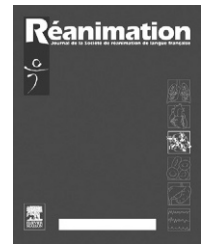




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Page d'accueil : <http://france.elsevier.com/direct/reaurg>



Sepsis en réanimation : un outil pour réduire la durée du traitement antibiotique ?

D'après la communication de J. Pugin

Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.

Les raisons de s'intéresser à la durée de l'antibiothérapie en réanimation sont triples : la première étant, même en l'absence de preuves validées, que la durée de l'antibiothérapie a une influence potentielle sur l'émergence des résistances bactériennes ; la seconde étant le souci légitime de ne pas exposer inutilement les patients à des risques de toxicité et/ou d'interactions médicamenteuses ; et la troisième étant la nécessité de rigueur économique valable actuellement pour tous les systèmes de soins.

La durée de l'antibiothérapie en réanimation a été soumise en effet, jusqu'à maintenant, à des règles empiriques fondées sur des avis d'experts (avec un niveau E d'évidence !), qui sont plus ou moins adaptées à un type d'infection donné et/ou à un micro-organisme et à un type de malade donné (neutropénie, immunodépression, BPCO, bronchectasie...).

On observe depuis quelques années en Europe, une sorte de tendance « naturelle » à diminuer la durée de l'antibiothérapie en réanimation : à Genève, notamment, la durée moyenne de l'antibiothérapie au cours du choc septique est passée de 12 jours en 2004 à 10 jours en 2007. Une étude prospective française [1] randomisée, en double aveugle, a, par ailleurs, démontré en 2003, chez 401 patients hospitalisés en réanimation et ayant développé une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, qu'un traitement antibiotique adapté d'une durée de 8 jours était aussi efficace qu'un traitement de 15 jours : aucune différence significative, en termes de mortalité ou d'infection récurrente, de durée de la ventilation mécanique, de nombre de défaillance d'organe, de durée de séjour en USI ou de mortalité à long terme (J60) n'a en effet été relevée

entre les 2 traitements. Seules les infections à *Pseudomonas aeruginosa* montraient, dans cette étude, une tendance un peu plus élevée à la récurrence sous traitement raccourci, mais avec une moindre incidence de germes multirésistants que sous traitement prolongé. Mais là encore, « il faut se garder de remplacer un empirisme par un autre » et il apparaît nécessaire de rechercher des règles plus précises d'utilisation des antibiotiques en réanimation.

L'initiation d'une antibiothérapie en USI se décide, actuellement, plus souvent sur des éléments cliniques et paracliniques que sur des biomarqueurs (CRP, PCT). Cette initiation doit être précoce, comme l'a montré une étude collective canadienne [2] où, chez 2731 patients admis en USI en état de choc septique, il a été prouvé que l'initiation de l'antibiothérapie au cours de la première heure d'une hypotension documentée permettait un taux de survie de 79,9 %, alors que chaque heure de retard prise diminuait, en moyenne, de 7,6 % le taux de survie. En pratique, seulement 50 % des patients admis en état de choc septique reçoivent effectivement une antibiothérapie dans les 6 premières heures d'une hypotension documentée : il est donc important d'initier plus précocement chez ces patients le traitement antibiotique mais toutefois après les prélèvements pour cultures.

En ce qui concerne la durée de l'antibiothérapie prescrite, elle est habituellement décidée dès l'introduction du traitement avec, comme exemples de règles conventionnelles de durée, 14 jours pour une bactériémie ou pour une méningite. L'arrêt des antibiotiques semble, par ailleurs, répondre à des décisions assez aléatoires, décidé plus souvent, en pratique, en fonction de l'évolution de l'état du

Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jerome.pugin@medecine.unige.ch

patient, ou de la survenue d'effets indésirables, ou même d'un changement de personnel médical, plutôt que sur le retour de cultures négatives...

L'antibiothérapie en réanimation devrait pourtant, semble-t-il, comme toute intervention thérapeutique en USI, être adaptée en fonction d'un marqueur physiologique ou biologique, à l'instar de la noradrénaline régie par la PA, la ventilation mécanique par les gaz du sang ou le furosémide par la diurèse... La PCT peut-elle être un marqueur fiable pour le « monitoring » de la réponse aux antibiotiques et la décision d'arrêt du traitement, et permettre une réelle adaptation du traitement à un patient donné ?

Selon les données dont on dispose, la PCT est bien un marqueur diagnostique de sepsis et un marqueur pronostique de l'évolution des patients admis en USI mais le bien-fondé de son utilisation comme outil de décision pour guider l'antibiothérapie et les procédures de soins et pour surveiller l'infection reste à démontrer [3].

L'intérêt diagnostique de la PCT a été bien montré dans le sepsis [4] avec la progression continue de ses valeurs plasmatiques, du SIRS au sepsis, au sepsis sévère et au choc septique (Fig. 1).

L'intérêt pronostique de taux décroissants de PCT à J1, J3 et J7, en matière de survie, a également été démontré chez des patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique [5], avec une significativité supérieure à celle de la CRP (Fig. 2).

L'évolution des taux de PCT plasmatiques au cours du sepsis sévère et du choc septique a, de même, été reconnue comme un marqueur pronostique fiable [4] (Fig. 3), soulignant notamment la question de l'intérêt réel de poursuivre une antibiothérapie avec des valeurs de PCT se situant au dessous de 0,5 ng/ml.

Le concept fondant la durée de l'antibiothérapie sur l'évolution des taux de PCT plasmatiques a été développé principalement par M. Christ-Crain et B. Müller [6], avec des seuils de non initiation ou non continuation des antibiotiques au dessous de 0,1 µg/l ou éventuellement entre 0,1 et 0,25 µg/l, et des seuils d'initiation et de continuation impératifs au dessus de 0,5 µg/l ou potentiels entre 0,25 et 0,5 µg/l. L'auteur de cette étude a démontré qu'une

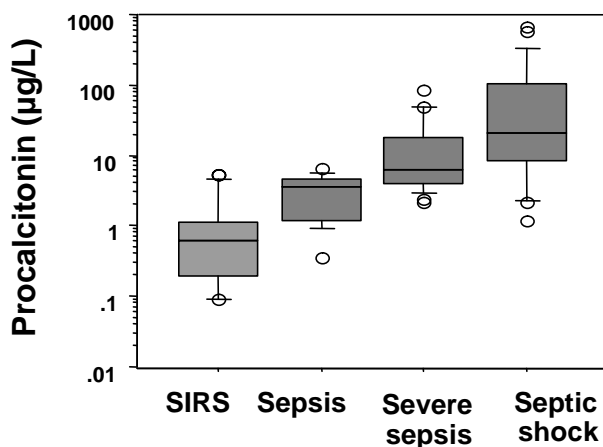


Figure 1 Intérêt diagnostique dans le sepsis (d'après réf. [4])

économie significative de 6 jours d'antibiothérapie était réalisable sous contrôle de la PCT, dans les pneumonies communautaires, sans que l'on observe de modification des taux de guérison et/ou de mortalité (Fig. 4).

Cette étude a démontré la possibilité de raccourcir la durée de l'antibiothérapie et la durée de l'hospitalisation, ainsi que de diminuer éventuellement les résistances bactériennes, dans les infections respiratoires basses [6].

Une étude de guidance de l'antibiothérapie par la PCT a été réalisée dans notre Service [7] chez des patients admis en USI pour sepsis sévère ou choc septique, à l'exclusion de patients porteurs de bactéries ou d'infections « compliquées » et/ou d'immunosuppression sévère ou de neutropénie. Les patients, chez lesquels était effectué un dosage quotidien de la PCT, ont été randomisés entre un groupe contrôle, avec taux de PCT non transmis aux praticiens et durée d'antibiothérapie empirique, et un groupe PCT où les praticiens, au vu des dosages de la PCT, avaient la possibilité d'interrompre l'antibiothérapie lorsque la valeur de la PCT avait diminué de 90 % par rapport au taux initial et que le malade, avec ou non une bactériémie, était en état stable, mais cet arrêt ne devait jamais intervenir avant J5. Sur un total de 282 patients évalués, 79 ont pu être randomisés dans l'étude, dont 39 dans le groupe PCT et 40 dans le groupe contrôle, mais les résultats n'ont porté, respectivement, que sur 31 et 37 patients, en raison de décès, de complications infectieuses nécessitant une antibiothérapie prolongée ou de sorties d'USI avant J5, dans les 2 grou-

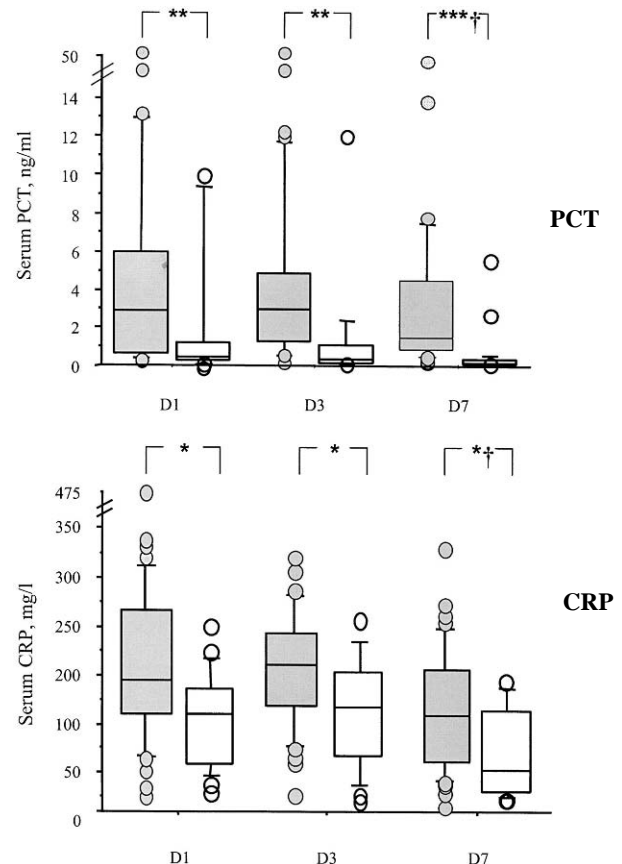


Figure 2 Intérêt pronostique (d'après réf. [5])

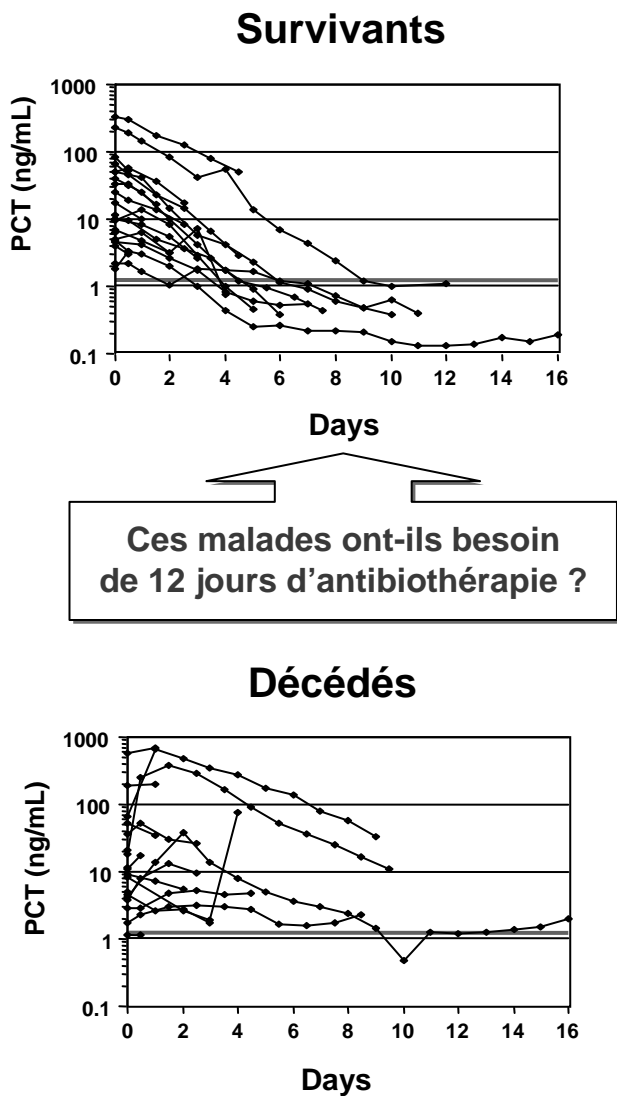


Figure 3 Evolution des taux de PCT plasmatiques : Intérêt pronostique dans le sepsis sévère et choc septique (d'après réf. [4])

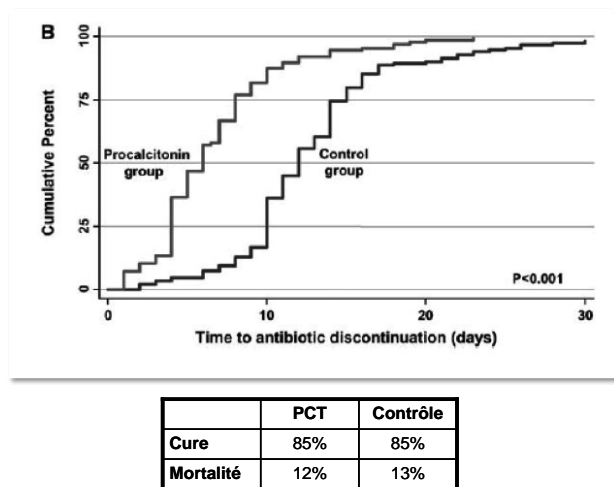


Figure 4 Economie de 6 jours d'antibiothérapie - Outcome identique ! (d'après Christ-Crain et al. Am J Resp Crit Care Med 2006)

pes. Les caractéristiques de ces 68 patients à l'admission étaient en tous points comparables : âge, sexe, défaillance d'organe à J0, co-morbidités, caractéristiques du sepsis, traitements adjuvants (ventilation, vasopresseurs) et/ou données du laboratoire ; et la PCT initiale moyenne était de 7,3 µg/l dans le groupe PCT vs 5,4 dans le groupe contrôle.

Les résultats ont montré une durée médiane d'antibiothérapie de 6 jours (4-16) sous contrôle de la PCT et de 10 jours (3-33) dans le groupe contrôle ($p = 0,003$). L'exposition totale aux antibiotiques a été plus faible dans le groupe PCT (504 vs 655 jours ; $p = 0,0002$) avec un IRR = 1,3 (95 % CI : 1,1-1,5) . La moyenne de jours en vie sans antibiotiques était également plus élevée dans le groupe PCT ($17,4 \pm 7,6$ vs $13,6 \pm 7,6$; $p = 0,04$) (Fig. 5).

La probabilité d'obtenir un arrêt des antibiotiques chez ces 68 patients était plus forte dans le groupe PCT (HR : 1,9 (1,2) 3,1) ; $p = 0,009$) et, de même, une diminution de la durée de séjour en réanimation : 4 jours (2-11) vs 7 jours (3-21) HR : 1,9 (95 % IC 1,1-2,4) ($p = 0,02$) ou de la durée de séjour hospitalier. Il est important de noter que ces résultats ont été obtenus sans modification du taux de mortalité à J28 (16,1 vs 16,2) ni réduction du pourcentage de guérison clinique (90,3 vs 83,8), et avec un taux d'infections nosocomiales comparable (22,6 vs 29,7) et un taux de rechutes de l'infection initiale similaire (3,2 % vs 2,7 %) (Fig. 6).

4 jours d'antibiotiques sauvés !

Per protocol analysis (n=68)	Control group (n=37)	PCT group (n=31)	p value/IRR
Median (range) duration of antibiotic therapy	10 days (3-33)	6 days (4-16)	$p = 0,003$
Total antibiotic-exposure days/1,000 days	655	504	$p = 0,0002$ IRR=1.3 (95%CI:1.1-1.5)
Mean (\pm SD) days alive without antibiotics	13.6 (\pm 7.6)	17.4 (\pm 7.6)	$p = 0,04$

Figure 5 Exposition aux antibiotiques (endpoint primaire) (d'après Nobre et al. Am J Resp Crit Care Med 2008, in press)

Variables	Control (n=37)	PCT (n=31)	p value
28-day mortality	16.2%	16.1%	0.74
Clinical cure	83.8%	90.3%	0.33
Nosocomial infection	29.7%	22.6%	0.20
Infection replese, %	2.7%	3.2%	0.70

Figure 6 La réduction de la durée de l'antibiothérapie guidée par la procalcitonine n'affecte pas l'outcome

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Suspicion de sepsis sévère ?

1. Le patient présente-t-il une suspicion d'infection bactérienne ?

Infection pulmonaire	Infection plaie
Infection urinaire	Infection cathéter
Infection abdominale	Autres
Méningite	
Infection tissus mous	

2. Le patient présente-t-il 2 de ces signes et symptômes d'une nouvelle infection ?

Hyperthermie > 38,3°C	Leucocytose (GB > 12G/L)
Hypothermie < 36°C	Leucopénie (GB < 4G/L)
Tachycardie > 90/min	Hyperglycémie (glucose plasmatique > 7 mmol/L) en l'absence de diabète
Tachypnée > 20/min	
État mental altéré	

3. Le patient présente-t-il des signes de gravité ?

TAS < 90mmHg ou TAM < 65 mmHg
 TAS diminue > 40 mmHg de sa tension de base
 Augmentation de l'oxygénation pour maintenir SpO₂ > 90 %
 Rapport PaO₂/FIO₂ < 25 (kPa)
 Créatinine > 177 mmol/L ou diurèse < 0,5ml/kg/h sur 2 heures
 Bilirubine > 34 mmol/L
 Plaquettes < 100 G/L
 Crase : INR > 1,5 ou PTT > 60 sec.
 Lactate > 2 mmol/L

Définitions:
Sepsis sévère = Infection bactérienne avec signes systémiques (fièvre, leucocytose, tachycardie, ou tachypnée) et défaillance d'au moins un organe
Choc septique = Sepsis sévère avec état de choc réfractaire au remplissage

J. Pugin/S. Harbarth - Soins Intensifs/Maladies Infectieuses - Janvier 2008

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Dosage de la procalcitonine (PCT)

A. Dosage de la procalcitonine comme aide au diagnostic de suspicion de sepsis sévère ou choc septique:

< 0.25 µg/L : état septique sévère très peu probable
 ? 1 µg/L : état septique sévère peu probable
 > 1 µg/L : état septique sévère probable
 > 2 µg/L : état septique sévère très probable

B. Guidage de la durée du traitement antibiotique à l'aide de la procalcitonine en cas de sepsis sévère ou choc septique : *

- Débuter rapidement l'antibiothérapie (Jour 1) !
- Mesurer la PCT au Jour 1
- Mesurer la PCT au Jour 5
- Si le taux PCT au Jour 5 a diminué de > **90%** par rapport au taux du Jour 1 et que le patient est stable : stop antibiotiques !
- Autrement, doser la PCT les jours suivants et dès que la PCT a diminué de > **90%** par rapport au Jour 1 et que le patient est stable : stop antibiotiques !

L'arrêt des antibiotiques ne doit se faire qu'après un examen clinique complet !

***Attention :** le protocole B ne s'applique pas aux infections « compliquées », comme par exemple:

- Endocardites, endovascularites
- Ostéomyélites, infection s/corps étranger
- Abscès cérébraux
- Empyèmes
- Abscès profonds multiples
- Infection connue par germes « difficiles » à traiter (pseudomonas, acinetobacter, serratia, enterobacter, champignons, etc.)

Sources:
 1. Harbarth et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402
 2. Nobre et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; in press.

Cette étude a ainsi suggéré à notre équipe d'utiliser un algorithme pour l'arrêt de l'antibiothérapie dans le cadre des suspicions cliniques de sepsis sévère ou de choc septique, comportant, après les prélèvements pour cultures et la mise sous antibiotique, un suivi de la PCT de J0 à J5 permettant de décider à J5, ou l'arrêt des antibiotiques (baisse > 90 % de la PCT), ou leur poursuite jusqu'à l'obtention de cette baisse, sous contrôle quotidien de la PCT. Une plaquette de poche est aussi disponibles dans les Hôpitaux Universitaires de Genève : au recto : permettant aux praticiens hospitaliers de bien caractériser les patients suspects de sepsis sévère ou de choc septique, et au verso : de bien utiliser le dosage de la PCT comme aide au diagnostic mais surtout comme guide du traitement antibiotique durant le séjour en réanimation (Fig. 7).

En conclusion, le suivi de la décroissance des taux plasmatiques de PCT devrait permettre une meilleure adaptation du traitement antibiotique à chaque patient admis en USI, pour sepsis sévère ou choc septique, et notamment un arrêt plus précoce et sûr de ce traitement, y compris chez des patients bactériémiques. Cependant, cette règle ne peut s'appliquer aux infections compliquées dont le traitement de longue durée est hautement souhaité comme c'est le cas dans les infections ostéo-articulaires, les endocardites, les empyèmes ou les abcès profonds. La réduction de la durée d'utilisation des antibiotiques chez les patients de réanimation laisse entrevoir des répercussions positives sur l'écologie et les résistances bactériennes, ainsi que sur les coûts du traitement et de la durée de séjour hospitalier. Mais des études à plus grande échelle sont encore nécessaires pour valider la non infériorité d'un raccourcissement de l'antibiothérapie en réanimation.

Références

- [1] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al ; ; Pneuma Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. JAMA 2003;290:2588-98.
- [2] Kumar A, Roberts D, Wood KE, 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.
- [3] Pugin J. Biomarkers of sepsis : is procalcitonin ready for prime time? Intensive Care Med 2002;28:1203-4.
- [4] Harbarth, S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:396-402.
- [5] Luyt CE, Guérin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:48-53.
- [6] Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, et al.; ProHOSP Study Group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections : a prospective, multicenter, randomized controlled trial. BMC Health Serv Res 2007;7:102.
- [7] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498-505.

Figure 7 Extraits du guide d'aide au diagnostic mais surtout d'aide au traitement antibiotique durant le séjour en réanimation