

Antibiothérapie en urgence

N° 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant (voir item 326) -

Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

Antibiotiques

- 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.

N° 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, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires (voir item 173).

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 méritent réellement une antibiothérapie d'urgence (ce n'est pas le cas de toutes celles que l'on imagine, et l'angoisse peut être mauvaise conseillère, etc.). Un état fébrile simple bien toléré ne réclame pas un traitement antibiotique d'urgence, même chez un malade de réanimation ;
- de 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 ;
- de faire des choix parmi les antibiotiques disponibles, pour ne pas recourir exagérément aux produits à spectre le plus large, ou aux associations d'antibiotiques trop systématiques ;
- d'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 ;

- d'adapter ce traitement à la situation générale du malade (état rénal, hépatique, cardiocirculatoire, etc.) et d'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

En réanimation et en médecine d'urgence, la précocité du traitement adapté de certaines situations est un facteur pronostique parfaitement identifié.

Seules certaines situations particulières justifient une antibiothérapie urgente, soit immédiate, soit dans les deux à trois heures suivant la prise en charge des malades.

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) ;
- lorsqu'il existe des signes de gravité, témoignant d'une ou plusieurs défaillances viscérales consécutives à l'infection (sepsis grave ou choc infectieux) ;
- lorsque le terrain fait redouter une évolution rapidement défavorable (par exemple, état fébrile chez un sujet neutropénique) ;
- lorsqu'il n'y a aucun bénéfice à retarder le traitement devant une situation de diagnostic simple et rapide (par exemple, pyélonéphrite aiguë).

Devant un état aigu d'allure infectieuse, avec fièvre supérieure à 38 °C, parfois frissons, ou hypothermie inférieure à 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 supérieure à 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

Le terrain sur lequel survient un épisode d'allure infectieuse peut, même sans qu'existent des signes de gravité, justifier une antibiothérapie d'urgence, parfois immédiate :

- chez le *splénectomisé*, ou en cas d'asplénie fonctionnelle (drépanocytose, etc.), à visée antipneumococcique (amoxicilline : 1 g IV puis 150 mg/kg/j, ou céfotaxime : 3 g/j chez l'adulte) ;

- chez les patients *neutropéniques* ;
- chez le *greffé de moelle* ;
- chez la *femme enceinte* (pyélonéphrite, listériose, etc.) ;
- chez le *diabétique décompensé* ;
- chez le *cirrhotique*.

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 supérieur à 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 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 lors du bilan biologique initial, une deuxième immédiatement préalable à l'administration de la première dose d'antibiotique IV), ECBU (si nitrites+ à la bandelette urinaire) ;
- la *pyélonéphrite aiguë*, dès lors qu'ont été prélevés, après détection de la présence de nitrites à la bandelette urinaire, un ECBU et une hémoculture. L'urgence est extrême chez la femme enceinte, et en cas de distension urétérale (pyélonéphrite sur obstacle ; avis chirurgical). Une céphalosporine de troisième génération, particulièrement chez la femme enceinte (céfotaxime, ceftriaxone) est recommandée ;
- une *infection grave des parties molles* (dermohypodermite aiguës et fasciites nécrosantes), qui réclame en outre 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. Un traitement immédiat, actif sur les bactéries aérobies (en particulier les streptocoques) et anaérobies à Gram positif et négatif, est recommandé, par exemple par une association β -lactamine + inhibiteur de β -lactamases ;
- un accès fébrile aigu du *toxicomane*, réclamant en règle un traitement antistaphylococcique aigu dans l'heure, après deux hémocultures à une heure d'intervalle.

On 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

Qu'est-ce qu'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 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 :

- lorsqu'il s'agit d'une urgence antibiotique vraie liée à la gravité de l'état du patient ou à des facteurs de risque particuliers liés au terrain (voir objectif) : par exemple, choc infectieux, méningite, neutropénie, etc. ;

- lorsqu'il n'y a aucun bénéfice à retarder un traitement devant une infection de diagnostic simple : par exemple, pyélonéphrite aiguë non compliquée, érysipèle, etc. ;
- lorsque les difficultés ou incertitudes du diagnostic microbiologique expliquent que la majorité des traitements soient mis en route en l'absence d'information bactériologique : par exemple, pneumopathie aiguë communautaire, infection biliaire ou péritonéale, etc.

B Sur quoi fonder un traitement antibiotique probabiliste ?

1 Contexte de survenue de l'infection : communautaire ou nosocomial ?

C'est une étape capitale : antibiothérapie « probabiliste » ne signifie pas antibiothérapie « à l'aveugle » ; on devrait d'ailleurs parler d'une antibiothérapie « dirigée » par un « diagnostic probabiliste »....

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 47.1. Ce sont celles qu'il faut savoir prendre en considération et dont il faut connaître la sensibilité aux antibiotiques usuels.

Tableau 47.1 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 Coques à Gram négatif	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 :	Infections urinaires Infections digestives, biliaires, péritonéales Infections gynécologiques
– <i>E. coli</i>	
– <i>Proteus</i> sp.	
– <i>Klebsiella</i> sp.	
– <i>Enterobacter</i> sp., <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , etc.	
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</i> <i>fragilis</i> , etc.	Infections graves des parties molles Péritonites, infections gynécologiques

En revanche, les infections acquises en milieu hospitalier ou infections nosocomiales et les 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 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.

En pratique cependant, les choses ne sont pas aussi simples :

- 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.) ;
- 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 »), ce qui a d'ailleurs conduit à élargir le champ des infections « nosocomiales » à celui des « infections associées aux soins » pour prendre en compte ces infections et les distinguer des infections communautaires vraies ; 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 SARM communautaires (aux États-Unis essentiellement) ou surtout maintenant avec les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu dont la fréquence est croissante ;

- les résistances aux antibiotiques ne sont pas l'apanage des bactéries « hospitalières » ; c'est par exemple le cas chez les pneumocoques, particulièrement en pathologie ORL de l'enfant et dans les méningites, où elles ont cependant diminué.

2 Sièges de l'infection

L'identification en est souvent cliniquement simple, sur les seules données de l'interrogatoire et de l'examen physique, aidé, le cas échéant, d'examens complémentaires d'imagerie usuels : pneumopathie aiguë, pyélonéphrite, infection des parties molles, etc. Dans un état septicémique, on recherche le *foyer primaire* (« porte d'entrée »), source de l'infection systémique : sa nature guide le traitement antibiotique et peut conduire à un geste thérapeutique complémentaire (retrait d'un cathéter, chirurgie, etc.). Le tableau réalisé peut cependant parfois être celui d'un état infectieux aigu sans point d'appel particulier.

3 Profil épidémiologique microbiologique de l'infection

L'important est surtout de retenir quelles sont les espèces qui ne doivent absolument pas être oubliées.

Il 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 47.2. Ce sont celles qui sont prises en compte dans les référentiels existants, en particulier pour la prise en charge des infections communautaires

Tableau 47.2 Profil épidémiologique microbiologique des infections les plus fréquentes en réanimation et médecine d'urgence

Infections communautaires	Espèces bactériennes
Pneumopathies aiguës	Pneumocoque +++ <i>Legionella, Mycoplasma, Chlamydia</i> sp. Rarement : <i>H. influenzae, 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> sp, <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>viridans</i>) Staphylocoques
Endocardites aiguës	<i>S. aureus</i>
Infections digestives et péritonéales	<i>E. coli, Bacteroides fragilis</i> , entérocoques
Infections biliaires	<i>E. coli</i> , entérocoques
Ascite infectée	<i>E. coli, 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 gram négatif <i>Candida</i> sp.
Infections urinaires	Entérobactéries hospitalières <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérocoques
Infections sur terrain particulier	
Toxicomanie IV	<i>S. aureus, Candida</i> sp.
Splénectomisé ou asplénique	Méningocoque, pneumocoque, <i>Haemophilus</i>
Neutropénie	Bacilles à Gram négatif, staphylocoques, streptocoques <i>Aspergillus</i> (poumon, cerveau), <i>Candida</i> (cathéter)

4 Épidémiologie des résistances aux antibiotiques usuels parmi les espèces bactériennes le plus fréquemment rencontrées

On se fonde souvent sur des données générales pour les infections dues à des bactéries «

communautaires ». Ces données sont celles qui figurent, sous le terme de « spectre d'activité

antibactérienne », dans les documents d'information sur les antibiotiques, par exemple dans le

dictionnaire *Vidal*. 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, en l'absence d'identification de la

souche et d'antibiogramme, un traitement probabiliste par cet antibiotique comporte une marge

d'incertitude et fait courir au malade un risque d'inefficacité du traitement. 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 47.3. 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.

Tableau 47.3 Antibiotiques les plus régulièrement actifs selon les espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Antibiotiques
Pneumocoques	Amoxicilline et dérivés Céfotaxime, ceftriaxone Imipénème Lévofoxacine, moxifloxacine Vancomycine
Autres streptocoques	Amoxicilline Céfotaxime, ceftriaxone Vancomycine
Staphylocoques méti-S	Pénicillines M (oxacilline, cloxacilline, etc.) Amoxicilline + acide clavulanique Céphalosporines de 1 ^e et 2 ^e générations Fluoroquinolones Céfotaxime, ceftriaxone
Staphylocoques méti-R	Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) Oxazolidinones (linezolid) 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 Pireracilline (±tazobactam) Imipénème Fluoroquinolones Aminosides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pireracilline (±tazobactam) Ceftazidime Imipénème Ciprofloxacine Amikacine
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline Cotrimoxazole Imipénème
Anaérobies à Gram positif	Pénicillines, céfotaxime, imipénème, vancomycine, etc.
Anaérobies à Gram négatif	Pénicilline + inhibiteur de β -lactamases, imipénème, métronidazole, ornidazole
<i>Legionella</i>	Macrolides, fluoroquinolones, rifampicine
<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	Macrolides, ofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine

5 Activité prévisible des traitements antibiotiques

Elle est fonction de l'activité antibactérienne intrinsèque (concentrations minimales inhibitrices, ou CMI, vis-à-vis des principales espèces bactériennes à cibler), de l'épidémiologie des résistances, des propriétés de diffusion au site de l'infection.

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 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 deuxième ou au troisième 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 ».

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 deux à trois 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 47.4). Il faut aussi connaître les lacunes de l'activité (« spectre négatif ») des principaux antibiotiques utilisables (tableau 47.5)

Tableau 47.4 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 Lévofoxacine ou moxifloxacine
Pneumopathies aiguës sévères ou avec comorbidités	Amoxicilline + macrolide ou ofloxacine Céfotaxime ou ceftriaxone + ofloxacine
Pleurésie purulente	Amoxicilline-ac. 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-ac. clavulanique Ou céfotaxime ± aminoside
Infection grave des parties molles	Amoxicilline-ac. clavulanique Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime + imidazolé
Infection digestive, péritonéale ou biliaire	Céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolé Amoxicilline-ac. 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

Tableau 47.5 Lacunes principales dans l'activité des principaux antibiotiques utilisables

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

4 Posologies

Des fortes posologies 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 min). 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.



Point de débat

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 47.6.

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 (2-3 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 47.6 Associations visant à un élargissement du spectre

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

6 Précautions d'emploi et adaptations posologiques

a. 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'imipénème-cilastatine (Tienam®) peut aussi être à l'origine de convulsions.

Aminosides

Oto- et néphrotoxiques, ils le sont particulièrement lorsqu'une insuffisance rénale entrave leur épuración. 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 maniabiles, 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/j. Une première dose de charge de 1 g IV peut être administrée en une 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.

b. 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.

Celle-ci est estimée à partir de la formule de Cockcroft.

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

Les antibiotiques le plus fréquemment utilisables dans le cadre des antibiothérapies probabilistes, pour lesquels doivent être appliqués des schémas d'adaptation posologique en insuffisance rénale, figurent au tableau 47.7.

Tableau 47.7 Adaptations posologiques en insuffisance rénale

Posologie modérément réduite	β -lactamines Ciprofloxacine Moxifloxacine	
Posologie fortement réduite	Aminosides (à éviter pour traitements > 48 heures) Ofloxacine Vancomycine, teicoplanine	
Modalités d'adaptation		
Antibiotique	Dose initiale	Adaptation
Gentamicine	1–2 mg/kg	Espacement (18, 24, 36 ou 48 heures)
Amikacine	5–7,5 mg/kg	Espacement (18, 24, 36 ou 48 heures)
Ofloxacine	200 mg	Toutes les 24 à 48 heures
Vancomycine	1 g	Tous les 3 à 8 jours
Teicoplanine	400 mg/12 h 1 à 4 j	Posologie réduite à 1/2–1/3
Concentrations sériques à obtenir (privilégier les produits les plus faciles à doser sur place)		
Antibiotique	Pic sérique	Concentration résiduelle
Gentamicine	8–10 mg/L	< 2 mg/L
Amikacine	30 mg/L	< 5 mg/L
Vancomycine	30–50 mg/L	< 15 mg/L*

* La perfusion veineuse continue peut être préférée : la concentration sérique doit être maintenue

à 20–25 mg/L.

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, à 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 (ex, neutropénie persistante). Seules les infections à *P. aeruginosa*, éventuellement les infections graves à staphylocoques justifient une bithérapie prolongée de quelques jours, plus prolongée lorsqu'il s'agit d'entérocoques. Ailleurs, une bithérapie de deux jours est probablement le plus souvent suffisante.

La durée du traitement doit être planifiée, avec une nouvelle reconsidération du traitement au sept ou huitième 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.

Points clés

- Savoir quand une antibiothérapie immédiate (sur-le-champ !) ou urgente (une à trois heures 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-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 aller plus loin

(1) Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2013 Apr 11;368(15):1425–33.