

# **Antibiothérapie probabiliste**

Pr E. Senneville

Service Universitaire des Maladies  
Infectieuses et du Voyageur  
CH Gustave Dron Tourcoing

# Des antibiothérapies

- Traitement **curatif** :
  - On traite une infection avérée
    - Pathogène(s) non connu(s) (sensibilité aux antibiotiques comprise) : **probabiliste**
      - Définitif (pas de prélèvement)
      - D'attente (des résultats des prélèvements)
    - Pathogène(s) connu(s) (sensibilité aux antibiotiques comprises) : documenté
- Traitement **préventif** :
  - On traite pour éviter l'infection
- Traitement **préemptif** :
  - On traite dès l'apparition de signes évocateurs (avant la survenue de la maladie)
- Traitement **suppressif** :
  - On traite pour éviter la récurrence d'une infection que l'on estime non totalement éradiquée à la suite du traitement curatif

# Antibiothérapie probabiliste

- C'est un pari thérapeutique
- Que gagne t-on?
  - Le succès du traitement du patient (et la gloire pour le médecin)
- Que risque t-on?
  - L'échec du traitement du patient (et la honte pour le médecin)

# Comment gagner à tous les coups?

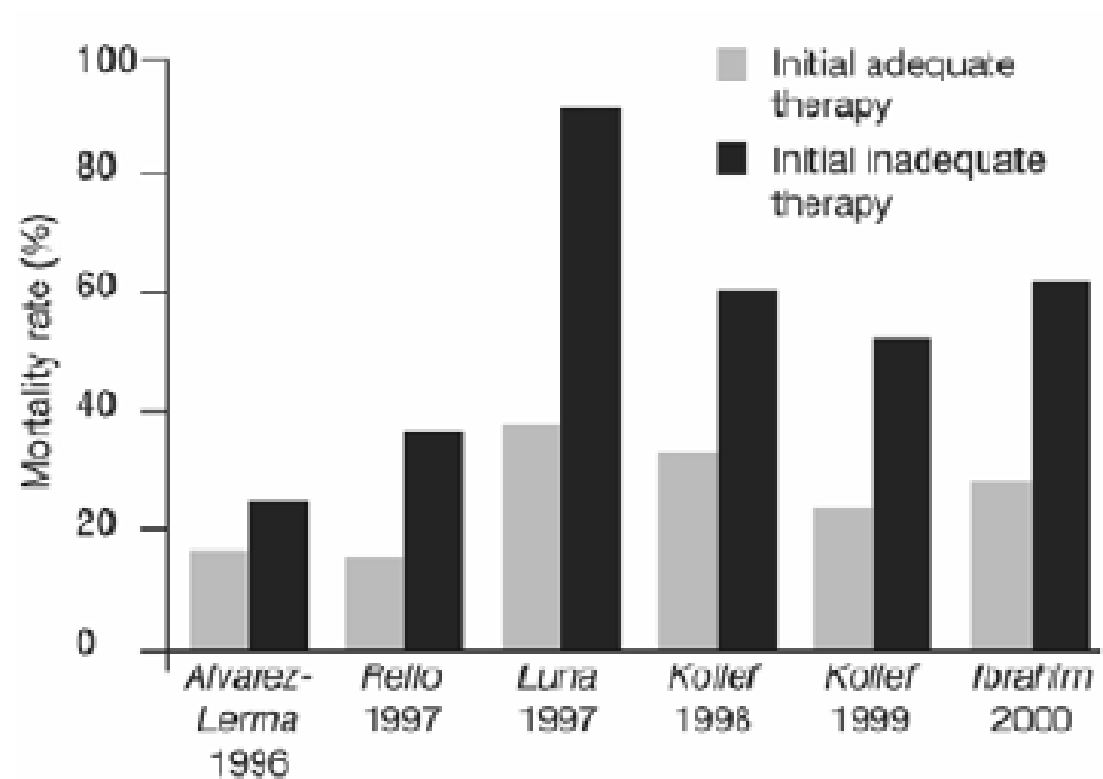
- Ne prendre aucun risque  
= ici: tout couvrir

A-t-on besoin de gagner à tous les coups?

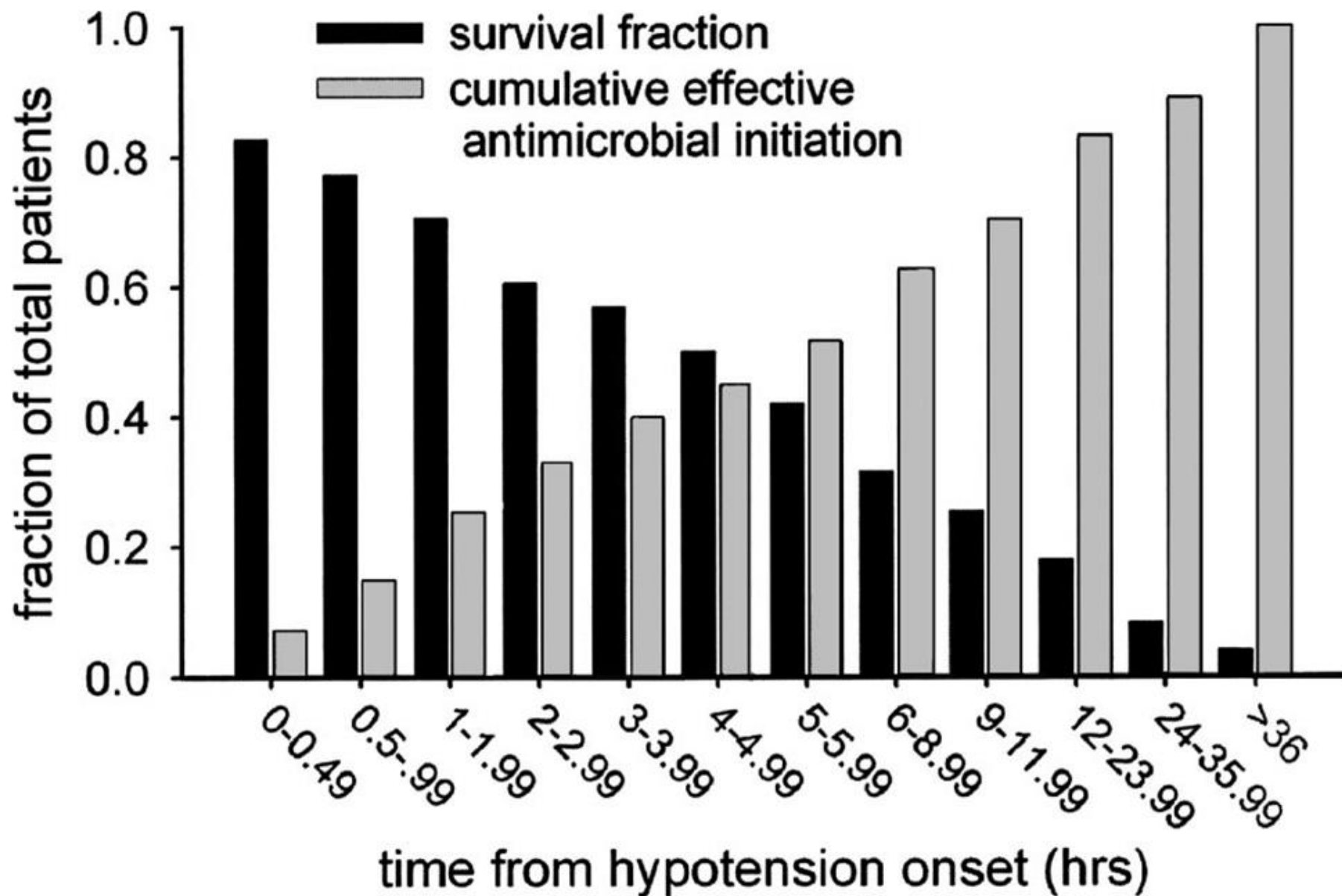
Quel risque accepte t-on?

Pour quels types de situations?

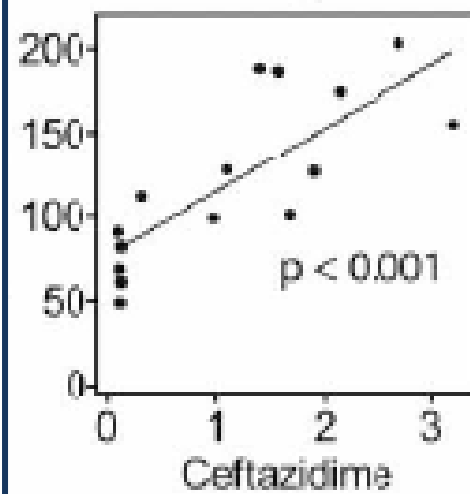
Mortality rate associated with initial inadequate therapy for critically ill intensive care unit patients with serious infections



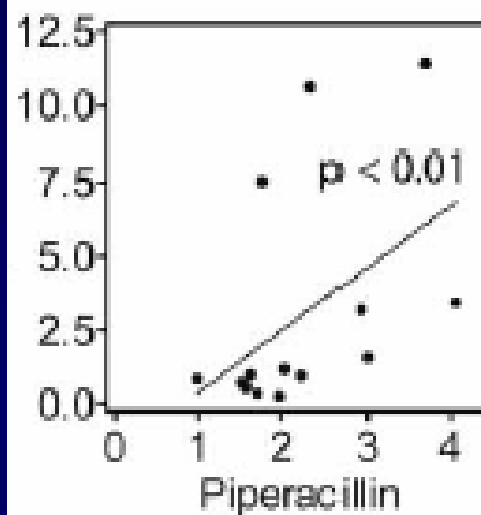
# Comment faire ?



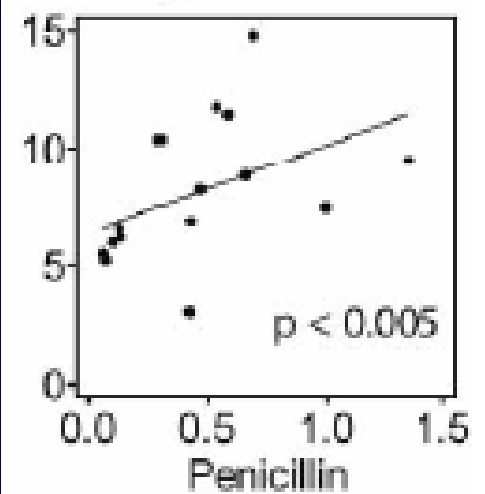
*P. aeruginosa*



*E. coli*



*S. pneumoniae*



# Comment gagner à tous les coups?

- Ne prendre aucun risque  
= ici: tout couvrir

A-t-on besoin de gagner à tous les coups?

Quel risque accepte t-on?

Pour quels types de situations?



# Pari raisonnable?

- Définir les patients chez qui on ne peut pas perdre le pari:
  - CHOC SEPTIQUE
  - GRAND IMMUNODEPRIME (GREFFE, NEUTROPENIE GRAVE)
  - ... INFECTION SUR MATERIEL!

# Traitement probabiliste

- On ne connaît pas précisément l'agent responsable ni sa sensibilité
- Prescription d'un traitement connu pour être le plus fréquemment efficace dans la situation envisagée
  - fonction du site infectieux
  - de l'épidémiologie bactérienne
  - parfois en attente d'un résultat bactériologique

# Correspondance clinico-bactériologique

## Communautaires

- Pneumonies bactériennes
- Infections urinaires
- Méningites
- Infections intra-abdominales
- Infections cutanées et tissus mous

# Correspondance clinico-bactériologique

## Communautaires

- Pneumonies bactériennes

*S.pneumoniae, Legionella, C.pneumoniae, M.pneumoniae, H.influenzae*

- Infections urinaires

- **Mais prédiction de la sensibilité aux antibiotiques beaucoup plus difficile**

- Infections intra-abdominales

*Entérobactéries, anaérobies, entérocoque*

- Infections cutanées et tissus mous

*S.pyogenes, S.aureus, anaérobies*

- Étude prospective observationnelle multicentrique française
- 331 patients, 234 péritonites communautaires, 97 nosocomiales
  - 829 agents infectieux analysés

|                              | Communautaire (%) | Nosocomiale (%) | p          |
|------------------------------|-------------------|-----------------|------------|
| BGN                          | 41                | 43              | NS         |
| <i>E. Coli</i>               | 72                | 52              | <0,001     |
| <i>P. Aeruginosa</i>         | 5                 | 13              | <0,01      |
| CGP                          | 27                | 33              | NS         |
| <i>E. Faecalis / faecium</i> | 19 / 11           | 33 / 8          | <0,05 / NS |
| <i>Streptococcus sp</i>      | 50                | 31              | <0,01      |
| ANAEROBIES                   | 25                | 20              | NS         |
| <i>Bactéroïdes</i>           | 56                | 53              | NS         |

Montravers P *et al.* JAC 2009

# Règles de prescription de l'antibiothérapie probabiliste

- Privilégier une durée d'antibiothérapie la plus courte possible
- **DESESCALADER L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE**

# C'est quoi la désescalade?

- Réduire le spectre
- Réduire la durée
- Passer d'une combinaison à une monothérapie (ou de X à X-y ATBs?)
- Deux ou trois ensembles ?

# La réduction du spectre, c'est quoi?

- Le but : prévenir l'émergence des BMR
  - C3G et EBLSE
  - Uréïdo pénicillines et microbiote anaérobie
  - Levofloxacinine et *C. difficile*
  - ...



# Enquête Française (groupe désescalade)

- Pour 84 % des experts:
  - Réduire le spectre de l'antibiothérapie
  - Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie
  - Réduction du potentiel sélectionnant
- Seuls 54 % des experts souhaitaient ajouter la réduction de la durée de traitement à cette définition

**TECHNICAL ADVANCE**

**Open Access**

# Description and validation of a spectrum score method to measure antimicrobial de-escalation in healthcare associated pneumonia from electronic medical records data

## A. Daily antimicrobial (Route of administration) use data

| Antimicrobial/Day            | Hospital day 1 | Hospital day 2 | Hospital day 3 | Hospital day 4 | Hospital day 5 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Clindamycin (Clm)            |                |                |                | Clm (PO)       | Clm (PO)       |
| Levofloxacin (Lev)           |                |                |                | Lev (PO)       | Lev (PO)       |
| Cefepime (Cpm)               | Cpm(IV)        | Cpm(IV)        | Cpm (IV)       | Cpm (IV)       |                |
| Vancomycin (Vm)              | Vm (IV)        | Vm (IV)        | Vm (IV)        | Vm (IV)        |                |
| Daily Regimen Spectrum Score | 39.75          | 39.75          | 39.75          | 55.00          | 44.25          |

## B. Application of “smoothing” rules to daily antimicrobial use data

| Antimicrobial/Day            | Hospital day 1 | Hospital day 2 | Hospital day 3 | Hospital day 4 | Hospital day 5 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Clindamycin (Clm)            |                |                |                | Clm (PO)       | Clm (PO)       |
| Levofloxacin (Lev)           |                |                |                | Lev (PO)       | Lev (PO)       |
| Cefepime (Cpm)               | Cpm(IV)        | Cpm (IV)       | Cpm (IV)       |                |                |
| Vancomycin (Vm)              | Vm (IV)        | Vm (IV)        | Vm (IV)        |                |                |
| Daily Regimen Spectrum Score | 39.75          | 39.75          | 39.75          | 44.25          | 44.25          |

## C. Calculation of spectrum score $\Delta$ (Day 2 spectrum score – Day 4 spectrum score)

|                               |   |                                    |   |                         |
|-------------------------------|---|------------------------------------|---|-------------------------|
| [Cefepime + vancomycin score] | – | [Clindamycin + levofloxacin score] | = | Spectrum score $\Delta$ |
| 39.75                         | – | 44.25                              | = | -4.5                    |

## D. Adjustment of spectrum score $\Delta$ for PO antimicrobials administered on day 4

| Spectrum score $\Delta$ | + | Administration credit | Final spectrum score $\Delta$ after PO adjustment |
|-------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------------------|
| -4.5                    | + | 6                     | 1.5                                               |

# Indications formelles

- **le purpura fulminans** (au moins un élément ecchymotique ou nécrotique de diamètre supérieur à 3 mm)
  - soit le céfotaxime (Claforan®) par voie IV, 1 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant
  - soit la ceftriaxone (Rocéphine®), par voie IM ou IV, à la dose de 1 à 2 g chez l'adulte, de 50 à 100 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant ;
- **un syndrome méningé aigu fébrile**, *sans signe de localisation, justifiant une* ponction lombaire immédiate et la mise en route de l'antibiothérapie avant même les résultats de l'examen microscopique du LCR lorsque le liquide prélevé est trouble ;
- **un syndrome infectieux aigu associé à des signes de défaillance circulatoire** (*choc infectieux*) ; *le traitement est institué dans l'heure qui suit la prise en charge après hémocultures* (une lors du bilan biologique initial, une deuxième immédiatement préalable à l'administration de la première dose d'antibiotique IV), ECBU (si nitrites+ à la bandelette urinaire) ;

# Antibiothérapie en urgence

**Signes de gravité** témoignant de dysfonctions d'organes indépendamment de l'origine de l'infection :

- *circulatoires : hypotension artérielle, marbrures, respiratoires : fréquence respiratoire supérieure à 25/min, cyanose, SaO<sub>2</sub> < 90 % à l'air, signes auscultatoires étendus ou bilatéraux, etc. ;*
- *neurologiques : trouble de la conscience, confusion, syndrome méningé, etc.*
- *rénale : oligurie*

**Le terrain** sur lequel survient un épisode d'allure infectieuse peut, même sans qu'existent des signes de gravité, justifier une antibiothérapie d'urgence, parfois immédiate :

- *chez le splénectomisé, ou en cas d'asplénie fonctionnelle (drépanocytose, etc.), à visée antipneumococcique (amoxicilline : 1 g IV puis 150 mg/kg/j, ou céfotaxime : 3 g/j chez l'adulte)*
- *chez les patients neutropéniques ;*
- *chez le greffé de moelle ;*
- *chez la femme enceinte (pyélonéphrite, listériose, etc.) ;*
- *chez le diabétique décompensé ;*
- *chez le cirrhotique.*

# ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

- Il est sûrement plus délétère de laisser de façon prolongée une antibiothérapie empirique que de débiter de façon raisonnée et documentée une antibiothérapie probabiliste même à spectre large, puis de la simplifier secondairement, après l'avoir réévaluer.
- La stratégie de réévaluation du schéma antibiotique est indispensable pour adapter au mieux le traitement en terme de spectre, à la bactérie responsable de l'infection.
- Cette réévaluation doit intervenir entre le deuxième et le troisième jour, date à laquelle l'identification des bactéries responsables et leur profil de sensibilité est disponible le plus souvent, à condition d'avoir effectué initialement les prélèvements bactériologiques adéquats.
- Il faut parfois savoir décider d'un arrêt de l'antibiothérapie probabiliste quand l'ensemble des données microbiologiques est négatif et orienter la recherche diagnostique vers une étiologie non infectieuse.
- Une deuxième réévaluation doit être effectuée vers le 10e jour pour apprécier l'efficacité du traitement entrepris et pour juger de la nécessité éventuelle de le poursuivre.
- Dans cette alternative, une réévaluation régulière est justifiée. De plus, le coût du traitement, même s'il ne représente pas un critère prépondérant, doit être intégré dans la discussion, de façon à orienter le choix vers un moindre coût, à efficacité équivalente.



# Questions

- Y a-t-il une infection?
- Dois-je faire un prélèvement?
- Dois-je débuter une antibiothérapie sans délai(probabiliste) ou attendre les résultats de la microbiologie?
- Si je débute un traitement probabiliste : avec quoi?
- Comment organiser la poursuite du traitement antibiotique selon les résultats microbiologiques?

## Grade 2

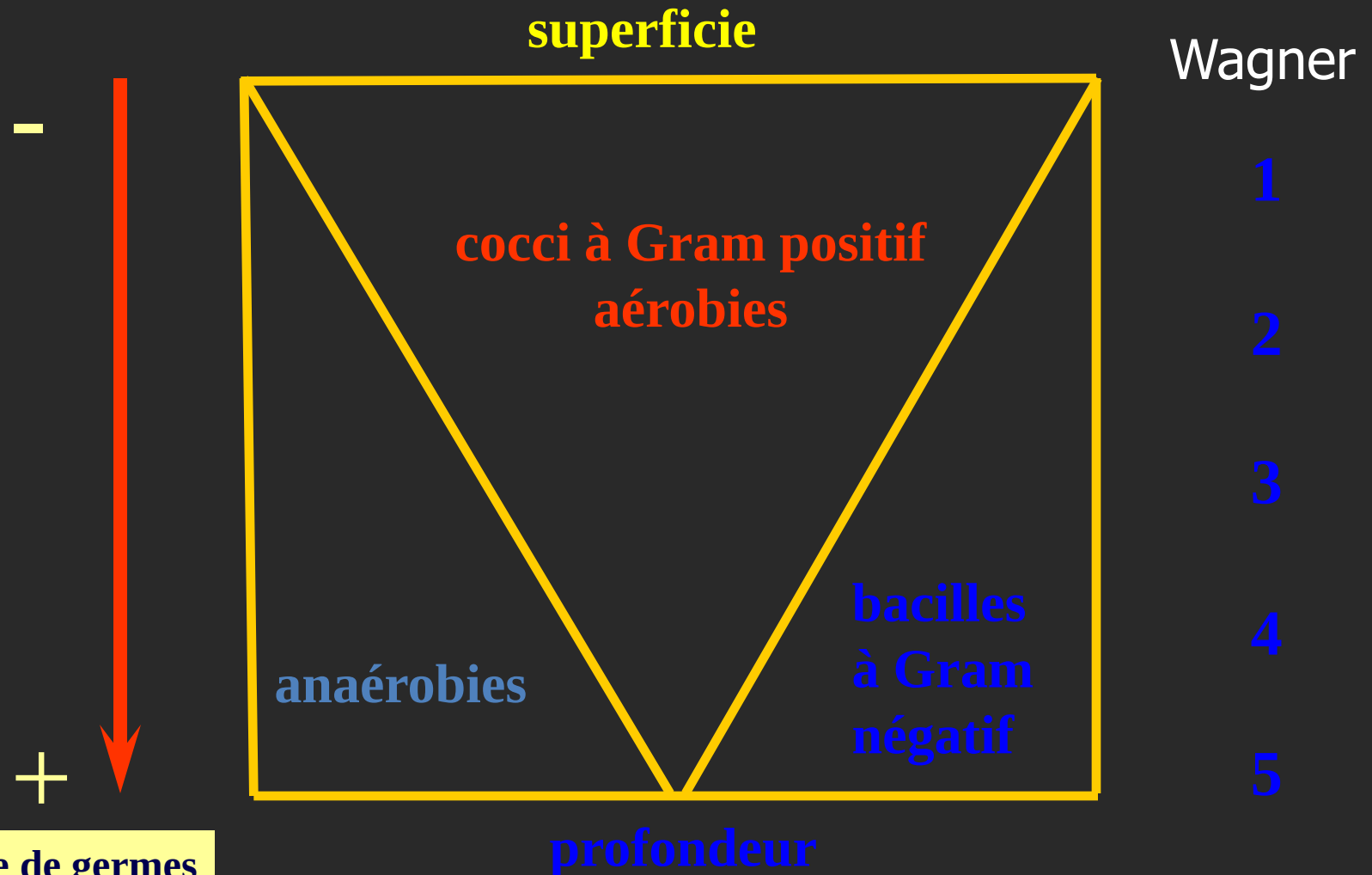
### **Infection de la plaie: au moins 2 parmi les éléments suivants, sans signe de sepsis**

- ▶ gonflement
- ▶ augmentation de la chaleur locale
- ▶ douleur
- ▶ érythème d'au moins 0,5-2 cm autour de la plaie
- ▶ présence de pus

Autres causes éliminées (goutte, Charcot aigu, angiodermite nécrotique, fracture)



# Microbiologie



nombre de germes  
et diversité

# Traitement probabiliste

- Plaie superficielle et récente: cocci aérobies à Gram positif
- Plaie profonde et/ou chronique: BGN et anaérobies en plus
- Couverture antibiotique «maximale» ?
  - BMR: en connaît-on les facteurs de risque ?
  - toutes les bactéries sont-elles des pathogènes ?

# Spectre

| Atb / pathogène | staphylocoque | streptocoque | entérocoque | entérobactérie | anaérobies | Pyocyanique |
|-----------------|---------------|--------------|-------------|----------------|------------|-------------|
| amoxicilline    | ---           | +++          | +++         | +/-            | +/-        | ---         |
| cloxacilline    | +++           | ++           | ---         | ---            | ---        | ---         |
| C1G             | +++           | ++           | ---         | +/-            | ---        | ---         |
| amox-clavu      | ++            | +++          | +++         | ++             | +++        | ---         |
| pristinamycine  | +++           | +++          | ---         | ---            | ++         | ---         |
| acide fusidique | +++           | ++           | ---         | ---            | +/-        | ---         |
| ceftriaxone     | ++            | +++          | ---         | +++            | ---        | ---         |
| FQ (oflo/cipro) | +++           | +/-          | ---         | +++            | ---        | +++ (cipro) |

# Spectre : plaies superficielles et récentes

| Atb / pathogène         | staphylocoque | streptocoque | entérocoque | entérobactérie | anaérobies | Pyocyanique |
|-------------------------|---------------|--------------|-------------|----------------|------------|-------------|
| <del>amoxicilline</del> | ---           | +++          | +++         | +/-            | +/-        | ---         |
| Cloxacilline            | +++           | ++           | ---         | ---            | ---        | ---         |
| C1G                     | +++           | ++           | ---         | +/-            | ---        | ---         |
| amox-clavu              | ++            | +++          | +++         | ++             | +++        | ---         |
| pristinamycine          | +++           | +++          | ---         | ---            | ++         | ---         |
| acide fusidique         | +++           | ++           | ---         | ---            | +/-        | ---         |
| ceftriaxone             | ++            | +++          | ---         | +++            | ---        | ---         |
| FQ (oflo/cipro)         | +++           | +/-          | ---         | +++            | ---        | +++ (cipro) |

# Spectre : plaies profondes et/ou chroniques

| Atb / pathogène | staphylocoque | streptocoque | entérocoque | entérobactérie | anaérobies | Pyocyanique |
|-----------------|---------------|--------------|-------------|----------------|------------|-------------|
| amoxicilline    | ---           | +++          | +++         | +/-            | +/-        | ---         |
| cloxacilline    | +++           | ++           | ---         | ---            | ---        | ---         |
| C1G             | +++           | ++           | ---         | +/-            | ---        | ---         |
| amox-clavu      | ++            | +++          | +++         | ++             | +++        | ---         |
| pristinamycine  | +++           | +++          | ---         | ---            | ++         | ---         |
| acide fusidique | +++           | ++           | ---         | ---            | +/-        | ---         |
| ceftriaxone     | ++            | +++          | ---         | +++            | ---        | ---         |
| FQ (oflo/cipro) | +++           | +/-          | ---         | +++            | ---        | +++ (cipro) |

# Repères pour l'antibiothérapie probabiliste (SPILF)

| Type d'infection                                          | Pathogènes suspectés                                                                                                               | Antibiothérapie                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infection d'une plaie superficielle et récente (< 1 mois) | SAMS <sup>a</sup><br><i>S. pyogenes</i><br>SARM <sup>b</sup>                                                                       | Cloxacilline ou céfalexine ou [amoxicilline-acide clavulanique] ou clindamycine<br><br>Pristinamycine ou linézolide ou vancomycine ou teicoplanine                               |
| Lésion profonde et/ou chronique<br>Avec ou sans sepsis    | SAMS <sup>a</sup><br><i>S. pyogenes</i> , BGN <sup>d</sup> ,<br>anaérobies<br>SARM <sup>b</sup>                                    | [Amoxicilline-acide clavulanique] ± AG <sup>c</sup><br><br>+ vancomycine ou teicoplanine ou linézolide                                                                           |
| Sepsis sévère<br>Choc septique                            | SAMS <sup>a</sup><br><i>S. pyogenes</i> , BGN <sup>d</sup> ,<br>anaérobies<br>SARM <sup>b</sup> , BGN <sup>d</sup> ,<br>anaérobies | [Pipéracilline-tazobactam] ou [ticarcilline-acide clavulanique ou ertapénème] + AG <sup>c</sup><br><br>Imipénème + [vancomycine ou teicoplanine ou linézolide] + AG <sup>c</sup> |

# Utilisation des prélèvements

## Indication de traitement antibiotique

- 1) prélèvement à visée microbiologique
- 2) antibiothérapie **probabiliste**
- 3) adaptation du traitement (48-72h)
  - évolution favorable
    - l'antibiothérapie initiale doit être poursuivie même si incompatibilité avec les résultats microbiologiques
    - en cas de prescription initiale de molécules à spectre large (couverture des SARM et/ou des BGN multirésistants) alors que ces pathogènes n'ont pas été isolés dans les prélèvements : **désescalade thérapeutique** vers des molécules à spectre plus étroit

# Utilisation des prélèvements

- évolution défavorable
  - vérifier l'adéquation entre les résultats des cultures et l'antibiothérapie initiale et **adapter** le cas échéant en couvrant les pathogènes isolés
  - lorsque aucun pathogène résistant n'a été mis en évidence sur les prélèvements, vérifier l'existence d'une extension de l'infection vers les tissus profonds et/ou une ischémie tissulaire, une inobservance du traitement ou toute autre cause d'échec



**Urgence,  
Reprise chirurgicale**

Documentation microbiologique

Prélèvements  
multiples > 3

Pas d'antibioprophylaxie

J0

Antibiothérapie d'attente  
débutée en per-opératoire  
après que les  
prélèvements ont été faits

- **Bactéricide**
- **Large spectre**
- **IV, forte dose**

J5-14

Antibiothérapie adaptée  
aux résultats des prélèvements  
per-opératoires ou pré-  
opératoires

- **Efficacité dans le biofilm**
- **Spectre étroit**
- **Voie orale prolongée**

Pas  
d'antibiothérapie  
dans les 2-4  
semaines avant la  
reprise

# Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in Rosenow's broth

Eric M Senneville<sup>1</sup>, Colette V Savage<sup>2</sup>, Isabelle J Nallet<sup>2</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1</sup>, François M Giraud<sup>3</sup>, Henri G Migaud<sup>3</sup>, Luc F Dubreuil<sup>4</sup> and Yves J Mouton<sup>1</sup>

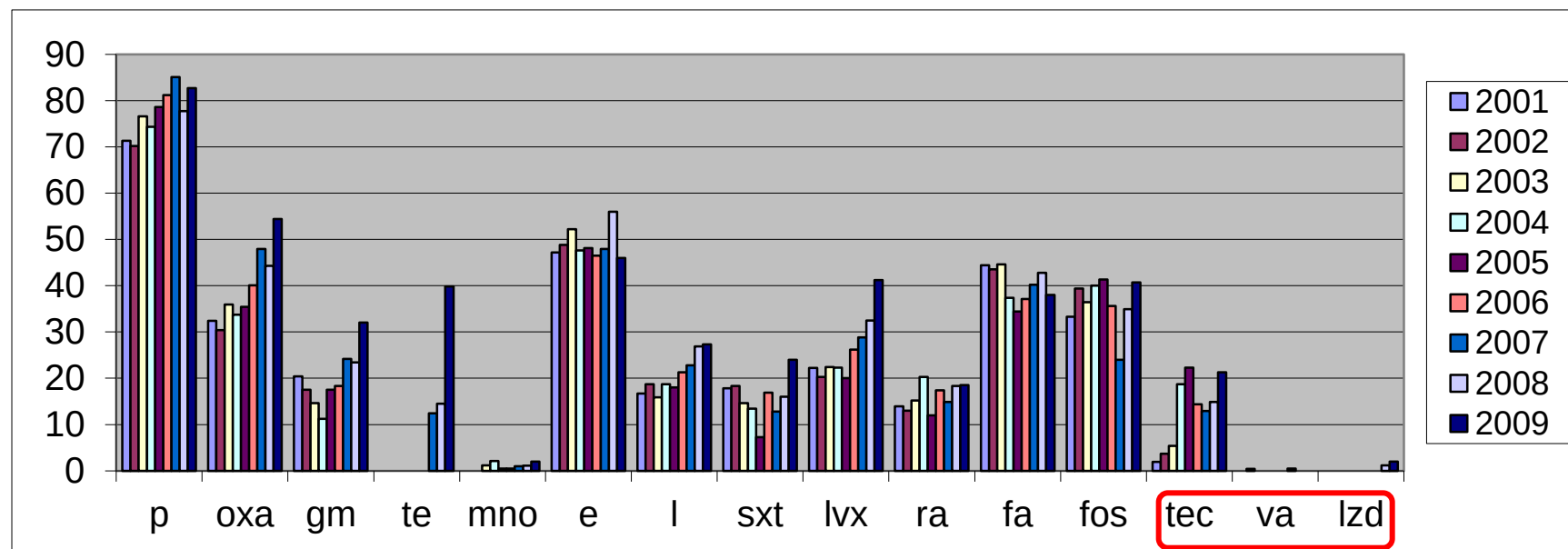
Acta Orthop 2006; 77: 120-4

| Bacteria                         | n (%) |       |
|----------------------------------|-------|-------|
| Aerobes                          | 141   | (91)  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | 50    | (32)  |
| Coagulase-negative staphylococci | 52    | (34)  |
| <i>Streptococcus</i> sp.         | 22    | (14)  |
| <i>Enterococcus</i> sp.          | 6     | (4)   |
| <i>Corynebacterium</i> sp.       | 3     | (2)   |
| <i>Enterobacteriaceae</i>        | 7     | (5)   |
| <i>Pseudomonas</i> sp.           | 1     | (0.6) |
| Anaerobes                        | 14    | (9)   |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp.    | 3     | (2)   |
| <i>Propionibacterium acnes</i>   | 10    | (7)   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>      | 1     | (0.7) |
| Total                            | 155   |       |

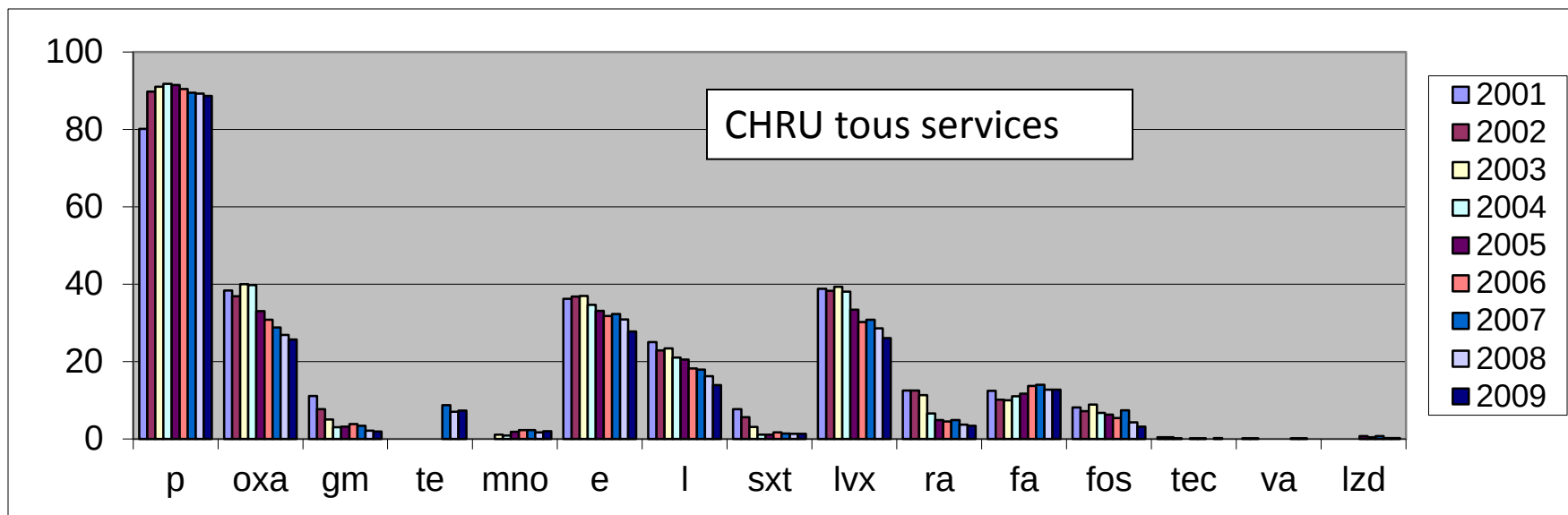
## Decreased Susceptibility to Teicoplanin and Vancomycin in Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Orthopedic-Device-Associated Infections<sup>▽</sup>

Julie Cremniter,<sup>1,2</sup> Asma Slassi,<sup>4</sup> Jean-Charles Quincampoix,<sup>4</sup> Valérie Sivadon-Tardy,<sup>1,2</sup>  
 Thomas Bauer,<sup>3</sup> Raphaël Porcher,<sup>6</sup> Alain Lortat-Jacob,<sup>3</sup> Philippe Piriou,<sup>5</sup>  
 Thierry Judet,<sup>5</sup> Jean-Louis Herrmann,<sup>1,4</sup> Jean-Louis Gaillard,<sup>1,2,4</sup>  
 and Martin Rottman<sup>1,4\*</sup>

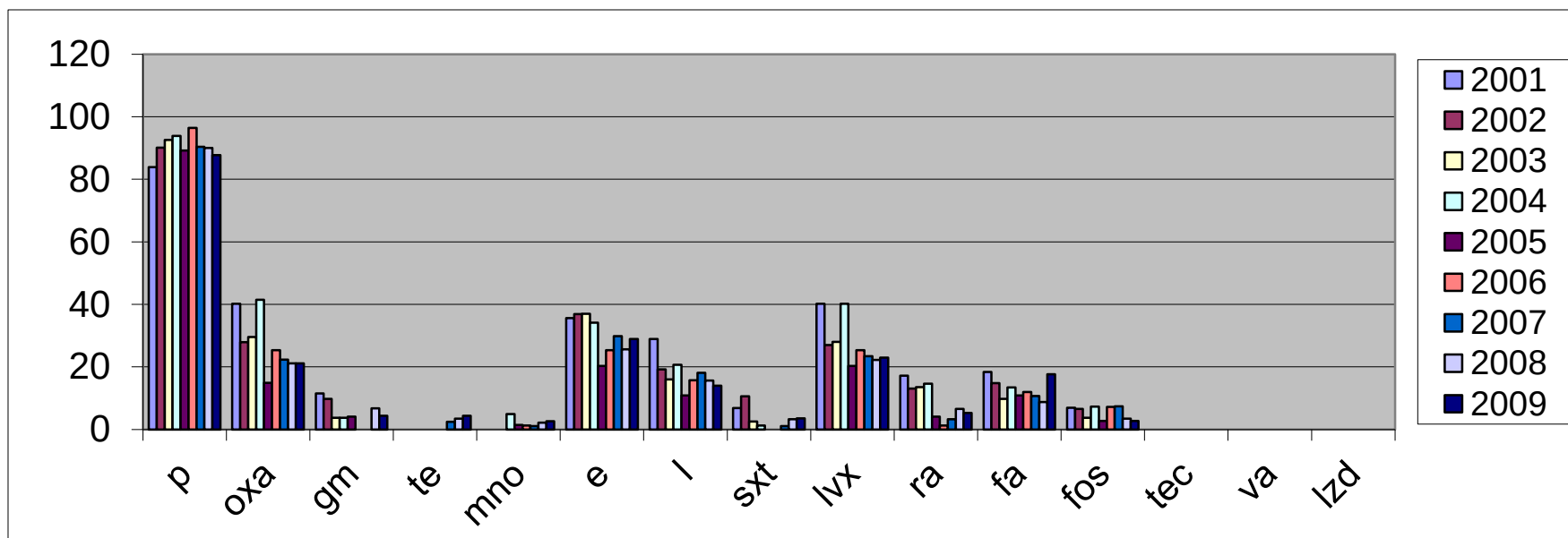
### Évolution de la résistance des SCN Orthopédie Septique CHRU de LILLE (% I/R)



Données fournies par le Dr Caroline Loïez, Bactériologie CHRU Lille (Pr R. Courcol)



### Évolution de la résistance de *S. aureus* Orthopédie Septique CHRU de LILLE (% I/R)



# Effets néfastes de l'antibiothérapie probabiliste

- Le coût
- La toxicité
- L'écologie

# Éviter la prescription probabiliste ?

- La ponction pré-opératoire

|                  | PREOPERATOIR<br>E | PEROPERATO<br>IRE | LES 2 | CORRELATIO<br>N (%) |
|------------------|-------------------|-------------------|-------|---------------------|
| <i>S. aureus</i> | 21                | 39                | 21    | 53,8                |
| SCN              | 1                 | 4                 | 1     | 25,0                |
| STREPTOCOQ<br>UE | 2                 | 8                 | 2     | 25,0                |
| TOTAL            | 24                | 51                | 24    | 47,1                |

D. Joulie Thèse de médecine Lille, 2009

- La détection de la résistance

# Antibiothérapie probabiliste d'attente

Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Center, Oxford , UK

- Vancomycine 1g IV puis 1g/12h (« ajusted according to levels ») plus méropénème 500 mg IV /8h (1g/8h si *Pseudomonas aeruginosa*)
- Méropénème arrêté si absence de BGN à 48 h
- Poursuite du traitement 6 semaines par  $\beta$ -lactamine ou glycopeptide selon profil de résistance bactérienne

Bejon P *et al.* JAC 2010; 65:569-75

CRIOAC Lille-Tourcoing

- Daptomycine (10 mg/kg) + céfépime (2g piv / 8-12 h)