Diplôme d'Univsersité d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-infectieuse (DUACAI)

Prise en charge du choc septique

Eric Kipnis

Réanimation Chirurgicale | Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire | CHU Lille Opportunistic Infection, Immunity, Environment & Lung Diseases (OpInfIELD) | Univ. Lille- CNRS- Inserm - IPL- CIIL















Déclaration d'intérêts



- Consultant : MSD
- Comités de pilotage : Fresenius, MSD
- Investigateur : KaloBios, Biomérieux, Méditor, Fresenius, MSD
- Présentations : Pfizer, MSD
- Congrès : Fresenius, LFB, Pfizer, MSD, Astellas, Gilead
- <u>https://www.transparence.sante.gouv.fr</u>

Reconnaître

Nouvelles définitions ("Sepsis-3")



Sepsis

Nouvelles définitions ("Sepsis-3")







Profils de réponses et évolutions



Jarczak Front Med 2021

Profils de réponses et *évolutions*



Phénotype / endotypes



Leligdowicz Crit Care 2016

Phénotypes / endotypes

700 patients Selon transcriptomique 8,946 genes





Variables	Inflammopathic	Adaptive	Coagulopathic	ρ (χ²/Analysis of Variance)	Total <i>n</i> used	No. of Datasets
Total samples assigned	208	264	128		600	9
Male (pooled %)	51.7	62.5	60.0	0.08153	519	7
Age (pooled) mean (SD)	57.9 (20.9)	57.3 (19.7)	60.9 (23.1)	0.3210	520	7
Age $>$ 70 yr (pooled %)	32.2	28.0	43.5	0.016	520	7
WBC count (± sd)	18.48 (11.12)	16.94 (21.61)	14.57 (7.79)	0.67	104	1
Neutrophils (± sd)	81.27 (17.33)	76.8 (17.51)	84.19 (11.72)	0.22	93	1
Bands (± sd)	12.82 (17.81)	2.5 (6.62)	5.83 (9.07)	0.035	51	1
Lymphocytes (± sd)	6.96 (4.76)	11.84 (8.46)	5.95 (4.94)	0.001	93	1
Monocytes (± sd)	4.24 (2.82)	6.85 (4.44)	5.03 (3.19)	0.01	93	1
Immunosuppressed (%)	2.9	6.4	13	0.32	104	1
Gram negative (pooled %)	66.7	78.3	61.1	0.468	68	3
Shock (pooled %)	69.8	36.7	45.5	0.0036	136	2
High clinical severity (pooled %)	45.5	31.8	39.6	0.030	450	6
Nonsurvivor (pooled %)	29.3	18.5	31.1	0.01095	514	7
- - - -	+ jeunes Øgranulopoïese mmature + graves † álováo	+ jeunes ⊃granulop Immature - graves † moindra	+ agés oïese + coagu grave † élevé	lopathes es é e		

Sweeney Crit Care Med 2018

PC2

Physiopathologie

Réponse hôte/pathogène :

limiter l'infection / éliminer le pathogène



- pathogène reconnu par cellules épithéliales
- (et macrophages résidents)
- médiateurs inflammatoires (NO, cytokines...)
- recrutement/activation phagocytes
- hyperperméabilité facilite recrutement cellulaire
- activation complement et coagulation
- immobilisation pathogène dans réseau de fibrine
- attraction phagocytes vers pathogène
- élimination pathogène par phagocytes

Physiopathologie

Réponse hôte/pathogène dérégulée : conséquences



- inflammation excessive/disséminée
 - hyperperméabilité capillaire
 - → fuite capillaire / hypovolémie vraie
 - vasodilatation excessive
 - → hypovolémie relative
- coagulation excessive/disséminée
 - → microthrombii
- résultats :
 - troubles macrocirculatoires (hypotnesion)
 - troubles microcirculatoires diffus

→ diminution apports O2 aux tissus

Signes précoces de compensation

- Cardio-vasculaires (maintien du DC = VES x FC)
 - Tachycardie réflèxe (↗ FC > 120 bpm)
 - Marbrures cutanées, extrémités froides et cyanosées (ou TRC ≥ 3s)
 - par vasoconstriction réflexe
 - permettant un recrutement volume intravasculaire (ク VES)
- Respiratoires
 - **Polypnée** (> 24/min) de compensation de l'acidose lactique.
- Rénales
 - **oligo-anurie** (< 0.5 ml/kg/h)
 - par redistribution des flux vers territoires prioritaires (cerveau, coeur)

Nouvelles définitions ("Sepsis-3")



Sepsis

Nouvelles définitions ("Sepsis-3")



Singer JAMA 2016

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

			points				
Composante	Critère	Unités	0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO2/FiO2		> 400	301-400	201-300	101-200 (avec VA)	≤ 100 (avec VA)
	PAM	mm Hg	≥ 70	< 70			
Hémodynamique	aminos	type/dese			dopamine < 5	dopamine 5-15	dopamine >15
Hemodynamique	amines	(µg/kg/min)			dobutamine*	adrénaline ≤ 0,1	adrénaline > 0,1
					(*toute dose)	noradrénaline ≤ 0,1	noradrénaline > 0,1
Coagulation	Plaquettes	10 ³ /mL	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Hépatique	Bilirubine,	mg/L	< 12	12 20) 12-19 (20-32)	20-59	60-119	> 120
		(mmol/L)	(< 20)		(33-101)	(102-204)	(> 204)
Neurologique	GCS		15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal	Créatininémie	mg/L (μmol/L)	< 12	12-19	20-34	35-49	> 50
			(< 110)	(110-170)	(171-299)	(300-440)	(> 440)
	ou diurèse/24h	mL				<500	ou < 200

- SOFA \geq 2 chez un patient ne présentant aucune dysfonction préalable
- augmentation du score SOFA d'au moins 2 points d'un score déjà positif

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

Il faut donc :

• rechercher une dysfonction d'organe lors de toute suspicion d'infection

- suspecter une infection lors de :
 - toute apparition d'une dysfonction d'organe inexpliquée
 - toute aggravation d'une dysfonction d'organe présente

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

points **Composante** Unités 2 Critère 0 1 3 4 101-200 ≤ 100 PaO2/FiO2 Respiratoire > 400 301-400 201-300 (avec VA) (avec VA) PAM < 70 mm Hg ≥ 70 dopamine < 5 dopamine 5-15 dopamine >15 Hémodynamique type/dose amines dobutamine* adrénaline $\leq 0,1$ adrénaline > 0,1 $(\mu g/kg/min)$ noradrénaline $\leq 0,1$ noradrénaline > 0,1 (*toute dose) 10³/mL Coagulation Plaquettes > 150 101-150 51-100 21-50 ≤ 20 20-59 < 12 60-119 > 120 mg/L Hépatique Bilirubine, 12-19 (20-32) (mmol/L) (< 20) (33-101)(102-204)(> 204) 6-9 Neurologique GCS 15 13-14 10-12 < 6 < 12 12-19 20-34 35-49 > 50 mg/L (µmol/L) Créatininémie (> 440) (< 110)(110-170)(171-299)(300-440)Rénal ou diurèse/24h <500 ou < 200 mL

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

SOFA ≥ 2 chez un patient ne présentant aucune dysfonction préalable (augmentation du score SOFA d'au moins 2 points d'un score déjà positif)

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

Il faut donc :

- rechercher une dysfonction d'organe lors de toute suspicion d'infection
- suspecter une infection lors de toute apparition/aggravation de dysfonction d'organe

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances…et mortalité ≥ 10%



Dépistage rapide ?

le « quick » SOFA (qSOFA), un score simplifié, permet le dépistage rapide
d'un risque de mortalité > 10% chez un patient suspect d'infection,
notamment hors soins intensifs/réanimation, soit plus de 80% des sepsis

Critère	unites	seuil	points	
Fréquence respiratoire	cycles/min	≥ 22	1	
Conscience altérée	oui/non	oui	1	
PAS	mm Hg	100	1	

qSOFA ≥ 2

Dépistage

LIMITES++



Dépistage

GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

D

Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

ne pas se limiter au seul qSOFA (ou autres scores) pour le dépistage!

Dépistage par le lactate ?

3 études de la lactatémie comme biomarqueur diagnostic chez des patients suspcts de sepsis

Karon Clin Biochem 2017

Ljungstrom PLoS One 2017

Morris Br J Gen Pract 2017

Seuil moyen

~ 2 mmol/L (1,6-2,25)

Performances poolées

Rapport de vraisemblance positif 4.75

Rapport de vraisemblance négatif 0.29

Dépistage par le lactate ?

3 études de la lactatémie comme biomarqueur diagnostic chez des patients suspcts de sepsis

Karon Clin Biochem 2017

Ljungstrom PLoS One 2017

Morris Br J Gen Pract 2017

Seuil moyen

~ 2 mmol/L (1,6-2,25)

Performances poolées

Rapport de vraisemblance positif 4.75

Rapport de vraisemblance négatif 0.29

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Recommendation

3. For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate

Weak recommendation, low-quality evidence

Nouvelles définitions ("Sepsis-3") : définition du choc septique



Choc septique

Re-definition du choc septique : définitions/mortalité

- Après méta-analyse de toutes les définitions utilisées
- Identification des plus associées à la mortalité
- Application de différentes combinaisons à une cohorte de la SSC

Variables	Ν	Hospital mortality, N (%)	Coefficient	Standard error	Z-value	p-value	OR ¹	95% C	I of OR
Group									
1 (referent)	8,520	3,602 (42.3)	0.000				1.00		
2	3,985	1,198 (30.1)	-0.567	0.044	-12.84	< 0.001	0.57	0.52	0.62
3	223	64 (28.7)	-0.431	0.165	-2.62	0.009	0.65	0.47	0.90
4	3,266	839 (25.7)	-0.336	0.069	-4.85	< 0.001	0.71	0.62	0.82
5	2,696	802 (29.7)	-0.265	0.079	-3.37	0.001	0.77	0.66	0.90
6	150	28 (18.7)	-1.133	0.235	-4.81	< 0.001	0.32	0.20	0.51

٠

Combinaison 1

• la plus fréquente

ET



• mortalité élévée (42%)

- hypotension après remplissage
- ET nécessité vasopresseurs
 - ET lactate > 2 mmol/L



Sepsis-3 d'accord, mais aussi la clinique de base!



[OR = 21, 95% CI (3, 208), p < 0.0005

Ait-Oufella Ann Intens Care 2011

Infection

Source control

Rechercher foyers (fréquence et/ou signes d'appel)

٠

٠

Epidémio (EPIC III)

oyers	A11	Western
No (%)	7087 (51.4)	3683 (49)
Site of infection Respiratory tract	4503 (63.5)	2332 (63.3)
Abdominal	1392 (19.6)	778 (21.1)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)
Renal/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)
CNS	208 (2.9)	100 (2.7)
Others	540 (7.6)	289 (7.8)
Respiratoire Intra-abdo Bactériémie	~ 60% ~ 20% ~ 15%	

(SAUF autre foyer évident) on recherche TOUJOURS agressivement un foyer :

- **Respiratoire :** clinique, radio thorax (±echo)...voire TDM!
- Intra-abdo : clinique...voire TDM
- **Bactériémie :** 2 séries d'hémocultures (périph') avant ATB
- ± urinaire : bandelette ± ECBU

Source control

Eradication foyer =

- = **éradication de foyer(s)**...éradicable(s)
- intervention et lavage péritonéal d'une péritonite
- drainage chirurgical ou radiointerventionnel d'abcès/collections
- drainage d'urines infectées
- ablation d'un matériel infecté
- retrait de dispositifs invasifs (vasculaires+++) infectés/suspects

Précocité de l'éradication du foyer

- 156 péritonites
- par perforation
- en choc septique
- dans le cadre d'un protocole d'EGDT



délai rapide : OR = 0.29; 95% CI, 0.16-0.47; P < 0.0001

Source control

GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Recommendation

27. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical

Best Practice Statement

Recommendation

28. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established

Best Practice Statement

rechercher foyer

éradication rapide (< x heures ?)

retrait KT suspects

Antibiothérapie
Précocité de l'antibiothérapie – méta-analyse



Odds Ratio (95% Confidence Interval)

Précocité de l'antibiothérapie



Kumar Crit Care Med 2006

Précocité de l'antibiothérapie

- Rétrospective USA (NY)
- Post "décret sepsis"
- > 49 000 patients
- Bundle des 3h SSC 2016 (hémocs / ATB / lactatémie)



Associations ATB

GUIDELINES

D

Initiation précoce de l'antibiothérapie

Surviving sepsis campaign: international Check for updates guidelines for management of sepsis and septic shock 2021





GUIDELINES

D

Initiation précoce de l'antibiothérapie

Surviving sepsis campaign: international Check for updates guidelines for management of sepsis and septic shock 2021





GUIDELINES

D

Check for

Initiation précoce de l'antibiothérapie

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021





GUIDELINES

D

Check for

Initiation précoce de l'antibiothérapie

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



"Bundle SSC" des 3h

- Rétrospective USA (NY)
- Post décret sepsis
- > 49 000 patients
- Bundle des 3h SSC 2016 (hémocs / ATB / lactatémie)



 \rightarrow Bundle complet dans l'heure





→ 1ère dose ATB dans l'heure

→ 30 ml/kg...à démarrer

Associations ATB

Inadéquation de l'antibiothérapie initiale



Associations ATB

Adéquation par élargissement du spectre : associations

β-lactams	339/930 (37.3%)	1	HR	(95% Cl)	p value
+AG	107/359 (29.6	8%) ⊢●-	0.79	(0.64-0.99)	.04
+FQ	116/419 (27.3	7%) ⊢●⊣	0.72	(0.58-0.89)	.002
+ML/CL	35/142 (24.79	%) ⊢●⊣	0.63	(0.45-0.89)	.01
+other	2/8 (25.0%)	⊢ • ↓	0.62	(0.16-2.51)	.51
Vancomycin	32/82 (39.0%)	4			
+AG	23/63 (36.5%) – –	- 0.93	(0.54-1.58)	.78
+FQ	3/7 (42.9%)	i	• 1.27	(0.39–4/14)	.69
+ML/CL	2/5 (40.0%)	⊢ — ♦	1.01	(0.24-4.25)	.98
+other	2/8 (25.0%)	⊢	.0.56	(0.14-2.36)	.43
FQs	14/50 (28.0%)	i i			
+AG	8/41 (19.5%)	⊢ • •		(0.28–1.61)	.38
+ML/CL	4/12 (33.3%)		•	(0.43-3.94)	.65
All primary dru	95 444/1223 (36.3%)				
+AG	163/526 (31.0	D%) ⊢ ⊷	0.83	(0.70-0.99)	.046
+FQ	156/558 (28.0	D96) ⊢●⊣ [0.73	(0.61-0.88)	.0009
+ML/CL	45/180 (25.09	%) ⊷•	0.65	(0.48-0.88)	.006
	_		and the style of t	-	
	0.1	1		10	
		Haza	rd Ratio		

deaths/total (%)

Associations ATB

Associations d'antibiotique pour infections graves



Kumar Crit Care Med 2010

Associations systématiques ?

	Combination therapy Mono therapy Risk Ratio		Risk Ratio	Risk Ratio			
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% Cl
Alvarez Lerma 2001c	20	71	16	69	6.8%	1.21 [0.69, 2.14]	- -
Brunkhorst 2012	96	272	84	262	36.0%	1.10 [0.87, 1.40]	+
Damas 2006	8	39	2	20	1.1%	2.05 [0.48, 8.77]	
Heyland 2008	71	369	67	370	28.1%	1.06 [0.79, 1.44]	+
Jaspers 1998	4	40	3	39	1.3%	1.30 [0.31, 5.43]	
Kljucar 1987	3	34	0	16	0.3%	3.40 [0.19, 62.16]	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Leroy 2005	45	201	34	194	14.6%	1.28 [0.86, 1.90]	+
Manhold 1998	6	23	13	28	4.9%	0.56 [0.25, 1.24]	
Polk 1997	10	63	9	59	3.9%	1.04 [0.45, 2.38]	
Schentag 1983	6	49	7	49	2.9%	0.86 [0.31, 2.37]	
Total (95% Cl)		1161		1106	100.0%	1.11 [0.95, 1.29]	•
Total events	269		235				
Heterogeneity: Chi ² = 5	.05, df = 9 (P = 0.8	83); I² = C)%				
Test for overall effect: Z	z = 1.31 (P = 0.19))					0.020.111050Favours combinationFavours mono

Pas de bénéfice sur la mortalité

Associations ATB

Associations ATB

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

- 20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two Gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one Gram-negative agent *Weak recommendation, very low quality of evidence*
- 21. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known
 Weak recommendation, very low quality of evidence

Associations recommandées si FdR :

- ATCD infection/colonisation BMR dans l'année
- ATB large spectre dans les 90j
- voyage zone endémique BMR dans les 90j
- infection associée aux soins
- Écologie locale



Antifongiques ?

Antifongiques ?

Anitfongiques

Gravité = ttt précoce ET éradication précoce foyer(s)

Monocentrique sur 8 ans 224 candidémies en **choc** septique → 155 **décès (63,5%)**



	AOR	95% CI	<i>P</i> value
Cancer métastasé	6.01	2.98-12.10	.010
Insuffisance cardiaque	4.95	2.53-9.68	.017
APACHE II (par point)	1.37	1.26-1.48	<.001
Non-éradication foyer	77.40	21.52-278.38	.001
Transfusion culots GR	6.49	4.06-10.38	<.001
Albuminémie (par g/dL)	0.42	0.30-0.59	.012
Retard thérapeutique	33.75	9.65-118.04	.005

Anitfongiques

Antifongiques

RCT France, réanimation 260 patients sepsis, multidéfaillants, colonisation multisite + exposition ATB Ttt empirique mica vs. placebo

	Micafungin		Placebo				
	Survived at Day 28, No.	Total No.	Survived at Day 28, No.	Total No.	Hazard Ratio (95% CI)	Favors Favors Placebo Micafungin	<i>P</i> Value
All patients	90	128	86	123	1.04 (0.64-1.67)		.88
SOFA score							
≤8	53	66	58	68	0.79 (0.32-1.96)		.62
>8	37	62	28	55	1.28 (0.71-2.27)		.42
Admission category							
Surgical	23	34	23	31	0.97 (0.36-2.63)		.96
Medical	67	94	63	92	1.23 (0.69-2.22)		.48
Colonization index ≥0.5 ^a	70	101	70	99	0.93 (0.54-1.59)		.78
Corrected colonization index ≥0.4 ^b	54	76	56	80	1.02 (0.56-1.89)		.94
Candida score ≥3	66	96	58	85	0.95 (0.55-1.67)		.87
(1-3)-ß-D-glucan, pg/mL ^c						_	
>250	14	21	17	25	0.96 (0.27-3.33)		.95
>80	61	91	58	84	0.98 (0.55-1.75)		.96
≤80	29	37	28	39	0.85 (0.27-2.63)		.78
						0.2 1.0 5. Hazard Ratio (95% CI)	0

Anitfongiques

Antifongiques = selon FdR

Candida

Aspergillose

GUIDELINES

D

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Autres IFI

(cryptococcus, histoplasma, blastomyces, coccidioidomycose)

- Colonisation multi-site
- Beta-D-Glucanes élevés
- Neutropénie, -
- Immunodépression
- Gravité
- Séjour prolongé réa
- Cathéters veineux centraux
- EER
- NPET _
- Antibiothérapie large spectre
- Chirurgie/fistules sus-méso
- Brûlés -

- Galactomannane LBA
- Neutropénie,
- Corticottt haute dose
- Transplant organe solide
- Greffe c souches hémato

- Sérologies antigéniques
- HIV
- Corticottt haute dose
- Transplant organe solide
- Diabète

✓ Springer

Durées ATB

Durée ATB choc septique

Population/syndrome	RCT/systematic review	(data extracted from)	Shorter duration	Longer duration	Outcomes
Pneumonia	[301]	Capellier (2012)	8 days	15 days	No difference
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 days	15 days	No difference
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 days	8 days	No difference
	[301–303]	Fekih Hassen (2009)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	File (2007)	5 days	7 days	No difference
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 days	10 days	No difference
	[301]	Medina (2007)	8 days	12 days	No difference
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 days	7 days	No difference
Bacteremia	[302]	Chaudhry (2000)	5 days	10 days	No difference
	[302]	Runyon (1991)	5 days	10 days	No difference
	[304]	Yahav (2018)	7 days	14 days	No difference
Intra-abdominal infection	[305]	Montravers (2018)	8 days	15 days	No difference
	[293]	Sawyer (2015)	Max. 5 days	Max. 10 days	No difference
Urinary tract infection	[290]	Peterson (2008)	5 days	10 days	No difference

Durées ATB

Durée ATB choc septique

GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Recommendation

30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy

Weak recommendation, very low quality of evidence

courtes !

Déséscalade ATB

Déséscalade ATB



Désescalade

GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Recommendation

29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

Weak recommendation, very low quality of evidence

réevaluations quotidiennes des possibilités de désescalade ATB

Désescalade ATB

Désescalade ATB

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Suivi clinique et PCT pour arrêter ATB

SSC Guidelines – Evans Intensive Care Med 2021

PK/PD

Altérations PK/PD du choc septique



Altérations PK/PD du choc septique



Elimination ("clairance") rénale

Paramètres d'optimisation PK/PD théoriques



Optimisation - β -lactamines : augmentation de doses ?



Augmente le pic **ET le temps** > CMI

Nicolau Crit Care 2008



Augmente le **le temps** > CMI



PIP/TAZ

méropénème





- Infections respiratoires
- patients graves SOFA \geq 9

Patient subgroups

Abdul Aziz (DALI study group) J Antimicrob Chem 2016

	Prolonged		Short-te	erm	Weight		Risk		k ratio (95% CI)			Risk ratio (95% CI)	Risk of bias
	Events	Total	Events	Total							ABCDE		
Abdul-Aziz (2016) ¹⁵	18	70	26	70	18.5%							0.69 (0.42–1.14)	
Angus (2000) ²³	3	10	9	11	4.8%							0.37 (0.14–0.98)	
Bao (2016) ²⁴	0	25	0	25								Not estimable	
Chytra (2012) ¹⁶	21	120	28	120	18.1%							0.75 (0.45–1.24)	
Cotrina-luque (2016) ²⁶	0	40	1	38	0.5%					_		0.32 (0.01–7.55)	
Cousson (2005) ²⁷	2	8	3	8	2.1%							0.67 (0.15–2.98)	
Dulhunty (2013) ¹⁷	2	30	5	30	1.9%							0.40 (0.08–1.90)	
Dulhunty (2015) ¹⁴	39	212	52	220	33.9%			-∎-				0.78 (0.54–1.13)	
Georges (2005) ²⁸	3	26	3	24	2.1%							0.92 (0.21–4.14)	
Lagast (1983) ³⁰	5	20	4	25	3.4%				-			1.56 (0.48–5.06)	
Lau (2006) ³¹	1	130	3	132	0.9%	-		-				0.34 (0.04-3.21)	
Lips (2014) ³²	1	10	1	9	0.7%							0.90 (0.07–12.38)	
Rafati (2006)35	5	20	6	20	4.5%							0.83 (0.30–2.29)	
Roberts (2010) ³⁶	0	8	0	8								Not estimable	
Sakka (2007) ³⁷	1	10	2	10	0.9%							0.50 (0.05-4.67)	
Wang (2009) ³⁸	0	15	0	15								Not estimable	
Wang (2014) ³⁹	7	38	16	40	7.8%							0.48 (0.21–0.99)	
Total (95% Cl)		792		805	100.0%							0.70 (0.56-0.87)	
Total events	108		159				1			1			
Heterogeneity: τ²=0·00; χ Test for overall effect: Z=3·2	² =6·47, df= 5 (p=0·001)	13 (p=0·9 <u>3</u>	3); <i>I</i> ² =0%			0.02	0.1 Favours prol	1 — onged	 Favours	10 → short-term	50 1		
(A) Random sequence gener	ration (selecti	ion bias)		🛑 High	risk of bias			J					

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Incomplete outcome data (attrition bias)
(E) Selective reporting (reporting bias)



Vardakas Lancet Inf Dis 2018
PK/PD

Perfusions prolongées de bêta-lactamines après dose de charge

Optimisation – vancomycine : charge puis perfusion continue

	ICU Mortality				
Variable	Full Cohort ($n = 150$) OR (95% CI)	VAP-ORSA ($n = 75$) OR (95% CI)			
VAP-ORSA Bacteremia by ORSA	3.8 ^a (1.05–14.1) NS	4.4^a (1.1–17.5)			
Vancomycin in continuous infusion Trauma		0.22 ^a (0.05–0.8) NS			

Table 3. Odds ratios for intensive care unit (ICU) mortality in the multivariate analysis

VAP, ventilator-associated pneumonia; ORSA, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, not significant.

 $^{a}p < .05.$

Bolus 2g puis 50 mg/kg pour résiduelle à 20

Optimisation – vancomycine : charge puis perfusion continue

simulations Monte-Carlo 206 patients recevant 15mg/kg puis 30 mg /kg/j



35 mg/kg puis 35 mg/kg/j si ClCr = 100 ml/min/1.73 m2

Optimisation – aminosides : premier pic

Pneumopathie BGN sous aminosides



Optimisation – aminosides : premier pic

Regimen	Peak >64 µg/ml n (%)	C _{min} >5 μg/ml n (%)	
15 mg/kg TBW	7 (9)	29 (39)	
25 mg/kg TBW	50 (72)	39 (52)	
30 mg/kg TBW	59 (79)	43 (58)	
25 mg/kg IBW	35 (47)	39 (52)	
25 mg/kg DW	42 (56)	39 (52)	

Doses were calculated by using total body weight (TBW), ideal body weight (IBW), or IBW with correction factors (DW) for extreme body mass indexes.

25-30 mg/kg...poids REEL !

Paramètres d'optimisation PK/PD choc septique

Drug or drug class	PK/PD index associated with bacterial killing or efficacy	Drug concentration target	concentration target Considerations for optimised dosing ^a	
Antibacterials				
Aminoglycosides	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC 70–100 C _{max} /MIC 8–10	Use extended interval dosing with patient weight and kidney function	[237]
Beta-lactams	$fT_{>MIC}$	$C_{\min} > MIC$	Use prolonged infusions, consider patient weight and kidney function	[253]
Colistin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	Unspecified	Use patient weight and kidney function	[259]
Daptomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC > 200	Use patient weight and kidney function	[237]
Fluoroquinolones	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 80-125	Use kidney function	[237]
Vancomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 400	Use patient weight and kidney function	[260]
Antifungals				
Fluconazole	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 100	Use patient weight and kidney function	[261]
Posaconazole	AUC ₀₋₂₄ /MIC	C _{min} 1–4 mg/L	Use formulation-specific dose	[261]
Voriconazole	AUC ₀₋₂₄ /MIC	C _{min} 2–6 mg/L	Use patient weight	[261]

Cibles d'optimisation PK/PD choc septique

Author	Year	Number of patients	Antibiotic/Class	Patient cohort	Outcome	PK/PD ratio	Positive outcome rate above threshold	Negative outcome rate below threshold
Com day [124]	2016	0.0	Carbanana	VAD	Cumulau I	£T 47.0%	(%)	(%)
	2016	86	Carbapenem	VAP	Survival	$\int I_{>MIC} 47.9\%$	88	30
LI [135]	2007	101	Carbapenem	LKII CND ICU antinata	Clinical response	$\int C_{min} / MIC 5$	92.8	79.4
Wong [136]	2019	98	Beta-lactams	GNB ICU patients	Clinical response	JC _{min} /IVIIC 1.3	84.5	50
Wong [136]	2019	98	CRO, MER, AZI	GNB in ICU patients	Clinical response	$fC_{min}/MIC 4.95$	97.7	42.9
Ariano [137]	2005	66	Carbapenem	Febrile neutropaenia	Clinical response	T _{>MIC} 75%	80	37
MacVane [138]	2014	73	Cephalosporins	VAP	Microbiological response	fC _{min} /MIC 12	92	58.3
MacVane [138]	2014	73	Cephalosporins	VAP	Microbiological response	%fT _{>MIC} 53%	63.6	85.7
Tam [139]	2002	20	Cephalosporins	Mixed	Microbiological response	C _{min} /MIC 5.8	100	50
Aitken [140]	2014	33	Cephalosporins	Gram-negative bacterial pneumonia	Clinical response	<i>f</i> C _{min} /MIC 2.1	76	75
Crandon [141]	2010	56	Cephalosporins	P. aeruginosa mixed	Microbiological response	$fT_{>MIC}$ 60%	63.8	77.8
Li [142]	2005	94	Penicillin	Intra-abdominal infection	Clinical response	Nil identified	NA	NA
Drusano [143]	2004	47	Fluoroquinolone	Nosocomial pneumonia	Microbiological response	AUC/MIC 87	85.7	25
Cojutti [144]	2017	168	Fluoroquinolone	Mixed	Clinical response	AUC/MIC 95.7	83.3	80
Forrest [145]	1993	64	Fluoroquinolone	Mixed severe infections	Clinical response	AUC MIC 125	80	58
Forrest [145]	1993	64	Fluoroquinolone	Mixed severe infections	Microbiological response	AUC MIC 125	82	74
Zelenitsky [146]	2010	178	Fluoroquinolone	Enterobacteriaceae bacteraemia	Clinical response	AUC/MIC 250	91.4	74.4
Ohki [147]	2013	16	Fluoroquinolone	Intra-abdominal infection	Clinical response	AUC/MIC 95.3	100	100
Preston [148]	1998	313	Fluoroquinolone	Mixed	Microbiological response	Cmax/MIC 12.2	100	19.2
Ghosh [128]	2014	127	Vancomycin	Mixed MRSA infections	Clinical response	AUC/MIC 398	76.6	54
Gawronski [149]	2013	59	Vancomvcin	MRSA Bacteraemia	Microbiological response	AUC/MIC 293	91	19
Holmes [150]	2013	182	Vancomvcin	S. aureus Bacteraemia	Survival	AUC/MIC 373	84.3	28.4
Moise-Broder [151]	2004	108	Vancomvcin	S. aureus LRTI	Microbiological response	AUC/MIC 400	100	80
Lodise [152]	2014	123	Vancomvcin	MRSA Bacteraemia	Clinical response	AUC/MIC 521	76.12	42.86
Zelenitsky [153]	2013	35	Vancomvcin	MRSA Septic shock	Survival	AUC/MIC 451	82.4	66.6
Ruiz [129]	2018	85	Aminoglycosides	Mixed	Clinical response	C _{max} /MIC 6	50	NA
Paiot [130]	2015	39	Aminoglycosides	VAP	Microbiological response	$C_1/MIC 15$	75.86	60
Kashuba [131]	1999	275	Aminoglycosides	Nosocomial pneumonia	Clinical response	C/MIC 10	90	NA
Tod [154]	1999	196	Aminoglycosides	Nosocomial pneumonia	Clinical response	Nil identified	NA	NA
Moore [155]	1987	236	Aminoglycosides	Mixed	Clinical response	Con /MIC 10	91	NA
	1507	200	/ initiogrycosides	wincu		Cmax/IVIIC 10	51	1 1/ 1

Heffernan (Lipman & Roberts) Anesth Crit Care Pain Med 2021

Cibles d'optimisation PK/PD choc septique

Risque élevé Gravité/<u>choc septique</u> Neutropénie fébrile Foyers "protégés" (abcès...)



Cibles PK/PD "AGRESSIVES"

(but : reduction charge bact. $\geq 2 \log 10 \text{ CFU/mL}$)

- Aminosides
- Vancomycine
- Fluoroquinolones

Cmax/CMI > 10 AUC/CMI > 451 AUC/CMI 125-250

Cmin/CMI > 4

Cibles PK/PD conventionnelles (but : reduction charge bact. ≥ 1 log10 CFU/mL) • Bêta-lactamines Cmin/CMI > 1 • Aminesides

- Aminosides Vancomycine
- Fluoroquinolones

- Cmax/CMI > 8 AUC/CMI > 400
- AUC/CMI > 125

D'après Heffernan (Lipman & Roberts) Anesth Crit Care Pain Med 2021

Quelle CMI ?



CMI = erreur <u>± 1 dilution</u>

Si CMI < ECOFF Peu de risque même si erreur Donc CMI rendu OK

Si CMI > ECOFF Considérer la CMI suivante Impact croissant avec les CMI Antibiothérapie selon



doses et modalités

optimisées PK/PD sepsis

SSC Guidelines – Evans Intensive Care Med 2021

Place des ATB dans la réanimation initiale



("1-h bundle")

Conclusions : déterminants majeurs du prognostic choc septique

- reconnaissance précoce
 - **signes** précoces (marbrures!), ± scores (qSOFA, MEWS...), lactate
- recherche et l'éradication d'un foyer accessible
- antibiothérapie
 - dans l'heure, adéquation (associations large spectre si FdR)
 - optimisée PK/PD
- 30 ml/kg de cristalloïdes en cours et noradrénaline si besoin (±HSHC si besoin)
- pour PAM \geq 65 mm Hg et normalisation du lactate