-style-type: none"> -Permet la confirmation du diagnostic -Excision des tissus nécrotiques, ablation des fils d'acier -Exploration de l'os sternal et biopsie Fermeture sur drains de redon en aspiration forte à -600 mmHg et veiller à ce que le vide tienne pour une bonne efficacité +/- mise en place de VAC (vacuum assisted closure) 	<ul style="list-style-type: none"> -A débuter si possible après prélèvements microbiologiques -Probabiliste puis secondairement adapté -Prolongée 6 semaines (dont 3 semaines IV)

- Antibiothérapie probabiliste : couverture SARM, SASM, SCN, BGN (à adapter en fonction de la colonisation connue du patient).
Exemple : PIPERACILLINE-TAZOBACTAM + VANCOMYCINE +/- AMIKACINE
- Adaptation secondaire aux résultats microbiologiques et aux propriétés de distribution des molécules disponibles.
Antibiotiques anti-staphylococciques ayant le meilleur coefficient de diffusion dans l'os : CLINDAMYCINE, LINEZOLID, OFLOXACINE, RIFAMPICINE
- Pas d'indication à une bithérapie systématique en dehors d'une nécessité liée au spectre ou en cas d'utilisation de RIFAMPICINE

3. Surveillance

- Reste de la prise en charge comparable à celle du sepsis en réanimation.
- DRAINS DE REDON :
 - Vérification quotidienne de leur tenue du vide
 - Prélèvements pluri-hebdomadaires microbiologiques
 - Mobilisation très lente et progressive après au moins 2 prélèvements répétés négatifs.
- Dosage des taux d'antibiotiques si possible

Références :

- [1] Horan TC et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-332.
- [2] Lemaignen A et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. Clin Microbiol Infect 2015;21:674.e11-674.e18.
- [3] Trouillet JL et al. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed drainage irrigation: factors associated with death in the intensive care. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:518-24.

Chapitre 28 : Endocardite infectieuse

I. Épidémiologie

La mortalité est stable à 25-30% et atteint 40% en cas de valve prothétique. En réanimation, elle est de 60% si le patient est admis en état de choc

On note une augmentation globale de l'âge des patients et des infections à staphylocoque.

Les facteurs de risque d'endocardite mis en évidence sont la dégénérescence valvulaire liée à l'âge et les valves prothétiques.

La porte d'entrée est : cutané 40%, orale ou dentaire 29%, gastro intestinale 23%, identification de la porte d'entrée que chez 74% des patients

25 à 30% des endocardites sont des infections liées aux soins (manipulation des fistules, pose de VVC, implantation de dispositifs intracardiaques ...)

La prise en charge par une équipe pluridisciplinaire et spécialisée permet une diminution de la mortalité
→ Intérêt +++ des Heart Team

II. Prévention

L'ESC 2023 redéfini la population à risque d'endocardite

Prophylaxie en cas de geste dentaire :

- Antécédent d'endocardite
- Prothèses valvulaires y compris les valves implantées par cathéter (pour les valves aortique et pulmonaire surtout, à discuter pour les valves mitrale et tricuspides) ET y compris les patients porteurs de matériel pour une plastie valvulaire
- Prothèse pour FOP ou CIA, fermeture de FAG et filtre cave => ces patients sont à risque 6 mois après l'implantation du dispositif
- LVAD
- Maladie cardiaque congénitale
- Transplantés cardiaques (à discuter, grade IIb)

L'antibioprophylaxie est à discuter pour les patients bénéficiant d'un geste invasif sur les voies respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire, sur la peau et les muscles (recommandation de bas grade)

III. Diagnostic

Utilisation des critères de Duke devant une suspicion

Critères majeurs
Hémocultures positives
1. Germe typique des endocardites infectieuses dans deux hémocultures séparées : – <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> , bactéries du groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> – Entérocoque en l'absence de foyer infectieux primitif
2. Germe possible d'endocardite dans des hémocultures répétées à plus de 12 h d'intervalle
3. Une hémoculture positive à <i>Coxiella burnetii</i> ou Ac IgG positif à > 1:800
Imagerie positive
1. Echocardiographie retrouvant : une végétation, un abcès, un pseudo-anévrisme, une fistule intracardiaque, une perforation valvulaire, un anévrisme, une déhiscence non connue d'une valve prothétique
2. Activité anormale en imagerie nucléaire autour du site d'implantation d'une valve prothétique
3. Une lésion périvalvulaire à la tomodensitométrie cardiaque
Critères mineurs
1. Facteurs prédisposant : cardiopathie à risque, toxicomanie intraveineuse
2. Fièvre à > 38 °C
3. Phénomènes vasculaires (dont ceux détectés à l'imagerie) : embole artériel majeur, embole septique pulmonaire, anévrisme mycotique infectieux, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, érythème de Janeway
4. Phénomènes immunologiques : gloméronéphrite, nodule d'Osler, nodules de Roth, facteur rhumatoïde
5. Hémoculture positive ne remplissant pas un critère majeur ou sérologie positive pour une infection active avec un germe compatible avec une endocardite infectieuse

Critères de Duke 2023 (Modifié dans ESC 2023) : ajout de *E faecalis* comme germe typique d'endocardite

<u>Endocardite certaine</u>	- Confirmation histologique - Valve ou abcès positif à la culture après la chirurgie - 2 critères majeure de Duke - 1 critère majeur et 3 critères mineurs - 5 critères mineurs
<u>Endocardite possible</u>	- 1 critère majeur et 1 ou 2 critères mineurs - 3 critères mineurs

IV. Imagerie

1. Place de l'ETT

- Très bonne examen si valve native
- Sensibilité de moins de 50% si valve prothétique : ETO +++
- Meilleure visualisation des extensions péri valvulaires en ETO
- ETT répétées au cours de l'hospitalisation, les complications peuvent apparaître dans un second temps

Depuis 2015, les lésions à l'imagerie sont un critère majeur de Duke

2. TDM cardiaque

- Bonne visualisation des complications para valvulaires : abcès, pseudo anévrisme, fistules (meilleur que l'ETO)
- Bonne visualisation des structures en cas de valve prothétique
- Recommandé ++ sur valve native ou prothétique si l'ETO n'est pas conclusive

3. IRM

- Cérébrale +++ pour le diagnostic de petites lésions passées inaperçue au TDM
- Médullaire : diagnostic de la spondylodiscite et de l'ostéomyélite vertébrale. Négative si réalisée trop tôt !

4. Imagerie nucléaire

- Indications : doute diagnostic, fièvre persistante d'origine inconnue, patients porteurs d'un dispositif implantable
- Attention faux positif si réalisé trop tôt après une chirurgie cardiaque, doit être réalisé quand même et interprété selon le contexte (ESC 2023)

V. Germes

Pour les valves natives :

- Staphylocoque doré 31%
- Streptocoques 17 %
- Entérocoques 11% (dont 90% de Faecalis et 5% de faecium)
- Staphylocoques à coagulase négative 11%
- Diminution des endocardites à hémoculture négatives grâce à l'utilisation de la PCR, représentant 5 à 10%.
- Fongiques peu fréquent, dans 75% des cas c'est des Candida
 - o Facteurs de risques d'endocardites fongiques :
 - Utilisateur de drogue IV
 - Nutrition parentérale
 - Multiples chirurgies complexes intra abdominales
 - Cancer actif
 - Traitement antibiotique à large spectre prolongé)

Pour les valves prothétiques :

- Avant 12 mois, plutôt des staphylocoques à coagulase négative
- Après 12 mois, rejoint l'épidémiologie des valves natives

Plusieurs types d'endocardite à hémocultures négatives :

- Stérilisation par un traitement antibiotique antérieur, concerne surtout les streptocoques et plus rarement les staphylocoques et les entérocoques
- Germes HACEK qui nécessitent une culture prolongée
- Germes intracellulaires :
 - *Bartonella sp* et *Coxiella burnetti* qui sont diagnostiqués par sérologies
 - *Tropheryma whipplei* par PCR sur les prélèvements per opératoire
- Liste des sérologies recommandées en cas d'hémocultures négatives : *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.*, *Legionella pneumophila* ainsi que *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.*, and fungi (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) par PCR

VI. Complications

1. Cardiaques

Les complications cardiaques sont liées à l'extension para valvulaire de la maladie. Elles compliquent 10 à 40% des infections sur valve natives :

- Micro abcédations qui évolue vers des déchirures ou des perforations de valve
- Abcès para valvulaire :
 - Peut donner une fuite péri valvulaire
 - Plus fréquent si infection à staphylocoque doré et aortique > mitral

- À suspecter en cas d'apparition d'un BAV pendant la surveillance (ECG répétées, d'autant plus si endocardite aortique)
- Fistules entre les cavités cardiaques

2. Emboliques

Elles compliquent 20 à 50% des endocardites. Le risque est maximal dans les 2 semaines après le début de l'antibiothérapie

Pour les endocardites du cœur droit ou sur dispositifs implantables, rechercher :

- Emboles pulmonaires (emboles multiples, infarctus pulmonaire, abcès pulmonaire, PNO, empyème)

Pour les endocardites du cœur gauche, rechercher :

- Abcès ou infarctus spléniques, rénal ou hépatique
- Anévrismes mycotiques
- Embolisation cérébrale

Les facteurs de risque d'emboles septiques :

- **Taille de la végétation**
- Végétation en position mitrale
- Atteinte de plusieurs valves
- Augmentation ou diminution de la taille de la végétation sous antibiothérapie
- **Infection à staphylocoque**
- *Streptocoque gallolyticus, Candida*
- Patient ayant déjà embolisé.

3. Cérébrales

Si l'imagerie cérébrale était réalisée de manière systématique, des emboles neurologiques seraient retrouvés chez 70% des patients. Mais seulement 7% des patients présentent des signes neurologiques

Les patients avec des **AVC symptomatiques** ont une mortalité augmentée.

Les emboles silencieux sont fréquents mais le diagnostic n'a pas d'impact sur la survie, l'imagerie cérébrale systématique n'est pas recommandée par l'ESC dans le bilan d'extension d'une endocardite. Attention, ceci n'est pas vrai si le patient doit être pris en charge au bloc opératoire

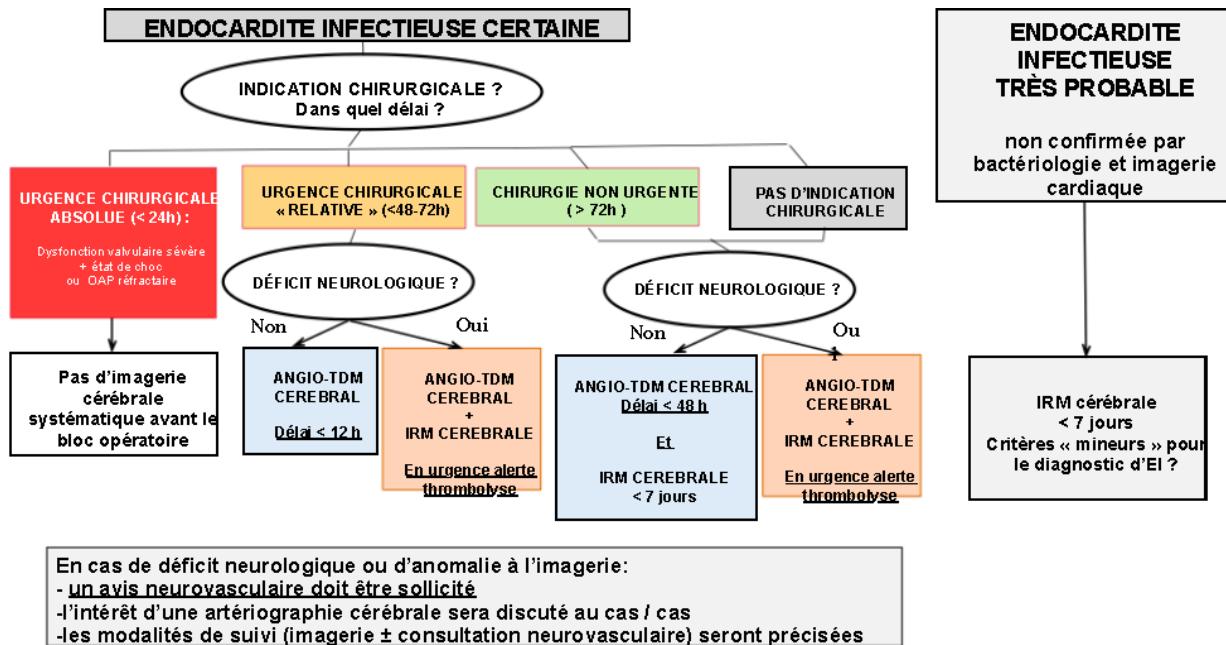
On différencie différents types de complications neurologiques :

- Ischémique :
 - Embolie
 - Vascularite
- Hémorragique :
 - Transformation hémorragique d'ischémie
 - Rupture d'anévrismes mycotiques
 - Microbleeds
 - Hémorragie méningée
- Abcès intracrâniens
- Méningo-encéphalite septique
- Anévrisme mycotique

La prise en charge :

- La thrombolyse multiplie le risque de saignement par 4 => **Contre indiqué dans l'endocardite**
- La thrombectomie est plus difficile dans le contexte d'endocardite et d'embole septique, mais reste un succès dans 74% des revascularisations si elle est réalisée dans les délais
- Pour les anévrismes mycotiques : proposition d'un protocole local sur le GHPs

Proposition d'Algorithme de recherche des complications neurologiques par la heart team Pitié Salpêtrière



VII. Traitement antibiotique

*Les points importants du traitement :

- Lorsque le patient est stable et devant la diversité des germes retrouvés, l'antibiothérapie n'est pas une urgence et il est préférable d'attendre l'identification d'un germe
- Traitements **prolongés** devant une mauvaise pénétration des antibiotiques dans la valve et une mauvaise bactéricidie de certains ATB utilisés
- J0 de traitement = première hémoculture négative ou jour de la chirurgie lorsque les prélèvements per opératoires sont positifs
- Attention si les prélèvements per opératoires sont négatifs, le J0 est la première hémoculture négative mais le patient doit recevoir **au moins 15 jours d'antibiothérapie post opératoire**

*Focus par antibiotiques :

- Pas d'aminoside dans le traitement des endocardites à valve native à Staphylocoque
- Les aminosides peuvent être utilisés dans les endocardites à streptocoque en association avec la ceftriaxone pour réduire la durée de l'antibiothérapie à 2 semaines
- Pas de rifampicine dans le traitement des endocardites sur valve NATIVES
- Si rifampicine dans les valves prothétiques, instauration après 3-5j d'antibiothérapie efficace. Son utilisation est actuellement très contestée.
- La place de la DAPTO MYCINE a été modifiée dans les recommandations ESC 2023 et doit être utilisée en cas d'allergie ou de staphylocoque résistant mais en combinaison avec une béta lactamine

1. Antibiothérapie en URGENCE

Antibiothérapie	Dosage et voie
Endocardite communautaire sur valve native ou valve prothétique de > 1 an	
Amoxicilline + (Cl)oxacilline ou Ceftriaxone + Gentamicine	12g/j en IV en 6 injections 12g/j en IV en 4 à 6 injections 4g/j en 2 doses 3 mg/kg/j en IV en 1 injection
En cas d'allergie à la pénicilline	
Vancomycine ou Cefazoline + Gentamicine	30 mg/kg/j en IV continue ou 2 doses (dose de charge de 30 mg/kg) 6g/j en 3 doses 3 mg/kg/j en IV en 1 injection
Endocardite précoce sur valve prothétique (< 1 an), nosocomiale, associée aux soins	
Vancomycine ou Daptomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 en IV en continue ou en 2 injections 10 mg/kg/j en 1 dose 3 mg/kg/j en IV en 1 injection 900 mg- 1200 mg IV ou PO en 2 ou 3 prises

Valve prothétique = couverture en empirique des staphylocoques à coagulase négative

2. Antibiothérapie des streptocoques

Antibiothérapie	Dosage et voie
Streptocoques oraux ou gallolyticus sensibles aux pénicillines (CMI < 0,125 mg/j)	
Traitement standard de 4 S pour les valves natives (6 S pour les valves prothétiques)	
Pénicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone	12 – 18 million U/j en IV en 4 ou 6 injection ou en administration continue 100–200 mg/kg/j en IV en 4 ou 6 injections 2g/j en IV en 1 injection
<i>Le traitement peut être raccourci à 2 semaines chez les patients avec une endocardite sur valve native, sans complications périavalvulaires et une fonction rénale normale. Un traitement par Gentamicine 3 mg/kg/j en IV en 1 injection doit être ajouté à la béta lactamine</i>	
Allergie aux béta lactamines (4 S pour valves natives et 6 S pour valves prothétiques)	
Vancomycine	30 mg/kg en IV en continue ou en 2 injections
Streptocoques oraux ou gallolyticus de sensibilité diminuée aux pénicillines (CMI 0,250–2 mg/l)	
Traitement standard de 4 S pour les valves natives (6 S pour les valves prothétiques)	
Pénicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone + Gentamicine	24 million U/j en IV en 4 ou 6 injection ou en administration continue 12g/j en 6 doses 2g/j en IV en 1 injection 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)
Allergie aux béta lactamines (4 S pour valves natives et 6 S pour valves prothétiques)	
Vancomycine + Gentamicine	30 mg/kg/j IV en 2 injections ou continue 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)

3. Antibiothérapie des staphylocoques

Antibiothérapie	Dosage et voie
VALVE NATIVE, Staphylocoque sensible à la méticilline	
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	12g/j IV en 6 injections pendant 4 à 6 semaines 6g/j en 3 doses pendant 4 à 6 semaines
VALVE NATIVE, allergie aux bêta lactamines	
Céfazoline	6g/j en 3 doses pendant 4 à 6 semaines
Alternative si allergie pénicilline: Daptomycine + Ceftaroline ou Fosfomycine	10 mg/kg/j en 1 dose 1800 mg/j en 3 doses 8 à 12g/j en 4 doses
VALVE NATIVE, staphylocoque résistant à la méticilline	
Vancomycine	30 à 60 mg/kg/j IV en continue ou 2 à 3 doses pendant 4 à 6 semaines
Alternative : Daptomycine + (Cl)oxacilline ou Ceftaroline ou Fosfomycine	10 mg/kg/j en 1 dose 12g/j IV en 6 injections 1800 mg/j en 3 doses 8 à 12g/j en 4 doses
VALVE PROTHETIQUE, Staphylocoque sensible à la méticilline	
(Cl)oxacilline ou Céfazoline + Rifampicine + Gentamicine	12g/j IV en 6 injections pendant 6 semaines 6g/j en 3 doses pendant 6 semaines 900 mg/j IV ou per os en 3 doses 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)
VALVE PROTHETIQUE, allergie aux bêta lactamines	
Céfazoline + Rifampicine + Gentamicine	6g/j en 3 doses pendant 6 semaines 900 mg/j IV ou per os en 3 doses 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)
Alternative si allergie pénicilline: Daptomycine + Ceftaroline (ou Fosfomycine) + Rifampicine + Gentamicine	10 mg/kg/j en 1 dose 1800 mg/j en 3 doses (ou 8 à 12g/j en 4 doses) 900 mg/j IV ou per os répartit en 3 doses 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)
VALVE PROTHETIQUE, staphylocoque résistant à la méticilline	
Vancomycine + Rifampicine + Gentamicine	30 – 60 mg/kg/j IV en continue ou 2 à 3 doses pendant 6 semaines 900 mg – 1200 mg IV ou PO en 2 ou 3 prises pendant 6 semaines 3 mg/kg/j en IV en 1 injection (pendant 2 semaines)

4. Antibiothérapie des entérocoques

Antibiothérapie	Dosage et voie
Entérocoque sans profil de résistance, valve natives ET prothétiques	
6 semaines en cas de valve native ET prothétique, POUR ENTEROCOQUE FAECALIS	
Amoxicilline + Ceftriaxone	200 mg/kg/j en 6 injections ou en continu 4g/j en 2 injections
La Ceftriaxone peut être remplacée par du céfotaxime. Cette association n'est pas active contre l'E faecium.	
Ou : Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg/j en 6 injections ou en continu 3 mg/kg/j IV en 1 injection pendant 2 semaines
Allergie aux Béta lactamines Ou Entérocoques résistants aux bêta-lactamines (<i>Faecium et faecalis résistants</i>), valve natives ET prothétiques	
Vancomycine + Gentamicine	30 mg/kg/j IV en 2 injections ou en continue 3 mg/kg/j IV en 1 injection pendant 2 semaines
Entérocoque avec haute résistance aux aminosides , valve natives ET prothétiques	
6 semaines en cas de valve native ET prothétique	
Amoxicilline + Ceftriaxone	200 mg/kg/j en 6 injections ou en continu 4g/j en 2 injections
Entérocoques résistants à la vancomycine	
Daptomycine + Ampicilline ou Ceftaroline ou Fosfomycine	10 à 12 mg/kg/j en 1 dose 300 mg/kg/j en IV en 4 à 6 doses 24- 36 mg/kg/j en 3 doses 2 à 3 g/j en 3 doses

VIII. Prise en charge chirurgicale

3 indications principales :

- Insuffisance cardiaque aiguë liée à la valvulopathie massive
- Infection non contrôlée (extension périvalvulaire, augmentation de taille de la végétation ou bactériémie persistante)
- Risque embolique

Euroscore et STS score non adaptés à l'évaluation du risque dans l'endocardite

1. Score PALSUSE

- N'est pas spécifique à la chirurgie même s'il prend en compte l'Euroscore
- Meilleure valeur discriminatoire que l'Euroscore
- Prend en compte les facteurs de risque de mortalité dans l'endocardite

- Prothèse valvulaire
- Âge > 70 ans
- Large destruction valvulaire
- Staphylocoque responsable de l'infection
- Urgence de la chirurgie
- Sexe féminin
- Eurosore > 10

Le timing idéal de la chirurgie est encore débattu :

- Réduction de la mortalité chez les patients opérés avant J7 comparé à ceux opérés après J20 (*Anantha et al*)
- Une fois que l'indication chirurgicale est posée, il n'y a pas d'intérêt à retarder la chirurgie
- Plus on attend, plus le patient risque d'emboliser
- Si AVC ischémique, ne pas reporter la chirurgie
- Si AVC hémorragique : plusieurs semaines entre chirurgie et une CEC (4 semaines ?)

2. Particularités de la prise en charge au bloc opératoire et en réanimation

Admission en réanimation

- Endocardite : < 1% des admissions en réanimation
- La moitié des patients sont admis avec le diagnostic connu, l'autre moitié arrive en état de choc => importance +++ de l'ETT dans le diagnostic initial
- 64% des patients sont admis pour une insuffisance cardiaque aiguë
- 15% pour un tableau neurologique

3. Endocardite sur dispositif implantable

L'incidence des endocardites sur dispositifs implantables est de 2 à 5 %. Les principaux germes retrouvés sont les Staphylocoques dont à coagulase négative : 60 à 80% des germes. Une plus grande proportion d'infection à entérobactéries est retrouvée que dans les endocardites valvulaires. Le mécanisme principal de l'infection est une contamination par la flore locale au moment de l'implantation

Les facteurs de risque d'infection :

- Nombre de sondes

- Hématome au site d'incision
- Insuffisance rénale
- DAI associé

8% des patients ont une infection valvulaire associée

L'endocardite du cœur gauche est possible même sans végétation visualisée sur la sonde ($\frac{1}{4}$ des patients)

A ce jour, on ne retrouve pas d'infection des dispositifs MICRA, même quand ils sont implantés dans les suites de l'extraction d'un PM intravasculaire infecté.

Traitement :

*La mortalité des patients avec ablation du dispositif est de 16,2 % vs 33% si on le conserve. Il est donc recommandé une **ablation du dispositif sans délais**.

*La durée des ATB :

- 14 jours minimum après l'ablation (sauf si Staphylocoque aureus, infection de valve ou de sonde associée)
- A discuter : 4 à 6 semaines si prothèse valvulaire en place ou emboles septiques
- cf infection valvulaire si valve native infectée

=> **L'ETO est systématique** au bloc car elle conditionne la durée de traitement si la valve est aussi infectée

*Si le patient est dépendant, il faut discuter la pose PM épicardique

*Si le patient a besoin d'une réimplantation : attendre 72H après la première hémoculture négative. Si infection valvulaire associée : attendre 14j.

4. Endocardite sur TAVI

Même incidence des endocardites sur TAVI que sur les valves aortiques chirurgicales (voir moins dans certaines études récentes)

Le risque est maximal dans les 100 jours après le TAVI et diminue très fortement 1 an après la pose.

Les germes retrouvés sont (Tinica et al) : streptocoques 25%, staphylocoques 25% (dont 60% de staphylocoques aureus), Entérocoques 24% (dont 65% de Faecalis)

=> Grande prévalence des entérocoques chez cette population de patients âgés

Particularités échographiques :

- Pas de végétation visualisée dans 38 à 60% des cas
- La végétation peut être sur le stent et non sur le feuillet de la valve

L'implantation d'un PM lors du TAVI augmente aussi le risque d'endocardite infectieuse

La prise en charge de l'endocardite chez ces patients fragiles, comorbides et souvent contre-indiqués à la chirurgie représente actuellement un challenge. Il existe un bénéfice de la chirurgie (1 étude) chez ses patients lorsqu'il y a une atteinte extra-valvulaire associée (abcès ou fistule). 15% des patients seront opérés d'un remplacement valvulaire. 4% sont traités par l'implantation d'une nouvelle valve dans l'ancienne. 83% ont un traitement médical seul

Références:

- Baddour et al, « Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association ». *Circulation*132, n°15 (13 octobre 2015)
- Delahaye et al, « Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis ». *Journal of the American College of Cardiology* 67, n°2 (janvier 2016)
- Cahill et al, « Infective Endocarditis ». *The Lancet* 387, n° 10021 (février 2016)
- Botelho-Nevers et al, « Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management-Based Approach ». *Archives of Internal Medicine* 169, n°14 (27 juillet 2009)
- Harky et al, « Optimizing Outcomes in Infective Endocarditis: A Comprehensive Literature Review ». *Journal of Cardiac Surgery*35, n°7 (juillet 2020)
- ESC Guidelines for the management of endocarditis, *European Heart Journal* (2023) 00, 1-95

Chapitre 29 : Infection urinaire associée aux soins

Chaque jour et à chaque visite du patient, il faut se poser la question de l'utilité de la présence d'un dispositif endo-urinaire.

I. Définition

Une infection associée aux soins est une infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge [diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative] d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Une infection nosocomiale est une infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé.

Une infection urinaire se définit par l'association de signes et de symptômes cliniques et plus accessoirement morphologiques **avec** un critère bactériologique.

II. Diagnostic clinique

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés varient avec l'âge et le sexe du patient, la présence ou non d'un sondage urinaire, la durée de celui-ci, la localisation anatomique (cystite, pyélonéphrite ou prostatite) ou la gravité de l'infection.

Les infections urinaires associées aux soins (IUAS) surviennent souvent chez les patients âgés et comportent fréquemment la présence d'un dispositif endo-urinaire.

En l'absence de dispositif endo-urinaire et de manœuvre récente sur les voies urinaires, les signes et symptômes rencontrés dans les IUAS sont identiques à ceux rencontrés dans les infections urinaires communautaires.

En présence d'un dispositif endo-urinaire, il faut évoquer une IUAS si l'infection survient :

- **En présence du dispositif ou moins de 7 jours après l'ablation de celui-ci ;**
- **Et réaliser un ECBU si et seulement si** le patient présente des signes cliniques (fièvre, hypothermie ($<36^{\circ}$), hypotension artérielle, altération de l'état général ou léthargie sans autre cause identifiée).

Après ablation du dispositif endo-urinaire, une IUAS est à évoquer en cas de persistance de signes locaux comme une miction douloureuse, une pollakiurie ou une douleur sus-pubienne.

Facteurs de risque d'infection urinaire à risque de complications :

- Toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.)
- Grossesse
- Sujet âgé fragile
- Clairance créatinine $< 30 \text{ ml/min}$
- Immunodépression grave.

III. Diagnostic microbiologique

- L'Examen cytobactériologique des urines (ECBU) :
 - Entre dans la **définition** de l'IUAS ;
 - **Objective** la présence d'une bactériurie et d'une leucocyturie
 - **Et confirme** l'origine urinaire de signes et symptômes évocateurs.
- Des conditions optimales de prélèvement, de conservation de transport des urines et les délais avant examen doivent être strictement respectés afin de limiter la contamination et éviter la multiplication bactérienne dans l'échantillon d'urine prélevé.
 - Il faut prélever l'urine **en milieu de jet** chez le malade non sondé.
 - Il faut prélever l'urine par ponction directe après désinfection de l'opercule des sondes chez le malade sondé.

- Critères diagnostiques des IUAS :**

- En présence d'un dispositif endo-urinaire → Bactériurie $> 10^5$ UFC/ml

Remarque : entre 10^3 et 10^5 UFC/ml un nouveau prélèvement peut être contrôlé, mais dans tous les cas, la clinique prime sur les seuils de bactériurie pour la décision thérapeutique.

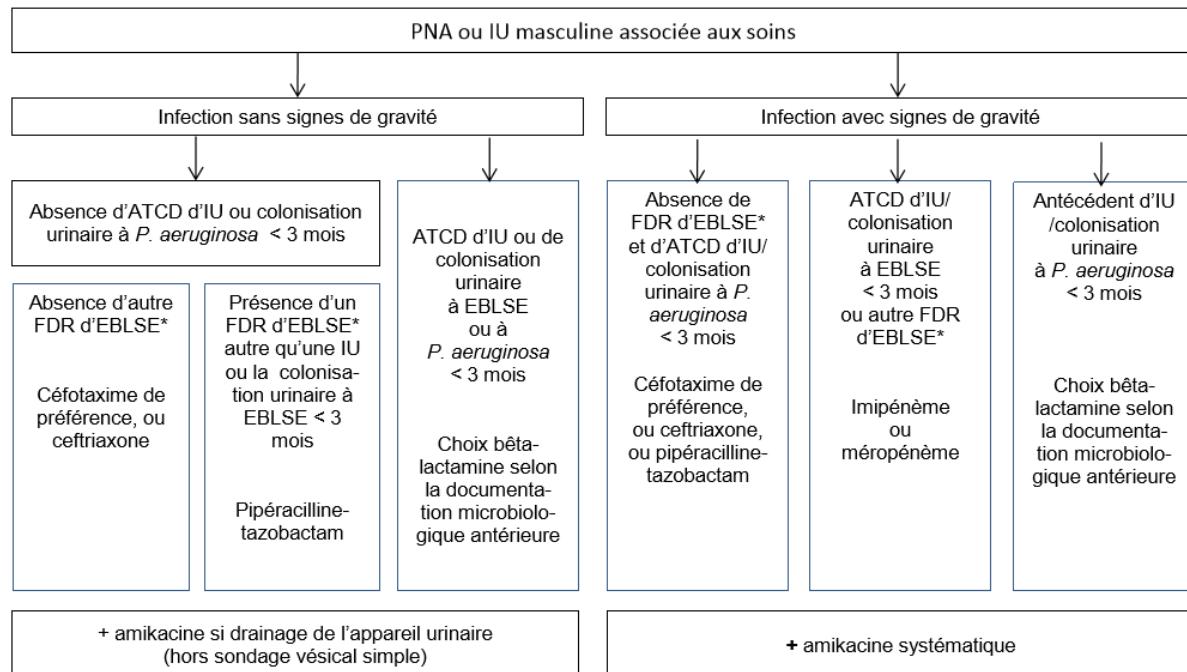
- En l'absence d'un dispositif : → Homme : Leucocyturie $> 10^5$ /ml + Bactériurie $> 10^3$ UFC/ml
→ Femme : Leucocyturie $> 10^5$ /ml + Bactériurie $> 10^4$ UFC/ml
sauf pour *E.Coli* + bactériurie $> 10^3$ UFC/ml

IV. Traitement

Remarques :

- Il ne faut pas traiter les patients colonisés avec un dispositif endo-urinaire en réanimation.
- En dehors du transplanté rénal, il ne faut ni dépister ni traiter les colonisations urinaires chez les patients immunodéprimés.
- Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée qu'en présence d'un sepsis grave ou un état de choc septique ou dans le cadre d'une infection parenchymateuse (pyélonéphrite, prostatite, orchi-épididymite).
- Cette antibiothérapie sera réévaluée dès l'obtention de l'examen direct et de l'antibiogramme.
- Il faut réservier l'usage des fluoroquinolones dans le traitement documenté des IUAS aux situations où les autres traitements préconisés ne peuvent pas être utilisées. Elles restent un traitement de choix des prostatites après documentation.
- Il ne faut pas réaliser un ECBU de contrôle après le début d'un traitement.
- En cas d'IUAS sur sonde urinaire, il faut retirer la sonde urinaire, ou de la changer après 24 heures du traitement lorsque le drainage est indispensable.

Traitement **probabiliste** des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins :



*Antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

Durée du traitement :

- Cystite : 5 à 7 jours
- Pyélonéphrite / orchi-épididymite : 10 jours
- Prostatite : 14 jours

Références :

- Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Recommandation de bonne pratique. Haute Autorité de Santé (HAS), 2019.
- Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l'adulte. Société de pathologie infectieuse de langue française, 2015.
- McAteer J, Lee JH, Cosgrove SE, Dzintars K, Fiawoo S, Heil EL, Kendall RE, Louie T, Malani AN, Nori P, Percival KM, Tamma PD. Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2023 May 3;76(9):1604-1612. doi: 10.1093/cid/ciad009. PMID: 36633559; PMCID: PMC10411929.

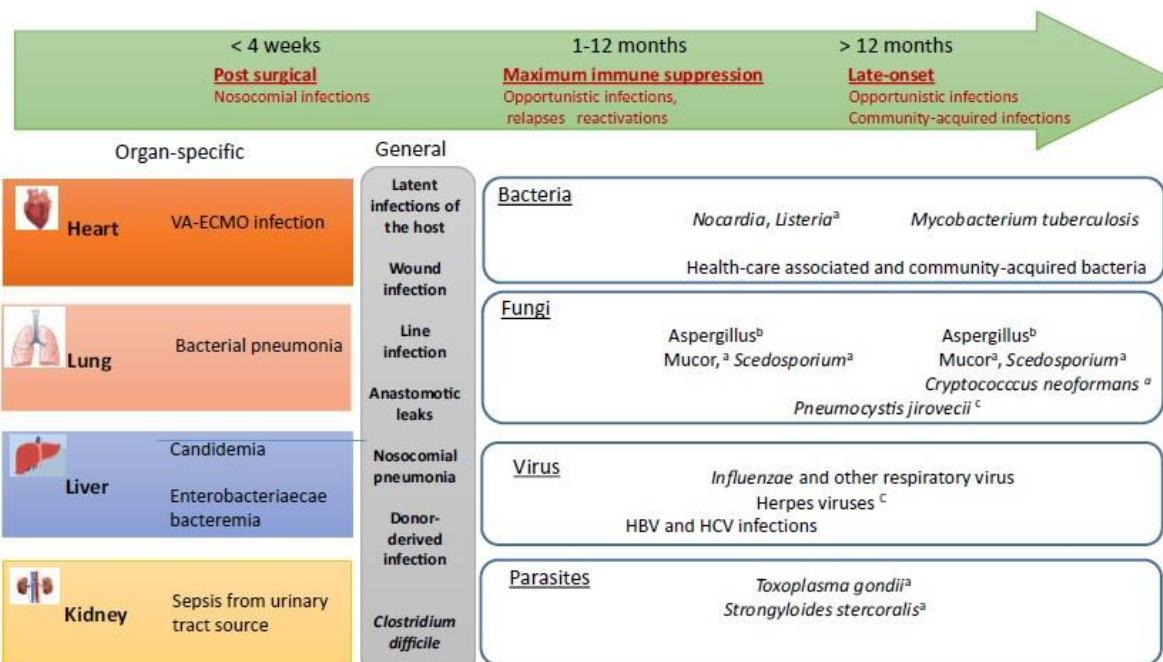
Chapitre 30 : Infection précoce en post transplantation cardiaque

I. Introduction

L'amélioration de la survie des greffons est principalement attribuée à une meilleure prévention du rejet aigu grâce aux traitements immunosuppresseurs. Cependant, ces patients immunodéprimés sont plus à risque d'infection conventionnelle et opportuniste. L'infection post transplantation cardiaque survient entre 35-80% dans les 3 premiers mois et représente la principale cause de mortalité évaluée à 32% à 1 an.

De nombreux facteurs de risque d'infection post opératoire ont été mis en évidence :

- Caractéristiques préopératoires : âge, antécédent de chirurgie cardiaque, diabète, assistance pré-transplantation (ECMO ou LVAD), ventilation invasive préopératoire
- Évènements per opératoires : durée d'ischémie froide, saignement et transfusion
- Facteurs post opératoires : degré d'immunosuppression, prophylaxie CMV



II. Infection du site opératoire

Les infections du site opératoire en transplantation cardiaque englobent les infections superficielles, les sternites et les médiastinites. Elles surviennent entre 4 et 9%, dont 1.7 à 7% de médiastinite. La survenue d'ISO est associée à une augmentation du risque de mortalité.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'ISO sont :

- Liés au receveur : âge, obésité, diabète, antécédent de chirurgie cardiaque, assistance cardiaque de longue durée, ventilation mécanique prolongée, colonisation (surtout à BGN), reprise chirurgicale, retransplantation
- Liés à la procédure chirurgicale : ischémie du greffon prolongée, utilisation des artères mammaires,
- Liés au donneur : colonisation du donneur (BGN ++), contamination du liquide de transport
- Immunosupresseur (inhibiteur de mTOR)
- Prophylaxie par Ciprofloxacine en mono thérapie

Les germes Majoritairement retrouvés sont le staphylocoque à coagulase négative, *SARM* et l'*entérocoque*. Les autres pathogènes sont les entérobactéries, *pseudomonas aeruginosa*, *stenotrophomonas* et *Candida*.

La prévention des ISO est basée sur l'antibioprophylaxie peri-opératoire :

- En 1^{ère} intention : C1G seule
- Si colonisation à SARM : C1G + vancomycine

- Poursuivre l'ATB si infection active en cours
- Poursuivre l'ATB en post greffe si infection de LVAD
- Patient sous ECMO : couvrir une colonisation/infection si présente. Dans le cas contraire, se baser sur l'antibioprophylaxie standard.

III. Contamination du liquide de conservation

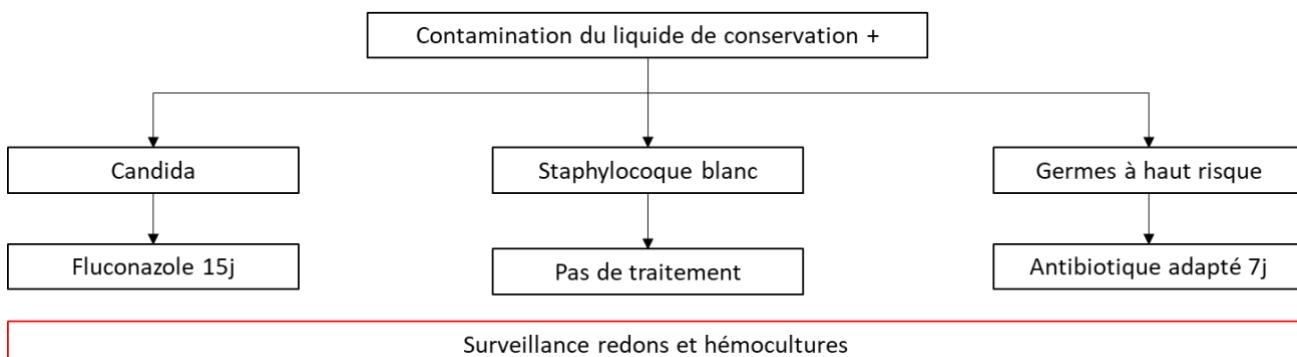
Il n'existe pas de donnée spécifique relative à la surveillance du receveur de cœur ou cœur/poumon en cas de liquide de conservation contaminé. La proposition de prise en charge se base sur la littérature concernant principalement la transplantation rénale et hépatique. La prévalence de culture positive du liquide de conservation est de 62.5% tout organe solide greffé confondu, dont 15.8% positif à un germe à haut risque.

On différencie :

- Les germes à haut risque :
 - BGN : entérobactérie, *pseudomonas*
 - CGP : *staphylocoque aureus*, *entérocoque*, *streptocoque*
 - Champignon : *candida*
- Les germes à bas risque : staphylocoque blanc

Les infections du liquide de contamination à germe à haut risque sont probablement associées à un moins bon pronostic des patients greffés. En transplantation rénale, l'infection du liquide de conservation à Candida reste rare mais grave puisque potentiellement responsable de complications telles que la vascularite fongique, la perte du greffon ou le décès.

Depuis 2008, il est recommandé de réaliser un examen bactériologique et fongique sur le liquide de conservation.



IV. Transplantation sur assistance cardiaque infectée / Infection de dispositif cardiaque implantable

Une infection liée à un dispositif d'assistance ventriculaire n'est pas une contre-indication à la transplantation sauf choc septique (*peut même justifier une composante experte + 900 points*).

L'antibiothérapie devra être poursuivie après la transplantation :

- Si infection superficielle (orifice de câble) : 2 semaines
- Si infection profonde (machine, médiastinite) : 4 à 6 semaines selon prélèvements per opératoires

En cas d'infection du DAI :

- Infection de loge de DAI isolée : antibiothérapie 2 semaines
- Si signes systémiques / hémocultures positives : considérer comme endocardite (4 à 6 semaines d'antibiothérapie)
- Si culture de sonde de DAI isolée, sans végétation clinique ou ETO lors de la greffe, sans sepsis ni hémoculture positive : antibiothérapie poursuivie 2 semaines

V. Infection à CMV

*Traitement prophylactique et préemptif :

D	R	Conduite à tenir	Durée de traitement
+ ou -	+	1) PCR CMV à partir de J7 1 fois par semaine 2) Si + : ➤ > 10 000 copies (4 log) : VALGANCICLOVIR 900mgx 2/j ➤ < 10 000 copies (4 log) : continuer la surveillance 3) Si - : continuer la surveillance	3 mois
+	-	VALGANCICLOVIR 900mgx 2/j à partir de J10	3 mois
-	-	Surveillance	

*Traitement curatif (maladie à CMV) :

- Si manifestations cliniques sévères :

GANCICLOVIR IV 5mg/kg/12h pendant 15 à 20 j avec relais per os pendant 3 mois

Objectif : résolution des symptômes et clearance virale

- Si manifestations cliniques frustres :

VALGANCICLOVIR 900mg x2/j si forme frustre, CV peu élevée

NB : si résistance du CMV ou contre-indication hématologique au (val)ganciclovir, discuter au cas par cas les Immunoglobulines anti CMV, ou Foscarnet® (mais forte toxicité rénale).

VI. Toxoplasmose

*Traitement prophylactique :

- Systématique si D+/R-
- Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (BACTRIM®) 100mg/j à partir du 10^{ème} jour post greffe
- Traitement A VIE
- Si allergie au Bactrim ou leuconeutropénie : Malocide®

*Traitement curatif :

ASSOCIATION de PYRIMETHAMINE (Malocide®) : 50mg/j + SULFADIAZINE 50 à 100mg/kg/j

VII. Infection à pneumocystis Carinii

Traitement prophylactique :

- Systématique la première année
- BACTRIM® : 100mg/j à partir du 10^{ème} jour post opératoire si les GB > 2000/mm³

*Traitement curatif :

- BACTRIM® en IV : 20mg/kg/j, pendant 10 jours
- Puis relais par Bactrim per os : 10 mg/kg/j
- PENTAMIDINE en cas d'allergie ou échec du traitement par Bactrim *attention, ne protège pas contre la toxoplasmose.*

VIII. Transplantation et hépatites

- VHC actif : CI à la greffe (mais en discussion si D+/R- car données dans la littérature montrant une possibilité si associée à un traitement antiviral chez le receveur pendant 12 semaines).
- En cas de VHB chez le donneur : le tableau ci-dessous récapitule les différentes prises en charge en fonction de la sérologie du donneur et du receveur. La sérologie du donneur Ag HBS+ doit être limitée à des receveurs soigneusement sélectionnés et consentants (consentement à signer). Traitement antiviral post greffe approprié + surveillance de l'AgHBs et de l'ADN VHB pendant la première année.
- La vaccination VHB est recommandée en pré-greffe ou en post-greffe chez les patients non immunisés.

1. Greffon Ag HBs (-) Anti HBc (+)

Sérologie receveur	Sérologie donneur	Immunoprophylaxie	Antiviral PO	Vaccin à M18	Surveillance	Suivi Hépato
Naïf						
Ag HbS(-) Ac HbS(-) Ac HbC(-)	Ac HbS (+/-) Ac HbC(+)	Ig anti HbS 10.000ui en periopératoire	Non	M1,2,3,6 double dose	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Si PCR HBV+
Vacciné						
Ag HbS(-) Ac HbS(+) Ac HbC(-)	Ac HbS(+/-) Ac HbC (+)	Ig anti HbS 10.000ui en periopératoire	Non	1 rappel	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Si PCR HBV+
Hépatite B guérie						
Ag HbS(-) Ac HbS (+/-) Ac HbC(+)	Ac HbS(+/-) Ac HbC (+)	Ig anti HbS 10.000ui en periopératoire	Analogue oral optionnel* A vie		PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Si PCR HBV+
Ag HbS (-) Ac HbS (+/-) Ac HbC +	Greffon non dérogatoire	0	Analogue oral optionnel* A vie		PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Si PCR HBV+
HBV +/- Delta chronique						
Ag HbS(+) Ac HbS(-) Ac HbC(+)	Non utile	Non	Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie		PCR B, sérologie/ 3 puis 6 mois	oui
et si PCR Delta +			Hepcludex			

*Lamivudine 100 / Entecavir 0,5 / Tenifovir 245 (sauf IRC ou ostéoporose sévère) : tous 1cp/j selon DFG

2. Greffon Ag HBs (+) (avec accord patient)

Sérologie receveur	Sérologie donneur	Immunoprophylaxie	Antiviral PO	Vaccin à M18	Surveillance	Suivi Hépato
Naïf						
Ag HbS(-) Ac HbS(-) Ac HbC(-)	Ag HBs (+) sauf alternative	Non	Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie	Non	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Oui
Vacciné						
Ag HbS(-) Ac HbS(+) Ac HbC(-)	Ag HBs (+) sauf alternative	Non	Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie	Non	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Oui
Hépatite B guérie						
Ag HbS(-) Ac HbS (+/-) Ac HbC(+)	Ag HBs (+) sauf alternative	Non	Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie	Non	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Oui
Ag HbS (-) Ac HbS (+/-) Ac HbC +	Ag HBs (+) sauf alternative	Non	Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie	Non	PCR B sérologie/3 puis 6 mois	Oui
HBV +/- Delta chronique						
Ag HbS(+) Ac HbS(-) Ac HbC(+)	Ag HBs (+) Possible	Non	Poursuivre Entecavir 0,5 ou Tenofovir 245 /j A vie	Non	PCR B, sérologie/6 mois	Oui
et si PCR Delta +			Hepcludex			

Références :

- Timsit JF, Sonneville R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, Lanternier F, Luyt CE, Machado F, Mikulska M, Papazian L, Pène F, Poulakou G, Viscoli C, Wolff M, Zafrani L, Van Delden C. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):573-591. doi: 10.1007/s00134-019-05597-y. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30911807; PMCID: PMC7079836.
- Abbo LM, Grossi PA; AST ID Community of Practice. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13589. doi: 10.1111/ctr.13589. Epub 2019 May 23. PMID: 31077619.
- Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. Recommandations professionnelles. Agence de biomédecine. Septembre 2008
- Oriol I, Sabe N, Càmara J, et al. The Impact of Culturing the Organ Preservation Fluid on Solid Organ Transplantation: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Apr 26;6(6):ofz180. doi: 10.1093/ofid/ofz180. PMID: 31198815; PMCID: PMC6546202.
- Rinaldi M, Bonazzetti C, Gatti M, Caroccia N, Comai G, Ravaioli M, Morelli MC, Viale P, Giannella M. The impact of preservation fluid culture on graft site arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2022 Dec;24(6):e13979. doi: 10.1111/tid.13979. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36271646; PMCID: PMC10078333.
- Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023 May;42(5):e1-e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015. Epub 2022 Dec 20. PMID: 37080658.

Chapitre 31 : Infection d'assistance longue durée

I. Introduction

L'implantation d'une pompe d'assistance circulatoire (PAC), qu'il s'agisse de LVAD ou cœur total artificiel, est une alternative à la transplantation cardiaque pour les patients ayant une insuffisance cardiaque avancée. Par rapport au traitement médical, l'assistance circulatoire améliore la survie, le statut fonctionnel et la qualité de vie.

Toutefois, 60% des patients assistés présentent une complication dans les 6 premiers mois et 80 % présentent au moins un événement dans les deux premières années. Il a été démontré que les patients ont été réadmis, en moyenne, 2,2 fois au cours de leur suivi médian à 11 mois.

Parmi les complications des PAC, celles infectieuses occupent la première place avec une fréquence allant de 14% à 60% selon les études. Elles représentent la deuxième cause de mortalité des patients « assistés » et sont cause d'hospitalisations récurrentes. Par ailleurs, les patients ayant une infection de leur pompe ont un risque 7 fois plus élevé de complications cérébro-vasculaires (notamment en cas de bactériémie de plus de 72 heures).

II. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque de survenue d'une infection de PAC sont nombreux :

- L'âge (les jeunes probablement parce qu'ils sont très actifs et les patients âgés),
- L'insuffisance rénale,
- L'obésité,
- La cachexie,
- L'immunodépression,
- La gravité de l'insuffisance cardiaque,
- L'assistance circulatoire temporaire avant l'implantation,
- La durée de l'hospitalisation (avant et/ou après l'implantation),
- Le saignement.

Les variations du poids des patients après l'implantation des PAC peuvent également favoriser la survenue des infections par la sortie du feutre ou « l'internalisation » d'une portion de câble externe auparavant.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Les infections précoces des PAC (survenues dans les 30 premiers jours de l'implantation) peuvent être assimilées aux infections du site opératoire. Tardivement, elles sont en rapport avec la rupture de la barrière cutanée par la présence des lignes ou du câble d'activation et par la présence du matériel qui favorise la **formation du biofilm**.

Le feutre présent autour des canules ou du câble favorise la cicatrisation et l'intégration du câble ou canule dans les tissus. Néanmoins, il ne doit pas dépasser la peau. L'extériorisation du feutre est un facteur de risque d'infection puisqu'il est promoteur de formation de biofilm. Par ailleurs, les traumatismes au niveau de la sortie cutanée des câbles/canules peuvent favoriser la survenue d'infection.

IV. ECOLOGIE

La grande majorité des infections des PAC sont bactériennes. Les germes les plus fréquemment isolés sont :

- Coccis Gram positifs : *Staphylococcus aureus* > entérocoques > germes « cutanés » (staphylocoque à coagulase négative, *Corynebacterium*),
- Bacilles Gram négatifs : *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries telles que *Serratia* et *Enterobacter*
- Infections à champignons : *Candida*

V. CLASSIFICATION

L'ISHLT a proposé en 2011 la classification des infections des PAC en trois catégories :

- I : sans rapport avec le LVAD
- II : liée à la présence d'un LVAD
- III : spécifiques aux LVAD

Elles sont décrites dans le tableau suivant :

I. Infections sans rapport avec le LVAD	<i>Infections respiratoires</i> (pneumonies, PAVM) <i>Infections urinaires</i> <i>Infections à Clostridium difficile</i> <i>Cholécystite</i>
II. Infections liée à la présence d'un LVAD	<i>Bactériémies</i> (liées à la pompe, liées aux cathéters, sans rapport avec la PAC comme des bactériémies à point de départ urinaire) <i>Endocardite infectieuse</i> (secondaire à une infection de la pompe ou des canules ou sur valve) <i>Médiastinites</i>
III. spécifiques aux LVAD	<i>Infections autour du corps de pompe</i> <i>Infections de la canule out-flow</i> <i>Infections du câble ou des canules d'activation</i>

Une précision est nécessaire quant aux infections du câble ou des canules d'activation. En fonction de l'extension, elles peuvent être superficielles ou profondes, la limite entre les deux étant le fascia : les infections superficielles ne dépassent pas le plan de celui-ci.

VI. DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur la clinique, les prélèvements microbiologiques, la biologie et des examens complémentaires.

1. Diagnostic clinique

Les signes cliniques recherchés sont des signes locaux comme l'érythème, la chaleur, un écoulement purulent de l'orifice cutanée, la douleur, la présence d'une collection sur le trajet du câble. Il est donc nécessaire de réaliser, à chaque examen, la palpation de l'intégralité du trajet des câbles/canules à la recherche d'une anomalie.

Des signes cliniques généraux doivent également être recherchés : fièvre, altération de l'état général, asthénie, tachycardie, hypotension.

2. Diagnostic microbiologique

Isoler les germes responsables de l'infection est indispensable pour un traitement efficace et doit être une priorité.

Des prélèvements microbiologiques doivent être réalisés à la moindre suspicion d'infection :

- Des **écouvillons** ou l'**aspiration stérile du liquide de l'orifice cutanée** peuvent être réalisés.
- En cas de présence de collection (thoracique ou sur le trajet des câble/canules) des **ponctions guidées** par l'échographie ou le scanner sont à envisager.
- Devant toute suspicion d'infection liée aux PAC, des **hémocultures** (3 paires) doivent être prélevées, y compris sur les systèmes d'abord vasculaire (cathéters, picc-line, mid-line, port-à-cath).

3. Biologie

Un syndrome inflammatoire biologique doit être recherché : taux de globules blancs, marqueurs de l'inflammation (CRP, PCT).

Le monitorage de la fonction rénale, du bilan hépatique, de la NFS, du bilan de coagulation est également indispensable.

4. Imagerie

Plusieurs examens peuvent être proposés comme aide au diagnostic :

- L'échographie (ETT ou ETO) :
 - Mise en évidence d'une collection péricardique, médiastinale, pleurale ou intra-tissulaire sur le trajet des câbles/canules.
 - Outil indispensable de recherche d'une endocardite en cas de bactériémie.
- Le scanner permet de :
 - Mettre en évidence l'infiltration des tissus,
 - Identifier des collections (sur le trajet des drives, thoraciques, pleurales, médiastinales, pulmonaires),
 - Rechercher des foyers à distance (spondylodiscites, foyers dentaires, ORL, pulmonaires, rénaux, abdominaux)
 - Identifier des éventuelles embolies septiques (abcès spléniques, anévrismes mycotiques).



Un scanner cérébral est fortement recommandé en cas de bactériémie soutenue (au-delà de 72 heures voire 48 heures en présence d'un défaut d'anticoagulation).

- La tomographie à émission de positrons (TEP scan) permet de :
 - Évaluer l'extension de l'infection
 - Identifier les métastases septiques, les foyers inattendus (abcès para vertébraux)
 - Surveiller de la réponse au traitement.

L'association d'un scanner et d'un TEP scanner a une sensibilité à 95% et une spécificité à 67%. La limite du TEP scanner est sa faible valeur diagnostique dans les 3 premiers mois suivant une intervention chirurgicale.

- La scintigraphie à leucocytes marqués est plus sensible que le scanner pour détecter la localisation anatomique et l'extension de l'infection.
L'avantage de cet examen est l'absence d'artefacts induits par la présence de la pompe comme c'est le cas du scanner.
L'inconvénient est la faible disponibilité : il existe que dans certains centres.

VII. TRAITEMENT

La prise en charge des infections des PAC comporte deux volets :

- Le traitement antibiotique par voie générale
- Le traitement chirurgical.

D'autres solutions thérapeutiques alternatives ont été proposées tels que des antibiotiques à usage topique ou la radiation à UV mais elles font l'objet de case report et restent des solutions d'exception.

Le point essentiel de la prise en charge des infections des PAC est la nécessité d'obtenir une documentation microbiologique.

1. Infections localisées de l'orifice du drive

En présence d'une infection localisée au seul orifice du câble sans signes locaux de gravité (douleur spontanée ou à la palpation), signes généraux et sans syndrome inflammatoire biologique, un traitement antibiotique n'est pas débuté en première intention.

Des prélèvements microbiologiques doivent être réalisés, les mesures d'hygiène renforcées, la fréquence des pansements augmentée avec réalisation quotidienne et une surveillance rapprochée est mise en place.

2. Infections extensives autour de l'orifice du drive

L'apparition de signes d'aggravation comme un érythème local extensif, un écoulement purulent, la douleur locale sans signes généraux et sans sepsis est une indication à un **traitement antibiotique par voie orale** pour une **durée de 2 semaines**.

L'instauration du traitement n'étant pas urgent, l'antibiothérapie probabiliste doit être évitée et il est fortement recommandé qu'elle soit adaptée aux germes isolés.

3. Infections extensives du trajet du drive

Les signes cliniques tels que la douleur le long du trajet du drive, l'apparition d'un syndrome inflammatoire biologique, la palpation d'une collection ou d'une tuméfaction du trajet du drive motive la réalisation d'un bilan d'extension (par imagerie).

Si le bilan confirme l'extension de l'infection le long du drive dans la partie extra thoracique, un **traitement antibiotique intraveineux** doit être proposé pour une **durée de 2 à 4 semaines** en fonction de l'évolution clinique et des marqueurs de l'inflammation.

		Définition	Microbiologie	Prise en charge
Infection de la pompe et/ou des canules		Prouvée : culture positive de prélèvements per opératoires ou stigmates histologiques d'infection ou hémocultures positives et images ETO	Staph. coagulase négative 20–40% <i>S. aureus</i> 20% <i>P. aeruginosa</i> 8–20% <i>Corynebacterium</i> spp 8–20% Bacilles Gram négatifs 0–15% <i>Enterococcus</i> spp 0–30%	Antibiothérapie Drainage chirurgical
Infection de la loge		Prouvée : culture positive de prélèvements per opératoires ou stigmates histologiques d'infection	Staph. coagulase négative 15–40% <i>S. aureus</i> 20–30% <i>Enterococcus</i> spp 20–24% BGN 5–25% <i>P. aeruginosa</i> 5–19% <i>Candida</i> spp 10%	Antibiothérapie prolongée Drainage chirurgical
Infection du câble per cutané	Superficielle	Signes locaux + culture positive	<i>Staphylococcus aureus</i> 30–44% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10–28% BGN 13–30% Staph. coagulase négative 7–20% <i>Enterococcus</i> spp 5–15% <i>Corynebacterium</i> spp 2–15% <i>Candida</i> spp 0–8%	Antibiothérapie 2-4 semaines +/- antibiothérapie suppressive jusqu'à la transplantation
	Profonde	Signes locaux + syndrome inflammatoire + culture positive		Drainage chirurgical +/- VAC

Références :

- Maniar S, Kondareddy S, Topkara VK. Left ventricular assist device-related infections: past, present and future. Expert Rev Med Devices. 2011 Sep;8(5):627-34. doi: 10.1586/erd.11.36. PMID: 22026627; PMCID: PMC3205433.
- Eckmann C, Sunderkötter C, Becker K, Grabein B, Hagel S, Hanses F, Wichmann D, Thalhammer F. Left ventricular assist device-associated driveline infections as a specific form of complicated skin and soft tissue infection/acute bacterial skin and skin structure infection - issues and therapeutic options. Curr Opin Infect Dis. 2024 Apr 1;37(2):95-104. doi: 10.1097/QCO.00000000000000999. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38085707; PMCID: PMC10911258.
- Koval CE, Stosor V; AST ID Community of Practice. Ventricular assist device-related infections and solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13552. doi: 10.1111/ctr.13552. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30924952.
- Leuck AM. Left ventricular assist device driveline infections: recent advances and future goals. J Thorac Dis. 2015 Dec;7(12):2151-7. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.06. PMID: 26793335; PMCID: PMC4703684.

Chapitre 32 : Infection de prothèses vasculaires

I. Généralités et définitions

La prise en charge est multidisciplinaire : chirurgien, anesthésiste, réanimateur, infectiologue, bactériologiste, radiologue...

Le traitement optimal est médico-chirurgical : il repose sur la dépose complète du montage infecté (\pm remplacement) et l'antibiothérapie prolongée.

En l'absence de sepsis : ne pas introduire d'antibiothérapie probabiliste pré-opératoire.

En l'absence de prélèvement microbiologique fiable (hémoculture, ponction, prélèvement opératoire) : ne pas introduire d'antibiothérapie documentée pré-opératoire.

Le traitement chirurgical peut parfois être effectué en deux temps : traitement d'une urgence chirurgicale liée à l'infection de prothèse puis traitement chirurgical de l'IPV à proprement parler (dépose, lavage, remplacement). Le J1 correspond au jour de la chirurgie la plus optimale à partir de laquelle les durées d'antibiothérapies sont établies.

II. Diagnostic des IPV

1. Signes cliniques : parfois frustres, peu sensibles

a) Signes cliniques des IPV infra-inguinales

- Signes généraux : fièvre (inconstante)
- Signes locaux : retard de cicatrisation, cicatrice douloureuse ou érythémateuse, dermo-hypodermite péri-cicatricielle, fistule cutanée, faux anévrisme (masse pulsatile), exposition de matériel prothétique
- Signes à distance : thrombose de prothèse, emboles septiques

b) Signes cliniques des IPV supra-inguinales

- Signes généraux : fièvre (inconstante)
- Signes locaux : douleurs abdominales, fistule prothéo-digestive (hémorragie digestive), faux anévrismes, spondylodiscite de contiguïté
- Signes à distance : ischémie de membre, localisations organiques d'emboles septiques

2. Biologie : peu spécifique

- Hyperleucocytose (25%)
- La CRP peut être utile pour le suivi thérapeutique
- La PCT n'a pas été évaluée dans cette indication

3. Examens microbiologiques

- Hémocultures systématiques : 2 à 3 paires aérobies + anaérobies (positives dans 1/3 des cas)
- Ponction stérile d'une collection liquidienne (radio- ou échoguidée si besoin) : sur tube sec + ensemencement sur flacon d'hémoculture
- Prélèvements opératoires multiples (au moins 3 à 7) : tissulaire + matériel prothétique

⚠ **PRÉLÈVEMENTS INUTILES** : prélèvements cutanés superficiels (cicatrice, orifice de fistule, écouillon), liquide de drainage → prélèvements contaminés par la flore commensale qui n'ont pas d'intérêt.

4. Examens d'imagerie

- En première intention : angioscanner → recherche présence de gaz (bulles d'air), infiltration ou collection péri-prothétique, fistule prothéo-digestive, épaississement tissulaire endoprothétique, pseudo-anévrisme anastomotique, thrombose. Si l'angioscanner est contre-indiqué, discuter angio-IRM.
- En deuxième intention : imagerie nucléaire → PET-scanner, ou éventuellement scintigraphie aux leucocytes marqués (IPV infra-inguinales seulement).
- L'échographie peut montrer : collection péri-prothétique, pseudo-anévrisme anastomotique, thrombose de prothèse, épaississement tissulaire endoprothétique. Elle n'est pas recommandée comme seul examen diagnostic.

5. Critères diagnostiques de MAGIC (tableau 1)

Suspicion d'IPV = 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.

Diagnostic d'IPV = 1 critère majeur + 1 critère dans une autre catégorie que le critère majeur.

	Clinique / chirurgie	Radiologie	Biologie
Critères majeurs	Présence de pus autour d'une prothèse ou dans un sac anévrismal	Collection périprothétique > 3 mois en post-opératoire	Culture positive de matériel prothétique déposé
	Plaie ouverte avec exposition d'une prothèse	Bulles périprothétiques > 7 semaines en post-opératoire	Culture positive de prélèvement per-opératoire
	Présence d'une fistule (bronchique, digestive...)	Majoration d'une collection aérique	Culture positive d'une collection périprothétique sur ponction percutanée en peau saine radioguidée
	Mise en place d'une prothèse au niveau d'un site infecté		
Critères mineurs	Signes locaux d'IPV : érythème, chaleur, œdème, douleur, présence de pus	Autres signes : collection liquidienne ou aérique périprothétique, dilatation anévrismale, pseudo-anévrisme, épaississement pariétal digestif, ostéomyélite, anomalie de fixation sur l'imagerie nucléaire	Hémoculture positive sans autre origine plus probable
	Fièvre > 38°C sans autre cause plus probable		Syndrome inflammatoire biologique sans autre cause plus probable : hyperleucocytose, augmentation de la VS, augmentation de la CRP

III. Antibiothérapie des IPV

1. Antibiothérapie probabiliste en l'absence de documentation préopératoire (tableau 2)

Médicament	Posologie	Commentaire
Si absence de sepsis : introduction en per-opératoire après prélèvements multiples		
Pipéracilline-Tazobactam (1) ou Céf épime (1) + Métronidazole ASSOCIÉ AVEC Daptomycine (2) +/- Amikacine (3)	4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE 500mg x 3/j IVL 10 à 12mg/kg x 1/j IVL 30mg/kg IVL sur 30 minutes	Posologie standard : 4g x 4/j Posologie standard : 2g x 3/j Si allergie à la pénicilline Si FdR de BMR*
Si sepsis : introduction en pré-opératoire après hémocultures		
Sepsis ou choc septique sans facteur de risque de BMR*		
Pipéracilline-Tazobactam (1) ou Céf épime (1) + Métronidazole ASSOCIÉ AVEC Daptomycine (2) ASSOCIÉ AVEC Amikacine (3)	4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE 500mg x 3/j IVL 10 à 12mg/kg x 1/j IVL 30mg/kg IVL sur 30 minutes	Posologie standard : 4g x 4/j Posologie standard : 2g x 3/j Si allergie à la pénicilline
Sepsis ou choc septique avec facteur de risque de BMR*		
Méropénème (1) ASSOCIÉ AVEC Daptomycine (2) ASSOCIÉ AVEC Amikacine (3)	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections prolongées de 3h 10 à 12mg/kg x 1/j IVL 30mg/kg IVL sur 30 minutes	Posologie standard : 2g x 3/j

(1) Pip/Taz, Céf épime, Méropénème : adaptation à la fonction rénale sauf dose de charge selon les données du site GPR (<http://sitegpr.com/fr/>). Calcul des doses en poids ajusté.

(2) Daptomycine : surveillance CPK x 1/semaine, arrêt du traitement si CPK > 5N. Calcul de la dose en poids réel. Injection toutes les 48h si DFG < 30mL/min.

(3) Amikacine : dosage du pic à H1 si un sous-dosage est suspecté et dosage de la concentration résiduelle à H24 si une réinjection est envisagée. Calcul de la dose en poids ajusté.

***Facteurs de risque de BMR :** colonisation / infection à BLSE ou P. aeruginosa résistant à Pip/Taz < 3 mois, ou traitement par Pip/Taz, Ceftazidime ou Céf épime au cours du mois précédent.

2. Antibiothérapie documentée selon le germe (tableau 3)

Médicament	Posologie	Commentaire
<i>Staphylococcus spp. sensible à la méticilline (dont SASM)</i>		
Traitements intra-veineux		
Oxacilline (1) <u>ou</u>	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 150mg/kg/j en 4 à 6 injections IVL ou IVSE	Posologie standard : 2g x 6/j
Céfazoline (1)	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100mg/kg/j en 3 injections ou IVSE	Posologie standard : 2g x 3/j
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Rifampicine (3) <u>ASSOCIÉ AVEC</u>	10 à 15mg/kg x 2/j per os à jeun	
Lévofoxacine (4) <u>ou</u>	500mg x 2/j per os	
Ofloxacine (4) <u>ou</u>	400mg x 2/j per os	
Cotrimoxazole (5) <u>ou</u>	800/160mg x 3/j per os	
Clindamycine (6)	600mg x 4/j per os	Ne pas utiliser si résistance à l'érythromycine avec mécanisme d'induction

<i>Staphylococcus spp.</i> résistant à la méticilline (dont SARM) ou allergie aux béta-lactamines		
Traitement intra-veineux		
Daptomycine (2) <u>ou</u> Vancomycine (7)	10 à 12mg/kg x 1/j IVL 30mg/kg en dose de charge (vitesse max : 1g/h) puis 30 à 40mg/kg/j IVSE	
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Rifampicine (3) <u>ASSOCIEE AVEC</u> Lévofloxacine (4) <u>ou</u> Ofloxacine (4) <u>ou</u> Cotrimoxazole (5) <u>ou</u> Clindamycine (6)	10 à 15mg/kg x 2/j per os à jeun 500mg x 2/j per os 400mg x 2/j per os 800/160mg x 3/j per os 600mg x 4/j per os	
Linézolide (8)	600mg x 2/j per os	Ne pas utiliser si résistance à l'érythromycine avec mécanisme d'induction Si associations impossibles du fait des résistances

Pseudomonas aeruginosa		
Traitements intra-veineux		
Ceftazidime (1) <u>ou</u>	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE	Posologie standard : 2g x 3/j
Pipéracilline (1) <u>ou</u>	4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h	Posologie standard : 4g x 4/j
Pipéracilline/Tazobactam (1) <u>ou</u>	4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h	Posologie standard : 4g x 4/j
Céfèpime (1) <u>ou</u>	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge Puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE	Posologie standard : 2g x 3/j
Méropénème (1)	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections prolongées de 3h	Posologie standard : 2g x 3/j
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Ciprofloxacine (4)	750mg x 2/j per os	

Entérobactérie		
Traitements intra-veineux		
Amoxicilline (1) <u>ou</u> Céfotaxime (1) <u>ou</u> Pipéracilline (1) <u>ou</u> Pipéracilline/Tazobactam (1) <u>ou</u> Céfèpime (1) <u>ou</u> Méropénème (1) <u>ou</u> Aztréonam (1)	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 150-200mg/kg/j en 4-6 injections IVL ou IVSE 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge Puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE 4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h 4g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg/j en 4 injections IVL ou perfusion de 4h 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 80-100 mg/kg/j en 3 injections prolongées de 3h 2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 100 mg/kg/j en 3 injections IVL ou IVSE	Posologie standard : 2g x 3/j Posologie standard : 4g x 4/j Posologie standard : 4g x 4/j Posologie standard : 2g x 3/j Posologie standard : 2g x 3/j Si allergie aux β-lactamines Posologie standard : 2g x 4/j
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Lévofloxacine (4) <u>ou</u> Ciprofloxacine (4) <u>ou</u> Cotrimoxazole (5)	500mg x 2/j per os 750mg x 2/j per os 800/160mg x 3/j per os	

Streptocoques		
Traitements intra-veineux		
Amoxicilline (1) <u>ou</u>	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 100 à 200mg/kg en 4-6 injections par jour ou IVSE	Si CMI > 0,125mg/L → 200mg/kg/j
Daptomycine (2)	10 à 12mg/kg/j IVL	Si allergie à la pénicilline
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Amoxicilline (1) <u>ou</u>	3g x 3/j per os	
Clindamycine (6) <u>ou</u>	600mg x 4/j per os	Si allergie à la pénicilline
Cotrimoxazole (5)	800/160mg x 3/j per os	Si allergie à la pénicilline

Entérocoque sensible à l'amoxicilline		
Traitements intra-veineux		
Amoxicilline (1)	2g IVL sur 30 minutes en dose de charge puis 200mg/kg en 4 à 6 injections par jour ou IVSE	
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Amoxicilline (1)	3g x 3/j per os	

Entérocoque résistant à l'amoxicilline ou allergie à la pénicilline		
Traitements intra-veineux		
Daptomycine (2) <u>ou</u>	10 à 12mg/kg/j IVL	
Vancomycine (7) <u>ou</u>	30mg/kg en dose de charge (vitesse max : 1g par heure) puis 30 à 40mg/kg/j IVSE	
Teicoplanine (8)	12mg/kg x 2/j IVL pendant 5 injections puis 12mg/kg x 1/j IVL	
Relai per os (à partir de J10 post-opératoire si évolution favorable)		
Linézolid (8)	600mg x 2/j per os	

(1) Béta-lactamines : adaptation à la fonction rénale sauf dose de charge selon les données du site GPR (<http://sitegpr.com/fr/>).
Calcul des doses en poids ajusté.

(2) Daptomycine : surveillance CPK x 1/semaine, arrêt du traitement si CPK > 5N. Calcul de la dose en poids réel. Injection toutes les 48h si DFG < 30mL/min.

(3) Rifampicine : surveillance régulière du bilan hépatique (à J8, J30 et J45), attention aux associations avec les autres médicaments, à prendre après 2h de jeûne puis rester à jeun pendant 1h. Calcul de la dose en poids idéal théorique.

(4) Fluoroquinolones : risque de tendinite, ne pas associer à une corticothérapie au long cours, risque d'anévrisme et de dissection aortique.

(5) Cotrimoxazole : peut être associé avec la prise d'acide folinique (FOLINORAL 5mg/j) en cas de risque important de toxicité hématologique.

(6) Clindamycine : attention à la tolérance digestive.

(7) Vancomycine : adaptation à la fonction rénale sauf dose de charge selon les données du site GPR (<http://sitegpr.com/fr/>). Calcul de la dose en poids réel pour la dose de charge et en poids ajusté pour l'entretien. Ne pas dépasser 3000mg en dose de charge.

(8) Linézolide : risque de toxicité neurologique et hématologique, NFS hebdomadaire pendant la durée du traitement.

(10) Teicoplanine : adaptation à la fonction rénale sauf dose de charge selon les données du site GPR (<http://sitegpr.com/fr/>).

Les dosages plasmatiques peuvent être utiles afin d'adapter les posologies afin d'éviter un sous- ou surdosage, notamment chez l'insuffisant rénal ou hépatique selon les molécules.

En routine, ils sont utilisés pour la vancomycine (résiduelle), la teicoplanine (résiduelle), les aminosides (pic H1 et résiduelle) et les bêta-lactamines (résiduelle).

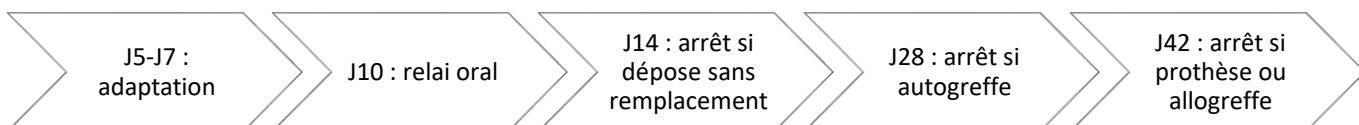
Ils peuvent être utilisés pour les fluoroquinolones (aire sous la courbe = T0, H1 et H4), la rifampicine (pic H3), le cotrimoxazole (pic H2 et résiduelle), la daptomycine (résiduelle), la clindamycine (résiduelle) et le linézolide (pic H1 et résiduelle).

3. En cas de documentation pré-opératoire

- L'antibiothérapie documentée sur des prélèvements fiables pré-opératoires (hémoculture, prélèvement profond en zone saine ou prélèvement opératoire) est poursuivie en péri-opératoire.
- En cas de signes de gravité faisant craindre un traitement inadapté, l'antibiothérapie probabiliste est la même que dans le tableau 1 mais elle doit couvrir efficacement le(s) germe(s) documenté(s) en pré-opératoire.
- Si l'antibiothérapie avait été élargie et que les prélèvements per-opératoires sont négatifs, l'antibiothérapie est rétrocédée à J5-J7 pour cibler le(s) germe(s) documenté(s) en pré-opératoire.

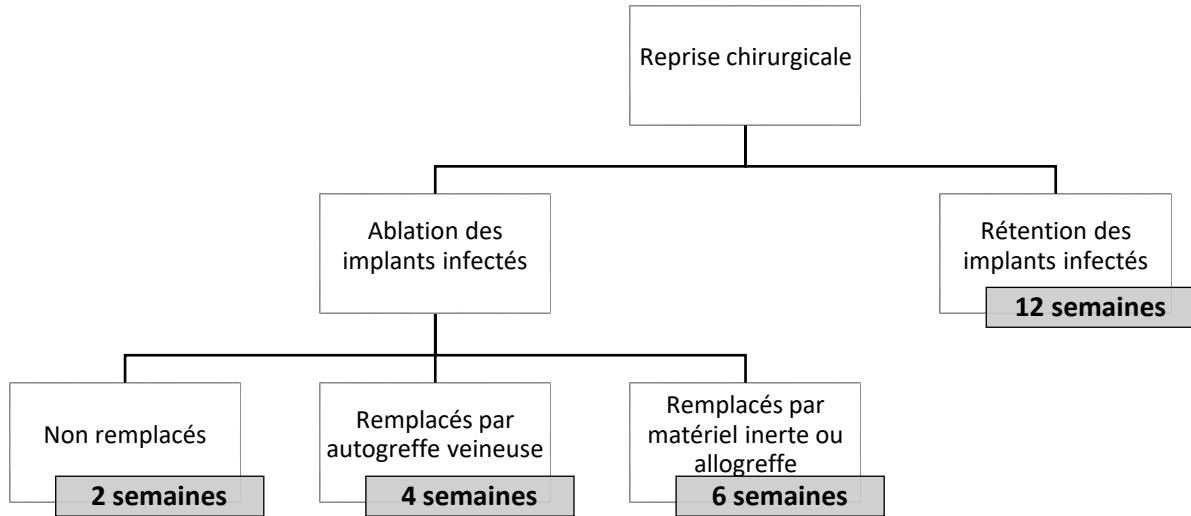
4. Chronologie en cas d'antibiothérapie probabiliste (figure 1)

- J1 : correspond au jour de la chirurgie la plus optimale (dépose du matériel infecté)
- J5-J7 : adaptation de l'antibiothérapie aux prélèvements per-opératoires s'ils sont positifs
- J10 : relai oral possible si l'évolution est favorable → apyrexie, aspect local favorable, syndrome inflammatoire à la baisse



5. Durée de l'antibiothérapie à compter de la reprise chirurgicale (figure 2)

- 2 semaines : dépôse du matériel infecté sans remplacement
- 4 semaines : remplacement du matériel infecté par autogreffe
- 6 semaines : remplacement du matériel infecté par du matériel inerte ou allogreffe
- 12 semaines : chirurgie de propreté mais rétention de matériel infecté



6. Antibiothérapie suppressive (infection incurable, chirurgie impossible ou non optimale)

- Discussion multidisciplinaire
- Schéma possible : 2 semaines de bithérapie intraveineuse, puis 4 semaines de bithérapie orale puis monothérapie orale à vie (C1G, doxycycline, cotrimoxazole)
- Suivi à 1 mois, 2 mois, 3 mois puis semestriel

7. En cas de prélèvements négatifs

Les prélèvements per-opératoires sont mis en culture prolongée pendant 5 jours (culture J1, J2 et J5), puis repiqués à J10 et mis en culture pendant 48h, soit un total de 12 jours. Si les prélèvements pré-opératoires et per-opératoires sont tous négatifs, il n'est pas licite de maintenir une antibiothérapie probabiliste prolongée.

- J5-J7 : arrêt du médicament contre les BGN = Pip/Taz ou Céfémide
- J12 : arrêt du médicament contre les cocci à gram positif (croissance lente possible) = Daptomycine

IV. Traitement des infections à *Candida*

1. Traitement probabiliste

a) Indications

- Fistule digestive sus-mésocolique (œsophage, estomac, duodénum, bilio-pancréatique), quelle que soit la gravité du patient

b) Molécule

- CASPOFUNGINE : 70mg à J1 puis 50mg/j si poids < 80kg ou 70mg/j si poids > 80kg

c) Durée en l'absence de documentation microbiologique

- 7 à 14 jours

2. Traitement documenté

a) Indications

- Tableau d'IPV avec hémoculture positive à levure
- 2 prélèvements per-opératoires positifs à la même levure
- Si 1 seul prélèvement per-opératoire positif à levure : discussion collégiale

b) Schéma thérapeutique

- CASPOFUNGINE : 70mg à J1 puis 50mg/j si poids < 80kg ou 70mg/j si poids > 80kg pendant 10 jours
- Relai par FLUCONAZOLE 800mg à J1 puis 400mg/j si germe sensible, évolution clinique favorable et après 10 jours à compter de la dernière hémoculture positive
- Durée : 6 semaines à partir de la chirurgie optimale ou de la dernière hémoculture positive

V. Suivi post-hospitalisation

- Sortie avec fiche de programme d'antibiothérapie
- Sortie avec informations et bilans biologiques adaptés à l'antibiothérapie
- Consultation médicale et chirurgicale à M1
- Staff multi-disciplinaire hebdomadaire des infections de prothèses vasculaires prises en charge sur le groupe hospitalier

Références :

- Chakf , Nabil, Holger Diener, Anne Lejay, Ojan Assadian, Xavier Berard, Jocelyne Caillon, Inge Fourneau, Andor W. J. M. Glaudemans, Igor Koncar, Jes Lindholt, Germano Melissano, Ben R. Saleem, Eric Senneville, Riemer H. J. A. Slart, Zoltan Szeberin, Omke Teebken, Maarit Venermo, Frank Vermassen, Thomas R. Wyss, ESVS Guidelines Committee, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Stavros K. Kakkos, Philippe Kolh, Riikka Tulamo, Melina Vega de Ceniga, Document Reviewers, Regula S. von Allmen, Jos C. van den Berg, E. Sebastian Debus, Mark J. W. Koelemay, Jose P. Linares-Palomino, Gregory L. L. Moneta, Jean-Baptiste Ricco, and Anders Wanhaijen. 2020. "European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Stent Graft Infections With the Endorsement of the European Association of Nuclear Medicine (EANM)." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.
- Revest, M., F. Camou, E. Senneville, J. Caillon, F. Laurent, B. Calvet, P. Feugier, M. Batt, and C. Chidiac. 2015. "Medical Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infections: Review of the Literature and Proposals of a Working Group." *International Journal of Antimicrobial Agents* 46(3):254–65.
- SPILF. 2019. "Antibiothérapie des infections de prothèses vasculaires." *SPILF 2019*.
- Wilson, Walter R., Thomas C. Bower, Mark A. Creager, Sepideh Amin-Hanjani, Patrick T. O'Gara, Peter B. Lockhart, Rabih O. Darouiche, Basel Ramlawi, Colin P. Derdeyn, Ann F. Bolger, Matthew E. Levison, Kathryn A. Taubert, Robert S. Baltimore, and Larry M. Baddour. 2016. "Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation* 134(20).

Chapitre 33 : Infection à clostridium difficile

I. Introduction

1. Facteurs de risque d'ICD

- Patient :

- Age > 65 ans
- Co morbidités (cancer, MCI, insuffisance rénale, diabète...)
- Immunodépression (hématologie, greffés...)
- ATCD d'ICD
- Faible taux d'anticorps anti toxines (faibles taux d'IgG sériques anti-toxine A)

- Dysbiose intestinale = rupture de l'effet barrière du microbiote

- ATB < 3 mois (action délétère sur flore anaérobie)
 - Famille des bêta-lactamines (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines),
 - Lincosamides (clindamycine et lincomycine)
 - Fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine).
 - Longue durée du traitement
 - Association d'antibiotiques
- Chimiothérapie
- Inhibiteurs de la pompe à proton
- Lavements, laxatifs...

- Exposition à C Difficile

- Hospitalisations répétées, longs séjours
- Voisin de chambre contaminé
- Chambre précédemment occupée par un patient ICD+

Mais les infections à CD peuvent être communautaires et doivent être recherchées devant tout tableau de colite.

2. Présentations cliniques

a) Diarrhée post antibiotique simple à C Difficile

Diarrhée modérée à abondante survenant pendant l'antibiothérapie ou dans les 2 semaines suivant son arrêt.

Absence de signes généraux

Endoscopie : muqueuse normale ou érosive sans pseudomembrane

Guérison après simple retrait de l'ATB dans 25% des cas. Récidive d'environ 20% dans les 2 mois.

b) Colite pseudomembraneuse à C Difficile

- Pathologie grave de début brutal :

- Diarrhée profuse (> 7 selles /jour)
 - Fièvre (75%)
 - Douleurs abdominales (70%)
 - Hyperleucocytose (40%)
 - Déshydratation
 - Hypoalbuminémie
- Présence de leucocytes fécaux (50%)

- Endoscopie :
 - Pseudomembranes dans le colon et rectum (signent le diagnostic)
 - Plaques jaunes friables (qq mm à 2 cm)
 - Complications : mégacôlon toxique, perforation, sepsis sur translocation bactérienne, iléus, ...
- c) Définition de la gravité
- Forme grave : au moins un des critères suivants :
 - Fièvre > 38.5°C
 - Leucocytes > 10.10⁹/L
 - Créatinine > 50% de la valeur de base
 - Si imagerie disponible : distension colique, infiltration de la graisse péri-colique, épaissement paroi colique
 - Forme grave ET compliquée :
 - Hypotension, choc septique, élévation des lactates, iléus, mégacôlon toxique, perforation intestinale, évolution fulminante

II. Diagnostic

Tableau clinique compatible avec une infection à CD et preuve microbiologique de la présence d'une souche de C. Difficile productrice de toxines dans les selles sans autre cause évidente de diarrhée ou présence d'une colite pseudomembraneuse.

1. Diagnostic endoscopique

Mise en évidence de pseudomembranes au niveau du colon et du rectum au cours de l'examen rectosigmoidoïde ou colonoscopique. Examen très spécifique mais peu sensible et invasif.

2. Diagnostic microbiologique

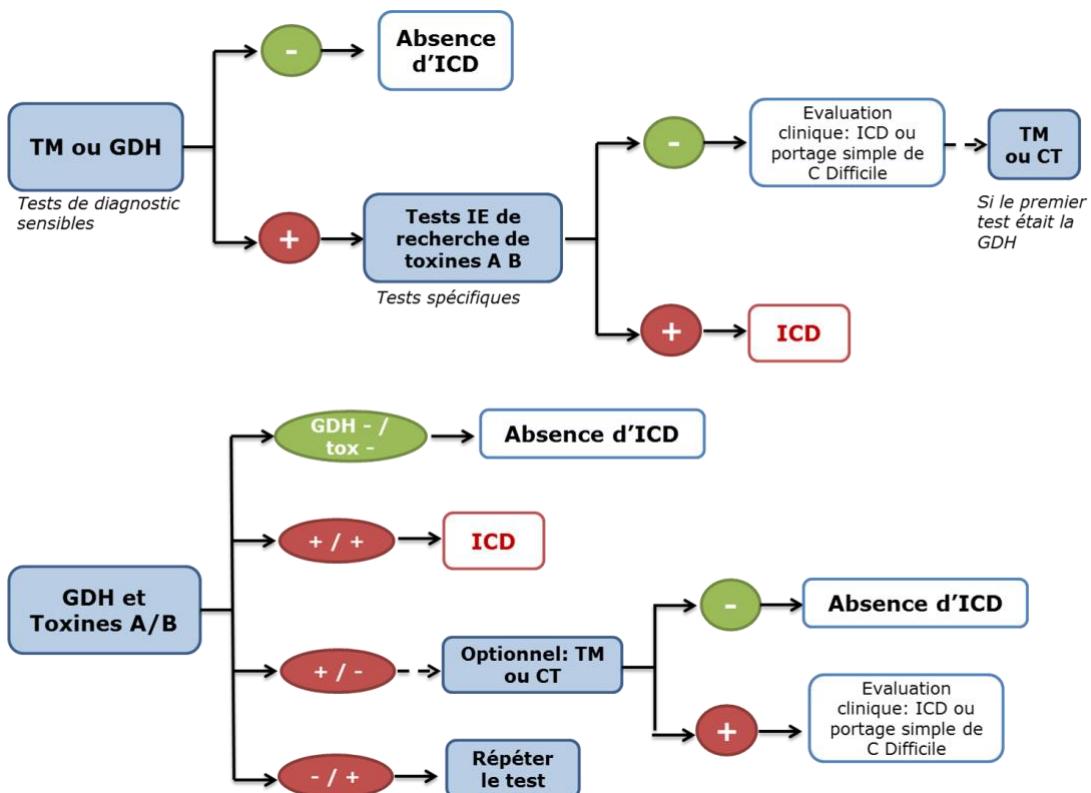
A faire sur des selles diarrhéiques seulement. Recherche systématique en cas de diarrhée associée aux soins. Il n'est pas de répétition de tests, ni de réaliser de coproculture de contrôle en fin de traitement.

3 types de tests :

- Recherche de toxines libres dans les selles : test immuno-enzymatique [IE] ou ELISA, test de cytotoxicité des selles [CTA].
Très spécifique mais peu sensible. Signe la maladie si présente
- Recherche de C. Difficile : test IE pour la glutamate déshydrogénase [GDH] (enzyme métabolique produite par toutes les souches de C. difficile)
Très sensible mais ne différencie pas les souches toxinogènes ou non toxinogènes
- Recherche d'une souche toxinogène de C. Difficile : culture toxigénique [CT], tests moléculaires [TM] (PCR en temps réelles ou microarray).
Très sensible peu spécifique. Ne différencie pas colonisation ou infection (portage asymptomatique fréquent)

Aucun des tests commerciaux actuellement disponibles ne peut être utilisé seul pour diagnostiquer une ICD. C'est pourquoi les algorithmes en deux étapes sont actuellement recommandés par la Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID).

Proposition d'algorithme diagnostic selon l'ESCMID



Légende : + : Test positif / - : Test négatif / CT : culture toxigénique / GDH : Glutamate Deshydrogénase / ICD : infection à C.Diff. / IE : Immuno Enzymatique / TM : tests moléculaires

III. Traitement

1. Mesures générales

- Précautions complémentaires d'hygiène dès la confirmation du diagnostic (isolement contact). Isolement à lever 48h après la régression de la diarrhée.
 - Hygiène des mains à l'eau et au savon
 - Gants
 - Désinfection avec produit sporicide



Les solutions hydro-alcooliques n'ont aucune action sur les spores.

- Corriger les troubles hydro-électrolytiques
- Arrêter si possible l'antibiotique inducteur (amélioration dans 25%)
- Éviter les ralentisseurs de la motilité intestinale (risque de mégacôlon toxique)
- Discuter l'arrêt du traitement par IPP

2. Antibiothérapie (adaptée selon ESCMID et IDSA)

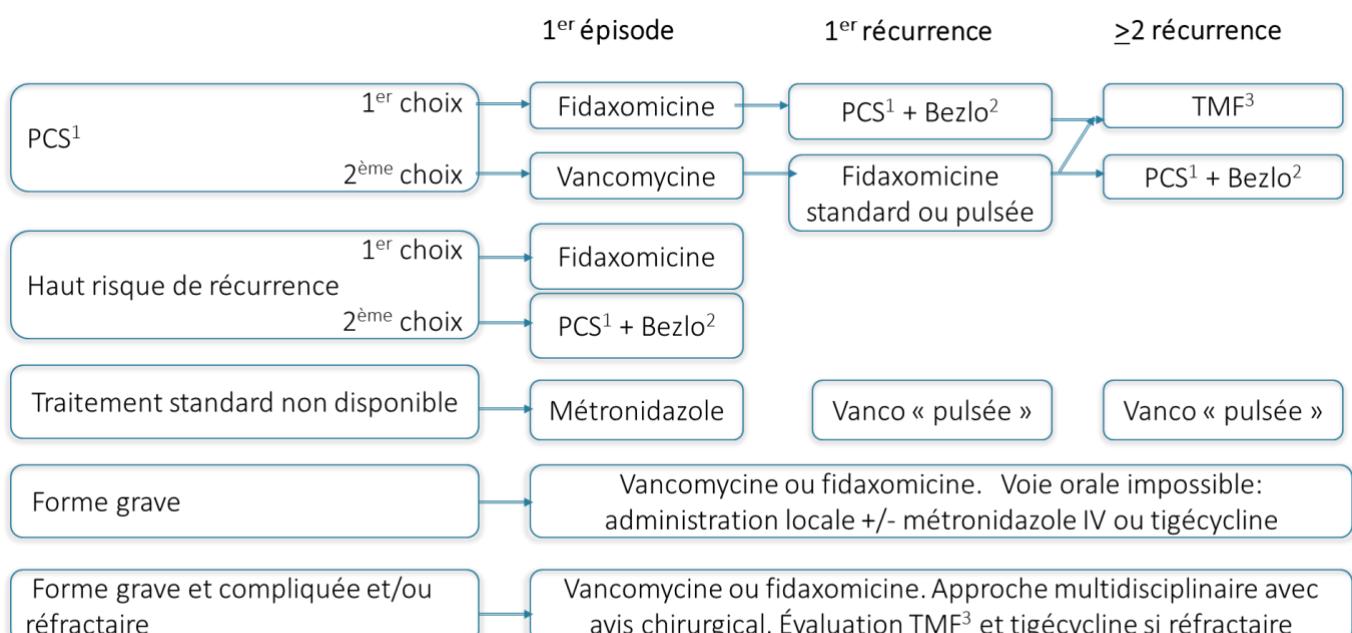
- ICD non sévère :
 - Fidaxomicine 200 mg x2, 10j
 - Ou Vancomycine orale 125 mg x4, 10 j
 - Discuter Bezlotoxumab si haut risque de récidives
- ICD sévère :

- Fidaxomicine 200 mgx2, 10j
- Ou Vancomycine orale 125 mg x4, 10 j
- ICD compliquée (voie orale impossible) :
 - Métronidazole IV 500 mg x 3, 10 jrs + vancomycine dans SNG ou par lavements (500 mg / 100ml x 4/jr, 10 jrs)
 - Discuter chirurgie : boucle d'iléostomie ou Tigécycline ou transplantation de microbiote fécale
- 1ère récidive :
 - Fidaxomicine 200 mgx2, 10jrs
 - Ou Vancomycine orale 125 mg x4, 10 jrs
 - Discuter transplantation de microbiote fécale et place du Bezlotoxumab
- Récidives multiples :
 - Transplantation de microbiote fécale (guérison >90%)
 - +/- Bezlotoxumab et antibiotiques
 - Ou Vancomycine doses croissantes
 - Ou Fidaxomicine doses croissantes
- Ne pas traiter les porteurs asymptomatiques : ni le métronidazole, ni la vancomycine ne permettaient d'éradiquer le portage.

Bezlotoxumab (Zinplava) : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la toxine B du clostridium difficile. En France AMM pour la prévention des récidives d'ICD chez les adultes à haut risque mais toujours en association avec un antibiotique anti ICD.

Fidaxomicine (FX) : antibiotique macrocyclique qui inhibe la transcription et agissant sur l'ARN polymérase. Activité bactéricide et effet post-antibiotique plus important que ceux de la vancomycine avec un spectre d'action ciblé sur les bactéries à Gram positif plus respectueux de l'équilibre du microbiote intestinal.

 Le coût est élevé (1 300 € environ) et sa prescription est souvent encadrée.



¹ Prise en charge standard ; ² Bezlotoxumab ; ³ Transplantation microbiote fécal

Haut risque de récurrence :

- Age > 85 ans
- Épisode antérieur d'ICD
- Épisode lié aux soins et hospitalisation dans les 3 derniers mois
- Antibiothérapie systémique concomitante après le diagnostic
- Traitement par IPP pendant ou au décours du diagnostic

Définitions des réponses au traitement :

- L'évaluation de la réponse au traitement ne se fait pas avant le 3^e jour de traitement
- Forme réfractaire : absence de réponse au traitement après 3-5 jours
- Rechute : épisode survenant dans les 8 semaines du 1^{er} épisode après une réponse initiale au traitement
- Si nouvel épisode au-delà de 8 semaines, il s'agit d'une nouvelle infection (récidive)

3. Préventions

- Prévention primaire des ICD principalement par une prescription antibiotique raisonnée
- Prévention de la transmission croisée :
 - Diagnostic rapide des ICD
 - Isolement géographique levé 48-72h après fin des symptômes
 - Précautions « contact »
 - Renforcement du port de gants
 - Renforcement de l'hygiène des mains (seule l'action mécanique du lavage est efficace)

4. Perspectives d'avenir : Plusieurs vaccins en cours de développement

Références :

- Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.

Chapitre 34 : Infection fongique invasive à candida spp

I. Introduction

Les candidoses systémiques sont graves avec plus de 40 % de mortalité globale et au moins 15 % de mortalité attribuable.

Les différentes formes cliniques comportent :

- Les candidémies (au moins une hémoculture positive avec ou sans localisation endocardique à rechercher systématiquement)
- Les candidoses disséminées aiguës (au moins deux organes non contigus atteints)
- Les candidoses disséminées chroniques
- Les formes monoviscérales.

L'incidence des souches résistantes au fluconazole est en augmentation. Toute hémoculture positive à levures doit conduire rapidement à un traitement antifongique et à l'ablation du cathéter.

En France, la levure la plus fréquemment retrouvée est *C. albicans* (50-70%). Les principales souches de *C. non albicans* sont *C. glabrata* (20%), *C. parapsilosis* (8%), *C. tropicalis* (6%) et *C. krusei* (4%). La proportion de *C. glabrata* et *C. tropicalis* augmente progressivement au cours des dernières années

Les principales espèces pathologiques et leurs réservoirs :

<i>Candida Albicans</i>	digestif, sphère génitale
<i>Candida Glabrata</i>	digestif, sphère génitale
<i>Candida Parapsilosis</i>	tube digestif, peau
<i>Candida Guilliermondii</i>	tube digestif, peau
<i>Candida tropicalis, Krusei, Kefyr</i>	tube digestif
<i>Candida Auris</i>	nouvelle espèce nosocomiale

Candida sp.	Fluconazole	Voriconazole	Echinocandines	Amphotéricine B	Flucytosine
<i>C. albicans</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>C. glabrata</i>	Dose dépendant	Variable	Sensible	Sensible	Sensible
<i>C. parapsilosis</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>C. tropicalis</i>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
<i>C. krusei</i>	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Variable
<i>C. auris</i>	Résistant (90%)	Variable	Résistant (5%)	Résistant (30%)	No data

II. Diagnostic

1. Facteurs de risque et score

Facteurs de risque & Score^{1,2}	
Facteur de risque	<ul style="list-style-type: none">- Antibiotique- Cathéter central- Colonisation à Candida- Péritonite, pancréatite aiguë- Chirurgie abdominale majeure- Hémodialyse- Neutropénie

Facteurs de « très haut » risque	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiothérapie ou cathéter central dans les 3 premiers jours - <u>Et</u> ≥ 2 critères : chirurgie, pancréatite aiguë, immunosuppresseurs, nutrition parentérale, EER ➔ RR : 4.36 <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réa ≥ 4 jours - <u>Et</u> Sepsis : ATB + ventilation mécanique + cathéter central dans les 3 premiers jours - <u>Et</u> ≥ 1 critère : chirurgie majeure, pancréatite aiguë, immunosuppresseurs/corticoïdes, nutrition parentérale, EER - <u>Et</u> 1 prélèvement positif à Candida ➔ RR : 13.75
---	--

Ces facteurs de risque étant peu discriminants pour identifier les patients à haut risque d'infections fongiques invasives, des scores ont été développés afin de faciliter leur diagnostic. Le score le plus souvent décrit et validé est le « Candida score ». Un Candida score ≥ 2.5 possède une sensibilité de 81 % et une spécificité de 74 % pour le diagnostic de candidose invasive.

Candida score : Score > 2.5	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie à l'admission - Nutrition parentérale - Sepsis sévère ou choc septique - Colonisation multifocale (≥ 2 sites colonisés parmi nez, gorge, selles, urine, peau, trachée) 	1 1 2 1
--	---	------------------

2. Diagnostic

Candidémie prouvée ³ = tout prélèvement d'un site stérile positif	
Critères	<ul style="list-style-type: none"> - Hémoculture positive = candidémie invasive - Examen direct positif et/ou culture positive de tout matériel/tissu normalement stérile - PCR <i>Candida</i> sp.

Candidémie probable ³ : 1 facteur lié à l'hôte + 1 critère clinique + 1 marqueur	
Facteurs liés à l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de neutropénie > 10 jours avec un délai compatible avec le début de l'infection fongique - Hémopathie maligne - Receveur d'une transplantation d'organe solide - Corticothérapie $\geq 0,3$ mg/kg ≥ 3 semaines dans les 60 derniers jours - Traitement immunosuppresseur lymphocyte T : anti-calcineurines, anti-TNF alpha, anticorps monoclonaux spécifiques, etc... - Immunodépression sévère acquise : granulomatose, STAT3, CARD9, etc... - GVG grade III ou IV réfractaire à la corticothérapie de première ligne impliquant le grêle, poumon, foie
Clinique	<p>≥ 1 des 2 critères suivants après un épisode de candidémie dans les 2 semaines précédentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abcès hépatiques ou spléniques ou cérébral - Exsudat rétinien ou opacités vitréennes à l'examen ophtalmologique
Mise en évidence mycologique	<ul style="list-style-type: none"> - βDG > 80 pg/ml sur ≥ 2 prélèvements consécutifs de sérum et exclusion d'une autre étiologie - T2Candida® (hémoculture fongique) positif (<i>C. albicans</i>, <i>parapsilosis</i>, <i>tropicalis</i>, <i>krusei</i>, <i>glabrata</i>)

3. Examens complémentaires

Les étapes clefs du diagnostic des IFI : Prélèvements	
Mise en évidence du champignon	<ul style="list-style-type: none"> - Examen direct - Culture - Identification du champignon - Test de sensibilité/résistance aux antifongiques
Marqueurs de la présence de champignon	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'antigènes - Recherche d'anticorps - Recherche d'ADN fongique
Remarques concernant les hémocultures	<ul style="list-style-type: none"> - Faible charge fongique dans le sang - Positive dans seulement 40% des cas d'infections profondes - Seulement 27% de positivité si co-infection levure/bactérie

Marqueurs de la présence du <i>Candida</i> ⁴				
Marqueurs	Faux positif	Faux négatif	Prélèvement	Commentaire
Antigène mannane	Colonisation fongique	<i>Candida</i> non albicans	Sérum	Associer avec le dosage d'Ac anti-mannanes
Anticorps mannane	-	Immunodépression Infection récente (IgG)	Sérum	Associer avec le dosage d'Ag anti-mannanes
β-D-Glucane	Ig injectables Chirurgie EER	Moins bonne sensibilité pour <i>C.parapsilosis</i>	Sérum	Associer à un marqueur spécifique de l'infection recherchée
PCR <i>Candida</i>	-	Charge fongique faible	Tissus, liquides profonds	Détection d'ADN <i>C.albicans, glabrata, parapsilosis</i>

III. Bilan d'extension⁵

Bilan d'extension à réaliser lors d'une candidose invasive :

- De façon systémique :
 - ETO
 - Fond d'œil dans la 1^{ère} semaine
 - Hémoculture jusqu'à négativation
- À discuter :
 - Scanner CTAP
 - Écho-doppler veineux

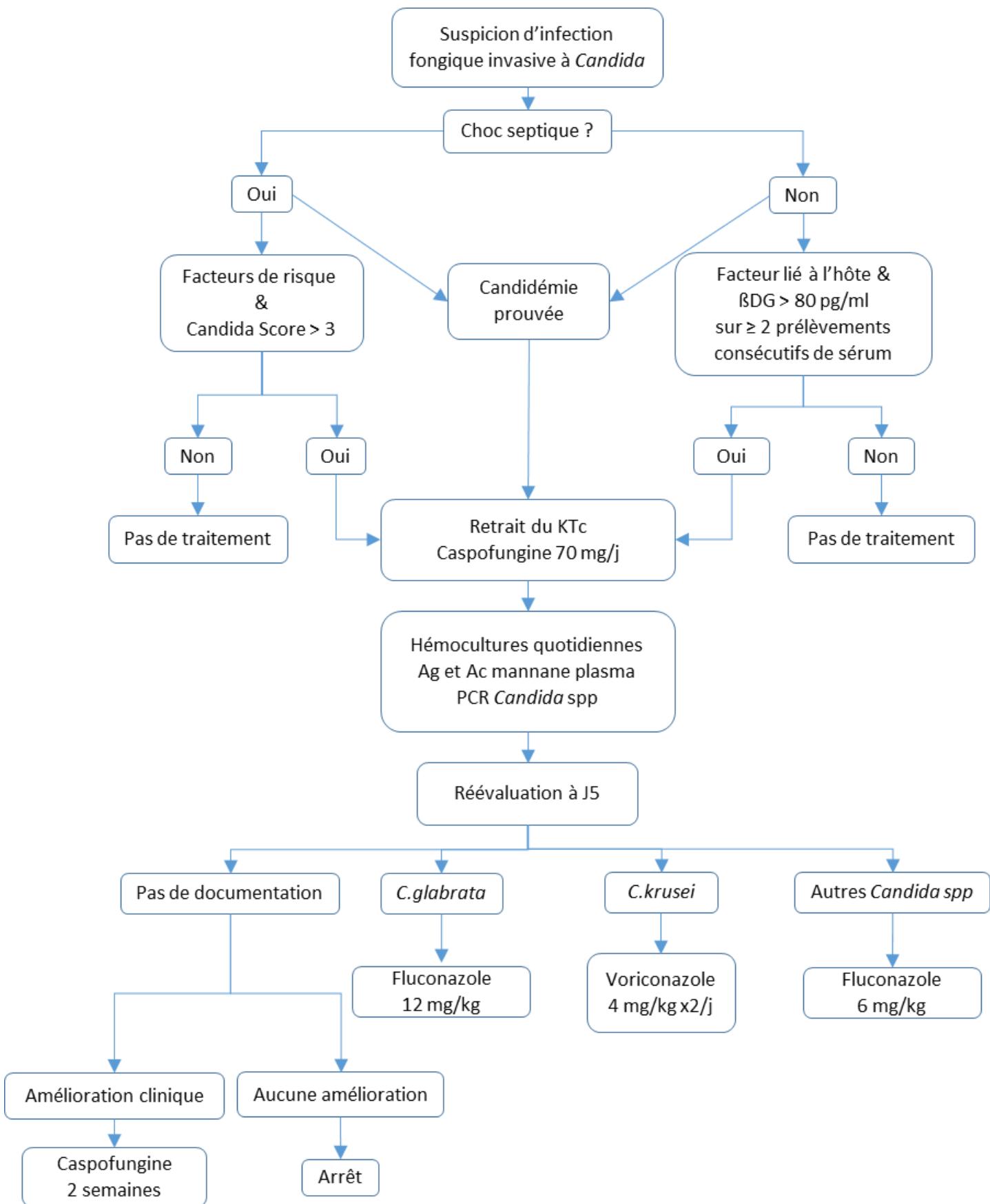
IV. Traitement

IDSA Guidelines de l'IFI à <i>Candida</i> ⁵	
1. Avant identification de l'espèce : Caspofungine	<ul style="list-style-type: none"> - Caspofungine 70 mg/jour puis 50mg/j - Retrait systématique du KTC
2. Antifongigramme systématique pour les azolés et pour les candines si <i>C.glabrata</i> ou <i>parapsilosis</i> ou traitement antérieur	<ul style="list-style-type: none"> - Si patient stable - Ou hémocultures négatives - Et infecté par une espèce sensible entre J5 et J7
3. Remplacer l'échinocandine par le fluconazole	<ul style="list-style-type: none"> - En l'absence d'exposition préalable aux azolés - Pas de <i>Candida</i> résistant à priori
4. En cas de candidémie à <i>C.glabrata</i> : échinocandine recommandée ou fluconazole 12 mg/kg/j	
5. En cas de candidémie à <i>C.parapsilosis</i> : fluconazole recommandé	
6. HC tous les jours jusqu'à négativation	
7. FO dans la première semaine	
8. En cas de traitement empirique : → Réévaluation à J5	<ul style="list-style-type: none"> - 2 semaines de traitement si amélioration (même sans isolement de candida) - Si absence de réponse clinique à 5 jours et aucune documentation à <i>Candida</i>, arrêt à J5

V. Spécificités en chirurgie cardiaque

Spécificités chirurgie cardiaque ⁵									
Endocardite à <i>Candida spp</i>	<p><u>En préopératoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Même traitement valve native et prothétique - Echinocandine double dose <p><u>Post-opératoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluconazole-S : Fluconazole - Fluconazole-R : Voriconazole - > 6 semaines 								
Matériel	<table border="0"> <tr> <td>Pacemaker :</td><td>Idem endocardite :</td></tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Piles et sondes - Sondes seules - Pile seule </td><td> <ul style="list-style-type: none"> - 6 semaines après retrait - 4 semaines après retrait - 4 semaines après retrait </td></tr> <tr> <td>LVAD</td><td>- Poursuite « à vie »</td></tr> <tr> <td>Thrombophlébite</td><td>- 2 semaines après dernière hémoculture positive</td></tr> </table>	Pacemaker :	Idem endocardite :	<ul style="list-style-type: none"> - Piles et sondes - Sondes seules - Pile seule 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 semaines après retrait - 4 semaines après retrait - 4 semaines après retrait 	LVAD	- Poursuite « à vie »	Thrombophlébite	- 2 semaines après dernière hémoculture positive
Pacemaker :	Idem endocardite :								
<ul style="list-style-type: none"> - Piles et sondes - Sondes seules - Pile seule 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 semaines après retrait - 4 semaines après retrait - 4 semaines après retrait 								
LVAD	- Poursuite « à vie »								
Thrombophlébite	- 2 semaines après dernière hémoculture positive								
Médiastinite	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 semaines caspofungine - Relai fluconazole si sensible 6 à 12 mois 								

VI. Algorithme décisionnel



Références :

- 1. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685-702. doi:10.1016/s1473-3099(03)00801-6
- 2. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-737. doi:10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
- 3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(6):1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
- 4. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(5):e01909-17. doi:10.1128/JCM.01909-17
- 5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. doi:10.1093/cid/civ933
- 6. Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation | Candida auris | Fungal Diseases | CDC. Published April 5, 2023. Accessed June 21, 2023. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>

Chapitre 35 : Infection virale en réanimation

I. Pneumonies à HSV

1. Introduction

Chez le patient dit « immunocompétent » en réanimation, une phase d'immunodépression postagressive peut survenir (choc septique, chirurgie lourde, brûlure) favorisant fréquemment la réactivation herpétique HSV-1 (fréquente). Cette réactivation peut conduire à une broncho-pneumopathie herpétique. La réactivation HSV-1 et la broncho-pneumopathie en réanimation est associée à une évolution défavorable et à une surmortalité.

Chez le patient transplanté cardiaque, les traitements immunosuppresseurs provoquent une immunosuppression cellulaire des lymphocytes T, à très fort risque de réactivation clinique (>80% avant l'utilisation de la prophylaxie). La pneumonie interstitielle est associée à une mortalité très élevée.

2. Épidémiologie

Chez le patient « Immunocompétent » en réanimation, la contamination se fait par voie descendante

- Réactivation HSV dans la sphère ORL : 20-50%, après 3-5j de VM
- Réactivation HSV dans les voies aériennes distales : 20-60%, après 7 j de VM
- Broncho-pneumopathie à HSV : 20% après 14 j de VM

Chez le transplanté d'organe (cardiaque, pulmonaire+++) :

- Pneumonies HSV en réanimation : incidence très faible depuis le recours à la prophylaxie

3. Facteurs de risque

Chez le patient « Immunocompétent » :

- Sévérité du SIRS
- Défaillances d'organes

Chez le transplanté d'organe :

- Sérologie HSV-1 positive
- Sexe féminin
- Épisode de rejet
- Stratégie préemptive CMV

4. Diagnostic

RéPLICATION VIRALE ≠ maladie herpétique (= effet cytopathogène)

Le patient peut présenter une atteinte des différentes régions :

- Au niveau stomato-ORL : une **récurrence ORL** (vésicules labiales, gingivostomatite)
- Au niveau des voies aériennes ou broncho-pulmonaire : une augmentation des sécrétions orotrachéales ou une augmentation de oxygéno-requérance

La radiographie pulmonaire peut mettre en évidence des infiltrats bilatéraux

Le diagnostic est établi sur :

- PCR quantitative dans les voies aériennes inférieures : **CV dans LBA >10⁵ copies/million de cellules**
- **Identification d'un effet cytopathogène** (*cellules géantes, pluriinucléées, avec des inclusions nucléaires spécifiques*) dans le LBA
- Biopsie pulmonaire (gold standard théorique, non réalisé car trop invasif)

5. Prise en charge thérapeutique

Traitemen^t prophylactique : non recommandé en cas de prophylaxie CMV, à discuter si sérologie positive et en l'absence de prophylaxie CMV

Traitemen^t préemptif : non recommandé

Traitemen^t curatif : **ACICLOVIR 10 mg/kg/8h**, pendant 7 à 10 jours (sujet normorénal)

II. Réactivations à CMV

1. Introduction

De même que pour la réactivation à HSV, l'immunodépression postagressive du patient dit « immunocompétent » en réanimation favorise la réactivation du CMV.

Le CMV a un rôle pathogène propre par lésion tissulaire directe ou par déséquilibre immunitaire et inflammatoire (également controversé).

⇒ Réactivation du CMV = marqueur biologique d'immunosuppression ?

Chez le patient transplanté, l'immunosuppression cellulaire T induite favorise la réactivation à CMV de mauvais pronostic. Il existe des recommandations sur la gestion du risque dans 2 situations :

- Infection à CMV = détection d'une virémie CMV
- Maladie à CMV = virémie et manifestations cliniques

L'augmentation de la charge virale de CMV est associée à une augmentation de la mortalité.

2. Épidémiologie

Chez le patient « Immunocompétent » en réanimation : 15 à 35 %, plutôt tardif (> 10 jours)

Chez le patient transplanté d'organe (cardiaque, pulmonaire+++), en l'absence de prophylaxie :

- R- (infection 60%, maladie 40%)
- R+ (infection 50%, maladie 25%)

3. Facteurs de risque

Chez le patient « Immunocompétent » :

- Sévérité du SIRS
- Défaillances d'organes

Chez le patient transplanté d'organe :

- **Haut risque : D+/R-**
- **Risque modéré : R+**
- Bas risque : D-/R-

4. Diagnostic

En fonction de la localisation de la maladie, le patient peut présenter :

- Fièvre
- Diarrhée
- Patients ventilés > 2 semaines
- PAVM sans cause bactérienne
- Lymphopénie
- Aggravation de l'immunodépression

La radiographie pulmonaire peut mettre en évidence des infiltrats bilatéraux

Biologie : Leucopénie, hémophagocytose, ASAT/ALAT et Bilirubine \geq (1 à 3xN)

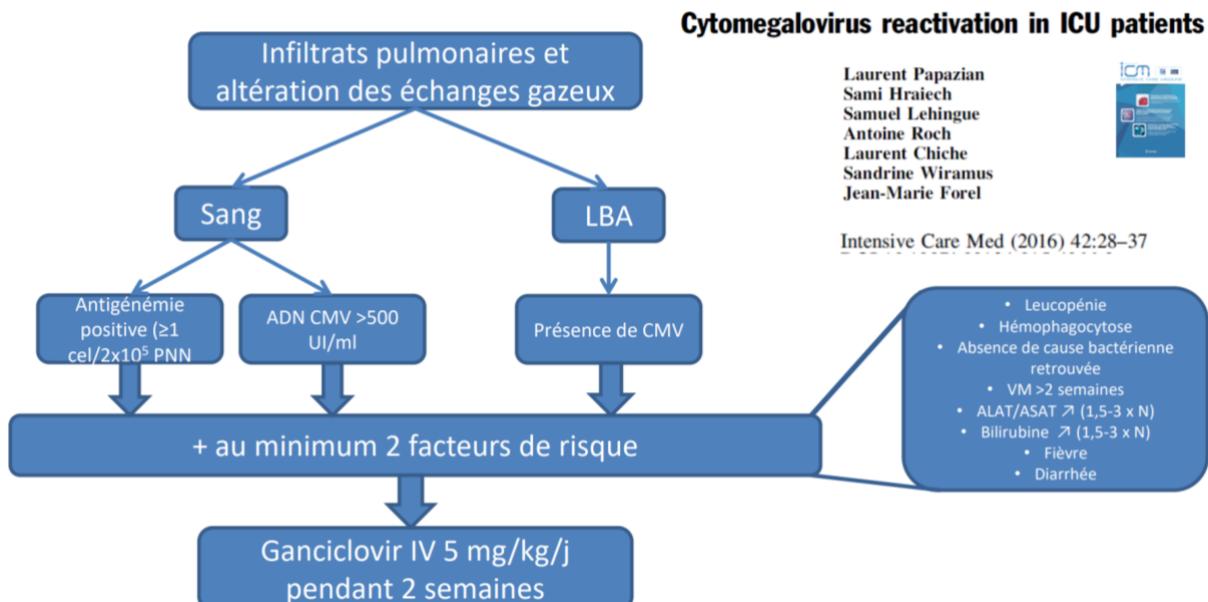
Le diagnostic repose sur :

- Ag CMV + et/ou PCR CMV sanguine + ($> 500\text{UI/ml}$)
- LBA : culture positive et/ou effet cytopathogène
- Biopsie pulmonaire (gold standard théorique, non réalisé car trop invasif)

5. Prise en charge thérapeutique

a) Chez le patient « immunocompétent »

Algorithme proposé chez « l'immunocompétent », traitement curatif uniquement



b) Transplanté cardiaque

*Traitement prophylactique et préemptif :

D	R	Conduite à tenir	Durée de traitement
+ ou -	+	4) PCR CMV à partir de J7 1 fois par semaine 5) Si + : <ul style="list-style-type: none"> ➤ $> 10\,000$ copies (4 log) : VALGANCICLOVIR 900mgx 2/j ➤ $< 10\,000$ copies (4 log) : continuer la surveillance 6) Si - : continuer la surveillance	3 mois
+	-	VALGANCICLOVIR 900mgx 2/j à partir de J10	3 mois
-	-	Surveillance	

*Traitement curatif (maladie à CMV) :

- Si manifestations cliniques sévères :

GANICLOVIR IV 5mg/kg/12h pendant 15 à 20 j avec relais per os pendant 3 mois

Objectif : résolution des symptômes et clearance virale

- Si manifestations cliniques frustres :

VALGANCICLOVIR 900mg x2/j si forme frustre, CV peu élevée

NB : si résistance du CMV ou contre-indication hématologique au (val)ganciclovir, discuter au cas par cas les Immunoglobulines anti CMV, ou Foscarnet® (mais forte toxicité rénale).

Références :

- Luyt CE. Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex [Herpes simplex virus pneumonia]. Virologie (Montrouge). 2020 Oct 1;24(5):307-313. French. doi: 10.1684/vir.2020.0860. PMID: 33111704.
- Lee DH, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13526. doi: 10.1111/ctr.13526. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30859647.
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30817026.
- Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. Intensive Care Med. 2016 Jan;42(1):28-37. doi: 10.1007/s00134-015-4066-9. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26424680; PMCID: PMC7095171.
- G. Chanques, S. Jaber, P.-F. Perrigault, D. Verzilli, J.-J. Eledjam. L'infection à cytomégalovirus chez le patient immunocompétent de réanimation: fièvre banale ou maladie grave?, Réanimation, Volume 16, Issue 3, 2007, Pages 210-218, ISSN 1624-0693, <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.02.014>.

Chapitre 36 : Infection associée à l'ECMO

La mortalité en réanimation des patients sous *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est très élevée. La survenue d'infections nosocomiales, dont l'incidence est importante sous ECMO, contribue en grande partie à cette mortalité.

I. Épidémiologie

1. Définition

La définition d'une infection sous ECMO n'est pas uniforme.

Les dernières études définissent une infection nosocomiale liée à l'ECMO lorsqu'elle survient au cours de la période débutant **48 heures après la canulation** et se terminant **72h après son explantation**. Certaines équipes proposent d'étendre cette période jusqu'à sept jours après le retrait de l'ECMO.

2. Prévalence et incidence

En prenant en compte les critères précédents, la prévalence ainsi que l'incidence chez l'adulte sont respectivement de 9 à 65 et de 12 à 75 **épisodes infectieux pour 1000 jours d'ECMO**.

3. Sites infectés sous ECMO

Les sites d'infections nosocomiales potentielles sont nombreux sous ECMO, due à la canulation de gros vaisseaux, mais aussi en raison des autres dispositifs invasifs associés (cathéters, sonde d'intubation, sonde urinaire).

Les **PAVM** (pneumopathies acquises sous ventilation mécanique) et les **bactériémies** sont les principales infections rapportées sous ECMO. Ce risque semble proportionnel à la durée d'assistance. Sont également largement retrouvées **les infections de canule** et **les médiastinites**.

Les agents pathogènes en cause sont multiples et variables en raison de l'hétérogénéité des patients étudiés. Les bactéries le plus souvent rencontrées sont le *Staphylocoques Aureus* et les staphylocoques à coagulase négative, ainsi que les entérobactéries et *Pseudomonas Aeruginosa*.

Les complications infectieuses **fongiques** sont également importantes, avec le *Candida*, qui dans certaines séries, est l'agent pathogène de 35 % des médiastinites et de 6 % des fongémies. *Aspergillus* est plus fréquemment identifié chez les patients sous ECMO et semble être grevé d'une forte mortalité.

II. Facteurs de risque d'infections sous ECMO

Les facteurs de risque indépendants d'infection sous ECMO sont :

- **La durée d'ECMO**
- **Le score SOFA à l'admission**
- **La ventilation mécanique**
- **L'immunodépression, en particulier la transplantation cardiaque**
- **L'ECMO en position veino-artérielle.**

III. Diagnostic d'une infection sous ECMO

Les marqueurs usuels d'infection sont difficiles à interpréter sous ECMO.

L'infection ou le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) entraînent habituellement un ensemble de signes (hypothermie, fièvre, polypnée, hyperleucocytose, leucopénie, thrombopénie) qui sont fréquemment absents sous ECMO.

Par exemple, la température n'est pas un bon critère pour détecter une complication infectieuse sous ECMO : un débit d'ECMO élevé peut masquer une hyperthermie, et à contrario, le réchauffeur externe sur le circuit d'ECMO peut masquer une hypothermie.

Néanmoins, l'hypermétabolisme induit par la fièvre pourrait augmenter la production de CO₂, ce qui se traduira par une nécessité d'augmenter le balayage sur l'ECMO.

L'ECMO induit des anomalies biologiques fréquentes et non spécifiques telles qu'une hyperleucocytose, une hypofibrinogénémie, une thrombopénie ou une augmentation de la CRP ou des D-dimères (SIRS sans infection ou coagulopathie de consommation liée au circuit).

Il est donc nécessaire dans ce contexte de se fier plutôt à la cinétique de ces marqueurs et d'interpréter ces anomalies en regard de complications éventuelles du circuit.

Néanmoins, le dosage de la procalcitonine (PCT) semble un marqueur plus fiable et plus spécifique d'infection bactérienne chez le patient sous ECMO.

Il n'y a aucune recommandation sur la nécessité de réaliser des prélèvements bactériologiques systématiques tels que des hémocultures ou des prélèvements respiratoires chez les patients sous ECMO. Ils doivent être réalisés en cas de suspicion de sepsis ou de dégradation brutale sous ECMO.

Bien évidemment, l'aspect local des sites de canulation, ainsi que l'apparition de signes cliniques pouvant faire suspecter une complication infectieuse (scrétions bronchiques sales, frissons, instabilité hémodynamique, aspect des sites d'insertion des dispositifs invasifs, aspect de la médiane) seront d'une aide précieuse pour le diagnostic.

Il faudra également porter une plus grande attention aux scarpas notamment en cas de canulation fémorale chirurgicale, et ne pas hésiter à réaliser des prélèvements locaux.

Enfin, il n'est pas rare que dans les jours suivant l'explantation d'une ECMO, les patients s'aggravent secondairement. Il sera important de rechercher une **infection de scarpa** à distance de l'ablation de canule, mais aussi une **thrombophlébite suppurée**, dont le diagnostic devra être évoqué chez tout patient présentant une bactériémie persistante pendant plus de 48h, sans argument pour une infection d'un autre site.

IV. Prévention des infections sous ECMO

Aucune mesure spécifique sous ECMO n'a été évaluée, au-delà des mesures de prévention usuelles quotidiennes applicables à tout patient de réanimation.

Actuellement, il n'y a aucune donnée dans la littérature conduisant à proposer une antibiothérapie prophylactique systématique chez ces patients qui, du fait de leur sévérité et de leur durée de séjour en réanimation, sont à fort risque de sélection de bactéries multirésistantes.

Une sensibilisation des équipes médicales et paramédicales au risque infectieux chez ces patients, associée à des prélèvements bactériologiques précoces au moindre signe d'appel serait une stratégie qui pourrait permettre de diminuer l'impact de ces infections sur le pronostic et prévenir l'émergence de bactéries multirésistantes.

Enfin, évaluer quotidiennement la sevrabilité de l'ECMO est certainement essentiel pour prévenir ces infections nosocomiales sous ECMO.

V. Traitement des infections sous ECMO

1. Antibiothérapie

La prise en charge des infections sous ECMO est similaire à celle d'un patient de réanimation classique. Le diagnostic et le traitement doivent être le plus précoce possible pour obtenir un impact positif sur la morbi-mortalité de ces patients.

L'antibiothérapie probabiliste doit être large chez tout patient hospitalisé depuis plus de 48 heures, et permettre de couvrir les pathogènes précédemment cités, ainsi qu'une éventuelle colonisation à entérobactéries productrices de bêta-lactamases.

La documentation ou la suspicion d'une infection fongique invasive nécessite l'administration d'un antifungique. La Caspofungine ou le Fluconazole sont les molécules de choix en cas de candidémie.

Les durées de traitement sont liées à la pathologie traitée, mais sont les mêmes que pour les patients hors ECMO.

2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de nombreux médicaments, en particulier des anti-infectieux peut être fortement modifiée sous ECMO, et va donc nécessiter **une adaptation des posologies**.

Les modifications pharmacocinétiques sont liées à la morphologie du patient, aux pathologies du patient et au circuit d'ECMO.

Les conséquences de ces modifications pharmacocinétiques peuvent être opposées :

- **Sous dosage** et donc **échec thérapeutique** en raison d'une faible concentration plasmatique de la molécule.
- **Sur dosage** et donc **toxicité** en raison d'une augmentation des taux circulants de la molécule.

Malheureusement, il existe trop peu d'études de pharmacocinétique chez l'adulte sous ECMO pour guider nos pratiques.

f) Volume de distribution

Le volume de distribution semble la donnée la plus importante à prendre en compte. Il peut être augmenté chez les patients sous ECMO (hémodilution liée à la présence du circuit, inflammation systémique importante).

En cas d'augmentation du volume de distribution, les antibiotiques hydrophiles (β -lactamines, glycopeptides, aminosides), ainsi que les antibiotiques à haute liaison protidique (Teicoplanine, Ceftriaxone), ont une concentration plasmatique plus faible.

Ce qui suggère d'utiliser des doses importantes d'anti-infectieux à la phase initiale d'un sepsis sévère ou choc septique, comme pour un patient classique de réanimation.

g) Séquestration médicamenteuse par la membrane du filtre (ou adsorption)

Une deuxième donnée pharmacocinétique à prendre en compte dans ce contexte est la **séquestration médicamenteuse par la membrane du filtre** (ou adsorption). Plus une molécule est lipophile et/ou liée aux protéines, plus elle a de chance d'être séquestrée. Ainsi, sa concentration plasmatique va également diminuer. Plus le filtre est ancien, plus le risque de séquestration est important.

Par exemple, le Voriconazole est un antifongique lipophile dont les caractéristiques chimiques induisent un risque de séquestration sur la membrane d'ECMO.

De récentes études révèlent que la Caspofungine pourrait également se fixer sur la membrane de l'ECMO, ce qui pourrait induire un sous dosage.

Dans tous les cas, un **dosage plasmatique** de ces anti-infectieux doit être systématique pour adapter les posologies chez ces patients complexes.

Références :

- O'Neill JM, Schutze GE, Heullitt MJ, et al (2001) Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 27:1247–53
- Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, et al (2010) Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:1125–32 e2
- Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P (2011) Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med* 12:277–81
- Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al (2012) Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 55:1633–41
- Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al (2013) Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:24–30
- Anaka D, Pitcher HT, Cavarocchi NC, et al (2014) Can procalcitonin differentiate infection from systemic inflammatory reaction in patients on extracorporeal membrane oxygenation? *J Heart Lung Transplant* 33:1186–8

Chapitre 37 : Antibioprophylaxie

Ce chapitre se base principalement, mais non exclusivement sur les Recommandations Formalisées d'Expert de la SFAR de décembre 2023.

I. Généralités

L'objectif de l'antibioprophylaxie est de **diminuer les infections de site opératoire**, dans la majorité des cas liées à une inoculation directe à partir de la flore endogène du patient. Pour cela, l'administration d'antibiotique est réalisée avant le début de l'intervention afin d'obtenir une concentration sanguine et tissulaire efficace pendant la procédure. Cela est particulièrement important en cas de mise en place de matériel prothétique endovasculaire, fréquemment réalisée en chirurgie cardio-vasculaire et autre procédure invasive endovasculaire.

Les infections de site opératoire sont associées à une augmentation de la durée d'hospitalisation, des réhospitalisations, une morbidité importante et même probablement une surmortalité quand on considère les chirurgies cardio-vasculaires.

Les procédures réalisées en chirurgie cardio-vasculaire sont en grande majorité en classe I d'Altemeir (chirurgie propre), hormis les chirurgies réalisées pour infection (endocardite, médiastinite, infection de prothèse, infection de LVAD – classe III d'Altemeir, chirurgie contaminée, pour lesquelles une antibiothérapie est instaurée avant ou pendant la chirurgie).



L'antibioprophylaxie idéale devrait réunir les critères suivants :

- Active sur l'ensemble des bactéries pathogènes pour la chirurgie considérée
- Induisant un faible risque d'émergence de résistance
- Non toxique
- Réservée à la prophylaxie
- En évitant les antibiotiques dont on souhaite préserver l'activité
- À faible coût

II. Germes responsables des infections

En chirurgies/procédures cardiaque et vasculaire, l'incision se trouvant en peau saine, l'objectif de l'antibioprophylaxie est de couvrir les bactéries commensales de la peau, en priorité :

- *Staphylococcus aureus* (portage 15 à 30% des individus),
- Staphylocoques à coagulase négative (plus d'une cinquantaine d'espèces avec *Staphylococcus epidermidis* au premier plan – portage quasiment 100% des individus, mais aussi *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. capitis*...).

Il est intéressant de noter que la sensibilité de *S. epidermidis* à la CÉFAZOLINE est largement moins répandue que celle de *S. aureus* (tableau 1).

En cas d'abord percutané du scarpa pour mise en place de matériel prothétique endocardiaque (valve percutanée, clip, exclusion d'auricule, ombrelle de fermeture de FOP/CIV, 'plug' péri prothétique), la prophylaxie est étendue à *Enterococcus faecalis* du fait de la proximité de la région périnéale ainsi que de la pathogénicité de ce germe dans les infections sur matériel endocardiaque (endocardite sur valve prothétique, mais pas seulement).

En cas de traitement récent par bétalactamine, une extension du spectre à *Enterococcus faecium* pourrait être légitimement discutée, bien qu'absente des RFE SFAR 2023.

III. Antibioprophylaxie par CÉFAZOLINE en pratique

La dose unitaire de CÉFAZOLINE est de 2 grammes intraveineux lents, avec réinjection d'une demi-dose unitaire toutes les 4 heures.

L'antibioprophylaxie est administrée au plus tôt 60 minutes avant et au plus tard avant le début de la procédure interventionnelle.

Si patient obèse : Adapter la dose unitaire de céphalosporine pour IMC > 50 kg/m². Soit CÉFAZOLINE Dose initiale 4g, réinjection 2g toutes les 4 heures, réinjection « priming CEC » 1g le cas échéant.

Pour information concernant les poids extrêmes, les recommandations pédiatriques (doi.org/10.1016/j.jpp.2020.07.002) pour l'antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque sont CÉFAZOLINE 30 à 50mg/kg, soit une adaptation souhaitable en dessous de 40 kg (40 kg x 50 mg/kg = 2000 mg).

En cas d'insuffisance rénale : pas d'adaptation de la dose initiale, pas d'adaptation des réinjections pour une chirurgie courte.

IV. Antibioprophylaxie par VANCOMYCINE en pratique

Pour une part importante des interventions (sans spécifiquement parler de chirurgie cardio-vasculaire), l'utilisation d'une alternative aux pénicillines en cas d'allergie est associée à une incidence plus élevée d'infection de site opératoire. Il est donc fondamental de bien caractériser l'allergie aux pénicillines et d'utiliser une alternative chez les patients avec une allergie vraie.

La posologie proposée pour la VANCOMYCINE est de 20 mg/kg de poids réel, avec réinjection d'une demi-dose (soit 10 mg/kg de poids réel) 8 heures après la première dose.

Débuter la perfusion dans l'intervalle 60-30 minutes avant l'incision chirurgicale avec une administration sur 60 minutes.

Le débit maximum doit être de 1 à 1.5g/h et la concentration maximale de 5mg/mL pour limiter la survenue de « vancomycin flushing syndrome » (anciennement « red man syndrome »), sans dépasser 4g de dose totale.

Si la dose > 1.5g : débuter la perfusion dans l'intervalle 90-60 minutes avant l'incision avec une administration sur 90 à 120 minutes.

Si dose > 3g : débuter la perfusion dans l'intervalle 120-90 minutes avant l'incision avec une administration sur 120 à 180 minutes.

Pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale, mais réinjection de VANCOMYCINE probablement non nécessaire.

Les délais et durées de perfusion de VANCOMYCINE proposés par la RFE SFAR 2023 sont compatibles avec une fin de la perfusion de VANCOMYCINE après l'incision chirurgicale, sans toutefois l'expliciter aussi clairement.

V. Antibioprophylaxie en cas d'antiothérapie active

Cette problématique relativement fréquente n'est pas abordée dans les RFE SFAR 2023 et il est difficile de trouver des recommandations. Des éléments de réflexion sont présentés ci-après, mais ne sauraient faire office de recommandations.

Le tableau 1 ci-dessous agrège des données de résistance depuis la database de l'EUCAST, ce qui permet d'avoir un aperçu de la susceptibilité moyenne des germes à différents antibiotiques.

⚠️ Les distributions des CMI incluent des données rassemblées provenant de plusieurs sources, zones géographiques et périodes et ne peuvent jamais être utilisées pour déduire des taux de résistance.

De plus ces isolats proviennent potentiellement de sites infectés, dans des contextes nosocomiaux et non de la flore de patients communautaires.

Une antibiothérapie par CEFTAZIDIME seule doit probablement faire ajouter une antibioprophylaxie du fait de l'absence d'activité de CEFTAZIDIME sur les Coccis Gram Positifs qui sont pourtant une cible majeure de l'antibioprophylaxie.

Passé ce constat, la majorité des antibiothérapies utilisées habituellement couvrent *S. aureus* Méticilline sensible et ne couvrent pas moins bien *S. epidermidis* en comparaison à la CÉFAZOLINE.

Plusieurs données microbiologiques retrouvent une sensibilité à la CÉFAZOLINE de *S. epidermidis* relativement basse (non prélevées sur des patients tout-venant pour de la chirurgie), entre 40 et 80% (Chabi et al. Trop Med Health. 2019 ; Behshood et al. Rep Biochem Mol Biol 2020 ; Marr et al. J Antimicrob Chemother. 2022)

⚠️ La fiabilité des données figurant dans ce tableau est insuffisante pour affirmer les taux de résistance

Tableau 1. Données de résistance bactérienne agrégées de l'EUCAST

Antibiotique	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	CMI médiane (mg/L)	% Sensibilité	CMI médiane (mg/L)	% Sensibilité
CÉFAZOLINE	0,5	89 %	NA	60 % (sous estimé*)
CÉFOTAXIME	2	93 %	NA	68 % (sous estimé*)
PIP-TAZ	1	96 %	1-2	82 %
CEFEPIME	2	97 %	NA	NA ^{\$}
IMIPENEM	0,03	92 %	NA	NA
MEROPENEM	NA	NA	0,06	44 %
LEVOFLOXACINE	0,125	82 %	0,25	41 %
TMP-SFX	1	93 %	0,5	38%

* Le breakpoint de *S. epidermidis* n'est pas fourni par l'EUCAST. Le diamètre définissant la sensibilité de *S. epidermidis* aux céphalosporines, déduit de celui de la CEFOXITINE (25mm), est légèrement supérieur comparé au diamètre de *S. aureus* (22 mm). Le breakpoint de *S. epidermidis* est donc probablement plus élevé.

\$ Absence de données sur *S. epidermidis* ni *S. haemolyticus*, mais *S. capitis*, *S lugdunensis* ont une distribution de résistance proche de celle de *S aureus*.

VI. Tableaux d'antibioprophylaxie en chirurgie cardiaque (validation COMAI PSL)

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Réinjections et durée
Chirurgie cardiaque par sternotomie (y compris reprises)			Réinjecter 1g toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie
Chirurgie cardiaque par thoracotomie	Céfazoline	2 g IV lente	Injection 1 g dans le cardiotome au départ en CEC (« Priming »)
Drainage péricardique par thoracotomie ou sternotomie			
Fenêtres péricardiques			
Chirurgie du médiastin impliquant une sternotomie	Allergie :	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h)	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Chirurgie carotidienne <u>avec</u> mise en place de matériel	Vancomycine	Maximum 4g	Pas de réinjection au départ en CEC
Médiastinite antérieure postopératoire	Se référer aux protocoles du service		
Endocardite	Se référer aux recommandations ESC les plus récentes		
LVAD	Céfazoline	2 g IV lente	Réinjecter 1g toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie Injection 1 g dans le cardiotome au départ en CEC (« Priming »)
- patient au domicile ET - sans portage de germes résistants ET - sans antibiothérapie < 3 mois	Allergie :	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h Pas de réinjection au départ en CEC
LVAD hors contexte ci-dessus	Avis référent		
Geste chirurgical chez un patient porteur d'un LVAD (médiastinite, tamponnade, abcès...)			
Transplantation cardiaque	Céfazoline	2 g IV lente	Réinjecter 1g toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie Injection 1 g dans le cardiotome au départ en CEC (« Priming »)
- patient au domicile ET - sans assistance de longue durée ET - sans portage de germes résistants ET - sans antibiothérapie < 3 mois	Allergie :	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h Pas de réinjection au départ en CEC
Transplantation cardiaque hors contexte ci-dessus	Avis référent Portage rectal BLSE/BHRe / Infection BLSE/BHRe : À couvrir lors d'une transplantation d'organe solide (Recommandation ESCMID)		
Mise en place d'une assistance circulatoire temporaire (ECMO, Impella, CPIA) par voie percutanée	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		
Mise en place d'une assistance circulatoire temporaire (ECMO, Impella, Protek-Duo) avec abord chirurgical (scarpa, axillaire)	Céfazoline	2 g IV lente	
	Allergie :	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	

VII. Tableaux d'antibioprophylaxie en cardiologie interventionnelle / rythmologie (validation COMAI PSL)

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Réinjections et durée
Intervention de cardiologie structurelle percutanée : - TAVI - MitraClip / TMVR - TriClip / TTVR - Fermeture FOP / CIA / CIV - Fermeture de fuite périprothétique - Exclusion d'auricule gauche percutanée	Amoxicilline / Ac. clavulanique	2g IV lente	Réinjecter 1g si durée > 2h
	Allergie : Vancomycine	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Mise en place ou changement de boîtier (PM, DAI) ou de sondes DANS UN CONTEXTE NON INFECTIEUX	Céfazoline	2 g IV lente	
	Allergie : Vancomycine	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Mise en place ou changement de boîtier (PM, DAI) ou de sondes DANS UN CONTEXTE INFECTIEUX : - Infection de loge - Extériorisation de boîtier - Sepsis imputable au matériel - Bactériémie imputable au matériel - Endocardite sur sonde	Avis référent Guidelines : European Heart Rhythm Association (EHRA) 2020 Blomström-Lundqvist et al.		
Explorations endocavitaires et ablation de trouble du rythme cardiaque ET PRÉSENCE d'une prothèse intracardiaque rythmique ou non rythmique	Céfazoline	2 g IV lente	Réinjecter 1g toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie
	Allergie : Vancomycine	20 mg/kg de poids réel IVSE (1 à 1.5g/h) Maximum 4g	Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Explorations endocavitaires et ablation de trouble du rythme cardiaque ET ABSENCE d'une prothèse intracardiaque rythmique ou non rythmique	Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE		

VIII. Tableaux d'antibioprophylaxie en chirurgie vasculaire (validation COMAI PSL)

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Réinjections et durée
Chirurgie artérielle périphérique ou aortique, avec ou sans mise en place de matériel. Chirurgie carotidienne <u>avec</u> mise en place de matériel. Chirurgie veineuse profonde ouverte. Splénectomie. Sympathectomie. Chirurgie des varices <u>avec</u> abord chirurgical du scarpa. Création ou reprise de fistule artéro-veineuse <u>avec</u> mise en place de matériel.	Céfazoline Allergie : Vancomycine	2g IV lente 20 mg/kg de poids réel IVSE sur 1h	Réinjecter 1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Chirurgie carotidienne <u>sans</u> mise en place de matériel. Chirurgie des varices <u>sans</u> abord chirurgical du scarpa. Création ou reprise de fistule artéro-veineuse <u>sans</u> mise en place de matériel.		Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE	
Endoprothèse artérielle ou stent couvert. Stent nu ou absence de mise en place de matériel chez un patient <u>avec</u> facteur de risque*.	Céfazoline Allergie : Vancomycine	2g IV lente 20 mg/kg de poids réel IVSE sur 1h	Réinjecter 1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie Réinjecter 10 mg/kg si durée > 8h
Stent nu ou absence de mise en place de matériel chez un patient <u>sans</u> facteur de risque*.		Pas d'ANTIBIOPROPHYLAXIE	
Chirurgie de la traversée thoraco-brachiale.	Céfazoline Allergie : Clindamycine	2g IV lente 900 mg IV lente	Réinjecter 1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à la fin de la chirurgie Réinjecter 600 mg si durée > 4h
Amputation de membre.	Amoxicilline / Ac. clavulanique Allergie : Clindamycine + Gentamicine	2g / 200 mg IV lente 900 mg IV lente 6-7 mg/kg de poids ajusté IV lente	Réinjecter 1g si durée > 2h, puis 50 mg/kg/j en 3-4 injections IV lente pendant 48h 600 mg IV lente toutes les 6 heures pendant 48h 6-7 mg/kg à la 24 ^{ème} heure
Chirurgie pour infection de prothèse vasculaire.		Antibiothérapie curative (cf. protocole)	

Références :

- Recommandations formalisées d'experts de la société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) et de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) 2024
- <https://sfar.org/download/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/>
- Antibioprophylaxie en pédiatrie, E. Launaya,*, H. Haas, 2020, Journal de pédiatrie et de puériculture
- <https://www.spo-dz.com/wp-content/uploads/2020/12/Antibioprophylaxie-en-pediatrie.pdf>