

Nouvelles recommandations pour les infections associées au biofilm : implications en réanimation

Management of Biofilm-Related Infections in the Intensive Care Unit: Current Guidelines

D. Lebeaux · J.-C. Lucet · F.S. Barbier

Reçu le 14 décembre 2015 ; accepté le 5 février 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les biofilms sont des communautés de micro-organismes associées aux surfaces et enrobées par une matrice extracellulaire qui les protège des agressions extérieures. La formation des biofilms à la surface des dispositifs médicaux implantés est associée à de multiples infections humaines. De plus, de multiples infections chroniques peuvent être associées aux biofilms, même en l'absence de matériel prothétique. Les patients de réanimation, du fait du recours fréquent aux cathéters vasculaires, sondes urinaires ou sondes d'intubation, sont particulièrement exposés aux infections associées aux biofilms. Au cours de cette revue, nous détaillerons les caractéristiques microbiologiques principales des biofilms ainsi que les données épidémiologiques et physiopathologiques illustrant l'importance des infections associées aux biofilms en réanimation. Enfin, nous précisons les aspects pratiques de leur prise en charge, à la lumière des recommandations françaises et internationales publiées entre 2009 et 2015.

Mots clés Biofilm · Cathéters vasculaires · Sondes urinaires · Bactériémie · Tolérance aux antibiotiques

D. Lebeaux (✉)
Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité,
AP-HP, hôpital Necker-Enfants-Malades,
centre d'infectiologie Necker-Pasteur et institut Imagine,
149, rue de Sèvres, F-75743 Paris cedex 15, France
e-mail : david.lebeaux@yahoo.fr

J.-C. Lucet
UHLIN, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris,
F-75018 France

IAME, UMR 1137, université Paris-Diderot,
Sorbonne-Paris-Cité, F-75018 Paris, France

F.S. Barbier
Réanimation médicale polyvalente, hôpital de la Source,
centre hospitalier régional d'Orléans,
F-45067 Orléans, France

Abstract Biofilms are surface-associated microbial communities that are involved in numerous infectious diseases. Patients in the intensive care units are at high risk of biofilm-related infections due to the frequent insertion of central venous or urinary catheters and orotracheal tubes. Chronic infections can also involve biofilms, even in the absence of medical device. The aim of this review is to describe the main microbiological characteristics of biofilms and the main epidemiologic data regarding the risk of biofilm-related infections in intensive care unit. Then, based on recent French and international guidelines, we will detail the main aspects of their preventive, diagnostic, and therapeutic management.

Keywords Biofilm · Central venous line · Urinary catheters · Bloodstream infections · Tolerance toward antibiotics

Introduction

Les biofilms sont des communautés microbiennes associées aux surfaces et enrobées par une matrice extracellulaire qui les protège des agressions extérieures [1,2]. Ils sont responsables de multiples infections chez l'homme, qu'elles soient associées à des matériels implantés (cathéters vasculaires ou urinaires, valves cardiaques prothétiques) ou non (pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose par exemple) [1–3]. Les patients de réanimation sont particulièrement exposés à ces complications du fait d'un recours fréquent à des dispositifs médicaux implantés (cathéters, sonde d'intubation) et du fait d'une immunodépression faisant suite au sepsis [4,5]. De plus, un patient peut être admis en réanimation du fait d'une forme grave d'infection liée au biofilm, en particulier sur cathéter de longue durée ou dispositif intracardiaque [6].

Les recommandations françaises et internationales publiées au cours des six dernières années ont permis de standardiser la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des infections associées aux biofilms [7–13].

Cet article a pour objectif principal de résumer ces recommandations. Compte tenu de la diversité des pathologies concernées, seuls les points spécifiques aux patients de réanimation seront abordés ici.

Qu'est-ce qu'un biofilm ?

Depuis plusieurs siècles, les microbiologistes ont identifié que dans les environnements naturels, les bactéries vivent principalement sous forme de communautés accolées aux surfaces appelées « biofilm » [14]. Il faudra néanmoins attendre la fin du xx^e siècle et les travaux fondateurs de John W Costerton et Niels Hoiby pour que soient publiées les premières descriptions du lien existant entre pathologie infectieuse humaine et biofilm [15–17]. En moins de 40 ans, le spectre des infections associées aux biofilms s'est profondément diversifié en intégrant des infections liées à des dispositifs médicaux implantés (prothèses articulaires, cathéters vasculaires) mais également des infections au cours desquelles les biofilms sont présents à la surface de tissus humains, en l'absence de matériel prothétique (endocardites sur valve native, infections urinaires récidivantes, colonisation de plaies chroniques) (Fig. 1) [3]. De plus, des travaux de recherche fondamentale ont permis de

décrire de nombreuses caractéristiques spécifiques des bactéries lorsqu'elles forment un biofilm, en comparaison à leur équivalent planctonique (en culture liquide, libre).

Le passage des bactéries planctoniques au biofilm passe par plusieurs étapes (Fig. 2) mettant en jeu des phases d'adhésion réversible puis irréversible à la surface des dispositifs médicaux. Les signaux environnementaux (comme la carence nutritionnelle locale) jouent un rôle majeur dans le déclenchement des cascades cellulaires permettant le passage du mode de vie planctonique au biofilm. Les bactéries composant la microcolonie produisent ensuite la matrice extracellulaire, composée de polysaccharides, d'ADN extracellulaire, de protéines et d'eau. Cette matrice assure la cohésion architecturale et la résistance des biofilms aux stress mécaniques et à la dessiccation [18]. Au cours du processus de maturation du biofilm, les signaux de *quorum-sensing* jouent un rôle majeur, en permettant aux bactéries d'adapter leurs comportements en fonction de la densité microbienne, indirectement évaluée par la concentration extracellulaire de petites molécules diffusibles [3,19].

Dans une perspective thérapeutique, la caractéristique spécifique la plus problématique des biofilms matures est leur tolérance aux anti-infectieux, définie par une capacité accrue à survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques

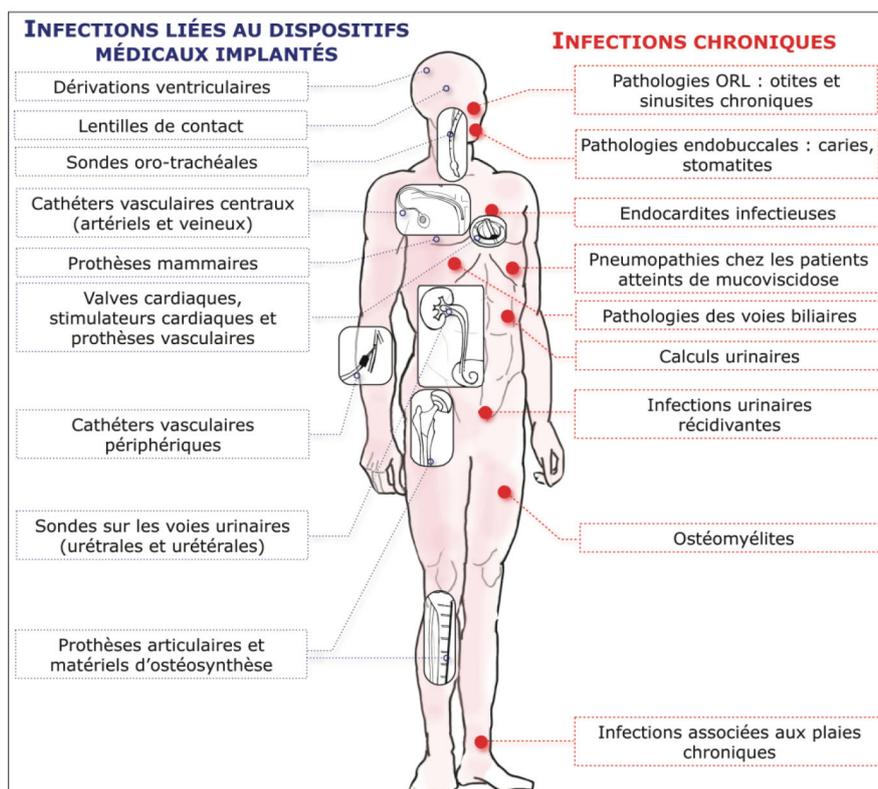


Fig. 1 Principales infections associées aux biofilms. D'après Lebeau et Ghigo [3]

bactéricides [2,20]. Il est désormais bien documenté que ce phénotype est multifactoriel (Fig. 3) et implique :

- un ralentissement de la diffusion des antibiotiques au travers de la matrice extracellulaire ;
- l'existence de microenvironnements dans les couches profondes du biofilm, peu propices à l'action de certains antibiotiques, du fait des conditions physicochimiques qui y règnent (anoxie, pH acide, carence nutritionnelle) ;

- de manière plus anecdotique, il a été décrit l'existence de mécanismes génétiques spécifiques induits uniquement en biofilm, comme l'expression de pompes d'efflux ou la production de glucanes périplasmiques chez *P. aeruginosa*, lesquels réduisent la pénétration intracytoplasmique de certains antibiotiques.

Néanmoins, le mécanisme le plus important est lié à la présence d'une sous-population bactérienne minoritaire

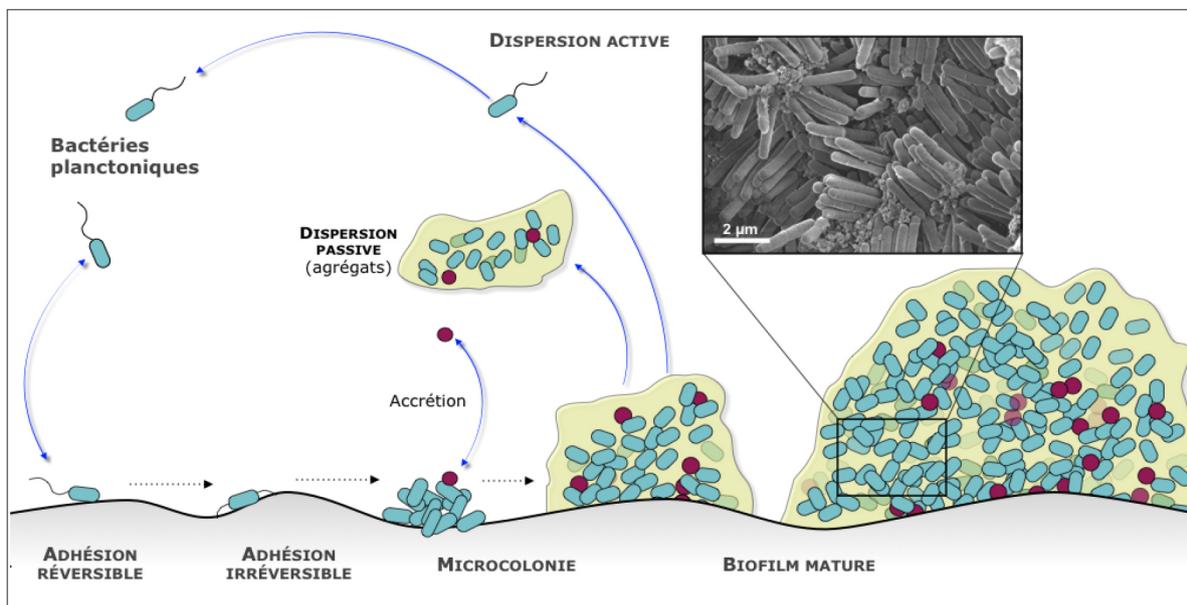


Fig. 2 Principales étapes de la formation des biofilms. Après les phases d'adhésion réversible puis irréversible, la bactérie fonde une microcolonie qui produit une matrice extracellulaire (en jaune) et qui peut accueillir d'autres espèces microbiennes par accréation. Le biofilm peut se disperser et libérer des bactéries mobiles (dispersion active) ou des agrégats bactériens entourés de matrice (dispersion passive). D'après Lebeaux et Ghigo [3]

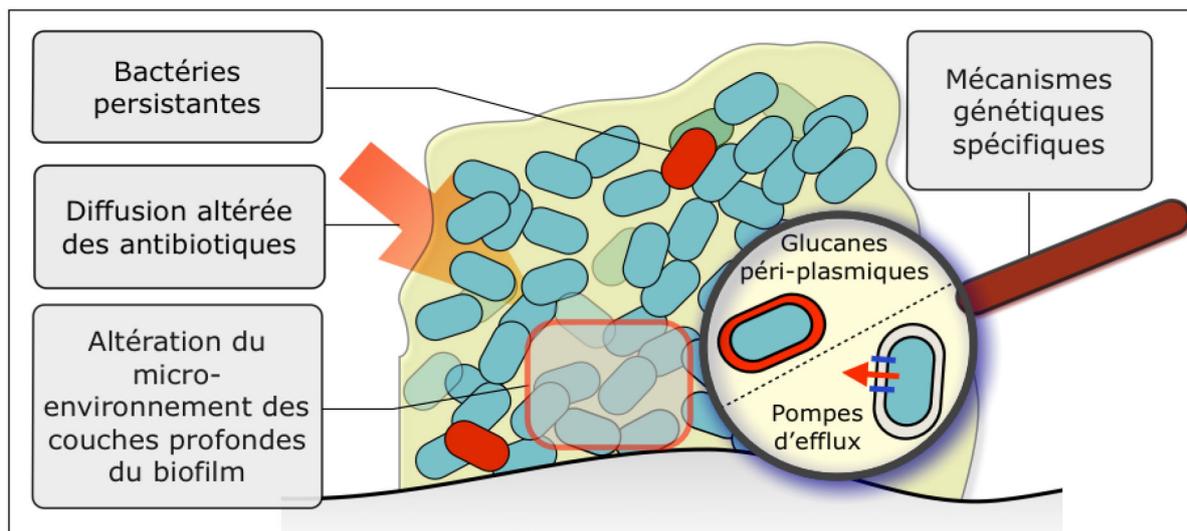


Fig. 3 Principaux mécanismes impliqués dans la tolérance des biofilms aux antibiotiques. D'après Lebeaux et al. [2,3,21]

appelée bactéries persistantes (*persisters*). Ces bactéries ne sont pas des mutants mais présentent une modification phénotypique qui leur permet de survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques (pour une revue exhaustive des mécanismes impliqués dans leur apparition et leur régulation, voir les références [2,21]). Ainsi, en cas d'infection associée au biofilm, l'antibiothérapie et le système immunitaire du patient permettront de contrôler le sepsis en éradiquant les bactéries planctoniques mais le risque de récurrence provient principalement des bactéries persistantes qui survivent au sein du biofilm.

De nombreuses équipes ont tenté de définir quels étaient les antibiotiques les plus actifs contre les bactéries au sein du biofilm. Les données *in vitro* et *in vivo* sont souvent discordantes, en fonction des modèles et des conditions expérimentales utilisés. Néanmoins, certaines molécules méritent d'être discutées, du fait de résultats expérimentaux concordants :

- la rifampicine. De multiples données *in vitro* et *in vivo* chez l'animal démontrent que les schémas thérapeutiques intégrant la rifampicine sont les plus actifs contre les bactéries au sein du biofilm, a fortiori en association avec les fluoroquinolones [22–24]. Ces résultats ont été confirmés dans un essai clinique randomisé démontrant que le taux de succès du traitement d'une infection associée à une prothèse articulaire à *Staphylococcus aureus* était significativement supérieur en cas d'adjonction de rifampicine [25]. Par extension, l'adjonction de rifampicine est recommandée pour le traitement des endocardites sur valve prothétique à staphylocoque, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée [26] ;
- les fluoroquinolones. Plusieurs études *in vivo* ont démontré leur bonne diffusion au niveau ostéoarticulaire [27] ainsi que leur action antibiofilm marquée lorsqu'elles sont associées à la rifampicine [24,25]. Pour ces raisons, elles constituent l'un des piliers du traitement des infections ostéoarticulaires sur matériel ;
- la daptomycine. *In vitro*, la bonne diffusion de cet antibiotique au sein de la matrice extracellulaire ainsi que son action contre des bactéries en phase stationnaire suggèrent qu'il représente une option intéressante dans le contexte des infections associées aux biofilms [28–30]. *In vivo*, l'action antibiofilm de l'association daptomycine–rifampicine est comparable à celle de l'association lévofloxacine–rifampicine mais supérieure à celle combinant vancomycine et rifampicine contre *S. aureus* [22]. Les données préliminaires pour le traitement conservateur des infections liées aux cathéters (ILC) sont encourageantes mais une étude comparative est nécessaire avant d'affirmer la supériorité de la daptomycine dans cette indication [31]. À noter cependant que l'inefficacité de la daptomycine dans les pneumonies, du fait de son inactivation par le surfactant, peut limiter son usage en réanimation ;
- la fosfomycine. Dans le contexte épidémiologique actuel de la résistance aux antibiotiques, un nouvel intérêt est porté à cette molécule. *In vivo*, les associations fosfomycine–daptomycine ou fosfomycine–rifampicine ont une action importante contre les biofilms formés par une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline [32]. Dans le même modèle utilisant une souche d'*Escherichia coli* productrice de bêta-lactamase à spectre élargi, le taux de succès le plus élevé était obtenu avec l'association fosfomycine–colistine [33]. Ces données préliminaires suggèrent que la fosfomycine pourrait être intégrée à l'arsenal thérapeutique des infections associées aux biofilms causées par des bactéries multirésistantes.

Ces antibiotiques ne peuvent être utilisés qu'après documentation microbiologique et, idéalement, après réception de l'antibiogramme. La rifampicine et la fosfomycine ne doivent jamais être utilisées en monothérapie, du fait du risque d'émergence rapide de mutants résistants. Pour ce même motif, l'introduction de la rifampicine doit toujours être retardée, après réduction de l'inoculum bactérien, comme proposé dans le cadre des endocardites sur valve prothétique [26].

Les phénomènes de formation de biofilm ainsi que les données concernant leur tolérance aux anti-infectieux sont décrits chez l'ensemble des bactéries pathogènes mais également chez de nombreux champignons. L'exemple le plus caricatural est celui des levures du genre *Candida spp.* pour lesquelles de nombreux modèles *in vitro*, *in vivo* mais également des travaux chez l'homme confirment leur capacité à former des biofilms à la surface des dispositifs médicaux, comme les cathéters vasculaires [34].

Pourquoi les patients de réanimation sont-ils particulièrement concernés ?

Les infections associées aux biofilms chez les patients de réanimation peuvent schématiquement correspondre à deux situations cliniques : infection nosocomiale acquise en réanimation [4], ou admission en réanimation pour une forme grave d'infection associée aux biofilms [6].

L'exposition très fréquente des patients de réanimation aux dispositifs invasifs implique un risque élevé d'infection associée au biofilm dans cette population. Dans les services de réanimation participant au réseau de surveillance REA-Raisin, en 2013, une sonde urinaire à demeure a été utilisée au cours du séjour chez 88 % des patients, un cathéter veineux central chez 61 % d'entre eux, et 66 % des malades ont été intubés et traités par ventilation mécanique (VM) invasive pendant plus de 48 heures [35]. La proportion de patients exposés est donc importante, et les densités d'incidence des principales infections associées aux biofilms sont élevées : 3,85 infections urinaires pour 1 000 jours de sondage et

0,68 bactériémie liée aux cathéters pour 1 000 jours de cathétérisme [4]. D'autres procédures invasives exposent au risque d'infection associée au biofilm, en particulier le recours à l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veinoartérielle ou veineuse (voir plus bas).

En plus du risque lié à la présence d'un dispositif médical implanté, les patients de réanimation survivant à un épisode de sepsis sévère ou de choc septique présentent des modifications profondes de l'immunité [5]. Il est possible que ces anomalies concourent à une augmentation du risque de survenue d'infections associées au biofilm.

Infections liées aux biofilms chez les patients de réanimation : en pratique

La fréquence et la sévérité des infections liées à la formation d'un biofilm bactérien et/ou fongique ont conduit plusieurs sociétés savantes à proposer, au cours des dernières années, des recommandations visant à standardiser leur prise en charge. Les pivots de la prévention sont d'éviter au maximum le recours aux dispositifs médicaux implantés ainsi que de renforcer les mesures d'asepsie lors de la pose ou lors de leurs manipulations. Nous ne détaillerons ici que les aspects essentiels de la prévention, du diagnostic et du traitement de ces infections.

Infections liées aux cathéters artériels et aux cathéters veineux centraux de courte durée

La formation d'un biofilm endo- et/ou extraluminal constitue le prérequis physiopathologique des bactériémies et autres ILC [10]. Le respect des règles d'asepsie lors de la pose et des manipulations ultérieures est essentiel pour prévenir la contamination microbienne et la formation de ce biofilm. La chlorhexidine alcoolique et la polyvidone iodée alcoolique sont les deux antiseptiques actuellement recommandés pour la désinfection cutanée [36]. Dans une récente étude randomisée conduite dans 11 réanimations françaises, l'utilisation de chlorhexidine (2 %) alcoolique était associée à une réduction significative de la densité d'incidence des ILC par comparaison avec la polyvidone iodée alcoolique (0,28 épisode versus 1,77 épisode pour 1 000 jours-cathéter, $p = 0,0002$) [37]. La couverture du point de ponction par des éponges imprégnées de chlorhexidine (ou des pansements imprégnés de cet antiseptique) réduit l'incidence des bactériémies sur cathéter et est effective sur le plan médicoéconomique [38]. L'utilisation de cathéters imprégnés d'antiseptiques et/ou d'antibiotiques ne doit pas être systématique compte tenu d'un coût élevé et du risque de sélection de résistances à long terme, et n'est recommandée par l'ESCMID et l'IDSA que si la densité d'incidence des ILC reste élevée (seuil non défini) dans un service donné malgré

l'optimisation des autres mesures de prévention [10,12]. Les cathéters imprégnés de minocycline/rifampicine semblent plus efficaces que ceux imprégnés de chlorhexidine/sulfadiazine argentique : l'efficacité des différents types d'imprégnation est cependant variable en fonction des pathogènes impliqués [39].

L'utilisation de verrous d'antibiotiques et/ou d'antiseptiques comme moyen de prévention des infections a été essentiellement évaluée chez les patients porteurs de cathéters de longue durée. Chez les patients avec insuffisance rénale chronique, l'utilisation de verrous interdialytiques d'éthanol ou de certaines associations citrate-antibiotique permet de réduire l'incidence des infections sur cathéter de dialyse de longue durée : seuls les verrous préventifs d'éthanol sont actuellement recommandés par ESCMID [10]. En réanimation, dans un récent essai randomisé versus placebo incluant 1 460 patients avec cathéter de dialyse de courte durée (médiane, quatre jours), l'application brève de verrous d'éthanol après la pose et après chaque utilisation n'a pas permis de réduire l'incidence des infections graves liées à ces cathéters, ni celle des colonisations de cathéter [40].

Le diagnostic positif d'une ILC repose sur la positivité de la culture semi-quantitative (technique de Maki : ensemencement direct sur gélose, seuil de significativité ≥ 15 UFC) ou quantitative (technique de Brun-Buisson : vortexage et/ou sonication dans 1 ml de NaCl 0,9 %, seuil de significativité $\geq 10^3$ UFC/ml) de l'extrémité distale du cathéter : ces deux méthodes permettent de cultiver les bactéries présentes dans le biofilm et libérées sous forme planctonique [10]. Le diagnostic d'une bactériémie liée au cathéter repose sur la positivité de la culture du cathéter et d'au moins une hémoculture périphérique au même germe. La démarche diagnostique peut se faire « cathéter en place » en l'absence d'ILC cliniquement évidente (aspect de cellulite et/ou écoulement purulent au point de ponction) et en l'absence de sepsis sévère, en prélevant simultanément une paire d'hémocultures sur le cathéter et une autre en périphérie. Les cas de figure suivants sont évocateurs de bactériémie sur cathéter [10] :

- hémocultures qualitatives différentielles : l'hémoculture prélevée sur le cathéter central est positive deux heures avant l'hémoculture prélevée en périphérique ;
- hémocultures quantitatives : nombre de colonies sur l'hémoculture sur cathéter au moins trois fois supérieur au nombre de colonies isolées sur l'hémoculture périphérique.

Le traitement des infections sur cathéter de courte durée est bien codifié et ne sera pas détaillé ici. La place des verrous d'antibiotiques à visée curative (traitement « cathéter en place ») doit cependant être développée à la lumière des recommandations récentes de l'ESCMID et de l'IDSA [10,11] :

- pour l'ESCMID, une bactériémie liée à un cathéter veineux central à staphylocoques à coagulase négative,

entérobactéries, et possiblement *P. aeruginosa* peut, en l'absence de complication (sepsis sévère ou choc septique, thrombophlébite septique, dissémination hémotogène avec métastases septiques), être traitée par verrou d'antibiotique(s) (recommandation de grade A-II). La durée de traitement doit être comprise entre 7 et 14 jours. La solution d'antibiotique utilisée pour le verrou doit avoir une concentration de 100 à 1 000 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice pour la souche bactérienne en cause [41]. Le temps de contact entre le verrou et le cathéter doit être compris entre 12 et 24 heures. L'adjonction d'héparine n'est pas recommandée. Ce traitement local devra toujours être associé à une antibiothérapie systémique. La persistance du sepsis et/ou de la bactériémie (hémocultures de contrôle sous traitement) imposera l'ablation secondaire du cathéter. Les verrous d'antibiotiques ne sont pas recommandés au cours des ILC à *S. aureus* et *Candida spp.* compte tenu d'un risque élevé d'échec et de complications secondaires : l'ablation du cathéter doit donc être effectuée d'emblée ;

- pour l'IDSA, toute bactériémie sur cathéter de courte durée à bacilles à Gram négatif, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* ou mycobactéries impose l'ablation d'emblée du cathéter (A-II). Les bactériémies à staphylocoques à coagulase négative peuvent, en l'absence de complication et sous réserve d'une négativation des hémocultures dans les 72 heures suivant l'introduction du traitement, être traitées sans ablation du cathéter (B-II): le traitement associant verrou d'antibiotique et antibiothérapie systémique devra être poursuivi pendant 10 à 14 jours.

Il est essentiel de préciser que ces recommandations européennes et nord-américaines ne sont pas spécifiquement destinées aux patients de réanimation. De plus, les cathéters de courte durée étant classiquement colonisés par voie extraluminaire, le recours aux verrous d'antibiotique (actif uniquement en endoluminaire) a peu de chance d'éradiquer l'ensemble du biofilm.

Infections liées aux cathéters à chambre implantable et autres cathéters de longue durée

Il n'existe pas de spécificité diagnostique ou thérapeutique pour ces cathéters en réanimation. Néanmoins, le scénario le plus classique est celui d'un patient porteur de l'un de ces dispositifs médicaux et hospitalisé en réanimation du fait d'un sepsis sévère ou d'un choc septique causé par une infection liée à ce cathéter. Dans ces conditions, et comme décrit plus haut, il n'y a pas de place pour le traitement conservateur : le cathéter doit être retiré en urgence [41].

Infections urinaires sur sonde vésicale

La formation d'un biofilm bactérien est, comme dans les ILC, une étape essentielle dans la physiopathologie des infections urinaires sur sonde vésicale (IUS). Chez les patients de réanimation, la grande fréquence des bactériuries (et candiduries) asymptomatiques, présentes chez 6 à 30 % des malades sondés [42–45], et l'absence quasi constante de signe d'IU rendent le diagnostic d'IUS particulièrement difficile. Le sexe féminin, la durée de cathétérisation, un score de gravité élevé à l'admission sont les principaux facteurs de risque de colonisation/infection urinaire dans ce contexte. La fréquence cumulée des IUS dans les réanimations participant au réseau de surveillance REA-Raisin était, en 2013, de l'ordre de 4,1 % [35]. La prise en charge de ces IUS a été récemment actualisée par la SPILF et l'ESCMID [10,46].

Le diagnostic d'IUS ne doit être évoqué qu'en cas de fièvre (ou hypothermie < 36 °C), instabilité hémodynamique, ou défaillance neurologique. L'usage de la bandelette urinaire n'est pas recommandé. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) est considéré comme contributif en cas de bactériurie (une à deux espèces bactériennes) supérieure ou égale au seuil de 10^5 UFC/ml. Il est fortement recommandé de ne pas tenir compte de la leucocyturie pour le diagnostic d'IUS. Une bactériurie comprise entre 10^3 et 10^4 UFC/ml pourra être contrôlée sur un nouveau prélèvement. Pour l'IDSA, le seuil significatif de bactériurie est de 10^3 UFC/ml [47]. Une autre différence majeure entre recommandations américaines et françaises est la proposition de l'IDSA (non retenue par la SPILF) de changer de sonde urinaire afin de réaliser l'ECBU [9,47].

Dans tous les cas, le contexte clinique prime sur les résultats de l'ECBU pour le diagnostic d'IUS et la décision de débiter ou non une antibiothérapie. Une colonisation urinaire sans signe d'infection ne doit pas faire l'objet d'une antibiothérapie ni d'un changement systématique de la sonde chez le patient de réanimation, cette stratégie n'ayant pas démontré de bénéfice en termes de prévention d'une IUS ultérieure [42]. Deux situations imposent néanmoins de traiter les bactériuries asymptomatiques : la grossesse et un geste chirurgical prévu sur les voies urinaires [9,47].

Les principes de l'antibiothérapie d'une IUS chez un patient de réanimation ne seront pas détaillés ici [46]. Le traitement antibiotique n'étant actif que sur les bactéries planctoniques, et non sur les bactéries incluses dans le biofilm adhérent à la sonde vésicale, il existe un risque de rechute à l'arrêt de l'antibiothérapie. Par conséquent, il est fortement recommandé de retirer la sonde, ou de la changer lorsque le drainage est indispensable : ce changement doit avoir lieu dans les 24 heures suivant le début de l'antibiothérapie [46].

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique

La formation d'un biofilm bactérien et/ou fongique (*Candida spp.*) sur la surface de la sonde d'intubation est quasi constante dès les premiers jours de VM [48,49]. Chez plus de la moitié des patients développant une PAVM, la ou les bactéries responsables peuvent être isolées dans ce biofilm. Le rôle du biofilm — source de l'infection ou site de colonisation associé — reste cependant peu clair [10]. La persistance fréquente des germes dans le biofilm de la sonde après la résolution de la PAVM sous antibiothérapie adaptée pourrait favoriser les rechutes.

La décolonisation oropharyngée sélective ne semble pas prévenir la formation d'un biofilm à la surface de la sonde [50], et l'effet protecteur de l'antibioprophylaxie inhalée reste à confirmer [51]. Les sondes d'intubations imprégnées de sulfadiazine-argent ou contenant des ions argent inhibent la formation du biofilm et préviennent ou retardent la colonisation bactérienne [10,52]. Dans un essai randomisé, leur utilisation était associée à une diminution de l'incidence et une survenue plus tardive des PAVM, sans réduction de la durée de VM ni de la mortalité [53]. En dépit de l'absence d'étude de confirmation, l'ESCMID recommande l'usage de sondes d'intubation imprégnées d'argent chez les patients avec durée prévisible de VM supérieure ou égale à sept jours et « à risque de PAVM » (B-I), sans que les facteurs de risque ne soient détaillés [10]. D'autres techniques en cours d'évaluation, en particulier le Mucus Shaver[®] [54], ont pour objectif d'éliminer le biofilm formé à la surface de la sonde [55,56]. Le niveau de preuve en termes de réduction du risque de PAVM est extrêmement faible [56] ; cependant, l'utilisation en routine de ces dispositifs est désormais recommandée par l'ESCMID [10].

Endocardites sur valves prothétiques et infections de dispositifs électroniques implantables

Ces pathologies intimement liées à la formation d'un biofilm bactérien à la surface du matériel prothétique représentent plus un motif d'admission en réanimation (sepsis, complications mécaniques, complications emboliques) qu'une complication nosocomiale survenant au cours du séjour en réanimation.

La prise en charge des endocardites sur valves prothétiques ne pourra pas être développée ici : elle est détaillée dans les recommandations actualisées en 2015 de l'American Heart Association (AHA) et de l'European Society of Cardiology (ESC) [26,57]. La présence du biofilm représente cependant un facteur de risque d'échec de l'antibiothérapie, ou de rechute à l'arrêt de celle-ci, et conditionne donc certaines des indications potentielles de la chirurgie pour remplacement valvulaire. Indépendamment des indications hémodynamiques et mécaniques habituellement discutées

(insuffisance cardiaque résultant du délabrement valvulaire ou de fistule intracardiaque, bloc de conduction, abcès périvalvulaire, embolies récidivantes, végétations > 10 mm), une intervention chirurgicale précoce doit être considérée en cas de :

- bactériémie persistante après cinq à sept jours d'antibiothérapie bien conduite et en l'absence d'autres foyers endovasculaires ;
- rechute à l'arrêt de l'antibiothérapie ;
- infection fongique ou causée par des micro-organismes multirésistants ;
- endocardite sur valve prothétique à staphylocoque ou bacilles à Gram négatif non-HACEK.

Le biofilm bactérien joue également un rôle central au cours des infections sur dispositifs électroniques intracardiaques (stimulateurs cardiaques et défibrillateurs implantables) [58]. Ces infections, dont l'incidence est en hausse compte tenu d'un élargissement des indications chez des patients à risque (âge, immunodépression, autres comorbidités), impliquent *S. aureus* ou un staphylocoque à coagulase négative dans environ deux tiers des cas [59,60], et se compliquent d'endocardites valvulaires (principalement tricuspides) dans environ un tiers des cas. Les indications de l'ablation du dispositif complet — boîtier et sondes — ont été bien codifiées dans les recommandations émises en 2010 par l'AHA et en 2015 par la BSAC [58,61] : infection sur sonde(s), endocardite valvulaire en l'absence de végétation visible sur les sondes, infection de la loge du boîtier, bactériémie à staphylocoques sans autre origine retrouvée. L'ablation complète doit également être discutée en cas de bactériémie occulte à bacilles à Gram négatif persistante sous antibiothérapie adaptée. Seule une inflammation superficielle de la cicatrice de la loge du boîtier peut être traitée sans ablation d'emblée du matériel, avec surveillance étroite de l'évolution sous antibiothérapie [58,62].

Une négativation des hémocultures pendant au moins 72 heures après l'ablation du dispositif infecté permettra d'envisager l'implantation d'un nouveau dispositif, si elle est indiquée. En cas d'endocardite valvulaire, un délai de 14 jours au minimum après l'ablation du dispositif infecté devra être respecté. Pour les patients chez lesquels une ablation ne peut être effectuée (comorbidités sévères, espérance de vie limitée, refus du patient), une antibiothérapie au long cours sera envisagée [58,61], les données actuellement disponibles ne permettant pas de recommander une molécule ou un schéma posologique en particulier.

Infections chez les patients traités par *extracorporeal membrane oxygenation*

Les infections du circuit extracorporel représentent une complication fréquente chez les patients sous ECMO [63].

Dans une cohorte de 220 patients assistés par ECMO veinoartérielle (implantation fémorale dans 71 % des cas), 10 % des malades ont développé une infection associée aux canules après une durée moyenne de canulation de 12 ± 6 jours [64]. La majorité des cas était causée par des germes de la flore digestive. Le rôle des biofilms bactériens, bien que peu étudié, est probablement majeur dans ce contexte. Le bénéfice d'une antibiothérapie prophylactique n'est pas démontré [65]. En cas d'infection avérée et en l'absence d'autre option, un changement de circuit (canules en place) peut être envisagé [66].

Conclusion

Les infections associées aux biofilms concernent de nombreux patients en réanimation, du fait du recours fréquent aux dispositifs médicaux implantés. Ces infections constituent un enjeu médicoéconomique majeur du fait de leur morbidité, des coûts engendrés et de l'augmentation des durées de séjour qu'elles occasionnent. Des mesures simples et effectives constituent les piliers de leur prévention : rationalisation des implantations de matériels invasifs, respect des mesures d'hygiène et/ou d'asepsie lors de la pose et la manipulation de ces dispositifs invasifs, ablation précoce des cathéters et sondes urinaires. Les procédures préventives et les algorithmes diagnostiques sont bien codifiés et doivent faire l'objet de protocoles de service accessibles à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales. Les choix thérapeutiques peuvent être orientés vers des antibiotiques réputés avoir une action sur le biofilm, en particulier pour les infections sur matériel. Enfin, des approches issues de la recherche fondamentale visent à prolonger ces améliorations, afin de réduire encore le risque infectieux auquel est exposé le patient de réanimation.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318–22
- Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C (2014) Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev* 78:510–43
- Lebeaux D, Ghigo JM (2012) Management of biofilm-associated infections: what can we expect from recent research on biofilm lifestyles? *Med Sci (Paris)* 28:727–39
- Raisin (2013) Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2012. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 38 p
- Grimaldi D, Llitjos JF, Pene F (2014) Post-infectious immune suppression: a new paradigm of severe infections. *Med Mal Infect* 44:455–63
- Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, et al (2004) Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 30:2046–52
- (2012) Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. Société française d'hygiène hospitalière (SF2H)
- (2013) Bonnes pratiques et gestion des risques associés au PICC (cathéter central à insertion périphérique). Société française d'hygiène hospitalière (SF2H)
- (2015) Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l'adulte. SPILF, AFU, SF2H
- Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 21:S1–S25
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:1–45
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 52:e162–e93
- (2015) Recommandations de pratique clinique — Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). SPILF, CMIT, GPIP, SFAR, SOFCOT, SF2H, SFMN, SOFMER, SFM, SFR-Rad, SFR-Rhu
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P (2004) Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2:95–108
- Hoiby N (1977) *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of *Pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 262:1–96
- Lam J, Chan R, Lam K, Costerton JW (1980) Production of mucoid microcolonies by *Pseudomonas aeruginosa* within infected lungs in cystic fibrosis. *Infect Immun* 28:546–56
- Marrie TJ, Nelligan J, Costerton JW (1982) A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead. *Circulation* 66:1339–41
- McDougald D, Rice SA, Barraud N, Steinberg PD, Kjelleberg S (2011) Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. *Nat Rev Microbiol* 10:39–50
- Landini P, Antoniani D, Burgess JG, Nijland R (2010) Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Appl Microbiol Biotechnol* 86:813–23
- Lewis K (2007) Persisters cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol* 5:48–56
- Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C (2014) Tolérance des biofilms aux antibiotiques : comprendre pour mieux traiter. *J Anti-Infect* 16:112–21
- John AK, Baldoni D, Haschke M, et al (2009) Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2719–24
- Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z (1994) Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 33:959–67
- Zimmerli W, Moser C (2012) Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 65:158–68

25. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE (1998) Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 279:1537–41
26. Authors/Task Force M, Habib G, Lancellotti P, et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075–128
27. Cremieux AC, Mghir AS, Bleton R, et al (1996) Efficacy of sparfloxacin and autoradiographic diffusion pattern of [¹⁴C] Sparfloxacin in experimental *Staphylococcus aureus* joint prosthesis infection. *Antimicrob Agents Chemother* 40:2111–6
28. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA (2007) Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 51:4255–60
29. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S (2009) Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 33:374–8
30. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN (2009) Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 53:3505–7
31. Del Pozo JL, Rodil R, Aguinaga A, et al (2012) Daptomycin lock therapy for gram-positive long-term catheter-related bloodstream infections. *Int J Clin Pract* 66:305–8
32. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, et al (2013) Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 57:606–10
33. Corvec S, Furustrand T, U, Betrisey B, et al (2013) Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1421–7
34. Ramage G, Mowat E, Jones B, et al (2009) Our current understanding of fungal biofilms. *Crit Rev Microbiol* 35:340–55
35. REA-Raisin Network (2013) Surveillance of nosocomial infections in critically ill adult patients, France, available at <http://www.cclinparisnord.org>
36. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 39:S1–S34
37. Mimoz O, Lucet JC, Kerfome T, et al (2015) Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 386:2069–77
38. Schwebel C, Lucet JC, Vesin A, et al (2012) Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study. *Critical Care Med* 40:11–7
39. Novikov A, Lam MY, Mermel LA, et al (2012) Impact of catheter antimicrobial coating on species-specific risk of catheter colonization: a meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 1:40
40. Souweine B, Lautrette A, Gruson D, et al (2015) Ethanol lock and risk of hemodialysis catheter infection in critically ill patients. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1024–32
41. Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Chauhan A, et al (2014) Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* 14:146–59
42. Leone M, Perrin AS, Granier I, et al (2007) A randomized trial of catheter change and short course of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in catheterized ICU patients. *Intensive Care Med* 33:726–9
43. Tissot E, Limat S, Cornette C, Capellier G (2001) Risk factors for catheter-associated bacteriuria in a medical intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:260–2
44. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, et al (2005) Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 9:R60–R5
45. van der Kooij TI, de Boer AS, Mannien J, et al (2007) Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 33:271–8
46. Société de pathologie infectieuse de langue française (2015) Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l'adulte, 2015 (available at <http://www.infectiologie.com/recommandaions>)
47. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al (2010) Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:625–63
48. Danin PE, Girou E, Legrand P, et al (2015) Description and microbiology of endotracheal tube biofilm in mechanically ventilated subjects. *Respir Care* 60:21–9
49. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, et al (2012) Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care* 16:R93
50. Gorman S, Adair C, O'Neill F, et al (1993) Influence of selective decontamination of the digestive tract on microbial biofilm formation on endotracheal tubes from artificially ventilated patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:9–17
51. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al (2002) Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med* 28:426–31
52. Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, et al (2008) Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial. *Intensive Care Med* 34:1030–7
53. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al (2008) Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 300:805–13
54. Kolobow T, Berra L, Li Bassi G, Curto F (2005) Novel system for complete removal of secretions within the endotracheal tube: the Mucus Shaver. *Anesthesiology* 102:1063–5
55. Berra L, Coppadoro A, Bittner EA, et al (2012) A clinical assessment of the Mucus Shaver: a device to keep the endotracheal tube free from secretions. *Crit Care Med* 40:119–24
56. Liu W, Zuo Z, Ma R, Zhang X (2013) Effect of mechanical cleaning of endotracheal tubes with sterile urethral catheters to reduce biofilm formation in ventilator patients. *Pediatr Crit Care Med* 14:e338–e43
57. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al (2015) Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 132:1435–86
58. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al (2010) Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:458–77
59. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al (2007) Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 49:1851–9
60. Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al (2012) Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA* 307:1727–35

61. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al (2015) Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother* 70:325–59
62. Nielsen JC, Gerdes JC, Varma N (2015) Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 36:2484–90
63. 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
64. 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
65. O'Horo JC, Cawcutt KA, Gallo De Moraes A, et al (2016) The evidence base for prophylactic antibiotics in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 62:6-10
66. ELSO general guidelines v1.3 (available at <http://www.else.org/resources/guidelines>)