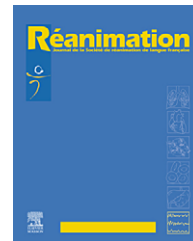


available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Échec de l'antibiothérapie en réanimation

Failure of antibiotic therapy in the intensive care unit

O. Pajot, B. Regnier*

Service de réanimation médicale et infectieuse, hôpital Bichat-Claude-Bernard, université Paris-VII, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Disponible sur internet le 12 avril 2007

MOTS CLÉS

Antibiotiques ;
Échec thérapeutique ;
Réanimation

Résumé La prescription d'antibiotique et l'évaluation de la réponse au traitement sont une pratique quotidienne en réanimation. Lors d'une infection bactérienne, l'hôte, la bactérie, le site infecté et l'antibiotique sont les déterminants de l'évolution du processus infectieux. La définition de l'échec de l'antibiothérapie doit donc être adaptée, en termes de critère et de délai, selon la combinaison de ces éléments, dont chacun peut par conséquent être impliqué dans l'échec (défenses de l'hôte, résistance bactérienne, accessibilité du site, schéma thérapeutique adapté). Seule une démarche rigoureuse permet, après avoir confirmé le diagnostic et éliminé un certain nombre de faux échecs, de systématiquement envisager et déterminer le mécanisme en cause.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

KEYWORDS

Antibiotic;
Treatment failure;
Intensive care unit

Abstract Antibiotic administration and treatment response assessment are common practice in ICUs. During a bacterial infection, the host, the bacteria, the site and the antibiotic are the determinants of the evolution of the infectious process. The definition of antibiotic failure should thus be adapted, in terms of criterion and delay, according to the combination of these elements. Each one can therefore be involved in the failure (defenses of the host, bacterial resistance, accessibility of the site, adapted therapeutic diagram). Only a rigorous approach allows, after having confirmed diagnosis and eliminated false failures, to systematically screen and determine the mechanism involved in these failures.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus souvent prescrits en réanimation. Dans une étude récente conduite dans 60 services de réanimation français, ils représentent 32 % des dépenses de pharmacie [1]. Au cours de la dernière enquête nationale de prévalence en

2001, 46,4 % des patients hospitalisés en réanimation recevaient des antibiotiques. Il a par ailleurs été observé que des antibiotiques étaient administrés pendant 60 % des journées/patients en réanimation. Peu d'études ont estimé l'incidence et la nature des situations d'échec de l'antibiothérapie en réanimation. La liste des causes d'échec est longue mais mérite d'être systématiquement envisagée. C'est sans doute l'une des questions les plus quotidiennes et complexes posées aux réanimateurs.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bernard.regnier@bcb.aphp.fr (B. Regnier).

Essai de définition

Définir l'échec de l'antibiothérapie est complexe et nécessite habituellement de déterminer les éléments du syndrome infectieux dont la persistance doit faire évoquer un échec du traitement, et le délai au-delà duquel leur persistance est anormale.

C'est dans le cadre du développement des nouveaux antibiotiques (à la fin des années 1980), et à des fins méthodologiques et réglementaires (Autorisation de mise sur le marché), que des critères d'échec ont commencé à être définis. Compte tenu de cet objectif, c'est pour des infections bien définies et dans des contextes cliniques relativement simples que des critères, les plus sensibles et les plus spécifiques possibles (à la fois d'inclusion et de jugement), ont été proposés. Par la suite ces critères ont été enrichis et adaptés afin d'évaluer des stratégies thérapeutiques ou diagnostiques, des variables pronostiques ou des schémas d'aide à la décision. Néanmoins, en particuliers pour des situations complexes comme celles rencontrées en réanimation, nombre de ces critères restant de sensibilité et de spécificité médiocres, laissant au jugement clinique une grande importance.

Critères d'échec

L'échec clinique est défini comme la persistance ou l'aggravation des signes cliniques locaux et/ou généraux de l'infection en dépit du traitement antibiotique. En dehors des signes infectieux (température, leucocytose sanguine, marqueurs biologiques de l'inflammation), les signes cliniques retenus diffèrent selon le site infecté. Ainsi, dans le cadre des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), différents critères cliniques d'échec ont été proposés comme la persistance de la fièvre et des images radiologiques [2], ou celle d'un score clinique de pneumonie tel le Clinical Pulmonary Infection Score (CPI) supérieur ou égal à 6 [3]. Pour les pneumonies communautaires, les échecs du traitement antibiotique peuvent être définis comme la persistance ou la progression de tous les signes et symptômes de la pneumonie (hyperthermie, radiographie pulmonaire, fonction respiratoire évaluée par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) [4,5]. Le besoin persistant en catécholamines peut également traduire un échec thérapeutique en réanimation.

Les échecs microbiologiques diagnostiqués lors des infections documentées sont définis comme l'isolement persistant de la (des) bactérie(s) initialement isolée(s) dans le prélèvement diagnostique, le plus souvent sans présager du phénotype de résistance de la bactérie qui peut être modifié, qu'il soit réalisé à titre systématique ou en raison d'une suspicion d'échec clinique.

Les marqueurs de « sepsis » peuvent contribuer au diagnostic d'échec. Ainsi l'étude de Luyt et al. a montré, chez 63 patients ayant développé une PAVM, que le niveau sérique de procalcitonine (PCT) au troisième jour du traitement antibiotique est prédictif d'évolution défavorable, défini à j28 comme la survenue du décès, d'une rechute d'infection pulmonaire ou d'une infection extrapulmonaire [6].

En raison de l'absence de définition consensuelle, certains auteurs proposent la nécessité d'un changement de traitement antibiotique comme critère d'échec, ou encore le décès, même pendant la phase de traitement initial [4,5,7]. L'absence de rechute est finalement le seul critère absolu de guérison d'une infection. Mais ces types de critères, s'ils sont utilisables dans le cadre d'évaluations, ne sont pas adaptés à la prise en charge du patient.

Délai

La persistance de la fièvre, après le début de l'antibiothérapie, est banale au cours des infections graves. Ainsi, la défervescence thermique après le début de l'antibiothérapie efficace nécessite souvent trois à quatre jours en cas de pyélonéphrite grave ou cinq à six jours en cas de méningite. Au cours des endocardites, le diagnostic de fièvre persistante n'est retenu qu'après sept jours de traitement [8]. En cas de chirurgie abdominale avec drainage par sac de Mickulicz un train fébrile à 38 °C est habituel.

Au cours des PAVM, les paramètres cliniques (incluant la température, le compte des leucocytes et le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) sont habituellement résolus au sixième jour de traitement antibiotique [9] avec 50 % des patients ayant une température inférieure à 38 °C dès le troisième jour de traitement. Les recommandations actuelles de prise en charge des PAVM mentionnent la nécessité d'une réévaluation au troisième jour du traitement antibiotique, qui permet, outre la prise en compte des résultats microbiologiques, de s'assurer d'une amélioration des signes initiaux [10].

Dans l'étude de Metlay et al. concernant des patients ambulatoires atteints de pneumonie aiguë communautaire, le délai médian de résolution de la fièvre était de trois jours ; cinq jours pour les myalgies, six jours pour la dyspnée, et 14 jours pour la toux et la fatigue [11].

Au plan microbiologique, la durée de persistance « normale » d'une bactérie dans un site infectieux sous traitement antibiotique adapté est mal connue. Pour des bactéries très sensibles aux antibiotiques telles que streptocoques, pneumocoques, ou germes anaérobies, l'éradication est rapide, souvent en moins de 24 heures. Lors du traitement d'une méningite à méningocoque par exemple le liquide céphalorachidien (LCR) est stérile en moins de 24 heures.

Dans d'autres situations, le délai de négativité des cultures est voisin de trois jours. Ainsi, au cours des PAVM, Montravers et al. ont montré que 93 % des germes initialement isolés de la culture d'une brosse télescopique protégée n'étaient plus trouvés après trois jours d'une antibiothérapie adaptée [2]. Dans cette étude lorsque la croissance bactérienne sur la brosse bronchique protégée réalisée au troisième jour du traitement restait en dessous du seuil de significativité, l'échec clinique au traitement, défini par la persistance de la fièvre et des infiltrats radiologiques, survenait dans seulement 7 % des cas, versus 55,8 % si la croissance bactérienne à j3 était au-dessus du seuil.

Le délai peut être plus long au cours des septicémies à staphylocoque ou des endocardites infectieuses pour lesquelles les données de la littérature sont abondantes. Des hémocultures positives trois à quatre jours après le début

du traitement antibiotique sont habituellement considérées comme normales. Ainsi, Eng et al. ont montré que 83 % des malades atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus* avaient des hémocultures positives après 24 heures de traitement, 15 % au quatrième jour et 0 % à partir du cinquième jour de traitement [12]. De même, Korzeniowski et al. ont déterminé que la durée moyenne de la bactériémie au cours des endocardites à *S. aureus* était de l'ordre de trois jours [13]. Dans une autre étude concernant 244 patients avec septicémie à *S. aureus*, le délai médian de défervescence était également de trois jours [14].

Faux échecs

Les faux échecs peuvent être définis comme la persistance d'un syndrome infectieux non imputable à un échec du traitement antibiotique.

Diagnostic initial erroné

Il peut s'agir soit d'une infection de diagnostic incorrect, soit d'une fièvre non infectieuse.

La documentation initiale de l'infection peut avoir été incorrecte. Le site infecté peut avoir été mal identifié. Ainsi, l'utilisation de critères non spécifiques de PAVM peut faire porter ce diagnostic à tort et, de ce fait, amener à méconnaître une infection d'un autre site [15,16]. Il faut aussi systématiquement envisager la possibilité d'une erreur d'identification du germe en cause, par exemple en raison d'un prélèvement microbiologique non spécifique, avec prise en compte d'un contaminant, ou peu sensible et méconnaissant un pathogène associé lors d'une infection polymicrobienne. Il convient enfin d'envisager les possibilités d'erreurs de laboratoire dans l'identification d'un germe ou son antibiogramme.

De nombreuses pathologies non infectieuses peuvent simuler les infections bactériennes et donc mimer un échec du traitement antibiotique. De telles erreurs de diagnostic conduisent à une antibiothérapie injustifiée en l'absence d'infection bactérienne. Lors d'une étude prospective, conduite en 1998 dans dix services de réanimation en Australie et en Nouvelle-Zélande, chez 481 patients consécutifs recevant des antibiotiques, 38 % étaient traités pour syndrome de réponse inflammatoire systémique et présomption clinique d'infection, une infection n'était documentée que chez 268 d'entre eux (55,7 %) [17].

De nombreuses pathologies peuvent se présenter comme un syndrome de réponse inflammatoire systémique : vascularites, hypersensibilités médicamenteuses, hyperthermie maligne, syndrome malin des neuroleptiques, pancréatite aiguë, ischémie, polytraumatisme, choc hémorragique. Des processus infectieux localisés peuvent également être mimés par une variété de pathologies ; par exemple, les cellulites infectieuses, dermatite de contact, allergie médicamenteuse, cellulite à éosinophiles, arthrite, infiltration maligne, fièvre méditerranéenne familiale, panniculite, piqûre d'insecte, phlébite, ou kyste de Baker infecté [18]. Les causes d'infiltrats pulmonaires fébriles mimant les pneumonies sont multiples, notamment en réanimation : embolie pulmonaire, inhalation chimique, hémorragie, hypersensibilité pulmonaire, tumeur, vascularite, syndrome

thoracique aigu des drépanocytaires ou simples atélectasies. Il en va de même pour les méningites bactériennes : méningites médicamenteuses, vascularites, méningites néoplasiques, sarcoïdose, ou pour les infections intra-abdominales : pancréatite aiguë ou ischémie mésentérique. Ces quelques exemples illustrent la multitude des diagnostics différentiels pouvant rendre compte de faux échecs de l'antibiothérapie.

Pathologie associée non influencée par le traitement

La problématique est la rigueur de la démarche diagnostique devant toute nouvelle fièvre en réanimation, à la recherche d'une pathologie d'origine infectieuse ou non [19].

Infectieuse

Chez les malades de réanimation, la persistance d'un syndrome infectieux, alors que l'infection initiale semble contrôlée ou paraît correctement traitée, doit faire rechercher une nouvelle infection. Les traitements antibiotiques préalables sont susceptibles de favoriser l'émergence de certains agents pathogènes tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Enterococcus spp*, ou *Candida spp*. L'examen clinique, l'imagerie, les prélèvements d'autres sites doivent permettre de documenter cette infection nosocomiale qui peut aussi n'être que la surinfection du foyer initial.

Toutes les causes de fièvres d'origine bactérienne ne peuvent pas être mentionnées ici. Les pneumonies acquises à l'hôpital représentent jusqu'à 25 % des infections de réanimation et plus de 50 % des prescriptions d'antibiotiques. Les PAVM surviennent chez 9 à 27 % de tous les patients intubés ventilés [15,16]. Les autres infections nosocomiales habituelles à rechercher sont les infections urinaires, les infections sur cathéters et du site opératoire.

De nombreux patients présentent de la diarrhée en réanimation, habituellement secondaire à la nutrition entérale et à l'administration de certains médicaments. *Clostridium difficile* est la cause bactérienne de fièvre d'origine digestive la plus commune en réanimation et devrait être suspectée chez tout patient présentant une diarrhée fébrile, et ayant reçu des antibiotiques ou une chimiothérapie dans les trois semaines précédant le début de la diarrhée [20]. *C. difficile* rend compte de 10 à 25 % de tous les cas de diarrhée aux antibiotiques [21].

Les sinusites, dont l'incidence est de 40,2 % dans l'étude de Holzapfel et al. [22], sont également à intégrer dans la démarche diagnostique systématique d'une fièvre en réanimation [23].

Non infectieuse

La présence d'une pathologie sous-jacente, non infectieuse, peut expliquer la persistance des symptômes. Par exemple, un cancer bronchique peut être responsable d'une opacité radiologique résiduelle lorsqu'une pneumonie a été correctement traitée, cela renvoyant aux pathologies non infectieuses mimant des infections bactériennes.

L'évolution d'un syndrome de défaillance polyviscérale lié à l'inflammation systémique ou celle d'un syndrome de

détresse respiratoire aigu (SDRA) à composante inflammatoire peuvent expliquer la persistance d'un syndrome infectieux, alors que le traitement est approprié et contrôle le foyer septique initialement en cause.

Les thromboses veineuses profondes sont une cause habituelle de fièvre d'origine non infectieuse. Leur incidence en réanimation est variable selon les études cliniques, 5,4 à 9,6 % dans les études de Cook et al. [24,25]. Les lymphangites sur cathéters périphériques (veinites) peuvent également être responsables de fièvre.

Allergie médicamenteuse

Tout médicament peut en théorie être à l'origine de réactions d'hypersensibilité et donner lieu à des symptômes qui laissent penser que l'infection persiste (fièvre, hyperleucocytose, état vasoplégique persistant).

La fièvre isolée ne représente que 3 à 4 % des réactions allergiques aux médicaments [26]. Les fièvres médicamenteuses sont faciles à diagnostiquer chez des patients présentant une éruption cutanée ou une hyperéosinophilie, accompagnées parfois d'hyperthermies importantes. Quelques médicaments sont des causes relativement communes de fièvre médicamenteuse, tels les sulfamides et les β -lactamines. La fréquence de la fièvre aux β -lactamines est très variable, pouvant aller jusqu'à 8 %. L'amélioration après arrêt du traitement reste le meilleur argument en faveur du diagnostic, puisque tous les signes sont inconsistants et peu spécifiques. Habituellement, un à trois jours sont nécessaires pour le retour à l'apyrexie, mais peut dépasser sept jours après l'arrêt du médicament responsable [27].

Enfin, des médicaments peuvent être à l'origine d'hyperthermie au moment de l'administration, comme l'amphotéricine B, responsable de fièvre chez près de 50 % des patients recevant la première dose [26].

Échecs liés au malade

Dans un certain nombre de situations, des échecs sont observés malgré un diagnostic et des modalités thérapeutiques corrects.

Patient immunodéprimé

Les hôtes immunodéprimés sont, à plusieurs titres, des candidats à l'échec thérapeutique. En effet, ils sont susceptibles de développer des infections particulières, à germes opportunistes et/ou de traitement difficile.

Il convient de rappeler que le plus souvent les antibiotiques n'ont qu'un rôle d'appui, en diminuant l'inoculum bactérien, permettant aux défenses de l'hôte d'éradiquer des pathogènes en cause. Ainsi, la neutropénie est une situation clinique à l'origine d'échec thérapeutique. Dans l'étude de Nguyen et al. [28], les facteurs associés à l'échec thérapeutique lors des candidémies sur cathéters étaient la porte d'entrée intra-abdominale, le maintien du cathéter, et la neutropénie.

Trop tard, trop grave...

Le délai d'administration d'une antibiothérapie appropriée est clairement une cause d'échec au cours des infections sévères. Cette notion, bien que de bon sens, n'a pas été facile à démontrer en raison de la multiplicité des variables pronostiques des infections graves. Elle est maintenant bien établie pour les PAVM ou pour les états septiques sévères quels que soient les sites infectés. Dans l'étude de Kumar et al., chaque heure de retard dans l'administration de la première dose d'antibiotique est associée à une surmortalité d'environ 7 % [29].

Échecs liés à l'antibiotique

Choix de molécule inadapté

De nombreuses études ont montré l'impact de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale sur le pronostic en termes de mortalité des bactériémies [30], des pneumonies [31-33], des péritonites [34] ou des infections sévères de réanimation [35]. L'inadéquation de l'antibiothérapie initiale, source de retard thérapeutique, est associée à une surmortalité importante. Dans le cadre des PAVM, la proportion d'antibiothérapies inadéquates varie entre 22 et 73 %, essentiellement en raison de bactéries multirésistantes, dont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), associés à 60 à 80 % des traitements inadaptés [15].

La complexité des prescriptions en réanimation (démarche diagnostique souvent difficile, diversité des situations cliniques, des phénotypes de résistance aux antibiotiques) expose à un certain nombre d'erreurs dans le pari microbiologique de l'antibiothérapie initiale. Le spectre antibactérien choisi ne couvre alors pas l'ensemble des germes susceptibles d'être en cause : pas d'association d'une β -lactamine et d'un agent actif sur les germes intracellulaires au cours d'une pneumonie communautaire grave, non prise en compte de *P. aeruginosa* ou de SARM au cours d'une PAVM tardive, ou chez un malade à risque.

Un autre type d'erreur dans le pari antibiotique se produit si des bactéries pathogènes dans une infection polymicrobienne à flore mixte (aéroanaérobie) restent non traitées, notamment les anaérobies au cours d'infections abdominales, gynécologiques ou des parties molles. La prévalence des bactéries anaérobies dans ces sites résiduels est sous-évaluée en raison de conditions de prélèvement et de transport souvent non adaptées [36], et d'une croissance difficile sur les milieux de culture usuels : leur présence doit être suspectée de principe dans ces situations cliniques. La réalisation d'hémoculture anaérobie doit d'ailleurs rester systématique dans le diagnostic des infections en réanimation. Une étude rétrospective récente des bactériémies à germes anaérobies, conduite récemment par Lassmann et al., a montré une augmentation de 74 % du nombre total des bactériémies anaérobies par patients-jours entre 1993 et 2004, soit 91 cas entre 2001 et 2004 [37].

Afin de minimiser le risque d'échec, l'antibiothérapie empirique d'une infection sévère doit donc prendre en compte à la fois les pathogènes habituellement en cause

pour la pathologie traitée et l'épidémiologie locorégionale de la résistance de ces pathogènes. Par exemple, aux États-Unis d'Amérique, une endocardite droite chez un patient toxicomane peut être liée à un SARM dans 12 % des cas [38]. Dans les réanimations françaises, il convient notamment de prendre en compte la résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline-acide clavulanique dans 40 à 50 % des cas, d'*Enterococcus faecium* à l'amoxicilline dans 49,7 % [39], de *P. aeruginosa* à l'imipénème, des staphylocoques à la métilcilline, et de plus en plus d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi, dont *E. coli*.

Paramètres pharmacodynamiques

Si pour la très grande majorité des infections le simple respect des schémas thérapeutiques validés permet la guérison avec une marge de sécurité confortable, au cours des infections sévères de réanimation, la moindre sensibilité des pathogènes et la variabilité pharmacocinétique des médicaments peuvent aisément compromettre l'efficacité. L'optimisation des modalités d'administration, de nature à garantir l'exposition adéquate des cibles bactériennes aux antibiotiques, devient donc une composante déterminante de la prescription des anti-infectieux (Tableau 1).

La relation entre paramètres pharmacodynamiques et évolution clinique et microbiologique a été bien démontrée pour la plupart des antibiotiques, en particulier pour les aminosides et les fluoroquinolones pour les infections à bacilles à Gram négatif (BGN).

L'étude de Kashuba et al. [40] a permis de montrer que l'optimisation pharmacodynamique des aminosides a comme conséquence une réponse thérapeutique plus rapide (définie par l'évolution et le nombre de jours pour la résolution de la fièvre et de l'hyperleucocytose), l'obtention d'un rapport C_{max}/CMI supérieur à 10 dans les 48 premières heures de traitement permettant de prédire une évolution favorable à j7, comme précédemment montré par Moore et al. [41].

De même, Forrest et al. [42] ont montré que la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique dans le traitement des infections sévères (essentiellement respiratoires basses) par fluoroquinolones chez des patients de réanimation était directement corrélée au paramètre pharmacodynamique ASC/CMI (aire sous la courbe temps-concentration/concentration minimale inhibitrice). Pour un rapport ASC/CMI en dessous de 125, les probabilités d'évolution favorable clinique et microbiologique étaient 42 et 26 %, res-

pectivement versus 80 % ($p < 0,005$) et 82 % ($p < 0,001$) quand le rapport était au-dessus de 125.

Ces études de corrélation entre paramètres pharmacodynamiques et efficacité thérapeutique (clinique et/ou microbiologique) ont permis de valider des objectifs thérapeutiques pour les aminosides et les fluoroquinolones administrés pour les infections à BGN.

Pour les β -lactamines, il a été montré, initialement lors d'études animales, que le pourcentage de temps avec des taux sériques au-dessus de la CMI entre deux administrations ($T > CMI$) est le paramètre pharmacodynamique prédictif de l'efficacité thérapeutique. Un T supérieur CMI supérieur à 40 % est habituellement requis pour garantir l'efficacité clinique du traitement antibiotique [43,44]. En administration continue, l'efficacité des β -lactamines s'accroît lorsque les concentrations sériques augmentent jusqu'à quatre fois la CMI puis reste stable : un rapport concentration sérique/CMI supérieur à 4 est donc recommandé pour l'administration des β -lactamines en perfusion continue [45].

Chez des patients de réanimation, Mohr et al. ont proposé, pour les β -lactamines, un T supérieur à CMI de 100 % associé à un rapport C_{min}/CMI supérieur à 5 [46], sur la base des travaux de Vogelman et al. [47]. Cette stratégie d'optimisation a permis d'obtenir un taux d'éradication microbiologique de 84 % et un taux de succès clinique de 89 %. Il est probable que pour des infections sévères chez des patients de réanimation traités par β -lactamines, le T supérieur à CMI doit tendre vers 100 %, mais aucune étude n'a validé cet objectif.

Chez le patient de réanimation, les différentes phases pharmacocinétiques des antibiotiques administrés par voie intraveineuse (distribution, métabolisme et élimination) peuvent être modifiées par de nombreuses conditions physiopathologiques, à l'origine d'une diminution des concentrations plasmatiques C_{max} et C_{min} , et de l'ASC [48,49]. Les variations de volume extracellulaire, l'altération des fonctions hépatique ou rénale peuvent être considérées comme les mécanismes physiopathologiques prépondérants parmi ceux qui rendent imprévisible la pharmacocinétique des antibiotiques en réanimation.

En règle générale, le volume de distribution est plus élevé, notamment dans certains contextes cliniques : état septique grave, état hémodynamique ou d'hydratation instable, neutropénie fébrile, œdème localisé, et ventilation mécanique [48]. Il est bien démontré par exemple que le volume de distribution et la demi-vie des β -lactamines utilisées dans le traitement des PAVM (céfépime, ceftazidime et pipéracilline) sont également très augmentés par comparaison aux données disponibles chez le volontaire sain [50-52].

De même, chez les patients brûlés, il existe des variations inter- et intra-individuelles des propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques, qui dépendent de divers facteurs (surface brûlée, profondeur de la brûlure, âge, délai depuis la brûlure, état d'hydratation, protidémie) [53]. Leur clairance totale et leur volume de distribution sont habituellement augmentés, comme c'est le cas pour l'imipénème [54] ou le ceftazidime [55]. Dans ces conditions, l'administration d'aminoglycosides à la dose unique

Tableau 1 Classification des antibiotiques en fonction de leur profil de bactéricide

Surtout concentration dépendante (C_{max}/CMI , ASC/CMI)	Surtout temps dépendant ($T > CMI$)
Aminosides	β -lactamines
Fluoroquinolones	Glycopeptides
Métronidazole	Macrolides
	Clindamycine
	Linezolid

C_{max} , concentration maximale d'antibiotique obtenue dans le sérum ; CMI, concentration minimale inhibitrice ; ASC/CMI , aire sous la courbe/CMI.

journalière de 20 mg/kg ne permet pas d'obtenir des rapports C_{\max}/CMI supérieurs à 10 ($C_{\max}/CMI = 6 \pm 1,35$) [56].

Le type de propriété pharmacocinétique-pharmacodynamique des antibiotiques doit donc être pris en compte afin d'assurer un traitement optimal. Si ce n'est pas le cas, un échec peut survenir, par exemple lors d'une dose unitaire insuffisante (aminoside) ou si la fréquence d'administration est trop faible pour des antibiotiques temps-dépendants tels que les β -lactamines.

Diffusion insuffisante

La pénétration d'un médicament dans les liquides et les tissus de l'organisme dépend de ses propriétés physicochimiques et, principalement, de sa liposolubilité qui détermine sa diffusion à travers les membranes. La sélection d'antibiotiques ne présentant pas les caractères pharmacocinétiques adaptés au site infecté entraîne une inadéquation du traitement et un risque d'échec. Ainsi, le traitement des infections intracellulaires nécessite un antibiotique capable de s'accumuler dans les cellules (macrolides, fluoroquinolones, lincosamides, tétracyclines). D'autre part, le traitement des infections localisées dans des compartiments peu accessibles requiert un antibiotique diffusible (macrolides, β -lactamines, fluoroquinolones, par exemple). À la différence de la majorité des organes, le système nerveux central, l'œil et la prostate sont vascularisés avec des capillaires non fenêtrés, ne permettant pas aux antibiotiques de diffuser entre les cellules endothéliales vers les espaces extravasculaires et nécessitant leur transit transcellulaire. C'est possible si l'antibiotique est liposoluble, comme le chloramphénicol, la rifampicine, la métronidazole, les quinolones, la doxycycline, ou le triméthoprime. Des antibiotiques faiblement liposolubles (par exemple, β -lactamines, aminosides, et vancomycine) pénètrent mal ces sites protégés [57].

Inactivation

Des interactions médicamenteuses peuvent expliquer certains échecs. Un médicament inducteur du métabolisme hépatique abaisse les taux sériques des macrolides. Les diurétiques et les benzodiazépines modifient l'élimination rénale des céphalosporines.

Même lorsque l'antibiotique parvient en quantité adéquate au site d'infection, son activité peut être inhibée par des facteurs d'environnement :

- une liaison à un milieu purulent inactive aminoside et polymyxine, tandis qu'une liaison des pénicillines et des tétracyclines à l'hémoglobine rend ces antibiotiques moins efficaces au niveau d'un hématome ;
- une baisse de la pression partielle en oxygène dans des abcès ou des suppurations intra-abdominales réduit l'activité des aminosides, dont le mécanisme de pénétration dans les bactéries requiert de l'oxygène ;
- les conditions locales de pH peuvent modifier l'activité des antibiotiques : une acidification urinaire est défavorable à l'action des aminosides, macrolides et lincosamides, tandis qu'une alcalinisation diminue l'activité des nitrofuranes et des tétracyclines ; l'alcalinisation semble

augmenter l'activité de l'érythromycine, de l'azithromycine, de la clarithromycine, de la clindamycine, et des aminosides.

De même, l'inactivation de l'antibiotique avant son administration peut se produire notamment par la perfusion simultanée de plusieurs médicaments capables de former des complexes inactifs (aminoside et héparine par exemple doivent être perfusés sur des voies différentes).

Voie d'administration inadaptée

Une absorption insuffisante peut survenir suite à une perfusion intraveineuse défectueuse, à des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) pour une administration orale, à des injections intramusculaires chez des malades en collapsus. Les fluoroquinolones sont mal absorbées en présence d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, de produits contenant du fer, du calcium, ou du zinc, ou de sucralfate : l'aire sous la courbe temps-concentration de la ciprofloxacine est diminuée de 90 % en présence de sucralfate [58].

Durée de traitement inadaptée

L'étude des bactériémies à staphylocoques de Eng et al., a bien montré que l'arrêt prématuré des antibiotiques était associé à la persistance d'hémocultures positives au-delà de cinq jours [12]. Jensen et al. ont également montré lors de l'étude prospective de 278 cas de bactériémies à *S. aureus* qu'une durée de traitement antibiotique inférieure à 14 jours était corrélée à la mortalité [59]. Il est à noter dans cette étude que le taux de mortalité était significativement plus élevé pour des posologies inférieures à 4 g par jour de dicloxacilline (OR = 3,7 ; 95 % CI, 1,3-11,1), et le taux de récurrence significativement plus élevé pour des posologies inférieures à 3 g par jour de dicloxacilline (OR = 3,9 ; 95 % CI, 1,6-10,0). Le non-respect des durées de traitement antibiotique recommandées selon les situations cliniques peut donc être à l'origine d'échec du traitement antibiotique, le plus souvent sous la forme de rechutes [60].

Échecs liés aux bactéries

Erreur d'identification du pathogène

Infection non bactérienne

Il peut arriver que l'absence de réponse à une antibiothérapie, généralement empirique, s'explique par l'origine non bactérienne de l'infection. En pratique, il s'agit le plus souvent en réanimation d'infections du système nerveux central, pulmonaires ou d'allure systémique, par exemple chez les patients infectés par le VIH ou au retour de zones tropicales, pour lesquelles tout un ensemble de diagnostics différentiels devront être envisagés, notamment devant l'échec d'un traitement antibiotique de première intention.

Erreur de laboratoire ou d'interprétation d'un résultat microbiologique

Une erreur d'identification du pathogène reste possible lorsque les tests sont insuffisamment spécifiques ou que le pathogène en cause est difficile à mettre en évidence, ou à cultiver (mycobactérie par exemple). Il est parfois complexe d'identifier le germe responsable de l'infection au milieu d'une flore commensale (par exemple, *Staphylococcus epidermidis* dans un frottis de sécrétion cutanée).

Le problème peut également se poser lors de la réalisation des tests de détection antigénique, par exemple du pneumocoque pour le diagnostic microbiologique des pneumonies aiguës communautaires, responsable de 10,3 % de faux positifs [61] (infection semi-récente, infection à streptocoque non-pneumocoque), pouvant induire une erreur de diagnostic microbiologique.

Dans tous les cas, il est indispensable de reconsidérer la signification des examens microbiologiques initiaux :

- fiabilité en fonction du site infecté ;
- type de prélèvement (protégé ou non) ;
- nombre de prélèvements positifs (hémocultures en particulier) ;
- caractère pathogène de la bactérie isolée ;
- numération bactérienne (pour les ECBU ou prélèvements respiratoires distaux).

Le traitement antibiotique peut également être inadapté en cas d'erreur du laboratoire dans le rendu du phénotype de résistance (interprétation de l'antibiogramme), ou si le laboratoire ne précise pas les discordances in vitro et/ou in vivo connues pour quelques bactéries. Par exemple, les salmonelles peuvent être sensibles aux aminosides in vitro, alors que l'expérience clinique incite à ne pas les employer. De même, un SARM peut sembler sensible à certaines céphalosporines in vitro, qui s'avèreraient inefficaces in vivo. Enfin, le cotrimoxazole, de bonne diffusion intraprostatique, n'est pas un traitement de choix des prostatites à *Enterococcus spp* sensible qui est capable d'utiliser pour son métabolisme les folates du milieu extérieur, rendant inefficace l'action de l'antibiotique.

Acquisition de résistance en cours de traitement

Les mécanismes impliqués dans l'apparition de bactéries résistantes au cours d'une antibiothérapie sont résumés dans le **Tableau 2**, établi d'après Livermore et al. [62]. Certaines classes thérapeutiques, certaines bactéries, et cer-

tains couples antibiotique-bactérie sont plus propices à l'émergence de souches résistantes sous traitement.

Globalement, la probabilité d'une émergence de résistance sous traitement est d'autant plus élevée qu'il s'agit d'un mécanisme lié à une mutation ponctuelle, d'une population exprimant naturellement à bas niveau cette résistance, d'un site infecté par un inoculum lourd et dans lequel la diffusion des antibiotiques est suboptimale.

L'incidence de l'émergence de la résistance au cours du traitement antibiotique et des facteurs affectant son développement ont été évalués par l'examen rétrospectif de 173 études concernant plus de 14 000 patients [63]. Huit classes d'antibiotiques et 225 différents régimes de traitement ont été évalués. L'émergence de la résistance s'est produite chez 4,0 % de toutes les bactéries et pour 5,6 % de toutes les infections traitées. Elle semble être significativement plus fréquente avec les monothérapies par pénicilline et aminoside, qu'avec les traitements par imipénème, aztréonam, ou les associations d'antibiotiques. La survenue d'un échec clinique semble être significativement plus fréquente lorsque la résistance apparaît chez des bactéries traitées avec des fluoroquinolones ou des aminosides. Les infections associées à une incidence plus élevée de l'émergence de résistance étaient la mucoviscidose, l'ostéomyélite, et les infections des voies aériennes inférieures. L'émergence de résistance était plus commune chez des patients hospitalisés dans des services de réanimation et sous ventilation mécanique. Les bactéries les plus souvent impliquées étaient *Serratia spp*, entérobactéries, *Acinetobacter spp* et *P. aeruginosa* qui peuvent aisément développer une résistance par mutation unique à pratiquement n'importe quel antibiotique antipseudomonas [64]. Le risque de sélection semble plus grand avec l'imipénème (RR = 44) ou la ciprofloxacine (RR = 9,2) qu'avec le ceftazidime ou les aminosides [65].

Des échecs dus à l'émergence de variants résistants aux β -lactamines sont décrits pour les BGN de type entérobactéries du groupe III (*Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Citrobacter freundii*, *Proteus* indole positif). Ces entérobactéries produisent naturellement une céphalosporinase d'origine chromosomique (résistance naturelle) et les β -lactamines, à des degrés variables, induisent une hyperproduction de celle-ci qui conduit à l'hydrolyse des céphalosporines de troisième génération (C3G). Le céfépime et le ceftipime, sont relativement stables vis-à-vis de l'hydrolyse excepté lorsque le niveau de production devient trop important. [66]. Ce phénomène d'induction est transitoire et disparaît lorsque l'inducteur est enlevé du milieu. Cette résistance apparaît le plus souvent entre le deuxième et le dixième jour de traitement. La fréquence du phénomène est élevée, jusqu'à 60 % lors de traitement par C2G ou C3G, ou par carboxy et uréidopénicillines [66].

La pertinence clinique du phénomène a été évaluée lors d'infections à *Enterobacter spp*, producteur de la céphalosporinase chromosomique AmpC. Parmi 477 patients présentant une infection à *Enterobacter spp* sensible, une souche résistante aux C3G était retrouvée plus tard chez 49 patients [67]. L'utilisation de céphalosporine à large spectre était un facteur de risque indépendant pour l'émergence de la résistance (OR = 2,3, $p = 0,01$); le traitement par quinolone était protecteur (OR = 0,4, $p = 0,03$). Parmi

Tableau 2 Mécanismes de sélection des bactéries résistantes

Pression de sélection	Acquisition de résistance par une souche sensible Mutation spontanée Transfert génétique Expression d'une résistance régulée préexistante dans la population bactérienne Sélection d'une sous population résistante
-----------------------	---

les patients recevant des céphalosporines à large spectre, 19 % ont développé une résistance sous traitement. Des résultats analogues ont été rapportés par une étude prospective de 129 patients atteints de bactériémies à *Enterobacter spp* [68]. L'association à un aminoside ne prévient par l'induction par les β -lactamines [68,69], mais pourrait réduire l'émergence de ces souches in vivo [67]. En présence de ces échecs, l'alternative thérapeutique repose sur l'imipénème, les fluoroquinolones et les aminosides.

Les résistances peuvent être acquises par une simple mutation génétique sélectionnée sous traitement antibiotique, comme les altérations du gène codant pour l'ADN gyrase responsables de la résistance aux fluoroquinolones chez les staphylocoques, *P. aeruginosa*, et les entérobactéries notamment [70]. En général, une seule mutation de la cible n'entraîne qu'une résistance à bas niveau et la survenue ultérieure de mutations de la cible est nécessaire à une élévation significative des CMI des quinolones. Ce type de résistance acquise en cours de traitement peut expliquer l'échec d'une antibiothérapie par fluoroquinolone pour divers sites (pneumonies, infections cutanées, infections osseuses, infections urinaires hautes) ou bactéries (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa*) [71,72]. Pour *P. aeruginosa*, l'émergence de résistance peut atteindre 80 % au cours de la mucoviscidose [73]. Toutes les fluoroquinolones sont concernées et l'association avec un autre antibiotique ne prévient pas nécessairement l'émergence de résistance, en particulier si le partenaire diffuse mal dans le foyer infectieux où la fluoroquinolone se retrouve en monothérapie.

Néanmoins, la fréquence avec laquelle une résistance émerge sous antibiotique, de même que les bactéries et antibiotiques concernés, est très variable et peu prévisible pour la plupart des couples antibiotique-bactérie. Il semble toutefois que certains paramètres pharmacodynamiques propices à une telle émergence méritent d'être pris en compte.

L'analyse par Thomas et al. [74] de quatre études d'infections respiratoires basses nosocomiales incluant 107 patients, cinq traitements antibiotiques différents, et 128 souches bactériennes, dont 25 % initialement sensibles sont devenues résistantes sous traitement, a suggéré que le paramètre pharmacodynamique le plus prédictif ($p < 0,001$) était un rapport ASC/CMI inférieur à 100. Dans cette analyse, l'association de plusieurs antibiotiques réduisait significativement le risque de sélectionner des résistances. Le même seuil (ASC/CMI < 100) a été retrouvé dans une autre étude sur la ciprofloxacine dans le traitement des infections sévères à *P. aeruginosa* [75]. De même, pour les aminosides, il a été montré par Blaser et al. que l'obtention d'un rapport C_{max}/CMI supérieur à de 8 à 10 peut prévenir l'émergence de mutant résistant aux aminosides sous traitement [76].

Bactéricidie insuffisante

L'activité bactéricide est classiquement nécessaire pour traiter des infections telles que : les endocardites, les méningites ou les infections chez les patients neutropéniques. Une bactéricidie insuffisante peut théoriquement mener à un échec thérapeutique. Cela a été bien docu-

menté dans le traitement des bactériémies à *S. aureus* sensibles à la méticilline [77] : la vancomycine, antibiotique lentement bactéricide, est inférieure à la nafcilline pour prévenir un échec bactériologique, défini comme la persistance d'hémocultures positives au-delà de trois jours ou une rechute, et 11,4 % des patients traités par vancomycine présentaient des hémocultures positives après sept jours de traitement (aucun parmi ceux traités par nafcilline).

Ce type d'échec s'applique principalement aux patients ayant des défenses immunitaires systémiques ou locales insuffisantes. Leibovici et al. ont analysé une cohorte de 2124 patients et montré que la neutropénie est la seule situation (avec l'infection à *P. aeruginosa*) dans laquelle l'association d'un aminoside à une β -lactamine pour le traitement des bactériémies à bacilles à Gram négatif est bénéfique (OR pour mortalité = 0,5, IC 95 % 0,2 à 1,3) [78].

Cependant, ces règles ont beaucoup d'exceptions, et même les bases de la distinction in vitro bactéricidie-bactériostase ne sont pas toujours définies. La mesure du PBS, corrélée à celle des taux sériques, peut contribuer, dans de rares circonstances, à l'interprétation d'un échec du traitement antibiotique [79,80].

Effet inoculum

L'effet inoculum, bien démontré in vitro, peut décroître l'efficacité de certains antibiotiques. C'est le cas pour les β -lactamines, dont la CMI augmente avec l'inoculum bactérien. Une collection suppurée peut contenir plus de 10^9 bactéries/ml de pus, concentration bien supérieure à celle utilisée pour réaliser un antibiogramme (10^5). La CMI obtenue à partir de l'antibiogramme peut donc être faussement « sous-évaluée ». Un échec peut survenir par sous-dosage dans le cas de foyers infectieux à haut inoculum microbien (suppurations abdominales par exemple).

Bactéries quiescentes

Certaines bactéries dites persistantes ou quiescentes, bactéries avec un métabolisme extrêmement ralenti, peuvent survivre pendant de très longues périodes dans des sites peu accessibles aux antibiotiques. Cela les rend insensibles à la plupart des antibiotiques qui n'agissent que sur les métabolismes actifs. In vivo, la quiescence existe dans des infections à évolution lente telles qu'ostéomyélites chroniques, pyélonéphrites chroniques ou endocardites (streptocoques déficients, bactéries du groupe HACEK), et pourrait rendre compte, au moins en partie, des difficultés thérapeutiques et des rechutes qu'elles occasionnent.

Échecs liés au site

Rétention purulente non drainée

Que le foyer purulent collecté préexiste ou apparaisse en cours de traitement antibiotique (complication locale), l'absence de prise en compte de la composante chirurgicale conduit habituellement à un échec du traitement anti-infectieux : drainage d'abcès, libération d'une obstruction, débridement de tissus nécrotiques ou dévitalisés, ablation de matériel étranger, notamment intravasculaires, sont alors nécessaires. Même une pneumonie peut évoluer de façon défavorable si une obstruction bronchique à

l'origine d'une atélectasie n'est pas levée ou une pleurésie purulente non drainée.

Les abcès peuvent compliquer de nombreuses infections, d'emblée ou par surinfection de nécrose tissulaire. La plupart exigent un drainage chirurgical, qui est de plus en plus souvent accompli par voie percutanée. Quelques abcès, tels que les abcès pulmonaires, se vidangent normalement spontanément et n'exigent pas le recours à la chirurgie. D'autres se résolvent habituellement avec le traitement médical seul : abcès tubo-ovariens ou abcès hépatiques. Une abondante littérature fait état d'évolution favorable de collections suppurées sous traitement médical seul. Il s'agit le plus souvent de petites séries. Ainsi, une revue de 138 études, regroupant 465 observations suggérait qu'une collection de diamètre inférieur à 5 cm pouvait autoriser à surseoir au drainage [81]. En pratique, le principe d'évacuer les collections demeure, même s'il doit être relativisé dans certains cas. En effet, d'autres facteurs comme l'organe infecté et la nature des bactéries sont aussi à prendre en compte dans la décision. La recherche de collections devrait donc être répétée chez les patients présentant des infections susceptibles de se compliquer d'abcès et qui n'évoluent pas d'une manière satisfaisante.

D'autres infections avec rétention purulente exigent une désobstruction, comme l'angiocholite ou la pyélonéphrite sur obstacle. Selon le degré d'obstruction certains de ces patients peuvent être cliniquement stabilisés et pourtant demeurer fébriles, tandis que d'autres peuvent évoluer vers un état septique sévère jusqu'à ce que l'obstruction soit levée.

Le débridement des tissus dévitalisés est également crucial et à réaliser en urgence pour les infections des parties molles.

Présence de matériel étranger

Les infections sur matériel étranger, tels que les cathéters intravasculaires, pacemakers, sondes urinaires, verres de contact, matériel orthopédique, prothèses valvulaires cardiaques, dispositifs intra-utérins, prothèses vasculaires, ou cathéters de dialyse, peuvent exiger une ablation du matériel prothétique. De telles prothèses permettent aux microorganismes d'adhérer et, de produire un biofilm polysaccharidique protecteur [82]. Les bactéries peuvent aussi ralentir leur rythme de multiplication et être ainsi moins sensibles à certains antibiotiques. L'ablation du matériel prothétique est donc habituellement requise. Lorsque le matériel étranger est intravasculaire (par exemple, cathéter central ou valve cardiaque prothétique) cette ablation peut s'imposer le plus rapidement possible.

Deux études chez le rat ont montré une inefficacité des glycopeptides utilisés pour le traitement d'infections sur matériel étranger à SARM [83,84]. Dans le cadre des bactériémies à *S. aureus* chez l'homme, la persistance de matériel étranger est significativement associée à la survenue de rechutes (OR = 18,2 ; IC95 % : 7,7-43,6 ; $p < 0,001$) [85]. De même, dans le cadre des candidémies, le maintien du cathéter est non seulement un facteur associé à l'échec microbiologique ($p = 0,05$) mais également au décès ($p < 0,001$) [28].

Localisations secondaires

La persistance du syndrome infectieux peut être liée à des localisations métastatiques de l'infection initiale, en particulier à l'occasion d'une bactériémie. Les sites classiques de telles métastases septiques sont la rate, le foie, le muscle squelettique, et l'os. Dans cette situation, les hémocultures, voire les prélèvements locaux, peuvent être stériles. Dans le cadre des septicémies à *S. aureus*, les complications hémotogènes (arthrites septiques, endocardites, et ostéomyélite) sont retrouvées dans 13 % des cas dans l'étude de Fowler et al. [86]. Fowler et al. ont également montré, lors d'un suivi de 244 bactériémies à *S. aureus*, que 30,3 % de ces bactériémies étaient compliquées de localisations métastatiques : abcès ou toute autre collection des tissus mous, arthrite, abcès, embolie rénale, méningite, ostéomyélite vertébrale, ostéomyélite non vertébrale, ou abcès du psoas [14].

La persistance d'hémocultures positives doit inciter à rechercher un foyer infectieux endovasculaire. Ainsi, une bactériémie persistante à salmonelle peut traduire une greffe bactérienne d'un thrombus associé à un anévrisme aortique, ou même de plaques athérosclérotiques ou de thromboses veineuses. Dans l'étude d'Eng et al. la persistance d'hémocultures positives à *S. aureus* au-delà de cinq jours était liée à la présence d'une endocardite infectieuse ou d'un foyer endovasculaire, (matériel étranger intravasculaire, thrombophlébite suppurée), ainsi qu'à la résistance à la méticilline ou à un arrêt prématuré des antibiotiques [12]. Dans une étude de 505 bactériémies communautaires à *S. aureus*, une endocardite infectieuse a été retrouvée chez 13 % des patients [87] et la persistance de la bactériémie à j3 d'un traitement antibiotique approprié était prédictive d'endocardite infectieuse et de mortalité.

Analyse d'une situation d'échec

La rigueur diagnostique initiale est déterminante, avec en particulier un isolement spécifique et sensible des germes, et la détermination de leur profil de sensibilité afin d'adapter le traitement antibiotique dans les meilleurs délais. Pour la plupart des infections, il ne paraît pas licite d'effectuer des prélèvements de contrôle à visée microbiologique dans les premières 48 heures, voire 72 heures après le début d'un traitement. À l'exception de certaines situations à risque (méningite à pneumocoque par exemple) ou d'évolution inhabituelle faisant suspecter une inadéquation pharmacocinétique-pharmacodynamique, il ne paraît pas nécessaire d'effectuer des tests microbiologiques plus élaborés sur les souches initiales.

Le monitoring des concentrations plasmatiques d'antibiotiques est classiquement réalisé pour les aminosides et les glycopeptides afin de vérifier l'efficacité thérapeutique (pic d'aminosides et concentrations résiduelles de glycopeptides), et de prévenir un effet toxique (concentrations résiduelles d'aminosides et de glycopeptides). Certains dosages peuvent être utiles pour d'autres classes d'antibiotiques et d'autres liquides biologiques (LCR par exemple) afin de rechercher une origine pharmacologique de l'échec du traitement. Le rythme de surveillance peut alors être rapproché dans les situations complexes (patients dont la fonction rénale et la protidémie se modifient rapidement, hémodialysés ou hémodiafiltrés).

La persistance ou l'aggravation d'un syndrome infectieux, associé ou non à des signes locaux, sous traitement, suggère, après un délai variable dépendant de la pathologie, l'échec clinique d'une antibiothérapie jugée initialement adaptée.

Les « faux échecs » doivent être systématiquement évoqués et des prélèvements à nouveau effectués au site de l'infection initiale. L'isolement de la même bactérie, restée sensible ou devenue résistante, ou une rechute avec ré-isolement du même agent infectieux définissent un échec bactériologique. En cas de ré-isolement, les problèmes diffèrent selon que la souche est restée sensible ou est devenue résistante aux antibiotiques utilisés. Les analyses microbiologiques (CMI, voire CMB ou PBS) et les dosages d'antibiotiques doivent alors être effectués pour préciser

la nature de l'échec thérapeutique. Les causes d'échec à évoquer en premier lieu selon que la bactérie est restée sensible ou devenue résistante figurent dans le [Tableau 3](#).

L'émergence de souches résistantes en cours de traitement est favorisée par certains facteurs, en général associés :

- l'espèce bactérienne (*P. aeruginosa*, entérobactéries) ;
- le type d'antibiotiques (β -lactamines, quinolones, fosfomycine, rifampicine, acide fusidique) ;
- les couples antibiotique-bactérie (*S. aureus* et fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine et fucidine ; entérobactéries du groupe III et antibiotiques fortement inductibles : céfoxitine, imipénème, acide clavulanique ; *P. aeruginosa* et imipénème, fluoroquinolones) ;

Tableau 3 Causes d'échec à envisager selon que la bactérie est restée sensible ou devenue résistante

	Bactérie(s) restée(s) sensible(s)	Bactérie(s) devenue(s) résistante(s)
<i>Échec lié au malade</i>		
Patient immunodéprimé	+	
Absorption défectueuse	+	
<i>Échec lié à l'antibiotique</i>		
Choix de molécule inadapté		
Considérations PK PD	+	+
Pénétration défectueuse	+	+
Inactivation	+	
Durée de traitement inadaptée	+	+
<i>Échec lié aux bactéries</i>		
Erreur d'identification du pathogène		
Acquisition de résistance		[+ + +]
Bactéricidie insuffisante	+ (immunodépression)	
Effet inoculum	+	+
<i>Échec lié au site</i>		
Rétention purulente non drainée	+++	++
Présence de matériel étranger		
Localisations secondaires		

Tableau 4 Causes d'échec à envisager selon la réponse clinique au traitement

	Réponse clinique partielle	Rechute	Absence de réponse au traitement
<i>Faux échec</i>	++		
<i>Échec lié au malade</i>			
Patient immunodéprimé			+
Absorption défectueuse			+
<i>Échec lié à l'antibiotique</i>			
Choix de molécule inadapté			++
Considérations PK PD	+		
Pénétration défectueuse			+
Inactivation			+
Durée de traitement inadaptée		++	
<i>Échec lié aux bactéries</i>			
Erreur d'identification du pathogène			+
Acquisition de résistance			+
Bactéricidie insuffisante	+		
Effet inoculum	+		+
<i>Échec lié au site</i>			
Rétention purulente non drainée	+++	+	+
Présence de matériel étranger			+ (intravasculaire)
Localisations secondaires			

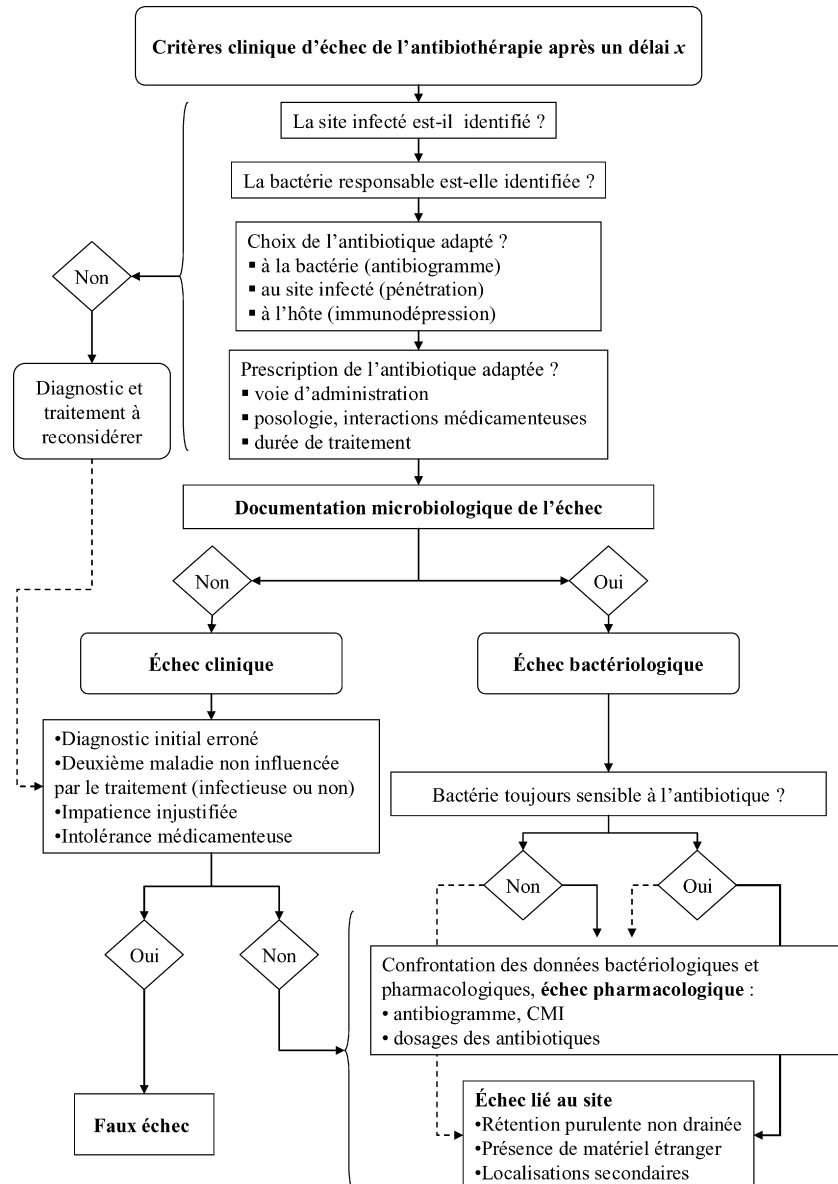


Figure 1 Algorithme de prise en charge d'un échec d'antibiothérapie.

- un inoculum bactérien élevé, un foyer mal accessible (abcès, empyèmes, thrombophlébites suppurées, foyers osseux, endocardite...), la présence de matériel ou de corps étrangers ;
- des posologies insuffisantes d'antibiotique et/ou une diffusion insuffisante au sein du foyer infectieux, ou l'emploi d'une monothérapie.

Lorsque la bactérie est restée sensible aux antibiotiques, des complications locales ou à distance ainsi que la présence de matériel étranger sont généralement en cause et à rechercher en premier lieu.

L'échec clinique du traitement antibiotique peut être total, aucun des signes de l'infection ne régressant, ou paraître partiel avec une réponse clinique incomplète.

C'est classiquement le cas de collections non ou mal drainées ou dites « refroidies ». Les causes à envisager préférentiellement dans ces deux situations, et en présence de rechutes, sont mentionnées dans le [Tableau 4](#).

Conclure à l'échec de l'antibiothérapie et en identifier l'origine est parfois complexe. Les causes infectieuses, sans doute les plus fréquentes, sont la persistance d'un foyer initial ou métastatique, ou de matériel étranger. Les causes de faux échecs, incluant l'intolérance médicamenteuse ou une infection nosocomiale, doivent être évoquées systématiquement. Un algorithme d'aide à la prise en charge est proposé, mais dans tous les cas, un raisonnement rigoureux, dont un « perfectionnisme diagnostique » initial et secondaire, est nécessaire pour déterminer la nature de l'échec et adapter la thérapeutique (Fig. 1).

Références

- [1] Gauzit R. Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:424-9.
- [2] Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38-44.
- [3] 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.
- [4] Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128:172-83.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper Jr. KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
- [8] Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* 1992;71:52-7.
- [9] Dennesen 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.
- [10] 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.
- [11] Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, Singer DE. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998;92:1137-42.
- [12] Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Scadutto P. *Staphylococcus aureus* bacteremia during therapy. *J Infect Dis* 1987;155:1331-5.
- [13] Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in non-addicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496-503.
- [14] Fowler Jr. VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86.
- [15] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- [16] Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
- [17] Bellomo R, Bersten AD, Boots RJ, Bristow PJ, Dobb GJ, Finfer SR, et al. The use of antimicrobials in ten Australian and New Zealand intensive care units. The Australian and New Zealand Intensive Care Multicentre Studies Group Investigators. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:648-53.
- [18] Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: diseases that masquerade as infectious cellulitis. *Ann Intern Med* 2005;142:47-55.
- [19] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998;26:1042-59.
- [20] DeMaio J, Bartlett JG. Update on diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Curr Clin Top Infect Dis* 1995;15:97-114.
- [21] Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl. 4):S265-72.
- [22] Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695-701.
- [23] Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-83.
- [24] Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000;15:127-32.
- [25] Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565-71.
- [26] Kumar KL, Reuler JB. Drug fever. *West J Med* 1986;144:753-5.
- [27] Cunha BA. Drug fever. The importance of recognition. *Postgrad Med* 1986;80:123-9.
- [28] Nguyen MH, Peacock Jr. JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.
- [29] 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.
- [30] Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
- [31] Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004;30:1327-33.
- [32] Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
- [33] Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
- [34] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmets JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
- [35] 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.

- [36] Finegold SM. Anaerobes: problems and controversies in bacteriology, infections, and susceptibility testing. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl. 2):S223-30.
- [37] Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:895-900.
- [38] Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-6.
- [39] Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahn DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit—a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:14.
- [40] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr. JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623-9.
- [41] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
- [42] 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.
- [43] Craig WA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(quiz 1-2):1-10.
- [44] Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998;27:10-22.
- [45] Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:5-15.
- [46] Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:125-30.
- [47] Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988;158:831-47.
- [48] Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-34.
- [49] Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004;30:2145-56.
- [50] Gomez CM, Cordingley JJ, Palazzo MG. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1798-802.
- [51] Sauermaier R, Zeitlinger M, Erovic BM, Marsik C, Georgopoulos A, Muller M, et al. Pharmacodynamics of piperacillin in severely ill patients evaluated by using a PK/PD model. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:574-8.
- [52] Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2559-61.
- [53] Weinbren MJ. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:319-27.
- [54] Dailly E, Kerger MF, Pannier M, Jolliet P, Bourin M. Population pharmacokinetics of imipenem in burn patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:645-50.
- [55] Dailly E, Pannier M, Jolliet P, Bourin M. Population pharmacokinetics of ceftazidime in burn patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):629-34.
- [56] Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:226-30.
- [57] Hessen MT, Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:435-50.
- [58] Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 1993;13(2 Pt 2):235-285.
- [59] Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Fridomt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162:25-32.
- [60] Wolff M, Chastre J. Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation. *Réanimation* 2006;15:168-75.
- [61] Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
- [62] Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl. 1):S11-23.
- [63] 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.
- [64] Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
- [65] Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.
- [66] Sanders Jr. WE, Sanders CC. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1988;10:830-8.
- [67] Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2628-30.
- [68] Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
- [69] Perronne C, Regnier B, Legrand P, Bure A, Frottier J, Vilde JL, et al. Échecs des nouvelles bêta-lactamines dans le traitement d'infections sévères à *Enterobacter cloacae*. *Presse Med* 1986;15:1813-8.
- [70] Bearden DT, Danziger LH. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Pharmacotherapy* 2001;21(10 Pt 2):2245-2325.
- [71] Desplaces N, Acar JF. New quinolones in the treatment of joint and bone infections. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl. 1):S179-83.
- [72] Gilbert DN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Preheim LC. Oral ciprofloxacin therapy for chronic contiguous osteomyelitis caused by aerobic gram-negative bacilli. *Am J Med* 1987;82:254-8.
- [73] Goldfarb J, Stern RC, Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, Blumer JL. Ciprofloxacin monotherapy for acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Am J Med* 1987;82:174-9.
- [74] Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-7.
- [75] Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates. Part 2: human trials. *Ann Pharmacother* 2003;37:1478-88.
- [76] Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to

- determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1054-60.
- [77] Chang FY, Peacock Jr. 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.
- [78] Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1127-33.
- [79] Weinstein MP, Stratton CW, Ackley A, Hawley HB, Robinson PA, Fisher BD, et al. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78:262-9.
- [80] Weinstein MP, Stratton CW, Hawley HB, Ackley A, Reller LB. Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis. *Am J Med* 1987;83:218-22.
- [81] Bamberger DM. Outcome of medical treatment of bacterial abscesses without therapeutic drainage: review of cases reported in the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:592-603.
- [82] Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001;33:1387-92.
- [83] Chuard C, Lucet JC, Rohner P, Herrmann M, Auckenthaler R, Waldvogel FA, et al. Resistance of *Staphylococcus aureus* recovered from infected foreign body in vivo to killing by antimicrobials. *J Infect Dis* 1991;163:1369-73.
- [84] Van Wijngaerden E, Peetermans WE, Vandersmissen J, Van Lierde S, Bobbaers H, Van Eldere J. Foreign body infection: a new rat model for prophylaxis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:669-74.
- [85] Fowler Jr. VG, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999;179:1157-61.
- [86] Fowler Jr. VG, Justice A, Moore C, Benjamin Jr. DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695-703.
- [87] Chang FY, MacDonald BB, Peacock Jr. JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003;82:322-32.