Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Anesth Reanim. 2015; □□: □□□

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/anrea
www.sciencedirect.com

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique)☆

Société de réanimation de langue française (SRLF) [1], Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) [2], Cédric Bretonnière [3], avec la participation du Groupe francophone de réanimation et urgence pédiatriques (GFRUP), de la Société française de microbiologie (SFM), de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H)

Disponible sur internet le :

1. 48, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
2. 74, rue Raynouard, 75016 Paris, France
3. CHU de Nantes, réanimation médicale, 44093 Nantes, France

Correspondance :
Cédric Bretonnière, CHU de Nantes, réanimation médicale, 44093 Nantes, France.
cedric.bretonniere@reanantes.com

Strategies to reduce curative antibiotics use in the intensive care units (adult and pediatric) – Guidelines and expert panel report

Groupe d'experts

Bernard Allaouchiche (Lyon), Laurence Armand-Lefèvre (Paris), Olivier Baldesi (Aix), Lila Bouadma (Paris), Dominique Decré (Paris), Samy Figueiredo (Le Kremlin-Bicêtre), Rémy Gauzit (Paris), Benoit Guery (Lille), Nicolas Joram (Nantes), Boris Jung (Montpellier), Sigismond Lasocki (Angers), Alain Lepape (Lyon), Fabrice Lesage (Paris), Olivier Pajot (Argenteuil), François Philippart (Paris), Bertrand Souweine (Clermont-Ferrand), Pierre Tattevin (Rennes), Jean-François Timsit (Paris), Jean-Ralph Zahar (Angers).

Organisateurs

Cédric Bretonnière (Nantes), Marc Leone (Marseille), Christophe Milési (Montpellier), Benoît Misset (Paris).

Introduction

L'émergence de résistances aux antibiotiques ne cesse de croître [1–5]. En parallèle, très peu de nouvelles molécules voient le jour [6–9]. La prise de conscience du danger de cette situation est mondiale [10–13].

Ce sont principalement les patients hospitalisés qui sont les victimes de ces bactéries multirésistantes. Parmi eux, ceux qui sont admis en réanimation sont tout particulièrement à risque [14–18] ; parfois par des souches résistantes à quasiment tous les antibiotiques. . .

L'urgence de la situation et la conviction que les pratiques peuvent être changées (grâce aux nouvelles données cliniques, grâce aux progrès techniques) ont conduit la Société de

☆ ©SRLF et Lavoisier SAS 2014. Cet article, reproduit avec l'aimable autorisation de la SRLF et des éditions Lavoisier, a fait l'objet d'une publication originale dans la revue *Réanimation* : Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Réanimation 2014;23:558–82.

© 2015 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

réanimation de langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) à proposer la constitution d'un groupe pluriprofessionnel d'experts. Celui-ci s'est réuni pour la première fois fin 2012 puis régulièrement pour produire, selon l'exigeante méthodologie décrite ci-après, les recommandations formalisées suivantes.

Ces recommandations s'adressent aux praticiens qui prennent en charge des patients en réanimation adultes mais également pédiatrique. Pour ces derniers, la littérature est – comme souvent en pédiatrie – moins riche que chez les adultes. Aussi, les intitulés de recommandations doivent-ils se comprendre comme formulés pour l'adulte. S'ils sont valables pour les enfants, cette précision est donnée.

Méthodologie

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SRLF et la Sfar. Les différentes disciplines dans la prescription des antibiotiques dans les unités de réanimation (réanimation, microbiologie, infectiologie, hygiène hospitalière, pédiatrie) étaient représentées. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec le coordonnateur d'experts, les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites avec la méthodologie Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [19,20]. Un niveau de preuve devait être défini pour chacune des références bibliographiques en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Les références bibliographiques communes à chaque critère de jugement étaient alors regroupées. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût. . . Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, ne pas faire. . .). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire. . .). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de discorde ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie dérivée de la RAND/UCLA [21] : après élimination des valeurs extrêmes (experts déviants), la médiane et l'intervalle de confiance (IC) des cotations individuelles étaient calculés. La médiane définissait un accord entre les experts lorsqu'elle était comprise entre 1 et 3, un désaccord entre 7 et 9 et une indécision entre 4 et 6. L'accord, le désaccord ou l'indécision étaient dits « forts » si l'IC était situé à l'intérieur d'une des trois zones : (1–3), (4–6) ou (7–9) et « faibles » si l'IC empiétait sur deux zones. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus. Deux tours de cotations ont ainsi été réalisés permettant de produire les 54 recommandations présentées ci-après et reprises dans l'*annexe*. Certaines de ces recommandations ont été scindées en différents items (n = 74). Le degré d'accord (fort ou faible) est ainsi précisé pour chaque item lorsque la recommandation a été soumise au vote des experts sous forme de plusieurs items.

Q1. Il existe un lien entre la résistance des bactéries et l'utilisation des antibiotiques en réanimation

1. Il existe de nombreux arguments directs et indirects qui démontrent la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne *(Accord fort).*

La pression de sélection antibiotique est un déterminant important de l'émergence et de la diffusion de la résistance aux antibiotiques [22]. De plus, elle est parmi les rares facteurs (avec l'hygiène des mains) influençable ou modifiable par les pratiques. Il existe une corrélation à l'échelon européen entre la consommation de pénicilline et la prévalence des souches de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux pénicillines. De même, Neuhauser et al. [23] mettent en évidence, à l'échelon national aux États-Unis, une corrélation entre consommation de fluoroquinolones et l'apparition de la résistance chez les bactéries à Gram négatif. En réanimation, il s'agit surtout d'études avec un design de type « avant–après », dont l'objectif principal n'est pas toujours la résistance bactérienne [24,25]. Une revue systématique (13 études) de Kaki et al. [26] confirme amplement cette tendance. On peut conclure que l'écologie bactériologique en réanimation est (partiellement) dépendante de la politique antibiotique d'une unité donnée. De nombreuses études cas-témoins, comparant des patients infectés ou colonisés à bactérie multirésistante, mettent en évidence le rôle de la prescription préalable d'antibiotiques [27,28].

2. Il faut utiliser des données françaises d'épidémiologie bactériennes globales et locales *(Accord fort)*.

Il faut que les sociétés savantes diffusent (revues et/ou sites) les données existantes d'épidémiologie bactérienne des infections acquises en réanimation colligées par les réseaux de surveillance, en particulier REA-Raisin *(Accord fort)*.

Il faut disposer de données épidémiologiques locales (au niveau de l'unité de réanimation et de l'établissement de santé) qui précisent la fréquence des espèces bactériennes isolées par type d'infection et la fréquence des résistances par espèce *(Accord fort)*.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Il faut souligner l'importance d'utiliser des données d'épidémiologie bactériennes françaises, car il existe des disparités majeures à la fois entre les pays d'Europe et avec d'autres continents en particulier l'Amérique du Nord. Il faut s'appuyer sur la fréquence des patients infectés par un germe donné et non pas uniquement la sensibilité en pourcentage dans l'espèce. Les données du réseau REA-Raisin ne sont pas diffusées efficacement dans la communauté des réanimateurs, alors que leur représentativité est certaine : plus de 40 % des lits de réanimation en 2012 [29]. À l'instar du *center for diseases control and prevention* (CDC) qui publie des données agrégées et simplifiées, la SRLF et la SFAR doivent diffuser ces informations par leurs journaux et leurs sites [30].

3. Il faut mesurer les doses définies journalières (DDJ) d'antibiotiques pour toutes les unités de réanimation, globales et ciblées sur les classes à risque (carbapénèmes, fluoroquinolones notamment) *(Accord faible)*.

Il faut les considérer comme des unités de compte, déconnectées de la description individuelle des traitements. En effet, les DDJ par l'Organisation mondiale de la santé sont le plus souvent éloignées des doses effectivement utilisées en réanimation, en particulier pour les bêtalactamines. Elles augmentent artificiellement les consommations d'antibiotiques attribuées à la réanimation. Enfin, elles ne permettent pas de relier une prescription à un patient ou un type d'infection donnée. Il faut comme toutes les données agrégées les ramener à un dénominateur, habituellement le nombre de journées d'hospitalisation, donnée facile à obtenir en réanimation. Malgré leurs imperfections, les DDJ restent les données les plus utiles à recueillir du fait de la faible charge de travail liée au recueil et de la possibilité de comparer, dans une certaine mesure, les services de réanimation entre eux [31].

Q2. Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ?

1. Dans l'objectif d'une désescalade rapide pour un moindre et bon usage des antibiotiques, il faut réaliser des prélèvements bactériologiques si possible avant toute antibiothérapie *(Accord fort)*.

Les prélèvements à visée diagnostique doivent être réalisés au plus tôt, si possible avant l'administration d'antibiotiques. La qualité de l'examen microbiologique dépend : de la prescription médicale, des renseignements fournis au laboratoire, du choix et des modalités de prélèvement et des conditions de transport et de conservation. Les prélèvements profonds ou invasifs sont les plus appropriés [32]. Ces prélèvements permettent une désescalade qui est plus aisée si une documentation est disponible [33,34].

2. Dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM), avant de débuter une antibiothérapie, il faut probablement faire des prélèvements respiratoires avec culture quantitative afin de réduire l'exposition aux antibiotiques *(Accord fort)*.

Il faut communiquer rapidement au clinicien l'examen microscopique direct d'un prélèvement respiratoire profond *(Accord fort)*.

En l'absence de signe de gravité, si l'examen direct est négatif, et sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien–microbiologiste), il ne faut probablement pas débuter d'antibiothérapie probabiliste *(Accord faible)*.

En présence de signes de gravité, il faut probablement débuter une antibiothérapie adaptée en fonction de l'examen direct positif sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien–microbiologiste) *(Accord faible)*.

Trois études ont comparé l'attitude invasive avec cultures quantitatives (lavage bronchoalvéolaire [LBA] ou prélèvement distal protégé [PDP]) et l'attitude non invasive avec cultures qualitatives ou semi-quantitatives d'aspirations trachéales. L'une a montré que l'utilisation de prélèvements invasifs était associée à une réduction de la mortalité et à une augmentation des jours sans antibiotique [35]. La deuxième étude a montré que cette pratique réduisait la durée de l'antibiothérapie probabiliste, sans augmentation des durées de ventilation ou de la morbimortalité [36]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude la plus importante, mais celle-ci n'utilisait pas de prélèvements invasifs pour guider l'antibiothérapie [37].

La sensibilité de l'examen direct est étroitement liée à la quantité de bactéries présentes. Entre 103 et 105 bactéries/mL, 60 % des examens directs sont positifs [38]. Pour les prélèvements respiratoires, près de 30 % des prélèvements profonds négatifs au direct sont positifs en culture [39]. Une méta-analyse montre une valeur prédictive négative de 91 % et une valeur prédictive positive de 40 % si la prévalence des PAVM est autour de 30 % [40].

3. Dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, il faut qu'un premier résultat de culture soit rendu *(Accord fort)*.

Selon les études, les automates en milieu liquide permettent de rendre une identification et un antibiogramme en 3–6 et 7–13 heures respectivement [41–46]. Cependant, ces délais aboutissent à des résultats disponibles en dehors des heures d'ouverture des laboratoires. Une transmission en temps réel aux cliniciens impose des réorganisations en termes de ressources humaines [47]. La spectrométrie de masse permet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94 % avec les techniques conventionnelles [48–51].

4. En cas d'hémoculture positive, il faut réaliser l'identification bactérienne et l'antibiogramme directement à partir du flacon d'hémoculture *(Accord fort)*.

La réalisation des identifications et antibiogrammes en milieu liquide directement à partir des flacons d'hémocultures positives peut permettre une diminution de 20 % de la consommation

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

d'antibiotiques [52]. Une identification bactérienne peut être obtenue directement par spectrométrie (temps technique moyen de 30 minutes) avec une bonne concordance avec les méthodes conventionnelles (80–98 %) particulièrement pour les bactéries à Gram négatif [53,54]. Le gain de temps (1,2–1,5 jour) permet une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie chez 35 % des patients bactériémiques (vs 21 % si l'adaptation ne se fait que sur la lecture du Gram), ainsi qu'une augmentation de 5,5 à 11,3 %, selon les études, de la proportion de patients correctement traités [54–56]. Un rendu d'identification et d'antibiogramme plus précoce pour une bactériémie diminue la durée de séjour et les coûts [57].

5. En cas de culture positive, pour permettre une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie, il faut fournir l'identification bactérienne le plus rapidement possible par spectrométrie de masse *(Accord faible)*.

La spectrométrie de masse permet en effet de réaliser les identifications en quelques minutes avec des taux de concordance de 84 à 94 % avec les techniques conventionnelles [48–51]. Ainsi, la connaissance de l'identification bactérienne permet, même si l'antibiogramme n'est pas encore connu, une adaptation de l'antibiothérapie.

6. Il faut déterminer et communiquer aux cliniciens les concentrations minimales inhibitrices (CMI) telles que recommandées par le CA-SFM *(Accord fort)*.

Il faut probablement, après discussion entre microbiologiste et clinicien, déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers et pour certaines espèces bactériennes *(Accord fort)*.

L'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) et le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) précisent les couples bactéries–antibiotiques pour lesquels des CMI doivent être rendues. Il s'agit des CMI :

- aux bêtalactamines chez les pneumocoques en cas d'infection sévère, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée ;
- aux pénicillines et céphalosporines de troisième génération (C3G) chez le méningocoque ;
- aux C3G catégorisées « sensibles » chez les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) ;
- à l'ertapénème chez les entérobactéries de sensibilité diminuée ;
- à la vancomycine et à la teicoplanine chez les staphylocoques suspects de résistance aux glycopeptides ;
- systématiquement lorsqu'on envisage de prescrire la daptomycine, la colistine ou la tigécycline en raison des faibles corrélations entre diamètre et activité [58].

Il faut probablement déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers (endocardites, infections osseuses…) et pour des espèces bactériennes potentiellement résistantes (exemples : *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Acinetobacter, staphylocoques et glycopeptides).

7. Dans la pneumonie aiguë communautaire, en cas de positivité d'une antigénurie pneumocoque chez l'adulte, il faut stopper les antibiotiques prenant en compte les bactéries intracellulaires *(Accord faible)*. En cas de négativité de l'antigénurie pneumocoque, il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à pneumocoque *(Accord fort)*.

En cas de positivité d'une antigénurie légionelle, il faut stopper la bêtalactamine prescrite *(Accord faible)*.

Il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à légionelle en cas de négativité de l'antigénurie légionelle *(Accord faible)*.

Il est possible de réduire le spectre de l'antibiothérapie dès que les résultats bactériologiques montrent l'absence d'autres pathogènes. La sensibilité de l'antigénurie pneumocoque (immunochromatographie) varie de 52 à 88 % dans les pneumopathies et de 65 à 92 % chez des patients bactériémiques [59–61], avec une spécificité de 90 à 100 %. Chez des patients de réanimation, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives étaient de 72, 90, 68 et 92 % respectivement [62]. Chez les enfants, en raison du taux de portage élevé de pneumocoque, la spécificité est mauvaise (faux-positifs variant de 10 à 50 %) [61,63,64]. L'antigénurie légionelle (immunochromatographie) ne permet que le diagnostic des infections à *Legionella pneumophila* sérotype 1 (95 % des légionelloses). Une méta-analyse a montré une sensibilité de ce test de 74 % [IC 95 % : 68–81], mais une très bonne spécificité, de 99 % [IC 95 % : 98,4–99,7] [65].

L'impact de l'utilisation des tests d'antigénurie est difficile à établir [59,66,67]. Dans une étude interventionnelle, l'utilisation des antigénuries légionelle et pneumocoque réduit la prescription d'antibiotiques à large spectre, mais avec un risque de récidive plus important [66].

8. En cas d'hémoculture positive à cocci à Gram positif en amas, il faut utiliser des tests rapides permettant la détection de *S. aureus* et sa sensibilité à l'oxacilline *(Accord fort)*.

Des tests moléculaires détectent dans les hémocultures *S. aureus* et sa sensibilité à l'oxacilline avec de bonnes performances (sensibilité de 96 à 100 % et spécificité de 95 à 100 %) [68–71]. Ces tests permettent une adaptation plus rapide de l'antibiothérapie (50 % des patients), une diminution des coûts, voire de la durée de séjour [69,72–74]. Des tests immunochromatographiques de détection de la résistance à l'oxacilline des staphylocoques sur colonies ou flacons d'hémocultures sont disponibles (sensibilité 95,2 à 96,6 %, spécificité 100 %) [75,76].

Q3. Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ? Quel est l'impact de la connaissance de la colonisation sur le choix de l'antibiothérapie initiale ?

1. Il ne faut pas prescrire un traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

prélèvement de colonisation ; cela quel qu'en soit le type, en particulier en cas d'aspiration trachéobronchique *(Accord fort)*.
À l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée portant spécifiquement sur la réduction de la quantité ou de la qualité de l'antibiothérapie à partir des données de colonisation. Certaines équipes réalisent de tels prélèvements [77–80]. Il convient néanmoins d'être prudent, car la prescription d'une antibiothérapie probabiliste guidée par les résultats des aspirations trachéales (colonisation) n'est pas nécessairement supérieure à l'application des recommandations [81]. Par ailleurs, ces pratiques peuvent conduire à prescrire une antibiothérapie excessive sur un résultat ne reflétant qu'une colonisation [82].
2. En présence de signes de gravité, il faut intégrer la connaissance d'une colonisation à bactérie multirésistante (BMR) quel que soit le site de prélèvement dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste pour une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou une bactériémie nosocomiale *(Accord faible)*.
Dans les PAVM suspectées à germes multirésistants, différentes études confirment l'intérêt de tenir compte des données de colonisation de différents sites. Les résultats de l'aspiration bronchique semblent plus performants par rapport aux données obtenues des autres sites de prélèvements [77,78,82]. Une étude semble suggérer l'intérêt de la connaissance de la colonisation pour prédire une antibiothérapie adaptée au cours des bactériémies à bacilles à Gram négatif résistants [83].

Quand et comment diminuer l'utilisation des pénèmes ?

Les deux références suivantes ont été votées pour être en accord avec les recommandations de la Société française de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) qui devraient paraître prochainement. L'essentiel de l'argumentaire est exposé par Gauzit et al. dans un article de synthèse [84].
1. En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne communautaire suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème *(Accord fort)*.
Toutefois, un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association :
- d'un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie ;
- productrice de BLSE ou à *P. aeruginosa* résistant ;
- au ceftazidime *(*caz-R), sur un prélèvement de moins
- de trois mois, quel que soit le site ;
- d'un sepsis sévère ou choc septique *(Accord faible)*.

2. En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne sévère associée aux soins/nosocomiale suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'au moins deux des différents facteurs comme :
- le traitement antérieur par céphalosporine de troisième génération (C3G), fluoroquinolones (FQ) [dont monodose] ou association pipéracilline–tazobactam (TZP) dans les trois mois ;
- le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de trois mois, quel que soit le site ;
- une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois ;
- le fait pour un patient de vivre en établissement d'hébergement pour personnes adultes âgées dépendantes (EHPAD) ou dans un service de soins de longue durée (SLD) et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ;
- une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multirésistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème *(Accord fort)*.

3. Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens *(Accord fort)*.
Compte tenu des nouvelles recommandations du CA-SFM sur les concentrations critiques (C3G et aztréonam), fondées sur les données PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamie), il existe des alternatives possibles à l'usage des carbapénèmes [58,85]. Les associations bêtalactamines–inhibiteurs de bêtalactamase sont aussi des alternatives possibles [86]. Dans tous les cas, ces nécessaires adaptations se font en tenant compte du site et des données microbiologiques (CMI).

Quand et comment diminuer l'utilisation des quinolones ?

Les FQ sont largement utilisées en raison d'un intérêt clinique certain, d'une bonne biodisponibilité par voie orale et d'une diffusion tissulaire favorable.
Mais leur utilisation s'accompagne de nombreux effets délétères. Parmi les conséquences écologiques [87–90], on retient l'émergence de résistances aux FQ [91] par mutation de l'ADN-gyrase ou de la topo-isomérase, surexpression des pompes à efflux ou encore imperméabilité. Certains de ces mécanismes peuvent toucher tant les bacilles à Gram négatif que les cocci à Gram positif mais également impacter la résistance à d'autres classes d'antibiotiques. L'émergence de *S. aureus* résistants à l'oxacilline doit ainsi être notée [92]. On souligne enfin l'impact sur la flore intestinale avec l'émergence de *Clostridium difficile* hypervirulent [93] ou encore l'émergence et la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE [94,95].
En outre, la toxicité et les effets secondaires de ces molécules ne sont pas nuls (tendinopathies, phototoxicité, hépatites, allongement du QT), ce qui a conduit à des mises en garde et des restrictions d'utilisation de la part de l'European Medicine Agency (EMA) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) [96–101].

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Dans ces conditions, et en adéquation avec les recommandations de la SPILF, les recommandations suivantes ont été votées.

1. Il ne faut pas prescrire de FQ quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés *(Accord faible)*.

Néanmoins, les FQ peuvent être utilisées dans les indications suivantes :

- légionelloses graves prouvées (en association avec un macrolide ou de la rifampicine) *(Accord faible) ;*
- infections osseuses et du pied diabétique *après* antibiogramme *(Accord faible) ;*
- prostatites *après* antibiogramme *(Accord fort)*.

2. Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les six mois précédents quelle qu'en soit l'indication) *(Accord fort)*.

3. Il ne faut pas prescrire en probabiliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères *(Accord fort)*.

4. Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de premier niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique) *(Accord fort)*.

5. Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ *(Accord fort)*, y compris chez l'insuffisant rénal *(Accord faible)*.

Quand et comment diminuer l'utilisation des antibiotiques anti-staphylocoques à coagulase négative ou dorés résistants à l'oxacilline (anti-SMR) ?

Traitement probabiliste

1. Il ne faut pas utiliser les anti-SMR dans le traitement probabiliste des infections communautaires vraies *(Accord fort)*.

Il est important de distinguer les infections communautaires vraies des infections associées aux soins [102]. Bien que certaines études réalisées aux États-Unis aient retrouvé jusqu'à 12 % des *S. aureus* résistants à l'oxacilline (SARM) en dehors de toute exposition aux soins [103], cette résistance est beaucoup moins importante en Europe [104]. Toutefois, des surinfections à SARM ont été observées dans les suites d'infections grippales [105,106].

Chez les sujets sains, le portage nasal de *S. aureus* est de l'ordre de 20 %, dont 2 % de SARM. Seul 1 % des *S. aureus* sont porteurs d'une toxine de Panton et Valentine (PVL). Sur une période de plus de dix ans, le CNR ne rapporte que 133 pneumonies communautaires PVL+ dont moins du quart sont résistants à l'oxacilline. Bien qu'exceptionnel, il faudra évoquer le diagnostic de pneumonie communautaire à *S. aureus* PVL+ en cas d'hémorragie intra-alvéolaire, leucopénie [107] dans certains groupes à risque (mauvaises conditions socioéconomiques, promiscuité, vie en collectivité, toxicomanie, origine étrangère, jeune âge, histoire d'infections cutanées familiales) et discuter au cas par cas un traitement probabiliste contre le SARM.

2. Il faut prendre en compte la possibilité d'un SARM dans les infections sévères associées aux soins (patients hémodialysés chroniques, patients porteurs de plaies chroniques, d'un cathéter de longue durée et chez les patients de long séjour) *(Accord fort)*.

Il faut prendre en compte la possibilité d'un SARM dans les infections sévères chez les patients sortis précédemment de l'hôpital (dans l'année) porteurs de SARM. Il existe une augmentation de portage de BMR en cas d'infections associées aux soins. L'antibiothérapie préalable dans les six mois multiplie par plus de deux le risque de BMR [108]. Ce risque atteint 12 % pour le SARM chez les hémodialysés chroniques [109] et de 8,6 à 22 % chez les patients de long séjour [110,111]. La moitié des patients restent porteurs à un an, en particulier chez les patients porteurs de plaies chroniques. La médiane de portage à la sortie de l'hôpital est de 8,5 mois. Elle est d'autant plus prolongée que les patients reçoivent encore des soins et une antibiothérapie [112].

3. Il faut utiliser les anti-SARM selon l'épidémiologie locale du service pour le traitement probabiliste des infections nosocomiales acquises en réanimation *(Accord fort)*.

La proportion de la résistance à l'oxacilline au sein des *S. aureus* ne cesse de diminuer et atteint 25,5 % en 2012 sur la base REA-Raisin [29], mais l'épidémiologie est très variable d'un centre à l'autre.

Traitement documenté

1. Il ne faut probablement pas traiter une hémoculture isolée à staphylocoque à coagulase négative (qu'il soit ou non résistant à l'oxacilline) *(Accord fort)*.

Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, il faut probablement réaliser un changement des cathéters centraux et artériels devant plusieurs hémocultures positives à staphylocoque à coagulase négative résistant à l'oxacilline (SCNmR) *(Accord fort)*.

Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, devant plusieurs hémocultures positives à SCNmR, il faut probablement décider d'un traitement en tenant compte de la gravité des malades, de l'immunodépression, de l'antibiotype *(Accord fort)*.

La plupart des recommandations internationales [113,114] précisent qu'il ne faut tenir compte que des épisodes avec plus d'une hémoculture positive. Dans une étude récente, chez les patients hospitalisés ayant eu plus de deux hémocultures prélevées, une hémoculture à staphylocoque à coagulase négative était considérée comme cliniquement significative selon les critères classiques nord-américains. Un délai de pousse inférieur à 16 heures, la présence d'un cathéter veineux central, ou un score de Charlson supérieur à 3 étaient significativement

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

associés au fait que l'hémoculture soit considérée comme cliniquement significative.
La positivité de plus d'une hémoculture augmentait de deux fois cette probabilité [115].
En cas d'hémocultures répétées à SCNmR, l'antibiotype ne permet pas d'être formel. Le repiquage des souches retrouvées dans les hémocultures et sur les cathéters artériels, et la mise en évidence par biologie moléculaire des espèces présentes montrent que plusieurs souches sont présentes dans la plupart des cas. L'interprétation des résultats en est donc rendue très difficile [116]. La décision de traiter est prise au cas par cas en présence d'une neutropénie, ou de signe de gravité [117,118].
2. Il ne faut probablement pas, sauf chez les patients immunodéprimés, mettre en route un traitement anti-SMR devant la présence à concentration significative de SEMR dans une PAVM *(Accord fort)*.
La responsabilité d'un SCNmR n'a été retenue que quatre fois par une revue rétrospective de 369 épisodes de pneumonie associée à la ventilation (PAVM) chez 1955 patients ventilés plus de 48 heures [119]. La remise en question d'un diagnostic de PAVM à SCNmR et la recherche d'un diagnostic alternatif doivent donc être systématiques.
3. Il faut probablement utiliser la daptomycine à fortes doses dans les endocardites ou les septicémies à SARM ayant une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L *(Accord faible)*.
La daptomycine possède in vitro une bactéricidie plus rapide que celle de la vancomycine et comparable à celle des bêtalactamines [120].
Une analyse de sous-groupes de l'étude de Fowler a démontré la non-infériorité de la daptomycine à 6 mg/kg par jour dans le traitement des bactériémies et des endocardites du cœur droit. Le taux de succès dans le bras daptomycine pour les infections à SARM était de 20/45 (44 %) contre 14/44 (31,8 %) pour le comparateur (différence non statistiquement significative) [121]. Par ailleurs, une étude « exposés–non exposés » a comparé la daptomycine avec la vancomycine (taux résiduel médian à 17,6 mg/L) pour traiter des bactériémies à SARM avec une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L. Cette étude monocentrique a retrouvé moins d'échecs (20 vs 48 %), moins de décès à 30 jours (3,5 vs 12,9 %) avec la daptomycine [122]. Cette étude monocentrique non randomisée plaide pour l'utilisation de la daptomycine dans cette indication sans constituer pour autant une preuve formelle. Des fortes doses de daptomycine peuvent être employées afin de limiter l'émergence de mutants résistants même si les modalités d'administration ne sont pas encore formellement établies [123].
4. Il faut probablement utiliser le linézolide dans les PAVM à SARM *(Accord fort)*.
Une étude randomisée portant sur 448 pneumonies nosocomiales [124] a montré que l'activité du linézolide était équivalente à celle de la vancomycine administrée en discontinu. Elle confirmait les études plus anciennes [125]. La réponse clinique en analyse perprotocole était même meilleure avec le linézolide (57,6 vs 46,6 % ; $p = 0{,}042$). Cependant, les concentrations plasmatiques de vancomycine obtenues étaient en dessous de celles recommandées et certains déséquilibres entre les deux groupes doivent rendre prudent sur la conclusion. Si la vancomycine est utilisée, une concentration résiduelle supérieure à 15 mg/L doit être obtenue dans les 24 premières heures. Une dose de charge de 35 mg/kg est nécessaire pour augmenter la probabilité d'obtenir immédiatement cette cible [126].
5. Il faut probablement réaliser une CMI du SARM à la vancomycine *(Accord fort)*. En cas d'absence d'amélioration clinique après trois jours, pour une infection à SARM dont la CMI est supérieure à 1 mg/L, il faut probablement utiliser une alternative à la vancomycine *(Accord fort)*.
La probabilité de survie dans les bactériémies à SARM est plus importante si la concentration de vancomycine au cours du temps rapportée à la CMI du germe à la vancomycine est élevée (rapport ASC24 h/CMI > 400 ; ASC : aire sous la courbe) [127]. Cet objectif est très difficile à atteindre pour des CMI à la vancomycine supérieures à 1 mg/L [128]. Cependant, la relation causale entre ASC/CMI élevée et survie n'a pas été démontrée. De même, l'hétérorésistance des SARM n'a pas été montrée comme associée à un surrisque de décès [129]. Pour atteindre rapidement des concentrations suffisantes, une dose de charge de 35 mg/kg doit être effectuée [126].
6. Il faut probablement discuter, selon le site infecté, l'intérêt d'une association anti-SARM *(Accord faible)*.
In vitro, des synergies entre les glycopeptides, les lipopeptides, gentamicine et rifampicine sont souvent rapportées. Dans une enquête, la plupart des infectiologues interrogés poursuivent la vancomycine pour traiter une bactériémie à *S. aureus* avec une CMI à 2 mg/L [130]. En cas d'échec clinique, une bi-antibiothérapie, utilisant préférentiellement la rifampicine et la gentamicine, est proposée par trois quarts d'entre eux. Les données cliniques démontrant le bien-fonde de cette attitude manquent [131].

Q4. Comment optimiser l'administration des antibiotiques ? Dans quelles situations l'indication d'une antibiothérapie est-elle formelle ?

1. Dans le cadre du choc septique, il faut administrer une antibiothérapie probabiliste dans l'heure après la survenue du choc *(Accord fort)*.
Les auteurs de la Surviving Sepsis Campaign concluent (recommandation de grade 1B) qu'une antibiothérapie efficace doit être administrée dans l'heure après la survenue d'un choc septique. Ces recommandations reposent sur différents travaux dont l'étude *princeps* de Kumar et al. [132]. Un niveau de gradation 1C est retenu pour le sepsis sévère. Dans une étude rétrospective, Gaieski et al. [133] ont montré, sur un collectif de 261 patients en sepsis grave ou choc septique, une association

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

entre la mortalité et un délai d'administration des antibiotiques supérieur à une heure.

2. Devant une suspicion de pneumonie communautaire sévère, il faut probablement avant toute antibiothérapie envisager d'autres diagnostics dans un délai maximal de quatre heures après l'admission, pour éviter une prescription inutile *(Accord faible)*.

Plusieurs études ont suggéré un délai de quatre heures comme maximal entre l'admission d'un patient et la première dose d'antibiotique [134,135]. Pourtant, une meta-analyse prenant le délai d'antibiothérapie précoce versus tardif comme critère de jugement n'a pas réussi à confirmer ce résultat [136]. La seule étude prospective qui avait été incluse dans cette analyse montrait même des résultats inverses [137]. Une autre analyse de la littérature a estimé le niveau de preuve supportant un temps court d'administration des antibiotiques lors de la pneumonie communautaire [138]. Les auteurs soulignaient que la réduction du temps entre l'admission et la première dose s'accompagnait d'une augmentation du mésusage sans qu'il n'y ait de données suffisamment solides de mortalité contrebalançant ce risque. Deux études prospectives n'ont pas montré de relation entre le temps d'administration de la première dose d'antibiotiques et la mortalité [139,140]. La première montre en revanche une augmentation du nombre de complications sans modification de la mortalité. Deux études rétrospectives confirment l'absence de lien entre la précocité de l'administration du traitement et la mortalité [141,142].

3. Dans la méningite bactérienne, il faut administrer les antibiotiques dans les trois heures après l'admission à l'hôpital, idéalement dans l'heure *(Accord fort)*.

Sur la base de différentes études [143–145], la conférence de consensus de 2009 retient un délai de trois heures (idéalement dans l'heure) entre l'admission et l'administration de la première dose d'antibiotique [146].

4. Il faut probablement raccourcir au maximum le délai d'administration de la première dose d'antibiotique chez les patients « fragiles » (splénectomisé fébrile, neutropénique fébrile, dermohypodermite bactérienne nécrosante…) *(Accord fort)*.

Même si la littérature médicale ne permet pas d'apporter des éléments de preuve, il semble « de bonne pratique » de recommander une optimisation de ce délai chez les patients les plus « fragiles » comme le splénectomisé fébrile [147], le patient neutropénique fébrile [148], celui présentant une dermohypodermite bactérienne nécrosante… Comme cela a été discuté dans la pneumonie communautaire, ce délai (pour lequel aucune durée n'est précisée) doit être considéré comme un indicateur de qualité de la prise en charge plutôt que comme un élément du pronostic [141].

Quand faut-il doser les antibiotiques ?

1. Il faut, chez tout patient sévère adulte ou pédiatrique de réanimation, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique importante et imprévisible, faire des dosages de certains antibiotiques *(Accord fort)*.

Les patients de réanimation (en sepsis sévère/choc septique, recevant un remplissage massif et des catécholamines, en choc hémorragique, les brûlés, les neutropénies fébriles, en insuffisance rénale aiguë, sous épuration extrarénale continue, en obésité morbide et les enfants) ont des modifications physiopathologiques majeures. Celles-ci amènent à une variabilité pharmacocinétique imprévisible inter- et intra-individuelle, en particulier pour les antibiotiques hydrophiles (aminosides, vancomycine, bêtalactamines) [149–152]. Ainsi, les concentrations plasmatiques et au site de l'infection peuvent être subthérapeutiques, sources possibles d'échecs cliniques et de développements de résistances bactériennes. À l'inverse, une défaillance rénale et/ou hépatique peut aboutir à des concentrations toxiques [153–156]. Chez l'enfant, cette variabilité est majorée par des différences importantes en fonction de l'âge, en termes de volume de distribution, de métabolisme et d'élimination [157,158].

Les dosages sériques d'antibiotiques n'ont d'intérêt que s'ils s'intègrent dans une approche d'atteinte des objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques d'efficacité et de prévention de l'émergence de mutants résistants, de prévention ou de compréhension de la toxicité (objectifs PK/PD cibles) [159,160]. Ainsi, les dosages d'antibiotiques doivent être réalisés soit au pic, soit en résiduel, soit à l'équilibre selon l'antibiotique et ses modalités d'administration [161].

2. Il faut doser le pic plasmatique d'aminoside 30 minutes après la première dose perfusée en 30 minutes chez tout patient sévère de réanimation. Une concentration inférieure à l'objectif attendu doit entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante *(Accord faible)*.

Le bénéfice du dosage des aminosides, antibiotiques hydrophiles à activité concentration dépendante et à index thérapeutique étroit, est démontré dans les approches PK/PD, tant en termes d'efficacité clinique que de toxicité et de prévention des mutants résistants [162–168].

3. Il faut un dosage de la concentration résiduelle d'aminoside pour éviter toute toxicité d'une réinjection trop précoce chez tout patient sévère de réanimation, a fortiori en cas d'insuffisance rénale *(Accord faible)*.

Chez les patients de réanimation ayant un volume de distribution augmenté, la demi-vie des aminosides est plus longue, d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale. Ainsi, la concentration résiduelle à la 24^{e} heure peut être au-dessus de la valeur attendue non toxique. A contrario, chez certains patients tels les brûlés, la clairance rénale peut augmenter, augmentant d'autant la clairance des aminosides avec la nécessité de réinjecter plus précocement [161,168].

4. Chez l'adulte, comme chez l'enfant, il faut doser la concentration de la vancomycine à l'équilibre en cas d'administration en perfusion continue après une dose de charge ou en résiduelle en cas d'administration discontinue *(Accord fort)*.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

La bactéricidie de la vancomycine est ASC 24 h/CMI dépendante. L'ASC24 h ne pouvant être monitorée en routine, il a été montré que la concentration résiduelle était bien corrélée avec cette ASC24 h [169]. Ainsi, la mesure de la concentration en résiduelle est recommandée. En administration discontinue, cette concentration résiduelle est réalisée juste avant l'administration de la quatrième dose [170].

La concentration recherchée en résiduelle ou à l'équilibre en perfusion continue est de l'ordre de 20 mg/L. Celle-ci peut être plus élevée pour le traitement de certains sites infectés où la pénétration de la vancomycine est difficile (liquide céphalorachidien, os...) [126,171]. En termes de prévention de l'émergence de mutants résistants, de staphylocoques de sensibilité diminuée à la vancomycine, il est recommandé d'avoir une concentration résiduelle toujours supérieure à 10 mg/L [170].

Les données cliniques concernant la toxicité rénale de la vancomycine sont difficiles à interpréter du fait de l'association fréquente à de nombreux facteurs néphrotoxiques confondant et de définitions variables de l'atteinte rénale. Chez les patients instables hémodynamiquement et ayant de grandes variations de leur volume de distribution, recevant des aminosides, des dosages rapprochés, voire quotidiens doivent être réalisés [170].

5. Il faut probablement mesurer la concentration de certaines bêtalactamines à large spectre en résiduelle, en cas d'administration discontinue ou prolongée, ou à l'équilibre en perfusion continue en termes à la fois d'efficacité et de toxicité *(Accord faible)*.

Les bêtalactamines sont des antibiotiques hydrophiles et à activité temps-dépendante. Du fait de leur index thérapeutique large, l'intérêt de leur dosage n'est pas apparu nécessaire jusqu'à ces dernières années. Chez les patients sévères de réanimation, pour avoir une activité maximale et éviter toute recroissance bactérienne, l'objectif de concentration résiduelle est de l'ordre de plusieurs multiples de CMI pendant 100 % du temps entre deux administrations [161,172]. De nombreuses études chez des patients sévères de réanimation, en particulier en sepsis sévère/choc septique, montrent une pharmacocinétique hétérogène et imprévisible, et surtout des concentrations sériques résiduelles faibles, bien au-dessous de cet objectif [173–176].

Concernant la prévention de l'émergence de mutants résistants, une concentration résiduelle à plusieurs multiples de CMI est probablement l'objectif à atteindre [177–179]. En termes de toxicité (convulsions, cholestase, néphropathie interstitielle), compte tenu des doses souvent élevées des bêtalactamines administrées et de l'imprévisibilité des concentrations obtenues chez un patient sévère, il peut être utile de doser les concentrations résiduelles [161]. Des études cliniques prospectives randomisées doivent être conduites pour démontrer un bénéfice – en termes d'efficacité clinique, de prévention de l'apparition de mutants résistants et de toxicité – du « monitoring » des concentrations sériques résiduelles des bêtalactamines.

Certaines modalités d'administration permettent-elles de limiter la résistance (voies d'administration, posologie) ?

Il faut considérer que les échecs pharmacodynamiques conduisant à des échecs cliniques et à l'émergence de la résistance augmentent in fine la consommation d'antibiotiques.

1. Pour des infections sévères, chez des patients de réanimation, il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques de bêtalactamines pendant au moins 70 % du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique *(Accord faible)*.

2. Il faut probablement atteindre un objectif plus élevé (Cmin/CMI > 4 à 6) *(Accord fort)*.

Pour les bêtalactamines, un pourcentage du temps passé au-dessus de la CMI (%T > CMI), variable selon les molécules (50 à 60 % pour les pénicillines, 60 à 70 % pour les céphalosporines) [180], et selon les bactéries, est le meilleur paramètre pharmacodynamique prédictif de l'efficacité thérapeutique.

Il existe un rationnel clair et convaincant pour suggérer que l'activité bactéricide des bêtalactamines s'accroît lorsque les concentrations sériques augmentent jusqu'à quatre à six fois la CMI [181,182]. Il existe cependant très peu de données publiées mettant en corrélation l'atteinte de ces objectifs pharmacodynamiques et l'évolution microbiologique ou clinique des patients.

Chez des patients de réanimation, Mohr et al. [183] ont proposé comme objectif pharmacodynamique pour les bêtalactamines un %T > CMI de 100 % associé à un rapport Cmin/CMI supérieur à 5. Cet objectif a été conforté dans l'étude de Li et al. [184], montrant que ce rapport était prédictif de succès clinique dans le traitement de pneumonies nosocomiales.

Une seule étude pharmacodynamique prospective contrôlée (avec mesures des CMI et dosages sériques d'antibiotiques pour chaque patient) a montré une relation entre pharmacodynamie et mortalité [185], en prenant pour objectif un %T > CMI de 70 %. Les études précliniques (in vitro, animales, simulations Monte-Carlo) déjà citées apportent un rationnel convaincant en faveur d'un objectif plus élevé (Cmin/CMI > 4 à 6) qu'aucune étude clinique randomisée portant sur un nombre suffisant de patients ne soutient.

3. En réanimation, pour le traitement des infections sévères, d'autant plus si les bactéries documentées ont des CMIs élevées, il faut probablement administrer les bêtalactamines (céfépime, pipéracilline–tazobactam, méropénème et doripénème) en perfusion intraveineuse « allongée » sur trois ou quatre heures *(Accord fort)*.

Les études pharmacocinétiques et les données de modélisation sont concordantes : l'administration des bêtalactamines en perfusion intraveineuse continue ou allongée (sur trois ou quatre heures) augmente le temps passé au-dessus de la CMI entre deux doses administrées [186,187]. Plusieurs études, pour la plupart rétrospectives, sont concordantes et suggèrent que la

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

perfusion « allongée » de bêtalactamines (céfépime, pipéracilline–tazobactam, carbapénèmes) sur trois ou quatre heures pourrait induire un bénéfice sur la mortalité des patients : trois d'entre elles, récentes, montrent une diminution de mortalité dans les groupes de patients traités en perfusion allongée [188–190]. Enfin, la méta-analyse de Falagas et al. [191] montre une mortalité à 10,8 % chez les patients traités par carbapénèmes ou pipéracilline–tazobactam en perfusions allongées versus 16,8 % chez les patients traités par perfusions intermittentes (p = 0,03).

4. Il ne faut probablement pas administrer systématiquement les bêtalactamines en perfusion continue, bien qu'un avantage théorique soit démontré par les études cliniques pharmacocinétiques et les modélisations pharmacodynamiques *(Accord faible)*.

Il faut probablement réserver cette modalité d'administration des carbapénèmes (méropénème et doripénème), du ceftazidime et de la pipéracilline–tazobactam, au traitement des infections sévères, dans les situations à risque d'échec pharmacodynamique (foyers profonds, altération importante de la pharmacocinétique, CMI élevées) *(Accord faible)*.

Plusieurs études ont démontré en réanimation que l'administration en perfusion continue de pipéracilline–tazobactam, méropénème, ticarcilline–clavulanate, ceftazidime permet d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI beaucoup plus fréquemment qu'avec une perfusion intermittente. En revanche, les évaluations du bénéfice clinique de la perfusion intraveineuse continue de bêtalactamines n'ont pas permis de conforter l'avantage pharmacocinétique théorique déjà évoqué de cette modalité d'administration, y compris les méta-analyses [191–194]. Seules les études rétrospectives de Lorente et al. [195–197], dans le traitement des PAVM par méropénème, ceftazidime et pipéracilline–tazobactam, ont démontré une supériorité de la perfusion continue sur la perfusion intermittente, augmentant la guérison clinique de 60 à 90 %, sans différence rapportée sur la mortalité des patients. La seule étude randomisée contrôlée en double insu en réanimation a montré que l'administration en perfusion continue de pipéracilline–tazobactam, méropénème, ticarcilline–clavulanate permettait d'obtenir la guérison clinique dans 70 % des cas versus 43 % en perfusion intermittente (p = 0,047) [198]. Néanmoins, compte tenu de la faible documentation bactériologique (de l'ordre de 50 %), les CMI utilisées n'étaient pas celles des patients mais les CMI critiques de *P. aeruginosa*. Dès lors, les résultats de cette étude concernant l'efficacité de la perfusion continue sont difficilement interprétables. Il est probable que le bénéfice de la perfusion intraveineuse continue est probablement plus important chez les patients les plus sévères. Des études prospectives randomisées contrôlées, en aveugle sont requises pour valider cette hypothèse. Les causes d'échec de la démonstration d'une efficacité supérieure de la perfusion continue peuvent être d'ordre méthodologique, d'instabilité des molécules, en particulier les pénèmes [199], d'effet inoculum ou de concentrations trop basses au site de l'infection [200].

5. Il faut probablement administrer la vancomycine en perfusion continue, après administration d'une dose de charge, pour obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, déterminantes pour l'efficacité du traitement *(Accord fort)*.

Des données concordantes d'études in vitro et d'études cliniques récentes montrent qu'un rapport ASC24 h/CMI supérieur à 400 est prédictif de l'efficacité clinique du traitement par la vancomycine dans les pneumonies et les bactériémies à SARM [170,201–203]. Les études cliniques comparant directement la perfusion intraveineuse continue à la perfusion intermittente de vancomycine sont contradictoires et ne permettent pas de recommander l'utilisation systématique de la perfusion continue [204–207]. Néanmoins, l'administration en perfusion continue permet d'obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, de limiter le nombre de dosages sanguins ainsi que le coût de traitement [206,208]. Rello et al. ont montré que la perfusion continue de vancomycine était un facteur protecteur pour la mortalité en réanimation dans une étude rétrospective évaluant la mortalité attribuable des PAVM à SARM [209]. En cas d'administration discontinue, une dose de charge de 25 à 30 mg/kg (fondée sur le poids réel) est recommandée par les sociétés savantes nord-américaines [170]. Dans une étude de simulation de Monte-Carlo, chez les patients septiques sévères, une dose de charge de 35 mg/kg semble nécessaire pour atteindre rapidement une concentration de l'ordre de 20 mg/L, suivi d'une dose en perfusion continue de 35 mg/kg pour maintenir cette cible de concentration [126].

6. Il faut probablement utiliser des modalités d'administration d'antibiotiques prolongée ou continue pour la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne en particulier vis-à-vis de certaines souches (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, entérobactéries) *(Accord faible)*.

Les études in vitro et animales semblent démontrer que le développement de la résistance bactérienne est affecté par les concentrations d'antibiotiques en particulier pour certains antibiotiques (les fluoroquinolones notamment) et/ou certaines bactéries (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*). Certains paramètres pharmacodynamiques (ASC/CMI, pic/CMI, ASC/CPM, T > CPM ; CPM : concentration prévenant les mutants) ont été corrélés à l'émergence de souches résistantes d'entérobactéries [210–217]. Lors de perfusions intraveineuses intermittentes, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique d'antibiotiques est au-dessus de la CMI (fenêtre de sélection de la résistance) est plus courte que lors de perfusions allongées ou continues. Cependant, ces avantages théoriques n'ont pas été confirmés par des études cliniques d'un niveau de preuve suffisant.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Place des associations d'antibiotiques ?

1. S'il n'existe pas de facteurs de risque de BMR, il faut traiter en probabiliste les pneumonies nosocomiales en monothérapie *(Accord faible)*.

La monothérapie est suffisante pour la prise en charge des PAVM sous deux conditions : délai d'apparition inférieur à sept jours par rapport à l'intubation trachéale et absence d'antibiothérapie préalable. Il faut tenir compte aussi de la durée de séjour à l'hôpital avant l'intubation. On peut élargir cette attitude à toutes les pneumopathies nosocomiales sans facteurs de risque de BMR [218,219].

2. Il faut traiter par une association probabiliste les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR *(Accord fort)*.

Malgré un niveau global de preuve faible, il est habituel de recommander de traiter en probabiliste par une association d'antibiotiques les patients les plus sévères (choc septique) ou les plus fragiles (patients d'oncohématologie), notamment quand ils sont à risque d'infections à BMR [219–221]. Cependant, même pour les patients fragiles, il y a une prise de conscience collective du caractère fondamental d'une utilisation raisonnée de ces associations d'antibiotiques afin d'éviter l'émergence de BMR [222,223].

Q5. Réévaluation et durée des traitements antibiotiques

1. Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48–72 heures et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques *(Accord fort)*.

2. Concernant la procalcitonine (PCT) :

- **Il faut probablement utiliser la PCT pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses. Lorsque la PCT plasmatique est inférieure à 0,5 ng/mL ou que la PCT plasmatique a diminué de plus de 80 % par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée *(Accord faible)*.**
- **Il faut probablement mettre en place des recommandations locales structurant cette réévaluation afin de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques en réanimation *(Accord fort)*.**
- **Il faut probablement doser la PCT toutes les 48 à 72 heures au-delà de j3 afin de réduire la durée de l'antibiothérapie *(Accord faible)*.**

Il existe peu d'études visant à évaluer une stratégie de réduction de la durée des traitements antibiotiques en réanimation. Plusieurs stratégies ont été utilisées : la réduction empirique de la durée de traitement [224], une stratégie fondée sur un algorithme de guérison clinique [225], une stratégie fondée sur la mesure quotidienne de la PCT [226]. Toutes ces études sont randomisées et de haut niveau. Seule l'étude de Bouadma et al. n'a pas montré d'impact sur l'émergence de BMR, possiblement parce que la réduction de la consommation d'antibiotiques est moins nette dans cette étude que dans celles de Chastre et al. et de Singh et al. La mise en place de recommandations locales permet de réduire la durée de l'antibiothérapie par le rappel des durées de traitement préconisées par les sociétés savantes [26,227,228], la mise en œuvre de bonnes pratiques diagnostiques [26,227] et l'usage de règles afin d'interrompre des antibiotiques en absence d'argument fort pour un processus infectieux évolutif ou en cas de régression des paramètres cliniques, voire biologiques d'infection [26,227,229,230]. Certaines études mettent en évidence une réduction de la durée d'antibiothérapie par l'usage de recommandations incitant à l'interruption de l'antibiothérapie [226,231–241] lorsque les valeurs de PCT décroissent significativement (le plus souvent de 80 à 90 % de la valeur initiale ou en dessous d'un seuil, le plus souvent de 0,5 ng/mL). Il convient de noter que si certaines études s'intéressent à l'ensemble des infections en réanimation [226,231,237–239,242], la plupart sont centrées sur les infections respiratoires basses [232,233,235,236,240,243]. Enfin, il faut noter que les patients immunodéprimés ont été exclus dans ces travaux (neutropéniques, hémopathes, transplantés d'organe, patients sous traitements immunosuppresseurs).

3. Lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée, pour une pneumonie associée à la ventilation chez les patients non immunodéprimés, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie à huit jours quelle(s) que soi(en)t la (les) bactérie(s) responsable(s) *(Accord faible)*.

4. En dehors de situations cliniques particulières, il faut probablement limiter à 5–7 jours le traitement pour une infection communautaire *(Accord fort)*.

5. En dehors d'une bactériémie à *S. aureus*, ou d'une bactériémie compliquée de métastases infectieuses, il faut probablement limiter à 5–7 jours le traitement d'une bactériémie liée au cathéter si les hémocultures se négativent dans les trois premiers jours du traitement et que le cathéter a été retiré *(Accord fort)*.

Les recommandations de durées d'antibiothérapie au cours des états septiques s'appuient rarement sur des études de niveau de preuve élevé. La réduction de la durée d'antibiothérapie limite la consommation totale d'antibiotiques, la toxicité et la pression de sélection mais expose au risque d'échec thérapeutique.

Seuls les résultats des études comparant deux durées de traitement avec la même antibiothérapie permettent théoriquement d'évaluer précisément le rapport risque/bénéfice d'une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Cinq études répondant à ces critères ont été conduites en réanimation. Quatre études randomisées contrôlées, ayant comparé deux durées fixes de traitement, concernent les PAVM [224,244–246] chez des patients adultes non immunodéprimés. Une cinquième, en néonatologie, concerne les bactériémies [247]. Les autres études randomisées ayant comparé des durées fixes

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

d'antibiothérapie ont exclu les patients sévères. Enfin, des études plus récentes ont comparé des stratégies de durée d'antibiothérapie guidée sur l'évolution clinique [225,230], la cinétique de biomarqueurs [226,248] ou la mise en place de protocoles d'antibiothérapie [26,228]. Au cours des PAVM identifiées sur des critères microbiologiques, une antibiothérapie de huit jours comparativement à une antibiothérapie de 15 jours ne réduit pas la survie à 28 jours, y compris lorsque l'agent étiologique est un bacille à Gram négatif non fermentant (23 vs 30 % respectivement). Le taux de rechutes n'est pas différent entre les deux stratégies sauf en cas de bacille à Gram négatif non fermentant : 21/64 (32,8 %) dans le groupe huit jours vs 12/63 (19 %) dans le groupe 15 jours [224].

Chez les patients non immunodéprimés et sans critère de gravité qui ont une infection communautaire non compliquée respiratoire [249–252], intra-abdominale [253], urinaire [254,255], d'évolution clinique satisfaisante dans les cinq premiers jours, une durée d'antibiothérapie de 5–7 jours n'expose pas à un risque supérieur d'échec thérapeutique comparativement à une antibiothérapie plus prolongée, y compris pour les patients bactériémiques [256]. Dans le cas des bactériémies à S. *aureus*, le traitement peut aussi le plus souvent être réduit à 5–7 jours [257,258].

6. Il faut probablement mettre en place une concertation pluridisciplinaire afin d'améliorer l'adéquation des antibiothérapies, d'augmenter le taux de désescalade et de limiter leur consommation *(Accord fort)*.

7. Il faut probablement mettre en place des protocoles d'antibiothérapie pour améliorer le pronostic des patients et pour limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques *(Accord fort)*.

Les avantages d'une consultation spécialisée (infectiologues) avec l'équipe de réanimation restent débattus. Cinq études monocentriques, non randomisées, de type « avant–après » se sont intéressées à la question. Elles ont évalué la consommation d'antibiotiques [228,259–261], l'adéquation des antibiotiques prescrits comparativement aux recommandations [260], l'évolution des coûts d'antibiotiques [228,259,261] et pour certaines la mortalité [228,260]. Hors réanimation, il existe des études suggérant aussi l'intérêt de l'avis d'une équipe d'infectiologie [262,263]. Il n'existe pas, en réanimation, d'études visant à évaluer spécifiquement l'impact des protocoles d'antibiothérapie sur la résistance. Seules six études (dont cinq prospectives de type « avant–après » et aucune randomisée) de faible niveau de preuve sont identifiées [264–269]. Elles suggèrent que la mise en place de protocoles peut améliorer le pronostic des patients mais aussi limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques.

Déclaration d'intérêts : les liens d'intérêt des auteurs sont consultables en adressant un message à secretariat@srlf.org.

Références

[1] Cars O, Hogberg LD, Murray M, et al. Meeting the challenge of antibiotic resistance. BMJ 2008;337:a1438. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a1438.

[2] So A, Furlong M, Heddini A. Globalisation and antibiotic resistance. BMJ 2010;341:c5116.

[3] So AD, Gupta N, Cars O. Tackling antibiotic resistance. BMJ 2010;340:c2071.

[4] Turnidge J, Christiansen K. Antibiotic use and resistance: proving the obvious. Lancet 2005;365:548–9.

[5] Wester CW, Durairaj L, Evans AT, et al. Antibiotic resistance: a survey of physician perceptions. Arch Intern Med 2002;162:2210–6.

[6] Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? Ann Clin Microbiol Antimicrob 2013;12:22.

[7] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1–12.

[8] Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov 2007;6:29–40.

[9] Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:155–64.

[10] CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. USA: Centers for Diseases Control and Prevention; 2013.

[11] ECDC. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. 2012 ed. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012.

[12] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt, Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Le concept « Une seule santé » appliqué à l'antibiorésistance: colloque du 14 novembre 2013. Paris: www.sante.gouv.fr; 2013.

[13] WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.

[14] Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med 2001;29:N64–8.

[15] Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, et al. Managing antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med 2010;38:S315–23. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e6a2a4.

[16] Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med 2001;134:298–314.

[17] Polin RA, Denson S, Brady MT. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. Pediatrics 2012;129:e1085–93.

[18] Salgado CD, O'Grady N, Farr BM. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. Crit Care Med 2005;33:2373–82.

[19] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.

[20] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–6.
[21] Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND; 2001.
[22] Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blazquez J. Antibiotic-selective environments. Clin Infect Dis 1998;27:S5–11.
[23] Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 2003; 289:885–8.
[24] DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control 2012;40:526–9.
[25] Kim JW, Chung J, Choi SH, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. Crit Care 2012;16:R28.
[26] Kaki R, Elligsen M, Walker S, et al. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2011;66:1223–30.
[27] Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. Clin Infect Dis 2006;42:925–34.
[28] Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. N Engl J Med 2000;343:1925–32.
[29] Savey A, Machut A. Résultats 2012 (trans : Institut de veille sanitaire). Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. France: Réseau REA-Raisin; 2013.
[30] Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. Am J Infect Control 2013;41:1148–66.
[31] Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. Infection 2008;36:549–59.
[32] E UCAST, CASFM. European Manual of Clinical Microbiology. Vol 1st edition, Vivactis Plus; 2012.
[33] Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2014;40:32–40.
[34] Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 2014;40:41–9.
[35] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 2000;132:621–30.
[36] Swanson JM, Wood GC, Croce MA, et al. Utility of preliminary bronchoalveolar lavage results in suspected ventilator-associated pneumonia. J Trauma 2008;65:1271–7.
[37] Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2006;355:2619–30.
[38] Joly-Guillou M-L, Eveillard M. Avantages et limites de l'examen direct (ED) en bactériologie. Rev Fr Lab 2011;2011(434):33–8.
[39] Albert M, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Utility of Gram stain in the clinical management of suspected ventilator-associated pneumonia. Secondary analysis of a multicenter randomized trial. J Crit Care 2008;23:74–81.
[40] O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the Gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. Clin Infect Dis 2012;55:551–61.
[41] Beuving J, van der Donk CF, Linssen CF, et al. Evaluation of direct inoculation of the BD PHOENIX system from positive BACTEC blood cultures for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods. BMC Microbiol 2011;11:156.
[42] Beuving J, Verbon A, Gronthoud FA, et al. Antibiotic susceptibility testing of grown blood cultures by combining culture and real-time polymerase chain reaction is rapid and effective. PloS One 2011;6:e27689.
[43] Bruins M, Oord H, Bloembergen P, et al. Lack of effect of shorter turnaround time of microbiological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:305–13.
[44] Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, et al. Comparative evaluation of the Vitek-2 Compact and Phoenix systems for rapid identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:20–31.
[45] Romero-Gomez MP, Gomez-Gil R, Pano-Pardo JR, Mingorance J. Identification and susceptibility testing of microorganism by direct inoculation from positive blood culture bottles by combining MALDI-TOF and Vitek-2 Compact is rapid and effective. J Infect 2012;65:513–20.
[46] Yonetani S, Okazaki M, Araki K, et al. Direct inoculation method using BacT/ALERT 3D and BD Phoenix System allows rapid and accurate identification and susceptibility testing for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods in aerobic blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:129–34.
[47] Galar A, Yuste JR, Espinosa M, et al. Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2445–52.
[48] Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. Clin Microbiol Infect 2010;16: 1614–9.
[49] Buchan BW, Riebe KM, Ledeboer NA. Comparison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. J Clin Microbiol 2012;50:346–52.
[50] Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 2013;26:547–603.
[51] Dingle TC, Butler-Wu SM. Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identification. Clin Lab Med 2013;33:589–609.
[52] Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. J Antimicrob Chemother 2008;61:428–35.
[53] Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, et al. Real-time identification of bacteria and Candida species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol 2010;48:1542–8.
[54] Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. PloS One 2012;7:e32589.
[55] Clerc O, Prod'hom G, Vogne C, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. Clin Infect Dis 2013;56:1101–7.
[56] Tan KE, Ellis BC, Lee R, et al. Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. J Clin Microbiol 2012;50:3301–8.
[57] Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. Arch Pathol Lab Med 2013;137:1247–54.
[58] Jehl F. CASFM: recommandations 2014. SFM ed. Paris: Société française de microbiologie; 2014.
[59] Piso RJ, Iven-Koller D, Koller MT, Bassetti S. The routine use of urinary pneumococcal

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

antigen test in hospitalised patients with community acquired pneumonia has limited impact for adjustment of antibiotic treatment. Swiss Med Wkly 2012;142:w13679.
[60] Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2004;38:222–6.
[61] Smith MD, Derrington P, Evans R, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol 2003;41:2810–3.
[62] Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F, et al. Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. Intensive Care Med 2006;32:1766–72.
[63] Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H, et al. Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;55:89–94.
[64] Navarro D, Garcia-Maset L, Gimeno C, et al. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. J Clin Microbiol 2004;42:4853–5.
[65] Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. Chest 2009;136:1576–85.
[66] Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Thorax 2010;65:101–6.
[67] Matta M, Kerneis S, Day N, et al. Do clinicians consider the results of the BinaxNOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? Clin Microbiol Infect 2010;16:1389–93.
[68] Biendo M, Mammeri H, Pluquet E, et al. Value of Xpert MRSA/SA blood culture assay on the Gene Xpert(R) Dx System for rapid detection of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in patients with staphylococcal bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:139–43.
[69] Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, et al. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. J Clin Microbiol 2012;50:127–33.
[70] Grobner S, Dion M, Plante M, Kempf VA. Evaluation of the BD GeneOhm StaphSR assay for detection of methicillinresistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from spiked positive blood culture bottles. J Clin Microbiol 2009;47:1689–94.
[71] Wolk DM, Blyn LB, Hall TA, et al. Pathogen profiling: rapid molecular characterization of *Staphylococcus aureus* by PCR/electrospray ionization-mass spectrometry and correlation with phenotype. J Clin Microbiol 2009;47:3129–37.
[72] Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, et al. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus/S. aureus* blood culture test in patients with *S. aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2010;51:1074–80.
[73] Davies J, Gordon CL, Tong SY, et al. Impact of results of a rapid *Staphylococcus aureus* diagnostic test on prescribing of antibiotics for patients with clustered Gram-positive cocci in blood cultures. J Clin Microbiol 2012;50:2056–8.
[74] Ruimy R, Dos-Santos M, Raskine L, et al. Accuracy and potential usefulness of triplex real-time PCR for improving antibiotic treatment of patients with blood cultures showing clustered Gram-positive cocci on direct smears. J Clin Microbiol 2008;46:2045–51.
[75] Nonhoff C, Roisin S, Hallin M, Denis O. Evaluation of Clearview Exact PBP2a, a new immunochromatographic assay, for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LL-MRSA). J Clin Microbiol 2012;50:3359–60.
[76] Romero-Gomez MP, Quiles-Melero I, Navarro C, et al. Evaluation of the BinaxNOW PBP2a assay for the direct detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:282–4.
[77] Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. Intensive Care Med 2006;32:1773–81. http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0354-8.
[78] Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2008;34:675–82.
[79] Jung B, Sebbane M, Chanques G, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2009;35:101–7.
[80] Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. Chest 2005;127:589–97.
[81] Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. Int J Infect Dis 2010;14:e723–9.
[82] Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(1):41–6.
[83] Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:575–9.
[84] Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques 2010;12:183–9.
[85] Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Microbiol Infect 2005;11:10–7.
[86] Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2014;69:871–80.
[87] Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. J Hosp Infect 2005;59:83–9.
[88] Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implictions for clinical use. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012;2012:976273.
[89] Garnica M, Nouer SA, Pellegrino FL, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. BMC Infect Dis 2013;13:356.
[90] Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:283–9.
[91] Troughton JA, Millar G, Smyth ET, et al. Ciprofloxacin use and susceptibility of Gram-negative organisms to quinolone and non-quinolone antibiotics. J Antimicrob Chemother 2011;66:2152–8.
[92] Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. Clin Infect Dis 2006;42:778–84.
[93] Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008;47:1162–70.
[94] Drieux L, Brossier F, Duquesnoy O, et al. Increase in hospital-acquired bloodstream infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a large French teaching hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:491–8.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

[95] Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. J Antimicrob Chemother 2009;63:568–74.

[96] EMA. Lévofloxacine – Résumés des caractéristiques du produit. London, UK: European Medicines Agency; 2011.

[97] EMA. Ciprofloxacine – Résumés des caractéristiques du produit. London, UK: European Medicines Agency; 2013.

[98] EMA. Moxifloxacine – Résumés des caractéristiques du produit. London, UK: European Medicines Agency; 2013.

[99] HAS. Lévofloxacine – Avis de la Commission de Transparence (trans : Direction de l'évaluation médicale éedsp). Saint-Denis, France: Haute Autorité de santé; 2010.

[100] HAS. Ciprofloxacine – Avis de la Commission de transparence (trans : Direction de l'évaluation médicale éedsp). Saint-Denis, France: Haute Autorité de santé; 2011.

[101] HAS. Moxifloxacine – Avis de la Commission de transparence (trans : Direction de l'évaluation médicale éedsp). Saint-Denis, France: Haute Autorité de santé; 2012.

[102] SF2H. Recommandations – Surveiller et prévenir les infections liées aux soins. Hygienes 2010;XVII:180.

[103] Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003;290:2976–84.

[104] Stralin K, Soderquist B. *Staphylococcus aureus* in community-acquired pneumonia. Chest 2006;130:623. http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.2.623-a.

[105] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008;198:962–70.

[106] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Full version. Clin Microbiol Infect 2011;17:E1–59.

[107] Sicot N, Khanafer N, Meyssonnier V, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: results of a prospective observational study. Clin Microbiol Infect 2013;19:E142–8.

[108] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340:c2096.

[109] Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. Clin Infect Dis 2004;39:1747–53.

[110] El Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, et al. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2004;39:474–80.

[111] Polverino E, Dambrava P, Cilloniz C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10-year single-centre experience. Thorax 2010;65:354–9.

[112] Scanvic A, Denic L, Gaillon S, et al. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clin Infect Dis 2001;32:1393–8.

[113] Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). Clin Infect Dis 2013;57:485–8.

[114] Manian FA. IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. Clin Infect Dis 2009;49:1770–1 [author reply 1771–2].

[115] Garcia-Vazquez E, Fernandez-Rufete A, Hernandez-Torres A, et al. When is coagulase-negative *Staphylococcus bacteraemia* clinically significant? Scand J Infect Dis 2013;45:664–71.

[116] Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Elliott TS. Evaluation of routine microbiological techniques for establishing the diagnosis of catheter-related bloodstream infection caused by coagulase-negative staphylococci. J Med Microbiol 2007;56:172–6.

[117] Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:559–66.

[118] Elzi L, Babouee B, Vogeli N, et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. Clin Microbiol Infect 2012;18:E355–61.

[119] Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? Chest 2002;122:1389–99.

[120] LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4665–72.

[121] Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Bacteremia Study, G. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355(7):653–65. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053783.

[122] Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/l: a matched cohort study. Clin Infect Dis 2013;56:1562–9.

[123] Falcone M, Russo A, Venditti M, et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2013;57:1568–76.

[124] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2012;54:621–9.

[125] Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003;124:1789–97.

[126] Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2704–9.

[127] Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. Int J Antimicrob Agents 2013;41:255–60.

[128] Patel N, Pai MP, Rodvold KA, et al. Vancomycin: we can't get there from here. Clin Infect Dis 2011;52:969–74.

[129] van Hal SJ, Jones M, Gosbell IB, Paterson DL. Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. PloS One 2011;6:e21217.

[130] Hageman JC, Liedtke LA, Sunenshine RH, et al. Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants. Clin Infect Dis 2006;43:e42–5.

[131] Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2009;49:1072–9.

[132] 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.

[133] Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med 2010;38:1045–53.

[134] Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. Chest 2006;130:11–5. http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1.11.

[135] Wilson PA, Ferguson J. Severe community-acquired pneumonia: an Australian perspective. Intern Med J 2005;35:699–705.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

[136] Yu KT, Wyer PC. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med 2008;51:651–62 [662: e1–2].
[137] Silber SH, Garrett C, Singh R, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. Chest 2003;124:1798–804.
[138] Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. J Emerg Med 2009;37:335–40.
[139] Cheng AC, Buising KL. Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med 2009;53:618–24.
[140] Simonetti A, Viasus D, Garcia-Vidal C, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect 2012;18:1149–55.
[141] Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P, et al. Early administration of the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. Int J Infect Dis 2013;17:e293–8.
[142] Sucov A, Valente J, Reinert SE. Time to first antibiotics for pneumonia is not associated with in-hospital mortality. J Emerg Med 2013;45:1–7.
[143] Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1998;129:862–9.
[144] Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. Crit Care Med 2006;34:2758–65.
[145] Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. J Infect 2008;57:449–54.
[146] SPILF. 17th Consensus conference. Consensus conference on bacterial meningitis. Short text. Med Mal Infect 2009;39:175–86.
[147] Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol 2011;155:308–17.
[148] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56–93.
[149] Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:2070–9.
[150] Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin Pharmacokinet 2006;45:755–73.
[151] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med 2009;37:840–51. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff [quiz 859].
[152] Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. Clin Infect Dis 1997;25:112–8.
[153] Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. Intensive Care Med 2002;28:214–7.
[154] Goncalves-Pereira J, Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. Crit Care 2011;15:R206.
[155] McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. J Antimicrob Chemother 2011;66:ii25–31.
[156] Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. Clin Pharmacokinet 2010;49:1–16.
[157] Chirico G, Barbieri F, Chirico C. Antibiotics for the newborn. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:46–9.
[158] Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2012;39:61–8.
[159] Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis 2007;44:79–86.
[160] Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance – what's dosing got to do with it? Crit Care Med 2008;36:2433–40.
[161] Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol 2012;73:27–36.
[162] Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. J Infect Dis 1990;162:414–20.
[163] Drusano GL, Louie A. Optimization of aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2528–31. http://dx.doi.org/10.1128/aac.01314-10.
[164] 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.
[165] 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.
[166] Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. Ther Drug Monit 2008;30:674–81.
[167] van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, et al. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. Ther Drug Monit 1999;21:63–73.
[168] Afssaps, SPILF, GPIP. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine; 2011.
[169] Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006;130:947–55.
[170] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009;49:325–7.
[171] Lipman J. Is the end-game penetration (of the airway)? Crit Care Med 2005;33:1654–5.
[172] Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:931–6.
[173] Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2010;35:500–3.
[174] Hites M, Taccone FS, Wolff F, et al. Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:708–15.
[175] Sime FB, Roberts MS, Peake SL, et al. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. Ann Intensive Care 2012;2:35.
[176] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care 2010;14:R126.
[177] Fantin B, Farinotti R, Thabaut A, Carbon C. Conditions for the emergence of resistance to cefpirome and ceftazidime in experimental endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1994;33:563–9.
[178] Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. J Antimicrob Chemother 2007;59:285–91.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

[179] Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, 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.

[180] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1–10 [quiz 11–12].

[181] Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988;158:831–47.

[182] Manduru M, Mihm LB, White RL, et al. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2053–6.

[183] 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.

[184] Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1725–30.

[185] Scaglione F, Esposito S, Leone S, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. Eur Respir J 2009;34:394–400.

[186] Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003;36:S42–50.

[187] Roberts JA, Hope WW, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? Int J Antimicrob Agents 2010;35:419–20.

[188] Yost RJ, Cappelletty DM. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. Pharmacotherapy 2011;31:767–75. http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.8.767.

[189] Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis 2007;44:357–63.

[190] Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2907–12.

[191] Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2014;56:272–82.

[192] Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. Crit Care Med 2013;37:2071–8.

[193] Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD008481.

[194] Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. BMC Infect Dis 2011;11:181.

[195] Lorente L, Jimenez A, Martin MM, et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. Int J Antimicrob Agents 2009;33:464–8.

[196] Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. Ann Pharmacother 2006;40:219–23.

[197] Lorente L, Jimenez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, openlabel, historical chart review. Clin Ther 2007;29:2433–9.

[198] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013;56:236–44.

[199] Viaene E, Chanteux H, Servais H, et al. tion through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2327–32.

[200] Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2307–11.

[201] Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004;43:925–42.

[202] Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 2011;52:975–81.

[203] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Can Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82–98.

[204] Boffi El Amari E, Vuagnat A, Stern R, et al. High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. Scand J Infect Dis 2004;36:712–7.

[205] Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. J Clin Pharm Ther 2004;29:351–7.

[206] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2460–7.

[207] Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, et al. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. J Antimicrob Chemother 1995;35:352–4.

[208] Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect 2006;12:92–5.

[209] Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides. Crit Care Med 2005;33:1983–7.

[210] Ferran AA, Kesteman AS, Toutain PL, Bousquet-Melou A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3384–90.

[211] Olofsson SK, Marcusson LL, Komp-Lindgren P, et al. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an in vitro kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. J Antimicrob Chemother 2006;57:1116–21.

[212] Olofsson SK, Marcusson LL, Stromback A, et al. Dose-related selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2014;60:795–801.

[213] Singh R, Ledesma KR, Chang KT, et al. Pharmacodynamics of moxifloxacin against a high inoculum of *Escherichia coli* in an in vitro infection model. J Antimicrob Chemother 2007;64:556–62.

[214] Stearne LE, Goessens WH, Mouton JW, Gyssens IC. Effect of dosing and dosing frequency on the efficacy of ceftizoxime and the emergence of ceftizoxime resistance during the early development of murine abscesses caused by Bacteroides fragilis and Enterobacter cloacae mixed infection. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3605–11. http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl388.

[215] Zhao X, Quinn B, Kerns R, Drlica K. Bactericidal activity and target preference of a piperazinyl-cross-linked ciprofloxacin dimer with *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2006;58:1283–6. http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl388.

[216] Fantin B, Duval X, Massias L, et al. Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

in human commensal bacteria. J Infect Dis 2009;200:390–8. http://dx.doi.org/10.1086/600122.

[217] Tam VH, Louie A, Deziel MR, et al. The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: a new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:744–7. http://dx.doi.org/10.1128/aac.00334-06.

[218] American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388–416. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST.

[219] File Jr TM. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. Clin Infect Dis 2010;51:S42–7. http://dx.doi.org/10.1086/653048.

[220] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165–228.

[221] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580–637.

[222] Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica 2013;98:1836–47.

[223] Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. Haematologica 2013;98:1821–5.

[224] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, 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. http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.19.2588.

[225] Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:505–11.

[226] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:463–74.

[227] Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S. Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. Clin Infect Dis 2001;33:1981–9.

[228] Marra AR, de Almeida SM, Correa L, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. Am J Infect Control 2009;37:204–9.

[229] Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, et al. Impact of ceftazidime restriction on Gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. J Infect Chemother 2006;12:190–4.

[230] 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.

[231] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498–505.

[232] Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2011;37:384–92.

[233] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA 2009;302:1059–66.

[234] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. Clin Infect Dis 2012;55:651–62.

[235] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600–7.

[236] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:84–93.

[237] Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Crit Care 2009;13:R83.

[238] Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med 2010;38:2229–41.

[239] Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. Clin Infect Dis 2011;53:379–87.

[240] Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. Eur Respir J 2009;34:1364–75.

[241] Stocker M, Fontana M, El Helou S, et al. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. Neonatology 2010;97:165–74.

[242] Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. Crit Care Med 2011;39:1792–9.

[243] Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD007498.

[244] Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. PloS One 2012;7:e41290.

[245] Fekih-Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:16–23.

[246] Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit Care 2012;16:R218.

[247] Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs 14-day antibiotics for neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2006;52:427–32.

[248] Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. JAMA 2013;309:717–8.

[249] Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2012;172:922–8.

[250] Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia: a propensity-adjusted analysis. Clin Microbiol Infect 2011;17:1852–8.

[251] Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. Am J Med 2003;115:343–51.

[252] Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:783–90.

[253] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133–64.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

[254] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52:e103–20.
[255] van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Assendelft WJ, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). BMC Infect Dis 2009;9:131.
[256] Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2011;15:R267.
[257] Chong YP, Moon SM, Bang KM, et al. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1150–6.
[258] Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Lancet Infect Dis 2011;11:208–22.
[259] dos Santos EF, Lauria-Pires L, Pereira MG, et al. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. Braz J Infect Dis 2007;11:355–9.
[260] Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, et al. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. Crit Care Med 2013;41:2099–107.
[261] Roger PM, Hyvernat H, Verleine-Pugliese S, et al. Systematic infection consultation in the intensive care unit. Impact of short-term antibiotic use. Press Med 2000;29:1640–4.
[262] Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999;29:60–6 [discussion 67–8].
[263] Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2013;19:E91–7.
[264] Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2010;50:945–52.
[265] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2001;29:1109–15.
[266] Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2011;11:181–9.
[267] Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. Chest 2006;130:93–100.
[268] Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005;128:2778–87.
[269] Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. Eur J Med Res 2011;16:315–23.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

ANNEXE

Tableaux récapitulatifs des recommandations

Q1. Il existe un lien entre la résistance des bactéries et l'utilisation des antibiotiques en réanimation
1. Il existe de nombreux arguments directs et indirects qui démontrent la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne *(Accord fort)*
2. Il faut utiliser des données françaises d'épidémiologie bactériennes globales et locales *(Accord fort)*
Il faut que les sociétés savantes diffusent (revues et/ou sites) les données existantes d'épidémiologie bactérienne des infections acquises en réanimation colligées par les réseaux de surveillance, en particulier REA-Raisin *(Accord fort)*
Il faut disposer de données épidémiologiques locales (au niveau de l'unité de réanimation et de l'établissement de santé) qui précisent la fréquence des espèces bactériennes isolées par type d'infection et la fréquence des résistances par espèce *(Accord fort)*
3. Il faut mesurer les doses définies journalières d'antibiotiques pour toutes les unités de réanimation, globales et ciblées sur les classes à risque (carbapénèmes, fluoroquinolones notamment) *(Accord faible)*
Q2. Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ?
1. Dans l'objectif d'une désescalade rapide pour un moindre et bon usage des antibiotiques, il faut réaliser des prélèvements bactériologiques si possible avant toute antibiothérapie *(Accord fort)*
2. Dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM), avant de débuter une antibiothérapie, il faut probablement faire des prélèvements respiratoires avec culture quantitative afin de réduire l'exposition aux antibiotiques *(Accord fort)*
Il faut communiquer rapidement au clinicien l'examen microscopique direct d'un prélèvement respiratoire profond *(Accord fort)*
En l'absence de signe de gravité, si l'examen direct est négatif, et sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien–microbiologiste), il ne faut probablement pas débuter d'antibiothérapie probabiliste *(Accord faible)*
En présence de signes de gravité, il faut probablement débuter une antibiothérapie adaptée en fonction de l'examen direct positif sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien–microbiologiste) *(Accord faible)*
3. Dans les 24 heures qui suivent le prélèvement, il faut qu'un premier résultat de culture soit rendu *(Accord fort)*
4. En cas d'hémoculture positive, il faut réaliser l'identification bactérienne et l'antibiogramme directement à partir du flacon d'hémoculture *(Accord fort)*
5. En cas de culture positive, pour permettre une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie, il faut fournir l'identification bactérienne le plus rapidement possible par spectrométrie de masse *(Accord faible)*
6. Il faut déterminer et communiquer aux cliniciens les concentrations minimales inhibitrices (CMI) telles que recommandées par le CA-SFM *(Accord fort)*
Il faut probablement, après discussion entre microbiologiste et clinicien, déterminer les CMI pour des sites infectés particuliers et pour certaines espèces bactériennes *(Accord fort)*
7. Dans la pneumonie aiguë communautaire, en cas de positivité d'une antigénurie pneumocoque chez l'adulte, il faut stopper les antibiotiques prenant en compte les bactéries intracellulaires *(Accord faible)*. En cas de négativité, il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à pneumocoque *(Accord fort)*
En cas de positivité d'une antigénurie légionelle, il faut stopper la bêtalactamine prescrite *(Accord faible)*
Il ne faut pas exclure le diagnostic de pneumopathie à légionelle en cas de négativité de l'antigénurie légionelle *(Accord faible)*
8. En cas d'hémoculture positive à cocci à Gram positif en amas, il faut utiliser des tests rapides permettant la détection de *S. aureus* et sa sensibilité à l'oxacilline *(Accord fort)*
Q3. Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ?
a. Quel est l'impact de la connaissance de la colonisation sur le choix de l'antibiothérapie initiale ?

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

ANNEXE **(Suite).**

1. Il ne faut pas prescrire un traitement antibiotique systématique en cas d'identification d'une bactérie dans un prélèvement de colonisation ; cela quel qu'en soit le type en particulier en cas d'aspiration trachéobronchique *(Accord fort)*

2. En présence de signes de gravité, il faut intégrer la connaissance d'une colonisation par une bactérie multirésistante (BMR) quel que soit le site de prélèvement dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste pour une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou une bactériémie nosocomiale *(Accord faible)*

b. Quand et comment diminuer l'utilisation des pénèmes ?

1. En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne communautaire suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème *(Accord fort)*

Toutefois, un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association

- d'un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie productrice de β-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou *P. aeruginosa* (caz-R) sur un prélèvement de moins de trois mois, quel que soit le site
- d'un sepsis sévère ou choc septique *(Accord faible)*

2. En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne sévère associée aux soins/nosocomiale suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'au moins deux des différents facteurs comme

- le traitement antérieur par céphalosporine de troisième génération, fluoroquinolone (FQ, dont monodose) ou pipéracilline + tazobactam dans les 3 mois
- le portage d'une entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
- une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
- le fait pour un patient de vivre en EHPAD médicalisé ou SLD et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie
- une épidémie en cours dans le secteur de soins à BMR pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème *(Accord fort)*

3. Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens *(Accord fort)*

c. Quand et comment diminuer l'utilisation des quinolones ?

1. Il ne faut pas prescrire de FQ quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés *(Accord faible)*

Néanmoins, les FQ peuvent être utilisées dans les indications suivantes

- légionelloses graves prouvées (en association avec un macrolide ou de la rifampicine) *(Accord faible)*
- infections osseuses et pied diabétique *après* antibiogramme *(Accord faible)*
- prostatites *après* antibiogramme *(Accord fort)*

2. Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) *(Accord fort)*

3. Il ne faut pas prescrire en probabiliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères *(Accord fort)*

4. Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de 1er niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique) *(Accord fort)*

5. Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ *(Accord fort)* y compris chez l'insuffisant rénal *(Accord faible)*

d. Quand et comment diminuer l'utilisation des anti-staphylocoques à coagulase négative ou dorés résistant à l'oxacilline (anti-SMR) ?

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

ANNEXE **(Suite).**

Traitement probabiliste
1. Il ne faut pas utiliser les anti-SMR dans le traitement probabiliste des infections communautaires vraies *(Accord fort)*
2. Il faut prendre en compte la possibilité d'un *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline (SARM) dans les infections sévères associées aux soins (patients hémodialysés chroniques, patients porteurs de plaies chroniques, d'un cathéter de longue durée et chez les patients de long séjour) *(Accord fort)*
Il faut prendre en compte la possibilité d'un SARM dans les infections sévères chez les patients sortis précédemment de l'hôpital (dans l'année) porteurs de SARM *(Accord fort)*
3. Il faut utiliser les anti-SARM selon l'épidémiologie locale du service pour le traitement probabiliste des infections nosocomiales acquises en réanimation *(Accord fort)*
Traitement documenté
1. Il ne faut probablement pas traiter une hémoculture isolée à Staphylocoque à coagulase négative (qu'il soit ou non résistant à l'oxacilline, SCNmR) *(Accord fort)*
Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, il faut probablement réaliser un changement des cathéters centraux et artériels devant plusieurs hémocultures positives à SCNmR *(Accord fort)*
Chez l'adulte, comme chez l'enfant en dehors de la période néonatale, devant plusieurs hémocultures positives à SCNmR, il faut probablement décider d'un traitement en tenant compte de la gravité des malades, de l'immunodépression, de l'antibiotype *(Accord fort)*
2. Il ne faut probablement pas, sauf chez les patients immunodéprimés, mettre en route un traitement anti-SMR devant la présence à concentration significative de SCNmR dans une PAVM *(Accord fort)*
3. Il faut probablement utiliser la daptomycine à fortes doses dans les endocardites ou les septicémies à SARM ayant une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L *(Accord faible)*
4. Il faut probablement utiliser le linézolide dans les PAVM à SARM *(Accord fort)*
5. Il faut probablement réaliser une CMI du SARM à la vancomycine *(Accord fort)*. En cas d'absence d'amélioration clinique après 3 jours, pour une infection à SARM dont la CMI est supérieure à 1 mg/L, il faut probablement utiliser une alternative à la vancomycine *(Accord fort)*
6. Il faut probablement discuter selon le site infecté l'intérêt d'une association anti-SARM *(Accord faible)*
Q4. Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?
a. Dans quelles situations, l'indication d'une antibiothérapie est-elle formelle ?
1. Dans le cadre du choc septique, il faut administrer une antibiothérapie probabiliste dans l'heure après la survenue du choc *(Accord fort)*
2. Devant une suspicion de pneumonie communautaire sévère, il faut probablement avant toute antibiothérapie envisager d'autres diagnostics dans un délai maximal de 4 heures après l'admission, pour éviter une prescription inutile *(Accord faible)*
3. Dans la méningite bactérienne, il faut administrer les antibiotiques dans les 3 heures après l'admission à l'hôpital, idéalement dans l'heure *(Accord fort)*
4. Il faut probablement raccourcir au maximum le délai d'administration de la première dose d'antibiotique chez les patients « fragiles » (splénectomisé fébrile, neutropénique fébrile, dermohypodermite bactérienne nécrosante…) *(Accord fort)*
b. Quand faut-il doser les antibiotiques ?
1. Il faut chez tout patient sévère adulte ou pédiatrique de réanimation, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique importante et imprévisible, faire des dosages de certains antibiotiques *(Accord fort)*

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Annexe **(Suite).**

2. Il faut doser le pic plasmatique d'aminoside 30 minutes après la première dose perfusée en 30 minutes chez tout patient sévère de réanimation. Une concentration inférieure à l'objectif attendu doit entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante *(Accord faible)*

3. Il faut un dosage de la concentration résiduelle d'aminoside pour éviter toute toxicité d'une réinjection trop précoce chez tout patient sévère de réanimation, a fortiori en cas d'insuffisance rénale *(Accord faible)*

4. Chez l'adulte, comme chez l'enfant, il faut doser la concentration de la vancomycine à l'équilibre en cas d'administration en perfusion continue après une dose de charges ou en résiduelle en cas d'administration discontinue *(Accord fort)*

5. Il faut probablement mesurer la concentration de certaines bêtalactamines à large spectre en résiduelle en cas d'administration discontinue ou prolongée ou à l'équilibre en perfusion continue en termes à la fois d'efficacité et de toxicité *(Accord faible)*

c. Certaines modalités d'administration permettent-elles de limiter la résistance (voie d'administration [intraveineuse, locale], posologie)

1. Pour des infections sévères, chez des patients de réanimation, il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques de β-lactamines pendant au moins 70 % du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique *(Accord faible)*

2. Il faut probablement atteindre un objectif plus élevé (Cmin/CMI > 4 à 6) *(Accord fort)*

3. En réanimation, pour le traitement des infections sévères, d'autant plus si les bactéries documentées ont des CMIs élevées, il faut probablement administrer les bêtalactamines (céfépime, pipéracilline–tazobactam, méropénème et doripénème) en perfusion intraveineuse « allongée » sur 3 ou 4 heures *(Accord fort)*

4. Il ne faut probablement pas administrer systématiquement les bêtalactamines en perfusion continue, bien qu'un avantage théorique soit démontré par les études cliniques pharmacocinétiques et les modélisations pharmacodynamiques *(Accord faible)*

Il faut probablement réserver cette modalité d'administration des carbapénèmes (méropénème et doripénème), du ceftazidime et de la pipéracilline–tazobactam, au traitement des infections sévères, dans les situations à risque d'échec pharmacodynamique (foyers profonds, altération importante de la pharmacocinétique, CMI élevées) *(Accord faible)*

5. Il faut probablement administrer la vancomycine en perfusion continue, après administration d'une dose de charges, pour obtenir plus rapidement les concentrations plasmatiques cibles, déterminantes pour l'efficacité du traitement *(Accord fort)*

6. Il faut probablement utiliser des modalités d'administration d'antibiotiques prolongée ou continue pour la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne en particulier vis-à-vis de certaines souches (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, entérobactéries) *(Accord faible)*

d. Place des associations d'antibiotiques ?

1. S'il n'existe pas de facteurs de risque de BMR, il faut traiter en probabiliste les pneumopathies nosocomiales en monothérapie *(Accord faible)*

2. Il faut traiter par une association probabiliste les patients en état de choc, neutropéniques ou suspects d'infections à BMR *(Accord fort)*

Q5. Réévaluation et durée des traitements antibiotiques

1. Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48–72 heures et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques *(Accord fort)*

2. Concernant la procalcitonine (PCT)

Il faut probablement utiliser la procalcitonine pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses. Lorsque la procalcitonine plasmatique est inférieure à 0,5 ng/mL ou que la procalcitonine plasmatique a diminué de plus de 80 % par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée *(Accord faible)*

Il faut probablement mettre en place des recommandations locales structurant cette réévaluation afin de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques en réanimation *(Accord fort)*

Il faut probablement doser la PCT toutes les 48 à 72 heures au-delà de j3 afin de réduire la durée de l'antibiothérapie *(Accord faible)*

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : SRLF et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Anesth Reanim. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2015.06.001

Annexe **(Suite).**

3. Lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée, pour une pneumonie associée à la ventilation chez les patients non immunodéprimés, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie à 8 jours quelle(s) que soi(en)t la (les) bactérie(s) responsable(s) *(Accord faible)*

4. En dehors de situations cliniques particulières, il faut probablement limiter à 5–7 jours le traitement pour une infection communautaire *(Accord fort)*

5. En dehors d'une bactériémie à *S. aureus*, ou d'une bactériémie compliquée de métastases infectieuses, il faut probablement limiter à 5–7 jours le traitement d'une bactériémie liée au cathéter si les hémocultures se négativent dans les trois premiers jours du traitement et que le cathéter a été retiré *(Accord fort)*

6. Il faut probablement mettre en place une concertation pluridisciplinaire afin d'améliorer l'adéquation des antibiothérapies, d'augmenter le taux de désescalade et de limiter leur consommation *(Accord fort)*

7. Il faut probablement mettre en place des protocoles d'antibiothérapie pour améliorer le pronostic des patients et pour limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques *(Accord fort)*

ARTICLE IN PRESS