



Que faire tout en appelant le réanimateur?

32<sup>ème</sup> Congrès National de la STPI

2<sup>ème</sup> Congrès Francophone de Pathologie Infectieuse et de Microbiologie

Du 5 au 7 mai 2023

Hôtel Golden Tulip Taj Sultan, Yasmine Hamet, Tunisie

Session sepsis:

Que faire avant d'appeler le réanimateur?

Quelle antibiothérapie probabiliste au cours des états septiques graves?

Jean Paul Stahl & Bernard Castan



L' ex-président de la SPILF



Le nouveau président de la SPILF

Pas de recette universelle mais un choix orienté par l'analyse de chaque situation

- Les fondamentaux:
- Le sepsis c'est grave!
- Il ne faut pas trainer pour débiter l'ATB (anti-infectieux)
- Il ne faut pas se rater sur le choix de l'ATB (spectre utile)
- Le bon ATB ne suffit pas à réduire la mortalité si il est mal utilisé:
  - Bonne posologie et modalités d'administration (PK/PD)
- Une bonne monothérapie fait mieux qu'une mauvaise association!
- Tenir compte de l'écologie locale
- Adaptation après documentation bactériologique

# Choc septique : urgence antibiotique

Surviving Sepsis  
Campaign



- We recommend that administration of IV antimicrobials be initiated as soon as possible after recognition and within 1 h for both sepsis and septic shock.

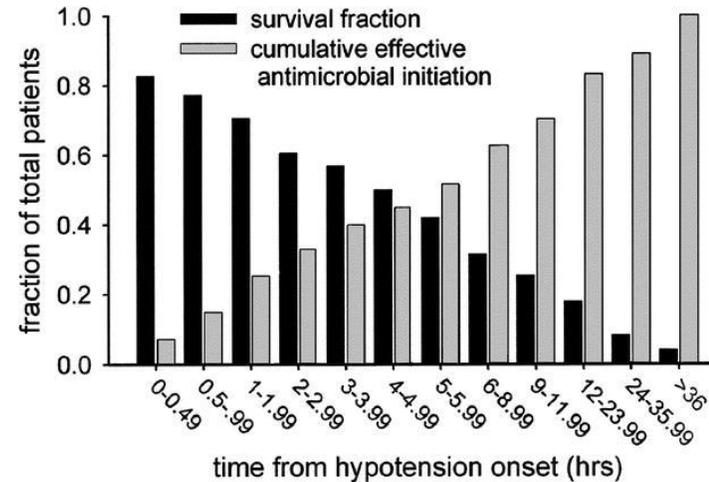
*(strong recommendation,  
moderate quality of evidence)*

- We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials to cover all likely pathogens

*(strong recommendation,  
moderate quality of evidence)*

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*

*Kumar A CCM 2006*



Analyse rétrospective  
2 154 chocs septiques

- **Autres études allant dans le même sens**
  - Ferrer R CCM 2014
  - Barochia AV CCM 2010
  - Barie PS Surg Infect 2005
  - .... Mais aucune étude de « bonne qualité »
- **Deux méta-analyses**
  - Kumar A CCM 2016
  - Shirakura Y CCM 2016

# Nécessité de traiter immédiatement

- Cohorte de 17 430 adultes avec sepsis et hémocultures positives dans 104 hôpitaux US
- 67.0% ont reçu une antibiothérapie empirique à large spectre
- Des cocci à Gram positif résistants ont été isolés dans 13.6% des cas, et des Gram négatifs résistants dans 13.2%
- A la fois un sous-traitement et un sur-traitement ont été associés à une mortalité plus élevée, après ajustement sur les risques:
  - Empirique inadéquat: odds ratio, 1.19; 95% CI, 1.03-1.37;  $P = .02$ ;
  - Large spectre inutile: odds ratio, 1.22; 95% CI, 1.06-1.40;  $P = .007$ )
- Rhee C, et al.; CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. JAMA Netw Open. 2020 Apr 1;3(4):e202899. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899. PMID: 32297949; PMCID: PMC7163409

# Situations où une indication antibiotique est urgente

## 4- Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?

### a- Dans quelles situations, l'indication d'une antibiothérapie est-elle formelle ?

1. Dans le cadre du choc septique, il faut administrer une antibiothérapie probabiliste dans l'heure après la survenue du choc (*Accord fort*).
2. Devant une suspicion de pneumonie communautaire sévère, il faut probablement avant toute antibiothérapie envisager d'autres diagnostics dans un délai maximal de 4 heures après l'admission, pour éviter une prescription inutile (*Accord faible*).
3. Dans la méningite bactérienne, il faut administrer les antibiotiques dans les 3h après l'admission à l'hôpital, idéalement dans l'heure (*Accord fort*).
- 4- Il faut probablement raccourcir au maximum le délai d'administration de la première dose d'antibiotique chez les patients « fragiles » (splénectomisé fébrile, neutropénique fébrile, dermo-hypodermite bactérienne nécrosante...) (*Accord fort*).

## The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis

Vincent X. Liu<sup>1</sup>, Vikram Fielding-Singh<sup>2</sup>, John D. Greene<sup>1</sup>, Jennifer M. Baker<sup>1</sup>, Theodore J. Iwashyna<sup>3,4</sup>, Jay Bhattacharya<sup>5</sup>, and Gabriel J. Escobar<sup>1</sup>

- Etude rétrospective 35 000 patients, 21 SAU, Californie 2010-2013
- La corrélation précocité/pronostic n'est significative que pour le choc septique

AJRCCM 2017

# Examinons ensemble quelques situations

Comment ça va se passer?

1. Vous donnez votre avis
2. On donne le notre
3. On vous dit (brièvement) sur quoi ça repose.

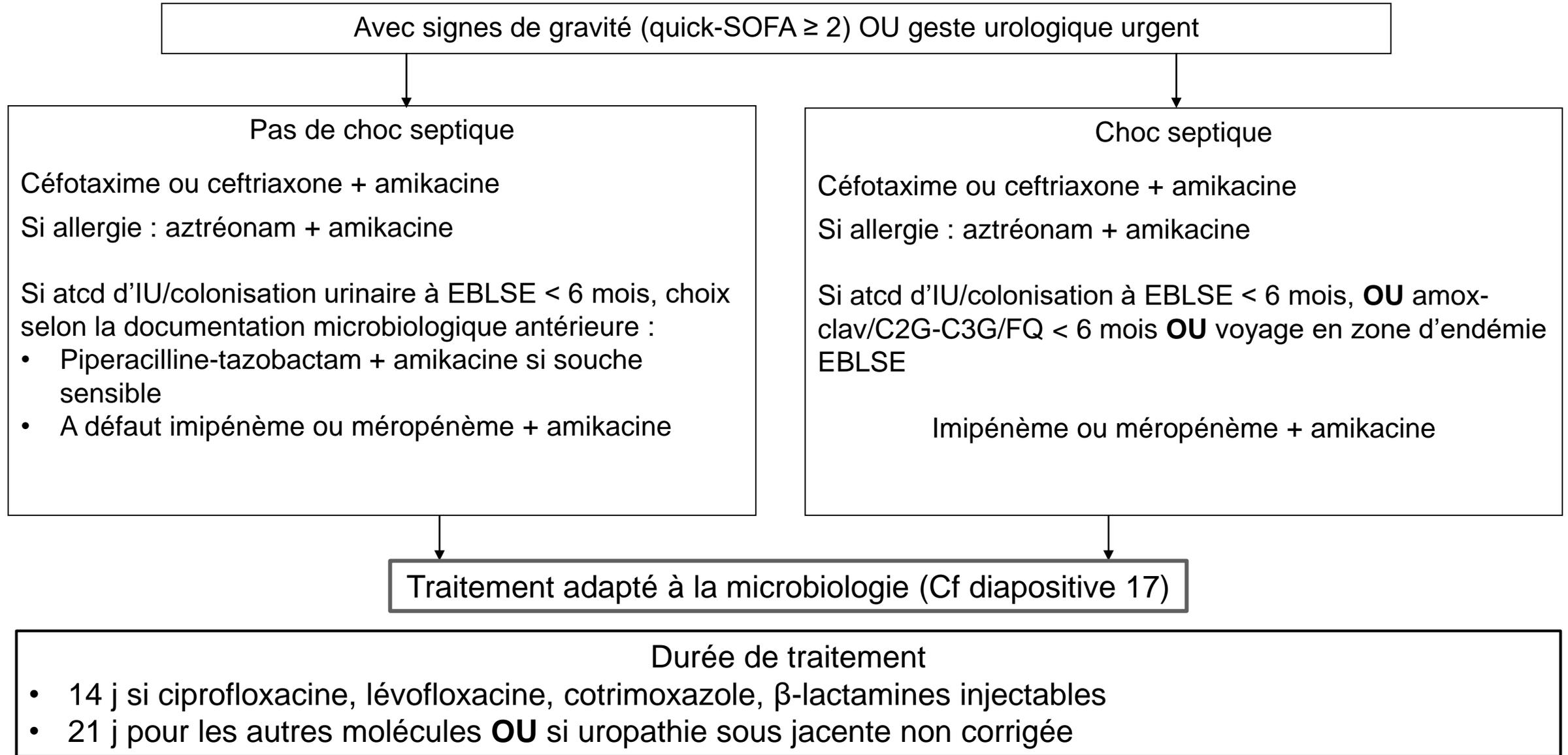
Mr D 70 ans

- Diabétique DNID sous metformine, vit seul
- Obésité sévère IMC à 37 Kg/m<sup>2</sup>
- Diarrhée liquide négligée depuis 10 jours à domicile
- Dysurie et brûlures mictionnelles depuis 48h
- Episode fébrile brutal 39° avec frissons
- Au SAU: Marbrures, hypo TAs 80 mm Hg, conscient mais confus, polypnée FR 26/mn. SaO<sub>2</sub>: 90%. Dextro: 3,2 g/l. Pas de défense mais palpation abdominale sensible
- HC et ECBU sur sonde, voie veineuse, Bilan biologique en cours.
  - **Choix ATB sur quels arguments?**

## Notre avis

- Contexte: Sepsis, qSOFA=3, (ou fièvre sur DEC et IRA sur diarrhée). Origine IUM, diarrhée invasive, bactériémie d'origine digestive (IIA/colite ischémique) ou urinaire. Stop metformine. Infection communautaire
- Germes cibles BGN (check: facteurs de risques BLSE ou pire...) et entérocoques pour IUM (et anaérobies si arguments pour origine intra-abdominale)
- ATB: SI FR BLSE -
- C3G + Amikacine (dose unique ou sans dépasser 72H à adapter selon DFG)
  
- **Et si allergie aux bêta-lactamines?**
- **Et si FR de EBLSE?**

# IU masculine - stratégie probabiliste (2)



RESEARCH

Open Access

Efficacy of carbapenem vs non carbapenem  $\beta$ -lactam therapy as empiric antimicrobial therapy in patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales* urinary septic shock: a propensity-weighted multicenter cohort study



Parmi 2377 patients présentant un choc septique d'origine urinaire, 156 avaient une infection à E-BLSE.

L'analyse avec ajustement selon un score de propension n'a mis en évidence aucune différence sur :

La mortalité à J+30 (carbapénème versus non carbapénème : 10/69 (15%) vs 6/87 (7%), OR = 1.99 [0.55; 5.34]  $p = 0.16$ )

La mortalité à J+90, la durée du traitement vasopresseur, la durée de séjour, le recours à l'épuration extra-rénale et la guérison clinique.

L'incidence des surinfections est également identique.





# Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

Abx BMI a été réalisée par ANTIBIOGARDE<sup>®</sup> avec le soutien scientifique et financier de la SPLF 

## Votre patient

Sexe

Homme

Poids (en KG)

145

Taille (en cm)

190

## Votre prescription

amoxicilline

À titre indicatif, la(les) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) :

Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal :

en mg/kg/j

en mg/kg/dose

200

<https://abxbmi.com/>

# Analyse d'ordonnance

🔍 Céfépime

1 / 7

✕ Tout vider

✕ **CÉFÉPIME - INFECTIONS SÉVÈRES**

## Votre patient est-il ?

<b>NON DIALYSÉ</b> Veuillez saisir le DFG (ml/min) 7 <input type="text"/> <input type="button" value="⏪"/> <input type="button" value="⏩"/>	EN HÉMODIALYSE	EN DIALYSE PÉRITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE	HDWC
---	-------------------	--	------

DCI	Céfépime <a href="#">Voir la fiche</a>
Posologie usuelle chez le patient normorénal	2 g 3 fois par jour  L'administration en perfusion prolongée ou continue permet d'obtenir un meilleur rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie.  Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF
Posologie identifiée	1 g par jour

Mme V 43 ans

- Chimiothérapie d'Induction de LAM J9.
  - Fièvre 40° sepsis (qSOFA= 2)
  - Loge CIP non inflammatoire
  - Aucun point d'appel clinique
- 
- **Choix ATB sur quels arguments?**

## Notre avis

- Contexte: Aplasie fébrile probable (Confirmé sur NFS) avec signes de gravité sans point d'appel clinique
- Germes cibles: *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ajouter SARM si porte d'entrée possible (ILC, plaie, mucite)
- **ATB:**
- Cefepime ou Pip/Taz ou ceftazidime (A la bonne posologie!!!!) ET aminoside.

## Stratégie d'escalade

=ATB probabiliste ne couvrant pas BLSE, carbapénémase, BNF-multirésistant (fortum, tazo ou axepim)

→obj: épargne des pénèmes

-escalade = élargissement du spectre en cas de documentation infectieuse ou de dégradation clinique

-conditions requises:

- Absence de FDR d'infection à BMR
- Infection non compliquée
- absence d'infection ou colonisation à BMR
- Incidence faible de BMR dans le centre

### FDR d'infection à BMR selon ECIL-4

- *Sepsis sévère/ICU*
- *exposition ressentie à des C3G*
- *Infection nosocomiale*
- *Hospitalisation répétée ou prolongée*
- *Âge élevé/Sonde urinaire*

**Averbuch. Haematologica 2013**

### FDR d'infection compliquée selon ECIL-4:

- *Âge élevé*
- *Patient déjà hospitalisé, hospitalisation prolongée*
- *Sepsis sévère*
- *Location infectieuse à risque: pneumopathie, colite, KT*
- *comorbidités*

## Stratégie de désescalade

=ATB probabiliste anti BGN multiR (Ex: penèmes +aminoside) +/- anti CGP multiR (Ex: vanco) (si FDR d'infection à anti CGP multiR)

-désescalade à 48-72h si pas de documentation de germe multiR

-conditions requises:

- Infection sévère, pneumopathie
- ATCD d'infection ou colonisation à BMR
- Incidence élevée de BMR dans le centre

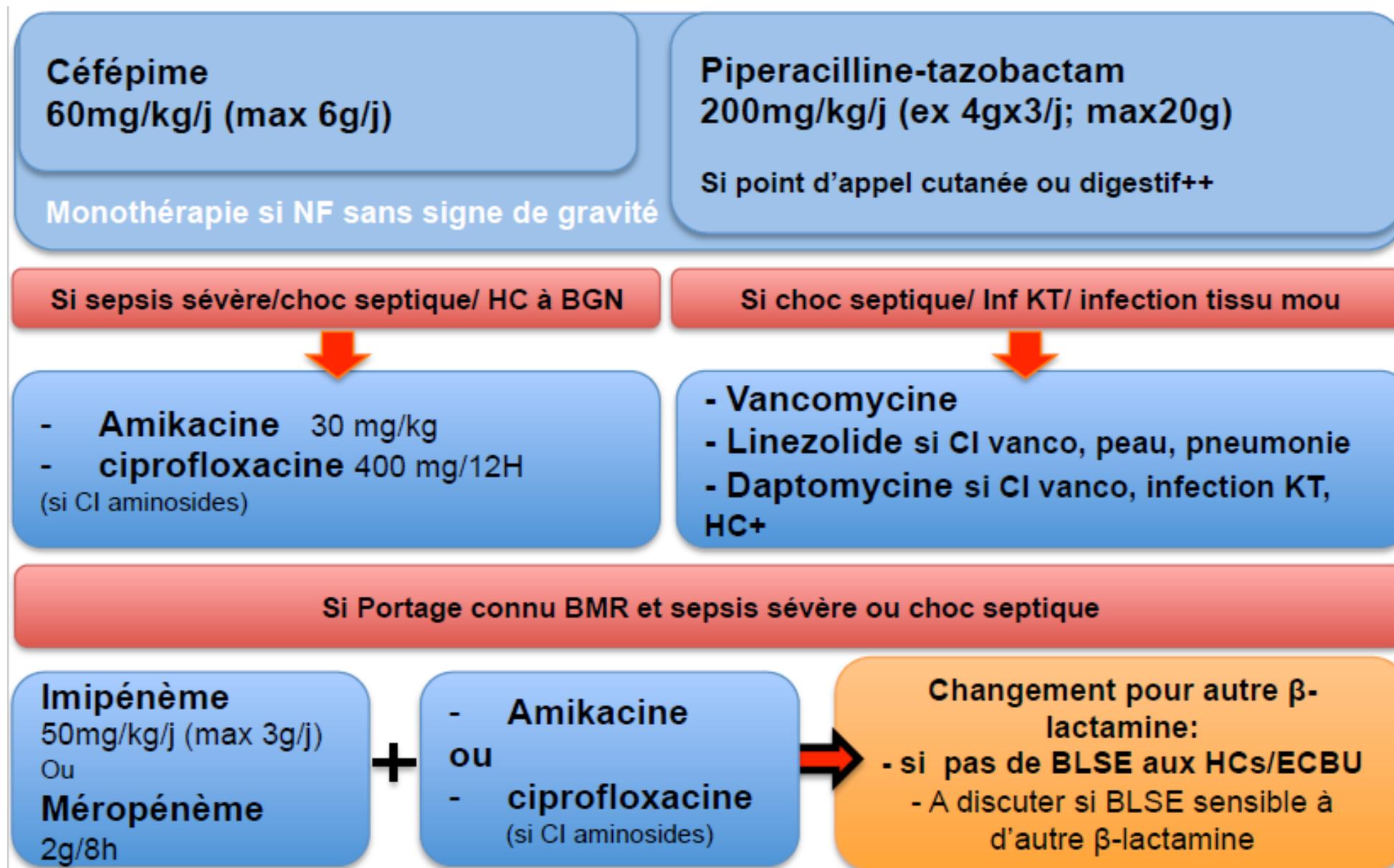
FDR d'infection à CGP multi R

- *Infection de la peau ou des tissus mous*
- *Suspicion d'ILC*
- *Colonisation à SAMR, ERV, pneumo peniR*
- *Sepsis sévère/ choc septique*
- *pneumopathie*

Point clé: connaître l'écologie de son centre+++

→ *Mais cut-off?*

# Protocole CHU de Lille, France.



Mr R 58 ans

- Cirrhose alcoolique Child C
- Sous ciprofloxacine en prophylaxie des péritonites bactériennes primaires (infection du liquide d'ascite)
- Hospitalisé pour pancréatite aiguë depuis 12 jours
- Transfert en réanimation pour choc septique sur infection de Piccline

**• Choix ATB sur quels arguments?**

## Notre avis

- Contexte: Choc septique. Bactériémie sur ILC. Infection nosocomiale ou IAS.
- Germes cibles: Risque d'infection à BGN-DTR et SCN ou SARM mais aussi levure.
- Risque de mortalité élevé, être maximaliste avec désescalade secondaire si documentation microbiologique fiable
- ATB:
- Meropénème + Amikacine + Vanco/daptomycine + Caspofungine

**On vous dit (brièvement) sur quoi ça repose:**

**Avis d'expert!**

Mr L 68 ans

- BPCO post tabagique avec bronchectasies et colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (Tazo-R, Ceftazidime –R) traité par méropénème il y 6 mois.
- En réanimation pour SDRA sur COVID depuis 20 jours
- PAVM et choc septique à J20 de la ventilation mécanique
- HC , aspiration trachéale.

• **Choix ATB sur quels arguments?**

## Notre avis

- Contexte: Choc septique sur PAVM tardive
- Germes cibles: Pseudomonas carba-R
  
- ATB:
- Ceftolozane tazobactam et Amiklin
- Ou
- Meropénème forte posologie ou ceftazidime avibactam ou cefiderocol

Question : quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les DTR-CRPa

**Choix recommandés**

Pour les infections graves dues aux DTR-CRPa, un traitement par ceftolozane tazobactam est recommandé s'il est actif in vitro (*recommandation conditionnelle , niveau de preuves très faible*)

En cas de résistance à ceftolozane tazobactam les alternatives sont : imipénème-relebactam, cefidérocol et ceftazidime-avibactam.

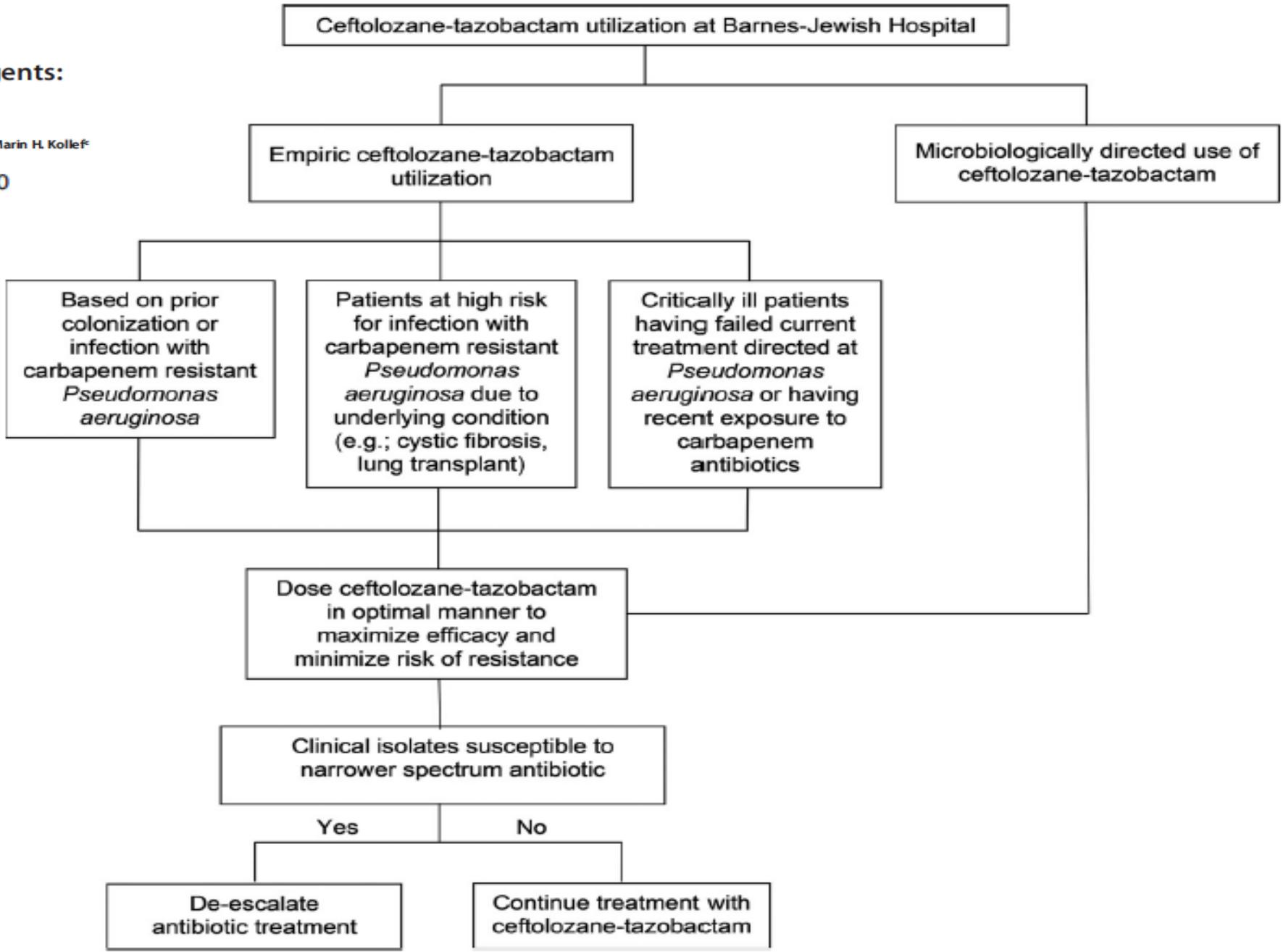
En l'absence d'autre alternative, colimycine, aminosides ou fosfomycine peuvent être discutées avec avis d'expert

Pour les infections non graves, pour les infections urinaires ou biliaires, *bactériémiques ou non, après contrôle de la source* pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques, l'utilisation d'antibiotiques anciens, choisi parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique (*recommandation de bonne pratique*)

# New Perspectives on Antimicrobial Agents: Ceftolozane-Tazobactam

Bryan D. Lizza,\* Kevin D. Betthausen,\* David J. Ritchie,\*<sup>ab</sup> Scott T. Micek,\*<sup>ab</sup> Marin H. Kollef<sup>c</sup>

July 2021 Volume 65 Issue 7 e02318-20





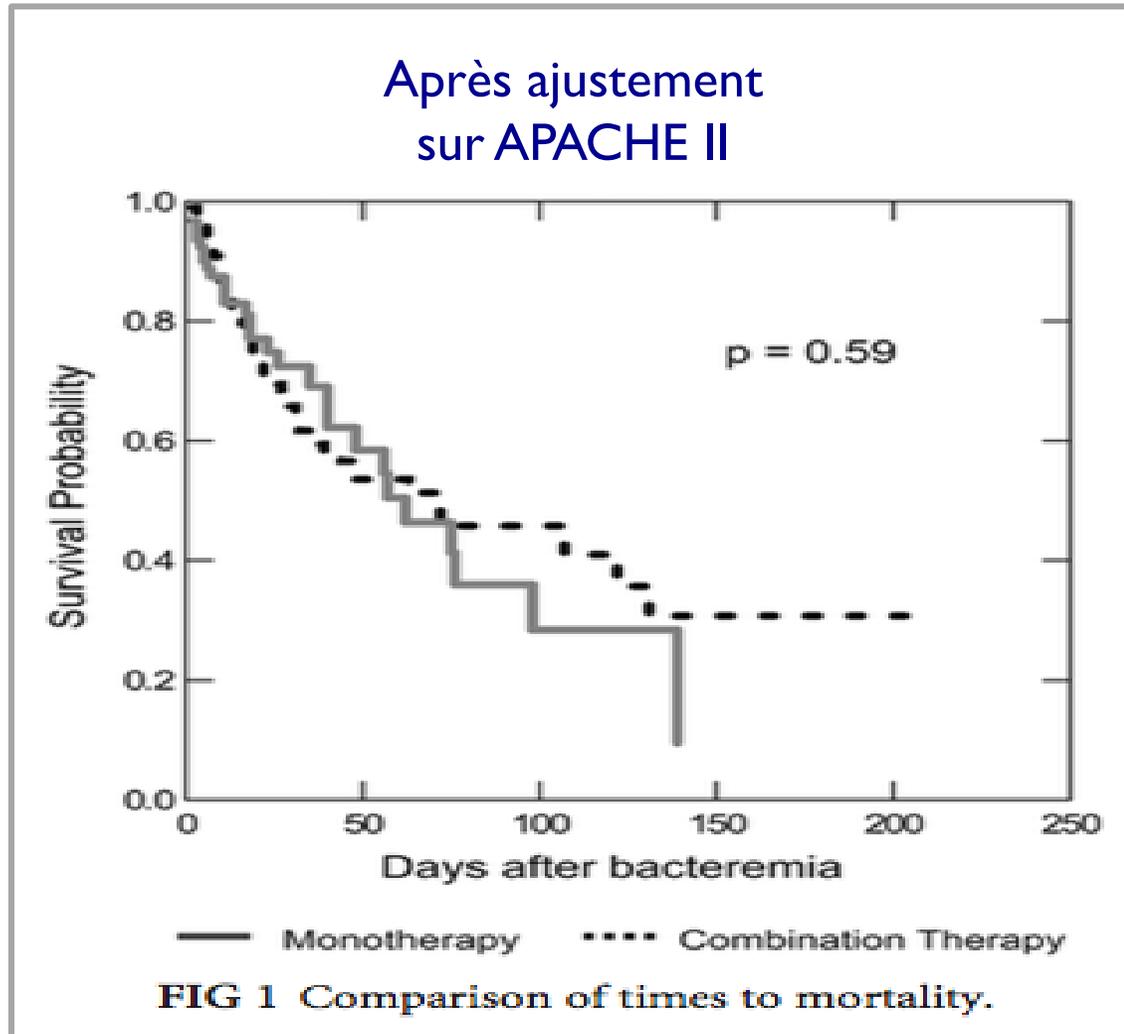
## Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti<sup>a</sup>, Antonio Vena<sup>a</sup>, Alessandro Russo<sup>a</sup>  
 Antony Croxatto<sup>b</sup>, Thierry Calandra<sup>c</sup>, and Benoit Guery<sup>c</sup>

### Recommandations selon type d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* BMR

Type d'infection	Traitements recommandés
PAVM	<b>Ceftolozane-tazobactam 3g/8h IVL &gt; Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h ± Colistine 9MU</b> dose de charge puis 4,5MU/12h ou Amikacine 25mg/kg/24h ou Fosfomycine 4g dose de charge puis 24g/24h en perfusion continue
Bactériémie	<b>Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL &gt; Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h ± Colistine 9MU</b> dose de charge puis 4,5MU/12h ou Fosfomycine 4g dose de charge puis 24g/24h en perfusion continue
IU compliquée	<b>Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL &gt; Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h</b>
IIA compliquée	<b>Ceftolozane-tazobactam 1,5g/8h IVL &gt; Ceftazidime-avibactam 2,5g/8h + Métronidazole</b>

## Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia



- Rétrospectif, 383 pts

Association probabiliste pas de bénéfice, si  
bactérie-S à un des partenaires

# Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective cohort study

M. Paulsson<sup>1</sup>  • A. Granrot<sup>2</sup> • J. Ahl<sup>2</sup> • J. Tham<sup>2</sup> • F. Resman<sup>1,2</sup> • K. Riesbeck<sup>1</sup> • F. Månsson<sup>2</sup>

Etude rétrospective mais avec score de propension sur 292 patients adultes

Mortalité augmentée si traitement probabiliste ou « définitive » non actif

Pas de différence de la mono vs bithérapie en traitement probabiliste si adapté

Grande dispersion des thérapeutiques anti Pa

Antibiogrammes sur la bases des données EUCAST avant 2014 donc pas de SFP

Monothérapies par Bétalactamines potentiellement non optimales (cf PK/PD)