

Mise au point

Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation

Duration of antimicrobial therapy for severe infections in critically-ill patients

M. Wolff^{a,*}, J. Chastre^b

^a Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat–Claude-Bernard, APHP, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris, France

^b Service de réanimation médicale, institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Résumé

Il est maintenant bien établi qu'une antibiothérapie précoce, adaptée au(x) micro-organisme(s) en cause est un facteur favorable pour le pronostic des infections sévères en réanimation. En revanche, peu d'études cliniques ont évalué la durée du traitement qui est donc souvent fondée sur l'expérience et les avis d'experts. En dehors de quelques situations particulières liées au micro-organisme, à l'existence d'une immunodépression ou d'un foyer non correctement drainé, les antibiotiques permettent généralement une décroissance bactérienne rapide. La guérison est conjointement assurée par les défenses immunitaires. Aussi, l'administration prolongée d'une antibiothérapie n'est-elle pas le plus souvent justifiée et conduit au contraire à majorer la pression de sélection. Pour la majorité des malades, une antibiothérapie de sept à huit jours est suffisante. Un essai prospectif randomisé a récemment montré que cette durée était adéquate pour le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Les futurs essais pourraient évaluer des durées fixes ou fondées sur la réponse clinique ou la cinétique de marqueurs biologiques pertinents.

© 2006 Société de Réanimation de Langue Française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

A high number of controlled studies have shown that early and adequate antimicrobial treatment significantly improves the prognosis of severe infections in critically ill patients. In contrast, few well-designed trials have evaluated the optimal duration of antibiotic therapy. Consequently, current recommendations regarding this question are based primarily on clinical experience and expert opinions. In most cases, the number of organisms is significantly reduced within 24 hours provided that: antibiotics are appropriate, the patient is immunocompetent, the source of infection is controlled and there is no foreign material. In the majority of patients, a long duration (> 8 days) is not justified and may contribute to increase the selection pressure for resistance. A recent prospective, randomised trial has shown that 8 days of adequate antibiotic therapy is an adequate duration for ventilator-associated pneumonia. Future trials will probably compare predefined different duration or discontinuation policies based on clinical response and evolution of biological markers.

© 2006 Société de Réanimation de Langue Française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Antibiotiques ; Durée de traitement ; Pression de sélection

Keywords: Antibiotics; Duration; Selective pressure for resistance

1. Introduction

Les antibiotiques ont pour mission d'éradiquer la ou les bactéries responsables de l'infection, ou du moins de réduire significativement l'inoculum afin de faciliter la mise en jeu des

moyens de défense naturels, en particulier des polynucléaires neutrophiles. La guérison microbiologique permet la résolution des signes cliniques et prévient l'émergence de micro-organismes résistants. La réduction de la pression de sélection par la diminution de la durée de traitement antibiotique constitue une des stratégies visant à diminuer l'émergence de la résistance, tant à l'échelle individuelle que collective. Cette stratégie a d'autres avantages potentiels tels qu'une réduction des effets secondaires liés aux antibiotiques et une diminution des coûts.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : michel.wolff@bch.aphp.fr (M. Wolff),
jean.chastre@psl.bch.aphp.fr (J. Chastre).

À l'inverse, un traitement trop court peut être source de rechutes avec un risque d'augmentation de la mortalité et de la morbidité. En dépit de l'importance de cette question, force est de reconnaître en 2006 que peu d'études ont évalué la durée de traitement au cours d'infections dont la gravité requiert une hospitalisation en réanimation ou chez des malades déjà hospitalisés dans ces services. Ainsi, la très grande majorité des recommandations concernant la durée de l'antibiothérapie reposent-elles sur des avis d'experts. L'une des raisons expliquant sans doute le manque d'essais contrôlés sur ce sujet est la grande hétérogénéité des situations cliniques rendant difficile l'application de schémas de durée univoque. Plusieurs facteurs sont effet susceptibles d'influer sur la durée de l'antibiothérapie, notamment l'état des défenses immunitaires, le site de l'infection, la plus ou moins grande sensibilité du micro-organisme aux anti-infectieux et plus encore sa capacité de diffusion dans l'organisme, et la présence éventuelle d'un matériel étranger. Il est possible que les meilleurs candidats à un traitement court soient les malades non immunodéprimés, atteints d'infection à bactérie très sensible et sans matériel étranger en place. La possibilité d'une réduction de l'inoculum voire de l'éradication microbienne par drainage du foyer infectieux est certainement aussi un atout en faveur d'un traitement court. À côté des facteurs liés à l'hôte et aux micro-organismes, il est probable qu'il faille moduler la durée de traitement en fonction de la réponse clinique et biologique. Ainsi, se dessinent deux stratégies qu'il serait utile d'évaluer par des études prospectives, l'une fixant des durées a priori, l'autre adaptée à la réponse clinique et biologique au traitement. La réalisation de telles études nécessiterait cependant des définitions claires de durée qui sont cependant loin d'exister, puisqu'un traitement dit « court » peut durer de 24 heures à huit jours.

Cette mise au point n'a pas vocation à l'exhaustivité et se limitera donc aux principales infections bactériennes graves de l'adulte à l'exclusion des infections chez les patients neutropéniques (Tableau 1).

Tableau 1
Durées de traitement des principales infections graves en réanimation

Inférieure ou égale à huit jours	14 jours	Trois semaines	Supérieure ou égale à quatre semaines
Pneumonies communautaires à <i>Streptococcus pneumoniae</i>		Pneumonies à <i>Legionella pneumophila</i>	Pneumonies communautaires nécrosantes
Pneumonies sous ventilation mécanique	Pneumonies sous ventilation mécanique ^a	Méningites à <i>Listeria monocytogenes</i>	Pneumonies sous ventilation mécanique nécrosante
Méningites à méningocoque	Méningites à <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	Méningites postopératoires à <i>Staphylococcus aureus</i> ou à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Abcès du cerveau
Péritonites communautaires ^c	Méningites postopératoires à entérobactéries ou à staphylocoques à coagulase négative		
Septicémies sur cathéter veineux à staphylocoques à coagulase négative ou à entérobactéries non compliquées	Péritonites nosocomiales et postopératoires		
	Septicémies sur cathéter veineux à staphylocoques dorés et à <i>Candida</i> sp. non compliquées ^d		Septicémies compliquées, notamment à <i>Staphylococcus aureus</i>
			Endocardites

^a Durée recommandée chez les patients immunodéprimés et, pour certains experts, lorsque le micro-organisme est un bacille à Gram négatif non fermentant, notamment *P. aeruginosa*.

^b La durée préconisée est de 10 à 14 jours.

^c Sept à dix jours pour les péritonites stercorales généralisées ou vues tardivement (voir texte).

^d La durée de 14 jours devrait commencer à partir de la dernière hémoculture positive à *S. aureus* ou à *Candida* sp.

2. Les pneumonies

2.1. Pneumonies communautaires sévères

La durée optimale du traitement antibiotique en cas de pneumonies communautaires sévères ayant nécessité l'hospitalisation en réanimation n'est pas connue. Les seuls travaux publiés qui ont essayé de répondre à cette question ont en fait porté sur des pneumonies peu sévères et en règle générale ont comparé deux molécules différentes, par exemple un macrolide de longue durée d'action ou une fluoroquinolone et une bêtalactamine [1–4]. Il est cependant intéressant de noter que les recommandations récentes, qu'il s'agisse de celles faites par l'ATS (American Thoracic Society) ou par la Société européenne de pneumologie proposent de raccourcir la durée de traitement à sept à dix jours [5, 6]. Les seuls cas où un traitement plus long (14 jours) est recommandé, sont ceux correspondants aux infections dues à *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* [5,6]. Là encore, ces recommandations sont essentiellement fondées sur le fait que tous les travaux ayant évalué la résolution des signes cliniques d'infection ont montré qu'en cas d'évolution favorable celle-ci survenait en trois ou quatre jours, autorisant donc un traitement relativement court et aussi un relais rapide de la voie intraveineuse vers la voie orale [7,8]. Un essai récent conduit par Christ-Crain et al., non encore publié, propose par ailleurs de fonder la durée du traitement antibiotique sur l'évolution des taux de procalcitonine dans le sang : il semble en effet qu'il soit possible de raccourcir la durée de traitement des pneumonies communautaires à moins de sept jours quand le taux de procalcitonine baisse rapidement sous traitement antibiotique.

2.2. Pneumonies nosocomiales

Les pneumonies nosocomiales sont responsables d'environ la moitié des infections acquises dans les services de réanimation et représentent l'une des principales raisons de la prescrip-

tion d'antibiotiques dans ces unités [9,10]. Elles sont par ailleurs associées à une morbidité importante, en particulier en prolongeant la durée de la ventilation mécanique [9]. La durée optimale du traitement antibiotique qu'elles nécessitent reste mal documentée. Un traitement antibiotique trop court fait courir un risque de rechute ou d'échec clinique. À l'inverse, une antibiothérapie prolongée comporte le risque de favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes, multiplie celui de provoquer des effets secondaires dus à l'antibiothérapie et n'est pas favorable en termes d'économie de la santé.

Jusqu'en 1996, du fait de l'absence d'études prospectives consacrées à ce problème, il existait un consensus assez large pour poursuivre les antibiotiques pendant 14 à 21 jours pour les patients ayant une atteinte multilobaire, en cas d'abcès du poumon, quand l'infection survenait sur un terrain sévèrement débilite, ou lorsque elle était due à des germes associés à de forts taux d'échecs thérapeutiques et de rechutes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [11]. Les seules circonstances où un traitement court (de sept à dix jours) était accepté étaient celles impliquant des germes considérés comme très sensibles aux antibiotiques (*Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *Haemophilus influenzae*) même si ce type d'agent pathogène peut se révéler extrêmement virulent et provoquer rapidement des lésions bronchopulmonaires sévères [11]. Plusieurs arguments plaident cependant en faveur d'un traitement plus court, d'environ une semaine. Dans une étude comportant 27 malades ayant développé une pneumonie nosocomiale sous ventilation artificielle et traités de façon conventionnelle (traitement antibiotique d'une durée moyenne de 11,5 ± 2,9 jours), Dennesen et al. ont montré que la prolongation de l'antibiothérapie conduit dans un nombre de cas important à la colonisation des voies aériennes par des bactéries résistantes, et en particulier par *P. aeruginosa* (Fig. 1) [12]. Cette acquisition survient dans la seconde semaine du traitement exposant en cas de rechute à une infection due à des bactéries difficiles à traiter. Ce point est d'autant plus important que l'évolution clinique des patients sous traitement antibiotique optimal est en règle rapidement favorable, en particulier en ce qui concerne l'éradication de l'agent pathogène initial et l'amélioration des paramètres cliniques [12–14]. Plusieurs travaux ont par ailleurs mis en évidence que la plupart des rechutes ou récives de l'infection survenaient à distance

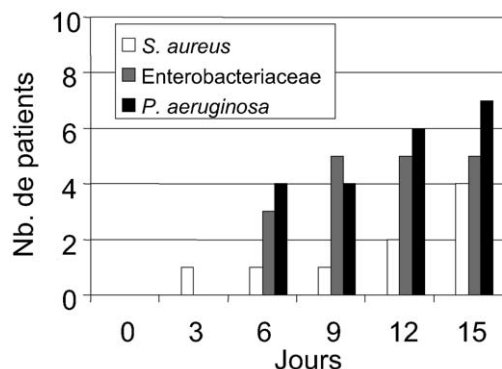


Fig. 1. Colonisation des voies aériennes en fonction de la durée de l'antibiothérapie (d'après [12]).

de la fin du traitement antibiotique et que les facteurs associés à ces échecs étaient essentiellement les facteurs témoignant de la gravité de l'atteinte pulmonaire et l'absence d'amélioration clinique sous traitement, obligeant à poursuivre la ventilation mécanique [14,15]. Il n'est donc pas du tout certain que la prolongation du traitement antibiotique puisse permettre d'éviter les rechutes de l'infection.

Face à ce double objectif, éviter au maximum un échec clinique et microbiologique d'une part, et diminuer la consommation d'antibiotiques en raccourcissant la durée du traitement d'autre part, une étude française a été menée afin de comparer deux durées d'antibiothérapie pour le traitement de ces pneumonies [16]. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, conduite en double insu jusqu'à j8. Ont été inclus dans cette étude 401 patients ayant développé une pneumonie nosocomiale dont le diagnostic avait été confirmé par des cultures quantitatives de sécrétions bronchopulmonaires distales prélevées sous fibroscopie. Tous les patients inclus devaient avoir reçu un traitement antibiotique initial efficace. Cent quatre-vingt-dix-sept malades ont été randomisés dans le bras « court » et 204 dans le bras « long ». À j28, il n'existe aucune différence entre les deux bras en ce qui concerne la mortalité (Fig. 2) ou le pourcentage de malades qui vont refaire un deuxième épisode d'infection pulmonaire (28,9 vs 26 %, différence 2,9 % [IC₉₀, -3,2 à +9,1 %]). En revanche, on démontre une différence sur le nombre de jours vivant sans antibiotiques, plus élevé dans le bras « court » que le bras « long » (13 ± 7 vs 8 ± 5 jours, différence moyenne : 4,4 jours ([IC₉₅, 3,1 à 5,6], $p < 0,0001$) (Fig. 3) et sur le pourcentage de malades qui en cas d'échec microbiologique font une infection due à un germe multirésistant (42 vs 62 %, $p = 0,03$). Ce résultat prend toute sa valeur lorsque l'on sait combien il est difficile de résister aux prescriptions d'antibiotiques dans les unités de réanimation. Sur l'ensemble de ces résultats et sur ceux obtenus dans le cadre de deux autres études cliniques, l'une fondée sur la comparaison de deux périodes successives comparant deux durées de traitement [17] et l'autre randomisée [18], il apparaît donc possible de ré-

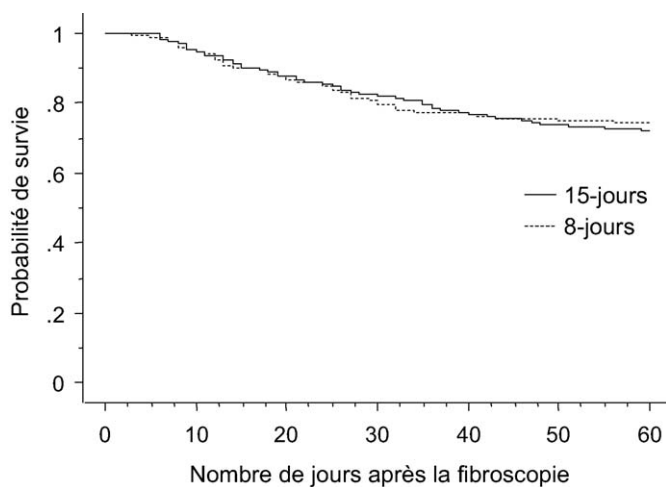


Fig. 2. Probabilité de survie (courbes de Kaplan-Meier) en fonction de la durée de traitement antibiotique (8 vs 15 jours) d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique [16].

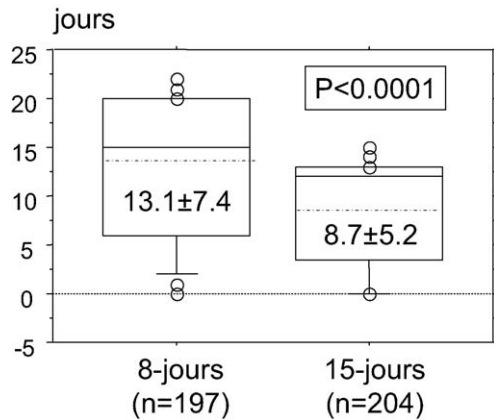


Fig. 3. Nombre de jours vivant sans antibiotique en fonction de la durée de traitement antibiotique d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (d'après [16]).

duire la durée du traitement antibiotique à huit jours dans la très grande majorité des cas, à condition que le traitement initial ait pu être d'emblée approprié [19].

Des études complémentaires devront cependant être conduites dans certains sous-groupes de patients, en particulier pour les patients ayant développé une infection à *P. aeruginosa*, germe difficile à éradiquer, quand l'évolution clinique ne permet pas un sevrage rapide de la ventilation artificielle [20]. Dans l'étude française citée ci-dessus, l'analyse du sous-groupe de patients infectés par un bacille à Gram négatif non fermentant met en évidence un taux de récurrence de l'infection plus élevé en cas de traitement court (40 vs 25 %, $p = 0,07$), mais aucun bénéfice clinique n'a été observé quand le traitement a été poursuivi sur 15 jours, en particulier en ce qui concerne la mortalité, la durée de la ventilation mécanique ou l'évolution des défaillances d'organes [16]. À partir de là, plusieurs stratégies sont probablement possibles face à ce type d'infection. La première consiste à arrêter systématiquement le traitement au bout de huit jours, sauf si une persistance de l'infection à *P. aeruginosa* est documentée à ce moment là, arguant du fait qu'à condition d'être capable de diagnostiquer très vite une rechute il n'y aura pas de conséquences néfastes pour le patient si celle-ci survient. La deuxième possibilité consiste à poursuivre le traitement pendant 14–15 jours, même s'il s'agit d'une stratégie probablement maximaliste exposant à un risque accru de sélection de souches de plus en plus résistantes aux antibiotiques : cette stratégie est celle actuellement proposée dans le cadre des recommandations de l'ATS–IDSA [19]. La troisième solution consiste à fonder sa décision sur l'évolution clinique et éventuellement celle de marqueurs biologiques comme la procalcitonine : dans ce cadre, le traitement est arrêté au bout de huit jours, sauf si l'évolution clinique apparaît défavorable ou si le taux de procalcitonine ne baisse pas [21].

3. Infections du système nerveux central

3.1. Méningites bactériennes communautaires

Une antibiothérapie appropriée, notamment s'il s'agit d'une céphalosporine de troisième génération, stérilise le liquide cé-

phalorachidien (LCR) en moins de 24 heures chez la plupart des patients [22]. Cette constatation devrait inciter à ne pas prolonger indûment la durée de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes. Pourtant, dans les récentes recommandations de la Société américaine de pathologie infectieuse (IDSA), les durées préconisées, sur des bases « traditionnelles », [23] restent relativement longues : *Neisseria meningitidis* : sept jours, *Streptococcus pneumoniae* : 10–14 jours, *Listeria monocytogenes* : au moins 21 jours.

Les premiers patients traités voici plus de 60 ans par la pénicilline G pour une méningite à méningocoque, avaient guéri avec un traitement de moins de 48 heures [24]. En raison des contraintes bien connues, c'est en Afrique de l'Ouest qu'ont été évalués les premiers traitements « minutes » (une dose, éventuellement répétée 48 heures plus tard en cas d'évolution non satisfaisante) dès la fin des années 1970. Par la suite, plusieurs études randomisées ont montré que cette stratégie était efficace. L'étude contrôlée la plus récente, réalisée au Niger et publiée en 2005, a comparé une dose de chloramphénicol (100 mg/kg, maximum 4 g) à une dose de ceftriaxone (100 mg/kg maximum 4 g) chez 503 patients dont la majorité étaient des enfants. Une seconde dose n'a été administrée que dans 7 % des cas. La guérison a pu être obtenue dans 90 % des cas avec 5 % de décès, sans différence entre les deux bras [25]. Dans les pays industrialisés, la durée recommandée pour les méningites à méningocoque a longtemps été de 14 jours, puis sur la base d'études randomisées, d'abord réduite à dix, puis à sept jours. Cette durée « officielle » de sept jours est sans doute encore trop longue, un essai montrant que quatre jours étaient aussi efficaces que huit jours [26]. Une étude néo-zélandaise prospective ouverte avec la pénicilline G à la dose de 12 millions d'UI pendant trois jours chez 58 adultes a montré que parmi les cinq décès, quatre l'ont été pendant les trois jours de traitement et l'un à distance, alors que le LCR était stérilisé [27]. En définitive, il est possible d'écrire que la durée de traitement des méningites à méningocoques devrait être courte et en tout cas ne pas dépasser cinq à sept jours.

La possibilité de raccourcir à moins de dix jours la durée d'antibiothérapie des méningites à pneumocoques n'a fait l'objet d'aucune évaluation, bien que dans les études africaines un certain nombre de patients aient reçu, sans effet apparemment néfaste, un traitement court alors que la bactérie était un pneumocoque. Les raisons théoriques qui freinent un tel raccourcissement sont la fréquence des comorbidités au cours des méningites à *S. pneumoniae*, la possibilité de foyers ORL avec lésion de mastoïdite et le pourcentage élevé de souches de sensibilité réduite aux bêta-lactamines, encore que la relation entre sensibilité du pneumocoque et durée de traitement ne soit pas réellement établie. Enfin, la durée prolongée de l'antibiothérapie des méningites à *L. monocytogenes* est justifiée par la présence habituelle de microabcès intraparenchymateux cérébraux sous-tentoriels et l'existence fréquente d'une immunodépression.

Quel que soit le micro-organisme, le maintien d'un traitement par voie intraveineuse est le seul à permettre des posologies suffisantes pour l'obtention de concentrations élevées dans le LCR.

3.2. Infections post-neurochirurgicales

Les méningites et ventriculites postopératoires sans présence de matériel étranger sont majoritairement dues à des staphylocoques dorés ou à coagulase négative sensibles à la méthicilline, ou à des entérobactéries. En présence de matériel étranger, les staphylocoques résistants à la méthicilline sont plus fréquents ainsi que *P. aeruginosa* [28]. Il est habituel de recommander une durée de traitement de 14 jours après la dernière culture positive [29]. Là encore, certains experts recommandent une durée plus courte (8–15 jours) pour les bactéries les plus sensibles et environ trois semaines pour les germes à risque élevé de rechute tels que les staphylocoques et *P. aeruginosa* [30]. Cette recommandation n'est pas fondée sur des études contrôlées. En revanche, la durée de traitement des ostéites du volet ne devrait pas être inférieure à un mois.

3.3. Abscess du cerveau

Selon la taille, le nombre et la localisation, la prise en charge des abcès du cerveau peut être médicochirurgicale ou médicale seule. Bien que la réduction de l'inoculum par la ponction-aspiration pourrait faire diminuer la durée de l'antibiothérapie, une durée totale de six à huit semaines dont au moins trois semaines par voie intraveineuse reste généralement recommandée [31].

4. Septicémies

4.1. Septicémies communautaires

La présence de bactéries dans le sang est très souvent associée à un ou plusieurs sites, portes d'entrée ou localisations secondaires, dont la nature déterminera la durée de traitement (par exemple pneumonies ou méningites à pneumocoques) et qui sont discutés dans les autres paragraphes de cette mise au point.

4.1.1. Septicémies à *S. aureus*

Les staphylocoques dorés possèdent de nombreux facteurs de virulence expliquant leur capacité à disséminer et à se fixer sur des tissus tels que les valves cardiaques, l'os, les muscles. Cette dissémination est souvent précoce, donc peu évitable et sans rapport avec la durée de traitement. Le risque d'un traitement trop court est celui de rechute, quasi-synonyme de foyer secondaire, ce qui rend nécessaire la recherche de complications, d'emblée et au cours de l'évolution. Dans une étude prospective portant sur 724 épisodes consécutifs de septicémie à *S. aureus*, le principal paramètre précoce associé à une forme compliquée (endocardite, localisation ostéoarticulaire ou musculaire, thrombophlébite septique, méningite), présente dans 43 % des cas, était la persistance d'hémocultures positives après 48 heures de traitement [32]. Pour ces malades, la durée recommandée reste de quatre à six semaines [33]. Seule l'endocardite droite non compliquée (donc ayant peu de raison d'être en réanimation) du toxicomane intraveineux pourrait être traitée pendant deux semaines [34]. La controverse porte sur la

limite inférieure dans les formes dites non compliquées, c'est-à-dire sans localisation secondaire. Cette limite est généralement fixée de manière assez arbitraire à 14 jours. Ainsi, à partir d'une série rétrospective de 278 patients dont 155 avaient reçu une durée de traitement suffisamment longue, la mortalité était significativement plus élevée chez les patients traités moins de 14 jours. Le problème est que la durée de traitement était analysée sur toutes les formes, compliquées ou non rendant aléatoires les conclusions de cette étude, du moins pour ce qui concerne la durée optimale de l'antibiothérapie [35]. De fait, ce seuil de 14 jours est remis en cause par une étude rétrospective portant sur 226 malades dont la plupart n'avait pas de porte d'entrée qui pouvait être retirée. Une durée de traitement de 10 à 14 jours n'était pas significativement associée à un plus grand nombre de rechutes, sous réserve que la durée de bactériémie ne dépassait pas 48 heures [36]. Malgré ces études, aucune donnée rigoureuse ne permet de recommander une réduction à moins de 14 jours de la durée de traitement des septicémies non compliquées à *S. aureus*.

L'association avec la gentamicine est généralement considérée comme optionnelle, notamment par les auteurs anglo-saxons, et en tout cas ne devrait pas dépasser trois à cinq jours.

4.2. Septicémies liées à un cathéter

4.2.1. Septicémies à *S. aureus*

Comme pour les formes communautaires, la durée recommandée d'antibiothérapie est de quatre à six semaines pour les septicémies compliquées. Dans les formes non compliquées, chez des malades dont le cathéter a été enlevé sans tarder et dont l'évolution clinique est rapidement favorable, il semble tout à fait possible de réduire la durée de l'antibiothérapie à 14 jours. Ainsi, aucune rechute à trois mois n'a été observée chez 62 malades atteints de septicémie sur cathéter non compliquée ayant reçu une durée « courte » d'antibiotiques [37]. De même, dans une étude prospective portant sur 276 patients atteints de septicémie sur cathéter central ou périphérique et suivis pendant au moins huit semaines après le début de l'antibiothérapie, les auteurs n'ont pas trouvé de relation entre la durée du traitement et le pourcentage de rechutes. Cette absence de relation existait également pour une durée d'antibiothérapie ne dépassant pas sept jours [38]. Enfin, aucune étude n'a spécifiquement évalué la durée de l'antibiothérapie au cours des septicémies à *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Au total, comme pour les septicémies communautaires, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure qu'une durée inférieure à 14 jours soit adéquate, y compris dans les formes non compliquées.

4.2.2. Septicémies dues à d'autres micro-organismes

La durée de traitement ne fait l'objet d'aucune codification. Une durée de 14 jours après la dernière hémoculture positive est habituellement recommandée, notamment pour les septicémies à *P. aeruginosa* et à *Candida* sp. [39]. Il est possible qu'un traitement plus court, voisin de sept jours soit suffisant lorsque le germe est une entérobactérie ou un staphylocoque à coagulase négative, qu'il n'existe pas de thrombophlébite ni de

valvulopathie sous-jacente et que l'évolution est favorable [40, 41].

L'hypothèse qu'une durée très courte (médiane cinq jours !) soit adéquate pour traiter des septicémies non compliquées, a été récemment testée en réanimation par une équipe britannique chez 102 malades dont la majorité avait une infection nosocomiale. Bien que l'analyse des résultats soit délicate, dans la mesure où les auteurs ne font que rapporter leur pratique, cette stratégie qui semble fréquemment utilisée en Grande-Bretagne s'associait à de bons résultats cliniques, à un faible pourcentage de rechutes et à l'absence de complications à distance [42].

5. Endocardites

La difficulté d'éradiquer les micro-organismes des valves ou des structures périvalvulaires rend nécessaire un traitement prolongé. Les recommandations sont cependant fondées sur des données historiques et les durées proposées sont celles permettant un risque minimum de rechutes. Les rares études contrôlées ont plutôt porté sur l'utilisation et la durée de traitement par les aminosides. De nombreuses recommandations sur l'antibiothérapie des endocardites ont été publiées dont la plus récente est celle de l'American Heart Association en 2005 [43].

Schématiquement, les endocardites à streptocoques sensibles à la pénicilline G sont traitées pendant quatre semaines dont deux avec la gentamicine. Une monothérapie pendant quatre semaines est possible pour les souches de sensibilité normale à la pénicilline G. Pour ces dernières, une association bêta-lactamine-gentamicine pendant une durée de deux semaines est acceptable en l'absence d'abcès intracardiaques ou de complications extracardiaques, ce qui en pratique concerne peu les malades de réanimation. Les endocardites à entérocoques sont traitées pendant quatre à six semaines, en association pendant toute la durée du traitement. Toutefois, des études ouvertes suggèrent qu'une durée de 14 jours pour les aminosides pourrait être suffisante [44]. La durée de traitement des endocardites à staphylocoques est de six semaines (voire huit semaines sur prothèse). L'association avec la gentamicine n'est pas obligatoire dans les endocardites sur valve native (durée : trois à cinq jours). Pour les endocardites sur prothèse, l'oxacilline ou la vancomycine sont associées avec la rifampicine pendant six semaines et avec la gentamicine pendant 14 jours. Aucune étude ni recommandation ne propose un relais oral en dehors de l'association fluoroquinolone-rifampicine dans les endocardites droites à *S. aureus* chez les toxicomanes IV [45].

6. Péritonites

6.1. Péritonites communautaires

Les recommandations de la conférence de consensus de la Société française d'anesthésie réanimation publiées en 2000 [46] indiquent que la durée de l'antibiothérapie « est conditionnée par le délai entre la contamination péritonéale et l'acte chirurgical, l'importance des lésions viscérales, la nature de l'épanchement péritonéal, la gravité initiale du tableau clinique

et un contexte d'immunodépression ». Une durée très courte, avec un niveau de preuve A est proposée en cas de plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif, opérée dans les 12 heures suivant le traumatisme (durée 24 heures) ou dans les situations suivantes : péritonite localisée, ulcère gastrique ou duodéal perforé (durée 48 heures). Une durée de cinq jours est proposée pour les péritonites opérées rapidement (grade D) et de sept à dix jours pour les péritonites stercorales généralisées ou vues tardivement (grade D).

6.2. Péritonites nosocomiales, postopératoires et tertiaires

En l'absence d'étude contrôlée, la durée optimale de traitement antibiotique n'est pas connue et les recommandations vont de 5 à 15 jours avec comme critère d'arrêt des antibiotiques une apyrexie d'au moins 24 heures, une leucocytose inférieure $12\,000/\text{mm}^3$ et une reprise du transit [47,48]. Ces signes ne sont toutefois pas spécifiques et peuvent induire une durée trop prolongée d'antibiotiques. Un essai randomisé évaluant la durée de traitement est donc souhaitable.

7. Pyélonéphrites aiguës compliquées

Aucune étude ne permet d'extrapoler aux formes compliquées les résultats d'une étude ayant montré que dans les pyélonéphrites non compliquées chez les femmes, une durée de traitement de sept jours par ciprofloxacine est aussi efficace que 14 jours par cotrimoxazole [49]. La durée standard de traitement pour les patients admis pour pyélonéphrite aiguë avec sepsis sévère ou état de choc reste donc de 14 jours (comprenant le relais oral).

8. Fasciites nécrosantes

Le traitement des fasciites nécrosantes est médicochirurgical. L'antibiothérapie dépend du site de l'infection, du terrain et de la gravité. Aucune n'a spécifiquement évalué sa durée. Dans les récentes recommandations de l'IDSA, il est seulement mentionné que les antibiotiques doivent être poursuivis jusqu'à ce que des reprises chirurgicales fréquentes ne soient plus nécessaires et qu'il existe une amélioration de l'état clinique avec apyrexie depuis au moins 48–72 heures [50].

9. Conclusion

Savoir arrêter l'antibiothérapie est une des dix recommandations de la campagne 2006 menée par l'APHP pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques et leur meilleur usage à l'hôpital. Il est précisé que « dans la majorité des infections, il est inutile de prolonger une antibiothérapie au-delà de sept à huit jours ». La gravité des infections ne justifie pas de prolonger le traitement antibiotique. En conséquence, cette recommandation doit pouvoir s'appliquer à une majorité d'infections chez les malades de réanimation, bien que pour certaines d'entre elles une durée plus longue soit encore conseillée. L'une des conditions essentielles à la réussite d'un traitement court est sans doute l'application d'une posologie optimale conforme aux

propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule choisie et assurant un effet bactéricide.

Références

- [1] Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 vs 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999;6:217–22.
- [2] Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996;110:965–71.
- [3] Vergis EN, Indorf A, File Jr. TM, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294–300.
- [4] Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnov PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796–802.
- [5] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138–80.
- [6] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton NA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
- [7] Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452–7.
- [8] Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, Zagalain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1783–90.
- [9] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867–903.
- [10] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, De Leeuw PW, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:527–35.
- [11] Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711–25.
- [12] Dennessen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371–5.
- [13] Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676–82.
- [14] Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Wolff M, et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003;31:1102–7.
- [15] Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or re-infection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912–6.
- [16] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–98.
- [17] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109–15.
- [18] Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791–9.
- [19] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
- [20] Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper Jr. KV, Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547–57.
- [21] Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48–53.
- [22] Peltola H, Anttila M, Renkonen OV, the Finnish Study Group. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989;1:1281–6.
- [23] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:12671284.
- [24] Rosenberg DH, Arling PA. Penicillin in the treatment of meningitis. *JAMA* 1944;125:1011–7.
- [25] Martin E, Hohel P, Guggi T, Kayser FH, Fernex M. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children. Results of a Swiss multicentre study. *Infection* 1990;18:70–7.
- [26] Nathan N, Borel T, Djiba A, Evans D, Diba S, Carty JF, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet* 2005;366:308–13.
- [27] Ellis-Pegler R, Galler L, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Three days of intravenous benzyl penicillin treatment of meningococcal disease in adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:658–62.
- [28] De Bels D, Korinek AM, Bismuth R, Trystram D, Coriat P, Puybasset L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:989–95.
- [29] Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand J Infect Dis* 2004;36:165–73.
- [30] Albanèse J, Blanc F, Martin C. Infections méningées iatrogènes et traumatiques. In: *Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves* Conférence d'experts. Elsevier; 2004. p. 119–32.
- [31] Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980–1999). *Am J Med* 2003;115:143–6.
- [32] Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066–72.
- [33] Chang FY, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine* 2003;82:333–9.
- [34] Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzales-Alujas T, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;125:969–74.
- [35] Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. A prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162:25–32.
- [36] Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maalood L, Khatib R. *Staphylococcus aureus* bacteremia: compliance with standard treatment, long-term outcome and predictors of relapse. *Scand J Infect Dis* 2003;35:782–9.
- [37] Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, Almirante B, Larrossa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:713–9.
- [38] Thomas MG, Morris AJ. Cannula-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia: outcome in relation to treatment. *Intern Med J* 2005;35:319–30.

- [39] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161–89.
- [40] Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249–72.
- [41] Timsit JF, Wolff M, Mourvillier B, Schortgen F, Régnier B. Diagnostic et prise en charge des infections sur cathéter en réanimation. *Med Mal Infect* 2003;33:619–27.
- [42] Corona A, Wilson APR, Grassi M, Singer M. Prospective audit of bacteremia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:809–17.
- [43] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. *Circulation* 2005;111:3167–84.
- [44] Olaison L, Schadewitz K, for the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–66.
- [45] Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68–76.
- [46] Conférence de Consensus de la Société française d'anesthésie réanimation : prise en charge des péritonites communautaires. *Ann Fr Anesth Réan* 2001;20(suppl 2).
- [47] Montravers P. Infections postopératoires abdominales et péritonites. In: Charbonneau P, Praz G, Glauser M, editors. *Pathologies infectieuses en réanimation*. Paris: Elsevier; 2002. p. 241–69.
- [48] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997–1005.
- [49] Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583–90.
- [50] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dale Everett E, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373–406.