ANTIBIOTHÉRAPIE DÈS LA PREMIÈRE HEURE ?

Catherine Ract
Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin Bicêtre Cedex

INTRODUCTION

Les pathologies infectieuses sont un problème quotidien en réanimation. Elles représentent globalement 20 % des admissions, et 20 % des patients admis vont présenter au moins une infection acquise en réanimation [1]. Leur mortalité, malgré l'avènement des antibiotiques, reste impressionnante : de 25 % en cas d'infection non compliquée à 60 % en cas de choc septique, comparée à une mortalité de 15 % en l'absence de toute infection [2]. Il faut noter que leur fréquence et leur morbidité sont nettement plus importantes pour les admissions médicales et les urgences chirurgicales que pour les chirurgies programmées et les traumatismes. Si l'antibiothérapie est la pierre angulaire de la prise en charge des pathologies infectieuses, l'importance du délai d'institution du traitement, en heures, n'est que depuis peu objectivée, peut-être par l'attente d'études de puissance suffisante. Pourtant la prévalence d'utilisation des antibiotiques en réanimation est majeure. Si l'on considère de plus l'importance et la multiplicité des effets délétères des antibiothérapies inutiles, la réponse au problème est loin d'être simple.

1. L'IMPORTANCE D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE ADAPTÉE, PRÉCOCE

Le pronostic des méningites bactériennes a été révolutionné par l'utilisation des antibiotiques, avec une mortalité s'effondrant de 100 % à environ 20 % selon le germe en cause [3]. Après des études négatives [4], des études d'effectifs plus importants ont finalement objectivé l'importance du retard à l'antibiothérapie. Aronin et al l'ont initialement mis en évidence chez les patients qui s'aggravaient aux urgences avant de recevoir une antibiothérapie efficace [5]. Puis le délai du traitement, en heures après l'admission, de 6 heures [6], puis de 3 heures [7], a été identifié comme facteur de risque de mortalité indépendant de la gravité.

L'importance de ce délai, en heures, a aussi été mise en évidence pour les pneumopathies communautaires. Un délai inférieur à 8 heures [8], puis 4 heures [9] après l'admission aux urgences a ainsi été retrouvé comme facteur de risque de mortalité indépendant de la gravité. Ces deux études incluaient

environ 14 000 patients de plus de 65 ans. Hélas, le rôle des autres thérapeutiques n'était pas pris en compte dans l'analyse, alors que, par exemple, un tiers des patients présentaient des signes d'œdème aigu pulmonaire associés [9]. De manière surprenante, dans ces deux études, la mortalité était plus importante chez les patients ayant reçu des antibiotiques avant l'arrivée aux urgences que chez ceux traités dans les heures après l'admission. Ce résultat, mal expliqué, pourrait être un argument pour l'importance des thérapeutiques associées.

Pour les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, une antibiothérapie initiale inadaptée (c'est-à-dire un délai de 48 heures, avant réception de l'antibiogramme) est classiquement retrouvée comme facteur de risque indépendant de la mortalité [10-13].

Leibovici et al, conscients des risques des antibiothérapies inutiles et devant une littérature jusque-là discordante, ont analysé plus de 3 400 épisodes septicémiques sur une période de 14 ans [14]. L'inadéquation de l'antibiothérapie initiale était bien un facteur de risque indépendant de la mortalité avec les défaillances d'organes et un traitement antibiotique récent. Ces résultats ont depuis été confirmés, sans prise en compte du délai de traitement [15-17]. Seuls Lodise et al ont essayé d'analyser ce facteur, sur une série de plus de 160 septicémies à Staphylocoque doré, et ont retrouvé comme significatif sur le pronostic un délai de plus de 44 heures après réception des résultats de la première hémoculture chez les patients présentant un score APACHE II > 15 [18].

Enfin plusieurs études ont inclus des patients sur des signes de sepsis, indépendamment de l'étiologie. Trois séries de 400 à 900 patients admis en réanimation pour sepsis [19-21], ont montré que l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale était un facteur de risque de la mortalité hospitalière indépendant des scores de gravité et des défaillances d'organes. L'origine chirurgicale ou urinaire du sepsis a, à l'inverse, un protecteur. Seules les défaillances d'organes étaient par contre identifiées comme facteurs de risque de la mortalité précoce (J3) [20]. Enfin, Kumar et al ont conduit une étude rétrospective incluant plus de 2000 patients présentant un choc septique [22]. L'analyse incluait le délai d'administration d'une antibiothérapie efficace après la confirmation de l'hypotension (i.e. hypotension persistante malgré le remplissage vasculaire). Ce délai était un facteur de risque de la mortalité hospitalière en analyse multivariée, indépendant non seulement des défaillances d'organes mais aussi d'autres thérapeutiques majeures (délai et importance du remplissage vasculaire, délai du traitement vasopresseur). De plus, chaque heure de retard augmentait significativement la mortalité. A nouveau, de manière analogue à l'étude de Houck et al sur les pneumopathies communautaires [9], les résultats observés chez les patients ayant déjà reçu une antibiothérapie efficace avant la survenue de l'hypotension et non inclus dans cette analyse (n = 558) sont surprenants. En effet, leur mortalité était de 48 %, comparée à seulement 20 % chez les patients ayant reçu une antibiothérapie efficace moins d'une heure après l'hypotension (58 % pour un délai de 6 heures). Les auteurs ont pourtant pris en compte dans leur analyse d'autres mesures thérapeutiques reconnues comme influençant le pronostic, mais ce dernier résultat n'est malheureusement pas discuté.

Le pronostic des infections, et notamment des infections graves, repose donc :

- D'une part sur les défaillances d'organes et le terrain.
- D'autre part sur une prise en charge thérapeutique multifactorielle précoce.

L'urgence se compte en heures en cas de choc septique, et ce point fait partie des dernières recommandations [23], mais aussi dans les autres infections graves comme les méningites, ou les pneumopathies communautaires chez les personnes âgées.

La réponse à ces données pourrait être simple : il nous faut donc traiter les patients non seulement plus rapidement, mais aussi avec des antibiotiques mieux adaptés.

2. AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE INITIALE

2.1. AMÉLIORER LES DÉLAIS DE TRAITEMENT

En ce qui concerne les délais de traitement, des progrès restent certainement à faire. Cependant dans certaines circonstances, la pression horaire pure peut se révéler dangereuse. Dans certains hôpitaux américains, le délai de prescription d'une antibiothérapie en cas de pneumopathie communautaire avait été choisi comme critère, parmi d'autres (comme d'ailleurs la réalisation d'une hémoculture), de qualité de soins, aboutissant à des scores rendus publics (accessibles sur Internet) et pouvant jouer sur le financement des établissements [24]. La pression était donc conséquente et a permis d'évaluer l'impact des modifications de ces recommandations : délai maximum de 8 heures jusqu'en 2004 puis de 4 heures en 2005. Kanwar et al ont comparé la prise en charge aux urgences de deux séries de patients admis pour pneumopathie communautaire, avant et après la diminution du délai [25]. Les auteurs ont ainsi retrouvé, de 2003 à 2005, une augmentation significative du nombre de patients ayant reçu une antibiothérapie avant la 4ème heure (54 à 66 %, $p = 0,007$), mais aussi une augmentation significative du nombre d'erreurs diagnostiques. A titre d'exemple, le nombre de patients présentant une radiographie pulmonaire normale passait de 21 % en 2003 à 28 % en 2005 ($p = 0,04$). Le diagnostic final (de sortie d'hospitalisation) de pneumopathie communautaire chutait de 76 à 59 % ($p < 0,001$). De plus, si seuls étaient considérés les patients ayant un diagnostic final de pneumopathie, le délai d'administration des antibiotiques n'était pas diminué entre 2003 et 2005 (251 ± 165 min vs 250 ± 204 min, $p = 0,95$). Welker et al ayant réalisé une étude similaire [24], retrouvent aussi que, selon les critères utilisés, un à deux tiers des patients traités pour pneumopathie communautaire n'en ont pas les signes, et que cette proportion augmente significativement entre 2003 et 2005, alors que le délai d'administration des antibiotiques n'est pas significativement modifié. Les auteurs de ces deux études concluent donc que c'est plus l'aptitude au diagnostic qui devrait être améliorée, que l'application de certains critères thérapeutiques. Clairement, le problème des pneumopathies communautaires est difficile: approximation des critères diagnostiques, fréquence des diagnostics différentiels. Rappelons que, dans l'étude de Houck, 30 % des patients présentaient des signes d'œdème aigu pulmonaire « associés ». Or aucun auteur n'envisage la réalisation d'études randomisées sur le sujet ! Les recommandations reposent donc sur des études rétrospectives et donc éminemment sujettes à des erreurs d'interprétation, à des facteurs négligés [26]. Au passage, les études princeps ne considéraient que les patients de plus de 65 ans et ont été appliquées ensuite à l'ensemble de la population. Depuis, les guidelines américaines sur les

pneumopathies communautaires ont été modifiées et ne recommandent plus de limites horaires pour l'instauration de l'antibiothérapie [27].

2.2. AMÉLIORER L'ANTIBIOTHÉRAPIE EMPIRIQUE

En dehors du problème du retard à la prescription d'une antibiothérapie, le principal frein à un traitement précoce est le problème des germes multirésistants : 20 à 40 % des antibiothérapies empiriques se révèlent inadaptées [14, 16, 20]. Les délais du traitement efficace sont alors d'au moins 2 jours, temps de réception de l'antibiogramme. Il est donc fondamental de savoir choisir au mieux l'antibiothérapie empirique, les critères de choix incluant le type d'infection (et donc de germes), l'écologie du service et de l'hôpital, ainsi que les facteurs augmentant les risques d'infection à germes multirésistants. La simple utilisation d'une bithérapie est fréquemment retrouvée comme inefficace [17, 28]. Il a été montré qu'un avis spécialisé pouvait permettre, non seulement une amélioration de l'antibiothérapie empirique initiale, mais aussi une meilleure adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques et l'utilisation d'antibiotiques à spectre plus restreint [15]. Ibrahim et al ont testé un protocole de prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique comprenant une antibiothérapie empirique adaptée à l'écologie du service et des recommandations pour une durée de traitement courte [29]. Ces simples recommandations ont permis une amélioration majeure du taux d'antibiothérapie efficace (de 48 à 94 %, $p < 0,001$), sans diminution de la mortalité mais avec une diminution significative des récidives de pneumopathie (de 24 % à 7,7 %, $p < 0,03$). Micek et al ont utilisé un protocole de soins beaucoup plus lourd incluant de multiples recommandations thérapeutiques chez des patients en choc septique [30]. Ce protocole a permis une diminution significative de la durée de séjour et de la mortalité, mais qui semblait plus liée à l'expansion volémique qu'à l'antibiothérapie. D'autres travaux, reposant sur la formation globale des soignants (diagnostique et thérapeutique) et le lien avec les microbiologistes, ont permis aussi de diminuer les erreurs de délai et de traitement [31].

Bien qu'aucune antibiothérapie ne pourra à tout coup être efficace, la diminution du taux d'antibiothérapies inefficaces est donc possible et bénéfique. Une réelle amélioration du pronostic semble cependant devoir passer par l'amélioration globale de la prise en charge. Rappelons aussi que les germes multirésistants sont très suspects d'une morbidité accrue même en cas d'antibiothérapie initiale adéquate [32-34]. Ce qui est une raison supplémentaire, s'il en fallait, pour garder aussi comme objectif la diminution de la pression antibiotique.

3. PRESCRIRE « MIEUX » ET NON PAS « PLUS »

En effet, examinons maintenant les facteurs conduisant à une antibiothérapie empirique inadaptée. Toutes les études montrent (en analyse multivariée) que le facteur principal d'échec du traitement empirique est un traitement antibiotique dans le mois précédent [14, 16, 17, 19, 20, 35].

La conduite à tenir ne peut donc pas, hélas, se résumer à une antibiothérapie large le plus rapidement possible pour tous les patients suspects d'infection, notamment en réanimation, où les diagnostics différentiels sont nombreux. D'autant plus que les antibiotiques sont déjà, à l'heure actuelle, très largement utilisés en réanimation. Dans certaines études où cette donnée est disponible, des prévalences d'utilisation de plus de 80 % sont rapportées [32, 36, 37].

Les risques d'augmentation des coûts, de toxicité, mais aussi de modification de l'écologie bactérienne d'un service ou d'un hôpital peuvent être peu « parlants » devant un patient suspect d'infection, ils n'en sont pas moins réels à moyen et long terme. Il sera peut-être plus dissuasif de réaliser que l'antibiothérapie prescrite à un patient le fait immédiatement passer dans le groupe « surmortalité » lors de sa prochaine infection. Notre prescription, légitime (et urgente !) en cas d'infection, double à décuple le risque de traitement inefficace lors de la prochaine infection de ce même patient [16, 17, 19, 20, 35].

Il est donc aussi absolument nécessaire, et immédiatement utile au pronostic du patient suspect d'infection, de savoir diminuer la pression antibiotique [38, 39].

3.1. ADAPTER L'ANTIBIOTHÉRAPIE À L'ANTIBIOGRAMME

La première règle est de systématiquement adapter l'antibiothérapie empirique aux résultats bactériologiques définitifs. Nous avons vu qu'un avis spécialisé permettait d'améliorer l'adaptation des traitements aux résultats bactériologiques avec des antibiotiques à spectre restreint [15]. Ceci inclut aussi de savoir arrêter toute antibiothérapie en cas de prélèvements négatifs. Aarts et al [40], dans une étude multicentrique, ont montré que l'antibiothérapie empirique prescrite pour suspicion d'infection n'était pas arrêtée dans la majorité des cas, avec plus de la moitié des patients non infectés recevant une antibiothérapie de plus de 7 jours. En analyse multivariée, les facteurs expliquant le maintien de cette antibiothérapie étaient l'âge, la persistance de signes de SIRS (et non pas les défaillances d'organes), mais le facteur le plus important était l'hôpital, soulignant l'importance des habitudes et politiques locales.

3.2. DIMINUER LES DURÉES DE TRAITEMENT

Des travaux sont nécessaires pour mieux connaître les durées d'antibiothérapie optimales dans de nombreuses indications. A l'heure actuelle nous ne disposons de données que pour les pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique pour lesquelles la durée de traitement a pu être réduite de 15 à 8 jours sans effets délétères [41]. Citons aussi une étude américaine ayant utilisé comme moyen diagnostique de pneumopathie nosocomiale un score incluant les critères cliniques usuels de suspicion et la culture des aspirations trachéales [42]. Seuls étaient inclus les patients ayant un score bas, c'est-à-dire une faible suspicion clinique, ces patients étant randomisés entre traitement court (ciprofloxacine 3 jours sous réserve que le score restait bas à J3) ou traitement classique (à discrétion du médecin en charge). Les patients du groupe traitement court, comparés au traitement classique, ont reçu significativement moins d'antibiotiques avec un coût réduit, pour une morbidité équivalente, et un taux significativement moindre de germes résistants acquis dans le mois suivant. Certes les patients présentant un score bas, donc une probabilité faible de pneumopathie, auraient probablement bénéficié de techniques diagnostiques plus invasives (cf. paragraphe suivant) et donc de l'absence de tout traitement antibiotique. L'étude n'en montre pas moins que la diminution de la pression antibiotique est immédiatement, et à moyen terme, bénéfique aux patients. El Moussaoui et al ont réalisé une étude analogue chez des patients présentant une pneumopathie communautaire non sévère [43]. Les patients présentant dès le 3ème jour de traitement une amélioration clinique, étaient randomisés (en double aveugle) entre arrêt du traitement dès J3 ou poursuite du traitement

pour 5 jours supplémentaires. L'évolution clinique a été similaire dans les deux groupes de patients (n = 119) sur les 28 jours de suivi de l'étude. Vu la fréquence des pneumopathies communautaires non graves, ces résultats suggèrent donc qu'une diminution importante de la prescription antibiotique est possible en ville comme à l'hôpital [43].

3.3. FAIRE LE BON DIAGNOSTIC !

Même pour des pathologies dont le tableau initial est supposé être franc, comme les pneumopathies communautaires, le diagnostic se révèle finalement plus qu'hasardeux. Après relecture des dossiers, bien moins de 50 % des diagnostics de pneumopathies communautaires sont confirmés [24, 25]. Nous savons que le diagnostic est encore plus difficile en réanimation. Sur une série de plus de 300 patients réanimatoires suspects d'infection, seuls 20 % d'entre eux ont finalement été considérés comme infectés après avis d'experts [40]. Les nombreux travaux sur les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique illustrent bien ce problème (et en sont d'ailleurs la conséquence !) : très faible spécificité de la clinique [44] et fréquence des colonisations bactériennes rendant hasardeuse leur interprétation. La colonisation trachéale, rapide après intubation, mise en évidence dès le début des années 70 est toujours de plus de 50 % des patients intubés-ventilés dès la première semaine [36, 37]. Le problème est aussi délicat mais bien moins étudié pour la colonisation des sondes urinaires, sans aucune recommandation claire possible, encore à l'heure actuelle [45].

L'amélioration des critères diagnostiques d'infection est donc aussi fondamentale. Fagon et al [44] ont mené une étude randomisée, multicentrique, incluant plus de 400 patients suspects de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, et comparant les critères diagnostiques « invasifs » (lavage broncho-alvéolaire et/ou brosse télescopique protégée) aux critères « non invasifs » (aspiration trachéale). L'utilisation de critères invasifs a permis de diminuer par deux le diagnostic de pneumopathie (44 vs 88 %), et donc d'autant l'utilisation d'antibiotiques, avec une amélioration significative de la mortalité à J14 et J28. Donc la diminution de la prescription d'antibiotiques, par l'utilisation de moyens diagnostiques adaptés, a permis une diminution de la mortalité. Ce que l'on peut probablement en partie expliquer par l'identification d'une autre étiologie au syndrome infectieux dans plus 10 % des cas dans le groupe « invasif » (vs 3 % dans le groupe « non invasif », $p < 0,001$), la moitié nécessitant un geste curatif (ablation de cathéter ou chirurgie). De plus, la colonisation à Candida à J28 était significativement réduite dans le groupe « invasif ».

Signalons que la liste déjà importante de diagnostics différentiels pourrait se rallonger, des travaux étant en cours sur le rôle des virus en réanimation [46].

Enfin, nous ne ferons que citer le vaste et fondamental pan de la prévention des infections nosocomiales, qui doit être une préoccupation quotidienne [47].

CONCLUSION

Le pronostic des infections dépend de leur gravité et d'une prise en charge thérapeutique précoce, incluant bien sûr une antibiothérapie efficace, mais aussi les thérapeutiques symptomatiques voire curatives, comme la chirurgie. L'urgence se compte en heures dans les infections graves et concerne l'antibiothérapie comme les autres thérapeutiques. Mais nous devons aussi savoir

baisser la pression antibiotique au risque d'être pris dans le cercle vicieux liant pression antibiotique et résistance bactérienne. Plusieurs travaux ont montré qu'il était possible de répondre à ces deux impératifs avec un bénéfice net pour les patients. Clairement des études manquent pour améliorer nos critères diagnostiques et diminuer les durées de traitement, mais nous devrions déjà mieux connaître et mieux appliquer les recommandations existantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002;28:108-21
[2] Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:77-84
[3] Swartz MN. Bacterial meningitis–a view of the past 90 years. N Engl J Med 2004;351:1826-8
[4] Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, Scanvic A, Trouillet JL, Bedos JP, Regnier B, Wolff M. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:713-7
[5] 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
[6] Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. QJM 2005;98:291-8
[7] Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. 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
[8] Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, Weber GF, Petrillo MK, Houck PM, Fine JM. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278:2080-4
[9] Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:637-44
[10] Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:196-200
[11] Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997;111:676-85
[12] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002;122:262-8
[13] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903
[14] Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998;244:379-86
[15] Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999;29:60-6
[16] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55
[17] Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med 2002;28:1718-23
[18] Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2003;36:1418-23

[19] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-74
[20] Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003;31:2742-51
[21] Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 2003;115:529-35
[22] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. 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.
[23] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327
[24] Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. Arch Intern Med 2008;168:351-6
[25] Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. Chest 2007;131:1865-9
[26] Metersky ML. Measuring the performance of performance measurement. Arch Intern Med 2008;168:347-8
[27] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):S27-72
[28] Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 2008;36:108-17
[29] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2001;29:1109-15
[30] Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. Crit Care Med 2006;34:2707-13
[31] Minton J, Clayton J, Sandoe J, Mc Gann H, Wilcox M. Improving early management of bloodstream infection: a quality improvement project. BMJ 2008;336:440-3
[32] Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249-56
[33] Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. Crit Care Med 2006;34:700-6
[34] Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2007;35:146-54
[35] Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-9
[36] Rello J, Kollef M, Diaz E, Sandiumenge A, del Castillo Y, Corbella X, Zachskorn R. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. Crit Care Med 2006;34:2766-72

[37] Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, Ramsay G, Dormans TP, Aarts LP, de Bel EE, Hustinx WN, van der Tweel I, Hoepelman AM, Bonten MJ. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1348-55
[38] Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? Clin Infect Dis 2003;36:1006-12
[39] Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1845-53
[40] Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S, Rocker G, Smith T, Vincent JL, Marshall JC. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? Intensive Care Med 2007;33:1369-78
[41] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003;290:2588-98
[42] Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. 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
[43] El Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, Poley JW, van den Berg B, Krouwels FH, Bonten MJ, Weenink C, Bossuyt PM, Speelman P, Opmeer BC, Prins JM. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. BMJ 2006;332:1355.
[44] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenaillon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 2000;132:621-30.
[45] Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. 2002;http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/iun02-long.pdf
[46] Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J. Viral infections in the ICU. Curr Opin Crit Care 2008;14:605-8 (ou voir texte du même auteur "Pneumonies virales en réanimation" in MAPAR 09)
[47] 5e conférence de consensus commune SFAR-SRLF. Prévention des infections nosocomiales en réanimation – transmission croisée et nouveau-né exclus. 2008;http://sfar.org/t/spip.php?article410