

Antibiothérapie probabiliste en réanimation

Valéry Blasco & Jacques Albanèse

Service d'anesthésie-réanimation

Hôpital NORD - Marseille

Question 1

Quand débiter une antibiothérapie probabiliste en réanimation ?

En anesthésie-réanimation, il est fréquent d'avoir recours à une antibiothérapie probabiliste qui est débutée sans attendre l'identification de l'agent infectieux. Ce concept s'oppose à celui d'antibiothérapie documentée qui est adaptée et réalisée après l'obtention des résultats bactériologiques. Les données récentes de la littérature et les recommandations d'experts insistent sur la nécessaire précocité de cette prescription, tout particulièrement en cas de sepsis sévère et de choc septique [1-5]. Dans ces circonstances, il a été démontré que chaque heure de retard dans la prescription de l'antibiothérapie augmente de 7,6 % la mortalité [5]. Les autres indications d'une antibiothérapie probabiliste urgente concernent les syndromes infectieux qui touchent le sujet immunodéprimé, le patient splénectomisé et le vieillard. La survenue d'une pneumonie chez un patient non intubé représente une situation pour laquelle une antibiothérapie probabiliste est nécessaire mais non urgente.

L'antibiothérapie probabiliste n'est pas indiquée devant la survenue d'une fièvre inexpliquée bien tolérée. Il faut parfois savoir résister à la pression chirurgicale et prendre le temps de réaliser des prélèvements bactériologiques et d'évoquer une fièvre non bactérienne (virale, fongique) ou non infectieuse (inflammatoire ou centrale).

Devant un tableau infectieux associé à une défaillance viscérale (en particulier l'augmentation de la concentration des lactates sanguins), il faut débiter un traitement antibiotique probabiliste en urgence, dans la première heure. Ce concept a été développé en France au cours de la campagne « survivre au sepsis » [2].

Question 2

Quelles sont les mesures préalables à l'antibiothérapie probabiliste ?

En dehors du traitement symptomatique (réanimation hémodynamique, respiratoire, modulation de l'inflammation et de la coagulation...), deux mesures préalables sont indispensables : effectuer des prélèvements bactériologiques et déterminer la place des traitements non antibiotiques du sepsis en fonction de la porte d'entrée.

Les prélèvements bactériologiques sont pratiqués parallèlement à la recherche de

la cause qui peut être évidente mais qui peut aussi nécessiter la pratique d'examens plus spécifiques (échographie, tomodensitométrie). Ils comprennent 2 hémocultures pratiquées juste avant l'institution de l'antibiothérapie probabiliste. Les autres prélèvements bactériologiques seront réalisés en fonction de la porte d'entrée (prélèvement pulmonaire, uroculture, ponction lombaire, prélèvement d'un écoulement purulent...).

La place d'autres traitements anti-infectieux est aussi une étape indispensable. Il s'agit en premier lieu, de l'évacuation instrumentale d'un foyer de suppuration. En effet, l'antibiothérapie ne remplace pas le drainage chirurgical ou percutané d'une collection abcédée, l'ablation d'un corps étranger ou de matériel infecté (y compris les cathéters intra-vasculaires). Dans le cas où un geste instrumental est indiqué, il est toujours précédé d'une première injection d'antibiotique.

Question 3

Quels sont les impératifs du choix de l'antibiothérapie probabiliste ?

Le traitement doit être rapidement actif. Le choix de l'antibiothérapie peut être orienté par l'examen direct des prélèvements bactériologiques. Cependant en réanimation, celui-ci ne doit pas retarder son administration, d'autant plus que la négativité de l'examen direct ne signe pas l'absence d'infection. Dans ces circonstances, ce sont les éléments liés au patient et à son environnement qui permettent de cibler l'antibiothérapie probabiliste vers une flore bactérienne soit de type communautaire soit de type nosocomiale.

Le risque d'infection plurimicrobienne associé à des bactéries multirésistantes (BMR) est fortement accru en cas d'infection nosocomiale (*staphylocoque doré* résistant à la méticilline et bactéries gram négatif). Dans ces conditions l'élargissement du spectre d'action de l'antibiothérapie ne peut être réalisé que par une association d'antibiotique. Les autres motifs habituellement avancés pour justifier une association sont une synergie des agents pour accroître la vitesse de bactéricide et la prévention de l'émergence de mutant résistant. Ils n'ont jamais pu être démontrés [6].

En pratique, une association d'antibiotique se justifie si l'on suspecte une infection à BMR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou à entérobactéries), ou lors de risque d'infection plurimicrobienne. Il en est de même chez un sujet ayant des comorbidités ou en choc septique. Ces associations auront toujours une durée limitée à 3 jours, en particulier pour les aminosides. Elle peut être exceptionnellement plus longue en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Deux éléments de pharmacologie vont déterminer les modalités de prescription et d'administration de l'antibiothérapie. Le premier est la pharmacocinétique des antibiotiques, qui chez les patients de réanimation se caractérise par un accroissement du volume de distribution qui peut être associé à une clairance augmentée ou réduite en cas de défaillance rénale. Le second est la pharmacodynamie des antibiotiques, avec les notions de concentration et de temps dépendance. Ainsi les agents concentration dépendante (aminosides) sont des antibiotiques pour lesquels la vitesse de bactéricidie est directement fonction de la concentration au pic de la molécule. Ainsi pour ces antibiotiques, l'objectif est d'obtenir le pic de concentration le plus élevé. Ils diffèrent des antibiotiques dits temps dépendant (bêtalactamines, glycopeptide) 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 antibiotiques, le plus important est la dose totale journalière administrée. Celle-ci visant à obtenir des concentrations sanguines

toujours supérieur à la CMI des bactéries à traiter. Dans ces circonstances l'utilité de la perfusion continue a été démontrée pour l'utilisation de la vancomycine et pour certaines bêtalactamines.

Toutes ces raisons, font que les risques de sous dosage sont importants et peuvent expliquer les échecs. Pour éviter cela, il faut toujours réaliser des doses de charge au début du traitement et utiliser les posologies maximales admissibles.

Enfin, l'antibiothérapie doit être réévaluée entre le deuxième et le troisième jour en fonction des résultats bactériologiques, l'objectif étant d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit.

Question 4

Quel antibiotique pour quel site infectieux ?

Les recommandations proposées sont basées sur des avis d'experts [1,7-10]. Elles sont volontairement simplifiées et limitées aux sites les plus fréquents retrouvés en réanimation. Seule l'antibiothérapie probabiliste des formes graves est proposée.

- Infection pulmonaire communautaire : les bactéries cibles sont le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* et la *Légionella pneumoniae*. L'antibiothérapie proposée est céftriaxone (2 g/j en iv en 30 min) associé à la lévofloxacine (500 mg x 2/j en iv). [7]
- Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique : deux grands tableaux doivent être distingués [8] :
 1. Les pneumonies précoces acquises après moins de 5 jours de ventilation : les germes cibles sont le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* et le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et plus rarement des entérobactéries. L'antibiothérapie proposée est l'ertapénème (1 g x 2/j).
 2. Les infections acquises après 5 jours de ventilation mécanique : les germes cibles sont des BMR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter ssp*, *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline). L'antibiothérapie proposée est imipénème (1 g x 3/j) associé à l'amikacine (25-30 mg kg⁻¹/j iv en 30 min en monodose journalière durant 3 jours) et à la vancomycine (doses de charge 15 mg kg⁻¹ en 2 h puis 60 mg kg⁻¹/j en perfusion continue).
- Les péritonites secondaires communautaires [9] : les germes cibles sont les entérobactéries (essentiellement *Escherichia coli*) associées à des bactéries anaérobies (*Bacteroides fragilis*). L'antibiothérapie proposée est pipéracilline/tazobactam (4,5 g x 4 /j).
- Les péritonites post opératoires ou nosocomiales [9] : le plus souvent sont pluri microbiennes avec possibilité de BMR (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, entérobactéries). L'antibiothérapie proposée est l'imipénème 1 g x 3/j associé à l'amikacine (25-30 mg kg⁻¹/j iv en 30 min en monodose journalière durant 3 jours) à associer à une échinocandine.

- Infection liée aux cathéters intravasculaires : les germes cibles sont le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, les entérobactéries multirésistantes et *Pseudomonas aeruginosa*. L'antibiothérapie proposée est la céfipime (doses de charge 2 g en iv puis perfusion continue de 6 g/j) associé à l'amikacine (25-30 mg kg⁻¹/j iv en 30 min en monodose journalière durant 3 jours) et à la vancomycine (doses de charge 15 mg kg⁻¹ en 2 h puis 60 mg kg⁻¹/j en perfusion continue).
- Les méningites communautaires [10] : les germes cibles sont pneumocoques et méningocoques. L'antibiothérapie proposée est cefotaxime (2 gr iv suivis d'une perfusion continue 300 mg kg⁻¹ /j).
- Les méningites iatrogènes et post-traumatiques : les germes cibles sont le *Staphylocoque doré* et coagulase négatif et les entérobactéries. L'antibiothérapie proposée est méropénème (2 g x 3/j) associé à la vancomycine (doses de charge 15 mg kg⁻¹ en 2 h puis 60 mg kg⁻¹/j en perfusion continue).
- Pyélonéphrite compliquée communautaire : les germes cibles sont les entérobactéries (essentiellement *E. coli*). L'antibiothérapie proposée est céftriaxone (2 g/j en ivl) associé à la lévofloxacine (500 mg x 2/j en ivl)
- Pyélonéphrite compliquée nosocomiale : les germes cibles sont des BMR (*Pseudomonas aeruginosa* ou entérobactéries). L'antibiothérapie proposée est la ceftazidime (doses de charge 2 g en iv puis perfusion continue de 6 g/j) associé à l'amikacine (25-30 mg kg⁻¹/j iv en 30 min en monodose journalière durant 3 jours)
- Les chocs septiques d'origine communautaire sans orientation bactériologique : l'antibiothérapie proposée est la céftriaxone 2g/j associé à la gentamicine (8-10 mg kg⁻¹/j en monodose journalière durant 3 jours) plus métronidazole 1,5 g par jour.
- Choc septique d'origine nosocomiale sans orientation bactériologique : l'antibiothérapie proposée est l'imipénème 1 g x 3/j associé à l'amikacine (25-30 mg kg⁻¹/j iv en 30 min durant 3 jours en monodose journalière) et à la vancomycine (doses de charge 15 mg kg⁻¹ en 2 h puis 60 mg kg⁻¹/j en perfusion continue)

[1] Société française d'anesthésie et de réanimation. [Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves](#). Conférence d'experts. Collection de la SFAR. Paris : Elsevier ; 2004.

[2] Dellinger RP & al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. [Crit Care Med. 2008; 36: 296-327](#).

[3] Ferrer R & al. Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. [Am J Respir Crit Care Med.2009; 180\(9\):861-6](#)

[4] Chterev V & al. Antibiothérapie probabiliste en réanimation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Anesthésie-réanimation, 36-984-A-10, 2009.

[5] Kumar A & al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. [Crit Care Med; 2006; 34\(6\):1589-96](#).

[6] Paul M & al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis

in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. [BMJ. 2004; 328:668.](#)

[7] Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 15^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française. [Med Mal Infect.2006;36 :235-244.](#)

[8] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. [Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171:388-416.](#)

[9] Solomkin JS & al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. [Clin Infect Dis. 2010; 50\(2\):133-64](#)

[10] Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 17^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française. [Med Mal Infect. 2009 Mar; 39\(3\):175-86](#)