

Délai d'initiation d'une antibiothérapie en urgence

J. GAILLAT

Points essentiels

- Les admissions aux urgences sont une cause fréquente de prescription antibiotique.
- Les situations où le délai d'administration de la 1^{re} dose antibiotique a un impact sur le pronostic sont les méningites purulentes, le choc septique et les agranulocytoses fébriles, critère plus discutable pour les pneumonies communautaires.
- Traiter dans les meilleurs délais les infections à risque vital est un critère de qualité de la prise en charge.
- Prescrire vite et bien peut être un critère de bonne organisation pour peu que toutes les étapes de prise en charge soient respectées.
- La prescription trop rapide est source d'une surprescription et toute prescription en excès est une erreur thérapeutique.
- Le suivi des recommandations est associé à une amélioration du pronostic.
- Prescrire trop tôt peut compliquer la prise en charge secondaire par carence de diagnostic microbiologique précis (infections ostéo-articulaires, sur matériel).
- Toute prescription inutile doit être considérée comme potentiellement dangereuse (pour l'individu et pour la population en modifiant l'écologie bactérienne).
- Savoir se donner le temps d'investigations étiologiques est également un signe de qualité.

Correspondance : J. Gaillat – Service des maladies infectieuses et médecine interne – Centre hospitalier de la région d'Anney – 1, avenue de l'Hôpital, Metz Tassy, 74374 Pringy cedex.
Tél. : 04 50 63 63 20. Fax : 04 50 63 61 55. E-mail : jgaillat@ch-anney.fr

La rapidité d'instauration de l'antibiothérapie est fréquemment prônée dans les recommandations nationales ou internationales selon les situations cliniques, en particulier pour les méningites purulentes, les pneumonies et les situations dont la gravité est patente (choc septique) ou potentielle en raison du risque d'aggravation sur des terrains à haut risque (agranulocytose, splénectomie) (1). Cependant, rapidité de prescription ne rime pas avec précipitation, en d'autres termes savoir poser les critères de prescription d'une antibiothérapie reste un élément indispensable dans la réflexion qui doit être de mise au SAU.

On ne doit pas considérer la prescription d'un antibiotique comme quelque chose d'anodin. La prescription pour un individu donné doit s'intégrer dans la réflexion sur le bénéfice attendu pour le patient mais aussi dans l'impact potentiel à l'échelle de l'individu traité mais aussi à l'échelle de la collectivité.

Cette attitude est d'autant plus importante que de plus en plus de voix s'élèvent pour rappeler que les antibiotiques sont un bien commun dont l'efficacité doit être préservée au vu des résistances inquiétantes qui surviennent dans le monde entier, source d'épidémies de bactéries totorésistantes. Les antibiotiques sont un bien collectif et doivent être gérés comme tels. Les nouvelles molécules ne sont pas légion (2, 3). L'effet secondaire des antibiotiques le plus fréquent est certainement la sélection de bactéries résistantes.

Les taux de résistance varient d'un pays à l'autre au sein de l'Europe, mais elles augmentent de façon indiscutable au fil des ans (4) ainsi que les modalités de prescription selon les pays (5).

L'urgentiste ne déroge pas à la règle. 13 % des admissions aux urgences aux USA reçoivent un ou plusieurs antibiotiques (6). Apparemment pas toujours à bon escient. Dans une étude prospective sur 2 semaines, 54 % seulement des prescriptions étaient adéquates selon les recommandations en vigueur et à disposition au sein d'un CHU de la région parisienne (7). Les conditions d'exercice, la demande du zéro risque, l'absence potentielle de séniorisation des décisions, l'absence de qualification sont autant de critères de prescriptions discutables. À l'opposé, une activité débordante, des conditions de travail souvent difficiles inciteront à une attitude que je définirais comme sensible : je traite dans les meilleurs délais, je ne prends pas de retard pour le patient, je ne prends pas de risque et on verra après. « On peut accepter de traiter pour rien ou pas grand chose, on ne peut pas accepter de ne pas traiter. » Une attitude spécifique voudrait que le problème diagnostique, ou mieux le diagnostic, soit clairement posé et que le prescripteur se réfère aux recommandations en vigueur, dont l'accès est actuellement très simple dans la plupart des hôpitaux. On se retrouve dans la situation où traiter au plus vite peut être associé à un mésusage et une surutilisation des antibiotiques (6).

En l'état actuel, bon nombre de recommandations précisent le délai d'instauration de l'antibiothérapie sachant que les études peuvent apporter des résultats assez contradictoires pour une même situation clinique allant du risque accru à l'absence de risque en rapport avec le délai de prescription. Les recommandations

sont souvent de grade C par manque de données cliniques. Quoiqu'il en soit, la rapidité de mise en œuvre est souvent corolaire de la qualité de la prise en charge allant de l'accueil à la réalisation du premier examen clinique et la réalisation des investigations paracliniques (6).

Le but de cet article est de préciser les situations où le délai thérapeutique est habituellement reconnu comme un élément pour améliorer le pronostic, et les situations où à l'inverse il faut savoir prendre son temps, l'instauration prématurée pouvant être une source de difficultés ultérieures pour un diagnostic étiologique et un traitement adapté. Le suivi des protocoles et recommandations devant permettre de répondre aux objectifs des traitements : le bon choix, au bon moment avec le maximum de certitude même si le traitement, malgré l'accès aux diagnostics rapides, reste essentiellement probabiliste pour ne pas dire empirique.

1. Situations où le délai de l'antibiothérapie est important

1.1. Le pronostic de l'infection justifie un traitement rapide

1.1.1. Méningites suppurées

La question a été clairement posée lors des dernières recommandations de la SPILF associée entre autre à la SFMU : « Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ? Quels sont les patients qui doivent avoir une antibiothérapie avant la ponction lombaire ? »

Au moment même de la prise en charge au domicile, y compris par le SAMU, la ceftriaxone peut être administrée immédiatement (« en raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement ») dans les situations suivantes : « L'antibiothérapie doit être débutée avant la ponction lombaire dans trois situations : purpura fulminans, prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes et contre-indication à la réalisation de la ponction lombaire (anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant efficace, suspicion clinique d'un trouble majeur de l'hémostase (saignement actif), risque élevé d'engagement cérébral et instabilité hémodynamique) ».

Sinon la recommandation est de ne pas dépasser un délai de 3 h entre l'arrivée aux urgences et le début de l'antibiothérapie et idéalement dans l'heure qui suit. La justification est simple, toute heure passée favorise la pullulation microbienne et est directement reliée à un moins bon pronostic en terme de survie ou de risque de séquelles (Grade B) (8).

Cette prescription sera quasi immédiate dès lors que l'on est dans le cadre du *purpura fulminans* (cf. *supra*). La plupart des recommandations internationales considèrent que le traitement antibiotique doit débuter dans un délai de 60 mn maximum après l'admission et pas plus de 3 à 5 h après le contact avec le système de soins (9).

Sitôt réalisées les hémocultures, le patient doit recevoir sa première dose d'antibiotique. Le délai de mise en œuvre est également important chez l'adulte (10).

Une étude réalisée à Tours a objectivé les différentes causes de retard à l'administration des antibiotiques dans les meilleurs délais chez 51 patients, 45 ans d'âge moyen. Il fallait 216 mn (30-975 mn) en moyenne pour instaurer l'antibiothérapie, aucun ne l'avait reçue dans les 30 mn de l'admission. Les facteurs explicatifs peuvent être d'ordre clinique ou diagnostique (instauration d'une antibiothérapie pour autre chose que la méningite ($p = 0,041$), l'absence de syndrome méningé ou un tableau atypique ($p = 0,032$), un déficit neurologique, chez les sujets âgés ou pour la réalisation d'une TDM cérébrale ($p = 0,027$), une prise en charge par un junior pour les cas difficiles ($p = 0,017$) enfin la demande d'un avis spécialisé d'infectiologue ($P = 0,013$) (11).

Le taux de mortalité passe de 7 à 17 % ($p = 0,18$) lorsque les délais ne sont pas respectés (12).

1.1.2. Les pneumonies aiguës communautaires (PAC)

Les pneumonies communautaires sont une cause fréquente d'admission aux urgences, aux USA, elles représentent 4,4 % des 115,3 millions de passages dans les services d'urgence (13).

Le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 h (14). Initialement un délai de 8 h avait été retenu sur une première étude rétrospective (15) pour être en 2004 porté à 4 h suite à une étude également rétrospective (16). Par la suite, il a été fixé à 6 h (13), le délai de 4 h, très court était source de mésusage et de surutilisation. Les recommandations européennes sont un peu plus souples dans le sens où elles recommandent de débiter, dès que possible, ce qui peut au moins laisser le temps de faire le diagnostic (17). Cette attitude a été également celle de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) dans ses recommandations de 2007, à savoir débiter l'antibiothérapie dans le service des urgences sans précision de délais (18).

Autant le diagnostic de méningite ne prête guère à confusion autant celui de pneumonie est plus difficile, le spectre diagnostique est large allant de la pneumonie banale à la pneumonie grave. Il n'empêche, aux USA, ce critère avait un temps été défini comme un critère de qualité de la prise en charge et la mise en ligne de ces délais devait permettre au public de juger de la qualité de l'hôpital qui l'accueille sur ce critère. Cette règle de 4 h délai maximum pour prescrire un antibiotique peut conduire à des diagnostics excessifs de pneumonie sans critère radiographique et surtout à des antibiothérapies inappropriées de façon plus importante par rapport à une période où le critère 4 h n'était pas considéré comme un critère de qualité et conduisant à un bonus financier. On arrive ainsi à un effet pervers. La bonne pratique ne peut pas être de traiter avant d'avoir fait un diagnostic avec suffisamment de précision à défaut de certitude sur l'agent causal. La conséquence est entre autre la prescription excessive d'antibiotiques qui va contre une bonne politique de prescription à l'échelle de la population (19). En

quelque sorte pour ne pas être mal jugé dès le diagnostic évoqué le patient est traité, ce qui, quand on connaît les difficultés de diagnostic de pneumonie, conduit inévitablement à une surprescription et une mauvaise prise en charge du patient.

Pour Pines, autant il n'y a pas de doute sur la nécessité d'un traitement sans délai au cours des méningites et du choc septique, autant la situation peut être différente pour les pneumonies dont les niveaux de gravité sont extrêmement variables. Une fois encore, faire un diagnostic est un moment incontournable avant de prescrire.

Une solution dans ces formes où le diagnostic est incertain, en particulier sur le plan radiographique, pourrait être de suivre l'algorithme utilisant la procalcitonine, mais cette proposition n'a pas encore été validée dans les recommandations (20). Elle impose que le résultat soit obtenu dans les délais courts, < 4 h, 24/24 h pour être opérationnelle et que ce test ne soit pas prescrit sans discernement.

Il ne suffit pas de faire un diagnostic, il faut également bien prescrire. Le suivi des recommandations, dans ce contexte de PAC, est associé à une réduction de la mortalité (13, 21). Bien que les référentiels soient le plus souvent facilement accessibles, on assiste encore à un manque de respect des protocoles dont ceux mis en place au sein d'un établissement. Les services d'accueil urgences n'y échappent pas (13). Pour Dellit (22), 50 % des prescriptions sont inappropriées en termes de choix de molécules, de posologie, voie d'administration et durée. En France au CHU de Montpellier le taux global de conformité des traitements était de 52,3 % au cours d'une étude descriptive, avec 45,7 % au cours des PAC avec signe de gravité (on rappelle que le taux de mortalité des PAC dans cette étude était de 17 % !) (23).

1.2. Le tableau clinique est manifestement grave

1.2.1. Du sepsis au choc septique

Le sepsis, « simple » réaction systémique inflammatoire (fièvre > 38 °C, ou hypothermie, tachypnée > 24 c/mn, tachycardie > 90 c/mn, leucocytoses > 12 G/l) au cours d'une infection prouvée ou suspectée est une cause fréquente d'admission. Elle se complique en cas d'atteinte fonctionnelle d'un organe (sepsis grave) ou de signes hémodynamiques et devient un choc septique. Les recommandations internationales sont formelles pour débiter dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis sévère ou de choc l'antibiothérapie (24). De façon plus précise, au stade de sepsis sévère, et jusqu'à 6 h après l'admission, l'antibiothérapie n'est pas le facteur décisif sur la mortalité, l'ajout d'une heure pour débiter le traitement ne modifie pas le pronostic. Par contre, une fois le choc déclaré, le retard à l'antibiothérapie est indiscutablement délétère (OR = 2,4 IC 95 1,1-4,5) (25). L'instauration thérapeutique rapide est le premier facteur permettant de réduire le risque de mortalité chez les patients admis à l'hôpital pour sepsis. L'administration précoce et une antibiothérapie adaptée sont associées à une réduction de mortalité chez les

patients admis avec un choc septique (26). Ces résultats cliniques corroborent les données expérimentales chez la souris. Au stade initial de l'infection le délai d'insaturation n'a pas d'incidence, par contre, à un certain point d'inflexion l'antibiothérapie a un impact essentiel sur la survie sur un modèle expérimental, ce point correspond au début du choc septique (27). Le même auteur évalue à 32 360 le nombre de vies sauvées par an aux USA en traitant dans un délais de moins de 2 h les patients après le début de l'hypotension. Toute heure perdue correspond à une augmentation de 7,6 % du taux de mortalité (28). Pour les recommandations françaises, en cas de sepsis grave ou de choc septique, une fois les prélèvements effectués, le choix des antibiotiques et la décision d'administration peuvent être pris (dans les 3 h de l'admission ou du diagnostic) (29).

Dans ces conditions de choc avéré, on peut tout à fait recommander que l'antibiothérapie puisse être débutée dès la prise en charge par le SAMU, néanmoins il faut insister sur la nécessité de faire 2 séries d'hémocultures dans les minutes qui précèdent la première dose d'antibiotique, inutile d'attendre 1/2 heure entre chaque série, elles peuvent être faites à la suite l'une de l'autre, le problème est de pouvoir interpréter le résultat bactériologique, en particulier avec des bactéries pouvant être des contaminants (staphylocoque coagulasse négatif en particulier).

Les infections en cause sont très majoritairement d'origine respiratoire (50 %) ou intra-abdominale (25 %), plus rarement urinaire (5 %) ou d'autre origine. Il n'y a pas de proposition de traitement rapide pour la pyélonéphrite par opposition aux pneumonies, seule la complication septique est un critère de traitement rapide (30). Pour les infections cutanées, type érysipèle il n'y a pas de délai précisé, par contre pour les fasciites nécrosantes les traitements sont à débiter dans les meilleurs délais en particulier symptomatiques (31) et autres cellulites plus ou moins graves.

1.3. Terrain à risque même en l'absence de critères de gravité patent

Les aplasies médullaires fébriles sont les plus fréquentes. Une cause infectieuse n'est pas systématique, et elle n'est pas obligatoirement d'origine bactérienne.

Les récentes recommandations australiennes (32), essentiellement de grade C, sont les suivantes :

- En cas d'agranulocytose (< 0,5 G/l de polynucléaires neutrophiles), le délai doit être < 30 minutes en présence de signes de gravité (hypotension, PaO₂ < 60 mmHG, ou SaO₂ < 90 %, confusion, CIVD ou anomalie du TP, insuffisance d'un organe (rein, cœur, foie en particulier).
- Le traitement empirique immédiat est également la règle pour les recommandations nord américaines (33) ou koréennes (34).
- Pour les patients stables cliniquement, le délai est repoussé à une heure, le temps de faire au mieux les prélèvements et ne doit pas être retardé en particulier par des examens radiologiques.

- Il est néanmoins primordial d'assurer une démarche diagnostique, le maximum de prélèvements en particulier sur les cathéters (chambres implantables en particulier). Faire 2 hémocultures sur une chambre implantable est le minimum pour pouvoir interpréter l'isolement d'un staphylocoque coagulase négatif par exemple (35).
- Le choix des antibiotiques répond aux orientations possibles selon la durée de l'aplasie, la pathologie sous-jacente, les traitements antibiotiques antérieurs, l'orientation clinique. Le choix de l'antibiothérapie dans le cadre des urgences nécessite certainement de recueillir les informations nécessaires à une prise en charge efficace, ici encore en suivant les recommandations et en prenant l'avis spécialisé nécessaire.

2. Les situations où l'urgence de l'antibiothérapie peut être différée de façon à permettre une démarche diagnostique

Tout patient fébrile n'est pas une indication d'antibiothérapie immédiate et son instauration trop rapide, aveugle peut avoir un impact sur la prise en charge ultérieure.

Le rôle de l'urgentiste est certainement de juger du risque évolutif et de réaliser les prélèvements nécessaires et éventuellement s'aider des tests diagnostiques rapides qui peuvent orienter le choix du traitement. Si les prélèvements sont réalisés de façon correcte et le diagnostic clairement posé, il n'y a pas de raison patente pour retarder le début de l'antibiothérapie. Nous nous contenterons de quelques exemples.

Traiter un érysipèle dès le diagnostic posé, dans les meilleurs délais est une évidence, rien ne sert d'attendre. Le diagnostic est clinique.

Pour le pied diabétique, les recommandations dépendent du tableau clinique. Elles sont les suivantes : « Dès que l'infection est établie cliniquement, des prélèvements microbiologiques sont réalisés et une antibiothérapie probabiliste est débutée sans délai en raison du risque d'une évolution rapidement défavorable notamment dans les grades 3 et 4 ». Grade 3 : érythème supérieur à 2 cm ou infection atteignant les structures au-delà de la peau et du tissu sous-cutané, comme un abcès profond, une lymphangite, une ostéite, une arthrite septique ou une fasciite. Il ne doit pas y avoir de réponse inflammatoire systémique (cf. Grade 4). Grade 4 : Quelle que soit l'infection locale, si présence de signes systémiques manifestés par *au moins deux des caractéristiques suivantes* : température > 38 °C ou < 36 °C, fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/min, fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles/min, PaCO₂ < 32 mmHg, leucocytes > 12 000 ou < 4 000/mm³, 10 % de formes leucocytaires immatures (36).

En cas d'arthrite, la ponction de l'articulation qui ramène un liquide trouble, sans bactérie à l'examen direct, doit faire se poser la question de la nécessité d'une urgence thérapeutique antibiotique. La recherche de microcristaux même sur un

liquide purulent est tout aussi essentielle. À l'inverse du pus franc, un examen direct positif permettant d'assurer la positivité de la culture et orientant rapidement le choix de l'antibiotique autorise leur prescription sans délai (sans oublier le lavage articulaire !).

Une suspicion d'infection sur matériel, en particulier d'ostéosynthèse impose l'identification de l'agent pathogène, débuter un traitement de façon trop précoce diminuera ensuite la sensibilité des prélèvements y compris peropératoires.

Un aspect nodulaire d'un sommet, une opacité mal systématisée, un tableau clinique atypique doivent inciter à faire une endoscopie et ne pas prescrire de quinolones qui pourrait retarder le diagnostic de tuberculose (37).

Une fièvre aiguë, bien tolérée, même si elle est élevée, sans point d'appel patent n'est pas une urgence thérapeutique, savoir prendre le temps de suivre l'évolution est souvent primordial. Une infection virale peut avoir ces caractéristiques.

Une fièvre au longs cours, le plus souvent sans signe de gravité n'est en aucun cas une urgence thérapeutique. Le traitement d'une endocardite n'est pas à 48 h prêt, par contre la réalisation d'hémocultures itératives répétées est nécessaire.

Une autre situation peut parfois inciter à une antibiothérapie précoce : les fractures ouvertes de membre dès le moment de la prise en charge par le SAMU. Rappelons simplement que les fractures ouvertes stade II ou III de Cauchois ne sont pas des indications de traitement en urgence. Les recommandations de la SFAR (38) précisent que le traitement est de type prophylactique et débute à l'induction anesthésique. Elle est active sur : *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Propionibacterium*, *Streptococcus spp*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, anaérobies telluriques. L'association amoxicilline-acide clavulanique 2 g puis 1 g selon la durée du geste est proposée pour chaque nouvelle injection et ne dépassera pas 48 après le geste. L'énorme éventail de bactéries en cause ne permet pas de s'affranchir d'une infection secondaire sur ces plaies hautement contaminées, les prélèvements ultérieurs feront le point et permettront d'adapter en temps utile le traitement. On ne pourrait envisager une antibiothérapie chez ces accidentés que devant des états de chocs d'allure septique suite à des prises en charge très tardives (tremblement de terre, etc.) mais en aucun cas pour de la traumatologie de tous les jours.

3. Conclusion

Les situations qui nécessitent un traitement le plus tôt possible voire dans les 30 mn ou l'heure qui suivent la prise en charge sont clairement identifiées et suffisamment rares. Il s'agit des méningites purulentes, des chocs septiques et sepsis sévères quelle qu'en soit la cause et les fièvres chez l'agranulocytaire. Pour les pneumonies, les formes graves nécessitent certainement de débuter le traitement le plus tôt possible, en tout cas avant d'être muté dans le service médical qui va l'admettre secondairement, en général dans les 6 h qui suivent l'admission.

Toutes les autres situations cliniques nécessitent le temps de la réflexion, de la réalisation des prélèvements pour identifier dans la mesure du possible l'agent causal.

Références

1. Le Comte P., Potel G., baron D. Indications et modalités de l'antibiothérapie en urgence au service des urgences. Réanimation. 2001 ; 10 : 673-8.
2. Trémolières F. Cohen R., Gauzit R., Vittecoq D., Stahl J.P. Save antibiotics. What can be done to prevent a forecasted disaster! Suggestions to promote the development of new antibiotics. Méd Mal Inf 40 (2010) :129-34.
3. Kuehn B.M. Proposals Seek to Reduce Resistance, Boost Development of New Antibiotics. JAMA, May 11, 2011 - Vol. 305, No. 18 :1845-6.
4. Anonyme. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. www.ecdc.europa.eu/ef.
5. Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kuma S. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2006 ; 58 : 401-7.
6. Pines J.M. Timing in antibiotics for acute severe infections. Emer Med Clin N Am 2008 ; 28 : 245-7.
7. Goulet H., Daneluzzi V., Dupont C. et al. Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU de la région parisienne. Med Mal Inf 2009 ; 39 : 48-54.
8. Anonyme. 17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Med Mal Inf 2008.
9. De Gaudio M., Chiappini E., Galli L., De martino M. Therapeutic management of bacterial meningitis in children: a systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. Journ Chemother 2010 ; 22 : 226-37.
10. Aronin S.I., Peduzzi P., Quagliarello V.J. Community-Acquired Bacterial Meningitis: Risk Stratification for Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing Ann Intern Med 1998 ;129 : 862-86.
11. Joye F., Marion F., Ferrandière M., Lanotte R., Dequin P.F., Perrotin D. Facteurs influençant le délai d'initiation de l'antibiothérapie des méningites aiguës bactériennes de l'adulte admises aux urgences. Réanim Urg 2000 ; 9 : 323-30.
12. Hussein A.S., Shafran S.D. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. Medicine (Baltimore). 2000 Nov ; 79(6) : 360-8.
13. Shorr A.F., Owens R.C. Guidelines and quality for community acquired pneumonia: measures from the joint commission and the centers for Medicare and Medicaid services. Am J Health Syst Pharm 2009 ; 66 : S2-S7.
14. Chidiac C. et le groupe de travail antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire et exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. Med Mal Inf 2011 ; 41 : 221-8.
15. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997; 278 : 2080-4.
16. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., Ma A., Bartlett J.G. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004 ; 164: 637-44.

17. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 1138-80.
18. Mandell L.A. Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : S27-72.
19. Kanwar M., Brar N., Khatib R., Fakhri M. Misdiagnosis of Community-Acquired Pneumonia and Inappropriate Utilization of Antibiotics. Side Effects of the 4-h Antibiotic Administration Rule. *CHEST* 2007; 131 : 1865-9.
20. Christ Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., Gencay M.M., Huber P.R., Tamm M., Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 600-7.
21. Mortensen E.M., Restrepo M., Anzueto A., Pugh J. Effects of guideline concordant antimicrobial therapy among patients with community acquired pneumonia. *Am J Med* 2004 ; 117 : 726-31.
22. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Disease Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 159-77.
23. Martinez J.S., Le Fahler G., Corne P. et al. Audit des prescriptions d'antibiotiques dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte dans un centre hospitalier universitaire. *Med Mal Inf* 2010 ; 40 : 468-75.
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit care med* 2008 ; 36 : 166-327.
25. Pushrich M.A., Trzeciak S., Shapiro N.I. et al. Association between timing of antibiotics administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit care Med* 2011 ; 39 : 2066-71.
26. Garnacho-Montero J., Aldabo-Pallas T., Garnacho-Montero C., Cayuela A., Jiménez R., Barroso S., Ortiz-Leyba C. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Critical Care* 2006, 10 : R111.
27. Kumar A., Haery C., Paladuga B. et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J infect Dis* 2006 ; 193 : 251-8.
28. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. 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.
29. Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16 (2007) S1-S21.
30. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. www.afssaps.sante.fr Juin 2008.
31. Conférence de consensus. Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Med Mal Inf* 2000 ; 30 : 241-5.
32. Tam C.S., O'Reilly M., Andresen D. et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Inter Med Journ* 2011 ; 41 : 90-101.

33. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R. Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011 Feb 15 ; 52(4) : 56-93.
34. Lee D.G., Kim S.H., Kim S.Y., Kim C.J., Park W.B., Song Y.G., Choi J.H. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. Korean J Intern Med. 2011 Jun ; 26(2) : 220-52. Epub 2011 Jun 1.
35. de Naurois J., Novitzky-Basso I., Gill M.J., Marti Marti F., Cullen M.H., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 21 (Supplement 5) : v252-v256, 2010.
36. Bernard L. et al. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté. Texte court. Médecine et maladies inf 2007 ; 37 : 1-13.
37. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W. et al. Newer fluoroquinolones for treating respiratory infection: do they mask tuberculosis ? Eur Resp J 2010 ; 35 : 605-13.
38. Martin C., Auboyer C., Dupont H., Gauzit R. et al. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010 site SFAR : www.sfar.org