

**9<sup>e</sup>** Journée des Référents  
en Antibiothérapie

mercredi 11 juin 2014

Palais des congrès  
BORDEAUX



## **Désescalade thérapeutique en pratique**

**9<sup>ème</sup> journée des référents en antibiothérapie**

**Atelier 1: 11H20-13H00**

**11 juin 2014 Palais des congrès Bordeaux**

**Dr Bernard Castan - Dr Thanh DOCO-LECOMPTE**



Unité Fonctionnelle d'Infectiologie Régionale  
Dr Castan Bernard  
Praticien hospitalier

Maladies infectieuses et tropicales  
CH Ajaccio  
Secrétariat : Stéphanie Torre :  
RDV: 04 95 29 94 53  
Fax: 04 95 29 94 52  
Port: 06 07 65 93 20  
[bernard.castan@ch-ajaccio.fr](mailto:bernard.castan@ch-ajaccio.fr)

## Déclaration de conflits d'intérêt 2012-2014

Orateur: Novartis, TEVA, BMS, Gilead, Hospira

Consultant Board expert VIH: Gilead, BMS

Invitations congrès et/ou déjeuner: BMS, Gilead,  
Janssen cilag, MSD, ABBVIE

# Déclaration de conflits d'intérêt

Dr Thanh Lecompte

Participation aux congrès: MSD, BMS, Gilead

# Partie I: Dr Bernard Castan

Situations cliniques:

1. Neutropénie fébrile
2. Infection urinaire et BLSE

# Objectifs

- Définir le concept de désescalade antibiotique
- Décrire le rationnel de cette stratégie thérapeutique
- Enoncer les principales situations justifiant cette approche
- Argumenter le choix thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne

# De quoi parlons nous?

- Comment définissez vous la notion de désescalade antibiotique?
- Est une situation fréquente au cours de activité de référent ATB?

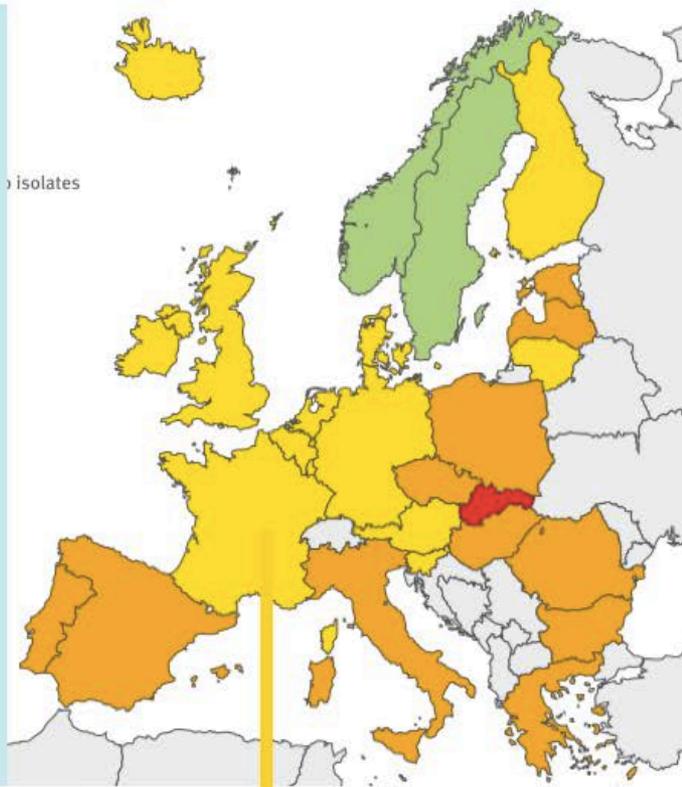
# Concept de désescalade thérapeutique

- Réduire le spectre antibactérien d'une antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (monothérapie ou association) après réévaluation, à partir de données cliniques, microbiologiques, ou épidémiologiques, afin de limiter:
  - ✓ la pression de sélection antibiotique et l'émergence de mutants résistants
  - ✓ Le risque d'infection à *Clostridium difficile*
- Sans diminution de l'activité antibactérienne pour les germes cibles.

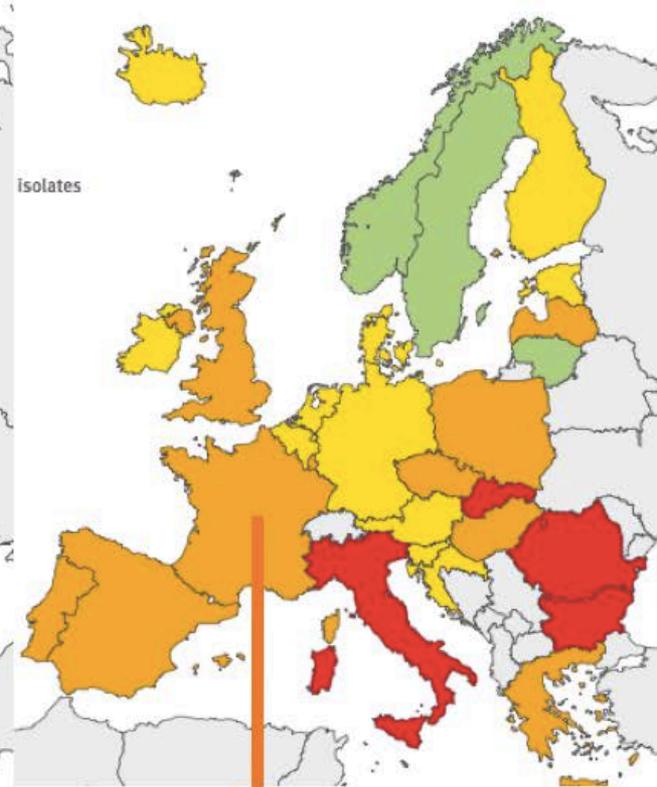
# Résistance C3G *E.coli*



**2003 : < 1%**



**2011 : 8,2%**



**2012 : 10 %**

# Résistance *E. coli* et FQ

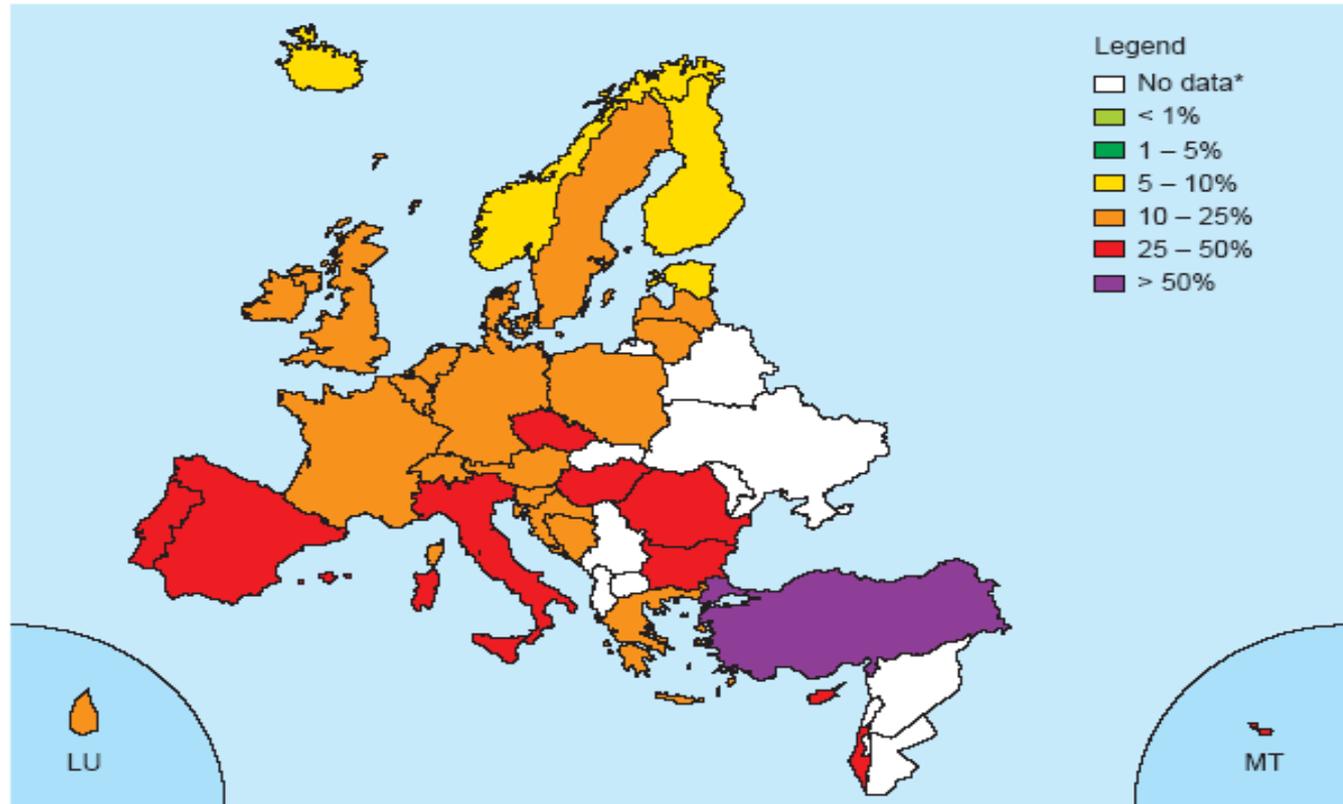
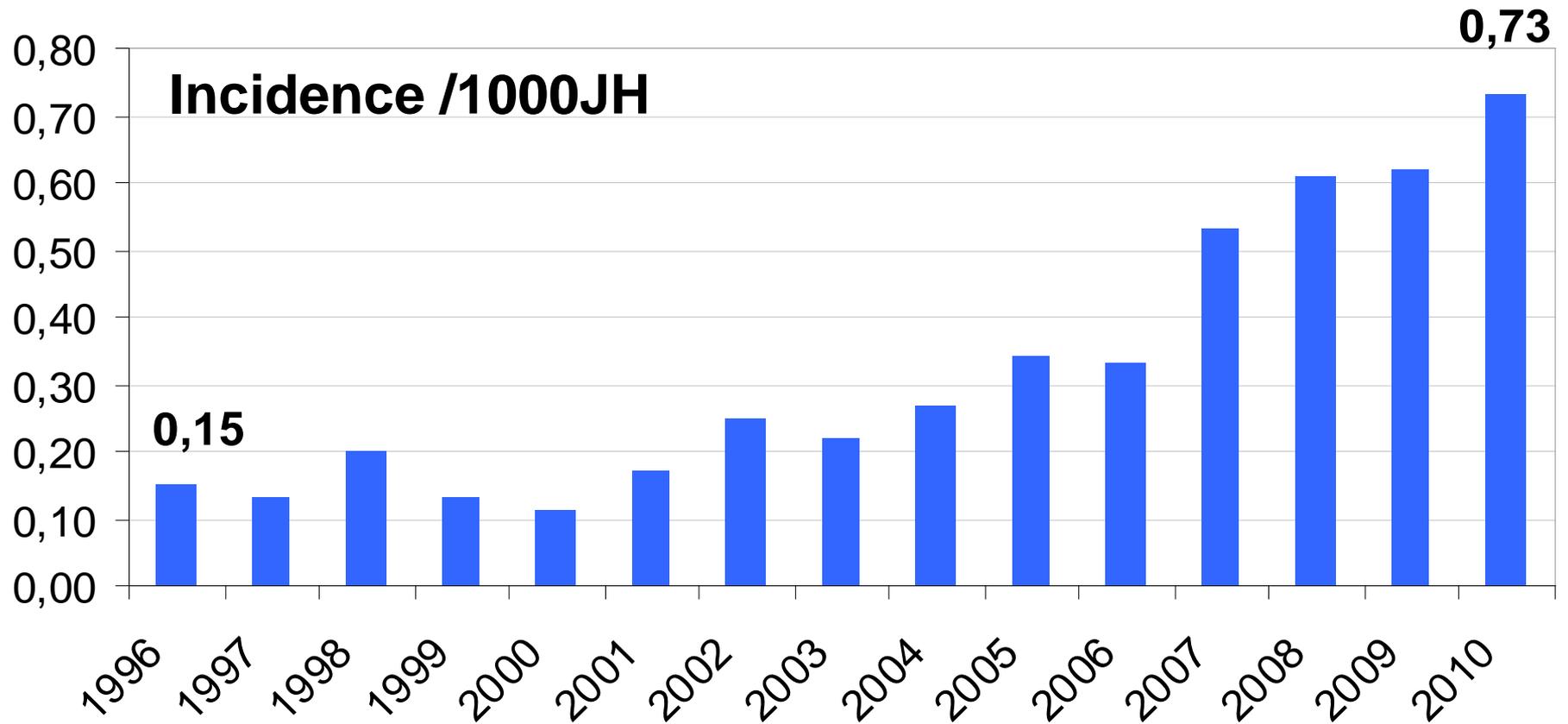


Figure 5.15. *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones in 2008.

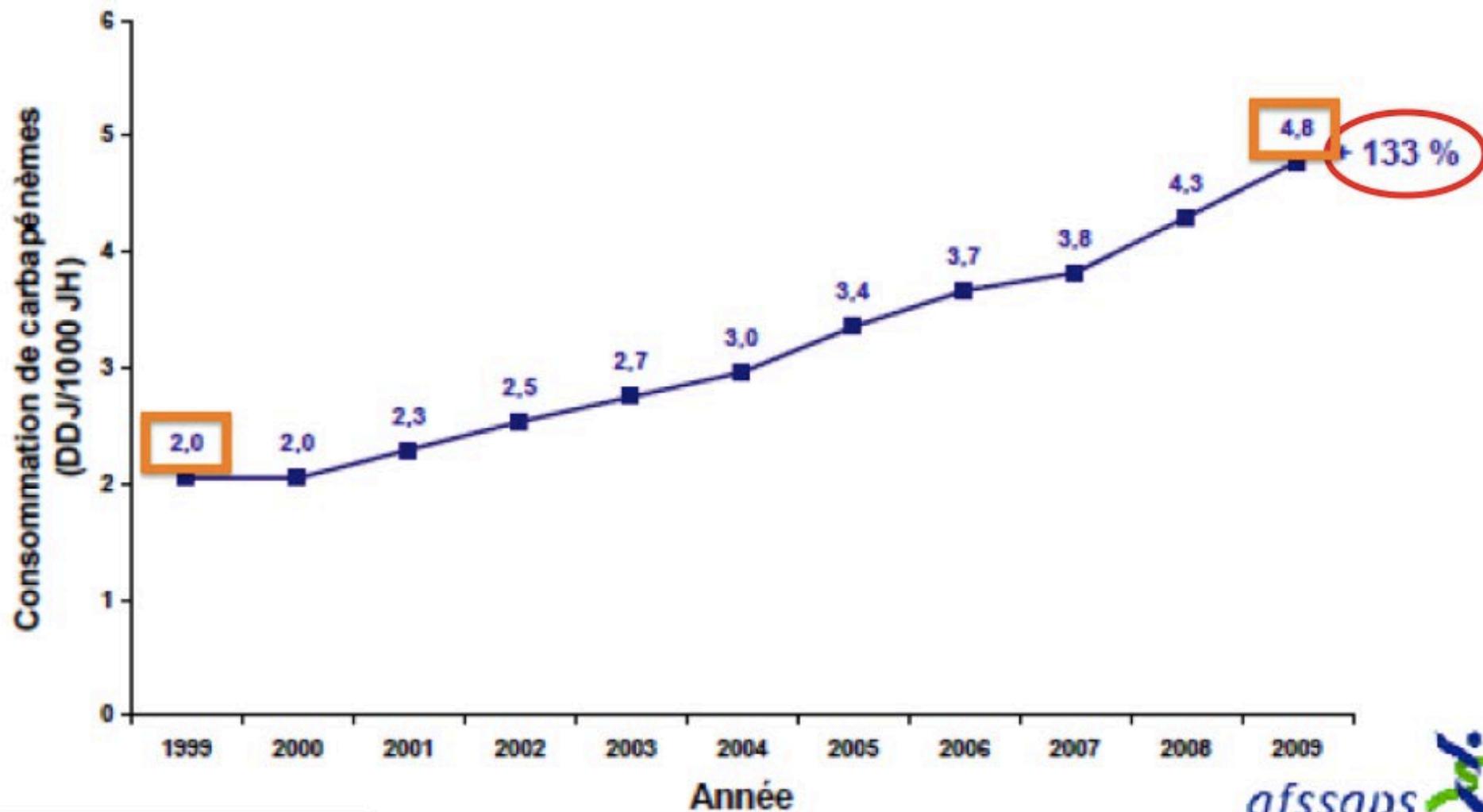
\* These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

# Entérobactéries BLSE en court séjour

*Données AP-HP*



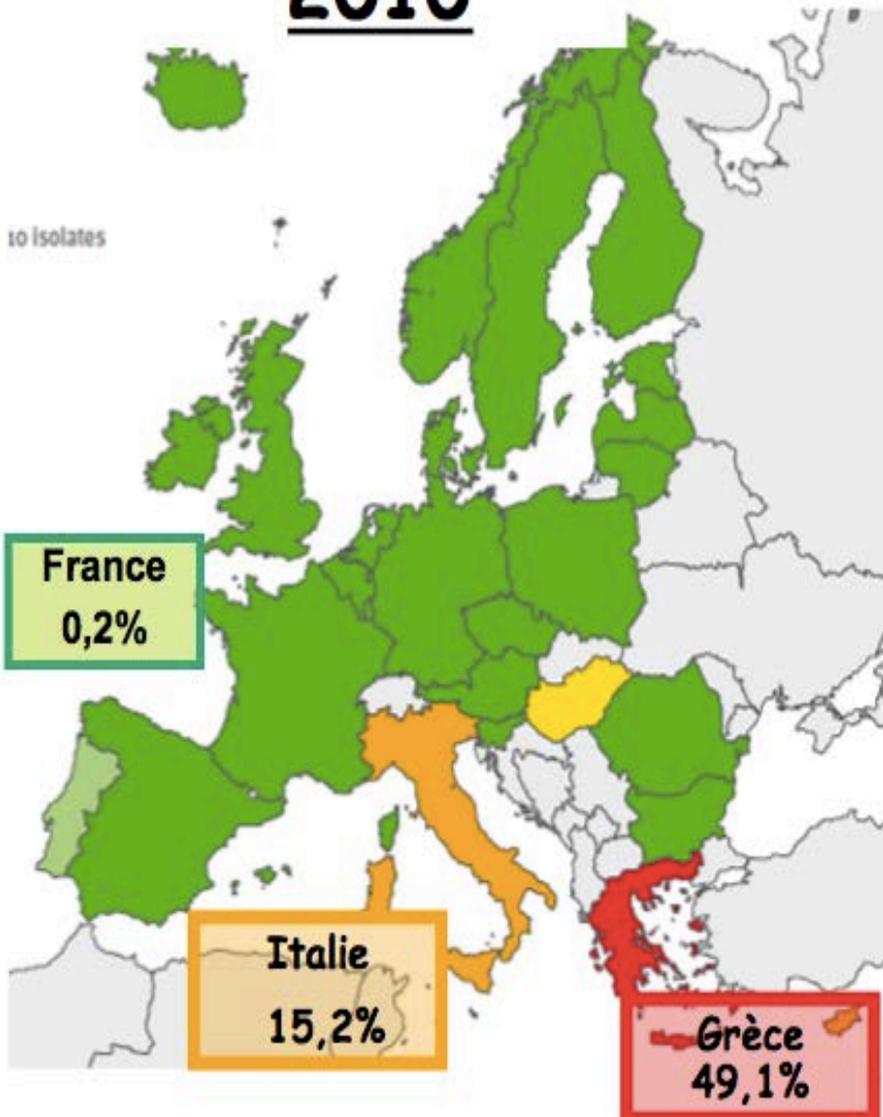
# Evolution de la consommation de carbapénèmes en France entre 1999 et 2009



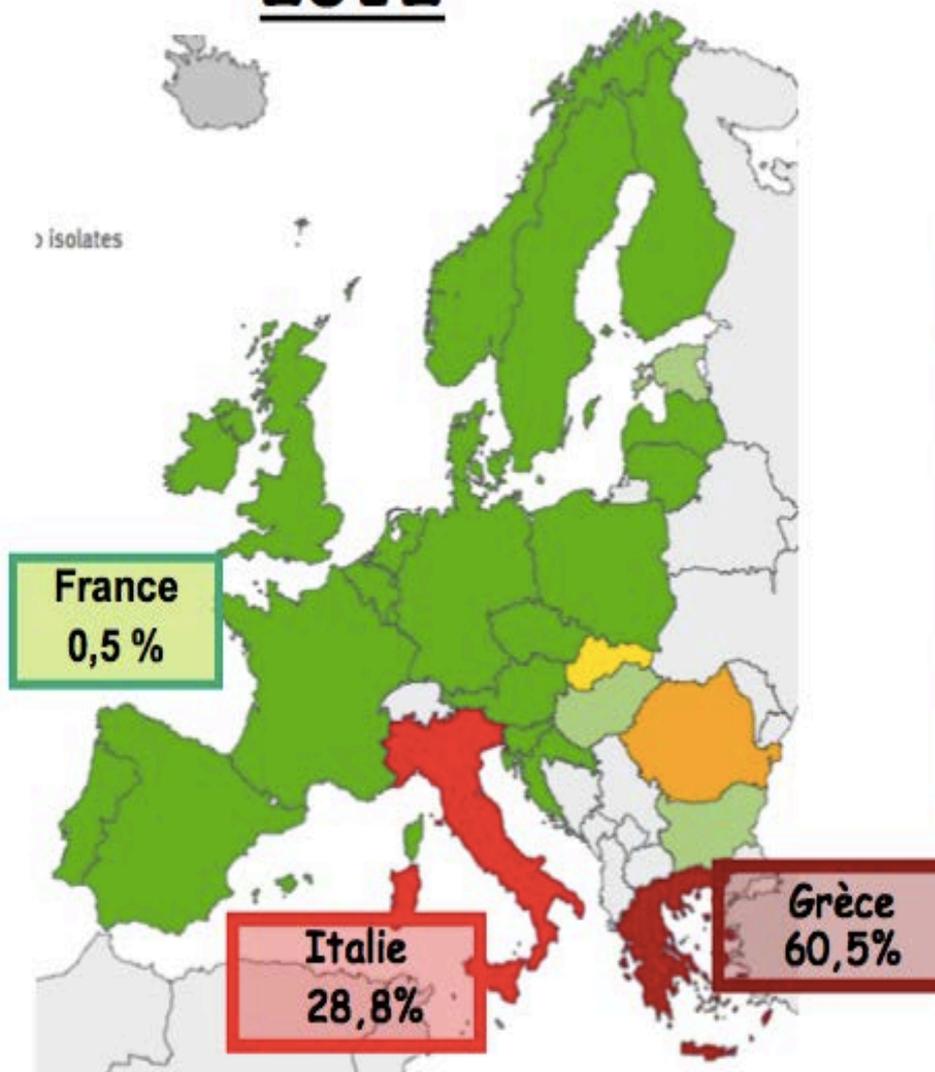
Source : Afssaps (P. Cavalieri)

# *Klebsiella pneumoniae* et résistance aux carbapénèmes

**2010**



**2012**



# New Drugs for Gram-Negative Bacilli • CID 2013:56

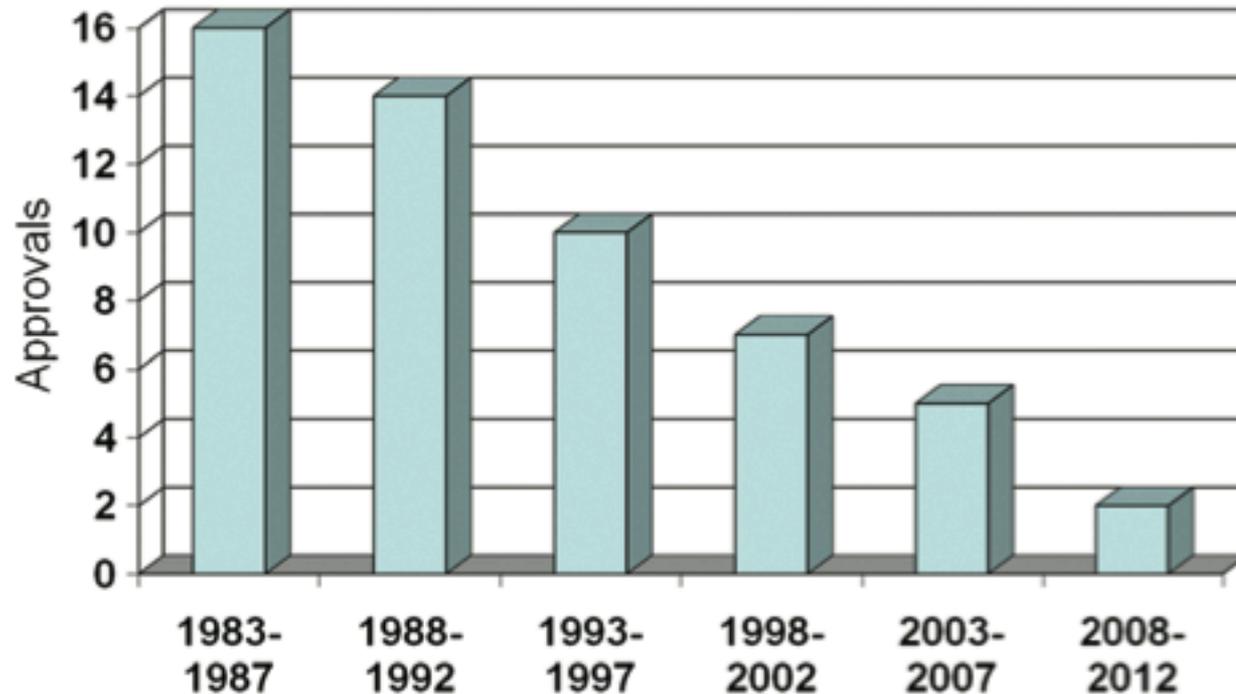
Helen W. Boucher, George H. Talbot

**Table 1. Systemic Antibacterial Drug Approvals Since 1998<sup>a</sup>**

Antibacterial	Year Approved	Novel Mechanism?
Rifapentine <sup>b</sup>	1998	No
Quinupristin/dalfopristin <sup>c</sup>	1999	No
Moxifloxacin	1999	No
Gatifloxacin <sup>d</sup>	1999	No
Linezolid	2000	Yes
Cefditoren pivoxil	2001	No
Ertapenem	2001	No
Gemifloxacin <sup>d</sup>	2003	No
Daptomycin	2003	Yes
Telithromycin <sup>d</sup>	2004	No
Tigecycline <sup>e</sup>	2005	Yes
Doripenem	2007	No
Telavancin	2009	Yes
Ceftaroline fosamil	2010	No

# New Drugs for Gram-Negative Bacilli • CID 2013:56

Helen W. Boucher, George H. Talbot



**Figure 1.** New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

# **Vignette 1: cas cliniques neutropénie fébrile**

# Cas clinique 1

- Patient âgé de 35 ans traité pour LAM
- Antibioprophylaxie par ceflox
- NF il y a 6 semaines traitée par ceftazidime
- Fièvre 40° , TA systolique 115 mm Hg, SaO<sub>2</sub>: 90%
- FNS 40 PN, PLAQ 60 000/mm<sup>3</sup>
  
- Quel traitement?
- Sur quels arguments?

# Le choix des armes (1 à 3 au maximum)

1. Imipénème
2. Piperacilline-tazobactam
3. Ciprofloxacine
4. Vancomycine
5. Daptomycine
6. Cefepime
7. Gentamicine
8. Ceftazidime
9. Meropénème
10. Metronidazole
11. Autres

Le choix de l'équipe  
par défaut:

**car vous étiez en cong(r)és**

- Imipenème
- Vancomycine
- gentamicine

## Cas clinique 1 Scénario 1

- Evolution à J3: apyrétique, pas de foyer clinique/radiologique
  - Documentation bactériologique:
  - 2 hémocultures positives à streptocoque viridans (*Streptococcus oralis*)
1. Modification thérapeutique?
  2. Durée totale?

## Cas clinique 2 Scénario 2

- Evolution à J3:  $38,3^{\circ}$  , pas de foyer clinique/radiologique
  - Documentation bactériologique: Négative
1. Modification thérapeutique?
  2. Durée totale?

## Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

### High risk = Hospitalisation+++

- Pas de sepsis grave: monothérapie IV avec activité anti-pseudomonas
- Imipeneme/cilastatine 1
- Meropeneme 1
- Piperacilline/tazobactam 1
- Cefepime 2B (meta-analyse vs FDA)
- Ceftazidime 2B (streptococcus viridans)

# Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

## High risk

- Infections compliquées ou résistance bactérienne:
- Associer un aminoside
- Pas d'association systématique de vancomycine (EORTC):
  1. Pas de bénéfice en traitement empirique
  2. Toxicité majorée (nephrotoxicité)
  3. Résistance (EVR, VISA)



Escalation or de-escalation  
strategy?  
That is the question!

## European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia

**Table 3.** ECIL-4 recommendation for initial empirical treatment in high-risk patients (anticipated to have neutropenia for more than 7 days), by indication and escalation or de-escalation approach.

Escalation approach	De-escalation approach
<p><b>Indication B-II for all</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Uncomplicated presentation;</li> <li>2) No known colonization with resistant bacteria;</li> <li>3) No previous infection with resistant bacteria;</li> <li>4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Complicated presentations;</li> <li>2) Known colonization with resistant bacteria;</li> <li>3) Previous infection with resistant bacteria;</li> <li>4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.</li> </ol>
<p><b>Options for initial antibiotic therapy</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*) <b>AI</b></li> <li>2) Piperacillin-tazobactam <b>AI</b></li> <li>3) Other possible options include<sup>†</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ticarcillin-clavulanate<sup>‡</sup></li> <li>- Cefoperazone-sulbactam<sup>‡</sup></li> <li>- Piperacillin + gentamicin<sup>‡</sup></li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Carbapenem monotherapy <b>BII</b><sup>§</sup></li> <li>2) Combination of anti-pseudomonal <math>\beta</math>-lactam + aminoglycoside or quinolone<sup>  </sup> (with carbapenem as the <math>\beta</math>-lactam in seriously ill patients) <b>BIII</b></li> <li>3) Colistin + <math>\beta</math>-lactam <math>\pm</math> rifampicin <b>BIII</b><sup>¶</sup></li> <li>4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) <b>CIII</b></li> </ol>

❖ **CG+: 63.9%**

- SCN: 30.8%
- Strepto: 23.7%
- *S. aureus*: 8.3%

❖ **BGN: 33.1%**

- *E. coli*: 17.7%
- *Pseudomonas*: 7.7%

Cordonnier et al, Haematologica 05;90:1102-9. / CID 03;36:149-58.

	Total = 246	%
<b>CG+</b>	<b>129</b>	<b>52%</b>
SCN	73	30%
Strepto	20	8%
SA	12	5%
Entérocoque	4	2%
Autres CG+	11	4%
<b>BGN</b>	<b>96</b>	<b>39%</b>
<i>P. aeruginosa</i>	28	11%
<i>E. Coli</i>	23	9%
<i>Klebsiella</i>	5	2%
<b>Fungi</b>	<b>21</b>	<b>9%</b>

Site	n
<b>Bactériémie</b>	<b>314</b>
Poumon	144
Gastro/dig	112
Peau	93
KT	68
Urine	45
Foie	10
SNC	1
Autre	137

Cannas et al. Leuk Lymphoma 2012;53:1068-76.

**European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia**

# ESCALATION STRATEGY

# ECIL Guidelines for Empirical Treatment of Febrile Neutropenia

## Escalation Strategy

---

**Escalation should be employed for patients with**

- *An uncomplicated presentation*
- *Without specific risk factors for resistant pathogens*
- *In centres where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia **BII***

# Suggested initial regimens in an escalation strategy

---

- **Use non-carbapenem  $\beta$ -lactam**
  - *No coverage vs. resistant Gram +ve bacteria such as MRSA & vancomycin-resistant enterococci*
  - *No combination with aminoglycoside / quinolone*

# First-line carbapenems should be reserved for situations where:

---

- Known colonization or previous infection with:
  - *ESBL-producing Enterobacteriaceae*
  - *Gram -ves resistant to narrower-spectrum  $\beta$ -lactams* **BII**
- Seriously-ill patients
  - *e.g. presentation with septic shock, pneumonia* **BII**
- Centres with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia
  - *Should also prompt infection control review* **BIII**

# When is combination with an aminoglycoside indicated? **BIII**

---

- In seriously-ill patients
  - *e.g. septic shock, pneumonia*
- If resistant non-fermenters likely, based upon
  - *Local epidemiology*
  - *Previous colonization or infection with these pathogens,*
  - *Previous use – during the last month – of carbapenems*

# When to add antibiotics vs. resistant-Gram +ve bacteria to the initial empiric therapy CIII

---

- Haemodynamic instability, or other evidence of severe sepsis, septic shock or pneumonia
- Colonisation with MRSA, vancomycin-resistant enterococci, or penicillin-resistant *S. pneumoniae*
- Suspicion of serious catheter-related infection
  - *e.g. chills or rigours with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site*
- Skin or soft-tissue infection at any site

**European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia**

# DE-ESCALATION STRATEGY

# ECIL Guidelines for Empirical Treatment of Febrile Neutropenia

## De-escalation Strategy

---

### De-escalation should be applied for patients

- *With complicated presentations*
- *With individual risk factors for resistant pathogens,*
- *In centres where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia **BII***
- Review of infection control is mandatory

# Suggested initial regimens in a de-escalation strategy

---

- Carbapenem monotherapy
- Combination of anti-pseudomonal  $\beta$ -lactam + aminoglycoside or quinolone
  - *With carbapenem as the  $\beta$ -lactam in seriously ill-patients*
- Colistin +  $\beta$ -lactam or rifampicin *etc.*
- Early coverage of resistant-Gram +ves with a glycopeptide or newer agent

## Q 3b: Actions at 24-72h in neutropenic patients in a de-escalation approach-I

---

**When causative bacteria are identified: treat based on susceptibility tests, ideally with MIC determinations **AI****

- Note drugs with specific activities (e.g., trimethoprim-sulfamethoxazole for *S. maltophilia*)
- Prefer narrower-spectrum agents with good activity against the pathogen
  - *Prefer penicillins and penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor over cephalosporins and carbapenems, if similarly active in vitro **BII***
- Consult with an ID expert/microbiologist, if available

# Actions at 24-72 h in neutropenic patients in a de-escalation approach-II

---

## No bacteria documented (FUO) patient afebrile **BIII**

- If the patient was seriously ill (e.g. septic shock, pneumonia) at presentation, keep on the initial regimen
- If the patient was stable at presentation
  - *Switch to a narrower-spectrum agent, e.g. cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam or ticarcillin/clavulanate*
  - *Stop any aminoglycoside, quinolone or colistin or anti- Gram +ve agent, if given in combination*
  - *Consider stopping antibacterial treatment at 72 h if patient has been afebrile  $\geq 48$  h and is stable **BII***

# Actions at 24-72 h in neutropenic patients in a de-escalation approach-III

---

## No bacteria isolated (FUO); patient febrile but stable **BIII**

If the patient was seriously-ill (e.g. septic shock, pneumonia) at presentation, keep on the initial regimen

If the patient was stable at presentation

- *Keep on the same therapy or switch to a narrower-spectrum regimen*
- *Stop any aminoglycoside, quinolone, colistin or anti-Gram-positive agent, if given in combination*

# Duration of antibiotics in FUO: Evidence & Recommendations

---

- Discontinue **iv** empirical antibacterials after  $\geq 72$ h
  - *If patient has been afebrile  $\geq 48$ h and is **stable***
  - *Irrespective of neutrophil count or **expected** duration of neutropenia **BII***

# Duration of therapy in documented infections

---

## Continue targeted antibiotics for clinically- or microbiologically- documented infection

- *Until infection is microbiologically eradicated &*
- *Until all clinical signs of infection are resolved*
- *At least 7 days, of which at least 4 days afebrile*

**BIII**

**VIGNETTE 2: CAS CLINIQUES  
INFECTIONS URINAIRES ET  
SOUCHES PRODUCTRICES DE BLSE**

## Cas clinique 2

- Patiente née en 1954
- Néphrectomie gauche en 2006
- Infections urinaires itératives ( cystites compliquées)
- Hospitalisation en 09.2010 pour oligoanurie sur rein unique droit avec montée de sonde JJ sans objectivation d' un obstacle pyélo urétéral. Le TDM rénal en 10.2010 semble également dédouaner tout obstacle sur les voies urinaires hautes à droite.
- Nouvelle hospitalisation en 08.2011 pour le même motif avec reprise de diurèse sous hyperhydratation et ECBU stérile. Scintigraphie rénale et échographie rénale dans les limites de la normale.
- Plus récemment, 2 antibiothérapies consécutives par Tienam ont été prescrites pour « pyélonéphrites » récidivantes à E. coli de novembre 2013 à janvier 2014.

# Dernier ECBU disponible 01/2014

## EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE - URINES

=====

Origine : Non communiquée  
Aspect : légèrement troubles

### CYTOLOGIE

Hématies 10 000 /ml  
Leucocytes 340 000 /ml

### COMPTE DE KASS

Résultat > 100 000 UFC/ml  
*Escherichia coli*

-----  
Germe isolé : *Escherichia coli*

**BMR = bactérie multirésistante.**

Appliquer les précautions complémentaires  
préconisées par le CLIN.

<b>ANTIBIOTIQUES</b>	<b>SENSIBILITE</b>	<b>CMI</b>
=====	=====	===
Ampicilline/sulb	<u>R</u>	>=32
Ampicilline	<u>R</u>	>=32
Amoxicilline/AC	<u>R</u>	16
Ticarcilline	<u>R</u>	>=128
Ticarcilline /AC	<u>R</u>	>=128
Pipéracilline	<u>R</u>	>=128
Piper/Tazobactam	<u>S</u>	<=4
Céfalotine	<u>R</u>	>=64
Céfoxitine	<u>S</u>	<=4
Céfotaxime	<u>R</u>	16,00
Ceftriaxone	<u>R</u>	32,00
Ceftazidime	<u>S</u>	<=1
Cefixime	<u>R</u>	>=4
Céfépime	<u>I</u>	2
Aztréonam	<u>S</u>	<=1
Imipénème	<u>S</u>	<=0,25
Méropénème	<u>S</u>	<=0,25
Ertapénème	<u>S</u>	<=0,5
Gentamicine	<u>R</u>	>=16
Levofloxacin	<u>S</u>	1,0
Moxifloxacin	<u>S</u>	0,50
Tobramycine	<u>R</u>	8,0
Amikacine	<u>S</u>	<=2
Chloramphénicol	<u>S</u>	4,0
Tétracycline	<u>R</u>	>=16
Minocycline	<u>S</u>	2
Tigécycline	<u>S</u>	<=0,5
Nitrofurantoine	<u>S</u>	<=16
Acide Nalidixique	<u>R</u>	>=32
Ciprofloxacine	<u>S</u>	0,5
Ofloxacine	<u>R</u>	2

Cotrimoxazole R >=320

Colistine S <=0,5

COMMENTAIRE : souche sensible a la fosfomycine

COMMENTAIRE : Recherche d'une bêta-lactamase à spectre élargi : **positive**.  
Compte tenu des dernières recommandations du comité de  
l'antibiogramme de la société française de microbiologie,  
des alternatives aux carbapénèmes pourraient être envisagées  
en fonction de la situation clinique. Un rapprochement vers  
l'UFIR (UF d'infectiologie régionale, Dr Castan) est recommandé  
afin de définir la stratégie thérapeutique optimale pour ce  
patient.

# Admission au SAU le 04/03/2014

- Fièvre 39° frissons, dysurie, douleur fosse lombaire droite. TA normale.
- Leuco:19000/ mm<sup>3</sup>, CRP: 360 mg/l, DFG: 41ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>
- Tienam 1 g x 2 et Amiklin 15 mg/Kg/j et hospitalisation en urologie
- Appel du référent ATB à J1.
  
- Que proposez vous?

## Evolution à J3

- 37,8° TA stable, FL droite moins douloureuse.
- L'ECBU retrouve le même germe que en janvier (antibiogramme similaire)
- Que proposez vous?

# Résistance

**Quinolones :**

**Autour de 10%.**

**Variable +++ 3-25%** selon la présentation clinique et le terrain.

Femme entre 15 et 65 ans autour de 5%.

Ne pas utiliser en probabiliste si exposition dans les 6 mois.

# BLSE et IU



Autour de 5 % chez *E.coli*.

- France et en 2014, pas de données publiées sur les FDR EBLSE dans IU communautaires à *E. coli*.
- Etudes internationales :
  - ATB par pénicilline+inhibiteur, C2G ou C3G, ou FQ dans les 6 mois
  - Voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
  - Hospitalisation dans les 3 mois précédents
  - Vie en établissement de long-séjour
- ATCD de colonisation urinaire ou d'IU à EBLSE est considéré comme FDR d'IU à EBLSE mais pas de données. Digestif ?

**Le risque individuel d'IU à entérobactérie productrice de BLSE (EBLSE) est difficile à évaluer.**

## Quand prendre en compte le risque BLSE dans le traitement probabiliste ?

- **IU sans signe de gravité : NON.**
- **IU graves , hors choc septique: OUI si ATCD une colonisation urinaire ou une IU à EBLSE dans les 6 mois précédents**
- **IU avec choc septique : OUI si**
  - **colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents**

**Ou**

- **si FDR d'IU à EBLSE décrits dans la littérature. L'extrême gravité du choc septique justifie, contrairement aux autres situations, de les prendre en compte.**



2014

49

# ATB et EBLSE

- ATB actuellement actifs sur EBLSE et IU sont :
  - fosfomycine-trométamol (sensibilité > 98 %),
  - nitrofurantoïne (>90%),
  - aminosides : **amikacine** sensibilité la plus élevée (proche de 90%, contre 65-70 % pour la gentamicine)
  - céfoxitine (non hydrolysé par les BLSE),
  - pipéracilline-tazobactam (CMI < 8) (>80%)
  - pivmécillinam (70-90%) (attention Klebsielles).

# Critères généraux des choix antibiotiques

## Seuils d'antibiorésistance admissibles pour les choix probabilistes :

- 10 % pour les PNA et IU masculines, pour les cystites gravidiques et autres cystites compliquées à risque de transformation vers la PNA.
- 20 % pour les cystites simples (car 50 % de guérison spontanée et risque très faible de transformation en PNA)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hooton *et al* CID 2004;39:75-80

# Résistance de *E.coli*

	Antibiotique	Population spécifique	Souches non sensibles
Inférieur à 5 %	Fosfomycine-trométamol		3 %
	Nitrofurantoïne		2 %
Proche de 5 %	C3G		4-5 %
	Aztréonam		±5 %
> 10 %-20%	Fluoroquinolones	Cystite simple et âge <65 ans	3-5 %
	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	Tous types d'IU confondus*	12-15%
> 20 %	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique		25-35 % **
	TMP-SMX		23 %

\* 3% dans les cystites aiguës simples dans une seule étude, ARESC 2003-2006

\*\* En appliquant les concentrations critiques du CA-SFM recommandées jusqu'en 2013 inclus.

Amox-clav, CASFM-EUCAST 2014, concentrations critiques **pour les cystites !**  
 ( R si > 8 en 2013 ; R si > 32 en 2014)

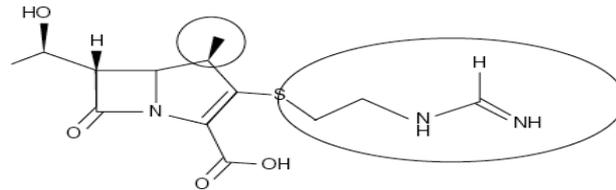
# Recommandations de bon usage des carbapénèmes

## Nécessaires pour 4 raisons

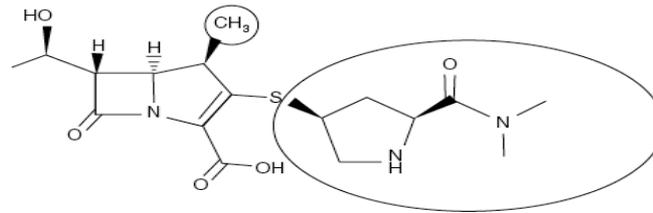
- Longtemps limité au seul imipénème, aujourd'hui 4 molécules disponibles
- Les libellés d'AMM ne reflètent pas les conditions d'utilisation « réelles » ni en probabiliste ni infections documentées
- Evolution des résistances des BGN
- Risque de sur-utilisation exposant au risque de diffusion des souches carbapénèmes-R

# Traitement de référence des BLSE : carbapénèmes

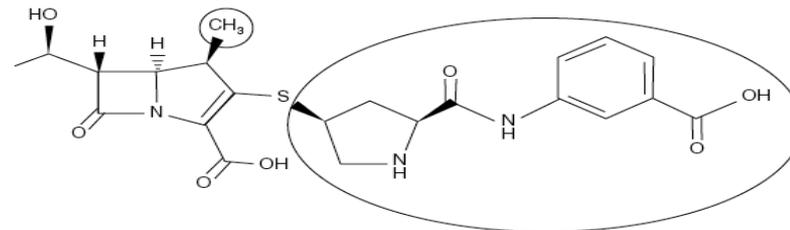
1985  
Imipénème



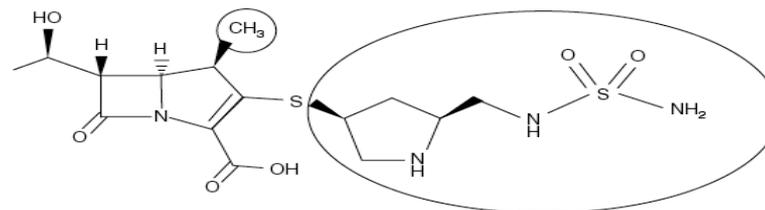
1995  
Méropénème



2002  
Ertapénème



2008  
Doripénème



MAIS ...

# Emergence de souches carbapénèmes-R

- Spectre très large, pression de sélection flores commensales
- ↘ perméabilité membranaire, carbapénémases

Réanimation Bichat, 36 pts ayant acquis BGN I/R pénèmes, 51 témoins

	Cas N=36(%)		Témoins N=51 (%)		OR univarié <sup>a</sup>	P <sup>b</sup> univarié	OR multivarié <sup>c</sup>
Durée moyenne d'ATB	12,1		10,8			0,48	
Pénicillines	22 (61,1)	40 (78,4)	0,4	[0,2- 1,2]	0,10	0,4 [0,1- 1,0]	
Cephalosporine	20 (55,6)	22 (43,1)	1,6	[0,6- 4,3]	0,28		
FQ	9 (25,0)	9 (17,6)	1,5	[0,5- 5,0]	0,43		
Prise d'imipénème						<0.01*	
0	8 (22,2)	31 (60,8)	1,0			1,0	
1 à 3	10 (27,8)	9 (17,6)	4,2	[1,1- 16,7]		4,5* [1,3- 15,9]	
4 à 21	18 (50,0)	11 (21,6)	6,1	[1,9- 21,6]		7,0* [2,4- 22,7]	
Aminoside	25 (69,4)	31 (60,8)	1,5	[0,5- 4,1]	0,50		
Prise de glycopeptides						0,02*	—
0	16 (44,4)	38 (74,5)	1,0				
1 à 3	10 (27,8)	7 (13,7)	3,3	[1,0- 12,4]			
4 à 21	10 (27,8)	6 (11,8)	3,9	[1,1- 15,4]			
Metronidazole	5 (13,9)	6 (11,8)	1,2	[0,3- 5,2]	0,76		
MLS	5 (13,9)	5 (9,8)	1,5	[0,3- 7,0]	0,73		
Colistine	5 (13,9)	2 (3,9)	3,9	[0,6- 43,2]	0,12	—	
Autre	2 (5,6)	3 (5,9)	0,9	[0,1- 8,7]	1,00		

## Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination

*Feb 2010*

« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases »

*COMAI APHP 2010*

« Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une **des alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) ».

## RECOMMANDATIONS

**Dépistage du portage digestif des bactéries commensales  
multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion  
du rapatriement de patients en provenance de l'étranger  
et maîtrise de leur diffusion**

CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Dec 2010

### **6 – La prévention de l'émergence des EPC :**

S'il est essentiel de contrôler les EPC importées, il est tout aussi essentiel de prévenir l'émergence de tels phénomènes sur le territoire français.

Dans cette optique, il est demandé aux établissements de santé de réunir leur instance chargée du bon usage des agents anti infectieux en vue d'inscrire les carbapénèmes dans la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours (cf. circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002)



**Comité de l'Antibiogramme  
de la  
Société Française de Microbiologie**

**Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries**

**Décembre 2011**

**EN RÉSUMÉ**

- Rechercher la production d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Ne plus faire d'interprétation des résultats bruts obtenus vis-à-vis des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) et l'aztréonam (AZT) pour les souches productrices de BLSE = catégoriser les souches en S, I, R sur la base du résultat brut.
- Si une souche productrice de BLSE est catégorisée « S » à une C3G ou à l'AZT, et si cette C3G ou l'AZT est utilisé pour traiter l'infection due à la souche productrice de BLSE, déterminer la CMI de la C3G en question ou de l'AZT.

# Les alternatives thérapeutiques en pratique

Piperacilline-Tazobactam

Fluoroquinolone

Une C3G, avec détermination des CMI

La céfoxitine pour les infections urinaires, y compris bactériémiques

Le cotrimoxazole pour les infections urinaires (parenchymateuses comprises)

Cefepime pour les souches BLSE non CHN

Un aminoside (pouvant être utilisé en monothérapie) pour les pyélonéphrites non compliquées

Le pivmécillinam, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine ou la furadantine pour les cystites

*Meta-analyse fosfomycine-tromethamol dans les cystites compliquées à BLSE, efficacité 84-94%*

*Falagas et al. Lancet Infect Dis 2010*

# Ce qui change PNA simple

- Pas échographie systématique si PNA simple
- Pas ECBU de contrôle si évolution favorable
- Durée de 7J pour C3G injectable (idem FQ).

## Partie II: Dr Thanh Lecompte

Situations cliniques:

1. Infection abdominale post opératoire
2. choc septique

# Infection abdominale post opératoire

# Conflits d'intérêts 2012-2014

- Participation aux congrès: MSD
- BMS
- Gilead

# Femme, 42 ans

- OH chronique
- Tabagisme actif
- Traitement médical pour cholécystite lithiasique du 11 au 22 Avril 2014 par Amoxicilline/Ac clavulanique
- Hospitalisation le 22 avril pour récurrence de la cholécystite, tests hépatiques normaux, pas de syndrome inflammatoire, proposition de cholecystectomie.
- Refus de la patiente, sortie 48 h après contre avis médical sous Ciprofloxacine + Métronidazole + Céfuroxime pendant 3 semaines.
- Convocation pour cholecystectomie sous laparoscopie dans 6 semaines

# 2ème hospitalisation

- 20 Mai: Cholecystectomie : découverte perop d'une fistule duodénale sur un ulcère perforé=> antrectomie et anastomose de la papille au duodénum + cholecystectomie
- **Ceftriaxone + Metronidazole**
- 22 Mai: choc septique
  - CT : Pancréatite aiguë, épanchement liquidien dans le péritoine et dilatation de la VBP et du Wirsung (obstruction vs oedème)
  - Thrombose porte incomplète
  - Reprise au bloc, drain de Kehr et 3 drains péritonéaux pour lavage
  - => SI: choc vasoplégique sur pancréatite, insuffisance hépatocellulaire et SDRA
  - **Imipénème + Vancomycine**

# Intervention des infectiologues

- 23 Mai: Bactériémie à BG-
- Présence d'une levure sur drain
- Que proposez vous ?

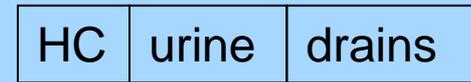
# Ce qui a été fait

Poursuite Imipénème + Vancomycine  
et **add fluconazole**

Date/heure	Prélèvement	Examen direct / Amplification	Culture - Identification	Etat
OPERASI-US 22/05/14 11:10	M.140522.0221/1 Sang Veineux (cathéter)	(a) PRES Bâtonnets Gram-négatifs	PRES Pseudomonas aeruginosa POS Flacon aérobie NEG Flacon anaérobie	(1) T T T
OPERASI-US 23/05/14 00:40	M.140523.0168/1 Drain... poche lavage 2	+ Leucocytes + Hématies + Cocci Gram-positifs + Bâtonnets Gram-négatifs + Cocci, acridine orange + Bâtonnets, acridine orange ABS Filaments, fungifluor	+++ Enterococcus faecalis +++ Pseudomonas aeruginosa + Candida albicans	T T T T T T
OPERASI-US 23/05/14 00:40	M.140523.0170/1 Urine... Sur sonde urinaire		1.0E2 Enterococcus faecium ABS Levures	T T
OPERASI-US 23/05/14 00:45	M.140523.0080/1 aspiration trachéale	++ Leucocytes ++ Hématies ABS Filaments, fungifluor ABS Germes à la microscopie (Gram)	+ Flore oropharyngée	E E E E
OPERASI-US 23/05/14 00:45	M.140523.0081/1 Sang artériel (cathéter) Radial			E
OPERASI-US 23/05/14 00:45	M.140523.0082/1 sang veineux par ponction	(a) PRES Bâtonnets Gram-négatifs	PRES Pseudomonas aeruginosa (b) POS Flacon MycoF (bact ou champ)	E E
OPERASI-US 23/05/14 00:45	M.140523.0083/1 Urine... Sur sonde urinaire		(c) 1.0E3 Enterococcus faecium ABS Levures	(2) T T

OPERASI-US 24/05/14 22:25	M.140524.0269/1				E
				Fémoral	
OPERASI-US 25/05/14 01:40	M.140525.0033/1				
		+ Débris cellulaires	+ Enterococcus faecium		T
		ABS Germes à la microscopie (Gram)	+ Pseudomonas aeruginosa		T
		ABS Germes à la microscopie, acridine orange	+ Candida albicans		T
OPERASI-US 25/05/14 01:40	M.140525.0034/1				
		+ Débris cellulaires	+++ Enterococcus faecalis		E
		++ Bâtonnets Gram-négatifs	+++ Pseudomonas aeruginosa		E
		++ Bâtonnets, acridine orange	+ Levures		E
OPERASI-US 25/05/14 01:45	M.140525.0035/1				
		+ Débris cellulaires	+++ Enterococcus faecalis		E
		+++ Bâtonnets Gram-négatifs	+++ Enterococcus faecium		E
		+++ Bâtonnets, acridine orange	+++ Pseudomonas aeruginosa	(3)	E
			++ Candida albicans		E

# Changez vous le traitement ?



ANTIBIOGRAMMES	(1)x1 Pseudomonas aeruginosa	(2)x1 Enterococcus faecium	(3)x1 Pseudomonas aeruginosa
Amoxicilline		RESIST.	
Piperacilline	RESIST.		RESIST.
Piperac.+tazob	S		RESIST.
Ceftazidime	RESIST.		RESIST.
Cefepime	RESIST.		RESIST.
Imipenem	S	RESIST.	S
Meropeneme	S		S
Amikacine	S		S
Gentamicine	S	INTERM.	S
Tobramycine	S		S
Ciprofloxacine	S		S
Levofloxacine	S		S
Tetracycline		RESIST.	
Tigécycline		S	
Vancomycine		S	
Teicoplanine		S	
Linézolide		S	

# Evolution

- Piper/tazo + Vanco + fluco
- Lentement favorable, sevrage des amines
- Lavage abdo du 26 Mai: Tous + pour *P aeruginosa* et *E faecalis*, un prélèvement + pour *E faecium*. Cultures – pour levures
- **Stop Vanco, stop fluco**
- 1 souche de Pseudomonas (drain de Kehr) piper/tazo R
- Attitude ?
- Intensivistes: Imipénème
- Infectiologue: Maintien Piper/Tazo
- **Stop Antibiotiques après 15 jours de traitement IV**

# Recommandations IDSA

Diagnosis and Management of Complicated  
Intra-abdominal Infection in Adults and Children:  
Guidelines by the Surgical Infection Society  
and the Infectious Diseases Society of America  
J. S. Solomkin, CID 2010; 50:133–64

# Timing of Initiation of Antimicrobial Therapy

- Antimicrobial therapy should be initiated once a patient receives a **diagnosis of an intra-abdominal infection** or once such an infection is considered likely.
- For patients with septic shock, **antibiotics should be administered as soon as possible (A-III)**.
- For patients without septic shock, antimicrobial therapy **should be started in the emergency department (B-III)**.

**Table 2. Agents and Regimens that May Be Used for the Initial Empiric Treatment of Extra-biliary Complicated Intra-abdominal Infection**

Regimen	Community-acquired infection in pediatric patients	Community-acquired infection in adults	
		Mild-to-moderate severity: perforated or abscessed appendicitis and other infections of mild-to-moderate severity	High risk or severity: severe physiologic disturbance, advanced age, or immunocompromised state
Single agent	Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ticarcillin-clavulanate, and piperacillin-tazobactam	Cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecycline, and ticarcillin-clavulanic acid	Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, and piperacillin-tazobactam
Combination	Ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, or ceftazidime, each in combination with metronidazole; gentamicin or tobramycin, each in combination with metronidazole or clindamycin, and with or without ampicillin	Cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ciprofloxacin, or levofloxacin, each in combination with metronidazole <sup>a</sup>	Cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, or levofloxacin, each in combination with metronidazole <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Because of increasing resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones, local population susceptibility profiles and, if available, isolate susceptibility should be reviewed.

**Table 4. Agents and Regimens that May Be Used for the Initial Empiric Treatment of Biliary Infection in Adults**

Infection	Regimen
Community-acquired acute cholecystitis of mild-to-moderate severity	Cefazolin, cefuroxime, or ceftriaxone
Community-acquired acute cholecystitis of severe physiologic disturbance, advanced age, or immunocompromised state	Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, or cefepime, each in combination with metronidazole <sup>a</sup>
Acute cholangitis following bilio-enteric anastomosis of any severity	Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, or cefepime, each in combination with metronidazole <sup>a</sup>
Health care-associated biliary infection of any severity	Imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, or cefepime, each in combination with metronidazole, vancomycin added to each regimen <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Because of increasing resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones, local population susceptibility profiles and, if available, isolate susceptibility should be reviewed.

# Duration of therapy

- Antimicrobial therapy of established infection should be limited to 4–7 days, unless it is difficult to achieve adequate source control. Longer durations of therapy have not been associated with improved outcome (B-III).
- For acute stomach and proximal jejunum perforations, in the absence of acid-reducing therapy or malignancy and when source control is achieved within 24 h, prophylactic antiinfective therapy directed at aerobic gram-positive cocci for 24h is adequate (B-II).
- In the presence of delayed operation for acute stomach and proximal jejunum perforations, the presence of gastric malignancy or the presence of therapy reducing gastric acidity, antimicrobial therapy to cover mixed flora (eg, as seen in complicated colonic infection) should be provided (B-III).
- Bowel injuries attributable to penetrating, blunt, or iatrogenic trauma that are repaired within 12 h and any other intraoperative contamination of the operative field by enteric contents should be treated with antibiotics for  $\leq 24$  h (A-I).
- Acute appendicitis without evidence of perforation, abscess, or local peritonitis requires only prophylactic administration of narrow spectrum regimens active against aerobic and facultative and obligate anaerobes; treatment should be discontinued within 24 h (A-I).
- The administration of prophylactic antibiotics to patients with severe necrotizing pancreatitis prior to the diagnosis of infection is not recommended (A-I).

# Use of Oral or Outpatient Intravenous Antimicrobial Therapy

- For children and adults whose signs and symptoms of infection are resolved, **no further antibiotic therapy is required (B-III)**.
- For adults recovering from intra-abdominal infection, completion of the antimicrobial course with oral forms of moxifloxacin, ciprofloxacin plus metronidazole, levofloxacin plus metronidazole, an oral cephalosporin with metronidazole, or amoxicillin-clavulanic acid **(B-II) is acceptable** in patients able to tolerate an oral diet and in patients in whom susceptibility studies do not demonstrate resistance **(B-II)**.
- If culture and susceptibility testing identify organisms that are only susceptible to intravenous therapy, such therapy may be administered outside of the hospital (B-III).
- Drug susceptibility results of isolated gram-negative aerobic and facultative organisms, if available, should be used as a guide to agent selection in children and adults (B-III).
- Because many of the patients who are managed without a primary source control procedure may be treated in the outpatient setting, the oral regimens recommended can also be used as either primary therapy or step-down therapy following initial intravenous antimicrobial therapy (B-III).

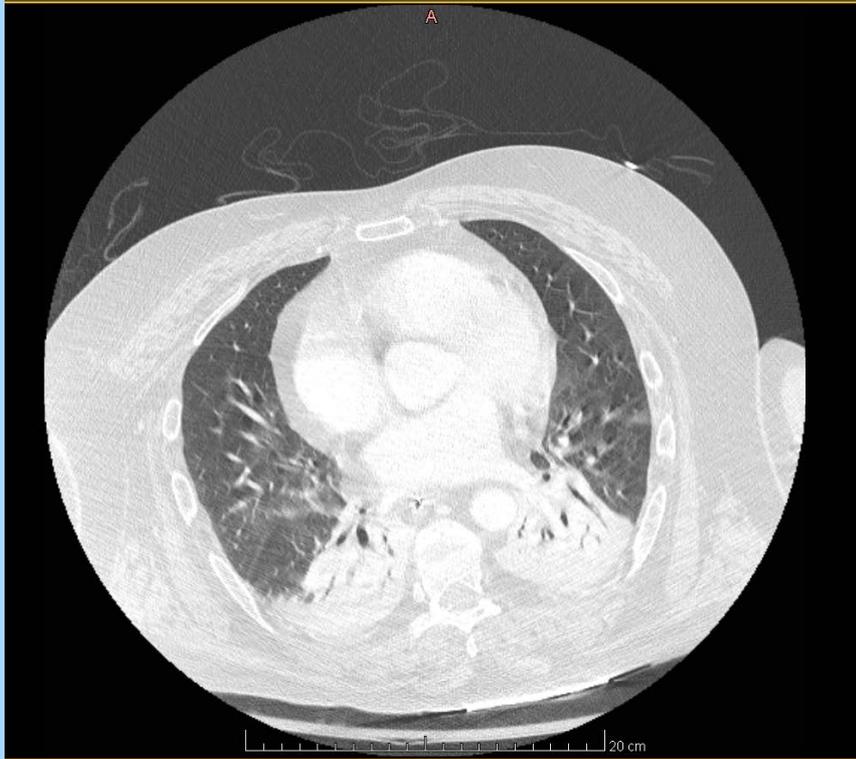
Choc septique

# Homme de 51 ans

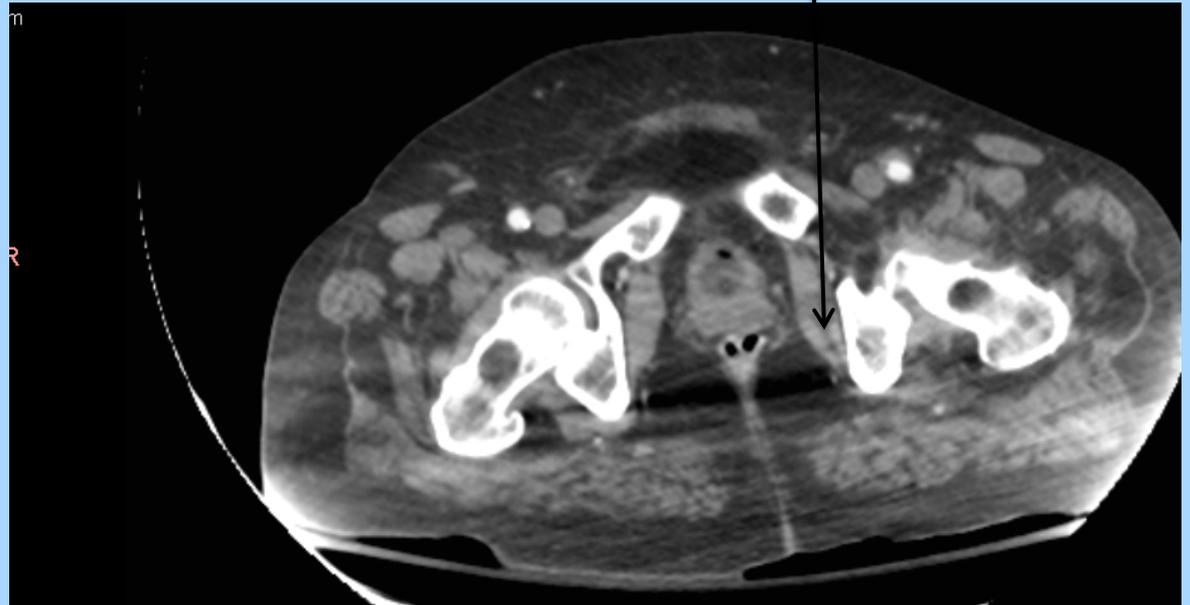
- Syndrome de sevrage alcoolique
- Anémie microcytaire hypochrome
- Fracture traumatique de l'aile iliaque gauche, Mars 2014
- Hypertension artérielle
- Dorsolombalgies chroniques sur tassement vertébral D12-L1.
- Episode dépressif isolé en novembre 2007
- Obésité
- Traitement habituel. metoprolol, ibuprofène, buprénorphine, esoméprazole,

# HDM

- Douleurs de l'épaule droite et des fesses apparues mi avril.
- 30 avril: aggravation d'une dyspnée de stade II à IV.
- Appel du 144: Glasgow :15, Fc à 150/mn, TA initiale à 111/68 mmHg, SaO2 à 96% à l'air ambiant.
- Pendant le trajet, chute de la TA à 76/50 mmHg. Absence de fièvre
- Aux urgences, constatation d'un état de choc nécessitant rapidement la mise en place d'un soutien aminergique et d'une intubation.
- Au moment de l'induction, ACR à 3 reprises.
- **Forte suspicion de choc septique (PCT: 20g/l, PCR: 307 mg/l)=> 500 mg Imipénème et 1g de vancomycine IV.**



CT effectué en urgence: foyers pulmonaires bibasaux, vésicule biliaire lithiasique avec parois fines mais infiltration périvésiculaire, possible iléite terminale avec épaissement réactionnel des parois du sigmoïde adjacent **et présence d'abcès du muscle obturateur interne gauche.**



# Attitude thérapeutique ?

- Vous maintenez Imipénème et Vancomycine
- Vous remplacez la Vancomycine par la Clindamycine
- Vous remplacez l'imipénème par Ceftriaxone + métronidazole

# Ce qui a été fait

- Remplacement Vancomycine par Clindamycine devant la suspicion d'une infection des tissus mous
- Addition de métronidazole en raison de la suspicion de colite à clostridium
- Appel des infectiologues le 2/05 : stop métronidazole et clindamycine
- Imipénème 750 mg x 4 en perfusions prolongées + Vancomycine
- Amélioration état clinique, mais apparition d'abcès au niveau du MSD=> drainage et lavage au bloc

# Evolution

- 1) Hémocultures (4 paires 1 et 2/05) : MSSA
- 2) Aspiration bronchique
- 3) Drainage abcès bras droit: MSSA

Maintenez vous la même antibiothérapie ?

ANTIBIOGRAMMES	(1)x1 S. aureus mécilline-sen sible (MSSA)	(2)x1 S. aureus mécilline-sen sible (MSSA)	(3)x1 S. aureus mécilline-sen sible (MSSA)
Penicilline G	RESIST.	RESIST.	RESIST.
Flucloxacilline	S	S	S
Co-amoxiclav	S	S	S
Gentamicine	S	S	S
Ciprofloxacine	S	S	S
Clindamycine	S	S	S
Erythromycine	S	S	S
Acide fusidique	S	S	S
Co-trimoxazole	S	S	S
Fosfomycine		S	
Rifampicine	S	S	S
Tetracycline	S	S	S
Tigécycline	S	S	S
Vancomycine	S	S	S
Teicoplanine		S	S
Linézolide	S	S	S
Mupirocine		INTERM.	INTERM.

# Ce qui a été fait

- Stop Imipénème et Vancomycine
- Flucloxacilline 2g x 6/J + Gentamicine
- ETO: absence de signes écho en faveur EI
- Stop Gentamicine et poursuite flucloxacilline
- Evolution favorable.....

# Recommandations

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. R. P Dellinger et al ,Critical Care Medicine 2013

2a. We recommend **that initial empiric anti-infective therapy** include one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into the tissues presumed to be the source of sepsis (**grade 1B**).

Rationale: “.....Patients with severe sepsis or septic shock warrant broad-spectrum therapy until the causative organism and its antimicrobial susceptibilities are defined. Although a global restriction of antibiotics is an important strategy to reduce the development of antimicrobial resistance and to reduce cost, **it is not an appropriate strategy in the initial therapy for this patient population.**

However, **as soon as the causative pathogen has been identified, de-escalation should be performed by selecting the most appropriate antimicrobial agent that covers the pathogen and is safe and cost-effective.** Collaboration with antimicrobial stewardship programs, where they exist, is encouraged to ensure appropriate choices and rapid availability of effective antimicrobials for treating septic patients.....”

## 2b. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential deescalation (**grade 1B**).

Rationale. Once the causative pathogen has been identified, the most appropriate antimicrobial agent that covers the pathogen and is safe and cost-effective should be selected. .... Decisions on definitive antibiotic choices should be based on the type of pathogen, patient characteristics, and favored hospital treatment regimens.

Narrowing the spectrum of antimicrobial coverage and reducing the duration of antimicrobial therapy will reduce the likelihood that the patient will develop superinfection with other pathogenic or resistant organisms, such as *Candida* species, *Clostridium difficile*, or vancomycin-resistant *Enterococcus*

*faecium*. However, the desire to minimize superinfections and other complications should not take precedence over giving an adequate course of therapy to cure the infection that caused the severe sepsis or septic shock. ....”

3. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in **the discontinuation of empiric antibiotics** in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (**grade 2C**).

Rationale. This suggestion is predicated on the preponderance of the published literature relating to the use of procalcitonin as a tool to discontinue unnecessary antimicrobials (58, 83). However, clinical experience with this strategy is limited and the potential for harm remains a concern (83). **No evidence demonstrates that this practice reduces the prevalence of antimicrobial resistance or the risk of antibiotic-related diarrhea from C. difficile.** One recent study failed to show any benefit of daily procalcitonin measurement in early antibiotic therapy or survival (84).

4b. Empiric combination therapy should not be administered for more than 3–5 days. **De-escalation to the most appropriate single therapy should be performed as soon as the susceptibility profile is known (grade 2B).**

Rationale. ....evidence from adequately powered, randomized clinical trials is not available to support combination over monotherapy other than in septic patients at high risk of death. In some clinical scenarios, combination therapies are biologically plausible and are likely clinically useful even if evidence has not demonstrated improved clinical outcome (89, 90, 94, 95). Combination therapy for suspected or known *Pseudomonas aeruginosa* or other multidrug-resistant Gram negative pathogens, pending susceptibility results, increases the likelihood that at least one drug is effective against that strain and positively affects outcome (88, 96).

**5. Duration of therapy typically 7–10 days;** longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinical response, undrainable foci of infection, bacteremia with *S. aureus*; some fungal and viral infections or immunologic deficiencies, including neutropenia (**grade 2C**).

Rationale. Although patient factors may influence the length of antibiotic therapy, in general, a duration of 7-10 days (in the absence of source control issues) is adequate. Thus, decisions to continue, narrow, or stop antimicrobial therapy must be made on the basis of clinician judgment and clinical information. Clinicians should be cognizant of blood cultures being negative in a significant percentage of cases of severe sepsis or septic shock, despite the fact that many of these cases are very likely caused by bacteria or fungi.

# En résumé

- Traitement empirique initial large spectre
- Adaptation dès l'obtention d'un ou des résultats des prélèvements bactériologiques
- Pas plus de 7-10 jours de traitement en dehors endocardite ou d'abcès profonds non drainables
- Intérêt moyen du suivi de la procalcitonine

# Discussion/Difficultés

- Que faire en cas de choc septique si aucune documentation bactériologique n'est possible
- Que faire si le résultats des prélèvements bactériologiques est tardif (par ex sur une durée d'antibiothérapie prévue de 7 jours, résultats bactériologiques en 4 jours)