

Prescription raisonnée des antibiotiques en anesthésie-réanimation

Nadim Cassir¹, Claude Martin²

¹ *Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France.*

² *Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France.*

Points essentiels

- Il existe une relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes.
- Il faut connaître les données nationales et locales d'épidémiologie bactérienne.
- Il faut mesurer les DDJ d'antibiotiques pour les classes à risque, carbapénèmes et fluoroquinolones notamment.
- Il faut avoir toujours comme objectif une désescalade de l'antibiothérapie probabiliste.
- Il faut que le laboratoire de microbiologie fournisse dans les 24 heures les résultats y compris les antibiogrammes.
- Il ne faut pas confondre colonisation et infection.
- Il ne faut pas traiter les infections communautaires par carbapénèmes sauf situations particulières. Après documentation il faut rechercher une alternative.
- Il ne faut pas prescrire de quinolones quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.
- Il ne faut pas traiter systématiquement une hémoculture à staphylocoque blanc.
- Les associations d'antibiotiques sont utiles en cas de choc, de neutropénie ou de suspicion d'infection à bactéries résistantes.
- En cas de choc septique l'antibiothérapie est donnée dans l'heure.
- Dans la plupart des cas un traitement de 5 à 7 jours est suffisant.

Introduction

L'utilisation raisonnée des antibiotiques est fondamentale en réanimation, et ce, plus particulièrement du fait de l'émergence de résistances aux antibiotiques [1,2]. On estime que

0 à 60% des antibiotiques prescrits en réanimation sont inadaptés ou inappropriés [3,4]. Or il existe un lien entre la prescription excessive des antibiotiques et l'émergence de résistances [5,6]. En réanimation, la réduction de la prescription des antibiotiques est cependant difficile du fait notamment de la gravité des tableaux cliniques et de l'implication de multiples médecins dans les décisions thérapeutiques.

Nous verrons ici que la bonne gestion des antibiotiques en réanimation implique : (a) une identification microbiologique fiable et rapide; (b) un choix du traitement empirique raisonné en fonction notamment de l'écologie bactérienne locale; (c) la prise en considération des caractéristiques pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) des antibiotiques administrés et des spécificités physiologiques des patients; (d) la désescalade dès que possible en restreignant le spectre adapté à l'identification bactérienne et antibiogramme; (e) la réduction des durées de traitement en fonction des recommandations nationales et internationales réactualisées et algorithmes décisionnels.

Identification microbiologique et début de l'antibiothérapie

Lors de la mise en route d'une antibiothérapie, la première étape consiste à valider son indication, c'est-à-dire à retenir ou non le diagnostic d'infection bactérienne. Il s'agit d'une étape essentielle de la gestion raisonnée des antibiotiques.

Il a cependant été montré que tout retard d'administration d'une antibiothérapie appropriée au cours des infections bactériennes sévères était un facteur de mauvais pronostic associé à une augmentation de la mortalité [6,7]. La réalisation de prélèvements microbiologiques ne devrait donc pas retarder la prise en charge thérapeutique dans les cas de sepsis sévères ou choc septique [8]. Or, les signes de sepsis sévère ou choc septique sont peu spécifiques. La réalisation de prélèvements microbiologiques et la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h permettent d'arrêter les prescriptions d'antibiotiques inutiles. Une étude récente a montré de

manière intéressante que le fait d'attendre la documentation microbiologique avant de débiter une antibiothérapie chez des patients hémodynamiquement stables avec suspicion d'infection (pneumonies dans 35% des cas) n'avait pas d'impact sur la mortalité [9]. La réalisation de prélèvements microbiologiques avant de débiter une antibiothérapie est indispensable pour confirmer l'infection, identifier les agents pathogènes responsables et permettre une désescalade adaptée à l'antibiogramme. Ceux-ci doivent être réalisés dès qu'une infection est suspectée sans toutefois retarder la prise en charge dans les cas de sepsis sévère ou choc septique.

L'utilisation de marqueurs biologiques tels que la procalcitonine (PCT) ont été évalués afin d'orienter le diagnostic précoce d'infection bactérienne (avant documentation microbiologique). Cependant la PCT peut également être augmentée dans diverses conditions non septiques: post-traumatique, postopératoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, défaillance multiviscérale, rejet post-transplantation, choc cardiogénique, brûlures graves etc. [10]. De plus la PCT peut rester faible dans certaines infections bactériennes documentées microbiologiquement soit parce que l'infection reste contenue dans un compartiment (abcès) ou du fait du temps de latence de 24 à 48 heures entre le pic sérique et le début des symptômes [4]. Du fait de sa faible sensibilité et spécificité, l'utilisation systématique de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne en réanimation n'est à ce jour pas recommandé [11,12].

Choix du traitement empirique en fonction de l'écologie bactérienne locale

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est une étape fondamentale car son impact pronostique est majeur et ce d'autant que le sepsis est sévère. En effet, l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale est un facteur indépendant de mortalité [13,14]. En raison de l'émergence de bacilles Gram négatifs (BGN) multirésistants (*Pseudomonas aeruginosa*,

Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu), une antibiothérapie empirique à large spectre est justifiée pour la plupart patients présentant une infection nosocomiale suspecte ou confirmée [4]. Une étude récente a montré la supériorité de l'association de β -lactamine et aminoglycoside par rapport à la monothérapie ou une combinaison d'une β -lactamine et fluoroquinolones dans le traitement empirique des sepsis sévères ou choc septique [15]. Le choix des molécules doit cependant être basé sur la connaissance de l'écologie bactérienne locale, l'exposition aux antibiotiques préalable du patient en évitant autant que possible d'utiliser les mêmes classes et en prenant en compte les effets secondaires potentiels de l'antibiotique choisi [4]. Contrairement à l'Amérique du Nord, le taux de *Staphylococcus aureus* résistants à méticilline (SARM) demeure relativement faible et connaît même une diminution en France de 30% à 15% sur les 10 dernières années; Cela s'explique en partie par le succès de certains clones épidémiques de *Staphylococcus aureus* méticilline sensibles (SAMS) [16,17]. De ce fait, sauf en cas de taux élevés locaux et/ou facteurs de risque de SARM identifiés, le traitement empirique des infections en réanimation ne comprend pas de molécule spécifique active sur le SARM.

Ces dernières années, la microbiologie clinique a connu une révolution en matière d'outils d'identification bactérienne remplaçant ainsi les méthodes traditionnelles lentes basées sur les caractéristiques phénotypiques pouvant entraîner un retard significatif pour le diagnostic. Il s'agit essentiellement de la mise en place en routine dans la plupart des laboratoires de microbiologie de plateformes de biologie moléculaire (PCR en temps réel ou multiplex) ainsi que de spectrométrie de masse (Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry [MALDI-TOF MS]) [18].

Prise en compte des caractéristiques pharmacologiques

Il est essentiel d'optimiser l'efficacité de l'antibiothérapie pour le traitement des infections bactériennes sévères. Cela signifie de connaître les propriétés pharmacologiques des molécules prescrites. Il s'agit essentiellement des modalités d'administration (voie, posologie, rythme) adaptées aux agents pathogènes suspectés et concentrations minimales inhibitrices (CMI) correspondantes. Le dosage des antibiotiques représente un moyen d'optimisation de l'antibiothérapie chez les patients de réanimation [19,20]. Cette pratique nécessite néanmoins de prendre en compte les caractéristiques physiologiques de chaque patient. De manière générale les patients de réanimation se caractérisent par une augmentation du volume de distribution qui peut être associé à une clairance augmentée ou réduite en cas de défaillance rénale. On distingue les antibiotiques concentration-dépendants (aminosides) pour lesquels la vitesse de bactéricidie est directement fonction de la concentration au pic de la molécule, des antibiotiques dits temps-dépendant (β -lactamines) dont l'activité est définie par le temps pendant lequel leur concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie à traiter. Pour ces derniers, plusieurs études récentes ont montré une meilleure efficacité de la perfusion continue ou avec allongement du temps de perfusion par rapport à la perfusion intermittente [21,22].

Désescalade

Il existe un intérêt à réévaluer toute antibiothérapie à 48-72h et plus particulièrement après obtention des résultats microbiologiques. Dans le cas d'une prescription initiale combinée et/ou à large spectre, une désescalade au profit d'une monothérapie et le choix de molécules au spectre le plus étroit adapté à l'identification bactérienne ont un impact sur l'écologie des services de réanimation [4]. Ainsi, les molécules à très large spectre telles que les carbapénèmes devraient être limitées au maximum; La prescription de fluoroquinolones,

connues pour favoriser l'émergence de souches résistantes, devrait également être évitée [23,24]. Malgré l'absence d'impact péjoratif de la désescalade antibiotique en réanimation et plus particulièrement chez les patients neutropéniques, dans les cas d'infections documentées à *Pseudomonas aeruginosa*, sepsis sévères ou chocs septiques, celle-ci demeure inconstamment pratiquée [25–28].

Dans certains cas de bactéries multirésistantes avec des alternatives thérapeutiques limitées, l'association d'antibiotiques peut améliorer l'efficacité du traitement et limiter la sélection de souches résistantes comme cela a été montré pour des molécules telles que la rifampicine, la fosfomycine ou la colimycine [29,30].

Réduction de la durée de l'antibiothérapie

La réduction de la durée de l'antibiothérapie représente un des moyens les plus efficaces dans la limitation de la consommation d'antibiotiques en réanimation [4]. Il a été montré dans une étude prospective, multicentrique et randomisée que pour les patients recevant un traitement empirique initial approprié pour une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), à l'exception possible des cas documentés à BGN non fermentant, un traitement court de 8 jours a une efficacité clinique comparable à un traitement prolongé de 15 jours tout en réduisant la consommation globale d'antibiotiques [31].

Cependant, les antibiotiques sont bien souvent prolongés au-delà des durées recommandées. Alors que la cinétique de la PCT a été évaluée comme étant efficace dans la réduction de la durée de l'antibiothérapie en réanimation, il est à noter que cette réduction n'allait pas au-delà des courtes durées recommandées notamment pour le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [32].

La mise en place de politiques de restriction de la prescription des antibiotiques notamment en collaboration avec la pharmacie et le suivi des durées recommandées d'antibiothérapie

correspondant au cadre nosologique retenu constituent des moyens efficaces de limitation de la consommation d'antibiotiques en réanimation [33,34].

Conclusion

Une antibiothérapie raisonnée, en réanimation, repose sur la justification du cadre nosologique (certitude ou forte suspicion d'infection bactérienne), la documentation microbiologique, la prise en compte de l'écologie bactérienne du service, l'adaptation des posologies en fonction des caractéristiques physiologiques du patient ainsi qu'au dosage des antibiotiques, la réévaluation systématique et la réduction de la durée à partir de protocoles thérapeutiques ou algorithmes décisionnels réactualisés. Cette bonne gestion des antibiotiques a non seulement un impact sur la prévention de l'émergence de résistances bactériennes mais permet aussi dans certains cas de réduire les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et le coût associé à la consommation excessive des antibiotiques.

Références

1. Arnold HM, Micek ST, Skrupky LP, Kollef MH. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32:215–227.
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13:1057–1098.
3. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39:527–535.
4. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care Lond. Engl.* 2014; 18:480.
5. Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992-2008: positive trends, but perseverance needed. *Infect. Control Hosp. Epidemiol. Off. J. Soc. Hosp. Epidemiol. Am.* 2009; 30:737–745.
6. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit. Care Lond. Engl.* 2001; 5:189–195.
7. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.* 2010; 38:1773–1785.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41:580–637.
9. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12:774–780.
10. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13:426–435.
11. Layios N, Lambermont B, Canivet J-L, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2012; 40:2304–2309.
12. Quenot J-P, Luyt C-E, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann. Intensive Care* 2013; 3:21.
13. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit. Care Med.* 2003; 31:462–467.
14. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155.
15. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54:1742–1748.
16. Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 Suppl 4:iv43–iv48.
17. Rolain J-M, Abat C, Brouqui P, Raoult D. Worldwide decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do we understand something? *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015;
18. Fournier P-E, Drancourt M, Colson P, Rolain J-M, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11:574–585.

19. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2014; 58:1072–1083.
20. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14:498–509.
21. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013; 56:236–244.
22. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56:272–282.
23. Charbonneau P, Parienti J-J, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2006; 42:778–784.
24. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2005; 33:283–289.
25. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40:32–40.
26. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med.* 2014; 40:41–49.
27. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013; 57:208–216.
28. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit. Care Med.* 2012; 40:1404–1409.
29. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;
30. Cassir N, Rolain J-M, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front. Microbiol.* 2014; 5:551.
31. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598.
32. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–474.
33. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66:1223–1230.
34. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791–1799.