

## Item n°154 : Septicémie, bactériémie, fongémie de l'adulte et de l'enfant

### Objectifs pédagogiques

- Connaître la définition des termes suivants : bactériémie, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), sepsis et choc septique
- Connaître les portes d'entrée et les localisations secondaires les plus fréquentes des septicémies / bactériémies / fongémies
- Connaître l'indication des hémocultures et l'interprétation des résultats
- Reconnaître un choc septique et initier sa prise en charge thérapeutique (voir [item 328](#))
- Connaître les principes de l'antibiothérapie au cours d'une bactériémie

### 0. Points clefs

#### Les points clefs à retenir

17. Le terme septicémie est trop générique et doit être remplacé par bactériémie, fongémie, virémie ou parasitémie.
18. La bactériémie est fréquente, de plus en plus associée aux soins.
19. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont l'association fièvre, frissons, hyper- puis hypotension artérielle, plus ou moins avec présence de marbrures.
20. Une bactériémie à staphylocoque coagulase négative oriente souvent vers une contamination alors que les autres bactériémies sont toujours pathogènes.
21. Deux risques majeurs d'une bactériémie : choc septique et endocardite (*Staphylococcus aureus*).
22. La fongémie est toujours une urgence diagnostique et thérapeutique : une seule hémoculture suffit.
23. Débuter l'antibiothérapie dans l'heure pour un choc septique et un purpura fulminans.
24. Le contrôle du foyer infectieux source est indispensable.
25. La durée du traitement antibiotique pour une bactériémie primaire est 15 jours.
26. La durée du traitement antibiotique pour une bactériémie secondaire est celle du foyer infectieux en cause.

### 1. Définition

#### Septicémie / Bactériémie / Fongémie / Virémie

Le terme septicémie est trop générique et désuet et ne devrait plus être utilisé. Il doit être remplacé par le terme:

- **bactériémie** lorsqu'il s'agit d'un passage de bactéries dans le sang,
- **fongémie** lorsqu'il s'agit de champignons,
- **virémie** lorsqu'il existe un virus en quantité détectable dans le sang (souvent par quantification *Polymerase Chain Reaction (PCR)*),
- **parasitémie** lorsque l'on parle de parasite (ex : *Plasmodium sp.*).

Ces éléments peuvent être associés ou non à un sepsis. Il existe 2 types de bactériémies :

- bactériémie isolée (ou primaire) : sans foyer identifié
- bactériémie associée à un foyer infectieux (ou secondaire): le mode de révélation peut être un tableau clinique bruyant de « décharge septique » associant frissons, hyperthermie ou hypothermie, hypertension artérielle, tachycardie, polypnée et marbrures, pouvant évoluer vers un état septique grave, ou au contraire, être complètement asymptomatique.

## SRIS / sepsis / choc septique

### SRIS = syndrome de réponse inflammatoire systémique

Le SRIS est présent lorsqu'il existe au moins 2 des signes suivants:

- Température centrale > 38°C ou < 36°C
- Fréquence cardiaque > 90 BPM
- Fréquence respiratoire > 20 cycles/min chez l'adulte (ou PaCO<sub>2</sub> <35 mmHg)
- Leucocytes > 12 G/L, ou < 4G/L (ou >10% de cellules immatures en l'absence d'autres cause connues)

### Sepsis = SRIS + infection

Dans le sepsis, l'infection peut être prouvée microbiologiquement ou suspectée cliniquement. Dans un certain nombre de circonstances, le foyer infectieux primitif peut être masqué du fait du terrain du patient ou de traitements chroniques, par exemple immunosuppresseurs.

### Sepsis sévère = sepsis + dysfonction d'organe ou hypotension ou hypoperfusion

Au cours du sepsis sévère, l'hypotension initiale est corrigable par administration d'un remplissage vasculaire par cristalloïde (sérum salé isotonique 9‰, ringer lactate, solutés cristalloïdes balancés) d'au maximum 35 ml.kg<sup>-1</sup>. Les colloïdes de synthèse (HEA et gelatine) doivent être abandonnés dans le remplissage vasculaire d'un état septique.

### Choc septique = sepsis sévère + hypotension persistante

Dans le choc septique, l'hypotension persiste malgré un remplissage vasculaire adéquat, et nécessite l'introduction d'un traitement vasopresseur (Noradrénaline en première intention).

## 2. Conduite à tenir diagnostique

### Diagnostic positif

#### Biologie des syndromes septiques

Il convient d'identifier un certain nombre d'éléments biologiques plaidant en faveur d'un syndrome septique sans pour autant l'affirmer. Le biomarqueur idéal spécifique d'une infection bactérienne, fongique ou virale n'existe pas. C'est l'association du faisceau d'arguments cliniques et biologiques qui fait porter le diagnostic de sepsis ou syndrome septique.

Parmi les éléments utilisés en pratique clinique, nous identifions :

- **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** > 12 G/L ou **leucopénie** < 4G/L (à l'exclusion des neutropénies induites), qui peuvent signer une infection bactérienne,
- **Protéine C réactive** (CRP ou PCR) et **procalcitonine** (PCT), qui sont des biomarqueurs inflammatoires non spécifiques mais dont l'augmentation franche a une valeur d'orientation. Toutefois, ils ont une bonne valeur prédictive négative et peuvent servir d'éléments de suivi pour le contrôle du site infectieux et éventuellement la durée d'une antibiothérapie.

Pour approfondir :

- **TREM-1** (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells*) appartient à la superfamille des immunoglobulines et est exprimée à la surface des neutrophiles, des monocytes matures et des macrophages. Cette molécule est impliquée à la phase très précoce de la réponse inflammatoire qu'elle soit d'origine infectieuse ou non. Son potentiel diagnostique par sa forme soluble (sTREM-1), de suivi ou d'intérêt thérapeutique est encore à prouver mais pourrait faire l'objet d'une cible spécifique de traitement.

- CD64 (Fcy RI) est une famille de récepteurs indiquant un cluster de différenciation qui serait préférentiellement exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles et des macrophages stimulés par une infection d'origine bactérienne.

## Hémocultures

Lorsque l'on parle de bactériémie ou de fongémie, l'hémoculture est l'examen de référence qui fait poser le diagnostic.

### Conditions de prélèvement

Afin d'éviter les « contaminations » ou souillures qui peuvent positiver faussement les hémocultures, il convient de respecter des règles d'asepsie stricte lors du prélèvement :

- Nettoyage puis antisepsie de la peau dans le champ de prélèvement, port de masque, champ et gants stériles,
- Ponction veineuse périphérique,
- Volume de 5 à 10ml par flacon, toujours flacon aérobie en premier puis anaérobie,
- 2 à 3 séries de prélèvements :
  - idéalement au moment de la « décharge septique » (frissons,  $T^{\circ} \geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , marbrures, poussée hypertensive)
  - sepsis non sévère : au moins 30 minutes entre chaque prélèvement
  - sepsis grave, choc septique : le plus rapidement possible
- Le prélèvement doit être réalisé de principe avant toute antibiothérapie mais ne doit pas retarder le traitement antibiotique

### Interprétation des résultats

Pas d'examen direct pour les hémocultures. Diagnostic de la présence de germe par un automate qui détecte une pousse bactérienne. La durée d'incubation standard est de 5 jours. Le délai de pousse pour les bactéries aérobies usuelles ne dépasse pas 48h et est fonction de l'inoculum bactérien.

Les facteurs à prendre en compte sont :

1 Le type de germe :

- *Staphylococcus aureus* (SA) : toujours pathogène. Rechercher systématiquement une endocardite associée
- *Staphylocoques à coagulase négative* (SCN) ou *staphylocoques « blancs »* (*Staphylococcus epidermidis*, *capitis*, *haemolyticus*...): une seule hémoculture est souvent une contamination. Si plusieurs hémocultures sont positives, il faut que le germe soit identique sur tous les flacons (même profil de sensibilité sur l'antibiogramme)
- *Autres germes aérobies* (*bacilles à gram négatif*, *streptocoques*, *entérocoques*...) : toujours pathogènes
- *Bactéries anaérobies* (*corynébactérie*, *bacteroïdes*...) : délai de pousse > 48 – 72h : à prendre en compte en fonction du contexte clinique

2 Le nombre d'hémocultures positives : fonction de l'inoculum bactérien et du foyer

3 Le délai de pousse :

- Plus il est rapide, plus l'inoculum bactérien est important
- Cas particulier des staphylocoques : un délai de pousse rapide (< 18h) est plus en faveur d'un *S. aureus* qu'un staphylocoque coagulase négative
- Présence d'un cathéter veineux central ou périphérique : cf. chapitre dédié

## Diagnostic étiologique

### Selon la porte d'entrée et le terrain

**Tableau 1** Pari microbiologique selon la porte d'entrée supposée

Site	Micro-organisme	Facteurs de risques
Peau	Staphylocoque	Toxicomanie
	Streptocoque	Erysipèle, plaie, brûlures
	Entérobactéries	
Tube digestif	Entérocoques	Cirrhose, Diverticules, Polypes
	Streptocoques D	
	Anaérobies	
	Entérobactéries	
Voies biliaires	Entérocoques	Obèse, Lithiase biliaire, CPRE récente
	Streptocoques D	
	Anaérobies	
Poumon	Klebsiella pneumoniae	Alcoolisme, Sujet âgé, inhalation
	Pneumocoque	
	Staphylocoques	
Endocarde	Streptocoques	Cathéters veineux, Gestes dentaires, Valvulopathie, Tumeur colique
	Entérocoques	
	Entérobactéries	
Voies urinaires	Entérocoques	Obstacle, Sondage à demeure, Gestes sur l'arbre urinaire
	Pseudomonas aeruginosa	
	Staphylocoques	
Voies vasculaires	Bacilles gram négatif	Toxicomanie, cathéters veineux +++
	Levures	

**Tableau 2** Pari microbiologique selon le terrain du patient

Terrain	Micro-organisme
Neutropénie courte durée	Bacilles à gram négatifs
	Staphylocoques, streptocoques, entérocoques
Neutropénie prolongée (>7j)	Bacilles à gram négatifs
	Staphylocoques, streptocoques, entérocoques
	Pseudomonas aeruginosa
	Candida
Splénectomie et asplénie	Pneumocoques, méningocoque et haemophilus
Myélome, LLC	Pneumocoques
VIH	Pneumocoques, Pseudomonas aeruginosa
Infections liées aux soins	BMR, Staphylococcus aureus

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique, VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine, BMR: Bactéries Multi Résistantes

## Infections liées au cathéter (ILC)

### Généralités

- *Epidémiologie* :

Fréquence 25% (cathéter veineux central, périphérique et chambre implantable), 3ème cause d'infection associée aux soins, évitable, avec une mortalité directe attribuable de 12%. Paramètre de suivi : densité d'incidence (nombre nouveau cas / somme des durées de cathétérisme) = 1-2 ILC / 1000j de cathétérisme

- *Physiopathologie* :

En moins de 48h, l'extrémité intra vasculaire du cathéter est recouverte par du matériel fibrino-cruorique facilitant l'adhésion bactérienne (colonisation). Il existe 3 modes d'infection du cathéter:

i) *Exogène/exoluminale* : à partir de la peau du malade + effraction cutanée : les bactéries évoluent le long du cathéter. Dans les 15 premiers jours, suspecter une contamination à la pose, lors des soins de réfection de pansement ou par un pansement non occlusif.

ii) *Endogène/endoluminale* : à partir du connecteur (branchement des voies). Souvent après 15j. Augmente avec le nombre de manipulations.

iii) *Hématogène* : < 5%

- *Germes* :

Staphylocoques coagulase négative 50%

Staphylocoque aureus 20%

Candida 12%

Bactéries à Gram négatif et entérocoques

### Définition de l'ILC

Deux points essentiels :

- La culture du cathéter doit être systématique et selon la méthode quantitative (Brun Buisson). Cette méthode utilise la culture de l'extrémité du cathéter sectionné de façon stérile lors du retrait. Les résultats sont rendus en unités formant colonies (UFC) par millilitre pour quantifier le nombre de bactéries

- La recherche d'une thrombose vasculaire associée doit être systématique car prolonge la durée du traitement ( $\pm$  endocardite selon germe)

Les seuils communément admis pour l'ILC figurent dans le tableau 3.

**Tableau 3:** Seuil de positivité de la culture de cathéter

Type	Unités Formant Colonies/ml
Contamination	< 10 <sup>3</sup> UFC/ml
Colonisation	≥ 10 <sup>3</sup> UFC/ml sans signe infectieux lié au cathéter
Infection	≥ 10 <sup>3</sup> UFC/ml avec signes infectieux cliniques (locaux/systémique) ou microbiologiques

## Clinique

Les signes locaux francs sont un écoulement purulent au point d'entrée, une tunnellite ou une cellulite.

Les signes généraux typiques sont un syndrome infectieux au branchement avec résolution immédiate au retrait du cathéter.

L'ILC est: *probable* en cas de bactériémies à germes cutanés, en l'absence d'autre foyer; *certaine* lorsque la bactériémie est associée à un des éléments suivants:

- i) culture du cathéter cathéter  $\geq 10^3$  UFC/ml;
- ii) pus au point de ponction avec culture positive au même germe;
- iii) régression du syndrome infectieux au retrait;
- iv) différentiel entre les hémocultures positives sur cathéter et négatives en périphérie.

*quantitative* : quantité d'hémocultures sur cathéter  $> 4 \times$  hémocultures périphériques;

*qualitative* : la positivité synchrone des hémocultures sur cathéter et en périphérie est en faveur d'une bactériémie d'autre origine. A l'inverse, une positivité dissociée (seuil $>2H$ ) est en faveur d'une ILC.

## Conduite à tenir en cas d'ILC ou de suspicion d'ILC

Les indications formelles de retrait englobent :

- L'existence d'un choc septique
- Des signes locaux francs
- Des germes de type *Staphylocoque aureus*, *candida* et *Pseudomonas aeruginosa*
- L'échec de traitement avec cathéter en place (persistance signes cliniques et hémocultures positives)

L'ILC peut être éliminée lorsqu'un cathéter est en place en réalisant un prélèvement cutané au point de ponction ( $< 15j$ ) et des hémocultures.

## Diagnostic de gravité

Dans les 3 situations suivantes l'ANTIBIOTHERAPIE dans doit être administrée dans l'HEURE !

**Sepsis sévère / choc septique (cf. item n°328)**

## Purpura fulminans (cf. item n° 148)

C'est une **urgence diagnostique et thérapeutique**. Devant tout syndrome septique grave, il convient de rechercher des lésions de purpura : éléments  $\geq 3$  mm, diffus, ecchymotiques et nécrotiques. Quatre bactéries sont concernées : méningocoque, pneumocoque, staphylocoque et haemophilus. C'est une bactériémie avant d'être une méningite : **PAS de ponction lombaire** (dangereux car souvent troubles de l'hémostase associés, consommatrice de temps et à l'origine de retard à l'introduction de l'antibiothérapie). Le traitement antibiotique à **initier en urgence est une céphalosporine de 3ème génération** (ex : ceftriaxone, cefotaxime).

## Fongémie

### Généralités

- *Epidémiologie* :

Quarante pour cent des candidémies sont diagnostiquées en soins intensifs et réanimation. Le genre candida représente 80% des infections fongiques, 7 à 15 x plus fréquent que l'aspergillose. La mortalité de 40 à 60% (dont 50% dans les 5 premiers jours) est en augmentation globale, car implique de plus en plus de candida non albicans (glabrata +++ 20 à 30%) avec une fréquente résistance aux antifongiques de la classe des azolés.

- *Principaux facteurs de risque :*

- Patients âgés et dénutris, patients d'onco-hématologie (neutropéniques) ou hospitalisés en réanimation
- Chirurgie digestive surtout sus-mésocolique
- Exposition aux antibiotiques
- Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs
- La présence de cathéters
- La nutrition parentérale

### *Diagnostic*

- *Hémocultures positives à candida :*

- positives dans 40% des infections profondes, 27% si co-infection bactérienne
- une seule hémoculture positive suffit pour faire le diagnostic de fongémie
- le délai de pousse sur milieu bactérien standard est  $\geq 3$  jours
- la nécessité de milieu spécifique (ISOLATOR®) amène le délai de pousse à 17-24h
- l'identification de l'espèce prend 48h en technique classique (culture sur milieu de Sabouraud), ce délai étant aujourd'hui réduit à <24h avec les technique de spectrométrie de masse (MALDITOF®)

- *Bilan d'extension systématique :*

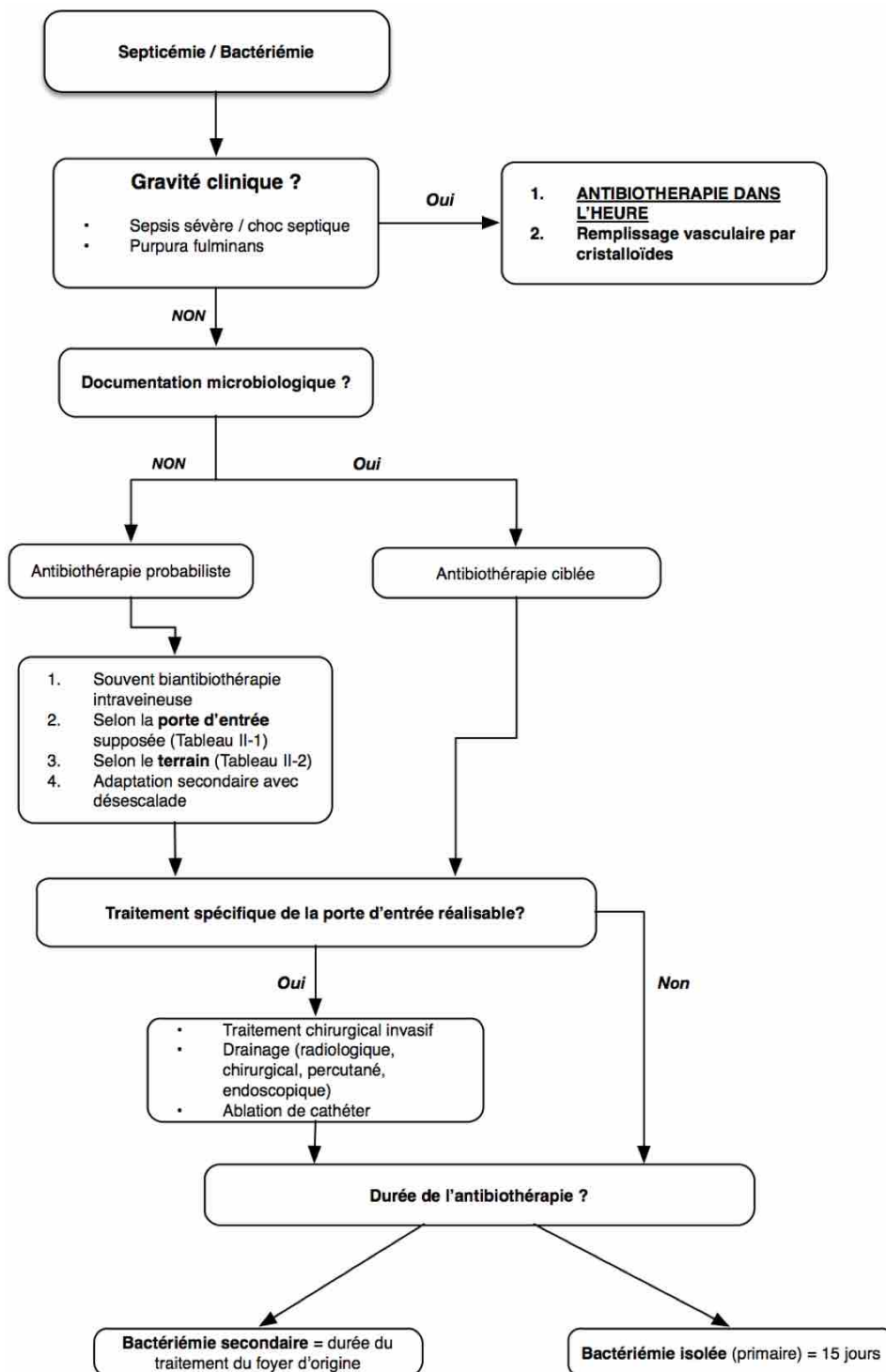
- Scanner corps entier injecté à la recherche de foyers de dissémination
- Fond d'œil : recherche de nodules rétiniens blanchâtres
- Echographie cardiaque transoesophagienne pour rechercher une endocardite
- Si cathéter en place, retrait systématique et mise en culture

### *Bactéries à risque d'endocardite*

Le risque dépend du germe: *Staphylococcus aureus* +++++ > *Enterococcus sp* +++ > *Streptococcus sp* ++

Ce risque est majeur lorsque plusieurs hémocultures sont positives et qu'il existe une valvulopathie préexistante. L'échographie cardiaque doit être régulière, car réalisée trop tôt, elle expose au risque de faux négatifs. Privilégier l'échographie transoesophagienne.

### 3. Conduite à tenir thérapeutique



#### Choc septique = antibiothérapie dans l'heure

L'antibiothérapie probabiliste doit être intraveineuse, double, synergique, bactéricide et à large spectre. Un remplissage vasculaire doit systématiquement y être associé avec la perfusion d'amine vasopressive (cf. question choc septique). Le foyer infectieux supposé doit être éradiqué.

#### Antibiothérapie probabiliste ou documentée ?

##### Probabiliste

- Bactérie(s) suspectée(s) / porte d'entrée supposée
- Ecologie locale (du service) et du patient (portage bactérie multirésistante BMR)



- Biantibiothérapie intraveineuse (objectifs : élargir le spectre et augmenter la vitesse de bactéricidie), durée de l'association 3 à 5 jours maximum (hors endocardite)
- En cas de choc septique : posologies élevées (car augmentation du volume de distribution)
- Fongémie avec état de choc ou neutropénie ou exposition préalable aux azolés (TRIFLUCAN®): échinocandine en première intention

#### *Documentée*

- Désescalade dès identification de l'espèce et de son profil de résistance (sur antibiogramme)
- Spectre étroit
- Toujours intraveineuse

### Traitement local

#### *Drainage*

Tout abcès, empyème ou collection est un milieu difficile de pénétration et d'action pour les antibiotiques et doit faire discuter un drainage percutané, radioguidé, endoscopique ou chirurgical, et ce quelque soit le site. Exemple : dérivation des urines en cas de pyélonéphrite obstructive, drainage pleural d'une pleurésie purulente...

#### *Chirurgie*

Certains états septiques nécessitent des actes chirurgicaux plus invasifs comme pour la péritonite, la fasciite nécrosante, la péricardite purulente ou certaines endocardites répondant à des critères précis et font l'objet d'une question spécifique (item)

### Durée de l'antibiothérapie

#### *Bactériémie*

- Si isolée : pas de consensus franc, 15 jours en moyenne
- Associée à un foyer infectieux identifié : durée est celle de l'infection principale (ex : 7 jours pour une pneumonie à germe banal, 14 jours pour une pyélonéphrite...)
- Cas particulier des ILC : 15 jours (sauf staphylocoques coagulase négative 7 jours), 21 jours si thrombophlébite associée

#### *Fongémie*

- 15 jours après la dernière hémoculture positive

## 4. Evaluation de la réponse thérapeutique

#### **Clinique**

- Régression du syndrome infectieux (fièvre, tachycardie...)
- Guérison du foyer infectieux (pneumonie...)

#### **Biologique**

Régression du syndrome inflammatoire (diminution du nombre de globules blancs, de la CRP ou de la PCT si dosées initialement afin d'en établir une cinétique)

## Microbiologique

Négativation des hémocultures

### En cas de persistance de fièvre ou d'hémocultures positives

Il faut examiner plusieurs points :

- Vérifier l'éradication du foyer infectieux initial et éliminer la formation d'un abcès
- Rechercher une endocardite ou greffe bactérienne à distance du foyer initial (métastase septique, surtout *staphylococcus aureus*)
- Echec pharmacocinétique : posologie d'antibiotique inadéquate (sous dosage, surtout en cas de foyer infectieux difficile d'accès pour les antibiotiques = os, endocarde, méninge et cerveau)
- Echec pharmacodynamique : développement de résistance au traitement antibiotique initial (refaire antibiogramme +++)
- Diagnostic différentiel et d'élimination : fièvre aux antibiotiques ( $\beta$ -lactamines +++, rechercher hyper-éosinophilie associée), thrombophlébite, veinette

## 5. Spécificités pédiatriques

### Diagnostic

Les définitions cliniques (sepsis, sepsis sévère et choc septique) sont les mêmes que l'adulte. Néanmoins, en pédiatrie l'hypotension artérielle n'est pas indispensable au diagnostic de choc. Les signes cliniques les plus fréquents sont :

- La triade *fièvre* ou *hypothermie*, *tachycardie* et *vasodilatation*
- *Altération de l'état mental* (irritabilité ou manque d'intéraction)
- Anomalies de perfusion avec *allongement du temps de recoloration* > 3 secondes ou *marbrures*
- Dysfonction myocardique fréquente : distension jugulaire et hépatomégalie

Les normes physiologiques s'interprètent en fonction de l'âge (cf. question).

Les biomarqueurs de l'inflammation sont plus rentables que chez l'adulte. L'hyperlactatémie est un bon critère de gravité.

### Particularités pédiatriques

#### Microbiologie

Bactériémie primitive 25% des cas.

Les germes en causes chez l'enfant par ordre décroissant sont :

- Staphylocoque
- Streptocoque
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Méningocoque

Les germes en causes chez le nourrisson par ordre décroissant sont :

- Pneumocoque et streptocoque
- Méningocoque
- *Escherichia coli*

Les infections à *Staphylocoque aureus* méthicilline résistant en pédiatrie sont anecdotiques, la légionellose n'existe pas. Par contre, le choc toxique staphylococcique est fréquent chez l'enfant. Y penser en cas d'érythrodermie.

## Voies d'abord

Le remplissage vasculaire peut être retardé du fait de la difficulté des abords vasculaires. La voie intra-osseuse est particulièrement intéressante et à défaut, il faut utiliser la voie intra-musculaire voire orale si possible pour ne pas retarder l'antibiothérapie. Il y a une place prépondérante du remplissage vasculaire chez l'enfant avec une utilisation fréquente de la dobutamine du fait de la dysfonction myocardique spécifique en pédiatrie.

## Antibiothérapie

Les volumes de distributions étant différents de l'adulte, les posologies antibiotiques chez l'enfant sont en général plus élevées. D'autre part, un certain nombre de molécules sont contre-indiquées notamment les quinolones (atteinte des cartilages de croissance) ou n'ont simplement pas l'autorisation de mise sur le marché puisque non évaluées dans cette population.

## 6. Références

- Guidet B, Robert R, Wolff M, Leteurtre S. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. 12ème conférence de consensus. Réactualisée en 2002. Paris. SFAR-SRLF
- 5ème Conférence de consensus Prévention des infections nosocomiales en réanimation - transmission croisée et nouveau-né exclus. Reanimation 2010;19 : 4–14.
- Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales 24ème édition. Paris. 2014
- Antibiothérapie des états septiques graves. Conférence d'experts. 2004. SFAR-SRLF
- Brun-Buisson C., Martin C. Prise en charge des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Conférences d'experts. 2006. Paris. SFAR-SRLF
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18 Suppl 7:19–37.