
Antibiothérapie en urgence



Chapitre 50 Antibiothérapie en urgence

- A. Situations dans lesquelles une antibiothérapie urgente doit être instituée
- II. Indications et modalités pratiques d'un traitement antibiotique probabiliste

Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant. Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux. (...) Antibiotiques

Item 326. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (...) Principales classes d'antibiotiques (...)

Objectifs pédagogiques

- Évaluer la pertinence d'une prescription d'antibiotiques.
 - Exposer les enjeux d'une utilisation des antibiotiques non conforme aux recommandations de bonne pratique clinique.
 - Préciser les critères de choix d'une antibiothérapie probabiliste.
 - Connaître les principales indications thérapeutiques et les principaux effets indésirables d'au moins un représentant des familles d'antibiotiques suivantes : pénicillines du groupe G ou V, pénicillines du groupe A ; associations comportant un inhibiteur des bêtalactamases ; pénicillines du groupe M ; céphalosporines de seconde et troisième générations ; macrolides, lincosamides, aminosides ; cotrimoxazole, quinolones ; les glycopeptides et les pénèmes.
 - Analyser les causes d'échec d'une antibiothérapie ; savoir réévaluer une antibiothérapie.
-

La gestion des antibiotiques en réanimation et en médecine d'urgence doit tenir compte de plusieurs contraintes : administrer un traitement le plus efficace possible dans les meilleurs délais, adaptés à chaque situation ; assurer les bases du diagnostic ; garantir le meilleur rapport bénéfice/risque pour l'individu ; préserver en même temps, par le souci d'un usage maîtrisé de l'antibiothérapie, l'efficacité des antibiotiques et contribuer à la prévention des résistances bactériennes en réduisant l'impact écologique de ces traitements, pour le malade lui-même et pour la collectivité.

Il faut donc acquérir les connaissances qui permettent de :

- définir précisément les situations qui nécessitent une antibiothérapie d'urgence ;
- connaître, pour chacune de ces situations d'urgence, les éléments qui sont utiles à l'élaboration d'un diagnostic probabiliste (avant confirmation microbiologique) et savoir ce qui doit être fait, sans retarder le traitement, pour assurer un diagnostic bactériologique secondaire ;
- faire des choix parmi les antibiotiques disponibles pour ne pas recourir aux produits aux conséquences écologiques négatives (tous les antibiotiques ont des conséquences, certains probablement plus que d'autres) et éviter les associations inutiles ;
- ajuster les traitements (choix des produits, posologies, modalités d'administration, durée, etc.) pour en optimiser l'efficacité et en obtenir le plus grand bénéfice pour le malade ;
- adapter ce traitement à la situation générale du malade (état rénal, hépatique, cardiocirculatoire, etc.) et en connaître les risques, afin de les prévenir ou d'en détecter les effets indésirables éventuels.

I Situations dans lesquelles une antibiothérapie urgente doit être instituée

Malgré de nombreuses publications suggérant la nécessité de traitements antibiotiques précoces, en réanimation et en médecine d'urgence, seules certaines situations justifient la précocité du traitement adapté, tout retard étant dans ces situations un facteur pronostic parfaitement identifié.

Une antibiothérapie d'urgence est justifiée devant tout état aigu d'allure infectieuse lorsque :

- le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu (par exemple, méningite) ;
- il existe des signes de gravité, témoignant d'une ou plusieurs défaillances viscérales consécutives à l'infection (sepsis ou choc septique) ;
- le terrain fait redouter une évolution rapidement défavorable (par exemple, état fébrile chez un sujet neutropénique) ;
- il n'y a aucun bénéfice à retarder le traitement devant une situation dont le diagnostic et la porte d'entrée sont identifiés.

Devant un état aigu d'allure infectieuse, avec fièvre > 38 °C, parfois frissons, ou hypothermie < 36,5 °C, il faut donc rechercher des signes de gravité témoignant de dysfonctions d'organes indépendamment de l'origine de l'infection :

- **circulatoires** : hypotension artérielle, marbrures ;
- **respiratoires** : fréquence respiratoire > 25/min, cyanose, SaO₂ < 90 % à l'air, signes auscultatoires étendus ou bilatéraux, etc. ;
- **neurologiques** : trouble de la conscience, confusion, syndrome méningé, etc. ;
- **rénale** : oligurie.

On doit donc retenir comme des indications formelles de l'antibiothérapie d'urgence :

- le **purpura aigu fébrile** : il est parfois évident car déjà étendu ; même limité, il fait redouter une méningococcémie (purpura fulminans), s'il comporte au moins un élément ecchymotique ou nécrotique de diamètre > 3 mm. Une antibiothérapie immédiate est impérativement recommandée (c'est la seule indication formelle de l'antibiothérapie préhospitalière) ; on utilisera :
 - soit le céfotaxime (Claforan®) par voie IV, 1 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant ;
 - soit la ceftriaxone (Rocéphine®), par voie IM ou IV, à la dose de 1 à 2 g chez l'adulte, de 50 à 100 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant ;
- un **syndrome méningé aigu fébrile**, sans signe de localisation, justifiant une ponction lombaire immédiate et la mise en route de l'antibiothérapie avant même les résultats de l'examen microscopique du liquide céphalorachidien (LCR) lorsque le liquide prélevé est trouble ;
- un syndrome infectieux aigu associé à des signes de défaillance circulatoire (**choc infectieux**) : le traitement est institué dans l'heure qui suit la prise en charge après hémocultures (une hémoculture lors du bilan biologique initial et une seconde immédiatement avant l'administration de la première dose d'antibiotique IV), ECBU (si nitrates positifs à la bandelette urinaire) ;
- le patient **neutropénique fébrile**.

Enfin, en l'absence de gravité clinique, il n'y a aucun justificatif au retard d'une antibiothérapie lorsque le foyer clinique est identifié et que les prélèvements microbiologiques sont effectués. Ainsi, et pour exemple, devant une pyélonéphrite aiguë, une pneumonie ou une angiocholite, l'antibiothérapie initiale ne doit pas être retardée, la réalisation de deux hémocultures à 30 min d'intervalle (ou d'un set de six flacons d'hémoculture selon le protocole local), un examen cytologique et bactériologique des urines (ECBU), ainsi qu'une antigénurie pneumococcique et légionelle suffiront pour initier le traitement qui sera probabiliste, orienté par la symptomatologie clinique.

Il existe d'autres indications de l'antibiothérapie en urgence fondée sur le terrain spécifique du patient malgré l'absence de signes de gravité. Ainsi, et pour exemple, la survenue d'une fièvre chez un patient splénectomisé ou ayant une asplénie fonctionnelle nécessite une fois les hémocultures effectuées (en 30 min) l'administration d'une antibiothérapie antipneumococcique.

Ainsi, les situations liées au terrain qui justifient en cas d'épisode d'allure infectieuse une antibiothérapie en urgence et parfois immédiate sont :

- le patient **splénectomisé** ou présentant un asplénisme fonctionnel (drépanocytose, etc.), à visée antipneumococcique (amoxicilline 1 g IV puis 150 mg/kg par jour ou céfotaxime 3 g par jour chez l'adulte) ;
- le patient **greffé de moelle** non neutropénique ;
- la **femme enceinte** (pyélonéphrite, listériose, etc.) ;
- le patient **diabétique décompensé** ;
- le patient **cirrhotique** ;

- le **toxicomane** avec accès fébrile aigu, nécessitant en règle un traitement antistaphylococcique aigu dans l'heure, après deux hémocultures à 1 heure d'intervalle.

Enfin, certaines situations nécessitent un traitement complémentaire de type chirurgical urgent d'où le besoin d'établir un diagnostic clinique rapide et une initiation rapide de l'antibiothérapie :

- une **infection grave des parties molles** (dermohypodermes aiguës et fasciites nécrosantes), liée ou non à la présence d'un geste invasif, nécessite un avis chirurgical immédiat. Un aspect inflammatoire cutané, des douleurs intenses, une hypoesthésie, des ecchymoses, bulles ou lésions de nécrose, une crépitation, etc. doivent être recherchés ;
- le choix thérapeutique dépend de la porte d'entrée : en cas d'une infection liée à une voie d'abord vasculaire ou d'une infection de cicatrice postopératoire, le spectre antibiotique doit inclure les staphylocoques ; en cas de fasciite nécrosante du membre inférieur ou de gangrène dite de Fournier, le traitement immédiat doit être actif sur les bactéries aérobies (en particulier les streptocoques) et anaérobies à Gram positif et négatif, par exemple par une association β -lactamine + inhibiteur de β -lactamases.

Ainsi, le clinicien ne doit pas omettre que :

- l'antibiothérapie n'est souvent que l'un des éléments de la thérapeutique d'urgence ;
- l'urgence est souvent à assurer aussi un geste chirurgical (péritonite, infection sur obstacle urinaire ou biliaire, etc.) ;
- toutes les urgences fébriles ne sont pas bactériennes ! Penser aux viroses aiguës bien sûr, mais aussi et surtout au paludisme (+++).

II Indications et modalités pratiques d'un traitement antibiotique probabiliste

On appelle traitement antibiotique probabiliste un traitement mis en route sans que soit établi formellement le diagnostic microbiologique de l'infection. En pratique médicale courante, la grande majorité des traitements antibiotiques sont probabilistes et le demeurent faute de données microbiologiques. En réanimation et en médecine d'urgence, l'urgence et la gravité peuvent conduire à des traitements d'urgence probabilistes.

Tout doit cependant être fait, et sans retarder le traitement lorsqu'il s'agit d'urgences vraies, pour assurer secondairement le diagnostic bactériologique et permettre la réévaluation secondaire du traitement initial.

A Indications des traitements antibiotiques probabilistes

Un traitement antibiotique probabiliste est indiqué chaque fois que la symptomatologie clinique répond aux situations :

- antibiothérapie urgente (*cf. supra*) : par exemple, choc infectieux, méningite, neutropénie ;
- lorsque le terrain le justifie une fois les prélèvements effectués : par exemple, patient splénique ou splénectomisé, etc. ;

- lorsque le diagnostic clinique d'une porte d'entrée est effectué et que les prélèvements microbiologiques sont réalisés. Dans cette situation, il n'y a aucun bénéfice à retarder un traitement antibiotique : par exemple, pyélonéphrite aiguë non compliquée, érysipèle, etc.

B Sur quoi fonder un traitement antibiotique probabiliste ?

Cinq éléments cliniques et épidémiologiques permettent de choisir au mieux pour un patient donné les antibiotiques : la porte d'entrée clinique, le caractère communautaire ou associé aux soins (acquis ou non à l'hôpital), l'épidémiologie de la résistance locale, les données propres du patient (antibiothérapie préalable) et la gravité du patient.

1 Une porte d'entrée clinique = des espèces microbiennes

Ainsi devant toute pneumopathie, il est impératif d'évoquer les espèces microbiennes les plus fréquemment responsables telles que *Streptococcus pneumoniae*. Il en est de même pour une péritonite pour laquelle le choix antibiotique doit inclure les entérobactéries et les bactéries anaérobies. De même en cas de pyélonéphrite, le choix antibiotique doit inclure les entérobactéries et spécifiquement l'espèce *Escherichia coli*.

L'important est surtout de retenir quelles sont les espèces qui ne doivent absolument pas être oubliées. Le profil épidémiologique microbiologique de l'infection est la base du traitement antibiotique probabiliste : sa connaissance permet en effet de savoir quelles espèces bactériennes cibler à travers le choix d'un traitement antibiotique. Les principales espèces bactériennes à prendre en compte pour le traitement probabiliste des infections les plus couramment rencontrées en réanimation et en médecine d'urgence figurent au [tableau 50.1](#). Ce sont celles qui sont prises en compte dans les référentiels existants, en particulier pour la prise en charge des infections communautaires.

2 Contexte de survenue de l'infection : communautaire ou associé aux soins ?

C'est une étape capitale. La survenue d'une infection associée aux soins, d'autant qu'elle survient à l'hôpital et tardivement, implique la présence d'espèces inhabituelles (par exemple, *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes de résistance acquis généralement tous deux liés à l'environnement hospitalier.

Les infections communautaires sont le plus souvent dues à des germes banals, généralement sensibles aux antibiotiques usuels « de première ligne ». On y retrouve les bactéries mentionnées au [tableau 50.2](#). Ce sont celles qu'il faut savoir prendre en considération et dont il faut connaître la sensibilité aux antibiotiques usuels.

En revanche, les infections acquises en milieu hospitalier ou infections associées aux soins ont un profil bactériologique plus complexe, du fait de la nature des patients, de l'environnement hospitalier, de l'impact des traitements antibiotiques antérieurs, l'ensemble modifiant à la fois l'épidémiologie microbienne et la sensibilité usuelle des bactéries impliquées ; le dernier facteur est le plus important à cet égard. Les probabilités étiologiques bactériologiques dépendent de l'épidémiologie locale, de la colonisation du patient (oropharyngée, digestive, cutanée, etc.) par certaines

Tableau 50.1

Profil épidémiologique microbiologique des infections les plus fréquentes en réanimation et médecine d'urgence

Infections communautaires	
Pneumopathies aiguës	Pneumocoque +++ <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> spp. Rarement : <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , entérobactéries Anaérobies (pneumopathie d'inhalation)
Pleurésie purulente	Anaérobies, streptocoques, pneumocoque, etc.
Infections urinaires et pyélonéphrites	<i>E. coli</i> +++, <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> , entérocoques
Infections cutanées	<i>Streptococcus pyogenes</i> , staphylocoques
Infections graves des parties molles	Streptocoques, anaérobies à Gram positif et Gram négatif
Méningites	Pneumocoque, méningocoque, <i>Listeria monocytogenes</i>
Endocardites d'Osler	Streptocoques non groupables (<i>S. viridans</i>) Staphylocoques
Endocardites aiguës	<i>S. aureus</i>
Infections digestives et péritonéales	<i>E. coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , entérocoques
Infections biliaires	<i>E. coli</i> , entérocoques
Ascite infectée	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>
Purpura aigu fébrile	Méningocoque (+++), pneumocoque
Infections nosocomiales	
Pneumopathies nosocomiales	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérobactéries hospitalières (<i>S. aureus</i> méti-R)
Infections sur cathéter veineux	Staphylocoque à coagulase négative <i>S. aureus</i> (méti-S et méti-R) Bacilles à Gram négatif <i>Candida</i> spp.
Infections urinaires	Entérobactéries hospitalières <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérocoques
Infections sur terrain particulier	
Toxicomanie IV	<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.
Splénectomie ou asplénisme	Méningocoque, pneumocoque, <i>Haemophilus</i>
Neutropénie	Bacilles à Gram négatif, staphylocoques, streptocoques <i>Aspergillus</i> (poumon, cerveau), <i>Candida</i> (cathéter)

Tableau 50.2

Principales bactéries responsables d'infections communautaires

	Espèces bactériennes	Où les suspecter ?
Coques à Gram positif	<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A surtout) Pneumocoque Staphylocoques Entérocoques	Infections ORL et cutanées Infections respiratoires et ORL, méningites Infections cutanées et vasculaires Infections urinaires, digestives, génitales
Coques à Gram négatif	<i>Neisseria meningitidis</i>	Méningites
Bacilles à Gram négatif	Entérobactéries : <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i>	Infections urinaires, digestives, biliaires, péritonéales, gynécologiques
	Autres : <i>Haemophilus influenzae</i>	Sur terrain fragilisé : pneumopathies Infections ORL
Bacilles à Gram positif	<i>Listeria monocytogenes</i>	Méningites, septicémies (grossesse)
Bactéries anaérobies	À Gram positif : clostridies, peptostreptocoques, etc. À Gram négatif : <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , etc.	Infections graves des parties molles Péritonites, infections gynécologiques

espèces bactériennes, et bien sûr de la nature de l'infection. Les résistances aux antibiotiques sont fréquentes.

Les décisions de traitement doivent être appuyées sur des recommandations locales tenant compte de l'environnement épidémiologique de l'hôpital et de l'unité d'hospitalisation.

Cependant, les choses ne sont pas aussi simples ; il faut, en pratique clinique, faire la différence entre les infections associées aux soins survenant en milieu communautaire et celles associées aux soins survenant en milieu hospitalier (c'est-à-dire infections nosocomiales) :

- infections associées aux soins survenant en milieu communautaire :
 - elles sont généralement liées à des espèces banales (pas toujours) mais ayant acquis des mécanismes de résistance. Le poids de la prescription antibiotique préalable est majeur et les choix antibiotiques ne peuvent se faire sans analyser les prescriptions antibiotiques reçues dans les 3 derniers mois,
 - ainsi des infections survenant en milieu communautaire peuvent être dues à des bactéries de « profil » hospitalier : c'est notamment le cas chez des patients antérieurement hospitalisés ou venant régulièrement à l'hôpital (« hôpital de jour »). Il est rare, en revanche, que des malades jamais hospitalisés ni en contact avec un milieu de soins aient une infection par des bactéries résistantes, mais cela est possible avec les staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM) communautaires (aux États-Unis essentiellement) ou surtout maintenant avec les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu dont la fréquence est croissante ;
- infections associées aux soins survenant à l'hôpital (c'est-à-dire infections nosocomiales). Deux facteurs participent au choix des antibiotiques :

- la durée d'hospitalisation, reflet de l'exposition à un environnement spécifique et donc à une acquisition d'espèce spécifique,
- l'exposition préalable aux antibiotiques, reflet de l'émergence ou de la sélection de bactéries naturellement résistantes ou ayant acquis des mécanismes de résistance comparativement aux souches dites sauvages.

Attention, il est impératif de souligner que la durée d'hospitalisation se mesure à partir de l'admission hospitalière et non de l'hospitalisation en réanimation. Dans ce contexte, deux situations peuvent être identifiées :

- des infections nosocomiales précoces, survenant dans les premiers jours de l'hospitalisation, sont souvent dues à des bactéries communautaires (*S. aureus* méti-S, pneumocoque, *H. influenzae*, *E. coli*, etc.) ;
- à l'inverse, les infections nosocomiales tardives sont fréquemment liées à des espèces naturellement résistantes ou ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques. C'est dans cette catégorie d'infections que nous retrouvons des espèces environnementales telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

3 Épidémiologie de la résistance

Ces données sont fondamentales et permettent d'anticiper un échec lié à la non-prise en compte d'un mécanisme de résistance prédominant à l'échelon de l'épidémiologie locale. Ainsi, il est impératif de choisir les antibiotiques en fonction des données épidémiologiques locales. Pour les infections communautaires, le choix devrait être fondé sur les données nationales et au mieux les données régionales (exemple, prévalence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi pour le traitement des pyélonéphrites graves). Quant aux infections associées aux soins, elles doivent prendre en compte les données hospitalières et plus

particulièrement celles du service dans lequel est acquise l'infection dite nosocomiale.

La résistance naturelle des différentes espèces devrait être connue par les cliniciens prescripteurs afin d'éviter le choix d'antibiotique naturellement inefficace (par exemple, amoxicilline pour *Klebsiella pneumoniae* qui possède une pénicillinase naturelle). Il est impératif que chaque clinicien possède non loin de sa feuille de prescription une fiche récapitulative des principales résistances (tableau 50.3). Il est important de souligner qu'il ne faut surtout pas se limiter aux informations du dictionnaire *Vidal* qui regroupe les données épidémiologiques sous le terme de « spectre d'activité antibactérienne ». L'important est de savoir si un antibiotique est habituellement actif sur telle ou telle espèce bactérienne ou s'il existe une résistance acquise pour une partie des souches de l'espèce (espèces inconstamment sensibles). Si tel est le cas, que l'épidémiologie locale le permet et en l'absence de facteurs de risque d'infections propres aux patients et d'infections à bactéries résistantes, en attendant l'identification de la souche et d'antibiogramme, un traitement probabiliste par cet antibiotique est possible. En fonction des hypothèses diagnostiques qui sont faites, le prescripteur doit donc savoir quel(s) antibiotique(s) offre(nt) la plus grande probabilité d'activité sur l'espèce bactérienne suspectée. Les principales données à connaître figurent au tableau 50.4. Pour les infections nosocomiales, l'épidémiologie locale doit aussi être prise en compte, de manière à moduler ce qui est connu de la résistance aux antibiotiques en général.

4 Données propres du patient

L'acquisition de bactéries résistantes est liée à deux phénomènes : l'exposition à un réservoir particulier (c'est-à-dire la pression de colonisation) et/ou l'exposition à une pression de sélection antibiotique. Ainsi, l'hospitalisation du patient dans une unité ou un hôpital exposé à une situation épidémique ou endémique doit faire évoquer l'acquisition d'espèce résistantes, il en est de même pour la prescription préalable des antibiotiques.

5 Gravité du patient

Cet élément de jugement paraît fondamental pour élargir le spectre des antibiotiques choisis en y incluant toutes les espèces responsables de l'infection identifiée cliniquement (par exemple, la pneumonie grave de réanimation nécessite de prendre en compte *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila*) et ne pas omettre en cas de facteurs de risque la prise en compte de mécanismes de résistance.

Conduite à tenir

En traitement probabiliste des infections sévères, doivent être privilégiés les antibiotiques :

- vis-à-vis desquels il y a le moins de résistances acquises parmi les espèces bactériennes présumées responsables ;
- ayant l'activité antibactérienne intrinsèque la plus forte, c'est-à-dire les concentrations minimales inhibitrices (CMI) les plus basses ;
- assurant par leur diffusion des concentrations élevées au site de l'infection.

Il n'est pas toujours aisé de concilier ces trois objectifs en présence d'espèces bactériennes dont la sensibilité est modifiée. Doivent également être pris en compte l'état du patient et la tolérance ou la maniabilité des antibiotiques utilisables.

C Modalités pratiques d'un traitement antibiotique probabiliste

Le droit d'être maximaliste, pour ne faire courir au malade aucun risque de « perte de chance » lorsque cela est nécessaire, a pour corollaire le devoir absolu, pour le prescripteur, de **réévaluer le bien-fondé du traitement et de ses modalités au 2^e ou au 3^e jour.**

En réanimation et en médecine d'urgence, la gravité immédiate, les risques évolutifs encourus, l'incidence pronostique d'un éventuel traitement inapproprié justifient que chacun des éléments du traitement soit déterminé avec la plus grande rigueur. Une telle attitude conduit souvent à des traitements « maximalistes »

Encadré 50.1 Faut-il recourir à des associations d'antibiotiques ?

Ce que l'on peut attendre des associations

L'élargissement du spectre du traitement antibiotique peut être justifié en traitement probabiliste, du fait de l'incertitude diagnostique et de la gravité, et parce que les monothérapies ne permettent pas toujours de couvrir toutes les hypothèses bactériologiques. Quelques exemples en sont donnés au tableau 50.7.

La recherche de la synergie bactéricide n'est réellement justifiée et possible que pour certaines infections sévères, lorsque la monothérapie se trouve insuffisamment bactéricide. C'est toujours le cas des infections à entérocoques et des sujets neutropéniques, ainsi que pour certaines endocardites. On y a souvent recours dans la prise en charge des infections à staphylocoques et dans les infections nosocomiales, du fait de la fréquence des résistances aux antibiotiques ou de l'implication de bactéries peu sensibles aux antibiotiques (*Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries type *Enterobacter*, *Serratia*, etc.), bien que l'intérêt des associations dans ces situations ne soit pas démontré. En traitement probabiliste, on fait un pari sur l'intérêt de l'association et l'obtention d'une synergie. L'intérêt de la synergie, si elle existe, est probablement maximal en début de traitement, quand la population bactérienne est la plus forte, ce qui ne justifie pas le maintien prolongé des associations d'antibiotiques. Cela explique la tendance actuelle aux traitements courts par les aminosides (2 ou 3 jours), l'une des principales classes d'antibiotiques utilisées en association. Ce que l'on doit craindre des associations

Les associations contribuent à l'inflation antibiotique. Elles accroissent les risques d'effets secondaires des traitements antibiotiques et pèsent de leur poids sur la sélection des résistances bactériennes aux antibiotiques. Elles doivent donc être réfléchies, utilisées parcimonieusement et pour une durée très limitée dans la majorité des cas.

Tableau 50.3

Principales espèces bactériennes et leurs résistances naturelles, et les pourcentages de résistances acquises

Espèces microbiennes	Résistances naturelles aux principales classes antibiotiques	Pourcentages de résistances acquises aux principales classes antibiotiques
<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistances aux β -lactamines Ceftazidime Mauvaises activités des CSP3G (ceftriaxone-céfotaxime) Mauvaise activité de la ciprofloxacine	95 % producteurs de pénicillines : résistance à amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline 20–35 % modifications de la PLP2a : résistance aux β -lactamines (toutes) 20 % résistance aux fluoroquinolones
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Résistances aux fluoroquinolones sauf lévofloxacine et moxifloxacine	30 % de modifications des PLP, sensibilité diminuée aux pénicillines (implication pour les méningites et les infections des séreuses) 30–50 % de résistance aux macrolides
<i>Enterococcus faecalis</i>	Résistance naturelle aux céphalosporines et aux fluoroquinolones	
<i>Escherichia coli</i>	Pas de résistance naturelles aux β -lactamines	30–40 % de production de pénicillinase : résistance à amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline 20–30 % de production de pénicillinase haut niveau : résistance à amoxicilline-acide clavulanique 5–10 % de production de BLSE : résistance à toutes les β -lactamines sauf carbapénèmes 8–12 % résistance aux fluoroquinolones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Production de pénicillinase Résistance : amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline	25–50 % producteurs de BLSE : résistance à toutes les β -lactamines sauf carbapénèmes 8–12 % résistance aux fluoroquinolones
<i>Enterobacter</i> spp.	Production de céphalosporinase Résistance : amoxicilline (Augmentin®), CSP1G et 2G	30 % producteurs de BLSE : résistance à toutes les β -lactamines sauf carbapénèmes 8–12 % résistance aux fluoroquinolones
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Résistance amoxicilline (Augmentin®), CSP1G et 2G, ceftriaxone-céfotaxime Résistance à l'ofloxacine, mauvaise activité de lévofloxacine	15–20 % résistance à l'imipénem 15 % résistance à la tazocilline 15 % résistance à la ceftazidime

BLSE = β -lactamases à spectre élargi ; CSP 1G/2G/3G = céphalosporine de 1^{re}, 2^e ou 3^e génération ; PLP = protéines de liaison des pénicillines.

Tableau 50.4
Antibiotiques les plus régulièrement actifs selon les espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Antibiotiques
Pneumocoques	Amoxicilline et dérivés Céfotaxime, ceftriaxone Imipénem Lévofloxacine, moxifloxacine Vancomycine
Autres streptocoques	Amoxicilline Céfotaxime, ceftriaxone Vancomycine
Staphylocoques méti-S	Pénicillines M (oxacilline, cloxacilline, etc.) Amoxicilline + acide clavulanique Céphalosporines de 1 ^{re} et 2 ^e générations Fluoroquinolones Céfotaxime, ceftriaxone
Staphylocoques méti-R	Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) Oxazolidinones (linézolide) Daptomycine
Entérocoque	Amoxicilline, vancomycine
Méningocoque	Amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilline + acide clavulanique Céfotaxime, ceftriaxone Fluoroquinolones
Entérobactéries (<i>E. coli</i> , etc.)	Céfotaxime, ceftriaxone Pipéracilline (± tazobactam) Imipénem Fluoroquinolones Aminosides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pipéracilline (± tazobactam) Ceftazidime Imipénem Ciprofloxacine Amikacine
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline Cotrimoxazole Imipénem
Anaérobies à Gram positif	Pénicillines, céfotaxime, imipénem, vancomycine, etc.
Anaérobies à Gram négatif	Pénicilline + inhibiteur de β -lactamases, imipénem, métronidazole, ornidazole
<i>Legionella</i>	Macrolides, fluoroquinolones, rifampicine
<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	Macrolides, ofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine

Tableau 50.7
Associations visant à un élargissement du spectre

Céphalosporine ou fluoroquinolone + imidazolé	Infections mixtes aéroanaérobies
β -lactamine + macrolide ou ofloxacine	Pneumopathie aiguë communautaire grave
β -lactamine + aminoside + vancomycine	Fièvre du neutropénique

1 Heure du traitement

Le traitement doit parfois être immédiat (purpura aigu fébrile) ou administré dans l'heure (méningite, choc infectieux, etc.) ; ailleurs, s'il y a indication à un traitement urgent, il est au plus retardé de 2 à 3 heures, de manière à rassembler les éléments du diagnostic et pratiquer les prélèvements qui assureront secondairement la certitude étiologique.

2 Examens à prélever

Hormis le cas du purpura aigu fébrile où l'urgence peut conduire à administrer une première dose d'antibiotique avant tout prélèvement, il est toujours possible de prélever une hémoculture lors du premier bilan et une deuxième immédiatement avant la première injection d'antibiotique. Celle-ci peut aussi, selon les cas, être précédée par la réalisation d'une ponction lombaire, d'un prélèvement pour

ECBU, examen de crachats ou prélèvement bronchique, etc. Les prélèvements doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire pour examen direct cytot bactériologique et mise en culture. En cas de fermeture du laboratoire, les flacons d'hémoculture doivent être placés à l'étuve, les autres prélèvements au réfrigérateur à + 4 °C.

3 Choix de l'antibiotique

C'est évidemment la partie la plus difficile à schématiser. Trop simplifiés, les schémas font courir le risque d'erreurs ; trop complexes, ils deviennent incompréhensibles ! L'essentiel est de ne pas perdre de vue l'objectif primordial initial, qui est celui de l'efficacité. Il faut mémoriser les antibiotiques les mieux adaptés à telle ou telle situation clinique, compte tenu de leur profil d'activité antimicrobienne (tableau 50.5).

Tableau 50.5

Principales recommandations d'antibiothérapie probabiliste et alternatives pour l'initiation du traitement en fonction du site de l'infection

Pneumopathie aiguë simple	Amoxicilline et/ou macrolide Ceftriaxone Lévofloxacine ou moxifloxacine
Pneumopathies aiguës sévères ou avec comorbidités	Amoxicilline + macrolide ou ofloxacine Céfotaxime ou ceftriaxone + ofloxacine
Pleurésie purulente	Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime + imidazolé
Méningite présumée bactérienne Si suspicion de listériose	Céfotaxime (+ vancomycine) Amoxicilline + gentamicine
Infection urinaire et pyélonéphrite	Céfotaxime ou ceftriaxone Ou fluoroquinolone ± aminoside
Infection à porte d'entrée cutanée ou veineuse	Pénicilline M (oxacilline, cloxacilline, etc.) Ou amoxicilline-acide clavulanique Ou céfotaxime ± Aminoside
Infection grave des parties molles	Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime + imidazolé
Infection digestive, péritonéale ou biliaire	Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé Amoxicilline-acide clavulanique + aminoside Pipéracilline-tazobactam + aminoside, etc.
Purpura aigu fébrile	Céfotaxime ou ceftriaxone
Épisode fébrile du neutropénique	Pipéracilline-tazobactam ou ceftazidime ou céfépime + Aminoside + Vancomycine si cathéter en place

Il faut aussi connaître les lacunes de l'activité (« **spectre négatif** ») des principaux antibiotiques utilisables (tableau 50.6).

Tableau 50.6
Lacunes principales dans l'activité des principaux antibiotiques utilisables

Pénicillines	Habituellement inactifs sur : Staphylocoques méti-R <i>Legionella</i> et pathogènes intracellulaires
Céphalosporines	Habituellement inactifs sur : Staphylocoques méti-R Entérocoques Anaérobies <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella</i> et pathogènes intracellulaires
Fluoroquinolones	Habituellement inactifs sur : Staphylocoques méti-R Entérocoques Anaérobies <i>Listeria monocytogenes</i>

4 Posologies

Des posologies élevées sont souvent recommandées dans les infections sévères. Les recommandations de posologies moyennes du *Vidal*, qui tiennent compte à la fois de l'activité des antibiotiques et de leur tolérance, sont souvent insuffisantes dans les infections graves. Les incertitudes sur la nature de la souche responsable de l'infection et l'activité de l'antibiotique utilisé (CMI), sur la diffusion au site de l'infection, sur le volume de distribution du médicament, très souvent élevé chez les patients les plus sévères, générant des concentrations sériques et tissulaires basses d'antibiotique, sont autant de justifications à l'emploi de fortes posologies.

5 Modalités d'administration

Le traitement des infections graves nécessite le recours initial à la **voie intraveineuse**, soit en injection directe rapide soit en perfusion courte (de 30 à 60 minutes).

La voie intramusculaire est plus aléatoire lorsque les conditions de perfusion tissulaire sont altérées (état de choc, bas débit cardiaque). Elle n'est de toute façon utilisable en dehors de ces situations que pour quelques antibiotiques administrables en urgence : ceftriaxone (Rocéphine®), aminosides.

6 Précautions d'emploi et adaptations posologiques

Précautions d'emploi

Dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste, il faut encore prêter attention aux risques propres de telle ou telle classe d'antibiotiques.

Bêtalactamines

Les antécédents d'allergie grave (choc anaphylactique, œdème de Quincke, dyspnée laryngée, etc.) sont une contre-indication à l'utilisation de ces antibiotiques. Lorsque seules des manifestations mineures et retardées (éruption cutanée) ont été observées à l'occasion d'un traitement antérieur par une pénicilline (amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique, par exemple), les céphalosporines sont habituellement utilisables, le risque d'allergie croisée étant de l'ordre de 15 %. En dehors de ces problèmes, les β -lactamines sont habituellement facilement utilisables et répondent à bien des situations d'antibiothérapie probabiliste d'urgence. L'insuffisance rénale ralentit l'élimination de beaucoup d'entre elles. Les pénicillines peuvent dans cette situation être responsables d'encéphalopathie myoclonique, voire de convulsions, particulièrement lors de traitements de méningites, du fait d'une diffusion accentuée par l'inflammation méningée. L'imipénem-cilastatine (Tienam®) peut aussi être à l'origine de convulsions.

Aminosides

Oto- et néphrotoxiques, ils le sont particulièrement lorsqu'une insuffisance rénale entrave leur épuration. Leur administration doit donc être prudente. La dose initiale n'a cependant pas lieu d'être modifiée, si bien que l'antibiothérapie probabiliste peut être démarrée selon un schéma posologique habituel pour la première injection.

Fluoroquinolones

Elles sont, en milieu hospitalier, facilement maniées et utilisables aussi bien par voie IV que par voie orale. Des antécédents de tendinopathie sont une contre-indication à leur emploi. On doit connaître leur neurotoxicité, responsable d'accidents neuropsychiques aigus, de même que leur cardiotoxicité éventuelle (effet arythmogène).

Macrolides

L'érythromycine IV est souvent à l'origine d'une intolérance veineuse à la perfusion. Elle est en outre responsable d'effets indésirables cardiaques, avec un risque d'hyperexcitabilité, d'arythmie et de torsades de pointe, favorisées par un allongement de l'espace QTc et par toute situation favorisant les troubles du rythme (hypokaliémie). La perfusion, en trois ou quatre fois, ne doit pas se faire en moins d'une heure.

Glycopeptides

Dans les infections graves, il est important d'obtenir rapidement des concentrations sériques adaptées. La posologie habituelle est de 30 mg/kg par jour. Une première dose de charge de 1 g IV peut être administrée en 1 heure. La perfusion continue peut ensuite être utilisée pour administrer la dose quotidienne adaptée et maintenir des concentrations de l'ordre de 20 à 25 mg/l. La vancomycine voit son élimination considérablement ralentie en cas d'insuffisance rénale. En traitement probabiliste d'urgence, l'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication ; une dose de charge de 1 g chez l'adulte suffit généralement au traitement des 24 premières heures, dans l'attente du résultat d'un dosage sérique ; des concentrations sériques résiduelles supérieures à 15 mg/l sont nécessaires à l'efficacité du traitement.

Adaptations posologiques

L'insuffisance rénale est la principale situation qui conduit à adapter les posologies de certains antibiotiques. D'une manière générale, elle ne doit pas conduire à modifier la dose de la première administration d'antibiotique, y compris d'une dose de charge, souvent nécessaire dans les infections graves. La dose est ensuite, pour les antibiotiques à administration rénale prépondérante, ajustée en proportion de la clairance de la créatinine.

Le risque est plus souvent celui du sous-dosage et d'inefficacité.

La posologie des antibiotiques peut nécessiter une adaptation à la fonction rénale.

D Réévaluation secondaire du traitement

Elle est indispensable, dès J1 et à J2 ou J3, que l'infection ait été documentée ou pas. Un traitement probabiliste d'urgence doit toujours être reconsidéré à la lumière des éléments diagnostiques obtenus et de l'évolution de l'état du malade.

Le prescripteur doit répondre aux questions suivantes :

- l'infection est-elle confirmée ? Ce peut être :
 - soit par documentation microbiologique, y compris des tests rapides (antigénurie),
 - soit par évidence anatomique (imagerie, chirurgie, etc.),
 - le « test thérapeutique », qui consiste en une amélioration marquée de l'état du patient sous traitement, n'est pas utilisable chez les malades de réanimation ;
- en cas de documentation bactériologique de l'infection et après examen de la sensibilité de la souche responsable aux antibiotiques :
 - le traitement est-il le mieux adapté ? Il faut éventuellement le réajuster pour recourir à : l'antibiotique conciliant une bonne activité, un spectre le plus étroit possible et un moindre coût ;
 - la poursuite d'une association d'antibiotiques est-elle justifiée ? Très souvent, ce n'est pas le cas, hormis quelques situations particulières (par exemple, neutropénie persistante). Seules les infections à *P. aeruginosa*, éventuellement les infections graves à staphylocoques et à entérocoques selon les sites, justifient une bithérapie prolongée de quelques jours (prolongation encore plus importante lorsqu'il s'agit d'entérocoques). Ailleurs, une bithérapie de 2 jours est probablement le plus souvent suffisante.

La durée du traitement doit être planifiée, avec une nouvelle reconsidération du traitement au 7^e ou 8^e jour.

Dès lors que le tube digestif est utilisable, le recours à un relais oral, au moins pour certaines classes thérapeutiques où les formes orales jouissent d'une excellente biodisponibilité (fluoroquinolones), doit être systématiquement envisagé.

En cas d'échec du traitement probabiliste, il faut savoir :

- remettre en cause le diagnostic ;
- remettre en cause le pari probabiliste fait et le choix du traitement.

Hormis l'existence de signes de gravité et lorsque le diagnostic clinique ne peut être maintenu, il faut envisager d'arrêter le traitement pour permettre les prélèvements multiples indispensables. L'encadré 50.1 fait le point sur les associations d'antibiotiques.

Points clés

- Savoir quand une antibiothérapie immédiate (sur-le-champ !) ou urgente (à 3 h au maximum) est indiquée et savoir le justifier (nature de l'infection, terrain, signes de gravité, etc.).
- Proposer une antibiothérapie raisonnée, fondée sur un diagnostic probabiliste : contexte (communautaire ou nosocomial), foyer, éléments d'orientation bactériologique (épidémiologie habituelle, examen direct d'un prélèvement, etc.), antibiothérapie antérieure et résistances aux antibiotiques.
- Être capable de confirmer secondairement le diagnostic bactériologique en ayant fait les prélèvements indispensables.
- Justifier le choix du(des) produit(s) proposé(s) : activité antibactérienne, voie d'administration, diffusion, posologie, etc.
- Tenir compte, le cas échéant, du terrain, des contre-indications, mises en garde ou précautions d'emploi, des interactions médicamenteuses éventuelles, des ajustements posologiques à prévoir (âge, état rénal et hépatique, etc.).
- Ne pas oublier le geste (drainage chirurgical ou autre ; retrait d'un cathéter) indispensable et urgent !
- Toujours prévoir la réévaluation du traitement à J1, J2 et J3 : Le diagnostic est-il confirmé ? La bactérie responsable est-elle identifiée ? Quelle est sa sensibilité aux antibiotiques ? Quelle est l'évolution du syndrome infectieux ? Y a-t-il lieu d'ajuster le traitement probabiliste initial ? Quelle sera la durée du traitement ? Un relais par voie orale est-il possible ?

Pour en savoir plus

Denny KJ, Cotta MO, Parker SL, Roberts JA, Lipman J. The use and risks of antibiotics in critically ill patients. *Expert Opin Drug Saf* 2016 ; 15(5) : 667–78.

Martin-Loeches I, Leone M, Madách K, Martin C, Einav S. Antibiotic therapy in the critically ill - expert opinion of the Intensive Care Medicine Scientific Subcommittee of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017 ; 34(4) : 215–20.

Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, et al. ; Infection Section for the European Society of Intensive Care Medicine, the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Critically Ill Patients Study Group of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. The role of infection models

and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017 ; 43(7) : 1021–32.

Vitrat V, Hautefeuille S, Janssen C, Bougon D, Sirodot

M, Pagani L. Optimizing antimicrobial therapy in critically ill patients. *Infect Drug Resist* 2014 ; 7 : 261–71.