

GESTION DE L'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

N. Plantade, O. Mimosz, Département d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalo-Universitaire La Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers Cedex.

INTRODUCTION

S'agissant d'un diagnostic clinique et paraclinique ou bien d'une «présomption bactériologique» basée sur des arguments anamnestiques, la prescription initiale d'un traitement antibiotique conduit à deux résultats antinomiques : succès ou échec thérapeutique. Les circonstances d'échec demeurent encore aujourd'hui trop nombreuses et fréquentes. En effet, dans près de 10 à 20 % des antibiothérapies jugées initialement adaptées, sont notées la persistance ou l'aggravation des stigmates locaux et/ou généraux d'un syndrome infectieux, définissant l'échec clinique [1-3]. Une résurgence du tableau infectieux à distance de l'arrêt du traitement, avec ré-isolément de la même bactérie, signe une rechute définissant l'échec bactériologique, distinct donc d'une surinfection. La survenue d'un échec clinique et/ou bactériologique, apparent ou réel, en cours ou à la fin du traitement antibiotique, impose une analyse précise de plusieurs facteurs dans le cadre de la prise en charge globale du problème infectieux.

1. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Parfois, le syndrome infectieux persiste sans que les pathogènes initiaux soient retrouvés. Plusieurs hypothèses sont à considérer :

1.1. PERSISTANCE NORMALE DU SYNDROME INFECTIEUX

Avant d'entamer une valse d'antibiotiques, le clinicien doit garder en mémoire que la défervescence thermique peut n'être obtenue qu'au terme de plusieurs jours de traitement. Une fièvre peut ainsi persister «normalement» 3 à 4 jours pour une pyélonéphrite grave, 5 à 7 pour une méningite ou une pneumopathie.

1.2. SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE

La composante inflammatoire résultant du syndrome de défaillance multiviscérale peut mimer et expliquer la persistance du syndrome infectieux, ne justifiant pas, au moins dans un premier temps, d'une modification du traitement.

1.3. SENSIBILISATION AUX ANTIBIOTIQUES

Ces réactions allergiques médicamenteuses, notamment aux bêtalactamines, appelées «fièvres aux antibiotiques» rétrocedent en général dans les 48 à 72 heures (parfois plus) après l'arrêt du traitement. L'existence d'une éruption maculo-papuleuse, d'une protéinurie, d'une élévation des transaminases, d'une hyperéosinophilie et d'une leucopénie sont en faveur.

1.4. COMPLICATIONS

Une veinite, une lymphangite, une thrombophlébite suppurée sur cathéter, un abcès de fesse dû aux injections intramusculaires, ou encore une colite pseudomembraneuse sont fréquemment observés lors de l'administration d'un traitement antibiotique et se révèlent le plus souvent par la persistance du syndrome infectieux.

1.5. AFFECTION SOUS-JACENTE

Une hémopathie, une néoplasie, une collagénose ou une hémorragie méningée s'accompagnent également de manifestations mimant un syndrome infectieux ; or, celles-ci peuvent faire le lit de l'infection.

2. PRESOMPTION BACTERIOLOGIQUE FAUSSE

L'efficacité de l'antibiothérapie doit toujours être évaluée à 48 et à 72 heures sur les résultats des prélèvements réalisés (si possible) avant la mise en route du traitement probabiliste. Ainsi s'il n'a pas été possible d'isoler un germe, il faut tout d'abord remettre en cause le diagnostic d'infection bactérienne. Les agents viraux, parasitaires ou mycosiques sont de plus en plus fréquemment incriminés, en particulier chez le patient immunodéprimé (corticothérapie au long cours, transplantation, VIH...).

Une erreur sur le germe en cause ou une méconnaissance d'une association de germes doivent alors être envisagées. En effet, il peut s'agir d'une infection monomicrobienne dont le traitement est rendu difficile par un profil de résistance inattendu. Le pari bactériologique est délicat, notamment en cas d'infections graves et surtout avec les germes rencontrés en réanimation, comme le staphylocoque doré résistant à la méticilline (SDMR), Les *Escherichia coli* résistants à l'association amoxicilline-acide clavulanique, les entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE), mais également *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, sécréteurs d'une céphalosporinase, voire les *Stenotrophomonas maltophilia*...

Dans l'autre cas, le pari bactériologique a méconnu une infection plurimicrobienne. L'existence d'une flore variée est usuelle au cours des péritonites, des infections gynécologiques, et des abcès cérébraux ou hépatiques.

3. RE-ISOLEMENT DE LA SOUCHE INITIALE RESTEE SENSIBLE A L'ANTIBIOTHERAPIE

Après instauration d'un traitement antibiotique adapté, la première question consiste à s'interroger sur le délai «normal» de persistance bactérienne sans qu'il ne s'agisse d'une situation d'échec. Au cours des méningites à méningocoque ou à pneumocoque, chez les sujets immunocompétents, le délai de stérilisation habituel est de 24 à 36 heures. De même, le temps de négatation des cultures, lors des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, est souvent court, voisin de 3 jours. Montravers et coll. ont ainsi observé que 6 % des 173 bactéries isolées sur brosse de Wimberley chez 76 patients étaient retrouvées à 3 jours de traitement [4]. Dans le cas des septicémies à *S. aureus*, le

délai d'éradication habituel est le plus souvent supérieur ou égal à 5 jours [5]. Lorsque la bactérie initiale est toujours présente au-delà d'un délai «anormal», plusieurs hypothèses sont à envisager. L'obtention de taux efficaces d'antibiotiques comme l'interprétation de l'échec thérapeutique doivent alors s'appuyer sur des tests spécifiques comme la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et bactéricides (CMB), l'étude du pouvoir bactéricide des associations (PBA) ou du pouvoir bactéricide du sérum (PBS).

3.1. PERSISTANCE DU FOYER INFECTIEUX

La présence de matériel étranger dans le foyer infectieux peut entraver l'efficacité de l'antibiothérapie. En effet, la diminution de la réaction inflammatoire avec inactivation des opsonines, associée à la persistance bactérienne favorisée par la synthèse d'un biofilm protecteur, le «slime», perturbent l'action des antibiotiques et des polynucléaires. Même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'un échec de l'antibiotique, l'infection sur matériel étranger en place nécessite généralement son ablation.

Par ailleurs, la persistance du foyer infectieux enclos, en particulier abdominal, peut expliquer des hémocultures positives au-delà de 3 jours de traitement chez 19 à 63 % des patients justifiant alors une ponction drainage sous imagerie ou par voie chirurgicale [6].

3.2. ECHECS D'ORIGINE PHARMACOLOGIQUE

En réanimation, l'état du patient comme l'utilisation de certaines techniques sont à même d'induire des modifications de la pharmacocinétique. Il existe une augmentation du volume de distribution des antibiotiques chez les brûlés, les malades neutropéniques et les patients sous ventilation artificielle. Les troubles de l'hydratation, les altérations des clairances rénales et extrarénales modifient les cinétiques d'élimination, rendant compte de grandes variations individuelles en dépit des règles de prescription, et justifiant la mesure régulière des concentrations sériques au pic et/ou résiduelle. Enfin, la diffusion des antibiotiques aux sites infectieux peut également être altérée en raison de la diminution de la perfusion de certains territoires.

La plupart des échecs pharmacologiques découlent d'une diffusion inadaptée dans les foyers infectieux en cause. Le choix passe donc obligatoirement par des antibiotiques à bonne diffusion tissulaire et à des posologies suffisantes pour obtenir des concentrations *in situ* élevées. En outre, la diffusion au sein d'un même foyer infectieux n'est pas toujours homogène [7].

Il est important de ne pas méconnaître les interférences médicamenteuses qui peuvent être à l'origine de situations d'échec. L'inactivation réciproque (uréidopénicillines, carboxypénicillines, et aminosides, la vancomycine et les aminosides par l'héparine), la modification du métabolisme hépatique par les inducteurs enzymatiques sont à citer.

Enfin, les échecs par modification de la biodisponibilité, en particulier pour les voies orale, intramusculaire ou sous-cutanée sont rares en réanimation du fait de leur faible utilisation.

3.3. ECHECS D'ORIGINE PHARMACODYNAMIQUE

Les échecs d'origine pharmacodynamiques sont liés à une bactéricidie insuffisante due à une inadéquation du mode d'administration des antibiotiques. La prescription d'un traitement antibiotique doit donc intégrer le mode d'interaction existant entre l'antibiotique sélectionné et la bactérie en cause.

3.3.1. LES BETALACTAMINES

Leur administration résulte d'une activité bactéricide temps-dépendante. Cela suppose un temps de contact antibiotique-bactérie prolongé avec des concentrations sériques supérieures à la CMI. Schentag a ainsi montré une relation linéaire entre le temps au-dessus de la CMI entre 2 injections de cefménoxime et la rapidité d'éradication bactérienne [8]. Les bêtalactamines de courte demi-vie doivent en pratique être administrées en 3 à 4 injections, voire en perfusion continue.

3.3.2. LES FLUOROQUINOLONES

L'étude de Forrest a montré que le meilleur paramètre pharmacodynamique prédictif de guérison était le rapport aire sous la courbe (ASC)/CMI [9]. La probabilité d'éradication varie de 82 % pour un ASC/CMI > 125 à 26 % pour des valeurs inférieures. De plus, le délai d'éradication est de 7 jours versus 32 jours pour une ASC/CMI < 125. La dose de ciprofloxacine optimale est supérieure aux recommandations habituelles (1 200 mg si clairance de la créatinine supérieure à 50 mL.min⁻¹ pour 1.73 m²). L'emploi de doses de 800 à 1 200 mg.j⁻¹ semblent justifiées en pratique quotidienne de réanimation lorsque l'on suspecte une réduction de la sensibilité des bactéries en cause.

3.3.3. LES AMINOSIDES

L'activité bactéricide concentration-dépendante couplée à l'effet postantibiotique justifie la recherche d'un pic sérique élevé. Dans le cadre de pneumopathies, des pics d'amikacine > 28 mg.L⁻¹ ou de gentamicine-tobramycine > 7 mg.L⁻¹ sont suivis de 70 % de succès contre 32 % pour des pics inférieurs [10]. En pratique, les concentrations d'aminosides doivent être nécessairement élevées et vérifiées par des valeurs au pic suffisantes.

3.3.4. LES GLYCOPEPTIDES

Leur bactéricidie procède d'une activité temps-dépendante. Roush a montré chez le nouveau-né de meilleurs taux de guérison pour des concentrations sériques d'environ 20 mg.L⁻¹ [11]. Pour obtenir des concentrations résiduelles élevées, on recommande en pratique l'utilisation de la vancomycine en perfusion continue de 40 à 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹, précédée d'un bolus de 15 mg.kg⁻¹, et la teicoplanine à la dose de 12 mg.kg⁻¹ par injection.

3.4. ECHEC D'ORIGINE MICROBIOLOGIQUE

Bien que rarement en cause, il faut savoir penser à un effet inoculum, effet surtout démontré *in vitro* qui correspond à une augmentation de la CMI dans le cadre d'une forte densité bactérienne. Observé surtout avec les bêtalactamines (céfotaxime, pipéracilline), la CMI mesurée au laboratoire serait sous-estimée et donc faussement rassurante. Les antibiotiques qui ont peu ou pas d'effet inoculum sont les aminosides, les fluoroquinolones et l'imipénème.

Sinon, il peut s'agir d'un phénomène de tolérance génotypique. En présence de cocci à Gram positif, principalement *Streptococcus viridans*, entérocoque et *S. aureus*, les bêtalactamines notamment ont un effet bactériostatique mais pas bactéricide du fait d'une forte dissociation entre CMI et CMB. L'association d'un aminoside permet alors d'obtenir l'effet bactéricide.

3.5. ECHECS LIES A L'HOTE

Ce sont des patients très immunodéprimés (VIH, granulomatose familiale) qui présentent essentiellement des retards à la réponse thérapeutique.

4. RE-ISOLEMENT DE LA SOUCHE INITIALE DEVENUE RESISTANTE A L'ANTIBIOTHERAPIE

L'existence d'un inoculum bactérien élevé, l'espèce bactérienne (*Pseudomonas aeruginosa*), un foyer infectieux enclos (abcès, endocardite, thrombophlébite), un corps étranger, des posologies insuffisantes d'antibiotique, une diffusion inadéquate de l'antibiotique, une monothérapie, comme le type d'antibiotique (bêtalactamines, quinolones, acide fusidique, fosfomycine, rifampicine) sont autant de facteurs favorisant la sélection de mutants résistants.

4.1. LES BÊTALACTAMINES

Les échecs par sélection de variants résistants aux bêtalactamines concernent en premier lieu les bacilles à Gram négatif (BGN) de type entérobactéries (*Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Citrobacter sp*, *Providencia sp*, *Proteus indole positif*) et *Pseudomonas aeruginosa*.

Un premier mécanisme, l'induction par un antibiotique fortement inducteur d'une hyperproduction de céphalosporinases, entraîne une résistance croisée pour les céphalosporines (même associées à un inhibiteur de bêtalactamase), les céphamycines, les carboxy- et les uréido-pénicillines. Cette résistance n'est pas croisée avec celle aux fluoroquinolones et aux aminosides. Concernant les bêtalactamines, les carbapénèmes restent sensibles [12]. L'hyperproduction de céphalosporinases apparaît en moyenne entre le 2^e et le 10^e jour. Devant ce type d'échec, l'imipénème, les fluoroquinolones et les aminosides représentent la solution thérapeutique. En revanche, l'association à un aminoside ne prévient pas l'émergence de souches résistants [13].

Un autre mécanisme de résistance est dû à une modification de la perméabilité de la membrane externe. Vrai essentiellement pour les BGN, ce phénomène est croisé avec les fluoroquinolones et les aminosides. Buscher a montré que l'imipénème agissait sur la membrane externe des BGN par des porines spécifiques (porines D2) [14]. Ainsi, si des cas cliniques de résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème par atteinte de la porine spécifique D2 ont été fréquemment rapportés, les autres bêtalactamines et les aminosides ne sont pas touchés [13].

Il faut exclure de notre sujet le mécanisme de résistance plasmidique avec sécrétion de bêtalactamases à spectre étendu (BSE), car il s'agit à l'occurrence d'un mécanisme préexistant à l'utilisation des bêtalactamines.

4.2. LES FLUOROQUINOLONES

Lors d'une antibiothérapie par fluoroquinolones, l'échec par acquisition de résistance est habituel, notamment lors des infections à *S. aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, et *P. aeruginosa*. De fait, l'utilisation des fluoroquinolones en monothérapie doit être évitée dans ces situations. L'émergence de variants résistants est également observée avec une bi-thérapie incluant une fluoroquinolone et un antibiotique de moins bonne diffusion dans le foyer infectieux à traiter, conduisant alors à un équivalent de monothérapie. L'usage de fortes posologies permet alors d'obtenir des concentrations sériques supérieures aux CMI des pathogènes, et ainsi, de palier à la sélection de résistances [15].

4.3. LES AMINOSIDES

Excepté avec *P. aeruginosa*, l'émergence de résistance aux aminosides est peu rencontrée pour les BGN. Les cas d'échec sont davantage rapportés pour *S. aureus* et *epidermidis*, d'autant plus qu'il s'agit de monothérapie.

4.4. RIFAMPICINE, FOSFOMYCINE ET ACIDE FUSIDIQUE

L'importante sélection de souches résistantes de staphylocoques contre-indique l'utilisation en monothérapie de ces antibiotiques.

CONCLUSION

La survenue d'un échec d'antibiothérapie impose de prendre en considération plusieurs facteurs, ceux liés à l'hôte, aux traitements, au pathogène, et aux complications survenant en réanimation. Par l'analyse du problème infectieux dans sa globalité, l'adaptation de l'antibiothérapie au germe en cause et à sa sensibilité, comme la reconsidération du diagnostic guidée par les explorations, permettent l'issue d'un échec d'antibiothérapie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Potel G, Touze MD, Baron D. Causes d'échec et limites de l'antibiothérapie. In : Réanimation et Médecine d'Urgence, nouveaux concepts en antibiothérapie. Expansion Scientifique Française, Paris, 1990
- [2] Wolff M, Joly-Guillou ML, Decré D. Les causes d'échec d'une antibiothérapie en réanimation. In : Conférences d'actualisation 37^e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation, Masson Editeur, Paris, 1995;657-669
- [3] Martin C, Viviand X, Arnaud S, Boisson C. L'échec d'un traitement antibiotique en réanimation. In : 19^{ème} Journées Internationales de Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation, MAPAR Editions, Paris, 1997;575-596
- [4] Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lesco M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*, 1993;147:38-44
- [5] Eng RHK, Bishburg E, Smith SM, Scadutto P. *Staphylococcus aureus* bacteremia during therapy. *J Infect Dis*, 1987; 155:1331-1334
- [6] Bismut F, Kitzis MD, Blieriot JP, Bahloul F, Acar JF, Carlet J. Intérêt de coupler le dosage d'antibiotiques et le pouvoir bactéricide du sérum aux hémocultures en cas de persistance d'hémocultures positives sous traitement. *Réan Soins Intens Med Urg* 1985;1:251
- [7] Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM. Evaluation of antibiotic into cardiac vegetation by quantitative radiography. *J Infect Dis* 1989;159:938-944
- [8] Schentag JJ, Smith JL, Swanson DJ, De Angelis C, Fracasso JE, Vari A, Vance JW. Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 1984;77(suppl 6A):43-50
- [9] Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-1081
- [10] Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in Gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984;77:657-662
- [11] Roush S, Gal P, Wyble LE, Hansen J, Dubisson AB. Does the current vancomycin therapeutic range compromise therapeutic response? *Ped Res* 1991;29:286A
- [12] Sanders WE, Sanders CC. Inductible B-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporines. *Rev Infect Dis* 1988;10:830-838
- [13] Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Myashiro DK, Yu VL. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-590
- [14] Buscher KH, Cullmann W, Dick W, Opferkuch W. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* resulting from diminished expression of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;31:703-708
- [15] Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. *Arch Intern Med* 1989;149:2269-2273