

Sepsis

Signes de sepsis

Le tableau I reprend les différents signes de sepsis. Il faut noter qu'aucune de ces altérations n'est entièrement spécifique. Bien que la fièvre soit un signe important de sepsis, elle peut accompagner tout état de stress (même l'œdème pulmonaire cardiogénique ou l'infarctus myocardique). En outre, les altérations de perfusion peuvent empêcher l'apparition de fièvre. Dans environ 10 % des cas, le sepsis peut même être accompagné d'hypothermie : ces cas sont de plus mauvais pronostic.

Tableau I – Principaux signes de sepsis.

– Fièvre (parfois hypothermie)
– Tachycardie par ailleurs inexpliquée – État hyperkinétique
– Hyperventilation par ailleurs inexpliquée, associée à une alcalose respiratoire (hypocapnie) entraînant souvent initialement une alcalémie
– Altération de la leucocytose (hyperleucocytose, parfois leucopénie)
– Élévation de la protéine C réactive (CRP), de la procalcitonine, de l'IL-6 et d'autres cytokines
– Instabilité hémodynamique, (surtout en présence d'un état hyperkinétique) par ailleurs inexpliquée
– Altération de la conscience (obnubilation, désorientation) par ailleurs inexpliquée
– Altérations de la coagulation (thrombocytopénie) par ailleurs inexpliquées
– Altérations de la fonction hépatique (hyperbilirubinémie) par ailleurs inexpliquées
– Altération des échanges gazeux (hypoxémie) par ailleurs inexpliquée
– Altération de la fonction rénale par ailleurs inexpliquée

La tachycardie est un signe peu spécifique, qui reflète simplement une réaction adrénergique (stress). Un tableau hyperkinétique (débit cardiaque et SvO₂ élevés) est déjà plus spécifique.

L'hyperventilation peut aussi se rencontrer dans tous les états de stress. Elle peut aussi représenter une compensation respiratoire d'une acidose métabolique (principalement lactique ou rénale) au cours du choc. Toutefois, une alcalémie

due à une alcalose respiratoire peut suggérer à elle seule la présence d'un sepsis. Cette alcalose respiratoire est indépendante de la PaO_2 et n'est guère modifiée par l'administration d'oxygène.

Classiquement, le sepsis est accompagné d'une leucocytose élevée, mais la reconnaissance de cette anomalie est en fait peu utile, car elle aussi est aspécifique chez le malade grave (elle aussi traduit la réaction de stress). Une leucopénie brutale, définie en général comme une leucocytose en dessous de $4\,000/\text{mm}^3$, peut survenir dans 10 à 15 % des cas. Elle reflète l'activation leucocytaire en périphérie, sous l'effet d'une libération massive de médiateurs, et est associée à un plus mauvais pronostic.

Le dosage d'autres marqueurs inflammatoires, comme la protéine C réactive (CRP) est probablement plus utile. Toutefois, la CRP est élevée dans d'autres réactions inflammatoires, si bien que son élévation n'est pas spécifique. L'évolution des taux au cours du temps est plus informative que la valeur absolue.

L'élévation de la procalcitonine (PCT) pourrait être plus spécifique. La PCT est la prohormone de la calcitonine, qui est produite par la glande thyroïde. La procalcitonine est produite par différentes cellules. L'élévation de la PCT dans les états septiques a été une découverte de hasard et la raison précise de cette élévation n'est pas connue (d'autant plus que la PCT pourrait jouer un rôle délétère ? Les valeurs normales sont inférieures à $0,05\text{ mcg/L}$ et sont anormales au-dessus de 2 mcg/L (entre les deux, on peut parler de « zone grise »). Les taux peuvent être plus élevés en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie est de 25 à 30 heures.

Il s'agit aussi d'un marqueur potentiellement intéressant, mais le dosage est plus coûteux que celui de la CRP. Des dosages d'interleukine 6 (IL-6) peuvent être intéressants aussi, mais les variations au cours du temps sont parfois énormes et difficilement interprétables.

On parle de sepsis en cas d'insuffisance d'organes qui lui est attribuée (cf. score SOFA) :

- cardiovasculaire : hypotension jusqu'au choc circulatoire ; le débit cardiaque élevé (état hyperkinétique) est attendu et ne représente pas une dysfonction d'organe ;
- neurologique : désorientation, *delirium*, obnubilation, coma ;
- rénale : oligurie, élévation de la créatinine ;
- coagulation : thrombocytopénie, éventuellement allongement du PT et de l'APTT (CIVD) ;
- respiratoire : hypoxémie avec infiltrats diffus (ARDS) ;
- hépatique : hyperbilirubinémie (un peu plus tardif).

Il n'y a donc pas de signe spécifique du sepsis. Il ne faudrait donc pas nécessairement renoncer à un traitement antibiotique sur la base de l'absence de température et d'hyperleucocytose au cours du choc (fig. 1).

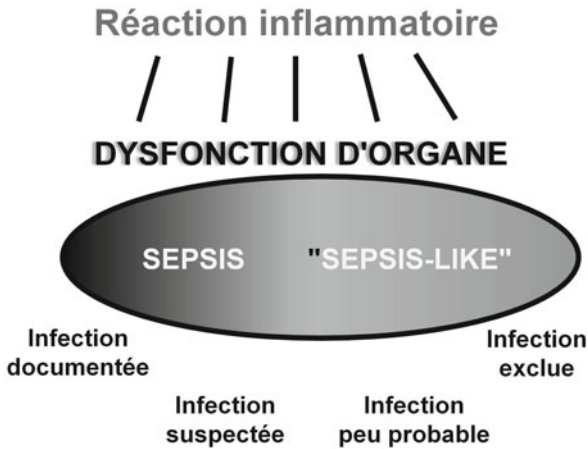


Fig. 1 – Le sepsis est une forme sévère de réaction inflammatoire, associée à une infection.

Traitement

La prise en charge du sepsis comprend trois éléments (fig. 2) : le support cardio-respiratoire, le contrôle de l'infection et la modulation de la réponse septique de l'hôte.

Le contrôle de l'infection nécessite une antibiothérapie dans tous les cas et le drainage de la source lorsque c'est indiqué.

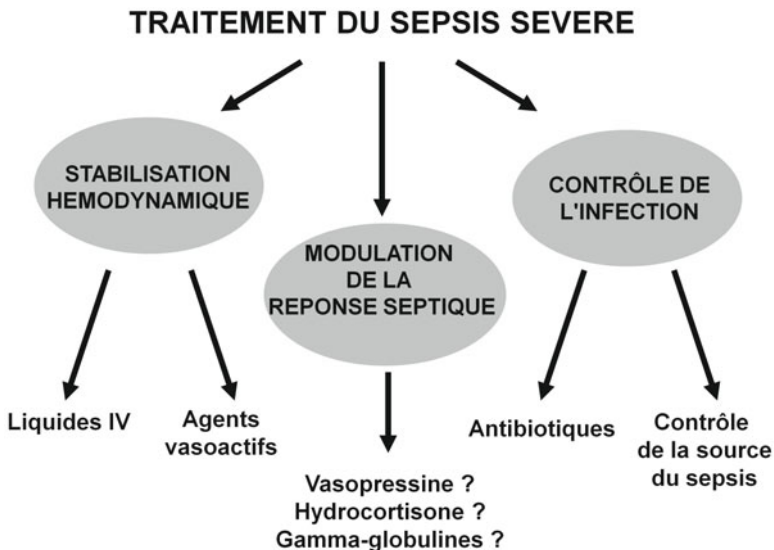


Fig. 2 – Les trois grands aspects de la prise en charge du patient septique.

L'antibiothérapie empirique doit être commencée sans délai vu l'importance d'un traitement antibiotique adapté et précoce. Le traitement doit être adapté au contexte clinique lorsque la source est identifiée. Il faut aussi contrôler la source de sepsis chaque fois que c'est indiqué.

Il est particulièrement important de drainer les collections purulentes et d'enlever les tissus nécrosés.

L'examen clinique exhaustif doit se faire à la recherche d'un foyer primaire et/ou de greffes septiques. En l'absence de source évidente, on se souvient des « big five » (tableau II) :

Tableau II – Les 5 sources les plus fréquentes d'infections nosocomiales (encore appelées les « big five »).

- Poumons
- Abdomen
- Urine
- Peau et tissus sous-cutanés (plaies, escarres)
- Cathéter

Les prélèvements bactériologiques sont essentiels et doivent être réalisés, mais sans différer l'administration du traitement antibiotique.

Il faut systématiquement faire deux paires d'hémoculture par voie percutanée (à quelques minutes d'intervalle).

Il faut donc aussi songer aux cathéters veineux (périphériques et centraux).

Si le cathéter a été implanté chirurgicalement, on envisage de prélever une hémoculture par le cathéter en même temps que les hémocultures prises en périphérie.

Si le cathéter n'a pas été implanté chirurgicalement, on retire le cathéter et on met l'extrémité distale en culture.

Il faut faire tous les prélèvements bactériologiques possibles du foyer primaire et des greffes septiques (expectorations, LBA éventuel, urines, ponction/frottis et aspiration de plaies et escarres, drains, lésions cutanées, prélèvements peropératoires...).

Les examens complémentaires : radiographie du thorax, échographies, CT-scan, etc. doivent être choisis en fonction du contexte.

Les antibiotiques sont toujours administrés par voie intraveineuse, à doses élevées (en raison des altérations des volumes de distribution en cas de sepsis sévère). La première dose est inchangée quelle que soit la fonction rénale.

Traitement de la réponse septique

C'est un domaine en pleine exploration. Il est compliqué par la grande hétérogénéité des patients septiques et par la difficulté d'identifier des marqueurs qui pourraient orienter la stratégie. Différentes stratégies sont possibles et en cours d'évaluation.

Faut-il traiter la fièvre ?

Le problème est difficile car il y a des arguments en faveur et en défaveur du contrôle de la température. La fièvre augmente les besoins en oxygène des cellules. La fièvre peut avoir une série d'effets indésirables :

- exercer des effets stimulants sur le système cardio-respiratoire (augmentation de la demande en oxygène du myocarde) ;
- accroître les besoins métaboliques des tissus (catabolisme) ;
- augmenter la production de radicaux libres d'oxygène ;
- altérer les fonctions cérébrales – favoriser le développement de convulsions.

Toutefois, la réaction fébrile augmente aussi la riposte immunitaire à l'infection. Une série d'expériences a montré que le contrôle de la fièvre augmentait la mortalité secondaire aux infections. La fièvre ne doit donc pas être systématiquement combattue !

Les indications de traitement antipyrétique sont :

- œdème cérébral sévère (pour limiter les besoins en oxygène du cerveau) ;
- diminution critique des apports en oxygène aux cellules (ARDS sévère) ;
- augmentation importante de la température ($> 40^{\circ}\text{C}$) ;
- inconfort du patient.

On préfère en général le traitement médicamenteux à l'application d'un matelas hypothermiant, qui est au total moins efficace et qui entraîne une vasoconstriction cutanée (avec risque d'escarres).

Protéine C activée

L'administration de protéine C activée (drotrecogine alpha activée ou Xigris[®]) semblait diminuer la mortalité du sepsis sévère, mais elle a été retirée du marché en raison d'une étude clinique négative récente.

Place des stéroïdes

La place des corticostéroïdes dans le choc septique est un problème complexe et longuement débattu.

Des études anciennes ont proposé l'administration de doses massives de méthylprednisolone (30 mg/kg, à répéter éventuellement une ou quelques fois), jusqu'à ce que deux larges études montrent l'absence d'efficacité de ce traitement.

Plus récemment a émergé le concept d'insuffisance surrénalienne relative, qui conduit à l'administration de doses modérées d'hydrocortisone (Solu-Cortef[®]), de l'ordre de 200 mg/j, seulement dans le choc septique sévère, nécessitant l'administration de doses assez élevées d'agents vasopresseurs. D'aucuns ont proposé de réserver cette intervention aux patients pour lesquels l'insuffisance surrénalienne relative est démontrée par une réponse anormale à un test à l'ACTH : un taux de cortisol est prélevé avant et 30 et 60 minutes après l'injection de 250 µg de Synacthène[®] : le cortisol de base doit dépasser 250 µg/L et s'élever d'au moins 90 µg/dL après l'injection de Synacthène[®].

Toutefois, l'interprétation des dosages de cortisol, avec ou sans test à l'ACTH, reste difficile et controversée. De plus, une étude (Corticus) n'a pas montré d'amélioration de survie avec l'administration d'hydrocortisone, quelle que soit la réponse au test au Synacthène®. Toutefois, la durée du choc était raccourcie. Dès lors, on limite aujourd'hui l'administration de stéroïdes aux états de choc septique sévère, sans test à l'ACTH préalable, et seulement pendant la durée du choc. L'hydrocortisone pourrait être davantage indiquée en cas d'administration d'hypnomidate pour faciliter l'intubation endotrachéale, car ce produit déprime la fonction surrénalienne pendant environ 24 h.

On garde toutefois à l'esprit des effets secondaires des corticostéroïdes :

- effets cataboliques (notamment sur le muscle) ;
- ralentissement de la cicatrisation ;
- risques infectieux ;
- faiblesse musculaire, risque de polyneuromyopathie ;
- hyperglycémie.

L'administration de stéroïdes peut avoir d'autres indications dans les infections sévères :

- fièvre typhoïde ;
- méningites tuberculeuses ou à pneumocoques (voir ce chapitre) ;
- infections sévères à *Pneumocystis*.

Infections

Infections nosocomiales

Une infection nosocomiale est une infection qui se développe à l'hôpital. Elle n'était donc pas présente ni en incubation lors de l'entrée du patient à l'hôpital (on considère généralement une latence de 48 heures) (tableau III).

Contrairement aux infections pulmonaires extrahospitalières, les infections nosocomiales sont plus généralement polymicrobiennes. Les germes les plus fréquents sont le *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique) et le staphylocoque doré. Les champignons (*Candida* et *Aspergillus*) peuvent être retrouvés. En revanche, le pneumocoque et d'autres germes banals ainsi que les anaérobies sont plus rarement impliqués.

Les infections nosocomiales sont le résultat de deux types de facteurs :

- liés au malade : diminution des réserves, immunosuppression, malnutrition et pathologie sous-jacente (ex. : insuffisance respiratoire chronique) ;
- liés au traitement et à l'environnement : surtout liés au caractère invasif des interventions (intubation endotrachéale, cathéters, drains, etc.), à la contamination éventuelle de l'équipement utilisé et la transmission de pathogènes par les mains du personnel soignant.

Tableau III – Mesures visant à la prévention des infections respiratoires nosocomiales.

– Précautions d'hygiène pour limiter la transmission de micro-organismes : lavage de mains, éventuellement port de gants et de blouse
– Maintien en position semi-assise en l'absence de contre-indication
– Éviter la distension gastrique
– Toilette des voies aériennes, aspiration des sécrétions sus-glottiques
– Kinésithérapie ; spirométrie incitative, mobilisation précoce
– Réduire les traitements immunosuppresseurs
– Décontamination sélective du tractus digestif (mais risque d'apparition de résistances bactériennes)
– Éviter les sondes gastriques autant que possible
– Stérilisation/changements fréquents d'appareils respiratoires
– Utilisation de sucralfate plutôt que d'anti-H2 dans la prévention des ulcérations de stress (?)
– Acidification de la solution nutritive (?)
– Nutrition jéjunale (?)

Pneumopathies nosocomiales

Chez les malades de soins intensifs, les pneumopathies représentent de loin les causes les plus fréquentes, surtout chez le malade traité par ventilation mécanique.

La prévention des infections pulmonaires nosocomiales comprend une série de mesures (tableau II).

La colonisation des voies aériennes par la flore bactérienne qui se développe dans l'estomac peut également participer au développement d'infections nosocomiales. Dans ce contexte, l'administration prophylactique d'antibiotiques dirigés contre les bactéries aérobies chez les malades à haut risque de MOF (décontamination sélective du tube digestif – SDD) a montré une diminution de l'incidence d'infections respiratoires nosocomiales. Les risques d'apparition de résistance bactérienne sont un frein majeur à l'application de la SDD.

La colonisation des voies aériennes supérieures peut être secondaire à l'inhalation de bactéries contenues dans le tractus digestif. Le diagnostic d'infection respiratoire n'est pas facile chez le malade de soins intensifs, qui présente très souvent un certain degré d'hypoxémie, une auscultation pulmonaire quelque peu anormale, un foyer possible à la radiographie de thorax, et une colonisation des voies aériennes supérieures par des agents pathogènes (tableau IV).

Tableau IV – Principaux facteurs favorisant le développement d'infections respiratoires nosocomiales.

– État critique (score de gravité élevé)
– Hospitalisation prolongée
– Intubation endotrachéale, trachéotomie
– Réintubations
– Les facteurs favorisant l'inhalation de contenu gastrique : position allongée, altération de la conscience, altération de déglutition ou du réflexe de nausée, diminution de la motilité gastro-intestinale
– Présence d'une sonde gastrique surtout de gros calibre
– État pulmonaire altéré, BPCO
– Traitement antibiotique
– Immunosuppression
– Colonisation d'appareils (aérosols)
– Pullulation microbienne gastrique : traitement anti-H2, achlorhydrie, diminution de motilité gastro-duodénale
– Chirurgie abdominale ou thoracique
– Polytrauma

Il peut donc être préférable de recourir à des prélèvements bactériologiques protégés :

- lavage broncho-alvéolaire (LBA) à l'aveugle ou dirigé ;
- prélèvement par brosse (il est moins souvent pratiqué aujourd'hui, car il n'est pas plus efficace, alors qu'il est plus coûteux) ;
- cultures quantitatives des aspirations endotrachéales.

Infections de la peau et des tissus mous

Cellulite

La cellulite est une infection aiguë de la peau et des tissus mous, se manifestant par un érythème oedémateux assez bien défini, qui peut entraîner une lymphangite. La cellulite se développe en général dans un contexte de traumatisme ou de brèche locale. Les organismes les plus souvent impliqués chez les patients immunocompétents sont le streptocoque β -hémolytique du groupe A et le staphylocoque doré.

Fasciite nécrosante

Ce type d'infection impliquant principalement les fascias survient surtout chez les malades présentant des facteurs de comorbidité comme le diabète ou l'artérite, ou encore la toxicomanie. Elle est souvent due à des streptocoques β -hémolytiques ou à des staphylocoques. La fasciite nécrosante commence souvent par une lésion bénigne comme une piqûre d'insecte, ou un traumatisme mineur.

Gangrène gazeuse ou myonécrose

Les gangrènes gazeuses sont le plus souvent polymicrobiennes, comprenant des micro-organismes aérobies ou anaérobies. La gangrène de Fournier est le cas particulier d'une fasciite nécrosante de la région périnéale.

Elle peut être due à un *Clostridium* (anaérobie à Gram +). Il existe en général une crépitation causée par la formation de gaz par l'anaérobie. Elle survient souvent après une laparotomie ou un traumatisme pénétrant.

Dans tous les cas, la survie dépend d'une reconnaissance précoce du problème, et consiste en une antibiothérapie associée à un débridement large des tissus infectés. En cas d'atteinte des extrémités, une amputation peut être nécessaire. Le caisson hyperbare pourrait être utile en cas d'infection à anaérobies.

Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique ne peut être considéré à la légère pour plusieurs raisons :

- il favorise la sélection de germes résistants (surtout à large spectre) qui représentent un danger à la fois pour le patient traité et pour les autres patients dans l'unité, l'hôpital et la communauté ;
- il présente des effets secondaires potentiellement importants ;
- il représente un coût important.

Il faut donc tenter de :

- restreindre le traitement antibiotique donné empiriquement, lors de l'obtention des résultats microbiologiques ;
- réduire le spectre lors de l'obtention des résultats microbiologiques. On ne peut pas argumenter de la bonne réponse clinique pour poursuivre l'antibiothérapie si l'intensité de celle-ci peut être réduite.

Les antibiotiques bactéricides sont toujours préférés dans les infections sévères et chez les patients immunodéprimés, de même que dans les altérations locales de la réponse immunitaire (endocardite, méningite, ostéomyélite).

Dans les infections sévères, il est établi qu'un traitement antibiotique couvrant le ou les organismes responsables est associé à une meilleure survie. Il est donc souvent nécessaire, faute d'information, de commencer une antibiothérapie à large spectre. Toutefois, dès que l'organisme est identifié, et éventuellement que l'antibiogramme est connu, les antibiotiques à large spectre (céphalosporines de 3^e ou 4^e génération, pénèmes) doivent si possible être remplacés par des antibiotiques à spectre plus restreint (céphalosporine de 2^e génération, association amoxicilline-acide clavulanique, témocilline...).

Principaux antibiotiques

Cette revue se limitera aux principaux antibiotiques utilisés en soins intensifs (tableau V).

Tableau V – Spectre de principaux antibiotiques.

	Amoxicilline – acide clavulanique	Pipera-tazo	Céphalo 2 ^e gén. Cefuroxime	Céphalo 3 ^e gén. Ceftriaxone/ ceftiazidime	Céphalo 4 ^e gén. Cefepime	Pénème Meropenem
Streptocoque	+++	+++	++	+++/+	+++	+++
Staphylocoque doré	++	+	++	+	+	+
Entérocoque	+++ <i>faecalis</i>	+++	0	0	0	+ <i>faecalis</i> 0 <i>faecium</i> *
<i>Haemophilus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Protetis</i>	+	+++	++	+++	++++	++++
<i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Acinetobacter</i>	0	+	0	0	++	++++
<i>Pseudomonas</i>	0	+++	0	0/+	+++	+++
<i>Anaérobies</i>	+++	+++	0	0	0	+++

*la vancomycine est l'antibiotique de choix contre l'entérocoque *faecium*.

Bêtalactames

Les bêtalactames altèrent les membranes bactériennes en se liant aux protéines membranaires (*penicillin-binding proteins* ou PBP). La résistance aux bêtalactames peut provenir soit de la dégradation de l'antibiotique par des bêtalactamases, soit d'altérations de la membrane bactérienne, soit de mécanisme d'efflux.

Pénicillines

La pénicilline G est active vis-à-vis de la plupart des streptocoques et de beaucoup d'anaérobies sus-diaphragmatiques. Elle est disponible sous forme de sel de potassium ou de sodium.

L'indication principale de la pénicilline G reste l'infection à pneumocoque. Il faut toutefois noter l'importance croissante du pneumocoque dont la sensibilité à la pénicilline est diminuée. L'administration de pénicilline garde sa place dans certaines infections de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) (pharyngite aiguë, abcès). Pour le traitement de la pneumonie à pneumocoque chez l'hôte sain, les doses doivent toutefois être élevées : $2-3 \times 10^6$ U toutes les 4 h.

Toxicité : les réactions d'allergie sont les plus fréquentes (fièvre, éosinophilie, anaphylaxie). Une anémie hémolytique, une neutropénie ou une thrombocytopénie peuvent survenir. Des crises d'épilepsie peuvent être favorisées.

Les pénicillines semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase (oxacilline) sont indiquées dans les infections à staphylocoques produisant la pénicillinase. Ils sont également actifs contre les streptocoques (à l'exception des entérocoques). Les staphylocoques résistants à ces agents sont aussi résistants aux céphalosporines et aux carbapénèmes.

Dose habituelle : 8-12 g/24 h.

Toxicité : néphrite interstitielle, altération des tests hépatiques, neutropénie.

Les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) sont des dérivés semi-synthétiques ayant une activité vis-à-vis des bactéries Gram -, tels que *Haemophilus* et *Neisseria* et un nombre limité d'entérobactéries. Ils ont gardé beaucoup de l'activité de la pénicilline. Ces antibiotiques sont peu actifs vis-à-vis du *Klebsiella* et de beaucoup de Gram -.

L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique comme inhibiteur de bêta-lactamase (Augmentin®) élargit le spectre antibactérien en y incluant certaines entérobactéries, l'*Haemophilus*, la *Moraxella*, le staphylocoque doré sensible à l'oxacilline et *Bacteroides fragilis*.

Indications :

- infections broncho-pulmonaires extrahospitalières ;
- infections périnéales et abcès intra-abdominaux d'origine extrahospitalière (éventuellement en association avec un aminoglycoside).

L'association pipéracilline/tazobactam a un spectre étendu principalement au *Pseudomonas aeruginosa* et autres bacilles à Gram -, ainsi que d'anaérobies de type *Bacteroides fragilis*. Cet antibiotique est actif sur les streptocoques et les anaérobies ainsi que sur les staphylocoques sensibles à l'oxacilline. En cas d'in-

fection sévère à *Pseudomonas*, *Enterobacter* ou *Serratia*, on peut y associer un aminoside, pour bénéficier de la synergie.

Témocilline

La témocilline (Negaban®) est active sur beaucoup de bacilles à Gram – à l'exception du *Pseudomonas aeruginosa*. Il n'a pas d'activité sur les coques à Gram + ni sur les anaérobies. Il induit peu de production de bêta-lactamases par les bacilles à Gram –.

Indications :

- infections monomicrobiennes à entérobactéries sensibles (après documentation bactériologique) ;
- infections mixtes en association à d'autres antibiotiques actifs sur les coques Gram + et les anaérobies.

Céphalosporines

Les nouvelles générations tendent à avoir une meilleure activité vis-à-vis des Gram –, au prix d'une diminution d'activité vis-à-vis des Gram + (toutefois, la ceftriaxone et les céphalosporines de 4^e génération gardent une bonne activité vis-à-vis des Gram+). Des résistances sont apparues, en particulier pour l'*Enterobacter*, le *Pseudomonas* et le *Citrobacter*. Ces agents ne sont pas indiqués en cas d'infections à entérocoques.

Toxicité : allergie (certaines allergies aux pénicillines sont étendues à ces agents), parfois coagulopathies répondant à la vitamine K.

Première génération

Les céphalosporines de 1^{re} génération comme la céfazoline sont actives vis-à-vis de la plupart des coques à Gram + et à Gram – (y compris *Klebsiella*) en dehors de l'hôpital, mais les *Pseudomonas*, *Enterobacter* et *Bacteroides fragilis* sont en général résistants. Ces antibiotiques passent mal la barrière hémato-méningée. Ils ne sont plus prescrits à l'hôpital que dans la prophylaxie chirurgicale autre que pour la chirurgie cardiaque et la chirurgie colorectale.

Deuxième génération

Cefuroxime, céfamandole... : ces antibiotiques étendent le spectre vis-à-vis des Gram –, restent assez actifs vis-à-vis de nombreux germes hospitaliers comme le staphylocoque sensible à l'oxacilline, le pneumocoque, l'*Haemophilus* et le *Moraxella* et leur activité sur les entérobactéries intrahospitalières est irrégulière. Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur le *Pseudomonas aeruginosa*. Le spectre n'est pas très différent de celui de l'amoxycilline-clavulanate, sauf pour l'absence de couverture des entérocoques et des anaérobies.

Indications :

- infections extrahospitalières ;

- prophylaxie de la chirurgie colorectale.

Troisième génération

Ces antibiotiques (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, sont en général plus actifs sur les germes à Gram –. La ceftazidime est la seule céphalosporine active sur le *Pseudomonas aeruginosa* ; elle est en revanche moins active sur les Gram+.

Indications :

- infections sévères potentiellement à bacille à Gram – multirésistant ;
- méningite post-neurochirurgicale ;
- infections chez l'immunodéprimé (généralement en association à un autre antibiotique).

Quatrième génération

La céfépime a une meilleure activité sur les coques Gram +, l'*Enterobacter*, le *Citrobacter* et le *Serratia* que les céphalosporines de 3^e génération. Leur activité sur *Pseudomonas aeruginosa* est similaire à celle de la ceftazidime. Globalement, ces antibiotiques ont donc un spectre comparable à celui des carbapénèmes sauf pour les anaérobies et les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (ESBL). Il existe un risque d'altérations neurologiques y compris de crises d'épilepsie, surtout en cas d'insuffisance rénale.

Carbapénèmes

Ces antibiotiques, dont le plus largement utilisé est le meropenem, présentent un spectre très étendu comprenant les coques Gram+ (sauf l'entérocoque *faecium*, – le *Stenotrophomonas* et le MRSA) et les entérobactéries et *Pseudomonas*. Ce spectre inclut les bacilles à Gram – producteurs de bêtalactamases (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*) ainsi que les anaérobies.

Indications :

- infections polymicrobiennes aérobie et anaérobies nosocomiales (péritonite, abcès intra-abdominaux, certaines pleuro-pneumopathies) ;
- épisodes fébriles chez le granulopénique ;
- choc septique nosocomial à germe inconnu ;
- infections nosocomiales à germes multirésistants (notamment ESBL).

Le meropenem est évidemment aussi particulièrement indiqué chez les malades septiques qui ont été traités récemment par d'autres antibiotiques à large spectre.

Aztréonam

Le monobactame a une activité limitée aux bacilles Gram –, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia*. Il est inactif vis-à-vis des coques Gram+ ou des anaérobies. Il peut être particulièrement utile chez les patients allergiques à la pénicilline, car il ne semble pas y avoir de réaction croisée.

Aminosides

L'amikacine est le plus prescrit aujourd'hui. La tobramycine peut encore trouver une indication dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (notamment chez le patient mucoviscidose) et la gentamicine dans le traitement des infections graves à entérocoque et à *Listeria*. L'utilisation d'aminoglycosides en monothérapie n'est pas recommandée.

Indications :

Les aminosides sont surtout indiqués en combinaison avec un bêta-lactame dans le traitement d'infections sévères à Gram – (surtout le *Pseudomonas aeruginosa*) ou en cas d'endocardite à streptocoque (surtout entérocoque). Ils ne sont pas actifs en l'absence d'oxygène ou à pH bas, si bien qu'ils sont inefficaces vis-à-vis des anaérobies ou dans le traitement d'abcès. Leur activité est directement dépendante du pic de concentration.

Ils sont recommandés pour :

- les infections graves présumées à bacille à Gram – (en combinaison) ;
- les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (en combinaison).

L'administration de l'aminoside est en général arrêtée lorsque l'antibiogramme indique que la bactérie est sensible à l'autre antibiotique.

Doses : en raison de l'effet post-antibiotique (persistance de l'inhibition de croissance du germe lorsque les concentrations sont descendues en dessous de la concentration maximale inhibitrice [CMI] du germe) et de la notion de saturation de l'accumulation intracellulaire de ces antibiotiques (responsables de leur toxicité), une administration quotidienne unique est recommandée aujourd'hui. La dose de charge est de 25 mg/kg.

Ces doses doivent être ajustées en fonction des taux sanguins (surtout en cas d'insuffisance rénale). Un dosage sanguin d'amikacine est souhaitable avant l'injection pour s'assurer que le taux sanguin à ce moment (vallée) est inférieur à 2 mg/L.

Les doses d'amikacine et de tobramycine peuvent éventuellement être plus élevées chez le malade mucoviscidose.

Toxicité : néphrotoxicité généralement réversible, mais qui peut évoluer en insuffisance rénale chronique.

Ototoxicité :

- cochléaire ou vestibulaire, surtout en cas d'administration prolongée (> 2 semaines), chez les patients en insuffisance rénale, et en association avec d'autres agents ototoxiques, comme le furosémide ;
- atteinte de la transmission neuromusculaire.

Glycopeptides

Ces agents (vancomycine, et teicoplanine) sont surtout réservés aux infections pouvant impliquer un staphylocoque résistant à l'oxacilline (*methicilline resistant Staphylococcus aureus* ou MRSA) ou un *Enterococcus faecium*. Ils peuvent aussi être administrés chez les patients allergiques aux bêta-lactames (allergie médiée par IgE) ;

La vancomycine est lentement bactéricide vis-à-vis de la plupart des germes à Gram+ et bactériostatique vis-à-vis des entérocoques.

Elle doit être administrée lentement (en 1 h) ; on peut aussi l'administrer en perfusion continue à une dose de l'ordre de 3 g par 24 h.

Les doses de vancomycine doivent être adaptées en fonction des taux sériques. En cas d'administration intermittente, on recherche un pic sérique à 30 à 40 mg/L et une vallée à 10-15 mg/L. En cas de perfusion continue, on recherche un taux de 20 à 30 mg/L.

Toxicité : flush lié à la libération d'histamine (sans réelle réaction allergique) parfois accompagné d'hypotension et de frissons, lors de la première administration (*red man syndrome*), ototoxicité et néphrotoxicité.

La teicoplanine a peu d'avantage sur la vancomycine en dehors d'une demi-vie prolongée, plus pratique lorsque le malade quitte l'USI.

Linezolid

Le linezolid est une oxazolidinone active principalement sur les coques Gram+, y compris le MRSA et l'entérocoque résistant à la vancomycine (VRE). Cet antibiotique a une excellente biodisponibilité et les taux sanguins obtenus en cas de traitement oral sont semblables à ceux obtenus en cas de traitement intraveineux. Son efficacité a été démontrée dans les infections des tissus mous et dans les pneumonies nosocomiales, y compris celles associées à la ventilation. Cet antibiotique doit être administré avec prudence pour des périodes excédant 21 jours, étant donné le risque de toxicité hématologique (réversible à l'arrêt du traitement) et neurologique (parfois non réversible).

Quinolones

Ces agents exercent leur activité en inhibant l'ADN gyrase. Ils peuvent être administrés par voie orale, car ils sont très bien résorbés. Ils sont à éviter chez la femme enceinte et l'enfant.

Les fluroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine) sont actives surtout vis-à-vis des Gram – (y compris le *Pseudomonas aeruginosa*), mais aussi vis-à-vis des coques à Gram +, y compris certains staphylocoques, des mycoplasmes et de *Legionella*. Elles sont peu actives vis-à-vis des streptocoques (surtout entérocoque) et des *Pseudomonas non aeruginosa*, et inactives vis-à-vis des anaérobies.

Les nouvelles quinolones (moxifloxacine) ont une activité antimicrobienne comparable à celle des céphalosporines de 3^e génération vis-à-vis des germes à Gram – (à l'exception du *Pseudomonas aeruginosa*) et une activité meilleure vis-à-vis des Gram+ et des anaérobies. Elles sont actives vis-à-vis du *Legionella*, du mycoplasme et de *Chlamydia*.

Ces agents ont l'avantage d'être très bien résorbés par le tube digestif si bien qu'une administration parentérale peut facilement être poursuivie par l'administration entérale.

Indications :

- infections nosocomiales à bacilles à Gram – ;
- infections de la sphère uro-urinaire (y compris les prostatites), infections biliaires, ostéite ;
- pneumonies communautaires (pour la moxifloxacine) ;
- entérites.

Toxicité : nausées, bouche sèche, altération du goût. Ils peuvent interférer avec les taux de certains médicaments, dont la théophylline.

Nitro-imidazolés

Le métronidazole (Flagyl®) a une activité bactéricide et puissante vis-à-vis de la plupart des bactéries anaérobies à Gram –, y compris le *Bacteroides* et beaucoup de *Clostridium* et certains protozoaires (amibes, *Giardia*, *Trichomonas*). Ces substances sont prescrites dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*. Beaucoup de streptocoques anaérobies y sont toutefois résistants.

La distribution est étendue, y compris au système nerveux central. Le métabolisme est hépatique avant d'être rénal.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

En inhibant le métabolisme de l'acide folique, la combinaison de triméthoprim/sulfaméthoxazole à dose fixe (rapport en poids de 1/5) a une activité vis-à-vis d'un nombre limité de Gram+ et Gram –. Il n'a pas d'activité sur le *Pseudomonas aeruginosa* et l'entérocoque. Elle est utile dans le traitement d'infections urinaires, prostatiques, de la bronchite à germes extrahospitaliers, de la salmonellose. Ce sont les agents de choix de l'infection à *Stenotrophomonas* ou à *Pneumocystis*. Ils peuvent être utilisés dans les méningites ou ostéomyélites à germes sensibles.

Toxicité : hématologique (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire).

Macrolides

Érythromycine, clarithromycine (Biclar®).

Le spectre antimicrobien comprend un certain nombre de coques Gram+, ainsi que le *Moraxella*, *Legionella*, *Chlamydia*, et mycoplasme.

Schémas antibiotiques

Le choix de l'antibiothérapie empiriques guidé par plusieurs facteurs :

- l'acquisition intra- ou extrahospitalière de l'infection : en cas d'infection extrahospitalière : les germes souvent sensibles sauf en cas d'antibiothéra-

pie préalable ou de séjour récent à l'hôpital ou en maison de repos et de soins : il s'agit surtout d'entérobactéries, de staphylocoque doré (sensible à l'oxacilline), de pneumocoque et d'autres streptocoques, d'anaérobies ; en cas d'infection nosocomiale : les germes acquis sont souvent plus résistants, selon la durée du séjour et les antibiothérapies antérieures : outre les germes repris ci-dessus, on peut retrouver le staphylocoque doré oxacilline-R, les staphylocoques blancs, les entérobactéries (germes souvent résistants), *P. aeruginosa*, etc. ;

- la durée de séjour à l'hôpital et surtout l'antibiothérapie préalable : modification de la flore, négativation des examens bactériologiques ;
- le site probable de l'infection : pneumonie, angiocholite, cathéters IV, cathéter vésical et endoscopie urologique ou biliaire, chirurgie récente, etc. ;
- les facteurs de comorbidité : immunodépression, neutropénie, corticothérapie, SIDA, cirrhose, diabète, éthylisme, splénectomie, etc. ;
- la sévérité de l'infection ;
- les examens directs et les cultures des exsudats, les ponctions, les liquides de drains, les frottis de dépistage... précédant l'épisode ;
- les examens directs (coloration de Gram) des prélèvements de l'épisode actuel ;
- l'écologie microbienne locale (de l'hôpital et surtout de l'USI).

En l'absence de foyer infectieux évident, le traitement empirique commence généralement par une bêta-lactame, auquel on ajoute éventuellement un aminoside (dans le but d'élargir le spectre, d'obtenir une bactéricidie plus rapide).

1. Patient extrahospitalier non immunocompromis, sans antibiothérapie préalable ni séjour hospitalier récent : on peut se contenter d'amoxicilline-clavulanate (2 g × 3 fois IV) ou de céfuroxime (1,5 g × 3 IV).
2. Patient extrahospitalier non immunocompromis, mais avec antibiothérapie préalable : on préfère la ceftriaxone (2 g × 1 IV).
3. En cas de risque de *P. aeruginosa* (bronchiectasies, colonisation connue, etc.), on préfère remplacer la ceftriaxone par la ceftazidime (2 g × 3 IV) ou le pipéracilline-tazobactam (4 g × 4 IV).
4. Patient intrahospitalier ou avec séjour hospitalier récent : on préfère la ceftazidime (2 g × 3 IV) ou le pipéracilline-tazobactam (4 g × 4 IV).

En cas de suspicion d'infection à bactéries à Gram – de type *Enterobacter*, *K. pneumoniae* ou *E. coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre élargi (ESBL) ou résistants aux céphalosporines de 3^e génération (notamment en cas de traitement récent par une antibiothérapie à large spectre (céphalosporines de 3^e et 4^e génération, pipéracilline-tazobactam, etc.), on préfère le meropenem (1 g × 3 IV).

En cas d'endémie staphylocoque doré résistant à l'oxacilline (MRSA), on envisage l'adjonction empirique de vancomycine 15 mg/kg × 2 IV chez les patients en choc septique colonisés par ce germe, porteurs de cathéters, avec plaies opératoires, etc.

L'administration d'un aminoside (pendant 24-48 h) peut être indiquée en cas de sepsis sévère ou de choc septique, surtout en cas de risque de *Pseudomonas*.

Dans ce cas, l'amikacine doit être administrée à la dose de 25 mg/kg (augmentation du volume de distribution).

En principe, un patient développant un sepsis sévère sous antibiothérapie en cours doit notamment faire suspecter :

- soit un échec du traitement de l'infection initiale (par exemple par l'apparition ou la persistance d'une collection purulente « inaccessible » à l'antibiotique), une infection de cathéter vasculaire (non retiré), etc. ;
- soit une nouvelle infection due à un germe résistant à l'antibiothérapie en cours (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, autres bacilles à Gram négatif multirésistants, mycoses, etc.).

Les germes qui sont responsables d'une infection se développant sous antibiothérapie correspondent souvent au « trou » de l'antibiothérapie en cours. Par exemple, un sepsis à staphylocoque doré se développant sous un traitement par une céphalosporine de 1^e ou 2^e génération est très probablement causé par un MRSA.

Chez le malade allergique aux pénicillines, on peut envisager

- pour une infection à Gram- : aztréonam, quinolones, tigecycline
- pour une infection à Gram+ : vancomycine, clindamycine, moxifloxacine (Avelox[®]) ou macrolide.

On peut éventuellement recourir à une désensibilisation rapide à une céphalosporine.

Réévaluation de l'antibiothérapie

Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques à large spectre, il est impératif de réduire le spectre antibiotique en fonction de la documentation bactériologique dès que ces résultats bactériologiques sont disponibles.

Par exemple, on ne poursuit l'aminoside qu'en cas d'infection extra-urinaire à *P. aeruginosa*, ou en cas d'infection sévère à entérocoque (à l'exception des souches présentant un haut niveau de résistance). Ou encore on passe à la pénicilline G en cas d'infection extraméningée à pneumocoque sensible à la pénicilline.

Durée du traitement antibiotique

Une règle générale consiste à envisager un traitement antibiotique de 1 semaine. Le traitement peut éventuellement être arrêté plus tôt en cas d'amélioration rapide : quelque 72 h après la disparition des signes de sepsis ou en cas de péritonite extrahospitalière.

Les infections à *Pseudomonas* et à staphylocoque exigent des traitements un peu plus longs (souvent 10 jours).

Des infections de certains sites (endocardites, arthrite septique, ostéomyélite) nécessitent des traitements prolongés.

Infections chez l'immunodéprimé

Questions importantes à se poser chez l'immunodéprimé

- Quel est le type de déficit immunitaire (tableau VI) ?
- S'agit-il d'un syndrome congénital ou acquis (VIH, néoplasie, malnutrition...) ?
- Y a-t-il traitement immunosuppresseur ou chimiothérapeutique ? Si oui, quel est le type, la dose, et la durée ?
- S'agit-il d'un déficit leucocytaire (risque d'infection bactérienne ou mycotique) ou cellulaire (risque de mycobactéries, de virus, de mycoses, de parasites) ?

Questions à poser :

- Y a-t-il des anomalies métaboliques associées ?
 - malnutrition ?
 - diabète ?
 - cirrhose, alcoolisme ?
- Y a-t-il des anomalies de barrière ?
 - tractus respiratoire ?
 - tractus digestif ?
 - présence de source d'infection : tissus nécrotiques, collections... ?
- Quelle est la durée de l'immunosuppression ?

Tableau VI – Type de déficit immunitaire.

Type de déficit	Conditions cliniques	Micro-organismes à envisager
Leucopénie (ou déficit de fonction)	Chimiothérapie, désordres myéloprolifératifs	<i>Pseudomonas</i> , entérobactéries, staphylocoque doré, flore orale, <i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i>
Déficiences humorales (manque d'anticorps)	SIDA, cancers hématologiques	Pneumocoque, <i>Haemophilus</i> , méningocoque, entérovirus
Altérations de l'immunité cellulaire	SIDA, transplantés, corticothérapie prolongée, lymphomes	Mycobactéries, <i>Listeria</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasme</i> , <i>Herpes</i> , <i>Nocardia</i> , CMV
Altérations de fonctions opsonisantes	Splénectomie, traitement par inhibiteur du complément (anti-C5, eculizumab)	Bactéries encapsulées (pneumocoque, <i>Haemophilus</i> , méningocoque)

Le type d'organismes dépend de la durée du traitement immunosuppresseur (ex. : transplantations) ou du déficit (ex. : durée de la leucopénie) – ou encore du degré d'avancement de la maladie (stade SIDA) (tableau VII).

Tableau VII – Type de micro-organisme en fonction du déficit immunitaire.

	Type d'infection	Anomalies leucocytaires	Immunité humorale	Immunité cellulaire
Bactérienne	Coques Gram +	+	+	
	Entérobactéries, <i>Pseudomonas</i>	+	+	
	<i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , mycobactéries, <i>Nocardia</i>			+
Fongique	<i>Candida</i>	+		+
	<i>Aspergillus</i>	+		+
	<i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>			+
Virales	Herpes (y compris CMV, EBV, varicelle)		(herpes simplex)	+
	Hépatite		+	+
Parasitaires	<i>Pneumocystis</i>		+	+
	<i>Toxoplasma</i>			+
	<i>Giardia</i>		+	+

On appelle infection opportuniste une infection causée par un non pathogène chez l'immunocompétent (comme le *Pneumocystis*) ou encore une infection sévère par un organisme qui donne d'habitude lieu à un tableau clinique peu sérieux (ex. : infection sévère à *Herpes*).

L'insuffisance respiratoire aiguë est fréquente chez l'immunodéprimé. Les causes sont infectieuses dans environ 80 % des cas (tableau VIII). On ne peut se permettre d'attendre avant de traiter, et le traitement doit être large pour couvrir toutes les éventualités. En cas d'infection respiratoire, un prélèvement protégé par lavage broncho-alvéolaire (BAL) doit être réalisé (sauf si le malade est dans un état si précaire que l'examen nécessiterait une intubation endotrachéale : il faut alors apprécier le rapport bénéfice/risque).

Tableau VIII – Insuffisances respiratoires aiguës chez l'immunodéprimé.

Infections pulmonaires (80 %)	Non infectieuses (20 %)
Bactériennes	Cedème pulmonaire hémodynamique
Mycobactériennes	Récidive ou extension de néoplasie
Virales	Toxicité médicamenteuse
Mycotiques (<i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>)	Pneumopathie postradique
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Rejet de greffe

Dans les 20 % des cas d'anomalies non infectieuses :

- récidive/extension de néoplasie ;
- rejet de greffe ;
- œdème pulmonaire hémodynamique ou ARDS (y compris TRALI) ;
- embolie ou hémorragie ;
- toxicité médicamenteuse (fibrose, rapamycine) ;
- radiothérapie.

Syndromes cliniques

Le patient leucopénique

Les infections sont dues le plus souvent à des germes ordinaires et à des champignons. Le traitement doit être précoce en cas de neutropénie fébrile, sans attendre d'avoir identifié une source d'infection ou un organisme. Dans ces conditions, on applique une antibiothérapie à large spectre, associée éventuellement à un traitement antifongique.

La fièvre chez le leucopénique a la distribution suivante :

- infections documentées cliniquement : un tiers des cas ;
- infection documentée microbiologiquement : 25 à 30 % des cas (le plus souvent avec hémocultures positives) ;
- infection d'origine non précisée : un tiers des cas ; cause non infectieuse : 5 à 10 % des cas.

Le patient transplanté

L'intervalle de temps entre la transplantation et le développement de l'infection est un élément important.

Au premier mois, on retrouve ces germes habituels (infections pulmonaires, de plaie, des urines, sur cathéter...). Le micro-organisme peut avoir été transmis par le donneur d'organes (d'où l'importance de l'information bactériologique du donneur !). De 1 à 6 mois après la transplantation. Il s'agit de virus (CMV, hépatite, EBV...), ainsi que l'*Aspergillus*, le *Pneumocystis* et la *Listeria*.

Au-delà de 6 mois après la transplantation :

- chez la plupart des malades ayant une évolution favorable, l'infection redevient à germes banals ;
- chez les malades souffrant d'infection virale chronique, on peut en voir l'évolution terminale (hépatite...) ;
- chez les malades ayant un rejet chronique, le risque d'infection à germes opportunistes (*Pneumocystis*, *Nocardia*, etc.) est élevé.

Parmi les infections virales, les infections à *Herpes* sont les plus fréquentes.

SIDA

L'infection à VIH entraîne une diminution des lymphocytes CD4 et altère l'immunité cellulaire.

Les formes cliniques sont variées. Les germes impliqués sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX – Micro-organismes principalement impliqués dans les infections chez les malades dont l'immunité cellulaire est déficiente.

Type d'infection	Pathogènes fréquents
Pneumonie	<i>Legionella</i> , CMV, mycobactéries, <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Nocardia</i>
Infection sur cathéter	Gram –, <i>Candida</i>
Œsophagite	<i>Candida</i> , <i>Herpes simplex</i>
Entérite	CMV, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Giardia</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Campylobacter</i>
Méningite	<i>Listeria</i> , <i>Cryptococcus</i>
Hépatite	CMV, <i>Herpes</i>
Rétinite	CMV, <i>Candida</i>

Infections fongiques

Le nombre d'infections fongiques est en augmentation constante, notamment en raison du progrès de la médecine. Le nombre de malades immunodéprimés est en constante augmentation (transplantation, traitement de maladies auto-immunitaires, meilleure prise en charge des BPCO traités par corticoïdes etc.), et les malades de réanimation ont plus souvent des évolutions compliquées, ayant impliqué des traitements antibiotiques parfois variés...

Candida

Les infections à *Candida* sont de loin les plus fréquentes. La source est soit endogène (translocation), soit exogène. Il s'agit généralement de *Candida albicans*, mais d'autres types ne sont pas rares : *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis*, *lusitaniae*, *neoformans*, *guilliermondii*, etc. Les implications sont importantes, car certains non-*albicans* (surtout *krusei* et certains *glabrata*) sont parfois résistants au fluconazole.

Le diagnostic d'infection à *Candida* est difficile, car la colonisation est fréquente, mais ne nécessite pas de traitement. La présence de *Candida* dans les expectorations, les urines ou des liquides de drains ne signifie pas nécessairement une infection. Il est difficile de donner des instructions précises quant à la nécessité de traiter. De manière générale, On commence à traiter :

- en présence d'hémoculture(s) positive(s) ;
- en présence d'endophtalmite ;
- en cas de documentation du *Candida* dans un milieu stérile ou un tissu (biopsie) ;
- en présence d'endocardite ou d'ostéomyélite à *Candida* ;
- lorsque la colonisation devient importante (> 2 sites, prélèvements répétés, non-réponse au traitement antibactérien) ;
- en cas de sepsis persistant sous antibiothérapie (surtout chez l'immunodéprimé ou le malade grave sous antibiothérapie préalable).

Aspergillus

L'incidence d'aspergillose augmente, notamment par le nombre croissant de patients immunodéprimés (tableau X). La mortalité dépend évidemment du contexte, mais est généralement supérieure à 50 %. *Aspergillus fumigatus* est le plus fréquent, suivi du flavus. La source est environnementale : terre et plantes, matériaux de construction, systèmes de ventilation...

Tableau X – Facteurs de risque d'aspergillose invasive.

– Neutropénie prolongée
– Traitement prolongé par corticoïdes
– Autre traitement immunosuppresseur : transplantation, malade auto-immunitaire, cancer hématologique
– SIDA
– Affection grave en général (immunosuppression relative)

Le diagnostic d'infection à *Aspergillus* n'est pas facile – il s'agit typiquement de patients immunodéprimés.

Tests microbiologiques : ils sont relativement peu sensibles, *Aspergillus* n'étant pas facilement isolé. Le BAL peut être très utile. La technique de *polymerase*

chain reaction (PCR) offre des possibilités intéressantes, mais n'est pas encore standardisée.

Tests sérologiques : le meilleur (ou le moins mauvais) est aujourd'hui le dosage de galactomannane (dans le sang, le liquide de BAL ou le LCR), un polysaccharide de la paroi d'*Aspergillus* (il existe toutefois certains faux positifs et de nombreux faux négatifs).

La radiographie de thorax n'est en fait pas très utile au diagnostic. Le CT-scan thoracique (surtout à haute résolution) est le meilleur examen, qui démontre la présence de nodule(s), entouré(s), dans les cas typiques, du signe du halo (surtout chez le leucopénique), dû à la présence de sang autour du nodule ou encore (plus tardivement) le croissant d'air, secondaire à la résorption de l'hémorragie. Rappelons la distinction entre aspergillome (boule se formant dans une ancienne cavité, souvent tuberculeuse) et aspergillose invasive, ou infection plus diffuse, le plus souvent (mais pas toujours) à point de départ pulmonaire. La mise en évidence d'*Aspergillus* dans une biopsie, par exemple une biopsie transbronchique, est une procédure relativement invasive, et donc peu utilisée.

Principaux antifongiques

Azolés

Ils agissent en inhibant une enzyme responsable de la synthèse d'ergostérol de la membrane des champignons.

Les effets secondaires sont une altération possible des tests hépatiques (en général peu sévères).

Les azoles interfèrent avec d'autres médicaments (par inhibition du cytochrome P 450).

Fluconazole

Le fluconazole (Diflucan®) est actif vis-à-vis de la grande majorité de *Candida albicans*, et d'autres espèces, il est moins efficace sur le glabrata et inefficace sur le *krusei*.

Dose : de 400 à 800 mg/j.

Un traitement préemptif (sans infection documentée) a été proposé chez les malades présentant un sepsis intra-abdominal (à une dose de 400 mg/j). Il est clair que le bénéfice doit être pesé vis-à-vis du risque de résistance secondaire à l'utilisation massive de cet antifongique.

Voriconazole

Le voriconazole (Vfend®) est efficace vis-à-vis des *Candida* et de l'*Aspergillus*, mais il est surtout l'agent de choix en cas d'aspergillose.

Effets secondaires : troubles visuels, altération des tests hépatiques, *rash* cutané (photosensibilité).

Dose : 2 fois 6 mg/kg le 1^{er} jour, puis 2 fois 3 mg/kg. Il ne faut pas adapter à la fonction rénale, mais la forme intraveineuse est évitée en cas d'insuffisance rénale terminale, à cause de la toxicité éventuelle de son solvant, la cyclodextrine, dont l'élimination est altérée en cas d'insuffisance rénale.

Une forme orale est disponible pour le malade convalescent.

Il y a de nombreuses interactions médicamenteuses.

Itraconazole

Il est moins efficace et de peu d'intérêt chez le patient aux soins intensifs vu sa réabsorption imprévisible.

Le posaconazole n'a pas (encore) de place en soins intensifs, surtout parce qu'il n'y a pas encore de forme parentérale.

Echinocandines

Le mode d'action des échinocandines est original : ces substances inhibent une enzyme responsable de la synthèse de glucan dans la paroi du champignon. Ces agents sont actifs vis-à-vis de la grande majorité d'espèces de *Candida* ; le risque d'apparition de résistances semble faible. Ils semblent plus efficaces que le fluconazole, si bien qu'on tend à les préférer en première intention en cas d'infection probable à *Candida*.

Il y a 3 échinocandines :

Caspofungine : Les doses (70 mg le 1^{er} jour, 50 mg/j les jours suivants) ne doivent pas être ajustées en cas d'insuffisance rénale (remarquable sécurité et tolérance), mais doivent être réduites en cas d'insuffisance hépatique. Elle a aussi l'indication d'infection à *Aspergillus* (même si le voriconazole reste un meilleur choix).

Anidulafungine : Elle est préférable en cas d'altération de fonction hépatique. Elle a aussi moins d'interactions avec d'autres médicaments. *Micafungine* : La plus prescrite dans certains pays, principalement pour raison de prix.

Amphotéricine B et ses dérivés

L'amphotéricine B qui agit en se combinant à l'ergostérol de la membrane un très grand spectre antimycotique, mais aussi une grande toxicité :

- fièvre et frissons lors de l'administration (ces phénomènes sont réduits en cas d'administration sur plusieurs heures, voire en perfusion continue) ;
- désordres hydroélectrolytiques ;
- néphrotoxicité importante.

Les formes lipidiques sont moins toxiques sont mieux tolérées Il s'agit soit d'un complexe lipidique : (Abelcet® : dose de 5 mg/kg/j) soit de forme liposomiale (AmBisome® 3 à 6 mg/kg/j).

On réserve ces produits essentiellement aux infections à autres champignons que *Candida* et *Aspergillus*.