

Désescalade de l'antibiothérapie en réanimation

Antibiotic De-escalation in the Intensive Care Unit

K. Razazi · C. Brun-Buisson

Reçu le 29 novembre 2013 ; accepté le 15 février 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Une antibiothérapie initiale précoce et efficace, souvent large, associée au contrôle de la source de l'infection reste la pierre angulaire du traitement des sepsis. Cependant, une antibiothérapie à large spectre a un impact négatif sur l'écologie microbienne individuelle et collective. Ce dilemme des réanimateurs face aux infections graves peut être résolu par une stratégie de désescalade précoce. La désescalade permet une diminution de l'exposition aux antibiotiques par réduction de durée (allant jusqu'à l'arrêt précoce du traitement antimicrobien), par la diminution du nombre de molécules administrées et/ou la substitution de molécule en réduisant le spectre d'activité d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre. Elle est possible dans 20 à 50 % des cas selon les pratiques empiriques et le contexte épidémiologique. Elle peut être envisagée dès la 24^e heure, mais surtout à 48–72 heures après réception des résultats de prélèvements microbiologiques considérés fiables. Par extension, l'antibiothérapie doit être réévaluée tous les jours de même que l'on réévalue quotidiennement la sédation d'un patient ventilé. Cette stratégie n'est pas délétère, et certaines données récentes suggèrent même un effet protecteur sur l'apparition d'infections nosocomiales ainsi que sur la mortalité.

Mots clés Sepsis · Réanimation · Antibiotiques · Résistance aux antimicrobiens · Gestion de l'antibiothérapie

Abstract Successful treatment of severe infections in the intensive care unit (ICU) often requires broad-spectrum empiric therapy, while attempting to control the source of infection. However, this liberal antibiotic strategy may be associated with adverse effects on the patients as well as on the overall microbial ecology of the unit. This “antibiotic dilemma” may be solved by early de-escalation of antibiotic

therapy, which allows reducing the overall antibiotic exposure of ICU patients by shortening the duration of therapy (including early stop when infection is not confirmed), switching from combined to single therapy, and/or substituting broad-spectrum agent with narrower-spectrum regimen. The opportunity for de-escalation varies across series from 20% to 50%, depending on the empiric antibiotic policy and the epidemiological context. Adapting the antibiotic regimen, possible as early as 24 h after obtaining the first results from adequate samples, is mandatory at 48–72 h, once full microbiological results are obtained. Subsequently, the intensivist must reassess daily the continued need for antibiotics, just like sedation is reassessed daily in mechanically ventilated patients. Several studies have confirmed that early de-escalation is safe, and recent evidence suggests that it may even be associated with improved outcome of patients.

Keywords Sepsis · Intensive care · Antibiotic therapy · Antimicrobial resistance · Antibiotic stewardship

Introduction : dilemme du réanimateur face au traitement des infections graves

La juste prescription des antimicrobiens est un défi majeur pour les réanimateurs. En réanimation, un patient sur deux a une infection, communautaire ou acquise à l'hôpital, et 50 % des patients hospitalisés en réanimation reçoivent des antibiotiques durant le séjour [1]. De nombreux traitements adjuvants du sepsis ont été testés ces dernières années sans faire preuve d'efficacité [2], et la morbidité et la mortalité attribuables au sepsis restent très élevées [3]. Ainsi, une antibiothérapie initiale précoce et adaptée associée au contrôle de la source de l'infection reste la pierre angulaire du traitement des sepsis. L'importance pronostique d'une antibiothérapie précoce efficace dans les infections graves est maintenant clairement établie, et le risque de mortalité s'accroît avec l'allongement du délai d'administration d'une antibiothérapie efficace dans les infections graves [4–8]. De nombreuses études ont été consacrées dans ce domaine aux

K. Razazi · C. Brun-Buisson (✉)
Service de réanimation médicale, CHU Henri-Mondor,
université Paris-Est-Créteil, 51, avenue de Lattre-de-Tassigny,
F-94010 Créteil, France
e-mail : christian.brun-buisson@hmn.aphp.fr

pneumonies nosocomiales et notamment aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). D'autres études ont également montré l'effet délétère d'un retard à l'administration d'une antibiothérapie efficace dans les sepsis sévères et les bactériémies, les méningites, les péritonites ou les pneumopathies communautaires. Ces données incitent à rapidement administrer une antibiothérapie empirique à large spectre pour améliorer le pronostic des malades. Cependant, les réanimateurs sont confrontés à un dilemme [9], car l'antibiothérapie à large spectre a un impact négatif sur l'écologie microbienne, aussi bien au plan individuel que collectif [10,11]. L'évolution du contexte épidémiologique incite par ailleurs à un usage prudent des antibiotiques pour limiter la pression de sélection de souches résistantes qu'ils exercent. Depuis le début des années 2000, on note une augmentation constante des résistances bactériennes, notamment chez les bacilles à Gram négatif (BGN), avec l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) ou, plus récemment, productrices de carbapénémases (EPC), ainsi que de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème, voire totorésistants. Cet accroissement de l'incidence des bactéries résistantes, comme d'ailleurs de l'incidence des infections à *Clostridium difficile* provoquées par l'excès d'antibiotiques, n'est pas — ou n'est plus, comme c'était encore le cas il y a une vingtaine d'années — contrebalancé par la production de nouveaux antibiotiques, notamment actifs sur les BGN, qui au contraire se raréfient [12]. Il faut bien prendre conscience du fait que l'âge d'or des antibiotiques est derrière nous.

L'usage raisonné, et notamment la réduction de la pression de sélection, c'est-à-dire d'abord du volume d'antibiotiques administrés à nos patients, est donc indispensable afin de préserver les quelques armes restant à notre disposition, dans une stratégie de « développement durable » de cette classe thérapeutique essentielle. Les services de réanimation étant parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques — avec des niveaux de prescription de cinq à dix fois supérieurs à ceux des services de médecine [13] — sont donc les plus exposés à l'expansion des résistances, et l'adoption d'une stratégie de maîtrise de l'antibiothérapie doit y être une priorité. Plusieurs stratégies existent pour promouvoir un traitement adapté (c'est-à-dire actif *in vitro* sur le germe) tout en réduisant le risque d'émergence de résistance [9]. L'une d'elles consiste à restreindre l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques pour réduire l'incidence de la résistance à ces antibiotiques et/ou leur impact écologique, par exemple des céphalosporines de troisième génération, des fluoroquinolones ou des antibiotiques actifs sur les anaérobies qui déstabilisent la flore bactérienne digestive. Une autre stratégie — en réalité un dérivé de la précédente afin d'éviter les traitements monomorphes prolongés — consiste à alterner les restrictions, en privilégiant l'utilisation de certains anti-

biotiques pendant une période déterminée, puis à changer périodiquement d'antibiotiques préférentiels (« rotation » ou « *cycling* »). Ces deux stratégies n'ont pas fait preuve d'une efficacité pérenne, et la monotonie des traitements qui leur est associée induit nécessairement un accroissement des résistances aux antibiotiques privilégiés, sauf pour la seconde à réduire franchement l'intervalle de rotation des antibiotiques ou des classes, ce qui transforme en réalité le *cycling* en *mixing*. La stratégie la plus répandue reste donc celle de la « désescalade », consistant à administrer initialement (empiriquement) une antibiothérapie à large spectre, puis à effectuer une réduction du spectre de l'antibiothérapie dans les 48–72 heures du début du traitement. Les avantages, inconvénients et contraintes de cette dernière approche sont détaillés dans cette mise au point. Dans une première partie, nous verrons la définition ainsi que les différentes formes de désescalade. Puis, nous verrons la fréquence et les facteurs favorisant une désescalade. Enfin, nous verrons si l'application de cette stratégie modifie le pronostic des patients et le risque d'infection secondaire.

Définition et types de désescalade

On ne dispose pas actuellement de définition consensuelle précise de la désescalade. Au sens large, il s'agit de la réduction de l'exposition aux antibiotiques, qui peut comprendre la réduction de durée (allant jusqu'à l'arrêt précoce du traitement antimicrobien), la diminution du nombre de molécules administrées et/ou la substitution de molécule en réduisant le spectre d'activité de l'antibiothérapie prescrite ; stricto sensu, la désescalade se réfère plutôt à ce dernier critère à caractère écologique : il s'agit essentiellement d'une réduction du spectre d'activité du traitement visant à réduire son impact sur les flores commensales, notamment sur les « flores de barrière », en particulier la flore anaérobie intestinale, qui s'opposent à la colonisation par des germes étrangers à la flore normale. Mais les deux premières options contribuent à l'objectif global de réduction de l'exposition aux antibiotiques. Il faut d'ailleurs souligner ici que la désescalade n'est qu'un des éléments d'une politique de bon usage des antibiotiques dans le but de préserver leur efficacité (*antimicrobial stewardship*), et qu'elle doit s'inscrire dans un ensemble de mesures (protocoles diagnostiques et thérapeutiques, suivi des consommations et des principales résistances microbiennes, audits de prescription, monitoring des taux d'antibiotiques, etc.) au niveau du service et de l'établissement.

Arrêt précoce du traitement

L'arrêt précoce du traitement, soit que l'infection ne s'avère pas être confirmée, soit que celle-ci soit rapidement contrôlée, est bien évidemment la forme ultime de la désescalade.

La réduction des durées de traitement, tendant vers une « durée minimale efficace », est un objectif majeur et trop souvent négligé d'une politique de bon usage des antibiotiques permettant de réduire l'exposition globale aux antibiotiques des patients de réanimation. C'est aussi un objectif assez aisément atteignable, si l'on s'en donne la peine et les moyens. Il repose en pratique sur la réévaluation quotidienne de l'indication du traitement et de la justification de sa poursuite, en s'aidant de guides ou algorithmes de prescription pour les différentes situations cliniques. Ainsi, dans une étude prospective randomisée monocentrique incluant 290 patients, Micek et al. [14] ont montré que la mise en application d'un algorithme de prescription antibiotique visant à réduire la durée des traitements initiés pour suspicion de PAVM permettait de réduire la durée d'exposition aux antibiotiques de deux jours par rapport à la stratégie « standard » préalablement appliquée (de durée manifestement trop longue). L'étude de Chastre et al. [15], montrant qu'un traitement des PAVM limité à sept jours était aussi efficace qu'un traitement de 14 jours (en situation où le traitement initial était adapté), a beaucoup contribué à réduire la durée des traitements appliqués aux pneumonies ou à d'autres situations. L'utilisation de biomarqueurs peut également aider le prescripteur à se convaincre d'arrêter le traitement plus précocement qu'initialement prévu [16] : la récente étude PRO-RATA a montré qu'un algorithme basé sur la décroissance ou un taux bas de procalcitonine (PCT) permettait de diminuer la durée des traitements antibiotiques, avec un certain nombre d'arrêts précoces [17], bien que l'algorithme ait été loin d'être appliqué à la lettre dans cette étude. Nobre et al. [18] ont également montré que ce principe pouvait s'appliquer aux infections graves associées à un sepsis sévère ou à un choc. La mesure répétée de la protéine C réactive (CRP), moins coûteuse, semble aussi pouvoir être utilisée de la même manière pour aider à l'arrêt des traitements [19]. Ces études se sont surtout intéressées à la possibilité de raccourcir la durée des traitements, ce qui n'est pas à proprement parler une désescalade, mais poursuit le même objectif, à savoir la réduction de l'exposition globale aux antibiotiques, notamment à large spectre.

Dans les infections peu sévères où un traitement empirique a néanmoins été prescrit, Singh et al. [20] ont montré qu'en cas d'infection non confirmée après trois jours, l'arrêt précoce du traitement était bénéfique pour les malades. Dans cette étude randomisée, les auteurs ont comparé deux stratégies de prise en charge des suspicions modérées de pneumonie basées sur l'évaluation du Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [20]. Après avoir débuté un traitement empirique (par une fluoroquinolone), la prescription était réévaluée à trois jours, avec une nouvelle mesure du CPIS. Lorsque le CPIS était initialement bas ($CPIS \leq 6$) et restait bas à trois jours, les patients étaient randomisés dans un bras témoin, où un traitement dit « conventionnel » (de 14 jours)

de pneumonie était poursuivi, ou dans un bras « interventionnel » dans lequel le traitement était interrompu. Les antibiotiques ont été arrêtés dans 100 % des cas comme le prévoyait le protocole lorsque le CPIS restait inférieur ou égal à 6 entre j1 et j3 dans le bras interventionnel et dans seulement 4 % des cas dans le bras conventionnel. L'utilisation d'un algorithme basé sur le CPIS permettait ainsi une diminution de la durée de l'antibiothérapie de dix à trois jours, c'est-à-dire en pratique d'arrêter précocement le traitement en cas d'infection non confirmée. Cela était associé à une réduction des surinfections, notamment fongiques, et à une nette tendance à une réduction de mortalité ($p = 0,06$). Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'une étude multicentrique internationale antérieure [21], où un traitement antibiotique maintenu après quatre jours malgré une suspicion d'infection nosocomiale non confirmée était associé à une augmentation de la mortalité au 28^e jour (32 vs 7,7 % en cas d'arrêt), bien qu'à la limite de la signification statistique conventionnelle en analyse multivariée ($p = 0,07$).

Diminution du nombre de molécules prescrites

La diminution du nombre de molécules prescrites est la forme la plus fréquente de désescalade [22–26]. L'utilisation fréquente d'associations en traitement empirique des infections graves vise essentiellement à l'élargissement du spectre de l'antibiothérapie initiale, afin d'éviter les « impasses » thérapeutiques et de se prémunir contre d'éventuelles résistances inattendues. Outre que la supériorité des associations par rapport à la monothérapie n'a jamais été clairement établie en dehors de situations bien particulières, elles sont associées à des risques de toxicité. La justification du maintien d'une association doit donc toujours être réévaluée dès que les informations microbiologiques et l'antibiogramme des bactéries à l'origine de l'infection sont disponibles, en pratique à 48–72 heures. La fréquente association empirique bêta-lactamine-aminoside peut être alors généralement simplifiée par arrêt de l'aminoside (et éventuelle substitution de la bêta-lactamine), y compris dans les infections à BGN non fermentants (ex. : *P. aeruginosa*) [27]. L'arrêt des traitements empiriques éventuels par antifongiques, glycopeptides ou autres molécules actives sur les staphylocoques résistant à la méthicilline est également souvent possible à ce stade, s'il s'avère que cette hypothèse initialement prise en compte n'est pas confirmée, ce qui est le plus souvent le cas en France actuellement. Très peu d'études ont évalué la désescalade des antiviraux et des antifongiques. Plusieurs paramètres rendent la désescalade des antifongiques difficiles à mettre en œuvre. La documentation des infections fongiques est faible, la sensibilité aux antifongiques est difficile à évaluer et les recommandations sur les traitements antifongiques parfois contradictoires, par exemple sur le remplacement ou

non d'une échinocandine par du fluconazole dans les candidémies dues à une souche sensible à ce dernier.

Réduction du spectre par substitution de molécule

La dernière forme de désescalade est la simple réduction du spectre par substitution de molécule, par exemple au sein des bêtalactamines en passant d'un carbapénème à une uréidopénicilline ou une céphalosporine, d'une céphalosporine de troisième génération à activité antipseudomonas à une céphalosporine non active sur le pseudomonas ou en réduisant le spectre de la bêtalactamine par arrêt d'un inhibiteur de bêtalactamase associé. Il peut également s'agir de passer d'une fluoroquinolone à un macrolide.

Cette désescalade doit avoir lieu le plus rapidement possible, en pratique dès l'obtention des résultats microbiologiques ; cependant, dans les études publiées, la désescalade est évaluée dans des délais variables après l'initiation des antimicrobiens. Une partie de cette inhomogénéité peut être expliquée par des différences de délai d'obtention des résultats microbiologiques. Les résultats microbiologiques étaient rendus en moyenne en 72 heures (48–96) dans l'étude de Garnacho-Montero et al. [28]. On peut espérer qu'avec les nouveaux outils microbiologiques comme la *polymerase chain reaction* (PCR) temps réel et la spectrométrie de masse, les résultats microbiologiques seront de plus en plus rapides, permettant une désescalade à la fois plus fréquente et plus précoce.

Fréquence et facteurs associés à la désescalade

L'une des questions posées à propos de la désescalade est son degré de faisabilité. La fréquence de la désescalade dans les études publiées sur le sujet est très variable, de 6,1 [29] à 74 % [30], se situant en général entre 30 et 50 %, mais avec une grande hétérogénéité selon les études. Cette hétérogénéité s'explique d'une part par des différences de définitions et de délais de réévaluation, d'autre part par le contexte épidémiologique et les différences de politiques diagnostiques et d'antibiothérapie. La plupart des études s'intéressant à ce sujet sont monocentriques et menées dans des contextes épidémiologiques très différents.

Il est évident que plus la politique d'antibiothérapie empirique sera large, plus les opportunités de désescalade seront fréquentes ; les possibilités seront également très différentes selon que l'on se situe en Belgique ou en Grèce, du fait des grandes disparités de fréquence de résistance aux antibiotiques entre ces deux pays. La présence de bactéries multi-résistantes dans l'environnement de l'unité de réanimation est irrémédiablement corrélée à une antibiothérapie probabiliste plus large [31], mais aussi à l'absence de désescalade [22–24]. Plus l'antibiothérapie initiale est large et comporte

un nombre élevé de molécules, plus la désescalade sera possible. Ainsi, Rello et al. ont retrouvé un très faible pourcentage de désescalade (6 %) parmi 113 patients ayant une suspicion de PAVM [29]. Dans cette cohorte, le taux d'antibiothérapie initiale inadéquate était cependant élevé (25 %). En 2004, la même équipe observait, dans une étude prospective comprenant 121 PAVM, une désescalade dans 31 % des cas et une antibiothérapie initiale inefficace dans 9 % des cas [32] ; cependant, la fréquence des infections à *Pseudomonas* avait diminué de 50 à 15 % entre les deux périodes, et la présence de ces germes (volontiers multirésistants) a été associée à l'absence de désescalade [32]. Le Groupe canadien d'études en réanimation a réalisé une étude factorielle dans les suspicions de PAVM traitées par méropénème en association ou non avec des quinolones. La technique de diagnostic microbiologique était randomisée entre le lavage bronchoalvéolaire et l'aspiration trachéale [30]. Bien que n'étant effectuée qu'après un délai assez long (jusqu'à cinq jours), la désescalade était possible ici dans 70 % des cas. Ce taux élevé s'explique par une antibiothérapie initiale systématique à large spectre dans un contexte de faible taux de résistance bactérienne, et par l'absence de pneumopathie confirmée dans 15 % des cas. Dans cette étude, le pourcentage de désescalade était similaire quelle que soit la technique de diagnostic microbiologique utilisée, mais cela était lié au protocole lui-même et aux algorithmes de diagnostic et de traitement appliqués dans cette étude. En revanche, dans une étude prospective sur 143 patients, Giantsou et al. retrouvaient 21 % de désescalade dans le groupe diagnostiqué par aspiration trachéale et 61 % dans celui diagnostiqué par un lavage bronchoalvéolaire [26]. Cette étude montrait que la désescalade nécessite des prélèvements microbiologiques fiables, adéquats, faits avant antibiothérapie, et auxquels les cliniciens font confiance pour guider leur traitement.

Dans une étude rétrospective française de Morel et al., l'utilisation d'aminoside et celle d'une antibiothérapie empirique efficace étaient logiquement associées en analyse multivariée à la désescalade [23]. Ce dernier facteur était également retrouvé dans le travail de Gonzalez et al. [22] et de celui d'Heenen et al. [25]. A contrario, une monothérapie initiale ou une antibiothérapie à spectre étroit était associée à l'absence de désescalade [22,23,25]. L'absence de désescalade n'est pas corrélée à la gravité initiale [23], mais plutôt à l'évolution du patient [20]. Comme on l'a vu plus haut, l'appréciation de cette évolution peut s'aider de l'utilisation des biomarqueurs (PCT ou CRP) [17,18]. La désescalade est également souvent possible chez les patients en choc septique, où une antibiothérapie large est fréquemment prescrite initialement, à juste titre du fait de la sévérité du tableau clinique et des risques évolutifs. Elle était ainsi réalisée chez 43 % des 216 épisodes de sepsis sévères nosocomiaux dans l'étude de Heenen et al. [25], dans 64 % dans l'étude

prospective de 107 chocs septiques de Leone et al. [33], 65 % dans l'étude de Morel et al. [23], et 35 % dans l'étude de Garnacho-Montero et al. [28].

Outre les éléments précédents, le facteur majeur limitant la possibilité d'opérer une désescalade est l'absence de documentation microbiologique. L'incertitude sur le diagnostic étiologique limite naturellement l'aptitude du clinicien à réduire le spectre du traitement, notamment si le malade s'améliore sous ce traitement, en vertu du fameux adage « on ne change pas une équipe qui gagne ». S'il est possible dans certains cas d'opérer une « désescalade empirique » en l'absence de données microbiologiques, par la connaissance épidémiologique et au vu de l'évolution sous traitement, il reste qu'il s'agira toujours d'un pari difficile à prendre, notamment dans les infections graves. On ne saurait trop insister sur l'importance qu'il y a, pour cette raison, à obtenir des prélèvements adéquats et fiables avant administration de toute antibiothérapie, même en cas d'infection grave. Il est tout aussi important que ces résultats soient interprétés et que le clinicien ait confiance dans cette interprétation, afin de les intégrer dans ses algorithmes de traitement, contrairement à ce qui s'est produit dans l'étude canadienne citée plus haut [30]. Là encore, on peut espérer que les techniques modernes de biologie moléculaire réduisent le champ d'incertitude diagnostique, permettant au clinicien de réduire la fréquence d'antibiothérapies empiriques larges poursuivies en l'absence de données microbiologiques.

Pronostic et risque de nouvelle infection après désescalade

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée permettant de conclure définitivement à la sécurité et au bénéfice de la désescalade, ce qui peut expliquer la frilosité des cliniciens à l'appliquer [34]. Cependant, un certain nombre de données suggèrent soit une absence d'effet indésirable, soit plutôt un bénéfice de cette stratégie pour les patients. Dans une étude prospective observationnelle sur près de 400 PAVM, Kollef et al. retrouvaient une mortalité significativement plus basse chez les patients bénéficiant d'une désescalade, en comparaison de ceux sans modification ou avec une escalade thérapeutique [35] ; la mortalité dans ces trois groupes était respectivement de 17, 24 et 42 %. Ces données ont été observées dans d'autres travaux portant sur les pneumonies nosocomiales [20,26,32,36]. Le risque d'infection secondaire semble également diminué chez les patients ayant bénéficié d'une désescalade [20,23]. Joung et al. ont observé dans une étude rétrospective un risque de pneumonie secondaire diminué chez les patients ayant bénéficié d'une désescalade [36], ce qui rejoint d'autres travaux plus anciens où l'exposition aux antibiotiques était associée à un risque secondaire de pneumonie acquise sous ventilation [37]. Dans l'étude de Singh et al.

précédemment décrite [20], le risque d'émergence de résistance ou d'infection secondaire était inférieur dans le bras interventionnel, où les antibiotiques étaient arrêtés à j3, par comparaison à celui où le traitement était poursuivi (15 vs 35 %). La désescalade d'une antibiothérapie initiale efficace peut être également réalisée sans risque lors des bactériémies chez les immunocompétents, même lorsqu'il s'agit de BGN réputés « de traitement difficile » [38,39]. En effet, la mortalité était plus basse lors d'une désescalade, même si non statistiquement significativement, car déjà très basse dans la population étudiée. De plus, le risque d'échec thérapeutique diminuait également en cas de désescalade.

La désescalade apparaît également bénéfique chez les patients en choc septique. Dans une étude prospective récente incluant 712 patients en sepsis sévère ou choc septique [28], la désescalade était en analyse multivariée un facteur protecteur de mortalité hospitalière (odds ratio : 0,58 ; intervalle de confiance à 95 % : [0,36–0,93] ; $p = 0,026$). Cet effet protecteur était confirmé dans le sous-groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie initiale efficace ou après ajustement sur un score de propension. On peut donc en conclure que la désescalade peut être appliquée sans risque de surmortalité même en cas de bactériémie ou de choc septique. L'absence de différence de mortalité à un an a également été récemment montrée [22], y compris dans une étude prospective récente chez des patients neutropéniques (leucocytes < 1 000 ou polynucléaires neutrophiles < 500/mm³) en sepsis sévère ou choc septique [40].

Conclusion

La désescalade est une stratégie indispensable de maîtrise de la prescription des antimicrobiens en réanimation tout en évitant le retard d'administration d'un traitement efficace. Elle est possible dans 20 à 50 % des cas selon les pratiques empiriques et le contexte épidémiologique, et s'appuie sur un diagnostic microbiologique fiable, et donc une recherche étiologique « agressive ». La réévaluation doit être effectuée aussi précocement que possible, dès la 24^e heure et dans les premières 48–72 heures du début du traitement, même chez les patients les plus graves [41]. Certaines données récentes suggèrent un effet protecteur de la désescalade sur l'apparition d'infections nosocomiales ainsi que sur la mortalité.

Conflit d'intérêt : K. Razazi et C. Brun-Buisson déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323–29

2. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366:2055–64
3. Annane D, Timsit JF, Megarbane B, et al (2013) Recombinant human activated protein C for adults with septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 187:1091–97
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–96
5. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al (2001) Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109–15
6. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al (2008) Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 61:436–41
7. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123:1615–24
8. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136:1237–48
9. Paterson DL, Rice LB (2003) 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* 36:1006–12
10. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, et al (2013) Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1488–95
11. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, et al (2003) Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 29:49–54
12. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al (2009) Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:1–12
13. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al (1997) Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 39:527–35
14. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2004) A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 125:1791–99
15. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588–98
16. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al (2013) Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II — clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care* 3:21–9
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–74
18. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al (2008). Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177:498–505
19. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al (2013). Procalcitonin vs C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41:2336–43
20. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al (2000) 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* 162:505–11
21. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, et al (2007) Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 33:1369–78
22. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, et al (2013) Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care* 17:R140
23. Morel J, Casotto J, Jospe R, et al (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 14:R225
24. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, et al (2007) Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 35:379–85
25. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL (2012) Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 40:1404–09
26. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al (2007) De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 33:1533–40
27. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C (2003) Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2756–64
28. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al (2014) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 40:32–40
29. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al (1997) The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156:196–200
30. Heyland D, the CCTG (2006) A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–30
31. Kollef MH, Micek ST (2005) Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:1845–53
32. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al (2004) De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183–90
33. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31:462–67
34. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R (2013): De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007934
35. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al (2006) Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129:1210–18
36. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al (2011) Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 15:R79
37. Kollef MH (1993) Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 270:1965–70
38. Shime N, Satake S, Fujita N (2011) De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 39:319–25
39. Shime N, Kosaka T, Fujita N (2013) De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection* 41:203–10
40. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al (2014) De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* 40:41–9
41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine* 39:165–228