L'INFECTION BACTÉRIENNE CHEZ LE PATIENT BRÛLÉ

BACTERIAL INFECTION IN BURN PATIENTS

Le Floch R.,✉ Naux E., Arnould J.F.

Service de réanimation chirurgicale et des brûlés PTMC, Nantes, France

RÉSUMÉ. La mort d'un patient brûlé est le plus souvent causée par une infection, bactérienne dans la grande majorité des cas. La perte de la barrière cutanée, les dispositifs invasifs et l'immunodépression liée à la brûlure sont trois mécanismes concourant à la survenue de ces infections. Chez un patient inflammatoire, les signes infectieux généraux d'infection sont peu discriminants. Du fait de la gravité des infections chez ce patient, leur prévention est un paramètre essentiel de la prise en charge. En raison des particularités pharmacocinétiques des brûlés, les posologies d'antibiotiques doivent être adaptés et les dosages sanguins doivent être systématiques. A l'heure où les résistances deviennent préoccupantes, les recherches sur les thérapeutiques sur les alternatives thérapeutiques parmi lesquels les inhibiteurs de facteurs de virulence, les peptides antimicrobiens, les polyphénols, l'immunothérapie…) deviennent cruciales. L'une des possibilités thérapeutiques les plus prometteuses semble être la phagothérapie.

Mots-clés : brûlure, infection, prévention, traitement, antibiothérapie, phagothérapie

SUMMARY. *Mortality in burn patients is most often caused by infections, which are frequently bacterial. These patients are subject to loss of the cutaneous barrier, invasive devices and immunosuppression which are all contributing factors to the onset of infections. Unfortunately, it is not easy to distinguish general signs of infection from other symptoms associated with burn injuries, making diagnosis difficult. Since infection is a great threat in burns patients, its prevention is a fundamental part of the treatment process. Moreover, due to the anomalous pharmacokinetic characteristics of burns patients, it is also mandatory to adapt any antimicrobial regimen to the outcomes of regular patient blood tests and sampling. At a time when bacterial resistance is becoming an increasing concern, research on alternative treatment (e.g. inhibitors of virulence factors, antimicrobial peptides, polyphenols, immunotherap, and so on) is crucial. One of the more promising possibilities in this area seems to be phagotherapy.*

Keywords*: burns, infection, prevention, treatment, antibiotherapy, phagotherapy*

Introduction

Cette revue a pour objet de présenter la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des infections bactériennes chez le patient brûlé. Presque tous les articles ayant pour objet, de près ou de loin, l'infection chez les patients brûlés font état de son rôle majeur dans la mortalité et la morbidité de ces patients, qui se révèle proche de celle observée chez des patients âgés hospitalisés en réanimation polyvalente,[1] avec toutefois des taux d'imputabilité variables selon les études.[2-4] Nous pourrons donc tenir ce fait pour avéré. La prévalence des infections chez les brûlés est très variable selon les sources (13% de l'ensemble des patients hospitalisés aux USA entre 2003 et 2012,[5] 19% des patients hospitalisés dans les Centres de Traitement des Brûlés – CTB – français durant l'été 2006[6]) et peuvent être comparés aux 13,1% données relevés en réanimation générale.[7] Il est donc nécessaire voire vital de prévenir, diagnostiquer précocement et traiter efficacement les infections chez ces patients.

Généralités

Beaucoup d'infections sont cutanées ou à porte d'en-

✉ Auteur correspondant : Dr Ronan Le Floch, Service de réanimation chirurgicale et des brûlés PTMC, CHU Nantes, 44093 Nantes CEDEX 1, France. Tel. :+33240087314 ; email : ronan.lefloch@chu-nantes.fr
Manuscrit : soumis le 06/01/2015, accepté le 08/01/2015.

trée cutanée. Si les bactéries de surface sont détruites au moment de la brûlure, celles situées en profondeur (annexes cutanées) sont au moins en partie respectées. La brûlure, stérile dans les premières heures, est donc rapidement colonisée, initialement (dans les 48 h) par des bactéries cutanées (cocci à Gram positif essentiellement) puis (fin de la première semaine) par des bactéries pouvant être d'origine digestive, ORL ou environnementales ainsi que par des fungi.[8] Ces bactéries se logent préférentiellement à la jonction zone brûlée/zone saine, où elles trouvent un environnement humide, chaud et riche en protéines propice à leur développement, alors que la faible vascularisation leur permet d'échapper au système immunitaire (en outre dysfonctionnant chez les brûlés)... et aux antibiotiques. Toutefois, cette colonisation participe largement à la détersion de la zone brûlée et peut être respectée si elle est contrôlée par les pansements répétés avec nettoyage et utilisation de topiques antibactériens. En revanche, une infection de la zone, source d'infection généralisée et obérant la cicatrisation, devra être traitée. Elle se traduit bactériologiquement par une augmentation de la densité de colonisation (si la biopsie est choisie, une densité de plus de 10^5 bactéries/g de tissu signe l'infection)[8] et histologiquement (mais le résultat est trop tardif pour avoir un intérêt pratique) par la présence de bactéries en tissu sain.[9] Nous ne reviendrons pas sur la physiopathologie des infections moins spécifiques comme les Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM), Infections Liées aux Cathéters (ILC) ou infections urinaires sur sonde. Les patients gravement brûlés ont de nombreux facteurs de risque d'acquisition d'infection fongique (rupture de la barrière cutanée, troubles immunitaires, antibiothérapie, séjour prolongé en réanimation, présence de cathéters...)[10] qui ne sont pas de notre propos. Nous passerons sous silence les infections virales, essentiellement à Herpes et CMV, volontiers réactivés chez les patients brûlés, responsables de 5% des infections mortelles.[4] Il peut être utile de les rechercher (et de les traiter) lorsqu'un syndrome septique ou une pneumopathie hautement probables ne font pas leur preuve bactériologique.

Immunité

Il est aussi avéré que les patients souffrant de brûlures étendues (> 20-25% SCT) souffrent d'un déficit immunitaire. De très nombreuses études se sont penchées sur le sujet et le lecteur pourra utilement se référer à la revue de *Total Burn Care.*[11] Tous les aspects de l'immunité sont touchés. La perte de la barrière cutanée est une évidence. Elle est associée à une diminution de la sécrétion des ß défensines. La translocation bactérienne à partir du tube digestif, la muqueuse voyant sa perméabilité augmentée en cas d'hypovolémie initiale a été démontrée.[12] Toutefois, son rôle dans la survenue de sepsis reste discuté. L'atteinte de l'intégrité des voies aériennes, en particulier après inhalation de fumées, et la perte de la fonction de clairance muco-ciliaire chez les patients intubés, ventilés et sédatés[13] sont autant de facteurs d'acquisition de PAVM. De nombreux paramètres de l'immunité innée (II) sont touchés, ces modifications étant évolutives (globalement activation intense initiale non spécifique, puis diminution avant une ré-augmentation) et, pour certaines, (fraction C3 du complément, IL10, IL6) être des indices pronostics de mortalité. On peut citer la diminution des activités phagocytaires (macrophages Mø, cellules dendritiques çDend, polynucléaires neutrophiles PN), des activités régulatrices et activatrices (çDend en particulier), la baisse de l'activité lytique oxygéno-dépendante des PN (dont le taux sanguin est diminué initialement du fait de leur migration en zone brûlée), la réduction des activités des lymphocytes natural- killers (ƒNK) tant sur la bactéricidie que la promotion de l'immunité adaptative (IA) via en particulier la sécrétion d'interféron γ(INFγ), particulièrement profonde en fin de 1ère semaine. Les cascades d'activation du complément sont déprimées et l'absence de remontée des taux de la fraction C3 après sa baisse initiale est de mauvais pronostic. Parmi les très nombreuses cyto- et chémokines dont l'activité est changées en cas de brûlure, on peut l'augmentation des interleukines (IL) 6, 8 et 10 (le taux de ces 2 dernière étant aussi un marqueur de mortalité prédite) et une baisse de INFγ et des IL qui en dépendent (IL2, 5, 12) qui feront défaut dans le maintien de l'activation de l'II comme dans le développement de l'IA. Un défaut d'activation et de différentiation des lymphocytes CD4+ (en particulier faute de INFγ/IL12) est en bonne partie à l'origine des troubles de l'IA. Le nombre de ces lymphocytes est aussi diminué, en bonne partie par apoptose. Les activateurs spécifiques des lymphocytes T (en particulier IL2) font défaut, de même que les récepteurs pour cette IL. La présentation des antigènes (AG), qui déclenche IA, est diminuée et moins efficace car doit être couplée à l'expression de HLA-DR, diminuée chez le brûlé (probablement en relation avec la baisse de INFγ). La brûlure entraîne en outre une diminution de la production d'immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B (en particulier IgG et IgM). Au niveau de la moelle osseuse, il existe une augmentation de la production de celles blanches mononuclées, aux dépends de la lignée granulocytaire. Il est en outre fortement probable qu'il existe des prédispositions génétiques aux infections graves.[14] A tout ceci vont s'ajouter des facteurs iatrogènes comme l'utilisation de morphinomimétiques[15] ou les transfusions qui obèrent la fonction des lymphocytes T helper.[16] Enfin, les patients gravement brûlés sont par essence des patients «de réanimation» partageant avec ceux-ci les facteurs de risque que sont la ventilation mécanique et le présence de cathéters (veineux, artériel, urinaire).

Tableau I - Critères d'infection

		« Bone » 1992 : 2 critères au moins	International 2001	ABA	SFETB : 2 critères au moins
Sepsis : Signes généraux + preuve d'infection	Température	<36°C ou > 38°C	<36°C ou > 38,3°C	<36,5°C; > 39°C	< 35,5°C ou > 39,5°C
	Fc	> 90/mn	> 90/mn	> 110/mn	> 150% Fc de base
	FR	> 20/mn ou PaCO2 < 32 mm Hg (4,3 kPa)	« Tachypnée »	> 25/mn, Vm > 12L/mn	> 150% Fr de base
	Fonctions supérieures	Non cité	« Anormales »	Non cité	Non cité
	Digestif	Non cité	Non cité	NE « mal tolérée » ou RG > 2 débits horaires NE ou Diarrhée ou	Non cité
	Bilan hydrique	Non cité	Positif ou œdèmes	Non cité	Non cité
	Équilibre glycémique	Non cité	> 1,2 g/L	> 2g/L ou > 7U/h insuline ou 125 % besoins habituels	Non cité
	Leucocytes	> 12 000 ou < 4 000	> 12 000 ou < 4 000 ou > 10% immatures	Non cité	Doublés ou Divisés par 2
	CRP	Non cité	> N + 2 ET	Non cité	Non cité
	Procalcitonine	Non cité	> N + 2 ET	Non cité	Non cité

Tableau II - Critères d'infection cutanée

Signes généraux	Présents	Présents	Présents	Absents	Absents	Présents	Absents
Signes locaux	Présents	Absents	Présents	Absents	Présent	Absents	Présents
Bactériologie	Positive	Négative	Négative	Positive	Positive	Positive	Négative
Infection de brûlure ?	Oui	Non	Oui	Non	Oui	?	Oui

Diagnostic

Il vient d'emblée à l'idée que l'utilisation des critères de la conférence de consensus américaine de 1991 (dits «critères de Bone»[17]), revus en 2001[18] peut permettre le diagnostic de sepsis chez les patients brûlés (*Tableau I*).[17-20] En fait, les variables cliniques définissent le «Systemic Inflammatory Response Syndrome» (SIRS) que développe tout patient brûlé sur une surface étendue et sa présence chez de tels patients ne peut donc pas être retenue comme un signe d'infection. En revanche, sa survenue chez un patient «peu» brûlé en est un bon signe de survenue d'une complication infectieuse. L' American Burns Association (ABA) puis la Société Française d'Étude et de Traitement des Brûlures (SFETB) ont essayé d'amender ces critères généraux, de manière à repérer les patients qui, de SIRS, passent en sepsis afin de déclencher la réalisation de prélèvements bactériologiques et la prescription éventuelle d'une antibiothérapie probabiliste.[19,20] Il faut bien convenir que ces critères restent peu discriminants, et une étude a montré l'absence de corrélation entre les critères de l'ABA et l'existence d'une septicémie.[21] En pratique, on peut considérer qu'un brûlé grave qui «va bien» a une pression artérielle et une fréquence cardiaque stables avec moins de 0,5 $\mu g.kg^{-1}.mn^{-1}$ de noradrénaline, n'a pas besoin de plus de 40% de FIO2, a une température stable ne dépassant pas 39°C, se réchauffe rapidement après l'hypothermie liée aux pansement, a une leucocytose stable entre 5 000 et 12 000, tolère bien 2 000 mL/j de nutrition entérale (résidus gastriques < 250 mL/6h, pas de diarrhée), a des besoins en insuline stables. Lorsque l'un de ces paramètres sort de ces critères (ou en cas d'apparition de signes locaux d'infection), il est nécessaire de réaliser des prélèvements à visée bactériologique. Nous ne reviendrons pas sur ces signes locaux, mis à part ceux définissant l'infection de brûlure, bien évidemment spécifique de ces patients (*Tableau II*, d'après[20]). Les signes locaux sont d'un excellent apport diagnostic. En pratique, une évolution anormale de la brûlure est, jusqu'à preuve du contraire, d'origine infectieuse. Citons un aspect inflammatoire (bien souvent associé à une augmentation de la douleur[22]), un «approfondissement», la séparation rapide de l'escarre, l'apparition de zones thrombosées ou nécrotiques, l'issue de pus au niveau d'une zone brûlée, greffée ou d'une prise de greffe, l'absence de guérison, la lyse d'une greffe etc. Le débat n'est pas tranché en ce qui concerne la réalisation d'écouvillons de surface ou de biopsies pour l'étude bactériologique.[23] Sur le plan biologique, les marqueurs courants (leucocytose, CRP, procalcitonine) d'infection manquent d'efficacité diagnostique[24,25] mais semblent utiles pour le suivi de l'efficacité du traitement,[26] encore la clinique fait elle très bien aussi, à coût nul...

Prévention

Il convient non seulement de prévenir la survenue d'infections ainsi que leur transmission mais aussi limiter la prévalence des infections à bactéries multirésistantes

Tableau III - Précautions standard

Lavage/désinfection des main	Entre 2 patients Entre 2 activités
Port de gants (changer entre 2 patients ou 2 activités)	Si risque de contact avec sang, muqueuses, peau lésée Soins avec risque de piqûre du soignant Manipulation de prélèvements biologiques Manipulation de linge, de matériel souillé Lors de tout soin si les mains du soignant sont lésées
Port de surblouse, lunettes masque	Soins exposant à projection/aérosolisation de produit d'origine humaine (aspiration, intubation, endoscopie…)
CAT avec matériel souillé	Déposer matériel jetable directement dans conteneur adapté Manipuler avec précaution matériel réutilisable souillé Vérifier procédure avant réutilisation
Surfaces souillées	Nettoyage + désinfection dès souillure
Transport prélèvements et linge/matériels souillés	Dans un sac étanche fermé
Contact avec sang ou liquide biologique	Piqûre, blessure: Lavage, antisepsie de la plaie Projection muqueuse: Rinçage abondant

(BMR). La construction d'un Centre de Traitement des Brûlés et son fonctionnement doivent en tenir compte. Il est précisé, dans le code de la santé publique, qu'un CTB doit comporter au moins 6 lits de réanimation dédiés à cette activité et doit être équipé «...d'un système de traitement et de contrôle de l'air réduisant le risque de contamination microbienne par voie aérienne...»,[27] le libellé laissant la porte ouverte à tous les systèmes, de la filtration hospitalière «standard» aux chambres en surpression, à circulation complexe, en passant par les flux laminaires. Il ne semble pas qu'un type architectural soit supérieur un autre cependant le flux laminaire, de par son aspect inhabituel, présente l'intérêt d'attirer l'attention.[9] Il n'y a pas de cadre réglementaire spécifique concernant le traitement de l'eau. Toutefois, le rôle majeur de l'eau dans l'acquisition et la transmission d'infection chez ces patients a incité le Center for Control Diseases (CDC), dans ses recommandations de 2007[28] à préconiser l'arrêt de la balnéothérapie, longtemps considérée comme la base du traitement des brûlés. Si cette technique reste utilisée, il faut prévoir une baignoire dans chaque chambre de réanimation.[9] L'expérience de contamination des circuits de distribution d'eau par *Pseudomonas æruginosa* amène à préconiser l'usage d'ultrafiltres sur tous les robinets présents dans un CTB.

Si le CDC estime que des mesures d'isolement standard (*Tableau III* d'après)[28] sont nécessaires, le comité technique national des infections nosocomiales, dans ses «100 recommandations», penche pour un isolement protecteur,[29] arguant de l'immunodépression. Il existe bien peu d'arguments pour trancher entre l'une des 2 options. Des précautions supplémentaires seront prises en cas d'isolement de bactérie multirésistantes, selon le lieu d'isolement d'icelles. Les avis divergent aussi quant à la prévention des infections liées aux cathéters (ILC). Toutefois, les recommandations étasuniennes ne plaident ni pour le changement systématique des cathéters, ni pour le changement sur guide.[30] L'utilisation de cathéters imprégnés d'antibiotiques ou d'antiseptiques doit être réservée aux situations où une forte densité d'incidence de ces ILC persiste, malgré des mesures de prévention bien conduites (asepsie maximale lors de la pose et lors des manipulation des lignes, changement des lignes tous les 4 j sauf si le pansement est imbibé/souillé ou en cas de transfusion sanguine/nutrition parentérale –changer dans les 24 h- etc.). Le site sous-clavier devrait être privilégié. Ceci est toutefois à pondérer par le fait que l'incidence des ILC augmente de 6 à 27% lorsque le cathéter est mi en place à moins de 5 cm d'une zone brûlée.[31]

Il est clairement établi que la réalisation du pansement entraîne une contamination majeure de l'environnement et des soignants, cette dernière étant mal prévenue par le simple port de tabliers[32] (*Fig. 1)*. Celle-ci est plus fortement corrélée à la surface brûlée qu'à la durée du pansement. Il est donc nécessaire, lors de ces soins, de revêtir une casaque, de porter masque, couvre-chef et gants. Il

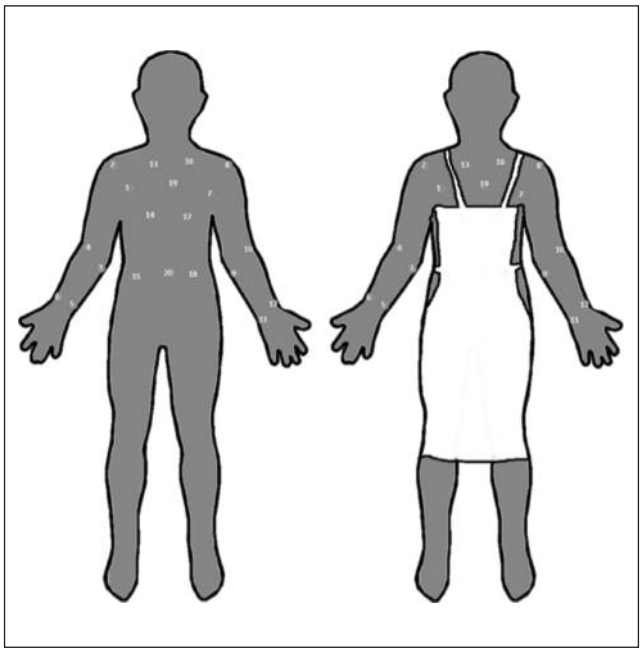

Fig. 1 - Zones contaminées après un pansement sans (à gauche) et avec (à droite) port d'un tablier. Noter qu'il reste 15 zones positives « sous tablier ».

semble logique, par ailleurs, de revêtir des gants stériles après la phase de déballage (faite avec des gants «standard») et après celle de nettoyage pour terminer le pansement avec cette paire. Le bionettoyage de l'environnement sera bien évidemment réalisé après la réfection du pansement. Les pièces communes (salle de pansement si elle existe mais il est préférable de le faire au lit du patient, salle de douche, bloc opératoire…) doivent être soigneusement décontaminées entre 2 patients.

Les travaux de Zora Janzekovic ont révolutionné la prise en charge des patients brûlés. L'excision-greffe précoce[33] permet une diminution des infections et de la mortalité. Cette attitude est maintenant la référence de la prise en charge chirurgicale de ces patients. Si ce prérequis chirurgical n'est pas observé, le remplissage vasculaire initial bien conduit,[34] la nutrition précoce[35] additionnée de vitamines, d'oligoéléments,[36] de glutamine[37] et d'un contrôle glycémique étroit,[38] pour nécessaires qu'ils soient, n'auront qu'une efficacité toute relative.

La prévalence des BMR dans les CTB est extrêmement variable selon les séries, et, hors épidémie, est habituellement peu différente de celle observée globalement dans le pays où les données concernant les brûlés sont recueillies. Si l'on compare les données de réanimation générale[7] et celles des CTB,[6] on constate que l'incidence des BMR (entérobactéries exceptées) est plutôt plus basse dans les CTB. Si, selon les «100 recommandations»,[29] la surveillance des BMR est dévolue au laboratoire de bactériologie (à la différence de celle de la survenue des infections), nous ne saurions que trop recommander qu'une personne de l'équipe du CTB surveille non seulement les infections mais aussi les bactéries en cause et leurs antibiogrammes. Notre expérience montre que, si tel est le cas, l'alerte en cas d'augmentation d'incidence d'un type d'infection ou même en cas de survenue d'une épidémie est plus précoce quand le service surveille de près sa propre écologie.[39] Par ailleurs, l'adaptation des antibiothérapies probabilistes peut être réalisée en temps réel. La surveillance des consommations d'antibiotiques est prévue être rendue par la pharmacie en Dose Définie Journalière (DDJ). Cette unité est fort sujette à caution s'agissant des CTB car, nous y reviendrons, les posologies préconisées chez les patient brûlés y sont largement supérieures. La survenue d'une infection à BMR est une des indications de mise en œuvre des mesures «d'isolement septique»[40] qui, aux précautions standard, rajouterons des mesures complémentaires, selon le mode de transmission de l'infection. En cas de survenue d'une épidémie à BMR, il s'agit, le plus rapidement possible de dépister tous les porteurs de la bactérie incriminée, de les regrouper et d'y affecter du personnel spécifique («cohorting»), d'appliquer les mesures d'isolement septique, de dépister régulièrement porteurs et contacts, et de maintenir ces mesures tant que l'on retrouvera la bactérie en cause dans les prélèvements de dépistage.[41] Cette même référence met en exergue que ces même mesures sont à appliquer à tout patient transféré de zones à forte prévalence de BMR, en attente de preuve qu'il n'en est pas porteur.[42] Le «bon usage des antibiotiques»[43] est le dernier versant ce la prévention des infections à bactéries résistantes. Il est ici rappelé qu'une antibiothérapie n' a lieu d'être qu'en cas d'infection bactérienne, si possible documentée, qu'elle doit utiliser un antibiotique adapté, au spectre le plus étroit possible, pour une durée adaptée et dès que possible par voie orale. Enfin, l'utilisation d'un changement d'antibiothérapie probabiliste à intervalles fixes (cycling), qui a connu son heure de gloire, semble, avec le recul, d'un intérêt moindre que le changement selon les données de l'écologie du service, et l'utilisation du plus grand nombre possible des classes antibiotiques («hétérogénéité»).[44]

Antibiothérapie

Lorsqu'une antibiothérapie est décidée, elle peut être prophylactique, probabiliste ou documentée.

L'antibiothérapie prophylactique peut être indiquée lors des séances d'excision/greffes, qui sont génératrices de bactériémies. En outre, il semble qu'elle améliore le taux d'intégration des greffes.[45] Elle ciblera soit *S. aureus* OXA sensible soit les bactéries retrouvées dans les prélèvements cutanés[20] et sera strictement per opératoire.

L'antibiothérapie probabiliste, lorsqu'elle est néces-

saire (pneumopathie hypoxémiante, choc septique…) devra être débutée sitôt prélèvements bactériologiques réalisés, au mieux dans l'heure suivant le développement du syndrome la justifiant.[46] Si le patient a peu de risque d'avoir une infection à bactérie résistante (1ère semaine, arrivée directe du domicile – qui n'est pas une institution-, pas d'antibiothérapie dans les mois précédents, on peut proposer une association AMC-GEN ou ETP-GEN (les abréviations sont celles acceptées par le «Journal of Antimicrobial Chemotherapy»[47]). Ailleurs, il est nécessaire d'être efficace sur SARM et *P. æruginosa* et l'on peut proposer, selon l'écologie du service, IPM ou MEM ou FEP ou TZP ou CAZ +VAN ou LZD + AMK ou TOB.

Une fois la bactérie responsable isolée et son antibiogramme connu, il est impératif de pratiquer une désescalade[48-50] pour passer à l'antibiothérapie documentée (spectre le plus étroit possible permettant une efficacité sur les germes en cause), cette désescalade pouvant être un arrêt de l'antibiothérapie si des prélèvements fiables se révèlent stériles, ce même si le patient s'est amélioré sous traitement.

Outre cet aspect qualitatif, il importe d'être attentif à l'aspect quantitatif. Il est en effet nécessaire, chez les patients immunodéprimés que sont les brûlés, d'utiliser des antibiotiques bactéricides et ce en s'assurant du maximum d'efficacité (pharmacocinétique-pharmacodynamie). Ceci est représenté par l'«Area Under Inhibitory Curve (AUIC)» (*Fig. 2*),[51] caractéristique de chaque antibiotique. Cette AUIC n'étant pas réalisable en pratique, on considère qu'il faut, avec les antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante (aminoglycosides, fluoroquinolones, FOF) obtenir un rapport concentration au pic/CMI > 10 et, avec ceux ayant une bactéricidie temps dépendante (ß lactamines, VAN, LZD), un rapport concentration résiduelle (Cres, utilisation discontinue) ou concentration à l'équilibre (Css, utilisation en perfusion continue)/CMI entre 4 et 5. La pharmacocinétique est altérée chez les brûlés, et ce fait concerne la plupart sinon tous les médicaments, antibiotiques compris. De plus, les modifications sont extrêmement variables d'un patient à un autre.[52-60] Globalement, chez le brûlé à fonctions hépatique et rénale normales, on observe une augmentation du volume de distribution (Vd), liée aux œdèmes et responsable d'une diminution de Cmax ainsi qu'une augmentation de la clairance du produit (rénale et/ou) non rénale responsables d'une réduction de la $T_{1/2ß}$ les 2 concourant à une réduction de l'AUIC[61] susceptible de rendre l'antibiothérapie inefficace (ETP semblant échapper à cette constatation[62]). En outre, l'exposition d'un inoculum à des concentrations d'antibiotiques situées entre la CMI et la Concentration de Prévention des Mutations (CPM, habituellement entre 2 et 4 x CMI) entraîne un risque majeur, au sein de cet inoculum, de sélectionner des clones résistants.[63] *In fine*, il est nécessaire, chez les brûlés, d'augmenter les doses unitaires des antibiotiques concentration-dépendants et, pour les antibiotiques temps-dépendants, soit d'augmenter et rapprocher les doses unitaires, soit de recourir à la perfusion continue.[20]

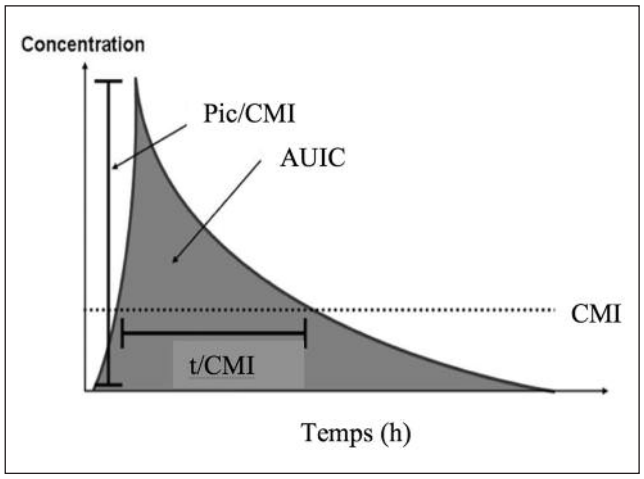

Fig. 2 - Principaux paramètres harmacocinétique/pharmacodynamie.

Traitements «non antibiothérapiques»

Si la phrase «Il est temps de fermer le livre des maladies infectieuses et de déclarer que la guerre contre la

Tableau IV - Incidences comparées de BMR en 2006

	RAISIN	SFETB
SARM	39,50%	31,60%
Entérobactéries C3G R	20,30%	21,80%
P. æruginosa CAZ R	23,30%	10,50%
A. baumanii CAZ R	80,20%	77,80%

Tableau V - Précautions complémentaires isolement septique

	"Air"	"Gouttelettes"	"Contact"
Lavage des mains	Standard	Standard	Standard puis SHA*
Chambre seule	Oui Si impossible, regrouper les cas		
Masque, lunettes	Toujours	Toujours	Standard
Gants	Standard	Standard	Dès entrée chambre
Surblose	Standard	Standard	Dès entrée chambre
Transport patient	Limiter	Limiter	Limiter
*SHA = Solution Hydro Alcoolique			

vermine est gagnée» attribuée à la fin des années 1960 au «Surgeon General» William Stewart est probablement apocryphe,[64] celle de Arjun Srinivasan, directeur adjoint du CDC «Nous avons atteint la fin de l'ère de l'antibiothérapie» dans une interview du 28 juin 2013,[65] semble bien proche de la réalité. Changement majeur en une cinquantaine d'années (environ 145 000 générations d'*E. Coli*…). Il n'y a pas eu de nouvel antibiotique efficace sur les Gram négatifs depuis une bonne vingtaine d'années, les sites d'action possibles (membrane externe, paroi, métabolisme, ARN, ADN) ont été largement explorés. Force en est bien souvent de ressortir des antibiotiques abandonnés car toxiques comme CLS, chez qui on voit se développer des résistances. Il est donc nécessaire de se tourner vers d'autres approches.[66]

Une première est d'*interférer avec les facteurs de virulence bactériens*[67] tels les protéines membranaires (adhésion, liaison aux cellules hôtes en permettant la colonisation; communication intercellulaire en particulier quorum sensing; formation de biofilm); protéines sécrétoires («toxines» libérées dans l'environnement ou «injectées» dans les cellules hôte); capsule polysaccharidique permettant d'échapper à la phagocytose; membrane externe des BGN, puissant inducteur de l'inflammation et d'autres comme par exemple utilisées dans la formation du biofilm ou celle de sidérophores). La plupart de ces voies sont en cours d'exploration mais nous n'en sommes actuellement qu'au stade de la recherche (*Tableau VII*). Les bactéries, dont les systèmes de croissance restent intacts, sont peu susceptibles de se défendre en développant des mécanismes de résistance. Rendues «inoffensives», elles peuvent être éliminées par le système immunitaire. L'inhibition de l'activité des toxines peut être obtenue en les combinant à des anticorps ou par un analogue structurel prenant sa place sur le site actif de l'hôte. On peut agir sur les sites de liaison bactériens (pili, fimbriae) soit en interférant avec leur synthèse

Tableau VI - Quelques posologies d'antibiotiques et cibles pharmacocinétiques pour les brûlés graves

ATB		Posologie journalière	Stabilité (perf. Cont)	Concentration cible
	Charge	Entretien		
AMK		30 mg/kg IV DUJ		Pic > 80 mg/L ou 10 CMI, vallée indosable
AMX	2 g IV	8 g IV continu	6 h	16 mg/l ou 4 -5 CMI
AMC	2 g IV	2 g x 4		A. clav. ne se dose pas
CAZ	2 g IV	6 g IV continu	24 h	16 mg/l ou 4 -5 CMI
CIP		600 mg x 4 IV		Vallée > 2mg/l, Pic > 10 mg/l ou 10 CMI
OXA	1 g	6 g IV continu		4 à 5 CMI
ETP		1g/j IV DUJ		Vallée 4-5 mg/L ou 4-5 CMI
GEN		10 mg/kg IV DUJ		Pic > 40 mg/l ou 10 CMI, vallée indosable
IPM	500 mg	6 g IV continu	3 à 6 h	8 mg/l ou 4-5 CMI
LZD		600 mg x 3 IV		Vallée 8 mg/l
RIF		1 200 mg x 2 IV		Ne se dose pas en routine
TIC	5 g	15 à 20 g/j continu	24 h	64 mg/L ou 4-5CMI
TIM		5 g x 4, perfusions de 4 h		A. clav. ne se dose pas
TZP		4 g x 4, perfusions de 4 h		sulbactam ne se dose pas
TOB		10 mg/kg IV DUJ		Pic > 40 mg/l ou 10 CMI, vallée indosable
VAN	500 mg	2,5 g IV continu	?	20 à 30 mg/l

Tableau VII - Stratégies d'action contre les facteurs de virulence

Cible	Agents à l'étude	Mode d'action
Activité des toxines	Anticorps monoclonaux	Neutralisation (charbon)
	Analogues	Occupent site de liaison
Adhésion bactérienne	Pilicides	Inhibition synthèse
	Mono-oligosaccharides	Inhibition liaison
Système sécrétoire	Inhibiteurs	Blocage sécrétion toxine
		Inhibition interaction bactérie-hôte
		Blocage assemblage fonctionnel
Quorum sensing	Analogues métaboliques	Blocage synthèse AI
	Enzymes	Inactivation AI
	Analogues structuraux	Blocage récepteurs AI

(pilicides) soit en bloquant leur site actif au moyen de mono- ou oligosaccharides. L'inhibition des systèmes sécrétoires peut s'attaquer à la sécrétion/«injection» des toxines, au systèmes d'interaction hôte-bactérie ou à l'assemblage final de sous-unités de ces molécules. Les travaux sur le quorum sensing semblant les plus avancés. Via des messagers spécifiques (auto inducteurs -AI-, différents selon que les bactéries sont à Gram positif ou négatif), l'inoculum bactérien devient capable, à partir d'une certaine densité, de produire des facteurs de virulence, ses systèmes de mobilité, de former du biofilm etc. ce qui permet de viser de nombreuses cibles. Citons l'inhibition ou l'inactivation des AI tels les acyl- homosérine lactones (AHL) des Gram négatifs ou les oligopeptides des Gram positifs ainsi que le blocage des récepteurs de ces messagers.

Les peptides antimicrobiens[68] sont des molécules naturelles, effecteurs du système immunitaire inné, considérées comme la première ligne de défense «non mécanique» de l'organisme. Outre une activité antimicrobienne large (bactéries, virus, fungi, protozoaires), ils ont aussi un rôle dans l'activation du système immunitaire spécifique, le déclenchement et la régulation de la réaction inflammatoire et la cicatrisation, par le biais de la promotion de la néovascularisation. Parmi les centaines de molécules identifiées, citons les cathélicidines, les ß défensines, la psoriasine, certaines ARNases, la dermicidine. La ß défensine 3 est capable de réduire l'inoculum dans le modèle murin d'infection de brûlure à S. aureus.[69] Le potentiel de ces molécules, très rapidement bactéricides, peu sujettes au développement de résistances, à spectre très large, capables en outre de diminuer les effets délétères de la réaction inflammatoire et d'augmenter l'activité du système immunitaire adaptatif est considérable.[70] Il reste que les peptides naturels sont bien souvent inactivés lorsqu'il s'agit de les utiliser par voie générale et que le risque de toxicité de ces molécules, dont le site d'action principal est la membrane, nécessitent d'effectuer des modifications chimiques ou allostériques (nanoparticules) sur des molécules déjà bien onéreuses à produire. A notre connaissance, aucune d'entre elles n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché.

Les polyphénols[71] sont de grosses molécules, très hydrophobes, produites par la plupart des plantes évoluées. Ils ont des effets bénéfiques variés via des propriétés anti oxydantes et protectrices vis à vis des radicaux libres mais aussi des effets antimicrobiens (bactéries, virus) directs (inhibition de croissance voire lyse) comme indirects (virulence) pouvant expliquer l'efficacité de nombreuses techniques de médecine traditionnelle. Certains d'entre eux peuvent augmenter l'efficacité des antibiotiques, par effet synergique ou en interférant avec les mécanismes de résistance. Leur utilisation en médecine «moderne» est encore à définir.

Les nanotechnologies[72] peuvent permettre l'utilisation d'agents antibactériens ne pouvant l'être sous des formes «conventionnelles » ou le transport in situ d'antimicrobiens, soit pour en diminuer la toxicité soit pour permettre d'atteindre au foyer des concentration extrêmement élevées, à même de contourner les mécanismes de résistance. Dans la première catégorie, on peut citer les métaux (Ag -déjà utilisé sous forme nanocristalline dans des pansements-, ZnO, TiO_2, Al_2O_3, Cu), les chitosans, les fullerènes, les nanoparticules libérant du NO, les nanoémulsions huile/eau. Les vecteurs nanoparticulaires peuvent être des liposomes. Ceux-ci sont déjà utilisés dans la pharmacopée anti-infectieuse, avec l'amphotéricine B. Des formes polymériques, dendrimériques ou lipidiques solides, sont à l'étude.

L'immunothérapie[73] «passive» par injection de sérum hyperimmun aux fins de traiter des toxi-infections comme la diphtérie et le tétanos remonte à la fin du XIX^{ème} siècle. L'utilisation des anticorps monoclonaux s'est révélée efficace en cancérologie ainsi que dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. En pathologie infectieuse cependant, seul le palivizumab a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des infections à VRS. La crainte du bioterrorisme a relancé les études sur l'utilisation des anticorps, cette fois monoclonaux (AcM), dans la prévention et le traitement d'autres toxi-infections comme le charbon et le botulisme. D'autres axes de recherche sont la production d'AcM inactivant la shiga toxine d'*E. coli* (responsable de syndromes hémolytiques et urémiques fréquemment mortels) ou les toxines de *C. difficile* à l'origine de colites pseudomembraneuses. Les recherches se tournent aussi vers *Enterococcus fæcium*, SARM, *Klebsiella pneumoniæ*, *Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas æruginosa* et les EBLSE (groupe ESKAPE[74] pour lesquels l'impasse thérapeutique est parfois atteinte. Il s'agit de trouver des cibles suffisamment conservées dans les différentes espèces pour obtenir un produit ubiquiste. Si les recherches sur le lipide A d'*E. coli* se sont avérées décevantes, celles sur l'acide lipoteichoïque de *S. aureus* semblent plus prometteuses. En revanche, celles sur divers facteurs de virulence de cette même bactérie sont décevantes, alors que celles sur des facteurs de virulence de *P. æruginosa* semble prendre un meilleur chemin. Il est possible que l'utilisation de «cocktails» d'AcM, éventuellement en combinaison avec une antibiothérapie, permette d'obtenir quelques succès. Si les vaccins contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniæ* et *H. influenzæ* ont montré leur efficacité, il n'en va pas de même pour l'heure de ceux visant *S. aureus* ou *P. æruginosa*. Toutes ces interventions sur l'immunité risquent cependant rester lettre morte chez des patients immunodéprimés comme le sont les brûlés graves.

Le traitement photodynamique[75] consiste à utiliser un agent «sensibilisant» capable, sous irradiation lumineuse à

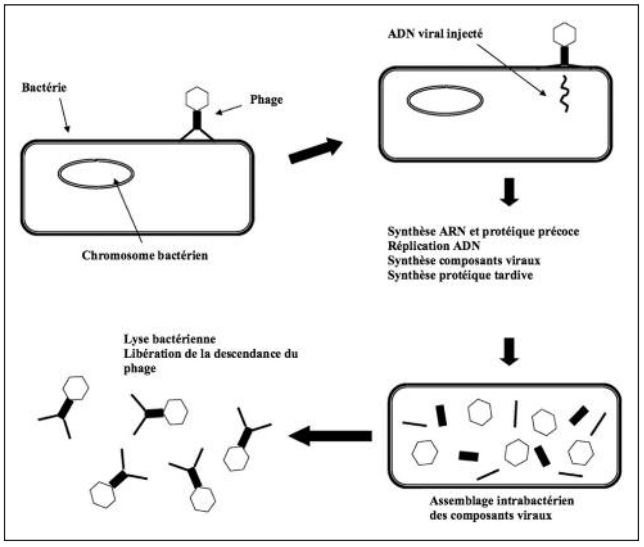

Fig. 3 - Cycle lytique d'un bactériophage.

longueur d'onde définie, de libérer des radicaux oxygénés cytotoxiques détruisant les bactéries qui y sont soumises. Les choix de l'agent photosensibilisant et de la longueur d'onde permettraient une sélectivité antibactérienne et le mode d'action limite le développement de résistance. La nécessité d'irradiation lumineuse limite l'utilisation à des sites accessibles à une source. Des essais sur des modèles animaux d'infection de brûlure montrent une efficacité toute relative de cette thérapeutique.[76]

La phagothérapie est une technique «biologique» consistant à utiliser les prédateurs viraux naturels des bactéries que sont les bactériophages. C'est à Twort[77] que revient, en 1915, la première observation d'apparition de «matériel transparent» au sein de cultures bactériennes, matériel capable de reproduire les mêmes effets en le repiquant sur d'autres cultures, saines initialement. Le terme de «bactériophage», communément appelé «phage» est à mettre au crédit de Félix d'Hérelle en 1917,[78] ainsi que le terme phagothérapie, en 1926.[79] Il n'en reste pas moins que la controverse sur la paternité du bactériophage n'en est qu'une des nombreuses de la longue histoire Franco-Britannique. Le développement de la phagothérapie a été interrompu, dans le «monde occidental» par l'arrivée des antibiotiques, ainsi que, probablement, par une «non brevetabilité», les phages faisant partie du «vivant». Elle a cependant continué «à l'est» et particulièrement en Géorgie, Russie, et Pologne, en bonne partie pour des raisons politico-financières. De nombreuses publications en on fait état mais sont restées confidentielles faute de correspondre aux standards «de l'ouest». On trouve des phages partout où on trouve des bactéries, et ils sont estimés comme étant la forme la plus abondante de «vie» sur la planète, au nombre de 10^{32} à 10^{34} éléments.[80] La plupart des phages font partie des caudoviridae,[81] que l'on pourrait comparer à une seringue avec système d'injection intégré, surmontée de la capside et reposant sur des systèmes d'ancrage à la paroi bactérienne. Une fois le matériel génétique injecté dans la bactérie, les phages peuvent entrer soit dans un cycle lytique, soit dans un cycle tempéré (cycle lysogénique). Le passage de l'un à l'autre est possible, sans que l'on sache réellement sous quelle impulsion. Le cycle lytique est celui recherché dans la phagothérapie (*Fig. 3*)[80]. Il est par essence bactéricide, exponentiel (environ 100 virions produits à chaque infestation) et autolimité (les phages étant, comme tous virus, spécifiques d'espèces, ils disparaissent lorsque les bactéries sont toutes lysées).[82] Il existe des possibilités de développement de résistances[83] entre autres par modification des cibles d'accrochage, raison pour laquelle est préférable d'utiliser plusieurs phages[84] pour s'attaquer à un inoculum bactérien (cocktails).[85] Lors d'un cycle lysogénique, le génome viral s'intègre au chromosome bactérien et se réplique avec lui, sans conséquence pour la bactérie. La possibilité, lors des réplications, d'emporter avec lui des gênes de virulence ou de résistance aux antibiotiques en font un danger potentiel important (à titre d'exemple, le gène codant pour la production de shigatoxine par E. coli est d'origine phagique).[86] Il est dès lors nécessaire, lors de la production de phages lytiques à but thérapeutique, de s'assurer par séquençage ADN que l'on est en présence de phages exclusivement lytiques.[87] Quelques études cliniques de phase I et II commencent à sortir[82] et, à l'heure où nous écrivons, une étude multicentrique européenne sur la phagothérapie dans l'infection cutanée chez le brûlée (Phagoburn) est proche des premières inclusions.[88] En l'état actuel des recherches, compte tenu de la nécessité d'identifier les phages spécifiques de la bactérie causale puis de les produire en quantité suffisante et enfin de les amener au site de l'infection, il est peu envisageable de les utiliser autrement que dans le cas d'infections subaiguës ou chroniques dans un site suffisamment facile d'accès. L'utilisation de lysines (les enzymes permettant la lyse des bactéries lors de l'issue de la progénie des phages) recombinantes est une autre possibilité.[89] Ces grosses molécules ne passant pas la membrane externe, elles ne peuvent être utilisables qu'en cas d'infection à bactéries à Gram positif, ce qui limite fortement leur champ d'application.

Conclusion

Au total, la mortalité des brûlés supposés pouvoir être sauvés est très majoritairement de cause infectieuse, essentiellement bactérienne. Le moyen le plus efficace de les éviter est de guérir le patient de sa brûlure par excision-greffe précoce. Si la mise en ouvre de précautions d'hygiène «standard» fait l'unanimité, l'isolement «protecteur»

est plus discuté. Le diagnostic d'infection est difficile chez ces patients dont l'intense réaction inflammatoire mime la clinique du sepsis alors que les marqueurs biologiques classiques sont souvent pris en défaut. L'antibiothérapie nécessite des posologies et des modes d'administration (perfusion continue) sortant largement des préconisations habituelles, et devant être adossées à la surveillance des concentrations plasmatiques. A l'heure ou l'impasse thérapeutique devient non exceptionnelle devant des bactéries de plus en plus résistantes, l'utilisation d'autres moyens thérapeutiques est à considérer. Leur application clinique n'est cependant pas à prévoir dans un avenir très proche, toutefois la phagothérapie semble ici posséder une longueur d'avance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mann E, Baun M, Meininger J, Wade C : Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: A systematic review of the literature. Shock, 37: 4-16, 2012.
2. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H, Oen IMMH: Mortality and causes of death in a burn centre. Burns, 34: 1103-7, 2008.
3. Gomez R, Murray C, Hospenthal D, Cancio L, Renz E, Holcomb J et al.: Causes of mortality by autopsy findings of combat casualties and civilian patients admitted to a burn unit. J Am Coll Surg, 208: 348-55, 2009.
4. d'Avignon L, Hogan B, Murray C, Loo F, Hospenthal D, Cancio L et al.: Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: An autopsy series. Burns, 36: 773-9, 2010.
5. National Burn Repository. www.ameriburn.org/2013NBRAnnualReport
6. Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, Le Floch R, Perro G, Ravat F, Vinsonneau C : Épidémiologie des centres de brûlés français en 2006. Société Française d'Études et de Traitement des brûlures, XXVII Congrès, CL2, 2007.
7. http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte
8. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R: Burn Wound Infections. Clin Microbiol Rev, 19: 403-34, 2006.
9. Weber J, McManus A: Infection control in burn patients. Burns, 30: 16–24, 2004.
10. Ha J, Italiano C, Heath C, Shih S, Rea S, Wood F: Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. Burns, 37: 181-95, 2011.
11- Murphey E, Sherwood E, Toliver-Kinsky T: The immunological response and strategies for intervention. In: Herndon D (ed): "Total Burn Care, 3rd Ed", 310-24, Saunders Ed, 2007.
12. Magnotti L, Deitch E: Burns, bacterial translocation, gut barrier, and failure. J Burn Care Res, 26: 383-11, 2005.
13. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L: Ventilator associated pneumonia: Evolving definitions and preventive strategies. Resp Care, 58: 990-1007, 2013.
14. Barber R, Chang LY, Arnoldo B, Purdue G, Hunt J, Horton J et al.: Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury. Clin Med Res, 4: 250-5, 2006.
15. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE: Non-analgesic effects of opioids: Mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. Curr Pharm Des, 18: 6034-42, 2012.
16. Lannan K, Sahler J, Spinelli S, Phipps R, Blumberg N: Transfusion immunomodulation. The case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. Blood Cells Mol Dis, 50: 61- 8, 2013.
17. American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 20: 864–74, 1992.
18. Levy M, Fink M, Marshall J, Angus D, Cook D, Cohen J et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 31: 1250 –6, 2003.
19. Greenhalgh D, Saffle J, Holmes J, Gamelli R, Palmieri T, Horton J et al.: American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res, 28: 776-90, 2007.
20. Ravat F, Le Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H et al.: Antibiotics and the burn patient, Burns, 37: 16-26, 2011.
21. Hogan B, Wolf S, Hospenthal D, D'Avignon L, Chung K, Yun H et al.: Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. J Burn Care Res, 33: 371-8, 2012.
22. Tengvall O, Björnhagen V, Lindholm C, Jonsson CE, Wengström Y: Differences in pain patterns for infected and noninfected patients with burn Injuries. Pain Manag Nurs, 7: 176-82, 2006.
23. Uppal S, Rom S, Kwatra B, Garg S, Gupta R: Comparative evaluation of surface swab and quantitative full thickness wound biopsy culture in burn patients. Burns, 33: 460-3, 2007.
24. Jeschke M, Finnerty C, Kulp G, Kraft R, Herndon D: Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? Int J Burn Trauma, 3: 137-43, 2013.
25. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H: Evaluation of serum procalcitonin concentration in ICU following severe burns. Burns, 33: 860-4, 2007.
26. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzami M: PCT as a diagnostic and pronostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. Burns, 38: 356-63, 2012.
27. Code de la santé publique. Article D 6124-153
28. www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007
29. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf
30. O'Grady N, Alexander M, Burns L, Dellinger E, Garland J, Heard S et al.: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control, 39: 1-34, 2011.
31. Ramos G, Bolgiani A, Patiño O, Prezzavento G, Guastavino P, Durlach R et al.: Catheter infection risk related to the distance between insertion site and burned area. J Burn Care Rehabil, 23: 266-71, 2002.
32. Bache S, Maclean M, Gettinby G, Anderson J, MacGregor S, Taggart I: Quantifying bacterial transfer from patients to staff during burns dressing and bed changes: Implications for infection control. Burns, 39: 220-8, 2013.
33. Janzekovic Z: A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. J trauma, 10: 1103-8, 1970.
34. Karsten K, Makley A, Kagan R: Update on the critical care management of severe burns. J Intensive Care Med, 26: 223-36, 2011.
35. Gudaviciene D, Rimdeika R, Adamonis K: Nutrition of burned patients. Medicina (Kaunas), 40: 1-8, 2004.
36. Heyland D, Dhaliwal R, Suchner U, Berger M: Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. Intensive Care Med, 31: 327-37, 2005.
37. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J et al.: Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: A prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med, 31: 2444-9, 2004.
38. Pham T, Warren A, Phan H, Molitor F, Greenhalgh D, Palmieri T: Impact of tight glycemic control in severely burned children. J Trauma, 59: 1148-54, 2005.
39. C. Rabaud. Diagnostic et prise en charge des infections à entérobactéries sécrétrices de carbapénémases. 43ème congrès SRLF, 2014.
40. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/isolement.pdf.

41. Bourigault C, Corvec S, Bretonnière C, Guillouzouic A, Cremet L, Marraillac J et al.: Investigation and management of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii spread in a French medical intensive care unit: One outbreak may hide another. Am J Infect Control, 41: 652-3, 2013.
42. Circulaire DGS/RI/DGOS/PF/2010/413
43. Circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n°2002-272.
44. Kollef M: Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? Clin Infect Dis, 43: 82-8, 2006.
45. Ramos G, Resta M, Machare Delgado E, Durlach R, Fernandez Canigia L, Benaim F: Systemic perioperative antibiotic prophylaxis may improve skin autograft survival in patients with acute burns. J Burn Care Res, 29: 917-23, 2008.
46. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al.: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med, 41: 580-637, 2013.
47. http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jac/for_authors/jac-abbreviations.doc
48. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C et al.: De-escalation therapy in ventilatorassociated pneumonia. Crit Care Med, 32: 183–90, 2004.
49. Hoffken G, Niederman M: Nosocomial pneumonia: The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest, 122: 21483–96, 2002.
50. Kollef M: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. Crit Care, 5: 189–95, 2001.
51. Nicolau D: Pharmacodynamic optimization of β-lactams in the patient care setting. Crit Care, 12: 2, 2008.
52. Weinbren M: Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. J Antimicrob Chemother, 44: 319-27, 1999.
53. Blanchet B, Julien V, Vinsonneau C, Tod M: Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. Clin Pharmacokinet, 47: 635–54, 2008.
54. Lesne-Hulin A, Bourget P, Ravat F, Goudin C, Latarjet J: Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with major burns. Eur J Clin Pharmacol, 55: 515–9, 1999.
55. Zaske D, Sawchuk R, Gerding D, Strate R: Increased dosage requirements of gentamycin in burn patients. J Trauma, 6: 824–8, 1976.
56. Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveillé R, Le Bever H, Carsin H: Clinical pharmacokinetics of piperacillin–tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. Antimicrob Agents Chemother, 40: 139–45, 1996.
57. Conil J, Georges B, Breden B, Segonds C, Lavit M, Seguin T et al.: Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. Int J Antimicrob Agents, 28: 226–30, 2006.
58. Kiser T, Hoody D, Obritsch M, Wegzyn C, Bauling P, Fish DN: Levofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with severe burn injury. Antimicrob Agents Chemother, 50: 1937–45, 2006.
59. Mohr J, Ostrosky-Zeichner L, Wainright D, Parks D, Hollenbeck T, Ericsson C: Pharmacokinetic evaluation of single-dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. Antimicrob Agents Chemother, 52: 1891–3, 2008.
60. Lovering A, Le Floch R, Hovsepian L, Stephanazzi J, Bret P, Birraux G et al.: Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. J Antimicrob Chemother, 63: 553-9, 2009.
61. Le Floch R, Arnould JF, Pilorget A, Dally E, Naux E: Concentrations sanguines d'antibiotiques chez les patients brûlés. Etude rétrospective sur 5 ans. Pathol Biol, 58: 137-43, 2010.
62. Dailly E, Arnould JF, Fraissinet F, Naux E et al.: Pharmacokinetics of ertapenem in burns patients. Int J Antimicrob Agents, 42: 48-52, 2013.
63. Cantón R, Morosini MI: Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS Microbiol Rev, 35: 977-91, 2011.
64. Spellberg B, Stewart WH: Mistaken or maligned? Clin Infect Dis, 47: 294-5, 2008.
65. Interview de Arjun Srinivasan du 28/6/2013 par le Public Broadcasting Service. www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/health-science-technology/hunting-the-nightmare-bacteria/dr-arjun-srinivasan-weve-reached-the-end-of-antibiotics-period/
66. Fernebro J: Fighting bacterial infections. Future treatment options. Drug Resist Updat, 14: 125-39, 2011.
67. Ivanova K, Fernandes MM, Tzanov T: Current advances on bacterial pathogenesis inhibition and treatment strategies. http://www.formatex.info/microbiology4/vol1/322-336.pdf
68. Kaus A, Jacobsen F, Sorkin M, Rittig A, Voss B, Daigeler A et al.: Host defence peptides in human burns. Burns, 34: 32-40, 2008.
69. Gibson A, Thomas-Virnig C, Centanni J, Schlosser S, Johnston C, Van Winkle K et al.: Non viral human beta defensin-3 expression in a bioengineered human skin tissue: A therapeutic alternative for infected wounds. Wound Rep Reg, 20: 414–24, 2012.
70. Marr A, Gooderham W, Hancock R: Antibacterial peptides for therapeutic use: Obstacles and realistic outlook. Curr Opin Pharmacol, 6: 468-72, 2006.
71. Daglia M: Polyphenols as antimicrobial agents. Curr Opin Biotechnol, 23: 174-81, 2012.
72. Huh AJ, Kwon YJ: "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. J Control Release, 10: 128-45, 2011.
73. Oleksiewicz M, Nagy G, Nagy E: Anti-bacterial monoclonal antibodies: Back to the future? Arch Biochem Biophys, 526: 124-31, 2012.
74. Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L et al.: Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 48: 1–12, 2009.
75. Dai T, Huang Y, Hamblin M: Photodynamic therapy for localized infections – state of the art. Photodiagnosis Photodyn Ther, 6: 170-88, 2009.
76. Dai T, Huang Y, Sharma S, Hashmi J, Kurup D, Hamblin M: Topical antimicrobials for burn wound infections. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 5: 124–51, 2010.
77. Twort F: An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. Lancet, 186: 1241-3, 1915.
78. D'Hérelle F: Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. Compte-rendus de l'académie des sciences, 165: 373-5, 1917.
79. D'Hérelle F: Le bactériophage et son comportement, Masson ed, 1926.
80. Hanlon G: Bacteriophages: An appraisal of their role in the treatment of infection. Int J Antimicrob Agents, 30: 118-28, 2007.
81. Dublanchet A: Des virus pour combattre les infections. La phagothérapie: Renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Favre Ed, Lausanne, 2009.
82. Knoll B, Mylonakis E: Antibacterial bioagents based on principles of bacteriophage biology: An overview. Clin Infect Dis, 58: 528-34, 2014.
83. Alisky J, Iczkowski K, Rapoport A, Troitsky N: Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. J Infect, 36: 5-15, 1998.
84. Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin J, Lehman S, Donlan R: Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa on catheters in an in vitro model system. Antimicrob Agents Chemother, 54: 397-404, 2010.
85. Pirnay JP, De Vos D, Verbecken G, Merabishvili M, Chanisvili N, Vaneecoute M et al.: The phage therapy paradigm: *Prêt à porter* or *sur-mesure*? Pharm Res, 28: 934-7, 2011.
86. Nataro J, Kaper J: Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev, 11: 1142-201, 1998.
87. Merabishvili M, Pirnay JP, Verbecken G, Chanisvili N, Tediashvili M, Lashki N et al.: Quality-controlled small-scale production of well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. Plosone, 4: 494, 2009.
88. www.phagoburn.eu
89. Fischetti V: Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. Int J Med Microb, 300: 357-62, 2010.

Conflit d'intérêt. Le premier auteur est impliqué dans l'étude de Phagoburn. Il n'a pas d'autre conflit d'intérêt potentiel au regard de cet article. Les autres auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt potentiel au regard de cet article.