



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1 FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N° 150/ 2015

EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS SURVENANT CHEZ LE PATIENT

PORTEUR D'UNE ASSISTANCE VENTRICULAIRE

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **07 septembre 2015**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BADOUIN Audrey
Née le 18 juillet 1984 à Montpellier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

- . Président de l'Université François-Noël GILLY
- . Président du Comité de Coordination François-Noël GILLY
- des Etudes Médicales
- . Secrétaire Général Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST Doyen : Jérôme ETIENNE

UFR DE MEDECINE
LYON SUD - CHARLES MERIEUX Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES (ISPB) Directrice: Christine
VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE Directeur : Denis BOURGEOIS

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE
READAPTATION Directeur : Yves MATILLON

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES Directeur : Fabien de MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) Directeur : Claude
COLLIGNON

POLYTECH LYON Directeur : Pascal FOURNIER

I.U.T. Directeur : Christian COULET

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES

ET ASSURANCES (ISFA)
MAUME-DESCHAMPS

Directeur : Véronique

I.U.F.M.

Directeur : Régis BERNARD

CPE

Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon

Est Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens
Hospitaliers Première classe**

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénérérologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénérérologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fournieret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénérérologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ;
addictologie Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ;
pharmacologie Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie

Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine
d'urgence		
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
		Anatomie
Voiglio	Eric	Parasitologie et mycologie
Wallon	Martine	

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreyssse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
		Anatomie et cytologie pathologiques
Meyronet	David	

Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno hospitalière	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Composition du jury

Président :

Monsieur le Professeur Olivier BASTIEN

Membres:

Monsieur le Professeur Jean-Luc FELLAHI

Monsieur le Professeur Jean-Jacques LEHOT

Monsieur le Professeur François DALAHAYE

Monsieur le Docteur Laurent SEBBAG

Remerciements

Au Pr Olivier Bastien

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation malgré l'éloignement géographique. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler dans le service d'anesthésie réanimation cardiaque et thoracique lorsque vous le dirigez, j'y ai énormément appris. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Au Pr Jean Luc Fellahi

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et ainsi de juger mon travail. Je vous remercie pour vos critiques et vos conseils qui m'ont permis d'améliorer mon manuscrit. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au Pr Jean Jacques Lehot

Je vous remercie de vous être rendu disponible pour participer à mon jury de thèse, et de nous faire ainsi profiter de votre savoir concernant la réanimation en chirurgie cardiaque. Vos remarques concernant mon travail ont été très constructives. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Au Pr François Delahaye

Merci d'avoir accepté de nous faire part de votre expertise en cardiologie et en particulier concernant les infections en pathologie cardiaque. Merci de votre disponibilité. Je vous prie d'accepter ma respectueuse considération et mon profond respect.

Au Dr Laurent Sebbag

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Vous avez une grande expérience dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et des patients porteurs d'assistance ventriculaire. C'est donc un honneur de vous compter dans mon jury.

Je tiens enfin à remercier les **Dr Cristinar** (Strasbourg) et **Gaudard** (Montpellier) pour leur aide précieuse et leur disponibilité. Sans votre aide, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Je vous suis extrêmement reconnaissante.

Je tiens à rendre hommage à tous mes professeurs qui, pendant ces cinq années, m'ont fait profiter de leur enseignement tant théorique que pratique et humain, et m'ont permis d'apprendre à leur côté la médecine et plus précisément l'anesthésie réanimation.

Je remercie tous ceux, médecins et personnel paramédical, qui jour après jour, m'ont transmis leur savoir et leur dévouement au chevet des patients.

Je tiens en particulier à remercier l'équipe de la réanimation neurologique, du centre hospitalier de Montélimar, de l'hôpital Edouard Herriot, de l'hôpital femme mère enfant, de la réanimation de l'hôpital Saint Luc Saint Joseph, de la réanimation et anesthésie cardio-thoracique (B16), de la réanimation chirurgicale de l'hôpital de la Croix Rousse, du centre Léon Bérard et de la clinique du Tonkin.

Je remercie également l'équipe d'anesthésie réanimation de l'hôpital Lapeyronie de Montpellier qui m'a fait l'honneur de m'accueillir en inter-chu.

Enfin, un grand merci à l'ensemble de mes cointernes qui tout au long de mes stages ont égayé mes journées et m'ont apporté beaucoup de réconfort. Une mention particulière pour Sophie, je suis très honorée de finir ce bout de chemin à tes côtés !

Enfin, je veux remercier ceux qui, à mes côtés dans la vie de tous les jours, m'apportent amour, affection et bonheur.

En tout premier lieu, je veux rendre hommage à mes parents.

A mon père, tu as su me transmettre l'amour de la médecine, mais aussi par ton dévouement, l'amour de la famille et le sens des responsabilités. Je t'aime et je te remercie pour tout ce que tu fais pour nous.

A ma mère, ton courage et ton abnégation m'ont porté pendant toutes ces années. Le sourire que tu nous offre chaque jour malgré la maladie est une récompense inestimable.

A Vitali, tu es à mes côtés depuis plus de 7 ans. Tu as appris à me connaître et à me comprendre. De mon côté, tu m'as apporté confiance et une part de folie et de rêve qui contribuent à notre bonheur. Je t'aime.

A ma sœur Hélène, le long chemin des études se termine enfin. Je soutiens enfin ma thèse, et bientôt toi la tienne. Si ce chemin a parfois été difficile, il n'en n'est pas moins riche et intéressant. J'espère que Toulouse t'apportera beaucoup de bonheur. Je t'aime et je serai toujours ta grande sœur chérie !

A mon frère Laurent, malgré l'éloignement tu comptes beaucoup pour moi. J'espère qu'à l'avenir nous nous rapprocherons.

A Claudia, mia suocera, merci de votre accueil et de votre gentillesse. Merci de votre joie de vivre. Merci à Giordano aussi.

A Nathalie et Tony, votre accueil pendant mes séances mensuelles de DURPI a été aussi chaleureux que convivial ; vous m'avez été d'une grande aide. J'espère abuser à nouveau de votre hospitalité en Guyane très bientôt.

A Camille, Delphine, Marie-Hélène, nous nous connaissons depuis maintenant de nombreuses années. Je vous ai vu avec beaucoup de bonheur grandir, vous marier ou devenir mamans au cours des cinq dernières années. Il me tarde de pouvoir enfin suivre vos conseils...

A Pamela, la strasbourgeoise. Tu as choisi la même spécialité que moi, tu l'as aimée et détestée 100 fois comme moi. Encore désolée de soutenir ma thèse le même jour que toi !!
Plein de bonheur pour toi et Roody.

Enfin, merci à tous ceux que je n'ai pas cité et qui m'apportent, au quotidien, leur soutien et leur affection.

Liste des abbréviations

BGN : Bacilles à Gram négatif

BLSE : β lactamase à spectre étendu

CGP : Coccis à Gram positif

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

PARC : *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

VADS : Ventricular assist devices (systèmes d'assistance ventriculaire)

Table des matières

INTRODUCTION	19
1. Place des assistances implantables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale	19
I. Epidémiologie	19
II. Les différents objectifs de l'assistance ventriculaire implantable	20
III. Sélection des patients	20
2. Différents types d'assistance ventriculaire	21
I. Principes généraux	21
II. Flux pulsatiles	21
III. Flux continus	22
3. Standardisation des définitions des infections sur dispositifs d'assistance	24
I. Intérêt de la standardisation des définitions	24
II. Infections du dispositif	24
III. Infections liées au dispositif	24
IV. Infections non liées au dispositif	25
4. Facteurs prédisposant à la survenue d'infections	25
I. Facteurs liés au type d'assistance	26
II. Facteurs liés à l'hôte	26
III. Facteurs liés à l'agent pathogène	27
5. Facteurs de risque d'infection identifiés dans la littérature	29
I. Durée d'implantation	29
II. Traumatisme local	29
III. Antécédents du patient	29
6. Prévention et traitement des infections d'assistance implantable	30
I. Antibioprophylaxie	30
II. Soins locaux	30
III. Traitement médical	31
IV. Traitement chirurgical	31
V. Cas des infections à levures	32

MATERIEL ET METHODES	33
1. Type d'étude.....	33
2. Population étudiée	33
3. Paramètres étudiés	33
4. Recueil	34
5. Analyse statistique	34
 RESULTATS	36
2. Types d'assistance	38
3. Types d'infections.....	39
4. Types de germes.....	39
I. Pour les infections du dispositif	40
II. Infections liées au dispositif	40
III. Infections non liées au dispositif.....	41
5. Infections à levures	42
7. Facteurs de risque de mortalité	42
8. Facteurs de risque d'infection.....	45
9. Assurances à flux pulsé et flux continu.....	45
10. Rôle de l'insuffisance rénale pré-existante et de l'épuration extra-rénale post-opératoire	47
11. Impact sur la transplantation cardiaque	47
12. Complications sévères en dehors de l'infection.....	48
 DISCUSSION	50
1. Validation interne de l'étude	50
2. Les facteurs de risque d'infections.....	50
3. Intérêts et limites de la classification de la société « International Society for Heart and Lung Transplantation »	51
4. Comparaison aux données de la littérature.....	52
5. Infection et mortalité	54
6. Antibioprophylaxie	54
8. Types de germes.....	56
9. Comparaison entre assurances ventriculaires à flux pulsé et à flux continu.....	57
10. Transplantation	58
11. Limites	59

CONCLUSION	60
ANNEXE 1.....	68
ANNEXE 2.....	69
ANNEXE 3.....	70

INTRODUCTION

1. Place des assistances implantables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale

I. Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé publique dans les pays développés. Six à 10% des patients de plus de 65 ans seraient concernés par cette pathologie (1). L'amélioration des traitements médicaux a permis l'allongement de l'espérance de vie des patients, mais a conduit de plus en plus de patients vers l'insuffisance cardiaque terminale. En effet, parmi les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque, 10% présentent une atteinte avancée ou sont au stade d'insuffisance cardiaque maladie responsable d'une altération de la qualité de vie et d'une mortalité élevée (2). Le traitement de celle-ci est codifié selon des recommandations des sociétés savantes internationales, et pour les patients éligibles, la transplantation cardiaque est la proposition finale. Le nombre croissant de patients en attente de transplantation et la pénurie actuelle de greffons amènent les médecins à proposer aux patients la mise sous assistance ventriculaire implantable. En outre, les critères actuels d'attribution des greffons tendent à privilégier les patients les plus graves et dont l'espérance de vie à court terme est la plus compromise. Actuellement aux Etats-Unis, la majorité des patients appelés à la greffe sont sous traitement inotrope, sous contre-pulsion intra-aortique ou sous assistance circulatoire (3) (4). Une étude récente estime que 31% des patients bénéficiant d'une greffe cardiaque seraient sous assistance ventriculaire (5).

Depuis 2001, les systèmes d'assistance ventriculaire implantables ont montré une réduction de la mortalité et une amélioration significative de la qualité de vie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale et apparaissent comme une alternative à la transplantation dans le cadre de la destination therapy (étude REMATCH) (6).

II. Les différents objectifs de l'assistance ventriculaire implantable

Les systèmes d'assistance ventriculaire peuvent intervenir de manière différente dans la prise en charge des patients. Ils peuvent être placés en tant que « bridge to recovery », chez un patient en choc cardiogénique dans l'attente d'une récupération myocardique (ex : myocardite aigüe), en tant que « bridge to transplantation » dans l'attente d'une transplantation cardiaque (7) (8) ou comme « destination therapy » chez des patients pour qui il n'existe pas de projet de transplantation ou comme alternative à la transplantation. Enfin, on parle de « bridge to decision » concernant des patients pour qui le projet thérapeutique n'est pas clairement défini, en particulier l'éligibilité éventuelle à une transplantation. Cette catégorie est importante en France où l'utilisation de l'ECMO est très développée par rapport aux Etats-Unis et où le système d'allocation des greffons permet l'accès à la greffe à cette catégorie de patients. Ces différentes catégories ne sont pas définitivement établies, puisqu'il est possible qu'un patient présentant une contre-indication à la transplantation s'améliore sous assistance et puisse prétendre à une greffe. C'est le cas, par exemple, des patients récusés à cause d'une hypertension artérielle pulmonaire qui régresse après implantation.

III. Sélection des patients

Les indications retenues pour mettre en place une assistance ventriculaire chez un patient sont, d'après l'HAS (avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 10 janvier 2012) :

- ✓ Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi-ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale)
- ✓ Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou bi-ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

2. Différents types d'assistance ventriculaire

I. Principes généraux

Il existe différents types d'assistance ventriculaire implantable. Elles se différencient en fonction du type de flux (continu ou discontinu) et du type de moteur utilisé.

II. Flux pulsatiles

Un flux discontinu, utilisé sur des modèles d'assistance plus anciens, reproduit le flux physiologique avec un temps diastolique et un temps systolique. L'appareil comprend une pompe interne avec une valve de remplissage et une valve d'éjection. La pompe est alimentée par un moteur pneumatique ou électrique. La pompe de grande taille nécessite de larges dissections, des canules transcutanées de gros diamètre, présente une durée de vie plus courte avec des changements de matériel plus fréquents et engendre un inconfort auditif pour le patient. Le Thoratec® bi ventriculaire, assistant simultanément les ventricules droit et gauche, fait partie des systèmes à flux pulsatile.

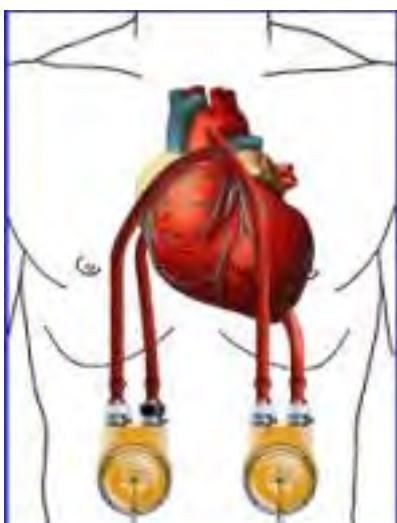


Schéma 1: thoratec bi-ventriculaire
ventriculaire



schéma 2: pompe pneumatique du Thoratec bi-

III. Flux continus

Un flux continu, rendu possible par le développement de pompe rotative axiale ou centrifuge, permet pour sa part d'assurer un meilleur équilibre hémodynamique et ne nécessite pas de valves. Le système est plus petit et s'adresse donc également aux personnes de petit gabarit. Il possède une durée de vie plus longue (8) (9). Ce type d'appareillage permettrait d'améliorer la survie et de diminuer le risque d'AVC, d'infection (10) (11) et de dysfonction du système, diminuant ainsi le risque de reprise chirurgicale (9). Cependant, l'absence prolongée de flux pulsatile engendre également un certain nombre de complications comme l'apparition de saignements gastro-intestinaux, de malformations artério-veineuses et d'insuffisance aortique (12). Une pulsatilité partielle est rétablie à distance de l'implantation du fait d'une amélioration de la fonction ventriculaire droite et gauche (13). Les systèmes Heart Mate II® et Incor® font partie des assistances à flux continu.

De nouveaux appareillages ont été mis au point récemment, la pompe miniaturisée se plaçant alors dans la cavité péricardique et non dans l'abdomen. Une pompe centrifuge est suspendue dans le boîtier par lévitation magnétique et mue par un champ magnétique. C'est le cas par exemple du système Heartware® (14).

Dans la littérature, nombre d'études concerne des modèles d'assistance à flux pulsé qui ne sont plus utilisés aujourd'hui. Ces appareils, de par la taille importante de la pompe et des câbles, favorisaient le développement d'infections (8). L'intérêt de notre étude est donc d'actualiser les données épidémiologiques en matière d'infection en lien avec les assistances ventriculaires implantables tout en se basant sur des définitions précises et standardisées.

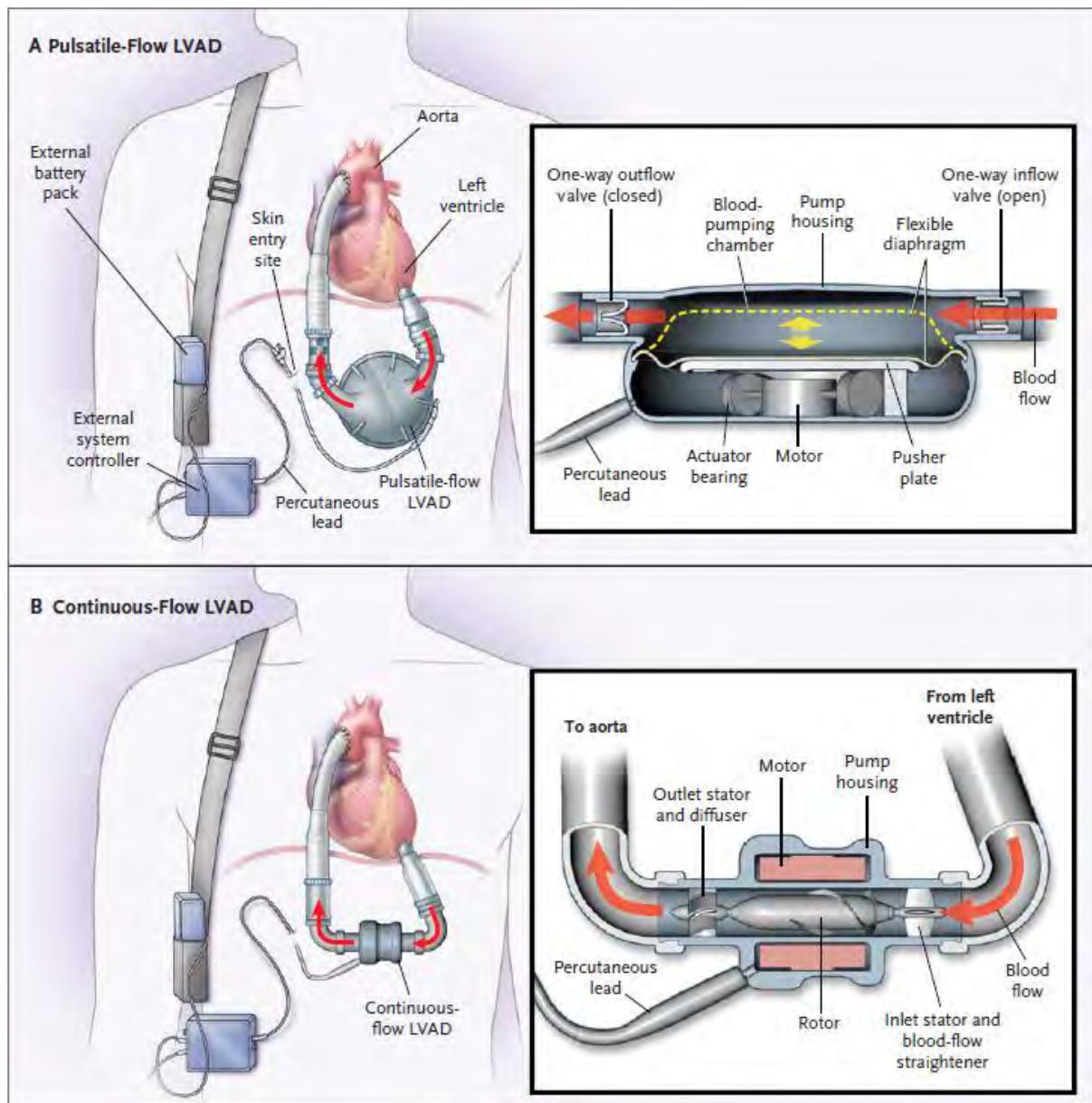


Schéma 3 : d'après Mark S. Slaughter , Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. N Engl J Med 2009;361:2241-51

3. Standardisation des définitions des infections sur dispositifs d'assistance

I. Intérêt de la standardisation des définitions

Il existe de nombreuses complications à ce type d'appareillage, tels que les accidents emboliques (10 à 15%), les hémorragies (25 à 30%) et les infections (30%) (15). Pendant de nombreuses années, l'absence de définition précise des infections sous assistance ventriculaire implantable a été un frein aux comparaisons entre études et a limité la valeur des données épidémiologiques.

Le travail de la société « International Society for Heart and Lung Transplantation » a permis de définir les différents types d'infections et les critères diagnostiques de chacune (16). Le groupe de travail a ainsi standardisé les définitions des différents types d'infection en se basant sur des processus physiopathologiques similaires pour les endocardites infectieuses, les bactériémies sur cathéters centraux, les infections de matériel vasculaire, les prothèses orthopédiques, les infections intra-abdominales postopératoires et des tissus mous.

On distingue les infections du matériel, les infections liées au matériel et les infections non liées au matériel.

II. Infections du dispositif

Les infections du matériel lui sont propres, il s'agit des infections de la pompe ou des canules, de la poche ou d'infections des câbles superficielles ou profondes.

III. Infections liées au dispositif

Les infections liées au matériel concernent les endocardites infectieuses, les septicémies (y compris les infections de cathéters centraux), les médiastinites.

IV. Infections non liées au dispositif

Les infections non liées au matériel sont les infections urinaires, les infections respiratoires basses, les cholécystites et les infections à *Clostridium difficile*.

Cette classification permet en outre d'exprimer le degré de probabilité que le patient présente une infection.

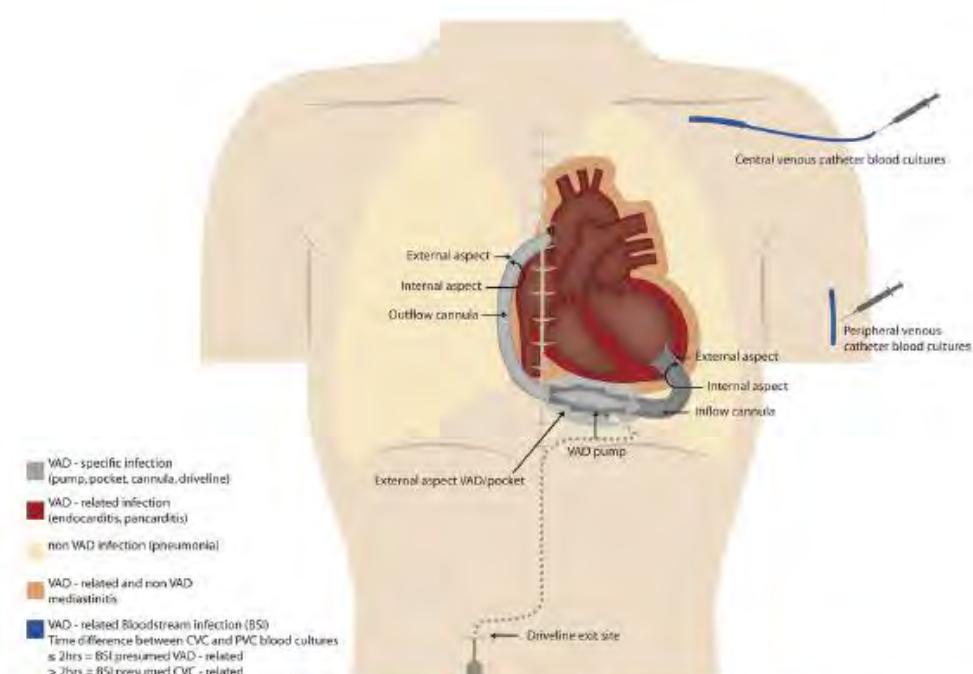


Figure 1 Illustration of ventricular assist device VAD-specific, VAD-related, and non-VAD infection. CVC, central venous catheter; PVC, peripheral vascular catheter.

Schema 4: D'après Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2011 Apr;30(4):375-84.

4. Facteurs prédisposant à la survenue d'infections

Le risque de développer une infection du système dépend de plusieurs facteurs ; il existe des facteurs liés au système lui-même, des facteurs liés aux agents pathogènes et des facteurs liés à l'hôte.

I. Facteurs liés au type d'assistance

Les facteurs liés au matériel incluent la taille de la pompe, les zones de flux turbulents qui favorisent l'adhésion des microorganismes présents dans le sang. C'est ainsi que les pompes rotatives des assistances à flux continu, plus petites, sont moins propices au développement d'infection.

L'interaction entre le sang et la surface du dispositif provoque la formation d'un « pseudo néo-intima» composé de lymphocytes T CD4 et CD8 activés, de monocytes et de macrophages (17) (18). Des modifications dans la signalisation cellulaire via des cytokines et le comportement cellulaire entraîneraient alors une baisse des lymphocytes T CD4 circulants et une hyperactivité des lymphocytes B comme cela sera décrit plus loin.

La formation d'un « pseudo néo-intima » à la surface des appareils, favorisée par certains composants tels que les membranes en polyuréthanes, permet l'adhésion des micro-organismes (19).

La diminution du risque infectieux après les premières semaines d'implantation est probablement en lien avec une modification de l'épithélium formé sur la membrane moins favorable à l'adhésion des micro-organismes (20).

II. Facteurs liés à l'hôte

En ce qui concerne l'hôte, il est maintenant démontré que le système d'assistance lui-même induit un état d'immunodépression favorisant les infections (21).

Une étude a montré une diminution spécifique du nombre de lymphocytes T CD4 chez les porteurs d'assistance ventriculaire à distance de la chirurgie, alors que le taux de CD4 circulant était normal chez des témoins sans insuffisance cardiaque et chez des patients insuffisants cardiaque NYHA IV non implantés (22). Les taux de CD8, quant à eux, restaient stables. Les lymphocytes T CD4 des patients sous assistance ventriculaire présentaient une plus grande susceptibilité à l'apoptose que ceux des patients sans assistance. De même, le taux circulant de médiateur CD95 était plus important chez les patients sous assistance. Or

ces ligands interviendraient dans l'apoptose des lymphocytes T CD4. Ces résultats sont retrouvés par d'autres auteurs (23).

La diminution des lymphocytes T CD4 porterait sur les CD4 synthétisant des cytokines de la voie Th1 (pro-inflammatoire), alors que ceux synthétisant les cytokines de la voie Th2 (profil anti inflammatoire) seraient hyperactifs (24). Ce déséquilibre entre Th1 et Th2 entraînerait une hyperactivité des lymphocytes B, une production accrue d'immunoglobulines et une augmentation des interactions CD40 ligand-CD40 (21).

D'autre part, l'hyperactivité des lymphocytes B est responsable d'une plus grande fréquence d'anticorps anti phospholipides circulants et d'anticorps anti-HLA chez les patients porteurs d'assistance ventriculaire par rapport à des patients insuffisants cardiaques en attente de transplantation (17).

Ces phénomènes sont responsables d'un état d'immunodépression portant sur l'immunité cellulaire et d'une hyper expression de l'immunité humorale qui persistent dans le temps (25) (26) et qui pourraient être à l'origine d'une plus grande sensibilité aux infections. En outre, la dérégulation de l'immunité humorale favoriserait le développement d'une allo immunisation susceptible de compromettre une transplantation future.

III. Facteurs liés à l'agent pathogène

Les facteurs liés aux agents pathogènes sont liés à la capacité du micro-organisme (bactéries ou levures) à adhérer aux structures et à développer un biofilm. Les micro-organismes sous forme planctonique, c'est-à-dire isolés et libres, ont la capacité, au contact d'un corps étranger, de reconnaître celui-ci, d'y adhérer et se multiplier pour former des colonies. Ils vont, en outre, sécréter des protéines de signalisation appelées « quorum sensing » qui attirent d'autres bactéries de la même espèce et provoquent des changements phénotypiques les rendant moins sensibles aux défenses de l'organisme (27). Ils sécrètent alors un biofilm (matrice extracellulaire polymérique) qui constitue une barrière physique contre les leucocytes, les anticorps, les facteurs du complément et les antibiotiques. Le biofilm, associé à la baisse du métabolisme des micro-organismes, explique la moindre

efficacité des antibiotiques lors des infections sur matériel (28) qui diffusent mal dans ce complexe protéique et dont l'action sur les bactéries en phase quiescente est réduite. Certains germes comme *Staphylococcus sp* (29) et *Pseudomonas aeruginosa* mais aussi les levures (30) ont des capacités particulières pour développer ces biofilms.

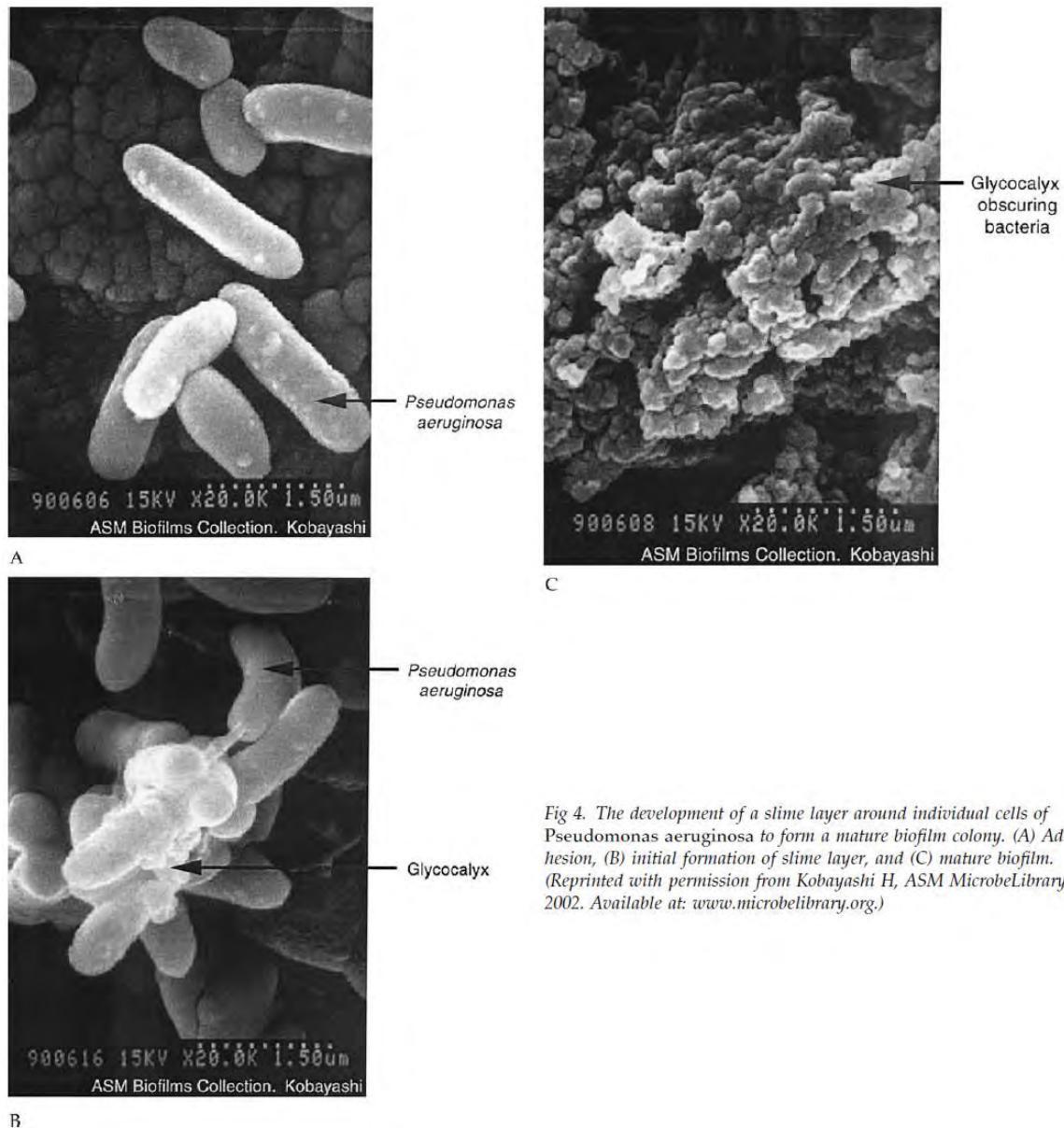


Fig 4. The development of a slime layer around individual cells of *Pseudomonas aeruginosa* to form a mature biofilm colony. (A) Adhesion, (B) initial formation of slime layer, and (C) mature biofilm. (Reprinted with permission from Kobayashi H, ASM MicrobeLibrary, 2002. Available at: www.microbelibrary.org.)

D'après Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, et al. Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. Ann Thorac Surg. 2003 Jun;75(6 Suppl):S48–57.

5. Facteurs de risque d'infection identifiés dans la littérature

I. Durée d'implantation

Dans l'étude de Simon et al (31), le délai médian de survenue des infections post implantation est de 30 jours et seuls 2 cas d'infection surviennent après 190 jours d'implantation. Ces résultats sont corrélés avec des travaux plus récents. En effet, l'étude prospective de Rachel J. Gordon retrouve un risque maximal d'infection de VAD à J18 et le risque minimal après 60 jours (32).

La durée d'implantation est cependant directement corrélée au risque de survenue d'infection (33) (34).

Pour autant le projet thérapeutique ne modifie pas le risque de développer une infection sous assistance. En effet, les patients en destination therapy et ceux en bridge to transplantation ont le même risque d'infection (32).

II. Traumatisme local

Outre la durée d'implantation, le traumatisme chirurgical ou mécanique local (mouvement du câble) est un facteur de risque de développer une infection des câbles percutanés (33) (35). En effet, il constitue une porte d'entrée potentielle aux bactéries qui pourront, par la suite, constituer des infections des câbles puis, de proche en proche, de la poche ou de la pompe.

III. Antécédents du patient

Certains antécédents personnels des patients apparaissent comme des facteurs de risque d'infection après implantation : le diabète (31), l'insuffisance rénale chronique préopératoire (32), l'hémodialyse (36) et la dépression (32).

Le diabète, l'insuffisance rénale chronique et le recours à l'hémodialyse sont des facteurs reconnus d'immunodépression ; et l'hémodialyse est un facteur de risque de colonisation avec des BMR, Staphylocoque méticilline résistant notamment.

La dépression peut être associée à une moins bonne compliance aux soins, voire à l'incurie.

6. Prévention et traitement des infections d'assistance implantable

I. Antibioprophylaxie

Il n'existe pas de recommandation officielle concernant l'antibioprophylaxie per-opératoire ni sa durée. Les pratiques varient donc d'un pays à l'autre (37). Dans les pays anglo-saxons, qui représentent une partie importante de la littérature scientifique, l'antibioprophylaxie comprend de manière systématique un traitement anti staphylocoque aureus méticilline-résistant (vancomycine parfois associé à de la rifampicine), une céphalosporine et un anti fongique (38). En France, les données épidémiologiques ne sont pas en faveur d'une prévention systématique contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les levures ne sont pas couvertes systématiquement. L'antibioprophylaxie est le plus souvent assurée par une céphalosporine de 1^{ère} ou 2^{ème} génération en per-opératoire, sauf facteur de risque surajouté.

Un certain nombre de données ont montré l'intérêt de la décolonisation pré opératoire chez des patients porteurs de staphylocoque aureus (39). On procède alors à un dépistage des porteurs par écouvillonnage nasal et les patients porteurs reçoivent alors de la mupirocine en application nasale les jours précédents l'intervention (mise à jour de la conférence de consensus de la Société Française d'Hygiène Hospitalière, octobre 2013).

II. Soins locaux

Des soins locaux réguliers sont effectués au niveau de la cicatrice sternale jusqu'à cicatrisation complète, et au long cours au niveau de l'orifice des câbles (40). Ils doivent être

pratiqués dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Il n'existe à ce jour aucune recommandation précise sur le type de pansement ou d'antiseptique à utiliser ni le rythme de réfection de pansement. La povidone iodée alcoolique et la chlorhexidine alcoolique sont les 2 molécules de référence pour les soins infirmiers.

Par contre ces solutions iodées ne doivent jamais être laissées au contact direct prolongé des dispositifs car elles peuvent attaquer chimiquement certains composants, des accidents mortels ayant été observés.

III. Traitement médical

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie large spectre mise en route le plus rapidement possible après réalisation de prélèvements bactériologiques, per opératoire le cas échéant. Cette antibiothérapie à visée nosocomiale comprend généralement une β -lactamine à large spectre associée à un anti staphylocoque méticilline résistant. L'ajout d'un aminoside ne se justifie que si le patient présente des signes de mauvaise tolérance hémodynamique.

Une adaptation aux résultats bactériologiques est normalement la règle. Les traitements antibiotiques sont souvent longs et ce d'autant plus que l'ablation du matériel est réservée aux cas les plus graves.

IV. Traitement chirurgical

Le but du traitement chirurgical est de favoriser la guérison en drainant des abcès profonds et en effectuant une détersion manuelle dans des zones où les antibiotiques ont du mal à pénétrer, d'effectuer des prélèvements microbiologiques et, à terme, d'éviter les récidives (41). Il est particulièrement efficace sur les infections de câbles. En revanche, lors d'infection des poches, nécessitant un changement de dispositif, il est pourvoyeur d'une morbidité propre. Pour autant l'impact sur la mortalité est difficile à déterminer.

Les pansements de type VAC (Vacuum-assisted therapy) ont été testés avec succès pour accélérer la cicatrisation après détersion chirurgicale (34).

V. Cas des infections à levures

Les infections fongiques sous assistance circulatoire sont rares mais souvent graves. Selon les études, l'incidence des fongémies varie de 2,6% (42) à 10,9% (43). La mortalité est particulièrement élevée (environ 70%) (44). Il s'agit majoritairement d'infections à *Candida* sp (42). Les septicémies à levures nécessitent un traitement antifongique prolongé avec un retrait du matériel en lien, soit avec une transplantation cardiaque en urgence, soit lorsque cela est possible avec un changement d'assistance (44). Il n'existe pas de lien évident entre colonisation et infection à levure (43).

La survenue d'infection à levures chez les patients sous assistance ventriculaire peut être favorisée par l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre sélectionnant des levures.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Une étude rétrospective multicentrique a été menée dans 3 CHU français ayant répondu à notre proposition d'étude, à savoir les CHU de Lyon, Montpellier et Strasbourg. La période de recueil s'est étendue de 2011 à 2013 pour le CHU de Lyon, de 2008 à 2014 pour le CHU de Montpellier et de 2011 à 2014 pour le CHU de Strasbourg.

Une autorisation de la CNIL a été obtenue afin de pouvoir exploiter ces données.

2. Population étudiée

Tous les patients ayant bénéficié d'une assistance ventriculaire implantable quel que soit le projet thérapeutique (bridge to recovery, bridge to transplantation ou destination therapy) ont été inclus.

Seuls les patients mineurs et les femmes enceintes étaient exclus de notre étude.

3. Paramètres étudiés

Les données épidémiologiques, infectieuses et sur le devenir des patients ont été recueillies.

Les données épidémiologiques relevées sont l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents cardio-vasculaires et d'immunosuppression.

Le type de pathologie cardiaque à l'origine de l'insuffisance cardiaque terminale était classé en cardiopathie ischémique, dilatée, hypertrophique, valvulaire, congénitale et myocardite aigüe.

Toutes les infections survenues à partir de l'implantation, durant le séjour en réanimation et jusqu'au décès ou jusqu'aux dernières données connues ont été recueillies.

On renseignait le type d'infection, le ou les germes mis en cause avec le type de prélèvement sur lequel ils étaient retrouvés, l'antibiothérapie et sa durée. Les infections étaient classées selon leur lien ou non avec la présence du matériel d'assistance : infection du dispositif, en lien avec le dispositif ou non liée au dispositif. Si plusieurs infections étaient survenues, on recherchait les différents germes ainsi que les différentes lignes d'antibiothérapie.

Le devenir était recherché : décès ou survie, accès à la transplantation ; ainsi que les comorbidités graves telles que les accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques, les ischémies digestives, les hémorragies digestives graves, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale.

4. Recueil

Le recueil était réalisé de manière rétrospective à partir des données des dossiers médicaux des patients (comptes rendus d'hospitalisation, observations médicales, paramètres quotidiens lors du séjour en réanimation, comptes rendus d'analyses médicales et bactériologiques et lorsque cela était possible, comptes rendus de consultation de suivi post-implantation).

Ce recueil était effectué par une personne extérieure à l'équipe médicale ayant pris en charge le patient.

5. Analyse statistique

Pour les données quantitatives, après analyse descriptive (moyenne ou médiane, écart type, box plot), les tests statistiques effectués sur SPSS utilisés pour comparer les moyennes entre groupe et rechercher les facteurs de risque étaient le test de Levene sur l'égalité des variances associé au t-test pour l'égalité des moyennes. Le degré de significativité pris en compte était $p<0,05$.

Le test d'indépendance du χ^2 de Pearson a également été utilisé pour les analyses de données qualitatives. Le degré de significativité était toujours $p<0,05$.

RESULTATS

1. Description de la population

Nous avons inclus 115 patients ayant bénéficié d'une pose d'assistance implantable. Trente-six patients provenaient des données du CHU de Montpellier, 32 des données de Lyon, 47 de Strasbourg.

Parmi ces patients, on trouve une majorité d'hommes (97 hommes pour 18 femmes, soit 5,3 hommes pour 1 femme).

Les données épidémiologiques montrent une forte proportion de patients porteurs de facteurs de risque cardio-vasculaire. En effet, le tabagisme (40%), l'insuffisance rénale (38%), la dyslipidémie (36,5%), l'hypertension artérielle (29,5%) et le diabète (29,5%) sont fortement présents dans cette population. On note également qu'un quart des patients présente une obésité. Cinquante pourcents des patients présentaient des antécédents de coronaropathie.

Antécédents cardio-vasculaires	Nombre de patients(n)	Pourcentage (%)
Présence d'ATCD CV	67	58,2
HTA	34	29,5
Diabète sous insuline	17	14,7
Diabète	34	29,5
AOMI	10	8,6
Dyslipidémie	42	36,5
Obésité	26	22,6
Insuffisance rénale	44	38,2
Tabagisme	46	40
SAS	20	17,3
Coronaropathie	58	50,4
ATCD familiaux	8	6,9
BPCO	12	10,4

Tableau 1 : Antécédents et facteurs de risque cardio vasculaire

Le recueil du type de pathologie cardiaque montrait une majorité de cardiopathies ischémiques (55,6%) et de cardiopathies dilatées (34,7%). Les autres types de cardiopathies étant nettement sous-représentées : cardiopathies hypertrophiques (0,8%), congénitales (2,6%), myocardites aigues (1,7%), hypertrophiques (0,8%).

Cardiopathie	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Ischémique	64	55,6
Congénitale	3	2,6
Dilatée	40	34,7
Hypertrophique	1	0,8
Valvulaire	4	3,4
Myocardite aigüe	2	1,7

Tableau 2 : types de cardiopathie

L'âge moyen des patients lors de la mise en place de l'assistance était de 57 ans ($57,1 \pm 10,9$). Le patient le plus jeune était âgé de 19 ans, le plus âgé de 72 ans. L'IMC était en moyenne de $26,8 \text{ kg.m}^{-2} \pm 5,4$. L'IGSII, score de gravité à l'entrée en réanimation, était en moyenne à 42 points $\pm 13,5$, ce qui correspond à une mortalité prévisible de 28,5%.

La durée de séjour en réanimation immédiatement après implantation était en moyenne de $26,1 \text{ jours} \pm 32,9$. Cependant, il existait des extrêmes allant de 4 jours pour la durée de séjour en réanimation la plus courte à 232 jours pour la plus longue. Le délai moyen de survenue d'une infection était de $69,1 \text{ jours} \pm 89,8$ avec là aussi des extrêmes allant de 2 à 365 jours.

Enfin, la durée moyenne d'assistance était de $84,3 \text{ jours} \pm 145,9$. La durée la plus courte était de 4 jours et la plus longue de 791 jours. Cette durée n'était connue dans sa totalité que pour 57 patients du fait d'une durée de suivi variable des patients, en particulier les patients ambulatoires. Ceci est donc différent d'une étude de survie classique imposant une date de censure.

caractéristiques	Nombre de patients	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age	112	19	72	57,1	10,9
IMC	112	15	44	26,8	5,4
Poids	112	44	120	78,9	16,3
Score IGSII	108	18	88	42,7	13,5
DDS en réa (js)	109	4	232	26,1	32,9
Durée d'assistance (js)	57	4	791	84,3	145,9
Durée d'ATB (js)	50	2	88	10,2	11,9
Délai début assistance-infection (js)	26	2	365	69,1	89,8

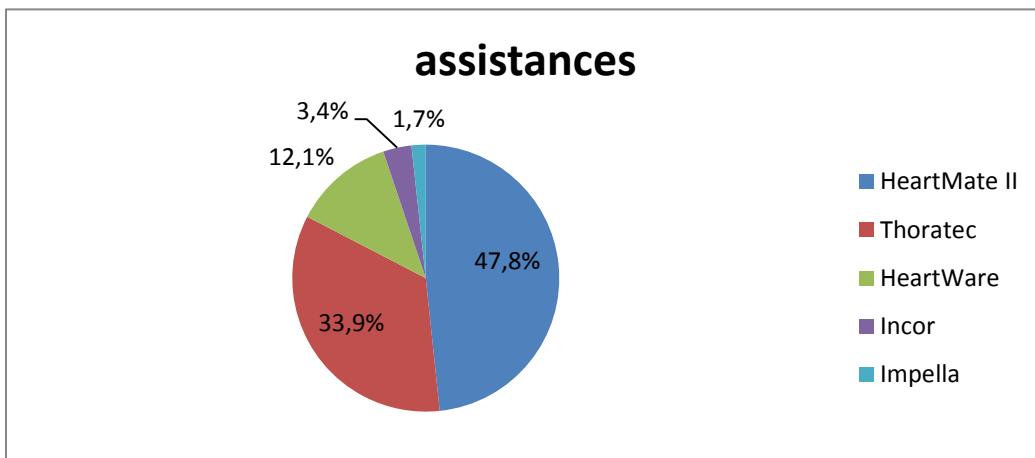
ATB : antibiothérapie DDS : durée de séjour

Tableau 3 : caractéristiques de la population en réanimation

2. Types d'assistance

Les patients bénéficiaient des assistances habituellement utilisées dans les différents services. Il s'agissait de dispositifs d'assistance à flux continu, gauche tels que le Heart Mate II (Thoratec Corporation), le Heart Ware (Heartware International Incorporation), l'Incor (Berlin Heart Incorporation) ou l'Impella (Abiomed Incorporation) ou à flux pulsé bi-ventriculaire comme le Thoratec (Thoratec Corporation).

Le HeartMate II était le type d'assistance le plus répandu et représentait 47,8% des assistances (soit 55 patients). Le Thoratec bi ventriculaire était implanté chez 33,9% des patients, soit 39 patients. Le HeartWare, plus récent, bénéficiait à 12,1% des patients, soit 14 d'entre eux. Enfin on dénombrait 2 Impella (1,7%) et 4 Incor (3,4%).



Graphique 1 : répartition des différents types d'assistance

3. Types d'infections

Nous avons recensé 111 épisodes infectieux chez 115 patients. Les infections du dispositif étaient au nombre de 27, avec 14 infections superficielles de câbles et 13 épisodes d'infection profonde (4 infections de la partie profonde des câbles, 2 infections de la pompe, 6 infections de la poche, 1 épisode d'infection des canules). Concernant les infections liées au dispositif, il y a eu 17 épisodes infectieux, 9 médiastinites et 8 septicémies sur voie centrale ou pace maker. Enfin, on comptait 69 infections non liées au dispositif, principalement des infections urinaires et des pneumopathies.

4. Types de germes

Concernant les infections dans leur ensemble, les germes identifiés étaient pour 70% des germes à Gram négatif (BGN) et 30% des germes à Gram positif (CGP).

I. Pour les infections du dispositif

La répartition entre Gram positif et négatif était un peu plus homogène. On recensait 57% de BGN et 43% de CGP. On notait que 30% des CGP étaient des *Staphylococcus aureus*. Il n'y avait qu'un *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM). Pour les infections liées au dispositif, elles étaient très majoritairement le fait de staphylocoque à coagulase négative. A noter que seul un épisode d'infection superficielle des câbles était le fait d'un SARM.

Enfin, 3 cas d'infection du dispositif n'ont pas pu être documentés microbiologiquement.

Concernant les infections du dispositif à BGN, les germes les plus fréquemment retrouvés étaient *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans 2 tiers des cas, il s'agissait de BGN avec un profil de résistance élevée aux antibiotiques (BLSE, carbapénémase), aussi bien pour les infections tout venant que pour les infections du dispositif.

On ne notait pas de différence significative entre les différents centres concernant la proportion de germes sauvages ou résistants (BLSE ou profil de résistance classé comme BMR par le laboratoire de bactériologie) ($p=0,532$, test du Khi-deux). Les proportions de CGP et BNG étaient les mêmes dans les différents centres.

II. Infections liées au dispositif

Les germes responsables des médiastinites étaient des CGP (7 cas) et 1 *Candida albicans*. Aucun BGN n'était mis en cause. Pour un cas cependant aucun germe n'a pu être identifié.

Les septicémies sur cathéters centraux étaient également principalement le fait de CGP.

III. Infections non liées au dispositif

En plus d'un grand nombre d'infections d'infections urinaires (13) et de pneumopathies (41), on recensait 15 bactériémies isolées c'est-à-dire sans porte d'entrée identifiée, 10 à BGN et 5 à CGP. Au point de vue microbiologique, on relevait une majorité d'*E. Coli* et de *Klebsiella pneumoniae*, puis d'*Enterobacter cloacae* et de *Pseudomonas aeruginosa*.

Types de germes	Infections du dispositif	Infections liées au dispositif	Infections non liées au dispositif
CGP	14	7	13
<i>SCN</i>	7	6	4
<i>SA</i>	5	1	6
<i>Entérocoque faecalis</i>	1	0	3
<i>Entérocoque faecium</i>	1	0	1
<i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>	1	0	0
BGN	20	2	61
<i>E. Coli</i>	1	0	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	1	13
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	7
<i>Stenotrophomonas</i>	1	0	0
<i>Entérobacter aerogenes</i>	1	0	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	7
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0	2
<i>Acinetobacter baumanii</i>	1	0	2
<i>Serratia marcescens</i>	2	0	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	4
<i>Morganella morganii</i>	2	0	2
<i>Achromobacter xylosidans</i>	1	0	1
<i>Neisseria</i>	0	0	1
<i>Corynebacterium</i>	2	1	0

Tableau 4 : germes identifiés lors des épisodes infectieux

5. Infections à levures

Des levures ont été mises en cause dans 19 cas d'infections, dont 3 pour des infections en lien ou du dispositif : 1 médiastinite à *Candida albicans* et 2 infections de la poche à *Candida albicans* et *Candida parapsilosis*.

Le faible effectif de patients ayant présenté une infection fongique n'a pas permis de réaliser des tests statistiques.

6. Antibiothérapies curatives des infections du dispositif

Les infections du dispositif étaient traitées en général par bi-thérapie, adaptée aux résultats des prélèvements bactériologiques et aux antibiogrammes.

Pour les infections à CGP, la vancomycine et la daptomycine sont les antibiotiques les plus utilisés, fréquemment associés à de l'ofloxacine ou de la rifampicine. Les staphylocoques à coagulase négative, hospitaliers, sont en effet généralement résistants à la méticilline. En cas de staphylocoque aureus méticilline sensible, la dalacine ou l'oxacilline, associés à un antibiotique agissant sur le biofilm, étaient utilisés.

Les infections à BGN étaient elles aussi traitées par bi-thérapie associant une β lactamine à large spectre (pipéracilline-tazobactam ou imipénème) et un aminoside (amikacine le plus souvent, tobramycine ou gentamicine).

7. Facteurs de risque de mortalité

L'incidence de la mortalité dans la population était de 37%. Elle était de 34% pour les patients ayant présenté une infection du dispositif, de 31% pour les infections liées au dispositif et de 40% pour les infections non liées au dispositif. Parmi ces dernières, l'incidence de la mortalité pour les septicémies isolées était la plus élevée (50%), puis venait celle des pneumopathies nosocomiales (44%).

Le fait de présenter une infection n'apparaissait pas comme un facteur de risque de mortalité ($\chi^2=0,166$, $p\approx0,9$ non significatif) quelque soit le type d'infection.

	Infection oui	Infection non	Total
Décès oui	29 (28)	14 (15)	43
Décès non	44 (45)	25 (24)	69
Total	73	39	112

Test chi2 selon la formule : $\chi^2=\sum (o-c)^2/c$ ou o =valeur observée et c = valeur théorique calculée –entre parenthèse-

Patients décédés si infection=39,72% décès sans infection=35,89%, $\chi^2=0,166$ $p\approx0,9$

Tableau 5 : relation entre infection et décès

De même, des analyses en sous-groupe en fonction du type d'infection n'ont pas retrouvé de lien entre infection et mortalité. En effet, qu'il s'agisse des infections du dispositif ($p=0,9$), des infections liées au dispositif ($p=0,5$) ou des infections non liées au dispositif ($p=1$), aucun des résultats n'est statistiquement significatif.

	Infection oui	Infection non	Total
Décès oui	8 (7,8)	8 (8,2)	16
Décès non	14 (14,2)	15 (14,8)	29
Total	22	23	45

Test chi2 selon la formule : $\chi^2=\sum (o-c)^2/c$ ou o =valeur observée et c = valeur théorique calculée -entre parenthèse-

Patient décédés si infection=36% décès sans infection=35%, $\chi^2\approx0,015$ $p\approx0,9$

Tableau 6: relation entre infections du dispositif et décès

	Infection oui	Infection non	Total
Décès oui	7 (6)	7 (8)	14
Décès non	11 (12)	16 (15)	27
Total	18	23	41

Test chi2 selon la formule : $\chi^2 = \sum (o-c)^2/c$ ou o =valeur observée et c = valeur théorique calculée -entre parenthèse-

Patients décédés si infection=39% décès sans infection=30%, $\chi^2 \approx 0,434$ $p \approx 0,5$

Tableau 7 : relation entre infections liées au dispositif et décès

	Infection oui	Infection non	Total
Décès oui	29 (29)	4 (4)	33
Décès non	45 (45)	6 (6)	51
Total	74	10	84

Test chi2 selon la formule : $\chi^2 = \sum (o-c)^2/c$ ou o =valeur observée et c = valeur théorique calculée -entre parenthèse-

Patients décédés si infection=39% décès sans infection=40%, $\chi^2 \approx 0$ $p \approx 1$

Tableau 8 : relation entre infections non liées au dispositif et décès

L'analyse univariée montrait que le poids et l'IMC apparaissaient comme des facteurs indépendants de mortalité ($p < 0,05$). Les patients décédés étaient plus gros avec des IMC en moyenne à 28 Kg.m^{-2} (contre 25 Kg.m^{-2} pour les patients survivants).

L'âge, le score IGSII, la durée de séjour en réanimation, le délai entre le début de l'assistance et l'apparition de l'infection, la durée d'antibiothérapie et la durée d'assistance n'apparaissaient pas comme des facteurs de risque de mortalité.

Le type de germe en cause dans l'infection (CGP ou BGN) n'était pas non plus un facteur de risque de mortalité en analyse univariée ($p = 0,273$).

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Degré de significativité
âge	0	64	56,20	12,158	1,520	0,378
	1	47	58,06	9,018	1,315	
IMC	0	64	25,81	4,946	,618	0,024
	1	47	28,17	5,902	,861	
poids	0	64	76,08	15,678	1,960	0,029
	1	47	82,96	16,769	2,446	
score IGS2	0	61	41,49	10,425	1,335	0,278
	1	46	44,39	16,953	2,500	
durée de séjour en réa VAD	0	63	29,21	40,819	5,143	0,203
	1	45	21,00	15,803	2,356	
durée d'assistance (js)	0	26	107,08	108,780	21,333	0,285
	1	31	65,19	70,566	30,635	
durée ATB (js)	0	28	12,50	15,581	2,945	0,131
	1	22	7,32	2,818	0,601	
délai début assistance-infection	0	14	90,79	102,875	27,494	0,217
	1	11	44,64	70,425	21,234	

Tableau 9 : facteurs de risque de mortalité

En revanche, le fait d'avoir recours à une épuration extra-rénale apparaissait comme un facteur de risque de mortalité en analyse en sous-groupe ($p=0,001$).

8. Facteurs de risque d'infection

Parmi les facteurs de risque de développer une infection, seule la durée de séjour en réanimation apparaissait statistiquement significative. En effet, les patients qui développaient une infection restaient plus longtemps en réanimation (70 jours en moyenne contre 35 jours pour ceux qui ne développaient pas d'infection).

9. Assistancess à flux pulsé et flux continu

Dans notre étude, plusieurs types d'assistance étaient possibles. La majorité des systèmes (Heart Mate II, Heartware, Incor) fonctionnaient en flux continu et étaient des assistances

mono-gauches. Seuls les Thoratec bi-ventriculaires produisent un flux pulsé. Cependant, de part leur nombre, les Thoratec bi-ventriculaires représentaient presque 34% des patients sous assistance. Il existait des différences statistiquement significatives concernant les patients bénéficiant d'une assistance à flux pulsé ou continu. Les patients sous Thoratec étaient un peu plus jeunes (52 ans contre 59 en moyenne), plus gros (IM 28Kg/m² contre 26), présentaient un score IGSII plus élevé (48 contre 39), le délai d'apparition d'une infection était plus court (24 jours contre 85) et la durée d'assistance était clairement moins longue (51 jours contre 151).

Leur durée de séjour en réanimation était plus longue de 12 jours en moyenne pour les patients sous Thoratec bi-ventriculaire, mais n'apparaissait pas comme statistiquement significative (p=0,088).

En outre, la mortalité était plus élevée parmi les patients sous Thoratec bi-ventriculaires que chez les patients sous assistance à flux pulsé (incidence 0,56% contre 0,34% p=0,027) et ils nécessitaient plus souvent une épuration extra-rénale (p=0,001).

Assistances à flux continu ou pulsé	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne	Degré de significativité
âge	73	59,64	8,807	1,031	0,02
	39	52,31	12,891	2,064	
IMC	73	26,02	4,557	,533	0,035
	39	28,28	6,629	1,062	
poids	73	76,53	14,386	1,684	0,034
	39	83,41	18,954	3,035	
score IGS2	69	39,68	11,774	1,417	0,002
	39	48,15	14,920	2,389	
durée de séjour en réa VAD	73	22,36	29,840	3,493	0,088
	36	33,81	37,884	6,314	
durée d'assistance (js)	19	151,68	231,492	53,108	0,012
	38	50,61	51,832	8,408	
durée ATB (js)	34	7,59	3,751	,643	0,119
	16	15,81	19,753	4,938	
délai début assistance-infection	19	85,42	100,330	23,017	0,019
	7	24,71	15,997	6,046	

Tableau 10 : différences entre assistance à flux continu (ligne du haut) et à flux pulsé (ligne du bas)

10. Rôle de l'insuffisance rénale pré-existante et de l'épuration extra-rénale post-opératoire

Si l'insuffisance rénale chronique préopératoire n'apparaît pas comme un facteur de risque de mortalité, de même qu'aucun autre facteur de risque cardio-vasculaire, le recours à l'épuration extra-rénale est statistiquement associé à une augmentation de la mortalité ($p<0,001$).

11. Impact sur la transplantation cardiaque

Les patients sous Thoratec bi ventriculaire accédaient plus souvent à une transplantation cardiaque (41% contre 22% pour les patients sous assistance mono gauche à flux pulsé, $p=0,037$).

Par ailleurs, les patients ayant pu bénéficier d'une transplantation présentaient une mortalité moindre (53% contre 15% pour les patients non transplantés, $p<0,001$). Néanmoins il ne s'agit pas d'une étude randomisée et l'objectif thérapeutique initial de l'assistance a pu changer chez certains patients.

12. Complications sévères en dehors de l'infection

La mise en place d'une assistance ventriculaire implantable représente une chirurgie à haut risque per- et post-opératoire chez des patients particulièrement fragiles et porteurs de nombreuses comorbidités.

Si les infections représentent une part importante des complications graves survenant sous assistance ventriculaire implantable, les accidents thrombo-emboliques ou hémorragiques sont également fréquents.

Dans notre étude, on dénombrait 9 épisodes d'AVC ischémique, 6 d'AVC hémorragique et 1 cas d'encéphalopathie post-anoxique faisant suite à un arrêt cardiaque sur dysfonction d'assistance.

Pour ce qui est des autres accidents hémorragiques, il y eu 5 hémorragies digestives, 3 chocs hémorragiques post-opératoires et 5 tamponnades.

Pour les accidents thrombotiques, on notait 7 épisodes de thrombose de pompe, 2 thromboses d'aorte, 2 thrombi dans le ventriculaire droit (VD), 1 embolie pulmonaire, 3 ischémies digestives et 4 ischémies aigües des membres inférieurs.

Enfin, une des complications les plus fréquentes des assistances mono-gauches recensées dans notre étude était la défaillance du ventricule droit souvent accompagnée d'une défaillance multi-organes (insuffisance hépatique aigüe en particulier).

Complications graves	Nombre d'épisodes
AVC ischémique	9
AVC hémorragique	6
Encéphalopathie post-anoxique	1
Hémorragie digestive	5
Ischémie digestive	3
Tamponnade	5
Thrombose de pompe	7
Thrombose aorte	2
Thrombus intra VD	2
Défaillance aigüe VD	15
HTAP sévère	2
Embolie pulmonaire	1
Ischémie aigüe des membres inférieurs	4
Choc hémorragique postopératoire	3

Tableau 11 : complications graves non infectieuses

DISCUSSION

1. Validation interne de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective réalisée dans 3 CHU en France. Le multicentrisme permet de s'affranchir d'éventuels biais de recrutement liés aux centres et de particularités écologiques des différents services de réanimation. Cela nous a aussi permis de diversifier les types d'assistance étudiés.

Il existe des stratégies d'assistance précoces ou différées en cas de choc cardiogénique qui varient selon les centres. Une assistance posée en urgence chez un patient en choc cardiogénique n'expose pas aux mêmes risques qu'une assistance posée de façon programmée chez un insuffisant cardiaque en vue d'une destination therapy. Le multicentrisme est donc intéressant pour gommer les effets centres et considérer l'assistance ventriculaire dans sa globalité.

D'autre part, le multicentrisme nous a permis d'augmenter le nombre de patients inclus (115 patients), et ainsi de donner un maximum de puissance de nos tests statistiques malgré l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire.

A notre connaissance, il s'agit de la plus importante cohorte française de patients porteurs d'une assistance ventriculaire de longue durée.

2. Les facteurs de risque d'infections

Il existe plusieurs études s'intéressant aux facteurs de risque d'infections survenant sous assistance ventriculaire.

Concernant les facteurs de risque identifiés dans notre étude, l'IMC élevé a déjà été décrit comme étant associé à un risque accru d'infections (45) (33) (46). De la même manière,

l'obésité est associée à une survie plus courte après transplantation cardiaque chez des patients au préalable porteurs d'une assistance ventriculaire par rapport à des patients non obèses (5) (47).

Dans notre étude, la durée d'implantation n'apparaît pas comme un facteur de risque d'infection. Il est possible que ce soit lié au suivi inégal des patients ne permettant pas de relever les infections du dispositif tardives.

3. Intérêts et limites de la classification de la société « International Society for Heart and Lung Transplantation »

La classification des infections survenant sous assistance ventriculaire de l'ISHLT, publiée en 2011 (16), a pour but de classer les infections en fonction de leur rapport direct ou non avec le matériel implanté, de standardiser les définitions et ainsi de favoriser les comparaisons entre les études. Cette classification commence d'ailleurs à être utilisée par certains auteurs (35).

Les critères retenus pour les définitions des différents types d'infection sont indiqués en annexe.

Concernant notre étude, nous avons relevé et classé toutes les infections présentées par les patients inclus en les classant selon les critères de l'ISHLT. Nous avons remarqué que la catégorie des infections liées au dispositif est sous représentée par rapport aux 2 autres (infections du dispositif et infections non liées au dispositif).

En effet, il y a eu 17 épisodes d'infections liées au dispositif : 9 médiastinites et 8 septicémies sur voie centrale ou pace maker. Ceci ne représente que 15% des infections relevées.

Ceci peut être dû à la difficulté d'affirmer le diagnostic de médiastinite, à la faible prévalence des endocardites infectieuses et à une surveillance particulièrement rapprochée des cathéters centraux dans cette population à haut risque infectieux.

On notera également 15 épisodes de bactériémie isolée, c'est-à-dire sans porte d'entrée identifiée, classés dans les infections non liées au dispositif. Il est possible qu'une partie de

ces bactériémies soit en lien avec des cathéters centraux et donc soit des infections liées au dispositif non répertoriées comme telles.

4. Comparaison aux données de la littérature

Notre étude inclut 115 patients, ce qui représente un échantillon de taille satisfaisante pour pouvoir réaliser des analyses statistiques. L'âge moyen des patients (57 ans) et le sexe ratio correspondent à la population habituellement décrite dans les études.

Les taux d'infection du dispositif correspondent à ce que l'on retrouve dans la plupart des études, notamment concernant les infections des câbles superficielles (environ 10%) et les infections des câbles profondes (environ 3%).

Le tableau ci-dessous fait la synthèse des résultats des principales études s'intéressant aux infections sous assistance ventriculaire. On peut noter la diversité des résultats et des intitulés des infections montrant la nécessité d'utiliser des définitions standardisées afin de faciliter les comparaisons entre études.

Presque la moitié des études sont monocentriques, et seulement 3 sont prospectives, ce qui montre la difficulté à réaliser des études prospectives avec de grands effectifs.

Enfin, une partie des études s'intéresse à des assistances ventriculaires à flux pulsé, dont les risques infectieux sont connus pour être supérieurs aux assistances à flux continu comme nous l'avons expliqué en introduction.

Dans notre étude, seuls les Thoratec bi ventriculaires fonctionnent à flux continu. Ils représentent cependant 43% des assistances. Notre étude ne s'intéresse donc pas uniquement aux assistances à flux continu mais est un reflet de la pratique sur cette période concernant les assistances mono ou bi ventriculaires en France.

Revue/année/ auteurs	Type d'étude	Mono/multi centrique	Type d'assistance	Patients	Résultats	Type de germes	Infection à levures
Ann Thorac Surg 2012, Vikas Sharma	rétrrospective	monocentrique	Heart Mate II	143	Inf de câbles superficielles : 15 (10, 5%) Inf de câbles profondes: 3 (2%)		
Clinical Infectious Diseases 2013, JJC Nienaber	rétrrospective	multicentrique	Heartmate II(94%) Jarvik 2000 VentrAssist	247	37(14, 5%) 43 (17, 4%)	CGP:31 BGN: 13	6,6%
Clinical Infectious Diseases 2005, D Simon	rétrrospective	monocentrique	Heartmate LVAD	76	Inf du dispo: 17 (22%) Inf liées au dispo: 39 (51%)	CGP 37(80%) BGN 9 (20%)	1 cas
Clinical Infectious Diseases 2002, Mekontso-Dessap	rétrrospective	monocentrique	Thoractec	39	Infection des canules: 20 (20%) Infections profondes: 4 (4%)		5 cas
Circulation 2013;127:691-702, Rachel J. Gordon	prospective	Multicentrique (11 centres)	HeartMate II (n=85) Heart-Mate I (n=50) Thoratec Implantable Ventricular Assist Device (n=5), VentrAssist (n=3) Novacor (n=2) Thoratec paracorporeal BiVAD (n=3) Thoratec HeartMate I/Abiomed RVAD (n=1) Thoratec HeartMate II/Abiomed RVAD (n=1)	150	VAD infection: 33(22%) Infection des câbles: 28 cas, mais souvent associée à une atteinte de la poche, de la pompe ou septicémique	CGP 19 (55%) dont SA 7, SCN 9 BGN 11 (32%) dont PA 5	1 cas <i>Candida glabrata</i>
J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1573-80, Mark S. Slaughter	Prospective, non randomisée	multicentrique	Thoratec Implantable Ventricular Assist Device	39	Infection de câbles: 5(13%) Infection de la poche: 2(5%)	NC	NC
Ann Thorac Surg 2010;90:1270 –7 Veli K. Topkara	rétrrospective	monocentrique	Heartmate II (n=64) Ventrassist (n=17)	81	Infections des câbles: 14/81(17,3%) Infections de la poche: 4/81 (4,9%)	CGP 7 BGN 5	0
ASAIO Journal 2003, J. A. Morgan	rétrrospective	monocentrique	Heartmate	174	Infections en lien avec le dispositif : 32 (18.4%) Infection des câbles: 12 infections de la poche: 14 infections de la pompe: 4 endocardites : 2		
N Engl J Med 2009;361:2241–51, Slaughter MS	prospective	multicentrique	HeartMate XVE HeartMate II	134 66	Inf du dispositif: 21 (36%) Inf du dispositif: 47 (35%)	NC	NC
Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1295–300, Malani	rétrsopective	monocentrique	HeartMate	35	7 inf superficielles des câbles (19.4 inf pour 100 LVAD) 3 inf profondes des tissus mous (8.3 inf pour 100 LVAD) 6 inf de la poche/ pompe (16.7 inf pour 100 LVAD) 2 médiastinites	26% de CGP 38% sans germe identifié	6 cas d'inf à <i>Candida spp</i> dont 2 à <i>C. krusei</i>

Tableau 12 : synthèse bibliographique

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

SA: *Staphylocoque aureus*

SCN: staphylocoque à coagulase négative

5. Infection et mortalité

Dans notre étude, le fait de présenter une infection quelle qu'elle soit n'est pas associé à une augmentation de la mortalité. Ce résultat surprenant peut s'interpréter de différentes manières. D'une part, il faut noter la forte prévalence de la mortalité dans notre étude (37%). Ce chiffre est relativement comparable à ceux d'autres études. Dans leur étude, Lietz et al retrouvaient une mortalité intra-hospitalière à 27% et une mortalité à 1 an à 44% (48). Les principales causes de mortalité étaient le sepsis, la défaillance multi-viscérale et l'insuffisance cardiaque droite.

D'autre part, les patients porteurs d'assistance implantable sont exposés à d'autres comorbidités graves sans lien avec l'infection pouvant entraîner leur décès: accidents vasculaires cérébraux, choc hémorragique, défaillance cardiaque droite et défaillance multi-viscérale. L'impact des infections sur la mortalité peut donc être atténué par les autres causes de mortalité.

Enfin, la durée de suivi des patients inconstante dans notre étude peut avoir biaisé nos résultats.

Cependant, ce résultat semble confirmer celui d'autres études qui ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative de mortalité entre les patients ayant présenté une infection et ceux qui n'en avaient pas présenté (45) chez des patients sous assistance circulatoire à flux continu.

6. Antibioprophylaxie

Dans notre étude, l'antibioprophylaxie était assurée par une céphalosporine de 1^{ère} ou 2^{ème} génération durant la période per opératoire. La littérature, principalement anglo-saxonne, propose en général une antibioprophylaxie basée sur une association entre une β-lactamine à large spectre, une quinolone et de la vancomycine pour une durée beaucoup plus large (48 à 72h) (31). Il est difficile d'évaluer l'impact de ces 2 stratégies sur la survenue d'infections postopératoires.

7. Antibiothérapie

Il n'existe pas de recommandation concernant la conduite d'une antibiothérapie et aucune étude traitant de ce sujet à notre connaissance.

Certaines équipes ont cherché à comparer des stratégies d'antibiothérapie séquentielle ou permanente. L'antibiothérapie permanente (ie jusqu'au décès ou à la transplantation cardiaque) semblait diminuer le risque de récidive au prix de l'émergence de germes résistants tels que des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) et des *Staphylocoques aureus* méticilline-résistants (SARM) (31).

La survenue d'un épisode infectieux chez un patient porteur d'une assistance ventriculaire implique la recherche rapide d'un foyer infectieux et la réalisation d'un bilan infectieux large.

En l'absence d'un foyer infectieux sans lien direct avec le système d'assistance, il est courant de débuter un traitement antibiotique probabiliste à large spectre. Ce traitement doit couvrir les BGN, les CGP (y compris les SARM) et très souvent les levures. L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de l'écologie locale du service dans lequel le patient est pris en charge, d'une éventuelle colonisation ou infection récente à germe résistant et des antibiothérapies préalablement reçues par le patient. On associe le plus souvent une β -lactamine à large spectre, de la vancomycine et un anti levure. L'utilisation d'aminoside est à discuter en cas d'instabilité hémodynamique (20).

Le traitement curatif des infections liées ou du dispositif n'est, à l'heure actuelle, pas codifié.

L'antibiothérapie doit être adaptée au plus vite aux résultats des prélèvements bactériologiques. Il convient de choisir des antibiotiques couvrant le ou les germes isolés mais aussi ayant une action sur le biofilm. En effet, cette matrice synthétisée par les bactéries forme une barrière à la pénétration des anticorps, du complément mais également de nombreux antibiotiques et anti fongiques. Certains antibiotiques, tels que la rifampicine ou la daptomycine ont la capacité de diffuser dans le biofilm (52).

Pour les infections à levures, les échinocandines et l'amphotéricine B liposomale ont une action sur le biofilm.

Les durées d'antibiothérapie ne sont pas codifiées, mais sont toujours longues, voire pour les infections du dispositif le maintien de l'antibiothérapie jusqu'à ablation du dispositif peut être nécessaire (31).

La prise en charge chirurgicale est souvent indiquée. Elle est plus aisément réalisable pour les infections des câbles mais comporte une morbi-mortalité certaine si un changement de dispositif est indiqué. Une transplantation dans des délais brefs est souvent indiquée en cas d'infection profonde du dispositif ou de rechute, en dépit du risque lié à l'immunosuppression nécessaire en cas de greffe.

8. Types de germes

Il est intéressant de noter que, dans notre étude, nous avons une plus grande proportion de BGN (57%) par rapport aux CGP (43%). En effet, la plupart des études montre généralement une majorité de CGP (45) (32) (31) (35). L'épidémiologie décrite dans les principales études publiées concernant les infections sous VADS est résumée dans le tableau 12.

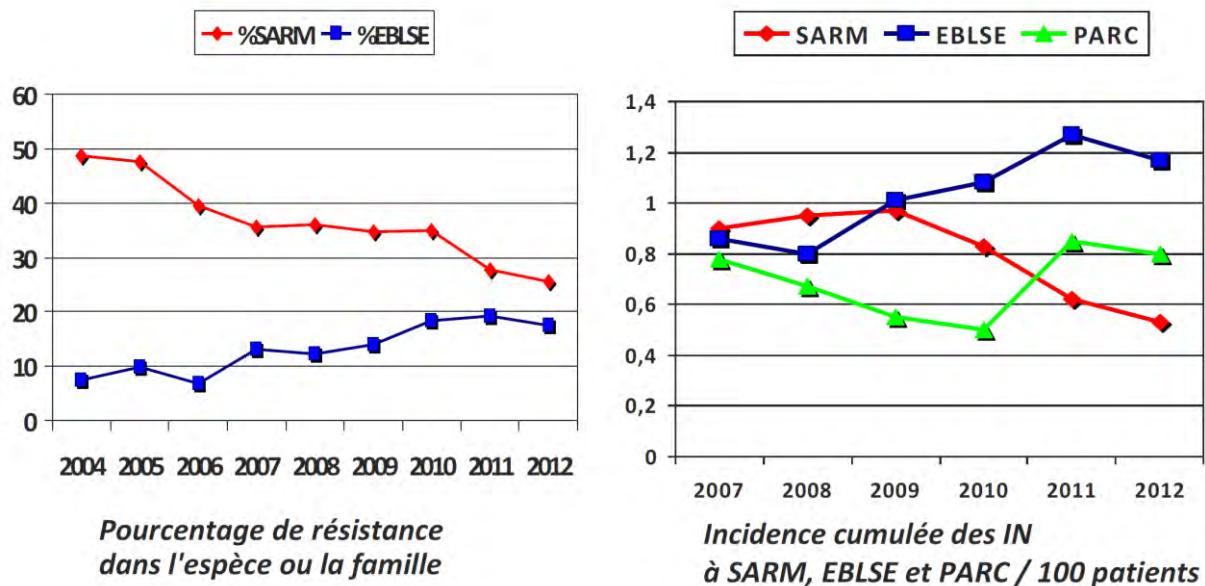
On peut attribuer cette différence à 2 phénomènes.

Tout d'abord, la plupart des études sont issues de centres nord américains. Or, l'épidémiologie infectieuse nord américaine diffère sensiblement de celle existant en Europe. En effet, il existe une plus grande incidence des infections à CGP dans les services de réanimation et de soins continus dans les pays nord-américains, en particulier de CGP porteurs de mécanisme de résistance à la vancomycine (SARM ou ERV) par rapport à l'épidémiologie européenne. Cependant, on note, aux Etats-Unis mais aussi en Europe, une baisse sensible de l'incidence des CGP résistants à la méticilline (*graphique 2*).

Parallèlement à cela, il existe une augmentation significative de l'incidence des infections à BGN et en particulier à BNG multi-résistants (BLSE, carbapénémase) dans les services de réanimation français et de tous les pays comme illustré par le graphique 2.

Les résultats de notre étude concordent donc avec l'épidémiologie nationale et l'évolution de la prévalence des BMR au cours des 10 dernières années.

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques pour SARM, PARC et EBLSE



SARM : *Staphylocoque aureus résistant à la méticilline*

EBLSE : *Entérobactérie porteuse de β-lactamase à spectre étendu*

PARC : *Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime*

Graphique 2 : Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2012

9. Comparaison entre assistances ventriculaires à flux pulsé et à flux continu

Dans notre étude, nous avons plusieurs types d'assistance ventriculaire. Certaines utilisent un flux pulsatile, dont les caractéristiques sont connues pour exposer d'avantage à un risque infectieux. C'est le cas du Thoratec bi-ventriculaire. D'autres, les systèmes HeartMate II, Incor et HeartWare fonctionnent avec un flux continu.

Nous avons vu que les patients sous Thoratec étaient un peu plus jeunes et présentaient un score IGSII et une mortalité plus élevés en absence de transplantation cardiaque. Ils accédaient aussi plus facilement à une transplantation cardiaque.

Au-delà du mode de fonctionnement des assistances, flux pulsé ou continu, c'est la nature même de l'assistance, mono gauche ou bi-ventriculaire, qui explique cela. En effet, les patients requérant une assistance bi ventriculaire sont par définition plus graves. Par

conséquent, ils sont prioritaires pour accéder à une transplantation cardiaque (dans la limite de leur âge) mais présentent un risque de mortalité sous assistance accru.

Il est donc difficile de définir si les différences mises en évidence dans notre étude sont dues au type d'assistance ou à la gravité des patients relevant d'une assistance bi ventriculaire.

10. Transplantation

Si les infections n'apparaissent pas comme un facteur de risque de mortalité sous assistance ventriculaire, une étude récente montre un impact sur la survie après transplantation cardiaque. En effet, des différents types de complications pouvant survenir sous assistance ventriculaire (thromboemboliques, dysfonctionnement du dispositif, tachycardie ventriculaire récidivante, infections ou autre catégorie), seules les infections montrent une diminution significative de la survie à un an et à 3 ans (5). Une autre étude montre une augmentation de la durée de séjour et de la mortalité après transplantation cardiaque chez les patients ayant présenté des infections sous assistance (31). Ce résultat semble confirmer celui d'autres études (47) (49) (50). L'obésité, l'âge élevé et la durée d'assistance impacteraient également la survie de manière négative.

Ces résultats ne sont cependant pas unanimes puisque certaines études tendent à montrer une plus grande incidence des infections en post-transplantation cardiaque chez les patients ayant présenté des infections sous VADS sans augmentation de la mortalité à long terme (51) (40). Cependant ces résultats, parfois anciens, peuvent être aussi le fruit d'une médiocre définition des infections durant la période pré transplantation.

L'ablation de tout le matériel et la greffe sont parfois la seule solution thérapeutique. La période optimale de la greffe (urgence ou après X semaines de traitement) dans ce cas n'est pas actuellement identifiée.

11. Limites

Tout d'abord, la qualité du recueil dépend de l'exhaustivité des données disponibles et de leur qualité. L'informatisation des dossiers médicaux est un plus non négligeable car cela limite la perte des documents et permet un gain de temps quant à la recherche des informations. Dans notre cas, une partie des dossiers était encore sous forme manuscrite.

Le recueil a été effectué à partir des données du dossier médical des patients. Les éléments permettant le diagnostic d'infection et la classification des infections selon les définitions de l'ISHLT étaient systématiquement recherchés et analysés.

Par ailleurs, la durée de suivi des patients n'a pas pu être homogène. Les données issues du service de réanimation cardiaque de Lyon sont celles qui ont permises le suivi le plus long à savoir au minimum un an après implantation. En revanche, sur les 2 autres centres, le suivi n'a pu être effectué que durant la phase d'hospitalisation initiale ou si la transplantation intervenait dans les premiers mois suivant la mise en place de l'assistance ventriculaire.

Cependant, il apparaît dans la littérature que la majorité des infections surviennent avant la sortie des patients, et principalement en réanimation, c'est à dire dans un environnement à haut risque d'exposition (45).

Nous avons ainsi noté que les patients ayant pu bénéficier d'une transplantation présentaient une mortalité moindre (53% contre 15% pour les patients non transplantés, $p=0,001$). Il est probable qu'une différence aussi importante soit liée à un suivi de courte durée des patients une fois transplantés.

CONCLUSION

Un nombre croissant de patients porteurs d'une insuffisance cardiaque terminale nécessite un moyen de suppléance. La pénurie d'organes limite l'accès à la greffe et l'assistance ventriculaire est devenue une thérapeutique essentielle pour les patients en attente de transplantation cardiaque ou pour lesquels il existe une contre indication à la transplantation.

La survenue d'infection reste une complication grave des assistances ventriculaires mais ne semble pas influencer directement la mortalité. En revanche le type d'assistance influence la mortalité et l'accès à la transplantation.

La prise en charge des infections sous assistance ventriculaire reste empirique du fait de l'absence des recommandations spécifiques. Des études prospectives seraient donc souhaitables afin de permettre l'élaboration de recommandations.

Le Président de la thèse,
Pr Olivier Bastien



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **03 JUIL. 2015**



VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales CLAUDE BERNARD

Professeur François-Noël GILLY



BIBLIOGRAPHIE

1. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005 Jun 28;365(9474):1877–89.
2. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):173–83.
3. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 25;50(13):1282–90.
4. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, et al., REMATCH Investigators. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):975–81.
5. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes in patients with continuous-flow left ventricular assist device-related complications. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015 Jan;34(1):75–81.
6. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al., Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435–43.

7. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II272–7.
8. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al., HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30;357(9):885–96.
9. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al., HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 21;54(4):312–21.
10. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, Russo MJ, Comas GM, Cheema FH, et al. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Mar;133(3):841–2.
11. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al., HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2241–51.
12. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;3(6):573–81.
13. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, et al. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III183–7.
14. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2010 Aug;56(4):285–9.

15. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al., International Society for Heart and Lung Transplantation. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report--2005. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2005 Sep;24(9):1182–7.
16. Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, et al., International Society for Heart and Lung Transplantation. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2011 Apr;30(4):375–84.
17. Itescu S, John R. Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6 Suppl):S58–65.
18. George I, Colley P, Russo MJ, Martens TP, Burke E, Oz MC, et al. Association of device surface and biomaterials with immunologic sensitization after mechanical support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jun;135(6):1372–9.
19. Arrecubieta C, Asai T, Bayern M, Loughman A, Fitzgerald JR, Shelton CE, et al. The role of *Staphylococcus aureus* adhesins in the pathogenesis of ventricular assist device-related infections. *J Infect Dis*. 2006 Apr 15;193(8):1109–19.
20. Gordon RJ, Quagliarello B, Lowy FD. Ventricular assist device-related infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul;6(7):426–37.
21. Schuster M, Kocher A, Lietz K, Ankersmit J, John R, Edwards N, et al. Induction of CD40 ligand expression in human T cells by biomaterials derived from left ventricular assist device surface. *Transplant Proc*. 2001 Mar;33(1-2):1960–1.
22. Ankersmit HJ, Edwards NM, Schuster M, John R, Kocher A, Rose EA, et al. Quantitative changes in T-cell populations after left ventricular assist device

- implantation: relationship to T-cell apoptosis and soluble CD95. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II211–5.
23. Ankersmit HJ, Tugulea S, Spanier T, Weinberg AD, Artrip JH, Burke EM, et al. Activation-induced T-cell death and immune dysfunction after implantation of left-ventricular assist device. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):550–5.
 24. Kimball PM, Flattery M, McDougan F, Kasirajan V. Cellular immunity impaired among patients on left ventricular assist device for 6 months. *Ann Thorac Surg*. 2008 May;85(5):1656–61.
 25. Ankersmit HJ, Tugulea S, Spanier T, Weinberg AD, Artrip JH, Burke EM, et al. Activation-induced T-cell death and immune dysfunction after implantation of left-ventricular assist device. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):550–5.
 26. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al., AHA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):2015–31.
 27. Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, Foley BA, Benza RL, Bourge RC, et al. Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6 Suppl):S48–57.
 28. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318–22.
 29. Arrecubieta C, Asai T, Bayern M, Loughman A, Fitzgerald JR, Shelton CE, et al. The role of *Staphylococcus aureus* adhesins in the pathogenesis of ventricular assist device-related infections. *J Infect Dis*. 2006 Apr 15;193(8):1109–19.
 30. Reynolds TB, Fink GR. Bakers' yeast, a model for fungal biofilm formation. *Science*. 2001 Feb 2;291(5505):878–81.

31. Simon D, Fischer S, Grossman A, Downer C, Hota B, Heroux A, et al. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Apr 15;40(8):1108–15.
32. Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, et al., Ventricular Assist Device Infection Study Group. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):691–702.
33. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg*. 2007 Aug;84(2):515–20.
34. Sharma V, Deo SV, Stulak JM, Durham LA, Daly RC, Park SJ, et al. Driveline infections in left ventricular assist devices: implications for destination therapy. *Ann Thorac Surg*. 2012 Nov;94(5):1381–6.
35. Nienaber JJC, Kusne S, Riaz T, Walker RC, Baddour LM, Wright AJ, et al., Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Clinical manifestations and management of left ventricular assist device-associated infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Nov;57(10):1438–48.
36. Malani PN, Dyke DBS, Pagani FD, Chenoweth CE. Nosocomial infections in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 May 15;34(10):1295–300.
37. Maniar S, Kondareddy S, Topkara VK. Left ventricular assist device-related infections: past, present and future. *Expert Rev Med Devices*. 2011 Sep;8(5):627–34.
38. Acharya MN, Som R, Tsui S. What is the optimum antibiotic prophylaxis in patients undergoing implantation of a left ventricular assist device? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Feb;14(2):209–14.

39. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):11–6.
40. Morgan JA, Park Y, Oz MC, Naka Y. Device related infections while on left ventricular assist device support do not adversely impact bridging to transplant or posttransplant survival. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2003 Dec;49(6):748–50.
41. Chamogeorgakis T, Koval CE, Smedira NG, Starling RC, Gonzalez-Stawinski GV. Outcomes associated with surgical management of infections related to the HeartMate II left ventricular assist device: Implications for destination therapy patients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2012 Aug;31(8):904–6.
42. Bagdasarian NG, Malani AN, Pagani FD, Malani PN. Fungemia associated with left ventricular assist device support. *J Card Surg*. 2009 Dec;24(6):763–5.
43. Nurozler F, Argenziano M, Oz MC, Naka Y. Fungal left ventricular assist device endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2001 Feb;71(2):614–8.
44. Shoham S, Shaffer R, Sweet L, Cooke R, Donegan N, Boyce S. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jan 15;44(2):e9–12.
45. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang I-W, Mann DL, Ewald GA, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1270–7.
46. Raymond AL, Kfouri AG, Bishop CJ, Davis ES, Goebel KM, Stoker S, et al. Obesity and left ventricular assist device driveline exit site infection. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2010 Feb;56(1):57–60.

47. Healy AH, Baird BC, Drakos SG, Stehlík J, Selzman CH. Impact of ventricular assist device complications on posttransplant survival: an analysis of the United network of organ sharing database. *Ann Thorac Surg.* 2013 Mar;95(3):870–5.
48. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007 Jul 31;116(5):497–505.
49. John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, et al. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jul;140(1):174–81.
50. Monkowski DH, Axelrod P, Fekete T, Hollander T, Furukawa S, Samuel R. Infections associated with ventricular assist devices: epidemiology and effect on prognosis after transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2007 Jun;9(2):114–20.
51. Sinha P, Chen JM, Flannery M, Scully BE, Oz MC, Edwards NM. Infections during left ventricular assist device support do not affect posttransplant outcomes. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III194–9.
52. Beiras-Fernandez A, Kur F, Kiefer S, Sodian R, Schmoeckel M, Weis M, et al. Multidrug-resistant Gram-positive infections in patients with ventricular assist devices: the role of daptomycin. *Transplant Proc.* 2009 Aug;41(6):2589–91.

ANNEXE 1

Table 2. INTERMACS Level of Limitation at Time of Implant

INTERMACS profile descriptions	Time frame for intervention
Profile 1: Critical cardiogenic shock Patients with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. “Crash and burn.”	Definitive intervention needed within hours.
Profile 2: Progressive decline Patient with declining function despite intravenous inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance “Sliding on inotropes.” Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.	Definitive intervention needed within few days.
Profile 3: stable but inotrope dependent Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction “Dependent stability.”	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
Profile 4: Resting symptoms Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during ADL. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.	Definitive intervention elective over period of weeks to few months.
Profile 5: Exertion intolerant Comfortable at rest and with ADL but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patient may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
Profile 6: Exertion limited Patient without evidence of fluid overload is comfortable at rest, and with activities of daily living and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with hemodynamic monitoring to confirm severity of cardiac impairment. “Walking wounded.”	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
Profile 7: Advanced NYHA III A placeholder for more precise specification in future, this level includes patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.	Transplantation or circulatory support may not currently be indicated.
Modifiers for Profiles TCS-Temporary Circulatory Support can modify only patients in hospital (other devices would be INTERMACS devices) Includes IABP, ECMO, TandemHeart, Levitronix ,BVS 5000 or AB5000, Impella.	Possible Profiles to Modify 1,2,3 in hospital.
A-Arrhythmia –can modify any profile. Recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise. This includes frequent ICD shock or requirement for external defibrillator, usually more than twice weekly.	Anyprofile.
FF-Frequent Flyer – can modify only outpatients, designating a patient requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary intravenous vasoactive therapy.	3 if at home, 4,5,6. A frequent flyer would rarely be profile

ANNEXE 2

Device	Description
Pulsatile devices	
HeartMate left ventricular assist system (Thoratec Laboratories Corporation, Pleasanton, CA, USA)	Implantable pneumatic version: air-driven drive-mechanism. Vented electric version: electric drive mechanism (pneumatic in emergency). Left ventricular assistance, connecting left ventricular apex to ascending aorta. Implanted in pocket below diaphragm. Opposing pusher plates compress polyurethane blood chamber. Bioprosthetic (porcine) valves. Percutaneous driveline made of polyester velour material. Blood-contacting polyurethane diaphragm with internal pump surface of sintered titanium that facilitates deposition of a non-thrombogenic pseudointima. No mandatory anticoagulation. Approved in the USA and Europe for BTTx, BTR, and DT
Novacor left ventricular assist system (WorldHeart Inc, Ottawa, Canada)	Electric drive mechanism. Left ventricular assistance connecting left ventricular apex to ascending aorta. Implanted in pocket below diaphragm. Opposing pusher plates compress polyurethane blood chamber. Bioprosthetic (porcine) valves. Percutaneous driveline. Mandatory anticoagulation. Approved in the USA and Europe for BTTx and BTR. Approved in Europe for DT. Investigational in USA for DT
ThoratecVAD and Implantable VAD (IVAD) system (Thoratec Laboratories Corporation, Pleasanton, CA, USA)	Pneumatic drive mechanism. Left/right/biventricular support (only biventricular device available). Polyurethane blood sac is contained within rigid polycarbonate housing. Mechanical valves. Mandatory anticoagulation. Approved in the USA and Europe for BTTx and BTR. Investigational in the USA and Europe for DT
LionHeart-2000 ventricular assist system (Arrow International, Reading, PA, USA)	Electric drive mechanism. Completely implanted, no external lines. Transcutaneous energy transmission to charge internal device batteries. "Bulky" device, best used in large patients. Not intended for BTTx or BTR. Approved in Europe for DT. Investigational in the USA for DT
Novacor II left ventricular assist system (WorldHeart Corporation, Ottawa, Canada)	Electromagnetic drive mechanism. Completely implanted, no external lines. Transcutaneous energy transfer system. Bioprosthetic valves. Investigational in the USA and Europe for BTTx, BTR and DT
Non-pulsatile	
DeBakey ventricular assist device (MicroMed Technology Inc, Houston, TX, USA)	Electric drive mechanism. Small impeller pump (one-tenth the size of pulsatile pumps). Implanted between left ventricular apex and ascending aorta. Flexible percutaneous cable. Emergency shut-off valve. Mandatory anticoagulation. Quiet. Approved in Europe for BTTx. Investigational in Europe for DT. Investigational in the USA for BTTx and DT
Flowmaker/Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc, New York, NY, USA)	Electric drive mechanism. Impeller pump. Implanted in left ventricle via left thoracotomy with outflow into descending aorta. Valveless. Mandatory anticoagulation. Quiet. Approved in Europe for BTTx and DT. Investigational in the USA for BTTx and DT
HeartMate II left ventricular assist system (Thoratec Laboratories Corporation, Pleasanton, CA, USA)	Electric drive mechanism. Impeller pump that autoregulates (can be pulsatile). Small (one-fifth the size of HeartMate I). Same cannula as HeartMate I but with no bioprosthetic valves. Quiet. HeartMate III in development (implantable centrifugal left ventricular assist device that is magnetically levitated with no bearings). Approved in Europe for BTTx and DT. Investigational in the USA for BTTx and DT
HeartQuest (WorldHeart Inc, Ottawa, Canada)	Electric drive mechanism. Self-regulated rotary pump that automatically adjusts speed to physiological needs. Percutaneous driveline, plan for eventual transcutaneous energy transfer system. Clinical trials to begin in Europe in 2006

BTR=bridge to recovery, BTTx=bridge to transplantation, DT=destination therapy

Table 1: Approved and investigational implantable ventricular assist devices

ANNEXE 3

Définitions des infections de la pompe et des canules selon la société

« International Society for Heart and Lung Transplantation

Table 4 Definitions of Ventricular Assist Device-Specific Pump Infections And/Or Cannula Infection

Proven

- Microbiology. Isolation of indistinguishable organism (genus, species, antimicrobial susceptibility pattern) at explantation or intra-operatively from
 - ≥ 2 positive internal aspect culture samples from pump and/or cannula or
 - 1 positive peripheral blood culture and 1 positive culture from VAD internal aspect aspirate or endovascular brushings, (internal aspect refers to the inner lumen of the cannula) or
 - In the case of coagulase-negative staphylococci excluding *Staphylococcus lugdunensis*; 2 or more positive sets of peripheral blood cultures and a positive internal aspect culture of pump and/or cannula
- Histologic features of infection from heart tissue samples from around the VAD pump and/or cannula at explantation or intra-operatively.
- Clinical criteria (see Table 3)
 - 2 major criteria

Probable

- 1 major criterion and 3 minor criteria or
- 4 minor criteria

Possible

- 1 major and 1 minor or
- 3 minor

Rejected

- Firm alternative diagnosis explaining the clinical findings
- Resolution of evidence of pump and /or/cannula infection with antibiotic therapy for ≤ 4 days or
- No pathologic evidence of pump and/or cannula infection at surgery or autopsy with antibiotic therapy for ≤ 4 days or
- Does not meet criteria for possible pump and/or cannula infection

Table 3 Definition of Terms Used for the Diagnosis of Ventricular Assist Device-Specific Pump And/Or Cannula Infection^a

Major Clinical Criteria

- If the VAD is not removed, then an indistinguishable organism (genus, species, and antimicrobial susceptibility pattern) recovered from 2 or more peripheral blood cultures taken >12 hours apart with no other focus of infection or All of 3 or a majority of ≥ 4 separate positive blood cultures (with the first and last sample drawn at least 1 hour apart) with no other focus of infection
- When 2 or more positive blood cultures are taken from the CVC and peripherally at the same time, and defined by criteria in Table 5 as either BSI-VAD-related or presumed VAD-related
- Echocardiogram positive for VAD-related IE (TEE recommended for patients with prosthetic valves, rated at least "possible IE" by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess] and in any patient in whom VAD-related infection is suspected and TTE is non-diagnostic; TTE as first test in other patients) defined as follows: intracardiac mass suspected to be vegetation adjacent to or in the outflow cannula, or in an area of turbulent flow such as regurgitant jets, or consistent with a vegetation on implanted material, or abscess, or new partial dehiscence of outflow cannula.

Minor Clinical Criteria

- Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracerebral or visceral, conjunctival hemorrhage, and Janeway's lesions
- Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spot
- Microbiologic evidence: positive blood culture that does not meet criteria as noted above (excluding single positive culture for coagulase-negative staphylococci excluding *Staphylococcus lugdunensis*)

CVC, central venous cannula; BSI, blood stream infection; IE, infective endocarditis; TEE, transesophageal echocardiogram; TTE, transthoracic echocardiogram; VAD, ventricular assist device.

^aAdapted from the Modified Duke's Criteria.¹⁶

Annexe 3

Définitions des infections de la poche selon la société « International Society for Heart and Lung Transplantation »

Table 5 Definition of Terms Used for the Diagnosis of Ventricular Assist Device-Specific Pocket Infection

Major clinical criteria

- Microbiologic: aspirated fluid culture positive or fluid/pus diagnostic of infection.^a
- Radiologic: New fluid collection by radiologic criteria-CT/US/Indium (enhancement or gas or sinus tract or leukocyte migration)

Minor clinical criteria

- Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ with no other recognized cause
- New local erythema over the pocket site
- Local pain and tenderness
- Induration or swelling
- Radiologic evidence: lymphangitis seen radiologically or
- New fluid collection without major criteria (above) and without diagnostic culture but not explained by other clinical conditions such as failure/anasarca/seroma

CT, computed tomography; US, ultrasound.

^aImage-guided aspiration.

Table 6 Definition of Ventricular Assist Device-Specific Pocket Infection

Proven

Pathologic/microbiologic criteria

- Patient has organisms cultured from the pocket space obtained during a surgical operation or needle sampling, taken intra-operatively or with radiologic guidance.
- Isolation of indistinguishable organism (genus, species, antimicrobial susceptibility pattern) from aspirate taken intra-operatively
 - 2 exterior aspect culture positive samples from VAD
 - 1 exterior aspect culture positive sample from the VAD and 1 culture from pocket space surrounding VAD obtained intra-operatively.
- Abscess or other evidence of infection seen in the pocket area during a surgical operation/imaging or histopathology examination

Clinical criteria (Table 5)

- 2 major criteria

Probable

- 1 major criteria and 3 minor criteria or
- 4 minor criteria

Possible

- 1 major and 1 minor or
- 3 minor

Rejected

- Firm alternative diagnosis explaining clinical findings
- Resolution of evidence of VAD pocket infection with antibiotic therapy for ≤ 4 days or
- No pathologic evidence of VAD pocket infection at surgery or autopsy with antibiotic therapy for ≤ 4 days or
- Does not meet criteria for possible VAD pocket infection
- Rejected microbiology evidence; negative culture or scanty growth of coagulase-negative staphylococcus excluding *Staphylococcus lugdunensis* and non-purulence aspirated fluid or tissue obtained during surgical operation or needle aspiration from the pocket area.

VAD, ventricular assist device.

BADOUIN Audrey :

Epidémiologie des infections survenant chez le patient porteur assistance ventriculaire

Nbr f.74 ill. 5 tab. 11

Th. Méd : Lyon 2015 n°150/ 2015

Résumé :

Introduction : L'insuffisance cardiaque est un problème de santé publique dans les pays développés. Un nombre croissant de patients porteurs d'une insuffisance cardiaque terminale nécessite un moyen de suppléance (15% des greffés cardiaques en France). La pénurie d'organes limite l'accès à la greffe et l'assistance ventriculaire est devenue une thérapeutique essentielle pour les patients en attente de transplantation cardiaque ou pour lesquels il existe une contre indication à la transplantation.

Matériels et méthodes : Une étude épidémiologique réalisée dans 3 CHU en France (Montpellier, Lyon et Strasbourg) de 2008 à 2014 a permis de recueillir les données de 115 patients ayant bénéficié de la mise en place d'une assistance ventriculaire. Les statistiques (ANOVA, statistiques descriptives) ont été réalisées sous SPSS.

Résultats : 84% des patients étaient des hommes, principalement porteurs de cardiopathie ischémique (55,6%) ou de cardiopathie dilatée (34,7%). Cent onze épisodes infectieux étaient recensés, dont 25 épisodes d'infection du dispositif et 17 épisodes d'infection liée au dispositif selon les définitions de l'ISHLT. Le seul facteur de risque d'infection identifié était la durée de séjour. La mortalité globale était de 37% ; la survenue d'une infection n'apparaissait pas comme facteur de risque de mortalité, contrairement à l'IMC. En revanche, le type d'assistance, mono ventriculaire et à flux continu ou bi ventriculaire et à flux pulsé, conditionnait l'accès à la transplantation et la mortalité. Les patients sous assistance bi ventriculaire présentaient plus de défaillances polyviscérales.

Conclusions : L'infection est une complication grave chez un patient porteur d'assistance ventriculaire. Elle ne semble pourtant pas conditionner le pronostic vital des patients probablement du fait d'une incidence des infections moindre avec la généralisation des appareils à flux continu et de l'accès plus rapide des patients présentant une infection non contrôlée à la transplantation. La prise en charge des infections du dispositif, médicale comme chirurgicale, reste cependant empirique et de nouvelles études, prospectives, seraient souhaitables pour permettre l'élaboration de recommandations.

MOTS CLES : assistance ventriculaire, infection, transplantation cardiaque

JURY : Président : Monsieur le Professeur Olivier BASTIEN

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Luc FELLAHI

Monsieur le Professeur Jean-Jacques LEHOT

Monsieur le Professeur François DALAHAYE

Monsieur le Docteur Laurent SEBBAG

DATE DE SOUTENANCE : 07 septembre 2015

Adresse de l'auteur : 16 bis, avenue Raclet 69007Lyon
audrey.badouin@laposte.net