



Julie Delaloye¹, Gilbert Greub²

Antibiothérapie empirique: l'exemple du sepsis

En raison de la mortalité du sepsis et du choc septique, un traitement empirique large spectre est généralement recommandé. Cependant, une désescalade est souhaitable afin de réduire le risque de toxicité médicamenteuse, de colite à *Clostridium difficile* et de réduire la pression de sélection conduisant à la sélection de germes multirésistants.

Le sepsis et le choc septique représentent une cause majeure d'admission dans les unités de soins intensifs. Ces pathologies restent grevées d'une morbidité et d'une mortalité importante, allant jusqu'à 40-60%. Ce sont des entités cliniques complexes et hétérogènes tant (i) dans leur mode varié de présentation sous la forme de pneumonies, d'infections intra-abdominales, d'infections urinaires, de méningites, ou encore de bactériémies isolées (sans foyer documenté d'infection), que (ii) dans les multiples agents étiologiques (bactéries, virus, champignons). Au cours de la dernière décennie, un âge croissant, la complexité des comorbidités ou encore l'exposition accrue à des traitements immunosuppresseurs représentent de nouvelles caractéristiques des patients admis aux soins intensifs pour un sepsis ou un choc septique, associés à une mortalité accrue. Une prise en charge rapide est donc essentielle, dont la pierre angulaire repose sur un traitement antimicrobien efficace.

De ce fait, les recommandations internationales préconisent de débiter un traitement antibiotique empirique à large spectre dans l'heure suivant le diagnostic du sepsis, afin de couvrir l'ensemble des pathogènes potentiels. Une réduction du spectre antibiotique sera discutée après l'identification du pathogène ainsi que de son profil de résistance. L'administration précoce d'un antibiotique à large spectre est ainsi justifiée par le taux de mortalité élevé lié à ces pathologies ainsi que par un certain nombre d'études cliniques ayant montré une réduction du taux de mortalité en lien avec un traitement antibiotique

précocement adéquat. Il faut cependant nuancer ces données, la nature des études cliniques étant majoritairement rétrospectives et entravées par de multiples facteurs confondants (hétérogénéité des patients, diversité des pathologies, variations de la prise en charge d'un hôpital à l'autre, ...). Le recours à une antibiothérapie à large spectre de type carbapénème est donc courant chez les patients admis aux soins intensifs pour une infection, notamment lors de sepsis et de choc septique.

Une surestimation des sepsis

Cependant, le diagnostic de sepsis dont la définition a récemment été mise à jour (infection menant à une dysfonction d'organes) demeure compliqué, cela notamment en l'absence de marqueurs cliniques et biologiques d'infection suffisamment sensibles et spécifiques (CRP, fièvre, procalcitonine, ...). Ces difficultés conduisent inévitablement à une surestimation des sepsis, et de ce fait à l'administration d'antibiotiques à large spectre de façon abusive. Il est intéressant de noter que moins de 60% des patients admis en unité de soins intensifs avec un diagnostic de sepsis ont une infection microbiologiquement prouvée. De plus, une origine bactérienne n'est apparemment pas toujours impliquée, comme illustré par le cas des pneumonies pour laquelle une étiologie n'est pas documentée dans plus de 50% des situations. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotique à large spectre n'est pas sans conséquences. Un risque de toxicité médicamenteuse (atteinte hépatique, atteinte rénale, cytopénie, ...), le développement de colite à *Clostridium difficile*, mais également la sélection de germes résistants sont à prendre en compte.

Afin d'éviter l'usage inapproprié d'une antibiothérapie à large spectre chez les

patients de soins intensifs, différentes mesures doivent être envisagées. Dans un premier temps, il convient de nuancer l'application stricte des recommandations internationales de prise en charge du sepsis. Un traitement par antibiotique à large spectre (par exemple avec un carbapénème) doit être administré uniquement aux patients dont l'atteinte clinique est considérée comme sévère et dont l'origine bactérienne est fortement suspectée. Parallèlement, l'amélioration des outils diagnostiques doit être une priorité, afin de limiter le délai jusqu'au diagnostic étiologique («time to diagnosis») et le temps jusqu'à un traitement adéquat («time to appropriate treatment»). En effet, la plupart des méthodes «gold standard», qui reposent sur la mise en culture des prélèvements, ne donnent leurs résultats qu'après 24 à 48 heures.

Le «gold standard» et une nouvelle approche

Des technologies innovantes, telles que les tests rapides de type PCR par exemple, ont été mises au point et permettent de diminuer le temps jusqu'à l'identification des pathogènes et de réduire ainsi le temps jusqu'à l'administration d'une antibiothérapie appropriée. La mise en place de tests rapides pour le diagnostic d'influenza, de certains germes fastidieux respiratoires (mycoplasma par exemple), ou encore de certains agents de gastroentérites (*Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* entéro-hémorragique, *Shigella*, *norovirus*) a permis d'améliorer la prise en charge des patients infectés par ces agents pathogènes. Cependant, pour les agents les plus fréquents de bactériémies, il n'est pas suffisant de connaître l'agent étiologique, au vu de la prévalence non négligeable de résistances acquises au sein des bacilles Gram négatifs et des

1 Service des soins intensifs, Hôpital de Sion

2 Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

coques Gram positifs. De surcroît, les tests rapides PCR détectant les ESBLs et les carbapénémases n'ont souvent pas une sensibilité optimale, au vu de la diversité des enzymes, et une approche phénotypique reste le «gold standard». Dans ce contexte, un nouveau dispositif de détection de la sensibilité aux antibiotiques pourrait représenter une avancée majeure pour guider le traitement antibiotique précocement lors de bactériémie avec ou sans choc septique. Cet outil diagnostique en cours de développement permet de caractériser la réaction d'une bactérie à un antibiotique en monitorant les mouvements des bactéries (nanomotion). En terme de temps jusqu'au résultat, cette technologie mesurant un phénotype immédiat en moins de 2 heures représente une révolution par rapport aux approches classiques basées sur l'évaluation de la croissance bactérienne en présence d'un antibiotique. Une étude prospective observationnelle va étudier la capacité de l'outil diagnostique «nanomotion» [1, 2] à déterminer la susceptibilité aux antibiotiques de bactéries isolées

d'hémocultures de patients admis aux soins intensifs pour une infection sévère.

En conclusion, en raison de l'augmentation des germes multirésistants, il est essentiel de mieux utiliser les antibiotiques à large spectre, par une sélection accrue des patients chez qui administrer de tels antibiotiques, par l'amélioration du suivi clinique afin de réduire dès que possible le spectre des antibiotiques administrés (antimicrobial stewardship), et ce notamment par l'amélioration des outils diagnostiques.

Correspondance
gilbert.greub@chuv.ch

Référence

1. Etude prospective sur nanomotion d'un start-up où l'auteur de cet article, G. Greub, est le scientific medical advisor.
2. Stupar P, Opota O, Longo G, Prod'hom G, Dietler G, Greub G, Kasas S., Nanomechanical sensor applied to blood culture pellets: a fast approach to determine the antibiotic susceptibility against agents of bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun;23(6):400–405.

Empirische Antibiotikatherapie: das Beispiel Sepsis

Aufgrund der Mortalität bei Vorliegen einer Sepsis und eines septischen Schocks wird im Allgemeinen eine empirische Breitbandbehandlung empfohlen. Allerdings ist eine Deeskalation wünschenswert, um das Risiko einer Medikamententoxizität, einer Kolitis aufgrund des Erregers *Clostridium difficile* und den Selektionsdruck, der zur Auswahl multiresistenter Keime führt, zu verringern.

Es wurden innovative Technologien wie die PCR geschaffen, dank der die Dauer bis zur Identifizierung der Krankheitserreger verkürzt und dadurch die Zeit bis zur Verabreichung einer geeigneten Antibiotikatherapie verringert werden kann. Bei den häufigsten Auslösern einer bakteriellen Blutvergiftung reicht es jedoch nicht aus, den ätiologischen Erreger zu kennen, da im Zusammenhang mit gramnegativen Bakterien und grampositiven Zellwänden eine nicht zu vernachlässigende Prävalenz erworbener Resistenzen besteht. Des Weiteren sind die PCR-Schnelltests, mit denen ESBL- und Carbapenemase-bildende Keime nachgewiesen werden, häufig nicht empfindlich genug, was die verschiedenen Enzyme angeht, und der phänotypische Ansatz bleibt bis auf Weiteres der «Goldstandard». In einer prospektiven Beobachtungsstudie wird die Fähigkeit des nanomotorischen Diagnosehilfsmittels untersucht, um die Antibiotikaempfindlichkeit von aus Blutkulturen isolierten Bakterien zu untersuchen, die von Patienten stammen, die aufgrund einer schweren Infektion intensivmedizinisch behandelt werden müssen.

