51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Gestion raisonnée des antibiotiques en réanimation

P. Gouin, B. Veber*

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale – Samu, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France
*e-mail : benoit.veber@chu-rouen.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) a publié récemment des recommandations intitulées « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé » qui doivent être connues.
- Les bonnes pratiques de l'antibiothérapie ont pour objectif la guérison de nos patients, mais également le contrôle de l'émergence des résistances bactériennes.
- En réanimation, du fait de la gravité des sepsis rencontrés et de la forte prévalence des bactéries multirésistantes, ces principes présentent certaines particularités
- L'étape diagnostique est essentielle et doit être rigoureuse. Elle repose le plus souvent sur une documentation microbiologique de l'infection. Cette documentation est impérative en cas d'infection nosocomiale. L'aide diagnostique apportée par le taux sérique de la procalcitonine reste à confirmer.
- L'antibiothérapie probabiliste est déterminante pour le pronostic vital des patients en sepsis grave. Son choix repose notamment sur le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection.
- Le choix de la posologie et du type d'administration de l'antibiotique doit prendre en compte les modifications pharmacologiques présentées par les patients de réanimation. Des posologies initiales fortes sont la règle.
- Une bithérapie avec un aminoside reste très souvent proposée. Elle ne doit pas excéder 2 à 3 j dans l'immense majorité des situations.
- Le recours aux dosages plasmatiques, entrés dans la pratique courante pour les aminosides et les glycopeptides, doit tendre à se généraliser pour les bêtalactamines. Ils imposent au cas par cas la détermination des CMI pour avoir une prescription guidée par les données pharmacodynamiques.
- La durée des traitements tend à être de plus en plus courte. Cette durée pourrait être guidée par les taux sériques de procalcitonine.

- Le spectre de la toto-résistance est une réalité qui passe par le cercle vicieux de la prescription d'antibiotique à spectre de plus en plus large. Sa prévention impose la seniorisation des prescriptions et la concertation régulière de tous les acteurs concernés.
- D'autres mesures de lutte contre la résistance bactérienne, davantage institutionnelles sont également proposées par l'Anaes, telles que la variation des choix d'antibiotiques au sein d'un même service ou d'un hôpital et la mise en place par la commission des anti-infectieux d'antibiotiques à dispensation contrôlée.

Introduction

La prescription de toute antibiothérapie doit être l'aboutissement d'une réflexion prenant en compte un certain nombre de paramètres comme la nature du site infecté, la ou les bactéries en cause, le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, la gravité et les comorbidités présentées par le patient. En réanimation, la prescription de l'antibiothérapie comporte, de plus, un certain nombre de particularités. En effet, les sepsis y sont généralement sévères et surviennent chez des patients présentant souvent une ou plusieurs défaillances d'organe. Celles-ci viennent modifier fortement les caractéristiques pharmacologiques des médicaments. De plus, le risque de résistance aux antibiotiques y est particulièrement présent, le lien entre les antibiotiques prescrits et l'émergence de ces résistances étant parfaitement bien documenté.

Qu'est-ce qu'une antibiothérapie adaptée ou raisonnée ? Une antibiothérapie « raisonnée » sous-entend une antibiothérapie ayant pour but la guérison du patient, tout en limitant au maximum le risque d'émergence de résistances dont les conséquences sont lourdes en termes de morbi-mortalité immédiate, mais aussi en termes de capacité de traitements futurs. Dans ce contexte, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), sous l'égide de la Haute Autorité de Santé a établit, en 2008, des recommandations intitulées « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé » [1] qu'il convient de connaître.

Nous aborderons successivement les règles de prescription de l'antibiothérapie dans l'ordre où les problèmes se posent en pratique, en soulignant les points spécifiques à la réanimation et leur impact sur l'émergence des résistances aux antibiotiques.

Valider l'indication

Aspects cliniques et microbiologiques

Lors de la mise en route d'une antibiothérapie, la première étape consiste à valider son indication, c'est-à-dire à retenir ou non le diagnostic d'infection bactérienne. Il s'agit d'une étape essentielle de la gestion raisonnée des antibiotiques. Toute la démarche diagnostique repose sur les aspects cliniques, les examens biologiques (syndrome inflammatoire, marqueurs biologiques) et sur les examens permettant la confirmation microbiologique de l'infection. En ce qui concerne ce dernier point, il est indispensable de noter que la documentation microbiologique de l'infection est d'autant plus indispensable que celle-ci est sévère et qu'elle est nosocomiale. En effet, dans ce cas, ni la ou les bactéries en cause ni leur sensibilité aux antibiotiques ne peuvent être prévisibles.

Néanmoins, dans un certain nombre de cas, retenir le diagnostic d'infection est aisé, le tableau associant un syndrome septique clinique et biologique, un point d'appel infectieux et un prélèvement bactériologique positif. Dans d'autres cas, le diagnostic d'infec-

tion est plus délicat, notamment en l'absence de point d'appel infectieux évident chez un patient présentant un tableau d'allure septique. Ainsi, en cas choc septique sans point d'appel infectieux réellement décelable, il est nécessaire de pratiquer au moins une paire d'hémocultures avant d'administrer l'antibiothérapie probabiliste.

Par ailleurs, en réanimation, la fièvre est un symptôme fréquent dont la cause peut effectivement être infectieuse bactérienne, mais également virale, fongique, ou non infectieuse, comme c'est le cas dans les fièvres d'origine inflammatoire (syndrome de réponse inflammatoire systémique [SIRS]), thromboembolique ou immunoallergique. Ce point précis de la gestion de la fièvre en réanimation a d'ailleurs fait l'objet de récentes recommandations nord-américaines [2].

Une autre difficulté réside dans la distinction entre colonisation et infection. La colonisation est définie comme la présence de bactéries à la surface des muqueuses ou d'un matériel sans invasion muqueuse et donc sans infection. Il s'agit d'un phénomène fréquent, les bactéries pouvant coloniser tout matériel prothétique mis en place à travers la peau, les voies aériennes ou le tube digestif. La distinction entre colonisation et infection concerne principalement les pneumopathies, les infections urinaires, les infections sur cathéter. Ces trois infections sont les infections nosocomiales les plus fréquemment rencontrées en réanimation [3]. En dehors des signes cliniques généraux souvent peu contributifs car très fréquents, le principal critère diagnostique est microbiologique et repose sur la culture quantitative du prélèvement dont le seuil exprimé en CFU/ml permet de différentier la colonisation de l'infection. Cette distinction est essentielle pour réserver toute antibiothérapie aux seules situations d'infection et diminuer ainsi la pression de sélection liée à une utilisation trop large des antibiotiques.

C-réactive protéine et procalcitonine

Dans les situations diagnostiques délicates, le clinicien fait souvent appel aux marqueurs sériques de l'inflammation que sont la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT).

L'avènement de la CRP dans les années 1980 avait semblé donner aux cliniciens un outil diagnostique pertinent pour distinguer l'infection bactérienne des pathologies virales et inflammatoires. Après plusieurs essais très prometteurs, plusieurs méta-analyses ont démenti l'impression initiale. Chez l'adulte, il s'agit d'un test peu sensible et peu spécifique de l'infection bactérienne [4]. Elle sera quasiment toujours élevée chez nos patients de réanimation et seule sa cinétique décroissante serait pertinente pour la surveillance de l'évolution sous traitement. En revanche, la CRP reste encore un test diagnostique très pertinent en pédiatrie pour faire la distinction entre une fièvre d'origine virale ou bactérienne [5].

Concernant la PCT, deux essais randomisés ont démontré que l'apport de son dosage chez les patients présentant une suspicion de pneumopathie communautaire permettait une réduction significative d'initiation du traitement antibiotique et ce, sans impact sur l'évolution [6,7]. La même équipe a prouvé que la PCT était également prometteuse chez les patients admis pour décompensation de BPCO, chez lesquels l'antibiothérapie systématique est une attitude largement répandue [8]. Plusieurs méta-analyses ont tenté de déterminer le caractère discriminant de la PCT pour les patients de réanimation afin de distinguer les sepsis bactériens des SIRS. Les résultats sont contradictoires, certaines concluant à un test biologique très discriminant [9], supérieur à la CRP [10] alors que d'autres concluent à un test peu pertinent [11], notamment chez le patient neutropénique [12]. Ainsi, la PCT peut probablement s'intégrer dans la stratégie diagnostique de l'infection bactérienne en réanimation. Elle devrait être essentielle-

ment dosée lorsque la situation clinique ne permet pas de distinguer une fièvre d'étiologie bactérienne, d'un état fébrile d'une autre origine. Sa cinétique est probablement un atout dans la surveillance des patients. Cependant, il reste des freins à son utilisation en routine dans tous les centres, notamment du fait de son coût et de son accessibilité difficile 24 h/24.

Ainsi, retenir le diagnostic d'infection bactérienne peut s'avérer complexe, mais il s'agit d'une étape initiale essentielle en réanimation, car elle doit permettre d'éviter l'administration d'une antibiothérapie non justifiée. Ce temps diagnostic fait d'ailleurs l'objet de recommandations, puisqu'un médecin senior doit valider toute prescription d'antibiothérapie en réanimation [1].

Instaurer l'antibiotherapie : choisir et administrer rapidement

Une fois le diagnostic d'infection bactérienne retenu, l'étape suivante correspond au choix de l'antibiothérapie. Il s'agit également d'un temps de prescription pour lequel il existe un certain nombre de règles dont le respect est le meilleur garant d'une prescription raisonnée. Il est important de rappeler que l'administration de l'antibiothérapie en réanimation devra être rapidement mise en œuvre, d'autant plus que le sepsis est grave, puisque tout retard d'administration de l'antibiothérapie est un facteur de risque d'évolution défavorable [13,14].

Choisir son antibiothérapie : suivons les recommandations

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est une étape essentielle, car son impact pronostique est majeur et ce d'autant que le sepsis est sévère. En effet, l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale est un facteur indépendant de mortalité [15-19].

Critères de choix « classiques »

En réanimation, les règles habituelles de prescription de l'antibiothérapie probabiliste doivent être appliquées. Les principaux facteurs pris en compte sont le site infecté ou supposé infecté, les bactéries habituellement rencontrées dans ce site et le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection. Certains autres paramètres doivent être pris en compte comme une antibiothérapie préalable, le terrain du patient, une colonisation documentée à une bactérie multirésistante, mais aussi l'écologie locale (indispensable pour les infections nosocomiales) et la notion ou non d'éventuelles épidémies.

Le choix pourra également être guidé par l'examen direct (coloration de Gram) notamment dans le cadre des méningites [20], des pneumopathies et des prélèvements profonds au bloc opératoire. Néanmoins, l'examen direct est peu rentable dans le cadre des péritonites, sauf en cas de mise en évidence de filaments mycéliens qui doit probablement faire débuter un traitement antifongique [21].

Mono- ou bithérapie ?

La prescription d'une bithérapie probabiliste impose de distinguer ses différentes justifications que sont l'élargissement du spectre, la gravité de l'infection et la prévention de la résistance bactérienne.

La prévention de la résistance bactérienne par une association d'antibiotiques n'a jamais pu réellement être documentée par la littérature médicale sauf dans le cas de la tuberculose.

L'élargissement du spectre du traitement probabiliste vise à réduire la probabilité d'échec du traitement dû à un pari antibiotique insuffisant. Dans certaines situations, comme les pneumopathies communautaires, une telle stratégie a montré la preuve de sa supériorité [22] en particulier chez les patients sévères ou choqués [23,24].
Le recours à une biantibiothérapie peut être justifié par la gravité de l'infection. Néanmoins, l'habitude de prescription d'une bithérapie associant une bêtalactamine à un aminoside repose sur des travaux anciens et souvent rétrospectifs. A contrario, certains travaux plus récents à la méthodologie plus rigoureuse concluent à l'absence de supériorité des associations pour le traitement des péritonites [25], des pyélonéphrites [26] ou des endocardites [27,28].
En réanimation, cette tendance a été confirmée par plusieurs travaux récents concernant les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [29,30], et y compris pour les pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* [19]. Cependant, même si l'intérêt de la bithérapie est actuellement discuté, les travaux restent insuffisants à ce jour pour pouvoir conclure à la stricte équivalence d'efficacité. Elle est donc toujours recommandée à la phase initiale de la plupart des infections sévères notamment par l'Anaes en 2008 [1,31].
La bithérapie est également encore recommandée dans le traitement d'infections à certaines bactéries. Pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, la bithérapie se justifie par le fait que cette bactérie présente un potentiel très élevé de sélection de mutant résistant et ce d'autant plus que l'inoculum initial est élevé. Par contre, la durée de la bithérapie tend à diminuer variant de 2 à 5 j suivant les référentiels [32,33]. Concernant les infections à *Staphylococcus aureus* méti-R et les infections graves à streptocoque et entérocoque, une bithérapie est également toujours recommandée [34]. Par analogie, une bithérapie initiale est également proposée pour les infections à entérobactéries du groupe III sécrétrices de céphalosporinase déréprimée, *Acinetobacter* spp., ainsi que pour les entérobactéries sécrétrices de ß-lactamase à spectre étendu, du fait du risque potentiel d'apparition de résistance en monothérapie [1].

Quels outils pour mieux prescrire ?

Pour aider le prescripteur dans le choix du traitement, un certain nombre de recommandations ont été élaborées, qu'il s'agisse de conférences de consensus, de conférences d'experts ou de recommandations de sociétés savantes (Sfar, SRLF, SPILF, SPLF...). L'application des ces recommandations présente un impact largement étudié, notamment en terme pronostique, mais aussi sur la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [1,35,36].
L'usage de protocoles écrits d'antibiothérapie probabiliste au sein de chaque service est également proposé. Certains essais ont prouvé l'impact de ces protocoles écrits sur une meilleure adéquation aux recommandations avec un coût moindre de l'antibiothérapie, sans réelle réduction des durées de séjour [1,37]. Cependant, la rédaction et l'actualisation de tels protocoles doivent être rigoureuses, en tenant compte de l'écologie locale et doivent être effectuées en lien avec tous les acteurs du circuit de l'antibiotique au sein de chaque établissement, notamment du référent en antibiothérapie.
La consultation systématique d'un infectiologue pour la mise en œuvre de l'antibiothérapie permettrait une diminution significative des prescriptions inappropriées, dont une partie est à rapporter à un diagnostic erroné d'infection bactérienne [38]. Elle améliorerait le taux de conformité aux référentiels élaborés conjointement par les réanimateurs et les infectiologues. Un travail plus ancien avait même montré un gain en termes de survie chez des patients bactériémiques non choqués [39]. Plusieurs travaux ont également mis l'accent sur la réduction possible des coûts engendrée par cet avis spécialisé

[40]. De plus, des programmes informatiques d'aide à la prescription ont démontré un impact favorable sur le choix du traitement, sa durée et son coût [41].
En définitive, toute prescription d'antibiothérapie doit être établie en suivant les recommandations validées localement et confirmée par un médecin senior de l'équipe [1]. Cette procédure, en association à différents guides de prescription, peut permettre d'améliorer l'adéquation entre les recommandations et la prescription de façon très significative [17].

Considérations économiques

Dans la littérature, beaucoup d'études de pratique concernant l'antibiothérapie se sont également intéressées à l'impact économique des mesures de contrôle de l'antibiothérapie. Elles mettent toutes en évidence un gain économique quelque soit la mesure choisie (référentiel systématique, validation par un senior, avis systématique d'un infectiologue...) [40-42].
À l'ère des restrictions budgétaires, mais aussi de mises en œuvre de thérapeutiques de plus en plus coûteuses et innovantes, l'impact économique des choix médicaux est devenu un élément incontournable. Dans le champ plus particulier de l'antibiothérapie, les préoccupations de coût sont réelles, les anti-infectieux étant dans tous les services de réanimation un des postes budgétaires les plus élevés parmi les spécialités médicamenteuses [43]. De plus, l'industrie pharmaceutique met régulièrement à notre disposition des molécules nouvelles, particulièrement onéreuses. Les prescripteurs, souvent exposés à une pression commerciale forte, pourraient être tentés par une prescription excessive de ces nouvelles molécules. Cependant, un des principes de l'antibiothérapie raisonnée est la prescription de l'antibiotique le moins coûteux, à efficacité égale.

Posologies et modalités d'administration : majorer les posologies ou optimiser son administration ?

Le patient de réanimation présente, dans la majorité des cas, des modifications pharmacologiques qui doivent être connues, car elles influencent la prescription de l'antibiothérapie, qu'il s'agisse de la posologie proprement dite ou du mode d'administration (*tableau 1*).
En réanimation, le volume de distribution étant le plus souvent augmenté chez les patients bénéficiant d'un remplissage vasculaire parfois important, il est nécessaire de majorer les posologies et de réaliser une dose de charge [31]. Les risques du sous-dosage sont la survenue d'un échec clinique et la sélection de mutants résistants. Néanmoins, la solution de l'augmentation des posologies n'est pas toujours simple puisqu'elle expose au risque de toxicité notamment rénale ou neurologique. En pratique, la première injection d'antibiotique doit correspondre à la dose maximale autorisée sans tenir compte des capacités métaboliques du patient. Ce n'est que pour les injections suivantes que la posologie unitaire ou l'intervalle entre les injections seront adaptés à la fonction rénale ou hépatique en fonction de la pharmacodynamique de l'antibiotique prescrit.
Pour les antibiotiques temps-dépendants, il est essentiel de majorer le temps pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI (T > CMI) puisque que ce rapport T > CMI est prédictif de l'efficacité du traitement. Si ce temps doit être de 40 % au moins entre deux doses pour une infection peu sévère, il doit tendre à se rapprocher de 100 % dans les infections sévères [44]. La majoration simple de la posologie ne permet pas d'atteindre cet objectif et il existe alors plusieurs alternatives :

Tableau 1.
Modifications pharmacologiques des patients de réanimation.

Étape métabolique	Modification rencontrée	Physiopathologie
Absorption digestive	Diminuée	Hypoperfusion splanchnique au cours de l'état de choc Ileus et hypomotilité : infection intra ou rétropéritonéale, hémopéritoine, postopératoire, morphiniques Accélération du transit : érythromycine, diarrhée Malabsorption : Inhibiteurs de la pompe à protons, résection digestive, grêle court
Volume de Distribution V(d)	Augmenté *Variable suivant la classe*	Augmentation du volume extracellulaire dû aux apports hydrosodés importants Hyperperméabilité capillaire Hypoalbuminémie : sepsis, dénutrition, brûlures Défaillance rénale et hépatique Ventilation mécanique
Métabolisme	Globalement peu modifié *Variable suivant la classe*	Bêtalactamines, aminosides, quinolones, glycopeptides : classes peu métabolisés donc peu modifiées Rifampicine, érythromycine, linézolide : possiblement modifié en cas d'altération du métabolisme hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou cholestase majeure)
Elimination	Peut être diminué *Variable suivant la classe*	En cas d'insuffisance rénale aiguë : bêtalactamines, aminosides, glycopeptides, ofloxacine Mais peut être contre-balancé par • l'augmentation du VD • la suppléance rénale (suivant les classes)
D'après Garaffo [44].		

- le fractionnement de la dose quotidienne (notamment pour les bêtalactamines dans le traitement des méningites et des endocardites) ;
- l'utilisation de molécules à demi-vie longue, comme la ceftriaxone et la téicoplamine ;
- l'administration continue à condition que la stabilité de l'antibiotique en solution le permette ;
- l'allongement des durées de perfusion.

L'allongement du temps de perfusion a été étudié dans différents travaux qui concluent à des taux plasmatiques très satisfaisants, mais sans impact clinique démontré [45,46]. Néanmoins, une étude rétrospective sur la pipéracilline/tazobactam conclurait à un gain en terme de survie [47]. Cette donnée devra être confirmée, mais elle ouvre des perspectives simples d'optimisation de la prescription des bêtalactamines.

L'administration continue des antibiotiques temps-dépendants a prouvé sa supériorité essentiellement pour la vancomycine et le ceftazidime [48-50]. Récemment, plusieurs essais ont tenté de démontrer que l'administration continue pouvait être proposée avec efficacité pour les bêtalactamines, comme le cefotaxime, la ceftriaxone, la pipé-

racilline/tazobactam et le linézolide [51-54]. Ces études montrent non seulement des paramètres pharmacologiques satisfaisants, mais également une diminution de la posologie quotidienne, de l'ordre de 25 %. Une étude originale récente a comparé les taux sériques et tissulaires (par technique de microdialyse) de l'administration continue et discontinue de pipéracilline, montrant qu'il existe une amélioration de la pénétration tissulaire pour l'administration continue [55]. En revanche, il n'existe pas à ce jour de preuve clinique de la supériorité de l'administration continue des bêtalactamines en terme pronostique [56]. Cette pratique à ce jour reste donc encore non recommandée en routine et doit s'appuyer sur la comparaison des dosages sériques de l'antibiotique administré à sa CMI vis-à-vis de la souche bactérienne responsable de l'infection.

Contrôler la source d'infection

Le contrôle de la source du foyer infectieux est une autre mesure indispensable au traitement des infections sévères. Ainsi, toute antibiothérapie ne se conçoit qu'en association à une éradication (quand elle est possible) du foyer infectieux [57]. Elle permet une diminution importante de l'inoculum initial, optimise la diffusion et l'action des antibiotiques et améliore l'évolution. Son impossibilité technique aboutit dans l'immense majorité des cas à la sélection de mutants résistants aux antibiotiques administrés.

Ce contrôle peut être effectué par méthode chirurgicale, radiologique, endoscopique ou médicale. Il concerne notamment les sepsis à porte d'entrée abdominale pour lesquels la place de la chirurgie a longtemps été exclusive. Actuellement, le drainage guidé par l'imagerie est une alternative intéressante à la chirurgie, notamment pour faire la preuve du caractère surinfecté des collections intrapéritonéales. De même, le contrôle du foyer infectieux doit être systématiquement envisagé dans le cadre notamment des abcès, cellulites et fasciites nécrosantes, des infections sur cathéter (retrait), des pleurésies purulentes (drainage) et parfois lors des endocardites d'évolution défavorable avec un risque emboligène élevé.

Au cours du traitement

Adapter l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques

L'adaptation de l'antibiothérapie aux données microbiologiques est un des principes essentiels de la prescription de l'antibiothérapie qui n'est pas propre à la réanimation [1,31]. Il ne faut pas hésiter à « changer une équipe qui gagne » [58]. Cette stratégie est d'autant plus facile à suivre que des prélèvements à visée diagnostic ont été réalisés. Ils sont indispensables en situation nosocomiale, la sensibilité des agents pathogènes responsables de l'infection étant alors impossible à prédire. Les objectifs de cette adaptation sont multiples. Ils permettent ainsi de valider l'évolution attendue de l'infection après les premiers jours du traitement, de diminuer la pression de sélection par la réduction du spectre de l'antibiothérapie en le limitant autant que possible à la bactérie en cause, mais aussi de diminuer le coût et de discuter la faisabilité d'un relais par os. L'adaptation doit également consister en un arrêt de l'antibiothérapie si l'ensemble des résultats bactériologiques revient négatif, l'étiologie du syndrome inflammatoire étant alors à rechercher dans une cause non-bactérienne. Cette stratégie n'est possible qu'en cas de prélèvements microbiologiques réalisés à la phase initiale et fiables.

Adapter la posologie en fonction des dosages plasmatiques

Les dosages d'antibiotiques sont actuellement une pratique courante en réanimation et concernent principalement les aminosides et les glycopeptides.

Les *aminosides* sont des antibiotiques « concentration-dépendant ». Leur administration doit être uniquotidienne dans l'immense majorité des situations. Si la bactéricidie est corrélée au pic de concentration, la toxicité est corrélée à la concentration résiduelle. Ainsi, pour optimiser leurs prescriptions, il est recommandé de monitorer les concentrations sériques des aminosides [46,59]. La durée de prescription de cette classe d'antibiotique étant le plus souvent de 2 j, il semble important en réanimation, pour des patients en sepsis grave, de doser la concentration sérique au pic après la première injection de façon à adapter la posologie de la deuxième dose. Le dosage au résiduel est nécessaire en cas de traitement plus prolongé, d'insuffisance rénale ou de grand âge (réserve néphronique basse à créatinine normale).

Les *glycopeptides* sont une classe d'antibiotiques dont les caractéristiques pharmacodynamiques, comme les bêtalactamines, les font appartenir aux antibiotiques temps-dépendants. Ainsi, chez les patients de réanimation, il convient de monitorer leurs taux plasmatiques car ceux-ci sont relativement imprévisibles, que le mode d'administration soit continu ou discontinu [60]. De plus, les échecs de traitement avec apparition de staphylocoques de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides sont toujours survenus alors que les taux sériques étaient insuffisants et que le drainage d'une collection n'avait pas pu être réalisé de façon satisfaisante. L'objectif est d'obtenir des taux sériques supérieurs à 10 fois la CMI de la bactérie à traiter.

Concernant les *bêtalactamines* et les *fluoroquinolones*, leurs dosages en pratique courante sont encore trop peu utilisés. Pourtant, les études pharmacologiques réalisées chez les patients de réanimation montrent que les taux sériques sont également difficilement prévisibles et qu'il existe souvent un sous-dosage. Ainsi, chez nos patients de réanimation, la réalisation de tels dosages devra être développée en pratique courante, car elle permettrait d'optimiser au mieux notre prescription [61,62]. L'objectif pour les bêtalactamines en monothérapie est d'obtenir des concentrations sériques supérieures à 4 à 8 fois la CMI de l'agent pathogène en cause pendant 100 % du temps pour les infections sévères à BGN. Ainsi, ces dosages sont indispensables en cas de perfusion continue pour le traitement de bactéries ayant des CMI à la limite supérieure de la sensibilité. Pour les fluoroquinolones, le critère pharmacodynamique pertinent est le rapport AUC/CMI > 123 qui en fait des antibiotiques à la fois « temps et concentration dépendant » [63-65].

L'intégration des données de pharmacodynamique pour la prescription des antibiotiques souligne la nécessité d'une concertation étroite avec le pharmacologue pour la réalisation des dosages sériques mais aussi avec le microbiologiste pour discuter au cas par cas de la nécessité de faire des CMI en plus de la réalisation de l'antibiogramme standard.

En cas d'insuffisance rénale aiguë

L'excrétion des antibiotiques est majoritairement rénale, sous forme inchangée (bêtalactamines, aminosides, glycopeptides, ofloxacine). L'insuffisance rénale entraîne une diminution de leur excrétion, mais également une augmentation du volume de distribution. Ces deux effets, antagonistes, rendent délicate la prédiction de la concentration plasmatique. Ainsi, l'adaptation posologique proposée par les référentiels de type Vidal est souvent prise à défaut, car ils ont été élaborés chez des patients ne présentant pas

d'état septique grave. De plus, les différentes techniques d'épuration extrarénale, mises en œuvre en réanimation, peuvent profondément modifier l'excrétion de certaines classes d'antibiotiques alors que d'autres seront peu ou pas affectées. Une telle variabilité inter et intra-individuelle justifie, là encore, l'usage régulier de dosages sériques, notamment pour les antibiotiques à faible index thérapeutique (glycopeptides, aminosides).

En cas d'échec

L'échec peut être défini comme la persistance ou la non-régression des signes locaux et/ou généraux de l'infection. Il peut être documenté par la persistance de la bactérie dans le site infecté. Le délai généralement retenu pour parler d'échec est d'au moins 3 j après la mise sous traitement, bien qu'il puisse énormément varier suivant le site infecté (par exemple 7 jours pour l'endocardite...). Il peut être suspecté par la ré-ascension de marqueurs d'infection, dont la procalcitonine est probablement le plus pertinent [66,67].
Lors d'un échec, il est indispensable d'en déterminer les causes avant tout élargissement à l'aveugle du spectre du traitement anti-infectieux. En effet, le spectre inadéquat de l'antibiothérapie probabiliste n'est pas la seule cause d'échec.
En premier lieu, il faut identifier les « faux » échec : diagnostic initial erroné, acquisition d'une nouvelle infection ou survenue en cours de traitement d'une fièvre d'origine non bactérienne [2]. Il existe également des échecs liés aux patients : patients neutropéniques, patients trop graves ou pris en charge trop tardivement. Il faut également revoir si un contrôle « instrumental » de l'infection ne doit pas être réalisé ou optimisé, la cause la plus fréquente d'échec étant la persistance d'un abcès non ou insuffisamment drainé.
Ces items écartés, on pourra alors évoquer un échec de l'antibiothérapie. Il peut s'expliquer par :

- des critères pharmacologiques : posologie insuffisante, mode ou voie d'administration non adaptés, diffusion au site infecté non satisfaisante, durée de traitement trop courte ;
- des critères microbiologiques : antibiothérapie probabiliste non adéquate, acquisition de résistance en cours de traitement, essentiellement pour *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* mais aussi pour les entérobactéries du groupe III [68]. Mais il s'agit d'une situation finalement peu fréquente en cas de schéma antibiotique bien conduit après documentation microbiologique initiale minutieuse.

Ainsi, la prescription ou la modification de toute antibiothérapie dépend de multiples paramètres où l'expertise joue un rôle essentiel, justifiant la seniorisation des décisions. La situation de l'échec d'une antibiothérapie nécessite une réflexion globale, prenant en compte l'ensemble des paramètres détaillés ci-dessus. Ces situations devraient être l'occasion de reprise systématique des dossiers, a posteriori, car il s'agit d'une excellente thématique de revue de morbi-mortalité pour les équipes de réanimation, compte tenu des multiples niveaux d'erreurs possibles et des nombreuses actions correctrices à apporter [1].

Quand arrêter ?

Tendance aux traitements plus courts

La durée des antibiothérapies a longtemps été dictée par l'expérience sans aucun support scientifique vraiment établi. La tendance amorcée depuis plusieurs années vise à raccourcir la durée de traitement de façon à diminuer la pression de sélection et donc, à terme, l'émergence de bactéries résistantes, tout en gardant une efficacité identique à celle d'un traitement plus prolongé [1]. Ainsi, un traitement court est actuellement préconisé dans la plupart des infections y compris pour les patients de réanimation. À ce jour, il est bien étayé pour les pneumopathies communautaires [69], les pneumopathies acquises sous ventilation artificielle [70], les surinfections BPCO [71], les méningites bactériennes [20]. Des travaux sont en prévision, visant à démontrer l'absence d'infériorité d'un traitement de 7 j pour les péritonites secondaires.

Place de la procalcitonine

Certaines équipes ont proposé de guider la durée de l'antibiothérapie sur la décroissance du taux de PCT. Cette mesure pourrait permettre une réduction significative de la durée de l'antibiothérapie des pneumopathies communautaires sans impact sur l'évolution [7]. Concernant plus spécifiquement les patients de réanimation, un essai a évalué l'impact d'un algorithme guidant l'arrêt de l'antibiothérapie en fonction de la décroissance du taux de PCT (> 90 %) et du taux de PCT initial. Cette mesure a permis une réduction significative de la durée de l'antibiothérapie et une diminution de la durée de séjour en réanimation, sans impact sur l'évolution [72,73]. Bien que très séduisantes en termes d'impact économique et écologique, ces trois études, à la méthodologie rigoureuse, méritent cependant d'être confirmées et une généralisation de cette pratique n'est actuellement pas recommandée.

Comment limiter l'émergence de la multirésistance et ses conséquences

Conséquences de la multirésistance

La multirésistance pose de nombreux problèmes, car ses conséquences sont lourdes. En effet, elle est grevée d'une morbi-mortalité propre à l'échelon individuel et d'un surcoût lors de la prise en charge de ces infections à l'échelon collectif. De plus, elle induit l'utilisation d'antibiotiques aux spectres de plus en plus larges, dit « de réserve », prescription qui elle-même induit l'émergence de résistances. Le risque majeur est donc la survenue d'un cercle vicieux aboutissant à la toto-résistance de certaines espèces bactériennes.

Antibiotiques et émergence de multirésistance

Il existe de nombreux facteurs de risque d'émergence de multirésistance aux antibiotiques : antécédents d'hospitalisation, durée d'hospitalisation, type de service, séjour en réanimation, dispositifs invasifs, transmission croisée, mais aussi notion d'antibiothérapie préalable. Ce dernier point est connu depuis plus de deux décennies [74] et a été décrit pour la plupart des classes d'antibiotiques et pour la plupart des familles de bactéries rencontrées en pathologie humaine, qu'il s'agisse d'infections communautaires ou nosocomiales [75]. Il existe deux particularités à l'émergence des

résistances liées à l'antibiothérapie. D'une part, la durée de l'antibiothérapie qui peut être extrêmement courte puisqu'elle peut se limiter à 24 h de traitement, voire à l'antibioprophylaxie administrée en préopératoire. Ceci est parfaitement démontré pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi pour d'autres bactéries comme les entérobactéries des groupes I et II (comme *Escherichia coli* et *Klebsielle oxytoca*), les entérobactéries du groupe III, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* [76-79].
D'autre part, l'administration d'une classe d'antibiotique expose à l'émergence d'une résistance à cette classe, mais peut également favoriser l'émergence de résistance à d'autres classes. Ceci est extrêmement bien documenté pour *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, l'émergence d'une résistance à l'imipénème a pour facteur de risque l'exposition préalable à l'imipénème mais aussi à la pipéracilline/tazobactam, aux aminosides et à la vancomycine [80], tandis que d'autres ne retrouvent comme facteur de risque que l'exposition aux fluoroquinolones [76]. Ces divergences sont probablement le fait d'un effet centre très important, puisque le profil de résistances est très différent d'une ville à l'autre et d'un pays à l'autre [81,82].
Clairement, l'écologie propre de chaque pays, ville et hôpital sous-tend le fait qu'il n'est pas toujours possible d'émettre des recommandations globales d'antibiothérapie probabiliste mais que ces recommandations doivent être adaptées à chaque unité de réanimation. Cette notion renforce la nécessité absolue de prélèvements microbiologiques réalisés avant le début du traitement pour toutes les infections nosocomiales. De plus, il est intéressant de noter que l'émergence des résistances peut être enrayée par des mesures de contrôle de l'antibiothérapie aussi bien en termes d'indication que de durée. Ainsi, ces mesures ont déjà des conséquences bénéfiques puisqu'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines a été récemment observée en France [83].

Mesures de lutte contre la résistance

À ce jour, il existe un ensemble de mesures visant à limiter l'émergence des résistances. Elles ont été formulées récemment sous forme de recommandations de l'Anaes en 2008 [1]. Elles reprennent l'ensemble des mesures concernant l'antibiothérapie mais n'aborde pas les mesures de détection et de lutte contre la transmission croisée des bactéries multirésistante (rôle essentiel des Comité de lutte contre les infections nosocomiales [CLIN]) car elles font déjà l'objet de recommandations propres.
Les mesures recommandées par l'Anaes incluent toutes les règles de bonnes pratiques de prescription de l'antibiothérapie. En effet, même elles n'ont pas fait la preuve individuellement de leur efficacité sur l'émergence des résistances, les experts estiment que la mise en œuvre de toutes ces mesures diminuerait l'émergence des résistances. La lutte contre l'émergence des résistances est collective et les recommandations insistent bien sur l'ensemble des acteurs institutionnels concernés par cette problématique qu'il s'agisse du laboratoire de microbiologie, de la pharmacie, de la commission des anti-infectieux (CAI) ou des référents en antibiothérapie.
Une des mesures de contrôle des prescriptions non abordée jusque-là est le *cycling*. Celui-ci consiste à « substituer périodiquement, à l'échelle d'un hôpital, un antibiotique à un autre antibiotique *non exposé aux mêmes mécanismes de résistance*, dans le but de réduire le développement des résistances vis-à-vis des antibiotiques de cette première famille ». Pas plus que les anciennes études, les travaux récents ne permettent d'identifier cette politique antibiotique comme un facteur déterminant de régression des résistances [84-86]. Actuellement, que ce soit dans la conférence de consensus Sfar-SRLF de 2008 que dans les recommandations de l'Anaes, le cycling ne peut donc être systémati-

quement recommandé. Il est évoqué la possibilité de le mettre en œuvre en cas d'une forte prévalence de résistance à une classe d'antibiotique au sein d'un établissement [1,31].

La commission les anti-infectieux (CAI) est une des sous-commissions de la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS). Commission multidisciplinaire (cliniciens, pharmaciens, biologistes, membres de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), CLIN...), elle coordonne les actions en matière de bon usage des antibiotiques dans l'établissement de santé [...] notamment les actions à mettre en œuvre en priorité » [1]. Ses principales actions concernent l'actualisation de la liste des antibiotiques disponibles au sein de l'établissement, la liste des antibiotiques à distribution contrôlée, la rédaction/diffusion de guides/recommandations de bonnes pratiques, l'évaluation régulière de celles-ci, le suivi des consommations et des coûts des anti-infectieux.

Le laboratoire de microbiologie doit réduire au maximum le délai entre la réalisation des examens bactériologiques et le rendu des résultats, ceci ayant pour but de raccourcir la durée de l'antibiothérapie probabiliste. Il est préconisé que les antibiogrammes doivent être rendus après lecture « interprétative » de façon à pondérer les résultats en fonction des perspectives connues d'efficacité. Les sensibilités à certaines classes antibiotiques dites « de réserve » pourraient être disponibles seulement par contact téléphonique. Enfin, le laboratoire doit jouer un rôle essentiel de suivi épidémiologique des résistances (global et par service), ces données étant régulièrement transmises au CLIN et aux différents services.

Le rôle du pharmacien, outre la gestion des stocks, doit être de dispenser le traitement après « analyse pharmaceutique de l'ordonnance », qui doit être nominative. Pour cela, il devra disposer d'un « système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription avec les recommandations de la CAI » [1]. Le rôle de la pharmacie est également de fournir aux différents acteurs concernés par l'antibiothérapie des données concernant les consommations d'antibiotiques globales et par service.

Le *référent en antibiothérapie* « assure la promotion sur le terrain des actions de bon usage définies par la CAI » [1]. Son rôle n'est pas d'être sollicité pour la prescription de chaque antibiothérapie, mais il peut néanmoins « jouer un rôle de conseil ». Il organise des actions de formation aussi bien pour les personnels médicaux que paramédicaux et participe aux évaluations (audits de pratique).

Conclusion

Une antibiothérapie raisonnée, en réanimation, repose sur le respect des bonnes pratiques de l'antibiothérapie et l'adaptation de ces règles aux caractéristiques des patients de réanimation. Ces spécificités sont multiples qu'il s'agisse notamment des difficultés à établir avec certitude le diagnostic d'infection bactérienne, de la pharmacologie qui est profondément modifiée induisant des posologies spécifiques ou de la gestion parfois délicate de l'échec de l'antibiothérapie. Pour pallier ces difficultés, différents types d'aide à la prescription sont proposés, allant de référentiels nationaux, de protocoles écrits locaux, de logiciels informatiques à la consultation d'un infectiologue. Mais le principe essentiel est la concertation en équipe, notamment la validation systématique de toute antibiothérapie par un médecin senior. D'autres acteurs institutionnels ont aussi un rôle important dans la gestion de l'antibiothérapie et notamment la commission des anti-infectieux, le référent en antibiothérapie pour chaque service, la pharmacie et le laboratoire de microbiologie.

Toutes ces mesures ont comme objectif un traitement efficace pour nos patients mais aussi le contrôle de l'émergence des résistances bactériennes. Ces mesures visent de plus à diminuer, si possible, le coût de nos prescriptions dans un domaine où les nouvelles spécialités sont souvent onéreuses. Ainsi, la gestion raisonnée des antibiotiques est multidisciplinaire, transversale et repose sur l'application bien comprise de l'ensemble des règles de bonnes pratiques, par chacun des acteurs concernés.

Références

1 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Ann Fr Anesth Réanim 2008 ; 27 : 772-88.

2 O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al ; American College of Critical Care Medicine ; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients : 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008 ; 36 : 1330-49.

3 Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte en France Résultats 2005 REA RAISIN. http : //www.invs.sante.fr/publications/2006/rea_raisin_2005

4 Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract : systematic review. BMJ. 2005 ; 331 : 26-9.

5 Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. J Pediatr. 2008 ; 153 : 570-4.

6 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 2004 ; 363 : 600-7.

7 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia : a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 174 : 84-93.

8 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD : a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest. 2007 ; 131 : 9-19.

9 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma : a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2006 ; 34 : 1996-2003.

10 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 : 206-17.

11 Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients : systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007 ; 7 : 210-7.

12 Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients : review of the literature. Infection. 2008 ; 36 : 396-407.

13 Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez F, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med. 2003 ; 31 : 2742-51.

14 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et 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 : 1589-96.

15 Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections : a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999 ; 115 : 462-74.

16 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000 ; 118 : 146-55.

17 Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients : adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med. 2003 ; 31 : 462-7.

18 Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, et al. ; TREAT Study Group. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment : thirty-day mortality and duration of hospital stay. Am J Med 2006 ; 119 : 970-6.

19 Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia : an observatio-

nal, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med 2007 ; 35 : 1888-95.
20 http://www.infectiologie.com/site/_congres_conf_org_spilf.php
21 Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg 2002 ; 137 : 1341-6.
22 Bratzler DW, Ma A, Nsa W. Initial antibiotic selection and patient outcomes : observations from the National Pneumonia Project. Clin Infect Dis 2008 ; 47 Suppl 3 : S193-201.
23 Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. ; CAPUCI Study Group. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit Care Med. 2007 ; 35 : 1493-8.
24 Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. ; International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170 : 440-4.
25 Dupont H, Carbon C. Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis : a multicenter randomized controlled trial. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 2028-33.
26 Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, Olinder-Nielsen AM. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. Scand J Infect Dis 1997 ; 29 : 175-9.
27 Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis : a meta-analysis of comparative trials. J Antimicrob Chemother 2006 ; 57 : 639-47.
28 Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2006 : CD003344.
29 Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D ; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2008 ; 36 : 737-44.
30 Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2008 ; 36 : 108-17.
31 Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Ann Fr Anesth Réanim 2004 ; 23 : 1020-6.
32 Bedos JP. Stratégies thérapeutiques dans les infections à Pseudomonas aeruginosa. Ann Fr Anesth Réanim 2003 ; 22 : 534-8.
33 Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T.Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock : an evidence-based review. Crit Care Med. 2004 ; 32 Supl11 : S495-512.
34 http://www.sfar.org/cexpassomonoab.html
35 Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit : impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. Clin Infect Dis. 2005 ; 41 : 1709-16.
36 Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, et al. Adherence to guidelines'empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 2008 ; 32 : 892-901.
37 Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. Crit Care Med. 2009 ; 37 : 159-66.
38 Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. Am J Infect Control. 2008 ; 36 : 283-90.
39 Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis. 1999 ; 29 : 60-6.
40 Pavese P, Bonadona A, Vittoz JP, Labarère J, Foroni L, Barnoud D, et al. Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. Réanimation. 2005 ; 14 : 281-287.
41 Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. N Engl J Med. 1998 ; 338 : 232-8.

42 Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand Gasselin J. Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. Intensive Care Med. 1999 ; 25 : 1407-12.
43 Gauzit R. Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 424-9.
44 Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Réanimation 2005 ; 27 : 264-75.
45 Jaruratanasirikul S, Sudsai T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion. J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 : 560-3.
46 Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit : setting appropriate dosing regimens. Int J Antimicrob Agents 2008 ; 32 : 294-301.
47 McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP Jr, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 329-37.
48 Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics : a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2005 ; 5 : 581-9.
49 Blot S. MRSA pneumonia : better outcome through continuous infusion of vancomycin ? Crit Care Med 2005 ; 33 : 2127-8.
50 Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides. Crit Care Med. 2005 ; 33 : 1983-7.
51 Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio PY, Mallédant Y. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 : 564-7.
52 Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care ? A randomized controlled pilot study. J Antimicrob Chemother. 2007 ; 59 : 285-91.
53 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Guillaume C, Xuereb F, Saux MC, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2008 ; 36 : 1500-6.
54 Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients : intermittent versus continuous infusion. Int J Antimicrob Agents. 2008 ; 31 : 122-9.
55 Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration ? Crit Care Med 2009 ; 37 : 926-33.
56 Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of β-lactam antibiotics in severe infections : a review of its role. Int J Antimicrob Agents. 2007 ; 30 : 11-18.
57 Dupont H Contrôle de la source et antibiothérapie des infections graves. Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 26 : 263-9.
58 Veber B. Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste : faut-il changer une équipe qui gagne ? Ann Fr Anesth Réanim 2004 ; 23 : 654-7.
59 Hansen M, Christrup LL, Jarløv JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 ; 45 : 734-40.
60 Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Med. 2007 ; 33 : 279-85.
61 Conil JM, Georges B, de Lussy A, Khachman D, Seguin T, Ruiz S, et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients : pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. Int J Antimicrob Agents. 2008 ; 32 : 505-10.
62 Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients : a prospective cohort study. J Crit Care. 2008 ; 23 : 422-30.
63 Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 1993 ; 37 : 1073-81.
64 Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, Sun S, Harding GK. AUC (0-t) /MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for Streptococcus pneumoniae in an in vitro infection model. J Antimicrob Chemother 2003 ; 51 : 905-11.
65 Zelenitsky S, Ariano R, Harding G, Forrest A. Evaluating ciprofloxacin dosing for Pseudomonas aeruginosa infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations. Antimicrob Agents Chemother 2005 ; 49 : 4009-14.

66 Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 171 : 48-53.
67 Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, Knebel C, Kriner M, Ulm K, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. Surgery 2009 ; 145 : 20-6.
68 Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy : a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. Pharmacotherapy 1995 ; 15 : 279-91.
69 el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia : randomised, double blind study. BMJ 2006 ; 332 : 1355-60.
70 Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. ; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. JAMA 2003 ; 290 : 2588-98.
71 Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Siempos II. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis : a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008 ; 62 : 442-50.
72 Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 : 498-505.
73 Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Timsit JF, et al. Intérêt du dosage sérique de la procalcitonine (PCT) pour réduire la consommation d'antibiotiques en réanimation. Réanimation 2009 ; 18 Suppl 1 : S1-8.
74 Courcol RJ, Pinkas M, Martin GR. A seven-year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. J Antimicrob Chemother 1989 ; 23 : 441-51.
75 Kaye KS, Harris AD, Gold H, CarmeliY. Risk factors for recovery of ampicillin-sulbactam-resistant Escherichia coli in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 1004-9.
76 Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia : comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillinsusceptible organismes. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 1047-54.
77 Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, Castiglioni Z, Metlay JP, Edelstein PH. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 2469-77.
78 Sanders Jr. WE, Sanders CC. Inducible beta-lactamases : clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1988 ; 10 : 830-8.
79 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M ; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. Lancet 2005 ; 365 : 579-87.
80 Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 340-5.
81 Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris F, Kaye KS, Johnson JA. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 854-8.
82 Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ, French and Portuguese ICU Study Groups. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. JAMA 1999 ; 281 : 67-71.
83 Guillemot D, Varon E, Bernède C, Weber P, Henriet L, Simon S, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis. 2005 ; 41 : 930-8.
84 Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes : a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 1040-8.
85 de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 2000 ; 355 : 973-8.
86 Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gramnegative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 837-43.