

Le comité d'antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie – CHUS vous propose de courtes capsules d'informations. En espérant qu'elles vous inciteront à maintenir une utilisation rationnelle des antimicrobiens.

**Pénétration
urinaire des
antifongiques :
lequel choisir
lorsqu'un
traitement est
réellement
indiqué?**

Parmi les dérivés azolés, le fluconazole est l'agent de choix pour le traitement d'une infection urinaire fongique, étant éliminé à 80 % sous forme inchangée dans l'urine. À l'inverse, les concentrations urinaires de l'itraconazole, du voriconazole, du posaconazole et de l'isavuconazole sont très faibles à cause de leur métabolisme hépatique important.

Globalement, les antifongiques de la classe des échinocandines (caspofungine, micafungine et anidulafungine) sont aussi excrétés très faiblement dans l'urine sous forme inchangée (moins de 2%).

En cas de contre-indication ou de résistance au fluconazole, vers quel antifongique doit-on se tourner ? L'utilisation de l'amphotéricine B désoxycholate est suggérée, de même que la flucytosine, une molécule à prise orale accessible par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Malheureusement, ces deux agents présentent des effets indésirables significatifs et l'avis d'un spécialiste est fortement suggéré. L'amphotéricine B liposomale ne doit pas être utilisée, en raison de la faible concentration urinaire atteinte.

**Linézolide et
agents
sérotoninergiques
: à combiner ou
non?**

Le linézolide, un antibiotique réservé au traitement des germes résistants, est un inhibiteur faible, non sélectif et réversible de la monoamine oxydase qui peut inhiber le métabolisme de la sérotonine. Afin d'éviter la survenue d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise chez les patients traités en concomitance avec des agents sérotoninergiques tels que (liste non exhaustive):

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN);
- Agonistes des récepteurs 5-HT₁ (tryptans);
- Antidépresseurs tricycliques;
- Mépéridine, buspirone, rasagiline.

L'apparition d'un syndrome sérotoninergique n'est pas reliée aux doses utilisées et survient généralement après 4 jours de combinaison (éventail : 1-20 jours). En présence de linézolide, la cessation de l'agent sérotoninergique est à prioriser. Toutefois, en raison de la faible prévalence de cet effet indésirable (moins de 1%) et selon l'évaluation du ratio risques/bénéfices, il pourrait être envisagé de combiner le linézolide à un agent sérotoninergique si le traitement antibiotique ne peut être retardé. Il est alors recommandé de demander l'aide d'un spécialiste pour évaluer les alternatives, mais sinon de réduire au minimum les agents en interaction et d'effectuer un suivi rapproché en contexte hospitalier afin de détecter la survenue d'un syndrome sérotoninergique (hyperpyrexie, troubles cognitifs, myoclonies, troubles digestifs et/ou troubles de la coordination).

Quelles sont les indications de la double couverture anti-*Pseudomonas*?

L'utilisation d'une double couverture empirique contre le *Pseudomonas aeruginosa* devrait se limiter à quelques situations cliniques précises. Elle est indiquée en présence d'une infection sévère chez les patients ayant des facteurs de risque de germe résistant (voir liste ci-dessous) ou encore chez des patients qui présenteraient un risque élevé de mortalité avec une couverture antimicrobienne empirique inadéquate.

L'utilisation d'une double couverture chez ces patients augmente la probabilité qu'au moins 1 des 2 agents sélectionnés soit efficace contre la souche de *P. aeruginosa*. Une sélection de deux agents ayant des mécanismes d'action différents est suggéré (ex : ciprofloxacine + β -lactamine ou tobramycine + β -lactamine). Voici les circonstances où une double couverture pourrait être considérée :

- Sepsis sévère ou choc septique;
- Patient neutropénique avec bactériémie;
- Patient avec brûlures graves et infection sévère (haute incidence d'infection à *Pseudomonas* multirésistant chez cette clientèle);
- Résistance antimicrobienne suspectée élevée (plus 10-15%);
- Patient connu avec germe multirésistant (ex : fibrose kystique).

L'utilisation d'une double couverture contre le *P. aeruginosa* pour le traitement d'une pneumonie acquise sous ventilateur ou lors d'une hospitalisation prolongée ne serait pas nécessaire si le patient est stable hémodynamiquement et ne présente pas d'antécédent de germe résistant. Les sensibilités locales sont d'ailleurs supérieures à 90% pour les agents couramment utilisés comme la pipéracilline-tazobactam (à l'exception de la ciprofloxacine qui a une sensibilité d'environ 85%). Vous pouvez retrouver l'antibiogramme cumulatif 2020 de l'Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu dans l'intranet du CIUSSS de l'Estrie-CHUS, dans la section outils cliniques / gestion des médicaments / gérance des antimicrobiens.

La poursuite de la double couverture n'est pas nécessaire pour toute la durée du traitement et devrait être réévaluée lorsque les sensibilités pour le *P. aeruginosa* sont disponibles. Un retour vers une monothérapie sera possible dans la plupart des cas.

Références :

- Cox GM, Kauffman CA. Candida infections of the bladder and kidneys. In: Up to date, Post TW (ed), Up to date, Waltham, MA. (Page consultée le 16 novembre 2021).
- Felton T, Troke PF, Hope W. Tissue Penetration of Antifungal Agents. Clinical Microbiology Reviews 2014; 27:1
- Linezolide. Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL.
- Linezolide. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Dallas, TX: Antimicrobial Therapy, Inc.
- Quinn DK, Stern TA. Linezolid and Serotonin Syndrome. J Clin Psychiatry 2009; 11(6)
- Taylor et al. Linezolid and Serotonergic Drug Interactions: A Retrospective Survey. CID 2006:43
- Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother. 2013 Mar;47(3):388-97. doi: 10.1345/aph.1R386. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23424229.
- Kanj SS, Sexton DJ. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. In: Up to date, Post TW (ed), Up to date, Waltham, MA. (Page consultée le 16 novembre 2021).