

L'essentiel en 10 points

Bonnes pratiques en antibiothérapie

Dr méd. Gaud Catho^a, Dr méd. Benedikt Huttner^{a,b}

^a Département de Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de Médecine de Genève, Genève;

^b Service de Prévention et Contrôle de l'Infection, Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de Médecine de Genève, Genève



Les antibiotiques sont parmi les molécules les plus prescrites. Leur maniement est néanmoins complexe et en évolution constante, à l'image de l'épidémiologie microbiologique. Indication, durée de traitements raccourcies, réévaluation, allergie à la pénicilline ...: nous abordons dans cette revue quelques points chauds de l'actualité en antibiothérapie.

Introduction

Si les antibiotiques ont considérablement changé le pronostic des patients atteints d'infections bactériennes sévères au cours des 70 dernières années, cette précieuse ressource est aujourd'hui menacée [1]. La résistance bactérienne et le faible nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché compromettent l'efficacité à long-terme de cette classe médicamenteuse.

Près d'un Suisse sur cinq au cours d'une année et un patient sur deux lors de son séjour hospitalier recevra des antibiotiques [2], mais 20 à 50% de ces prescriptions sont évaluées comme inappropriées voir inutiles [3]. Cette utilisation sous-optimale des antibiotiques contribue à l'émergence et à la propagation des bactéries résistantes [4].

Bien prescrire, mieux prescrire... ou encore ne pas prescrire! Dans le contexte actuel il est urgent d'améliorer nos pratiques de prescription des antibiotiques. Dans cette revue, nous aborderons 10 points essentiels de la prescription d'antibiotiques destinés à tout praticien spécialiste ou non.



Gaud Catho

Un antibiotique est-il vraiment indiqué?

Toute fièvre n'est pas synonyme d'infection bactérienne. Virale, parasitaire, fongique, mycobactérienne, le spectre des étiologies infectieuses potentielles devant une fièvre est large, auxquelles s'ajoutent les étiologies non infectieuses: auto-immune, néoplasique, médicamenteuse. Pourtant, face à un patient fébrile, les antibiotiques sont souvent prescrits trop rapidement «Essayons d'abord

des antibiotiques!». L'impact d'un traitement antibiotique, même de courte durée, ne doit pas être banalisé. Les dommages en termes de modification de la flore (microbiote) apparaissent dès les premières doses d'antibiotiques avec des conséquences potentielles à long-terme encore mal connues. De plus, l'acquisition d'une bactérie multi-résistante en milieu hospitalier par transmission croisée est augmentée si le patient se trouve sous antibiotiques. Enfin, les effets secondaires potentiels sont nombreux.

En secteur ambulatoire, les infections des voies aériennes supérieures conduisent trop fréquemment à des antibiothérapies inutiles. La plupart de ces infections (bronchite, sinusite, pharyngite) sont liées à des virus sur lesquels l'administration d'antibiotique n'a aucune efficacité [5].

Sachons attendre, réaliser les examens appropriés, reprélever en cas de résultats négatifs, et finalement débiter une antibiothérapie empirique en ayant une meilleure connaissance de l'infection à cibler et des germes à couvrir.

Cette stratégie ne s'applique bien sûr pas aux urgences infectiologiques, telles que le choc septique ou la méningite bactérienne, situations devant conduire à débiter le plus rapidement possible une antibiothérapie.

L'antibiotique prescrit est-il celui recommandé?

La Société Suisse d'Infectiologie (SSI) et l'«European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases» (ESCMID) éditent des «guidelines» de prise en charge des maladies infectieuses. Ils sont disponibles

en ligne sur les sites suivants: ssi.guidelines.ch et https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/.

Pour les praticiens exerçant en ville, des recommandations suisses sont disponibles (mi 2018) pour la prise en charge des infections des voies aériennes supérieures, des infections urinaires, des infections sexuellement transmissibles, de la diverticulite et de la maladie de Lyme.

À l'heure de l'«Evidence-based medicine», le suivi des recommandations pour la prescription d'antibiotiques est trop faible: moins de la moitié des prescriptions d'antimicrobiens seraient concordantes avec les «guidelines» [5]. Les critiques opposées aux «guidelines» sont nombreuses: trop faible niveau de preuve, non applicabilité au contexte du patient, réduction de l'autonomie du médecin, manque de cohérence entre les différentes recommandations, mises à jour trop fréquentes qui rendent leur appropriation difficile par les non spécialistes.

Pourtant, la littérature fournit des arguments solides sur leur impact positif sur le devenir des patients. Une antibiothérapie prescrite selon les recommandations réduit la mortalité, les durées de séjour et la survenue d'effets secondaires [6, 7].

Une adaptation locale des «guidelines» nationaux ou internationaux est indispensable, elle garantit la prise en compte de l'épidémiologie locale. Les nouvelles technologies apportent de nouveaux outils de promotion et de diffusion: mise à disposition des «guidelines» locaux dans le système intranet de l'hôpital, intégration dans le dossier informatique du patient ou encore dans une application pour smartphone ou tablette.

En cas d'infection sévère, avez-vous cultivé avant de débiter?

Cultiver avant de traiter reste un dogme de l'infectiologie moderne. La négativation des cultures peut en effet être extrêmement rapide, dès la première dose d'une antibiothérapie adéquate et peut influencer le résultat des prélèvements sur plusieurs jours. Les prélèvements microbiologiques doivent donc être faits avant toute antibiothérapie pour optimiser la détection et l'identification des pathogènes.

Malgré les progrès de la microbiologie moderne nous donnant accès à des diagnostics microbiologiques sans culture, celle-ci demeure aujourd'hui indispensable pour plusieurs raisons:

1. Obtenir la sensibilité des bactéries. Des méthodes de détection de résistance dites «génotypiques» sont de plus en plus répandues, elles reposent sur la détection des gènes de résistance dans le génome de la

bactérie. Cependant, la présence du gène ne prédit pas nécessairement son expression et la bactérie peut être susceptible à l'antibiotique d'intérêt même si un gène de résistance est présent dans son génome. La corrélation entre phénotype et génotype n'est donc pas toujours vraie, et l'antibiogramme standard dit «phénotypique» reste aujourd'hui la méthode de référence pour déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne.

2. L'interprétation des tests de biologie moléculaire doit être faite avec précaution. Pour certains tests, les performances sont mauvaises ou mal connues (ex: la mauvaise performance de la PCR *Mycobacterium tuberculosis* dans le LCR n'exclut pas un diagnostic de méningite tuberculeuse en cas de résultat négatif). En outre, leur sensibilité très élevée peut rendre leur interprétation délicate, en particulier lors de l'utilisation de panel de tests: un résultat de test positif n'est pas forcément synonyme d'infection active (ex: un test de PCR positif pour un virus respiratoire dans un prélèvement naso-pharyngé peut traduire une infection passée pour laquelle le test peut rester positif plusieurs semaines).

Les hémocultures restent l'examen diagnostic de première ligne et de référence pour le diagnostic des bactériémies. Encore aujourd'hui, la réalisation d'hémoculture «selon les règles de l'art» pose de nombreux challenges [8, 9]. Chez un patient en sepsis le prélèvement des hémocultures doit être réalisé dans l'heure de la prise en charge initiale, sans retarder l'antibiothérapie [9].

Si les cultures microbiologiques sont nécessaires pour guider le praticien et adapter le traitement antibiotique, elles peuvent néanmoins entraîner des antibiothérapies inutiles pour le patient. Ceux-ci doivent être réalisés si le tableau clinique suggère une infection et si leurs résultats sont susceptibles de modifier la conduite à tenir.

Comment interpréter les résultats microbiologiques?

Les résultats des tests diagnostiques microbiologiques doivent être lus avec un regard critique. La présence d'une ou plusieurs bactéries dans un prélèvement n'est pas toujours synonyme d'infection: contaminant, flore normale, sont d'autres interprétations possibles d'un prélèvement positif.

Une démarche rigoureuse doit conduire à leur interprétation:

1. Quel est le contexte clinique (sévérité de la maladie, dispositifs médicaux présents, immunosuppression)?
2. Le site de prélèvement est-il normalement stérile (hémoculture, liquide articulaire) ou bien héberge-t-il

une flore commensale (prélèvement de plaie superficielle, vaginal, de la sphère ORL)?

3. Dans quelles conditions a été effectué le prélèvement (ex: au bloc opératoire)? Est-ce que les mesures permettant d'exclure une contamination ont été respectées?
4. Combien de germes différents sont présents et en quelle quantité? Existe-t-il des critères d'interprétation spécifiques à ce test?
5. Devant un test négatif: les prélèvements ont-ils été effectués dans de bonnes conditions (ex: le patient était-il sous antibiotiques?)?

Avez-vous réévalué le traitement?

Jusqu'à 50% des prescriptions d'antibiotiques seraient inutiles ou inappropriées. L'auto réévaluation du traitement par le prescripteur est une mesure phare des programmes d'«antibiostewardship». Elle consiste à revoir les éléments de la prescription après un laps de temps suffisant (48 à 72 h) permettant d'évaluer l'évolution clinique, biologique et les résultats des tests microbiologiques. Les éléments revus lors de cette étape sont: l'indication clinique, le choix de la molécule, sa dose et sa durée. La réévaluation peut conduire aux décisions suivantes:

- arrêt d'un traitement antibiotique si les résultats des prélèvements microbiologiques ou autres tests diagnostiques sont négatifs ou si un diagnostic non infectieux a été posé;
- relais par voie orale en cas de traitement intraveineux initial et si les critères sont remplis (tab. 1) [1];
- adaptation ou désescalade («switch» d'une molécule à large spectre vers une molécule à spectre plus étroit selon le profil de sensibilité du germe identifié);
- définition de la durée du traitement.

Différentes stratégies sont employées pour accroître la pratique d'une réévaluation systématique des prescriptions dans les établissements hospitaliers: alerte informatique sur le logiciel de prescription, application d'une

check-list de révision des prescriptions contenant les différents items de réévaluation.

A l'hôpital la documentation de cette réévaluation dans le dossier médical est importante et fait partie des standards de bonnes pratiques [11]. Une documentation appropriée est indispensable à l'évaluation de la qualité de prescriptions des antibiotiques et à l'amélioration des pratiques (évaluation de la concordance du choix de la molécule, de la dose, de la durée avec les «guidelines» institutionnels).

Un système de saisie informatisée des prescriptions médicales peut améliorer la qualité de cette documentation en rendant obligatoire la saisie de l'indication lors de la prescription d'un antimicrobien, ou en générant une alerte pour une réévaluation systématique.

Un traitement court est-il possible? Raccourcir les durées des traitements antibiotiques

Les enjeux associés à des durées de traitements antibiotiques plus courtes sont multiples, à la fois individuels et collectifs:

- À l'échelle individuelle, raccourcir les durées permet, outre une amélioration de la compliance par le patient, une réduction de l'impact sur la flore commensale, du risque d'acquisition de bactéries multi-résistantes (en particulier chez le patient hospitalisé) et des effets secondaires liés à certains antibiotiques dont la survenue est augmentée en cas de traitement prolongé (effets hématologique du linézolide, effets neurologiques du métronidazole, risque de *Clostridium difficile*...).
- A l'échelle collective, c'est un moyen de réduire la consommation globale d'antibiotiques, et ainsi potentiellement limiter la transmission de résistances bactériennes.
- Enfin, raccourcir les durées de traitement comporte des enjeux économiques, directs, lié au coûts des molécules prescrites mais aussi indirects, par la diminution des durées de séjours hospitaliers.

Tableau 1: Critères de «switch» de la voie intraveineuse à la voie orale* [10].

Patient stable	Etat hémodynamique stable, signes cliniques d'infection résolus ou en amélioration (l'absence de fièvre n'est pas un critère indispensable)
Tube digestif fonctionnel	Absence d'iléus, de gastroparésie sévère, de malabsorption, de grêle court ou de sonde nasogastrique en aspiration continue
Absence d'infection contre-indiquant la voie orale	Sepsis sévère, infection du système nerveux central, infection endovasculaire, endocardite, fasciite nécrosante
Voie orale possible	Pas de vomissements et patient coopérant
Molécule orale adaptée au site de l'infection	

* Il n'existe pas de critères universellement validés. Le choix doit se faire préférentiellement vers des molécules avec une bonne biodisponibilité.

Tableau 2: Recommandations actuelles des durées de traitement des infections les plus fréquentes*.

	Nouvelles durées proposées
Pneumonie acquise en communauté	(3)–5 jours (arrêt possible si afebrile depuis 2–3 jours)
Cystite	1–5 jours (selon la molécule)
Pyélonéphrite	7 jours
Infections intra-abdominales compliquées	4 jours après prise en charge du foyer
Cellulite, érysipèle	5–7 jours (arrêt possible si disparition de l'inflammation aigue depuis 3 jours)
Spondylodiscite	6 semaines

* Les durées peuvent varier pour la même indication en fonction des molécules utilisées. Les durées doivent tenir compte du contexte clinique du patient (immunosuppression). Propositions des auteurs adaptées des recommandations de l'ESCMID et de la SSI.

Les données scientifiques sur lesquelles reposent les durées de traitement sont encore faibles. Les recommandations des sociétés savantes proposent des intervalles de durées souvent étendus (parfois du simple au double). Ces intervalles visent à prendre en compte la variabilité des présentations cliniques et les comorbidités associées qui peuvent influencer l'évolution clinique, mais de nombreuses études montrent que les durées prescrites sont supérieures à celles recommandées [12]. Les prescripteurs prolongent fréquemment les traitements antibiotiques: «juste pour être sûr». De telles pratiques reflètent la croyance répandue que l'administration d'un antibiotique est, au pire, un choix thérapeutique neutre.

Les choses changent cependant: l'efficacité et l'innocuité des traitements courts est une question ayant fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières années. Nous disposons aujourd'hui de données solides en faveur des stratégies courtes pour plusieurs types d'infection [13, 14] (tab. 2).

L'utilisation de biomarqueurs sériques tels que la protéine C réactive (CRP) ou la procalcitonine (PCT), comme outils d'aide à la décision pour raccourcir les durées de traitement a suscité un intérêt croissant au cours des dernières années. Si l'utilité de ces marqueurs reste controversée [15], des données suggèrent que leur utilisation est prometteuse pour limiter l'initiation d'une antibiothérapie et pour raccourcir les durées de traitement dans certaines circonstances, comme pour les infections des voies aériennes inférieures aux soins intensifs.

Enfin, une réflexion est en cours sur le message à délivrer au patient concernant la durée d'une antibiothérapie ambulatoire. Le dogme «continuer le traitement jusqu'au bout» est largement ancré dans les esprits des

médecins et de la population [16]. La crainte d'un échec, d'une rechute, ou de l'émergence de résistances bactériennes sont à l'origine de ce message. Pourtant, le risque de développement de résistance bactérienne croît probablement avec la durée de traitement, et ce dogme est aujourd'hui remis en question [16]. Faudrait-il proposer au patient de cesser le traitement dès l'amélioration des symptômes, quelle que soit la durée prescrite? Nous n'en sommes pas encore là mais la réflexion est ouverte et l'approche «one-size-fits-all» doit certainement être reconsidérée.

Le message clé reste pour les cliniciens d'envisager les durées de traitements les plus courtes possibles (durée minimale lorsqu'un intervalle de durée est proposée), en l'absence de complication ou de mauvaise évolution clinique.

Quels antibiotiques faut-il épargner et comment?

L'Organisation Mondiale de la Santé a mis à jour en 2017 la liste des antibiotiques figurant parmi les médicaments essentiels [17]. Les antibiotiques ont été classés en 3 groupes (tab. 3): «Access», «Watch» («Précaution») et «Reserve» («Dernier recours»). Le groupe «Access» comprends les molécules recommandées comme choix empirique de première et deuxième ligne pour la plupart des infections courantes. Le groupe «Watch» sont les molécules considérées comme ayant un potentiel de résistance plus élevé et dont l'usage doit être limité à des indications spécifiques. Ces molécules doivent être priorisées comme cibles des programmes d'«antibioticstewardship». Enfin le groupe «Reserve» comprends les molécules dont l'usage doit être limité à des situations très spécifiques en l'absence d'autres alternatives disponibles ou lorsque celles-ci ont échoué.

Bien que disponibles sans restriction, certaines classes d'antibiotiques peuvent en effet être plus délétères d'un point de vue écologique. Citons l'exemple de l'usage communautaire des fluoroquinolones pour les infections urinaires et les pneumonies qui doit être fortement découragé en raison de l'impact marqué sur le microbiote commensal et devant la présence d'alternatives disponibles [18, 19] ou encore celle de la vancomycine dont l'utilisation empirique n'est plus recommandée (en l'absence de facteurs de risque spécifiques) devant l'évolution actuelle de l'épidémiologie en Suisse et dans le reste de l'Europe.

De même les molécules à très large spectre telles que les carbapénèmes doivent être réservées à des situations particulières.

Tableau 3: Groupes d'antibiotiques «Watch» et «Reserve», selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé [17].

«Watch» (Précaution)	Pénicilline anti-Pseudomonas avec inhibiteur de bêta-lactamase (ex.: pipéracilline et tazobactam)
	Carbapénèmes (ex.: ertapénème, imipénème et cilastatin, méropénème)
	Céphalosporines de 3 ^e génération (avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase; ex.: cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone)
	Glycopeptides (ex.: teicoplanine, vancomycine)
	Macrolides (ex.: azithromycine, clarithromycine, érythromycine)
	Quinolones et fluoroquinolones (ex.: ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine)
«Reserve» (Dernier recours)	Aztreonam
	Céphalosporines de 4 ^e génération (ex.: cefepime)
	Céphalosporines de 5 ^e génération (ex.: ceftaroline)
	Daptomycine
	Fosfomycine (intraveineux)
	Oxazolidinones (ex.: linézolide)
	Polymyxines (ex.: colistin, polymyxin B)
	Tigécycline

Mon patient est-il vraiment allergique à la pénicilline?

Une allergie vraie à la pénicilline ne concernerait que 1% de la population, alors que cette notion est présente chez 10% des personnes et jusqu'à 20% des patients hospitalisés. L'allergie à la pénicilline est souvent diagnostiquée précocement au cours de la vie et persiste des années dans le dossier du patient, souvent à tort. L'histoire la plus classique des patients «faussement allergiques» est la survenue d'un rash au cours d'une infection virale dans l'enfance, alors que des antibiotiques étaient administrés (souvent inutilement).

Cette étiquette «allergique à la Pénicilline» n'est pas dénuée d'effets adverses: elle entraîne l'utilisation d'autres classes d'antibiotiques potentiellement sous optimaux (glycopeptides, fluoroquinolones), de spectres inutilement plus larges, pourvoyeurs d'effets secondaires plus importants et prescrits pour des durées plus longues.

Un enjeu important est de supprimer cette étiquette lorsqu'elle persiste à tort. Un interrogatoire méticuleux doit être entrepris. Une histoire d'effets secondaires d'origine clairement non allergique (p.ex. diarrhées), un rash non spécifique isolé, ou encore des patients ayant déjà toléré l'administration de pénicilline ou aminopénicillines depuis l'épisode initial, devraient faire retirer cette étiquette du dossier patient.

Les patients qui ne connaissent pas les détails de leur réaction passée doivent être référés pour évaluation allergologique avec réalisation de tests cutanés, puis de provocation par voie orale. Chez certains patients à faible risque d'allergie (patients avec une histoire de rash isolé ou une réaction non immédiate), un test de provocation orale peut d'emblée être envisagé sans tests cutanés préalables [20]. Les patients susceptibles

de recevoir fréquemment des antibiotiques devraient être référés en priorité.

La survenue de réaction croisée avec les céphalosporines est faible: inférieure à 5%, de même pour les carbapénèmes et monobactames: moins de 1% et 0% de réaction croisées respectivement [21]. Chez un patient présentant une infection dont l'antibiotique de choix appartient à ces familles (céphalosporine de 1^e génération pour une infection à *Staphylococcus aureus* ou céfépime en cas de neutropénie fébrile), il est conseillé de favoriser leur utilisation via des challenges (faibles doses et incrémentation des doses) plutôt que d'opter pour des antibiotiques alternatifs dont l'efficacité est inférieure ou le risque de résistance plus élevé.

Mon patient reste fébrile: que faire? Élargir le spectre n'est pas toujours la bonne réponse

Chez un patient restant fébrile, l'élargissement empirique du spectre est rarement la meilleure solution. D'autres questions doivent être posées devant un patient qui ne s'améliore pas sous antibiotiques: Le diagnostic présumé est-il le bon (l'étiologie est-elle réellement infectieuse)? Un délai suffisant pour évaluer la réponse au traitement a-t-il été respecté (2 à 3 jours)? La molécule est-elle adaptée au site de l'infection? La source est-elle contrôlée? La posologie administrée est-elle suffisante, adaptée au type d'infection, au poids du patient, à sa fonction rénale, aux éventuels dosages sanguins? Le patient a-t-il développé une complication locale (p.ex. abcès)?

Élargir empiriquement le spectre antimicrobien ne doit s'envisager que dans des situations particulières ou critiques, devant une suspicion d'infection mal

Correspondance:

Dr méd. Gaud Catho
Département de Maladies
Infectieuses
Hôpitaux Universitaires de
Genève
Rue Gabriel Perret Gentil 4
CH-1205 Genève
gaud.catho[at]hcuge.ch

contrôlée pour lesquelles le maintien d'une thérapie antibiotique est indispensable.

En dehors de ces situations, l'option à favoriser peut-être celle d'une fenêtre antibiotique chez les patients cliniquement stables. Une fenêtre antibiotique consiste à arrêter le traitement antibiotique afin d'observer l'évolution et de réaliser des prélèvements microbiologiques sans couverture antibiotique.

Si vous ne savez plus quoi faire, l'infectiologue est là pour vous aider!

Plusieurs études ont montré que l'intervention d'un spécialiste en maladies infectieuses peut avoir un impact positif sur la réduction de la mortalité, les coûts associés aux soins, les taux de réadmission [22, 23], également sur l'utilisation d'antibiotique avec une baisse des consommations et une amélioration des prescriptions. En Suisse la plupart des hôpitaux universitaires offrent une ligne téléphonique «hotline» pour répondre aux questions d'infectiologie. Les médecins installés en ville peuvent avoir recours à l'avis d'un spécialiste par le biais d'avis téléphonique. De plus pour certaines infections compliquées, un infectiologue devrait systématiquement être impliqué.

L'essentiel pour la pratique

- Tout patient fébrile ne nécessite pas d'emblée une antibiothérapie, une démarche clinique et paraclinique approfondie doit être menée.
- Les prélèvements microbiologiques doivent faire l'objet d'une lecture critique adaptée au contexte clinique et au type de prélèvement.
- Le suivi des recommandations est un enjeu majeur, des moyens doivent être mis en œuvre localement pour comprendre les freins à leur adoption et faciliter leur utilisation.
- Lorsque des intervalles de durées sont proposées, choisissez les durées les plus courtes lorsque la situation du patient le permet.
- A 72 heures réévaluez le traitement en place et documentez cette réévaluation dans le dossier médical.
- Les allergies vraies à la pénicilline sont rares. Essayer de supprimer l'étiquette «patient allergique» de vos patients par un interrogatoire approfondi et des explorations allergologiques si nécessaire.
- Certaines classes d'antibiotiques sont plus délétères d'un point de vue écologique, essayez de les éviter.
- Face à un patient restant fébrile et cliniquement stable, envisagez une fenêtre antibiotique plutôt qu'un élargissement empirique du spectre.

Perspectives

L'antibiorésistance est une problématique majeure accentuée par le faible nombre de nouveaux antibiotiques en développement. Optimiser l'utilisation des antibiotiques est une des priorités clés des stratégies pour lutter contre l'antibiorésistance. Cette amélioration des pratiques est un challenge quotidien en médecine de ville et hospitalière, qui concerne tous les praticiens.

Remerciements

La Dre Gaud Catho est payée en partie par des fonds de recherche du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique dans le cadre du Plan National de Recherche (PNR) 72 «Résistance aux antimicrobiens» (no 407240_167079).

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch