

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

Physiopathologie et 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

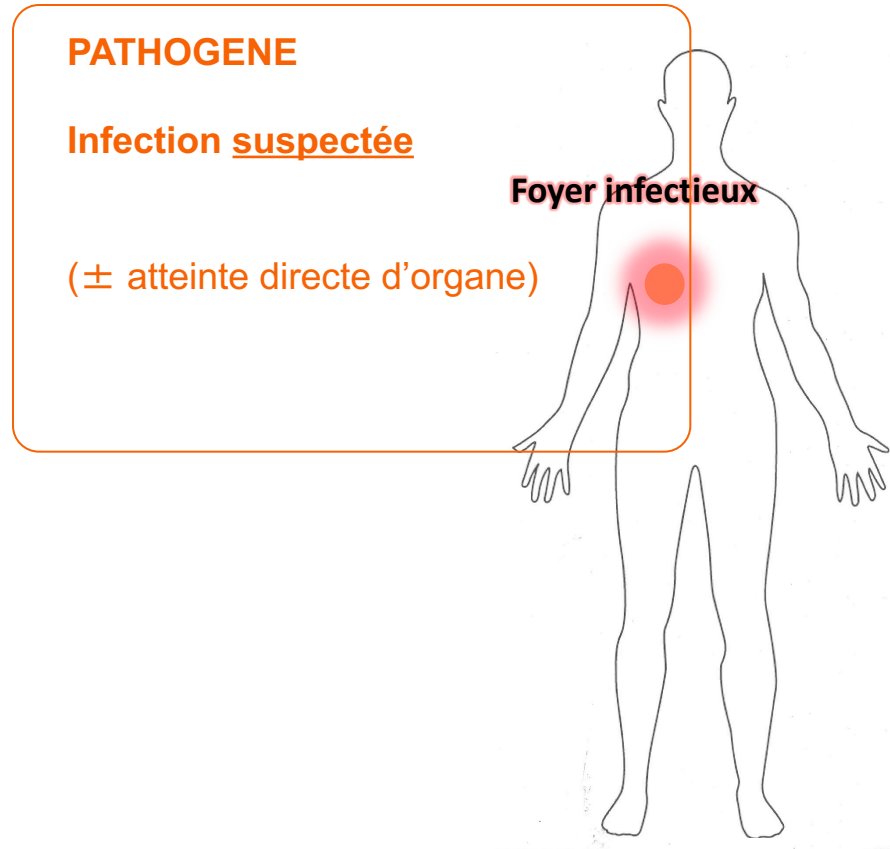
Déclaration d'intérêts



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

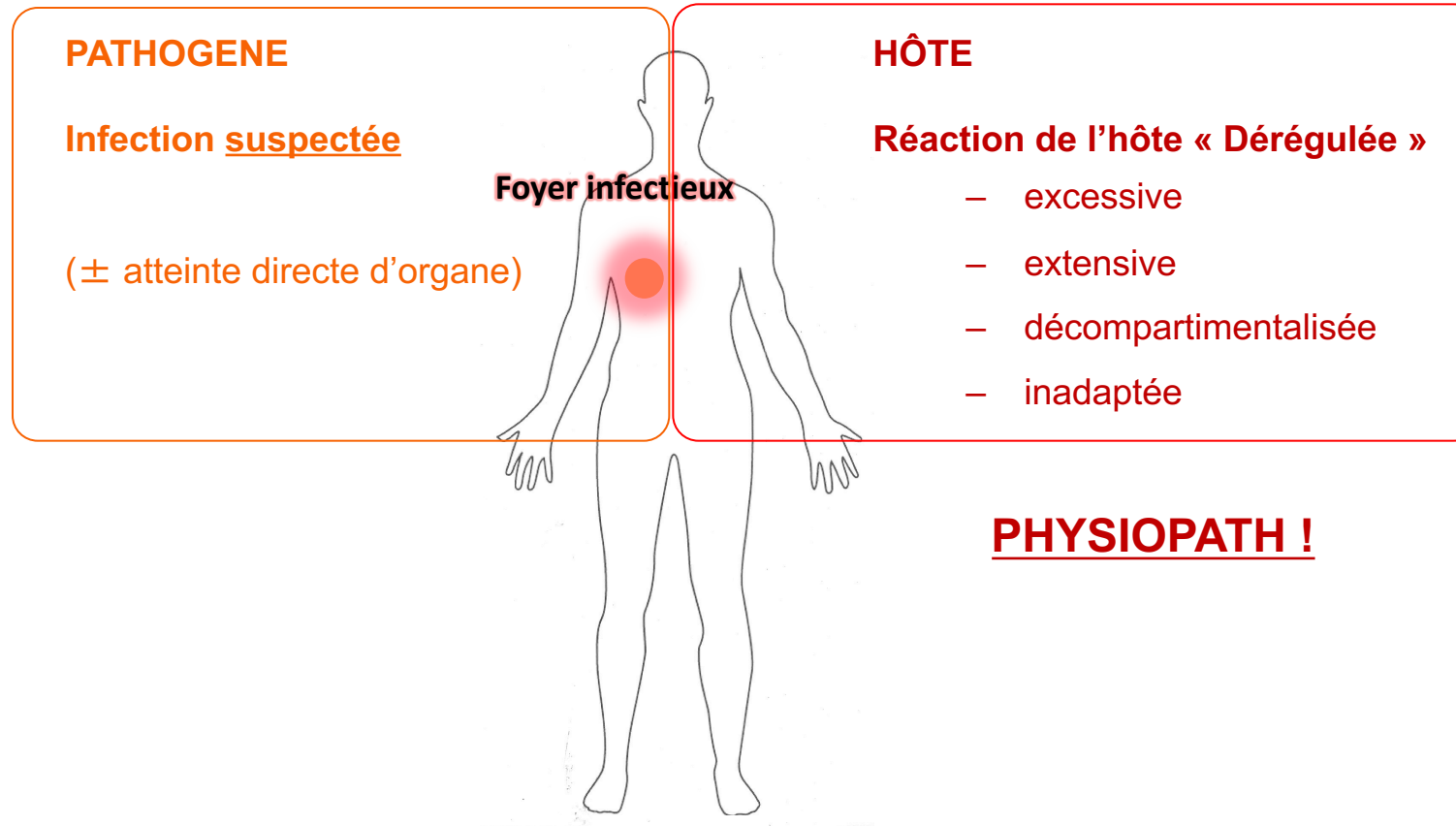
Nouvelles définitions (“Sepsis-3”)

Sepsis

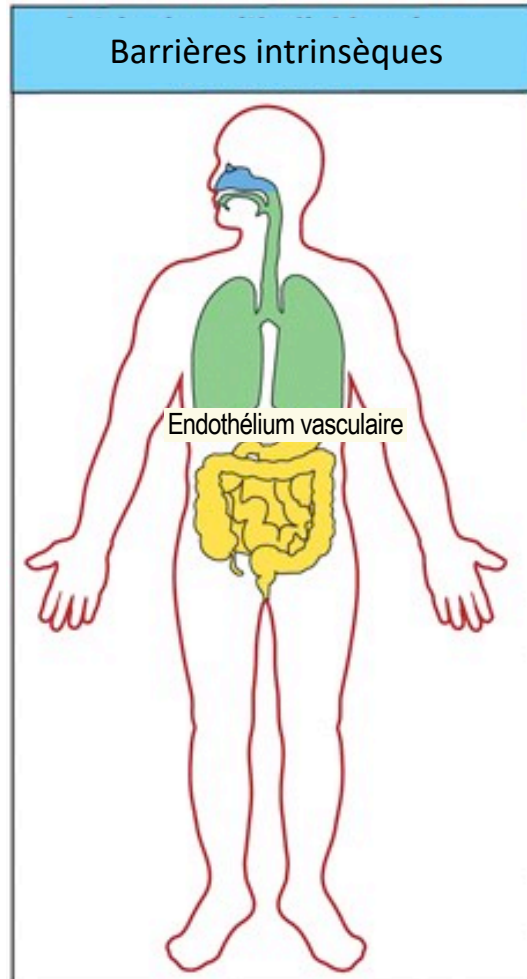


Nouvelles définitions ("Sepsis-3")

Sepsis



Barrières mécaniques, chimiques et microbiologiques

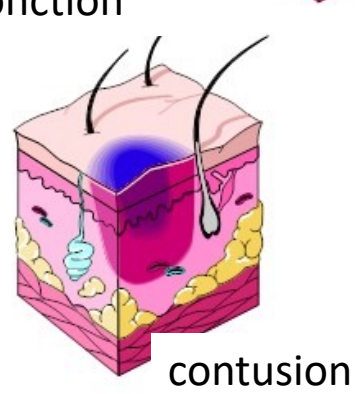
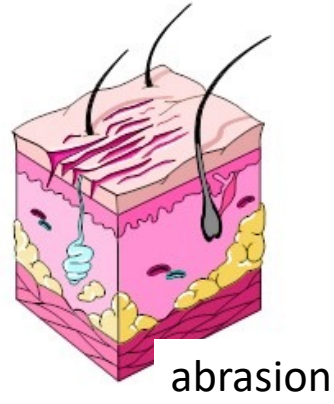
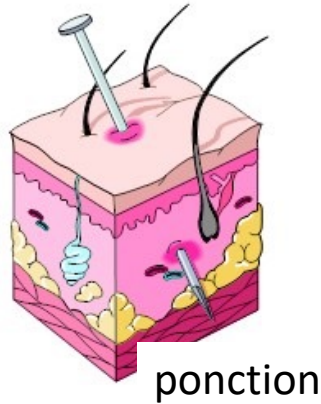


	Cutanée	Digestive	Respiratoire	OPH/ORL
Mécanique	Jonctions épithéliales serrées			
	Flux d'air / flux liquides		Muco-ciliaire	larmes Muco-ciliaire
Chimique	Acides gras	pH gastrique acide	Surfactant pulmonaire	Enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsine)		
	Peptides anti-microbiens (defensines, cathélicidines)			
microbiologique	MICROBIOTE			

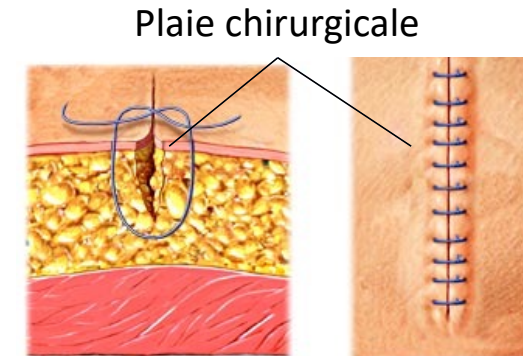
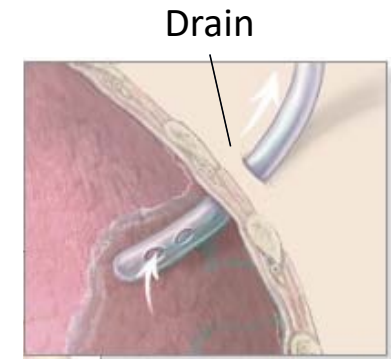
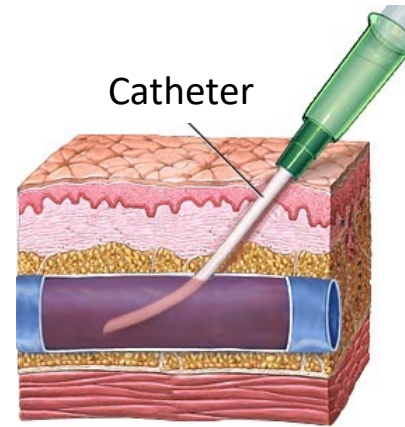
Ruptures des barrières épithéliales

Cutanées

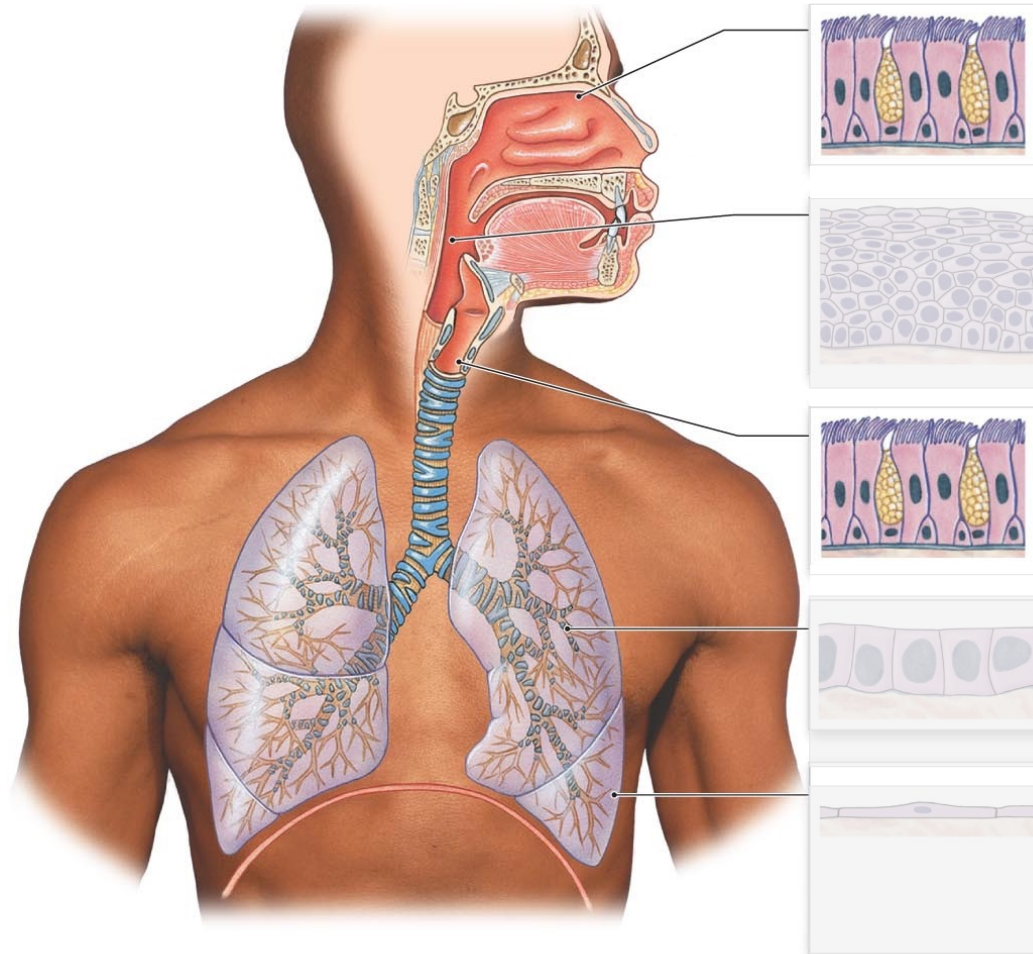
Pathologiques



Thérapeutiques!



Dysfonction des épithéliums ciliés



• Nasopharynx

• Voies aériennes supérieures

Fonction

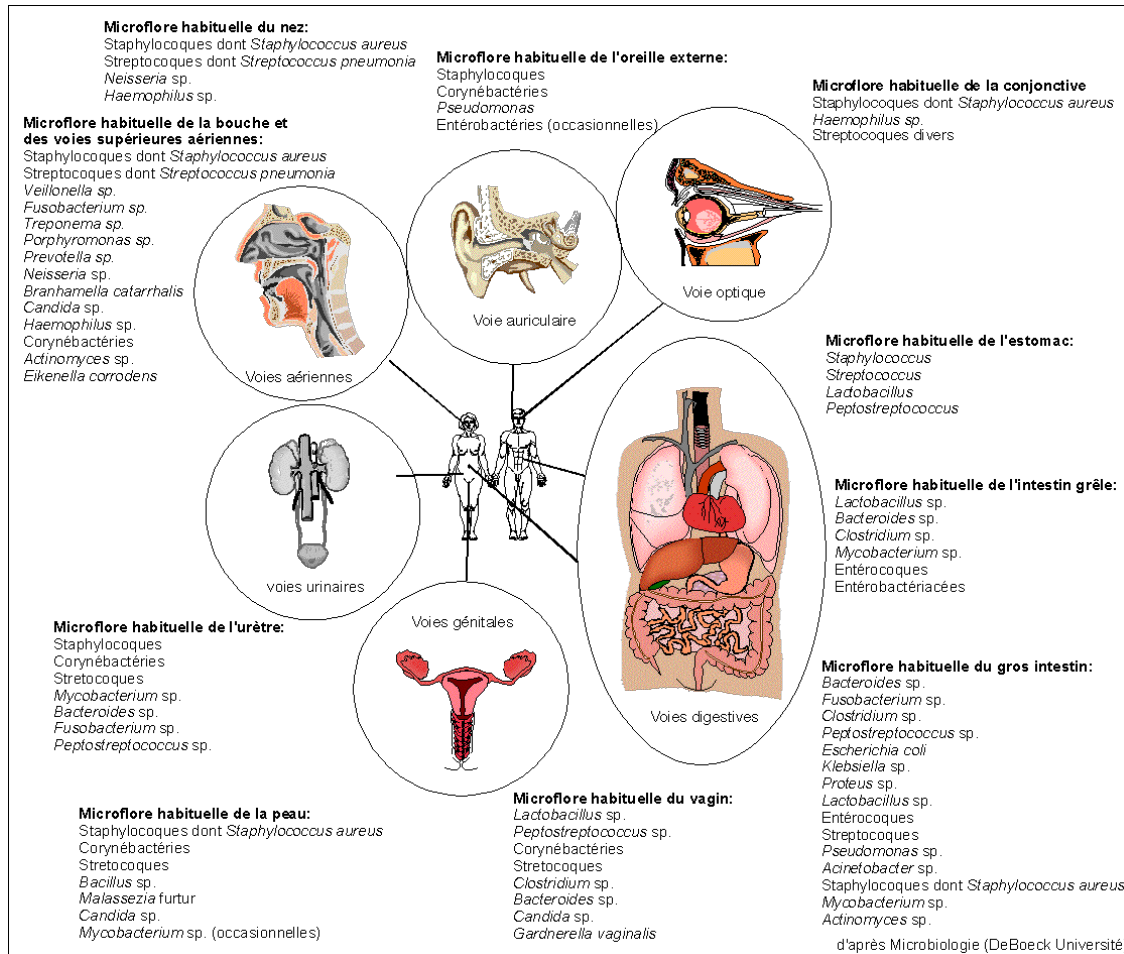
- flux du mucus
- Flux des sécrétions
- élimination :
 - **Pathogènes**
 - Particules
 - polluants

Dysfonctions

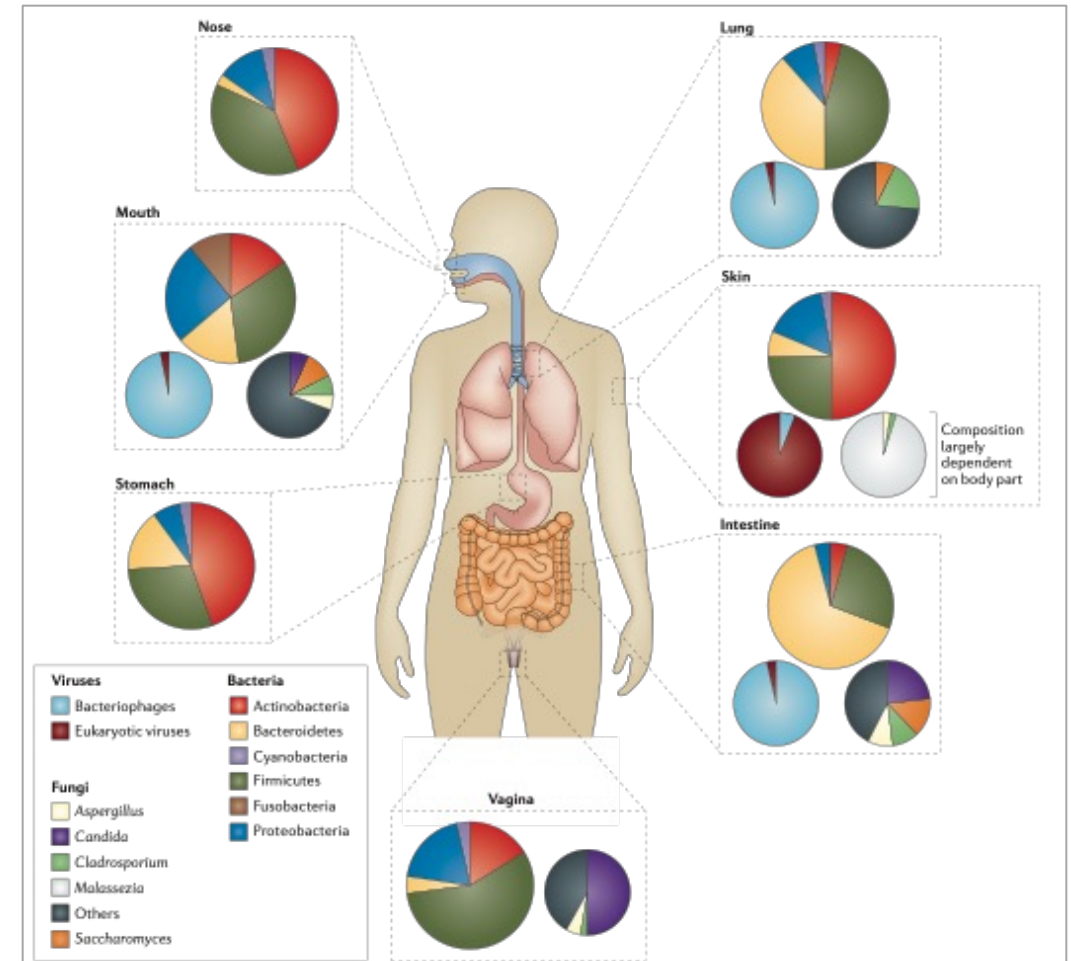
- **Intubation/ventilation**
- BPCO/muco
- chirurgies
- trauma
- inhalation

“Flores barrières”, microbiote(s)...

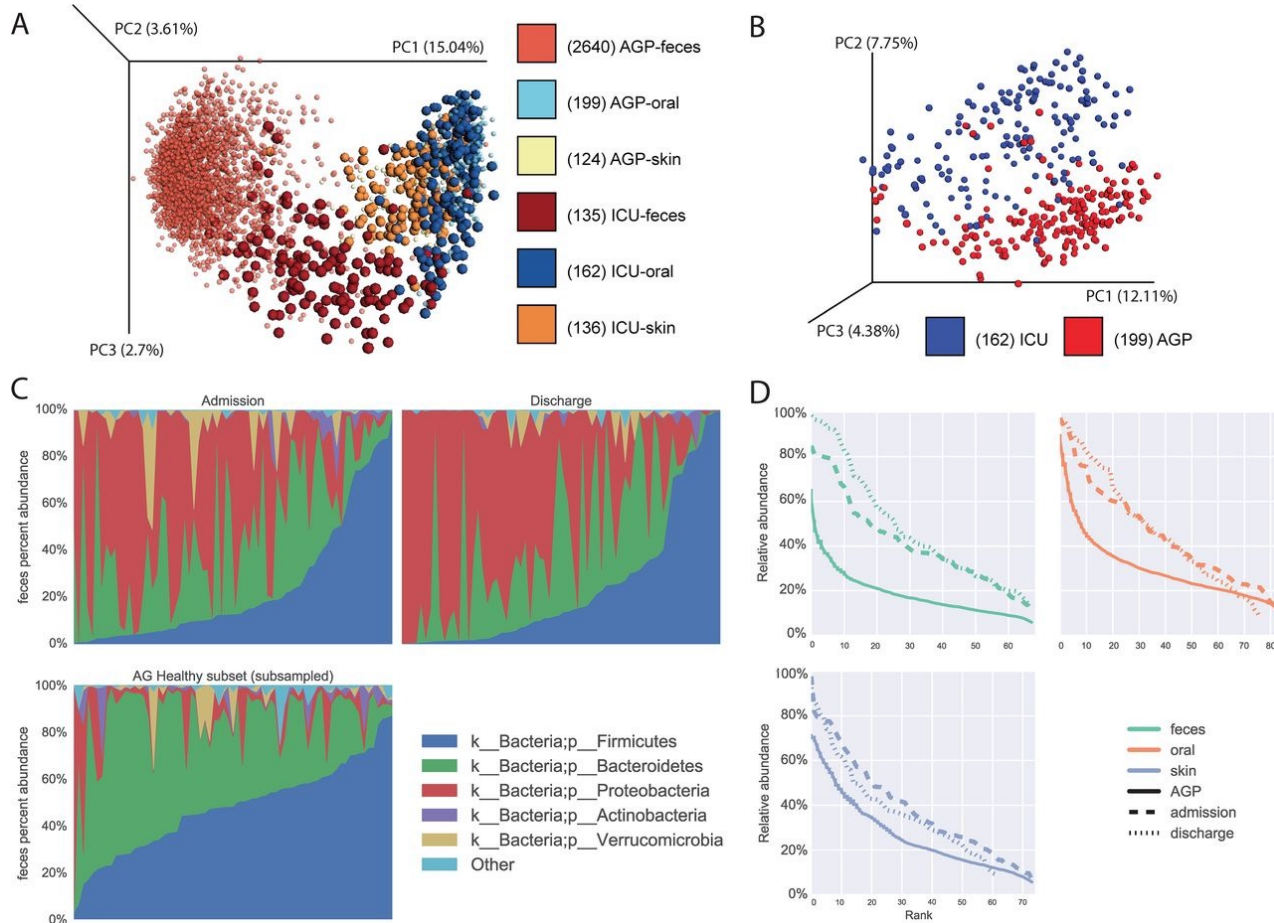
culture



séquencage



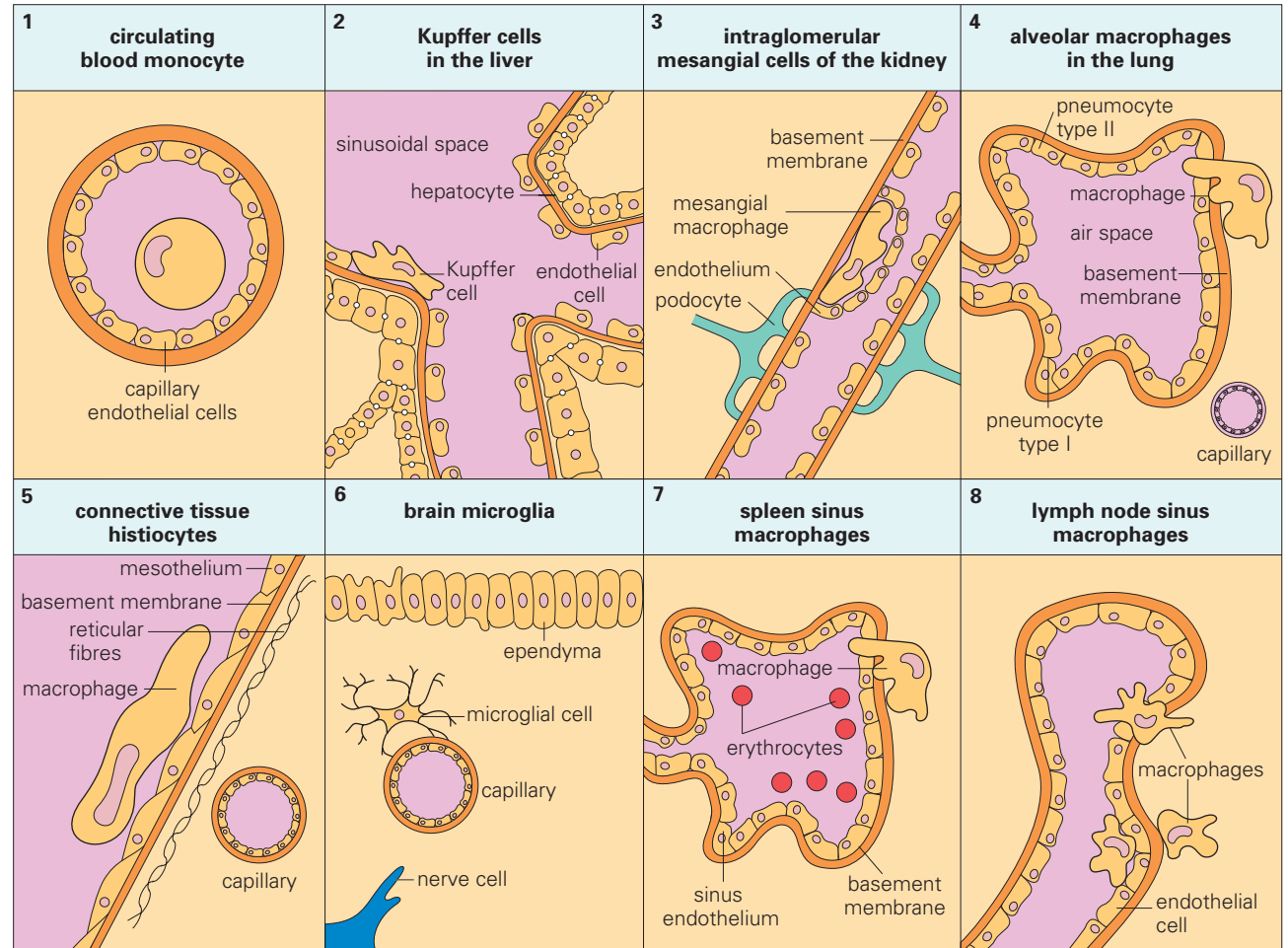
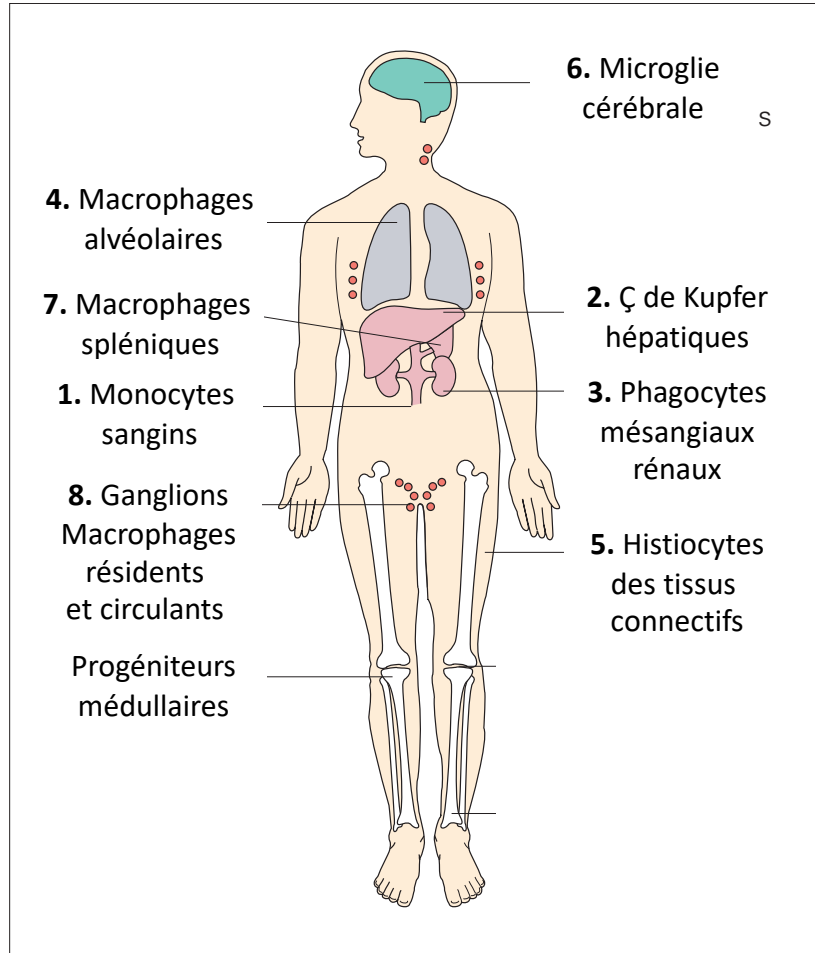
Microbiote(s)...et *dysbioses*



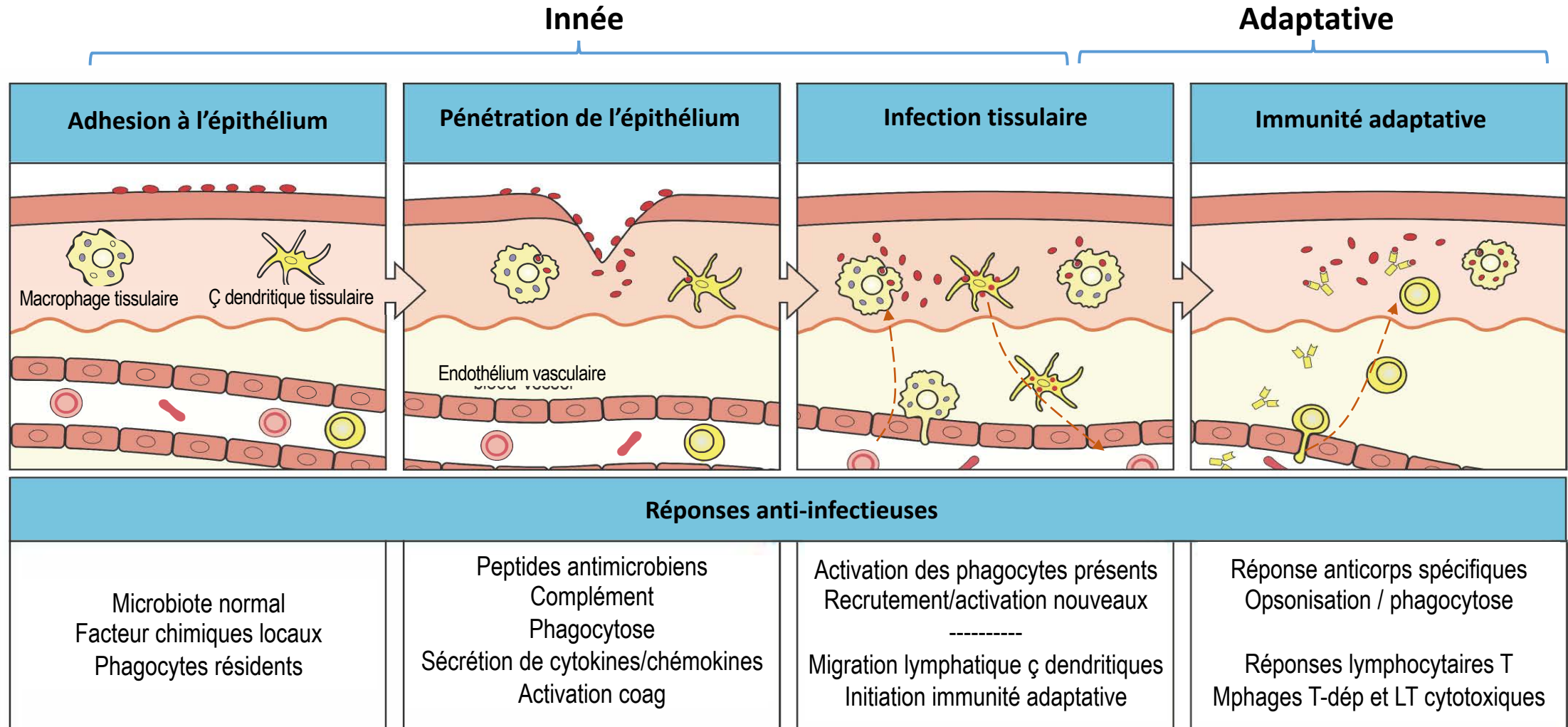
Microbiote(s) altérés

- en réanimation (dont sepsis+++) // contrôles sains
 - Oral (et respiratoire)
 - Cutané
 - Digestif+++
- Perte de diversité qui s'aggrave avec le temps
- Changements de populations bactériennes
- Multifactoriel
 - Antibiotiques +++
 - Dysimmunité
 - Défaillances digestives

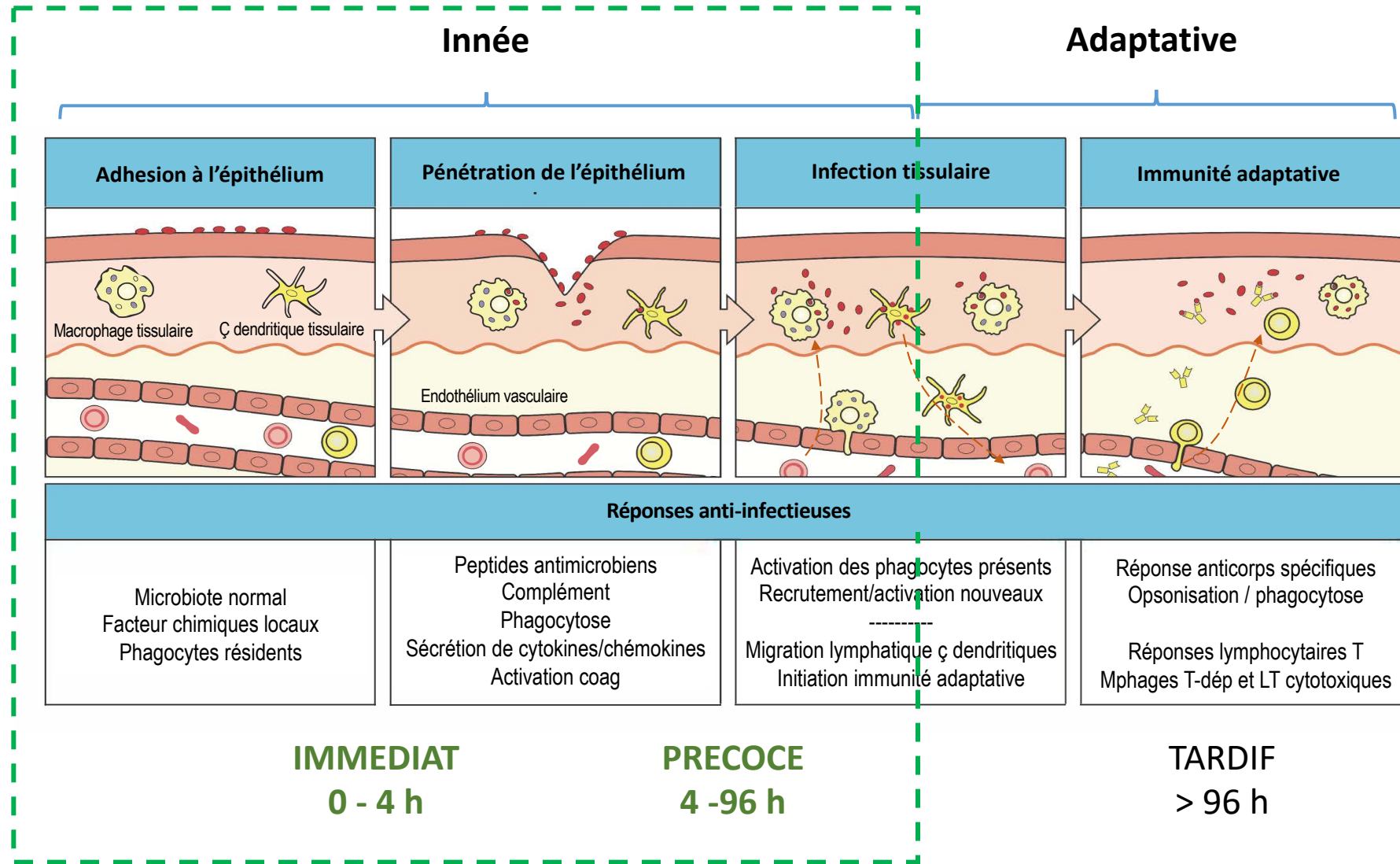
Cellules *sentinelles* tissulaires mono-macrophagiques



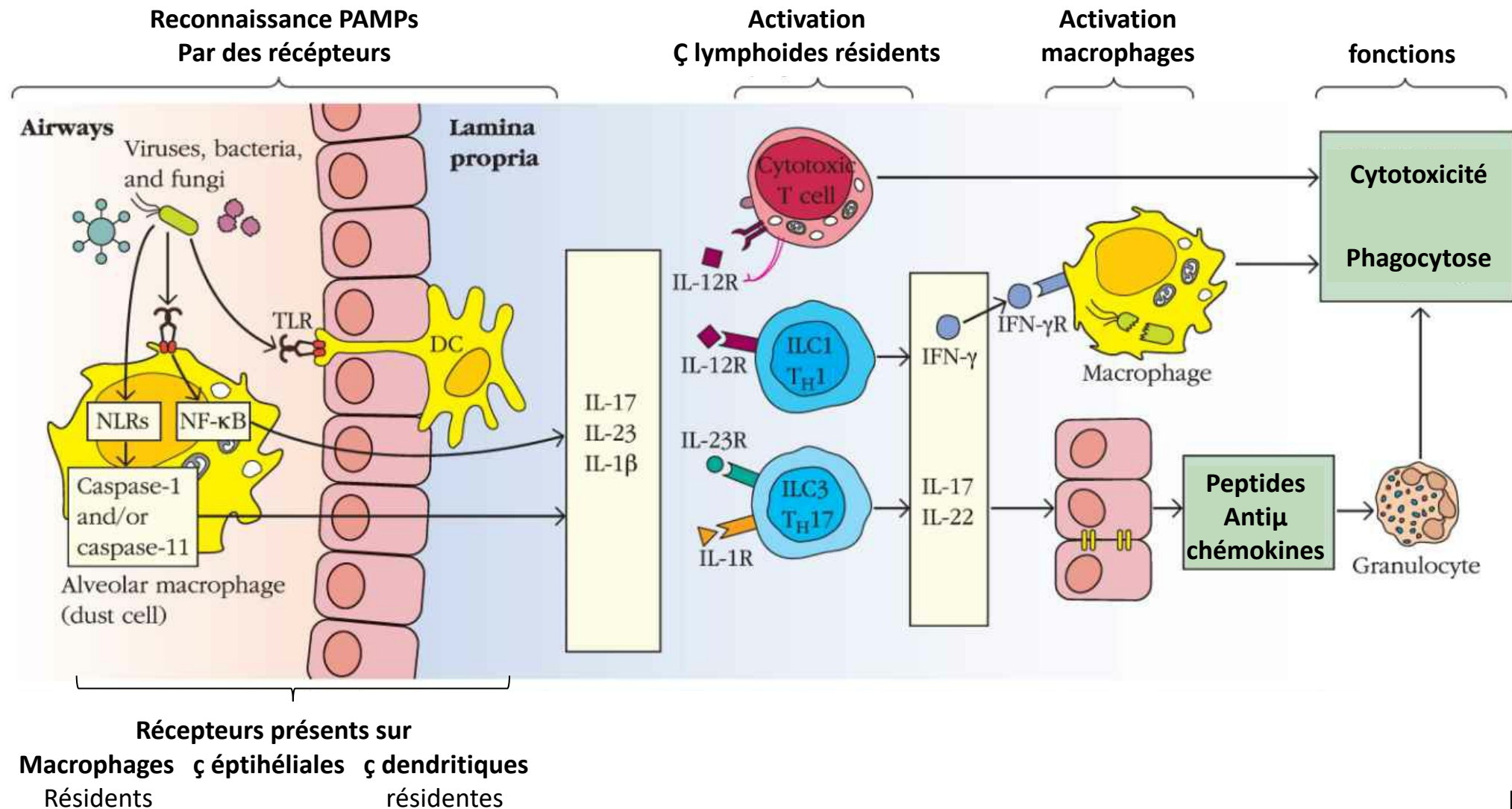
Etapes des réponses de l'hôte



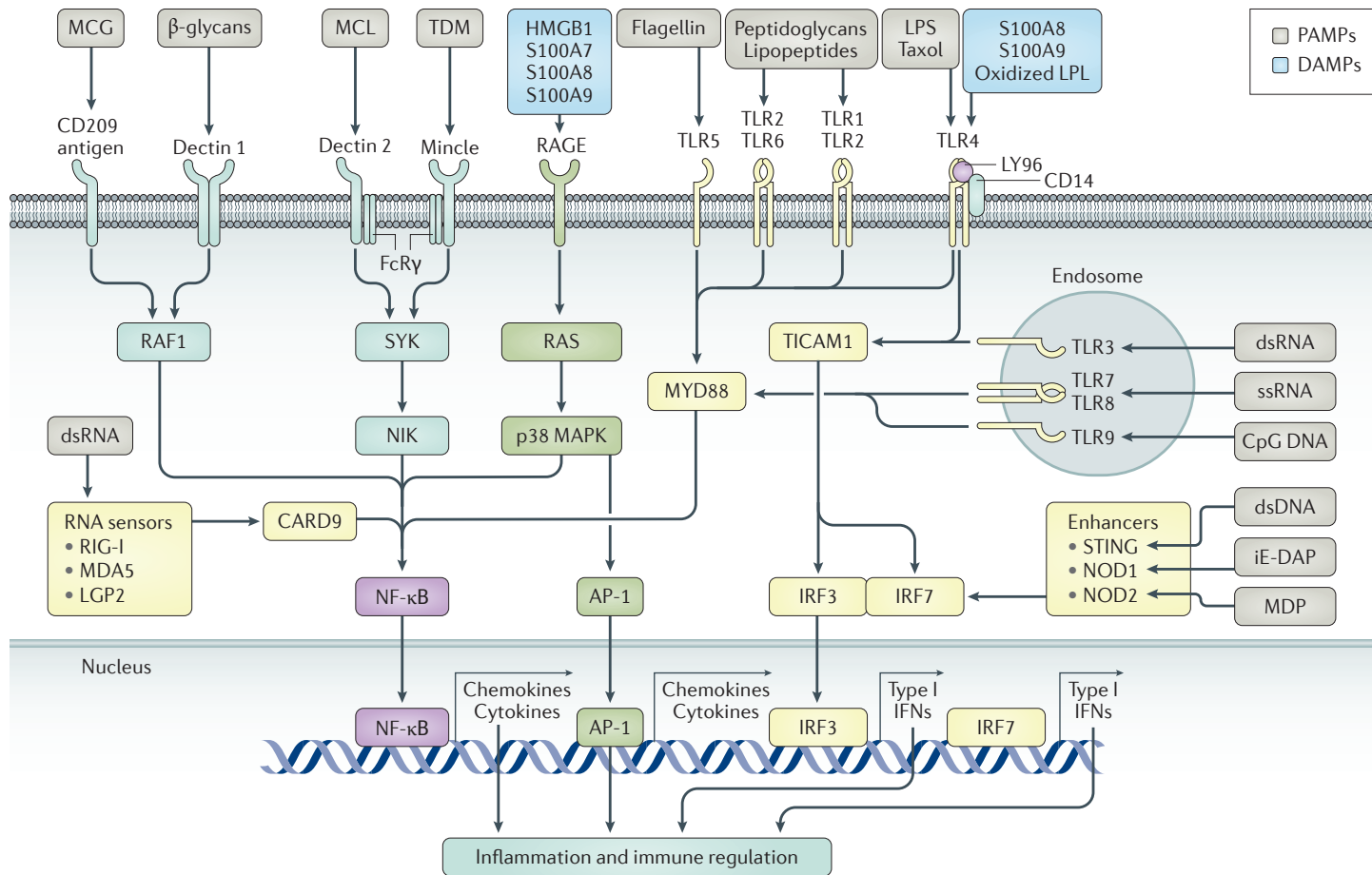
Temporalité réponses innées / adaptatives



Ex : immunité muqueuse pulmonaire = *innée* +++

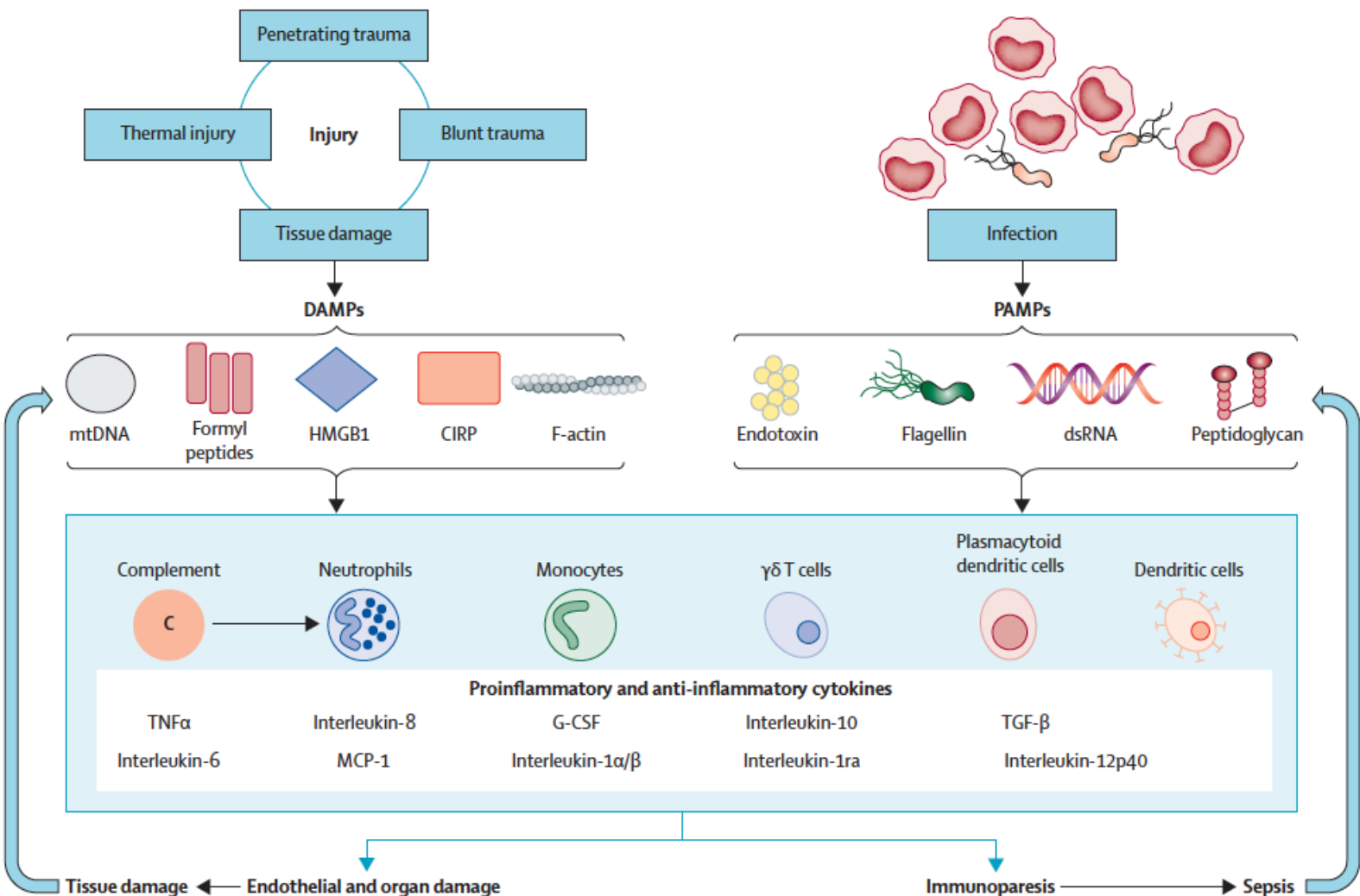


Reconnaissance du pathogène (et/ou des lésions, du danger)

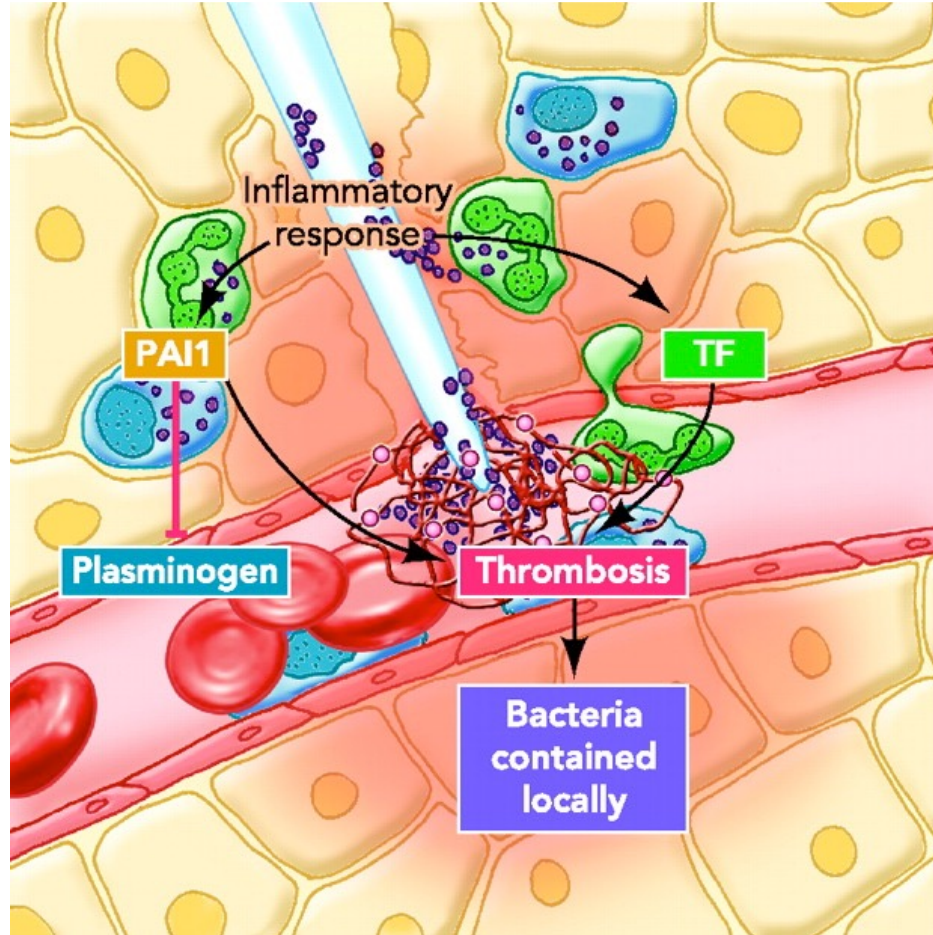


- **PAMPs** : Pathogen Associated Molecular Pattern
- **DAMPs** : Danger Associated Molecular Pattern
- Liason à des **récepteurs spécifiques**
 - Membranaires (TLR, dectins, RAGE...)
 - Intracellulaires (NLR, RIG...)
- **Cascades d'intégration/signalisation cytosolique**
- **Facteurs de transcription nucléaires**
- **Activation transcription médiateurs**
 - **Pro-inflammatoires**
 - **Immuno-suppresseurs**

Cercle vicieux pathogènes / lésions

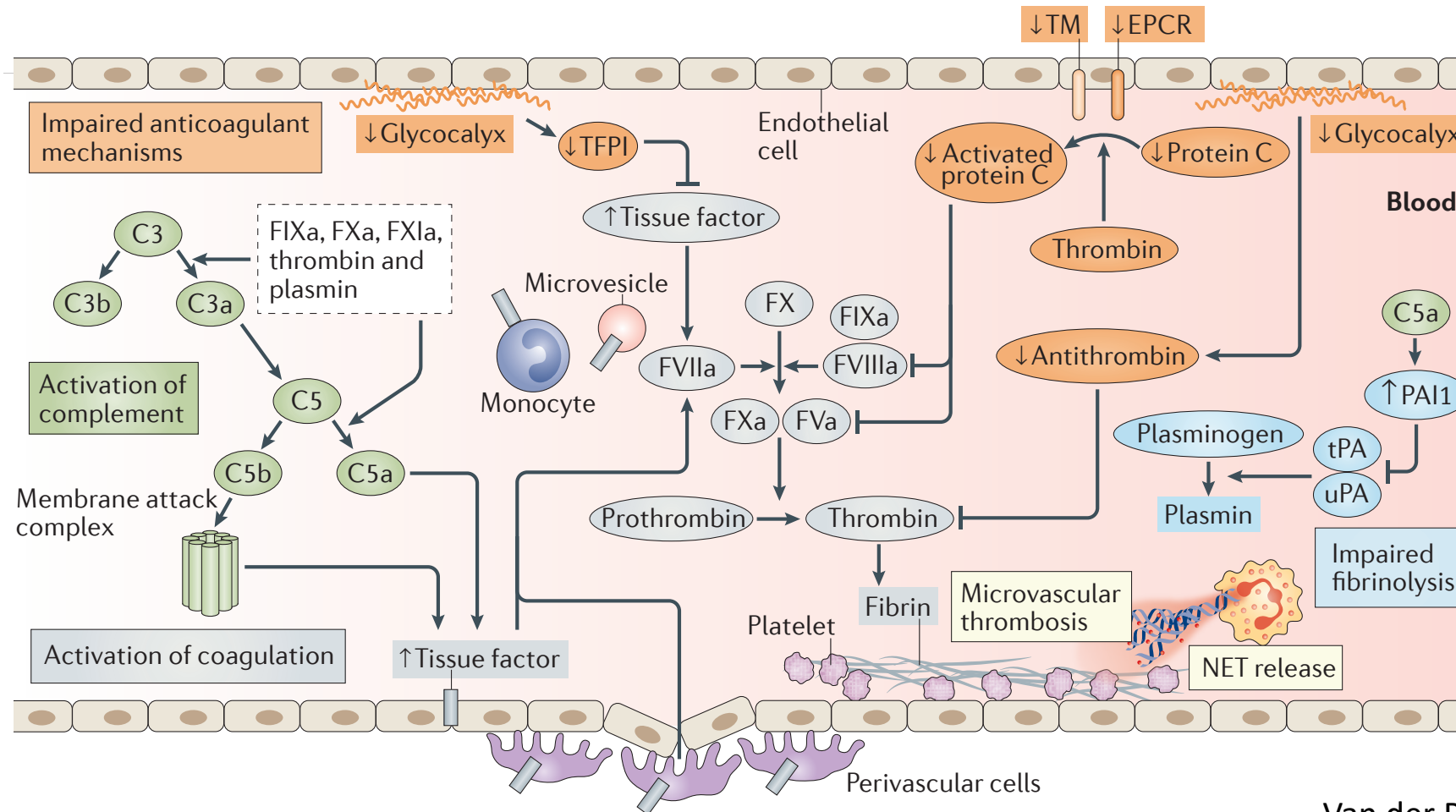


Exemple : coagulation = réponse innée



Coagulation = réponse innée → coagulopathie du sepsis

...et liens/cercles vicieux entre complément/coag

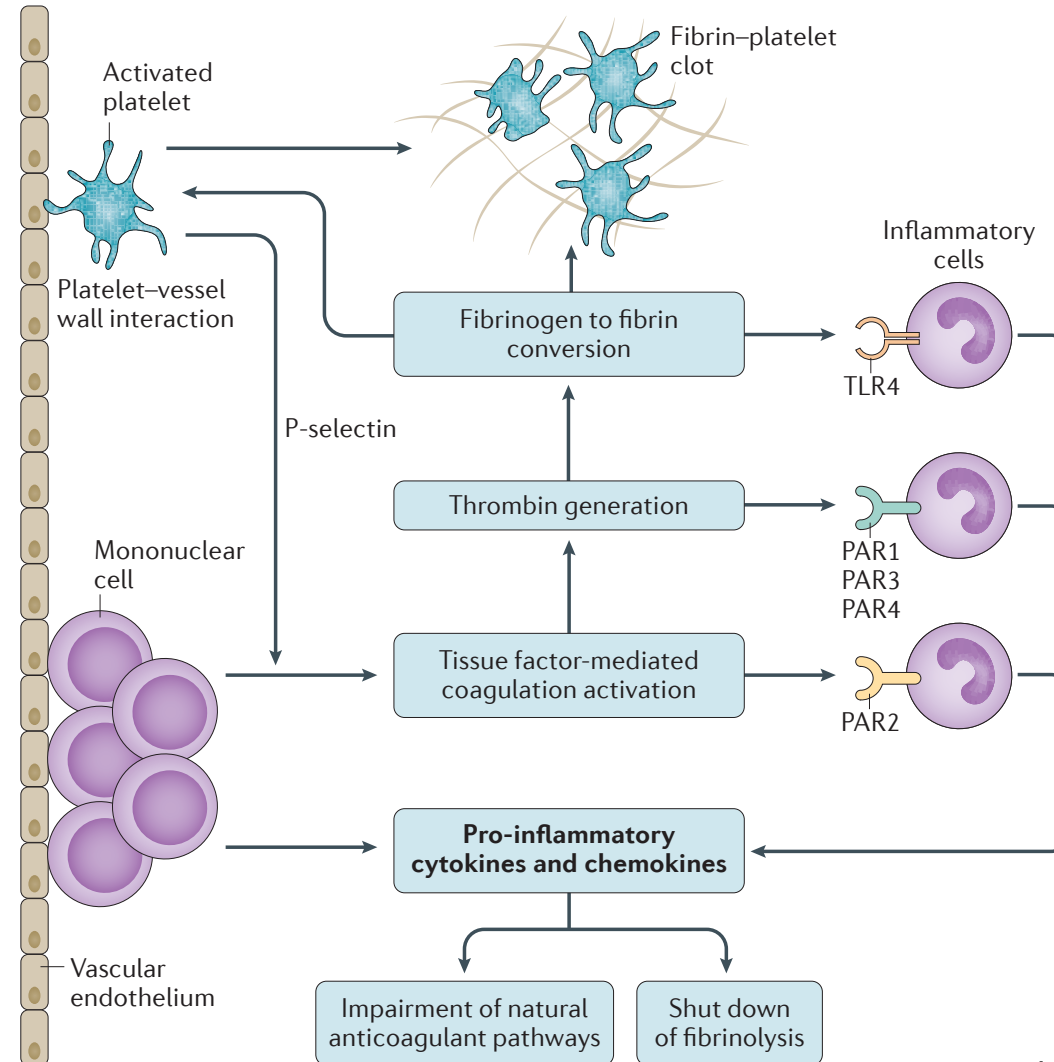


Coagulation = réponse innée → *immunocoagulopathie* sepsis

...et liens/**cercles vicieux**
entre coag/**inflammation**

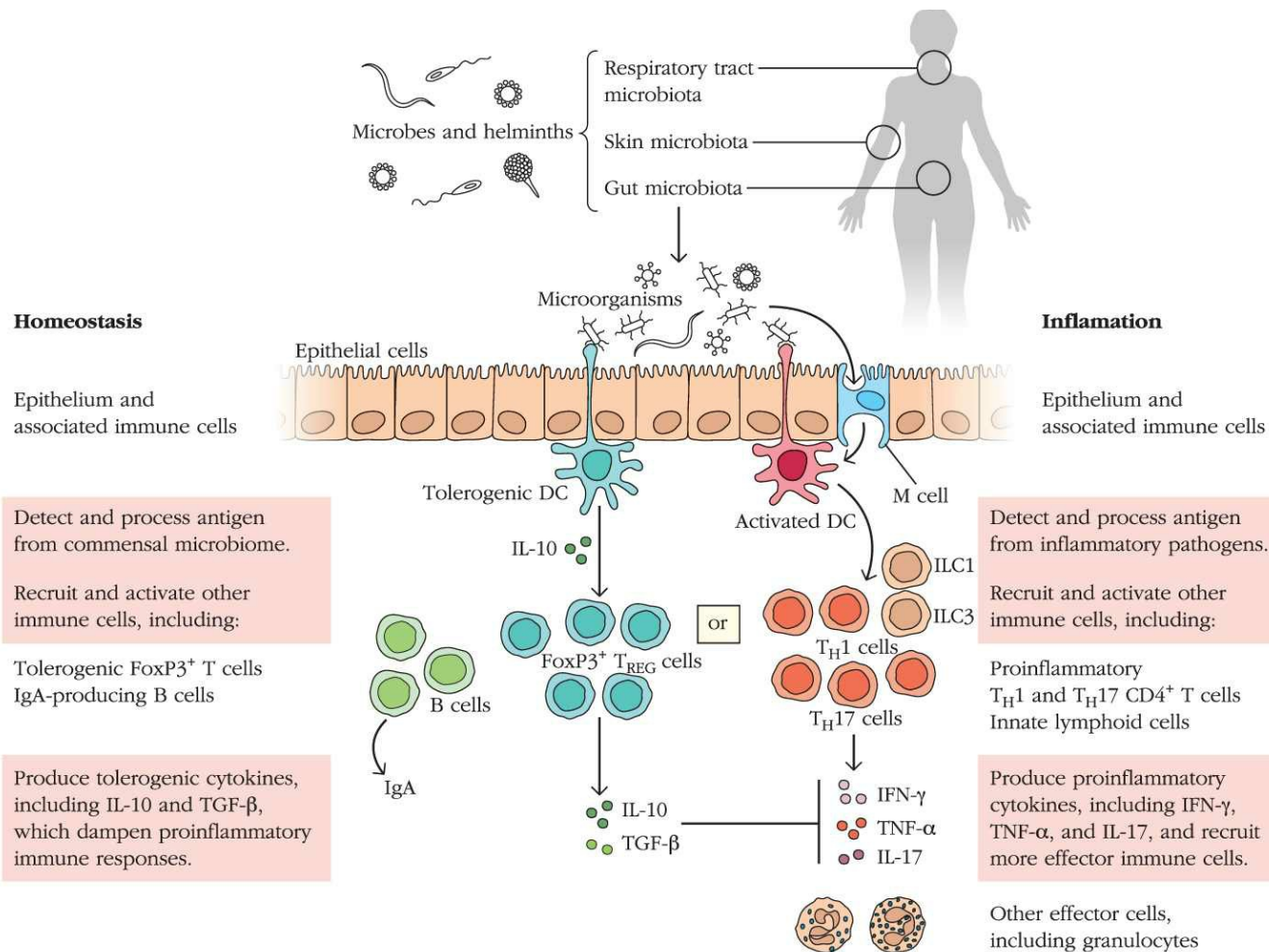
via :

- Facteur tissulaire
- Thrombine+++
- et récepteurs PAR
(protease-activated receptors)



Homéostasie (tolérance anti-inflammatoire) vs. inflammation

La reconnaissance de **microorganismes** entraîne



Homéostasique

- ± innée
- **Adaptative++**
- Régulatrice
- Tolérogène
- **Immunosuppressive**

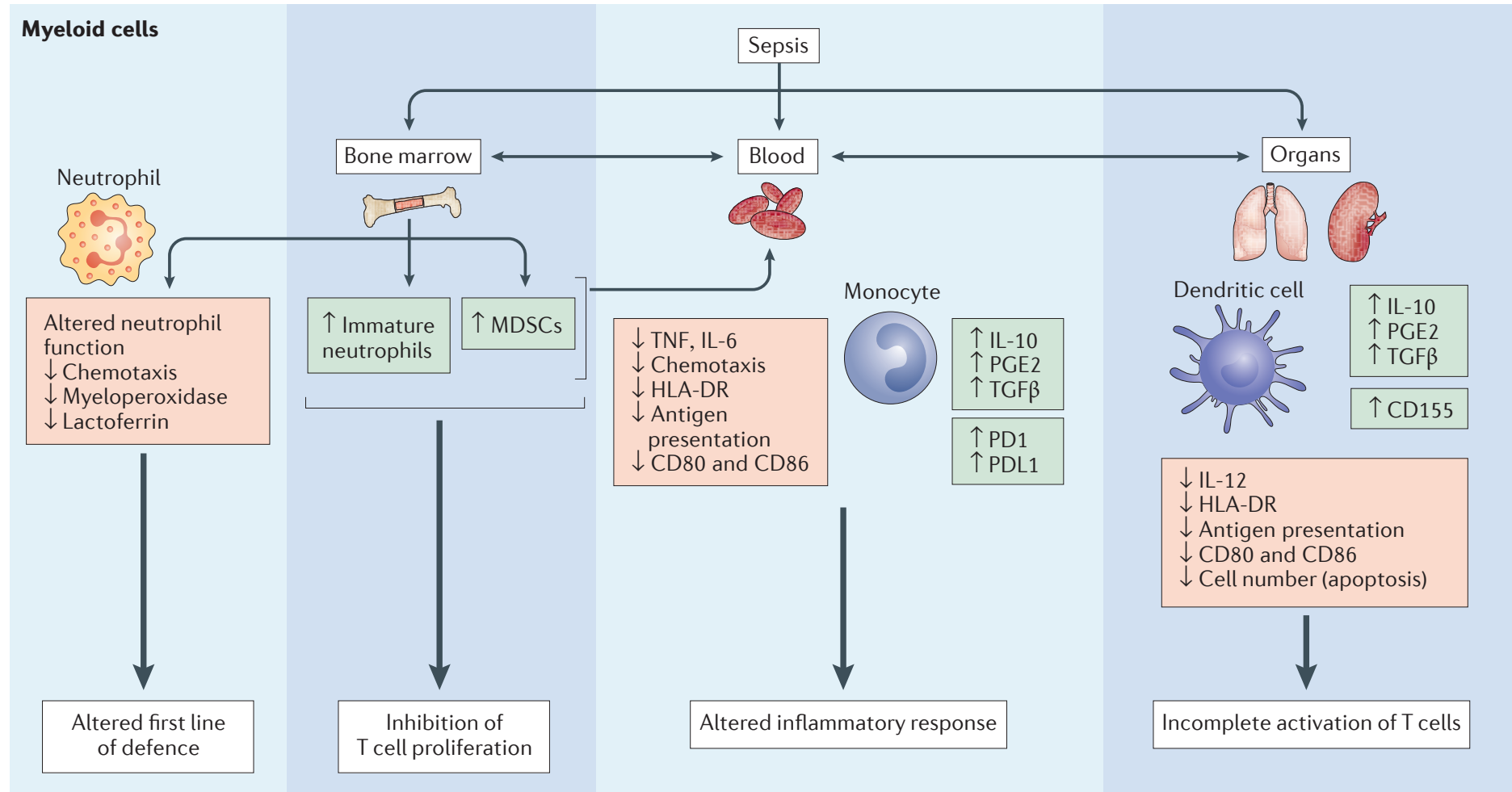
qui vise à **NE PAS réagir** à chaque interaction avec les **nombreux commensaux**

Inflammatoire

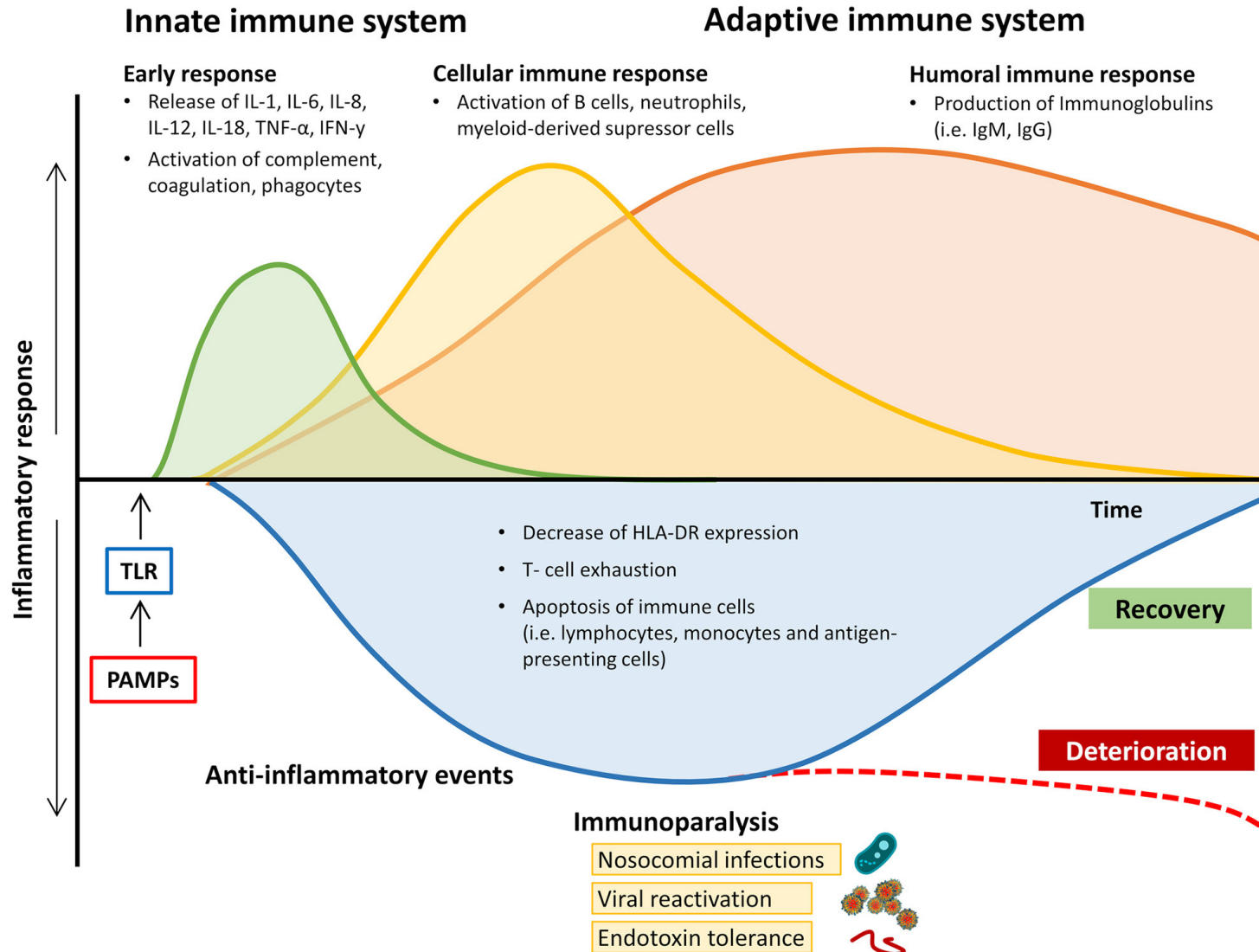
- **Innée+++**
- ± adaptative
- **Activatrice/**
- **Recrutrice**
- **Pro-inflammatoire**

qui vise à **REAGIR** pour **ELIMINER** le **pathogène**

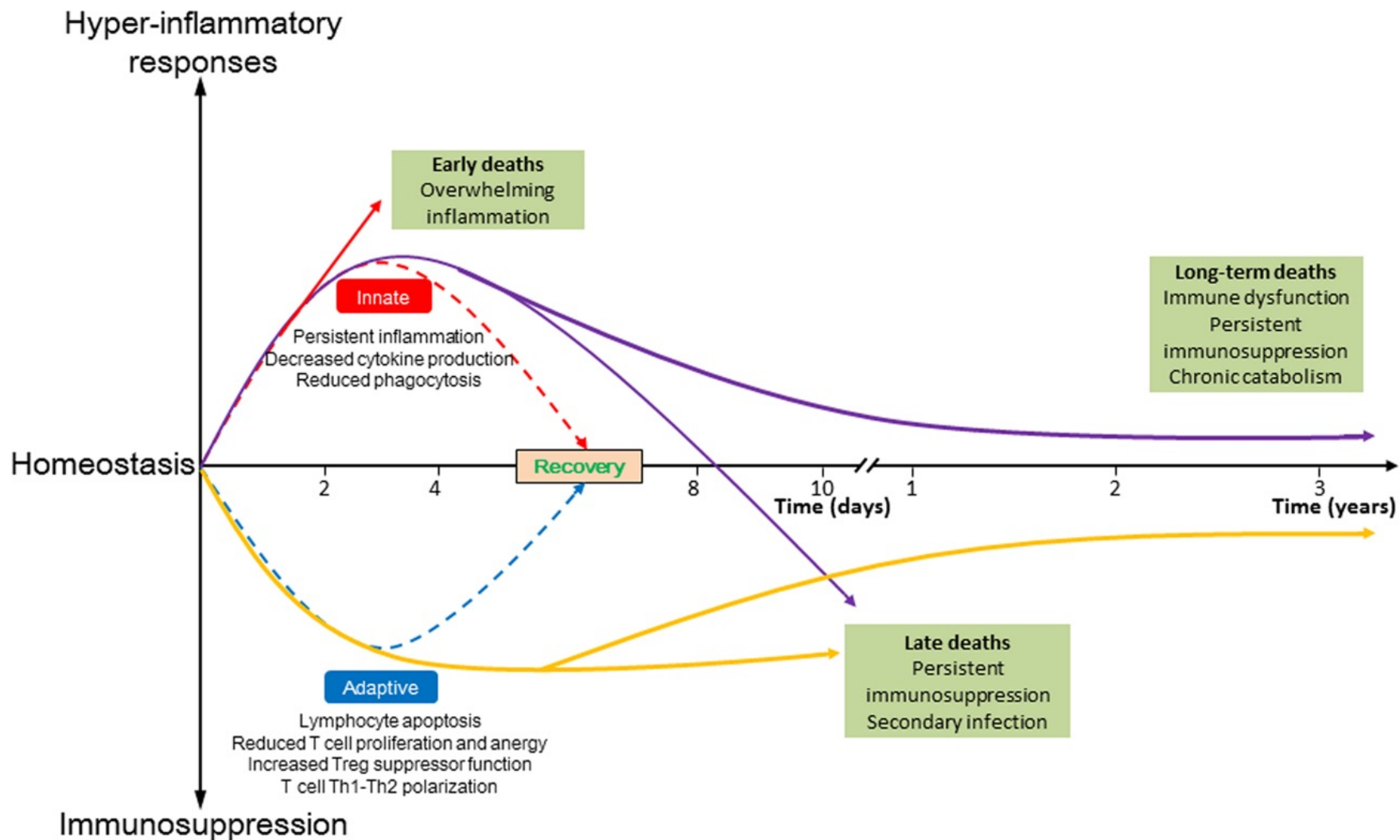
Immunodépression (-parésie – paralysie) du sepsis



Profils de réponses et évolutions



Profils de réponses et évolutions



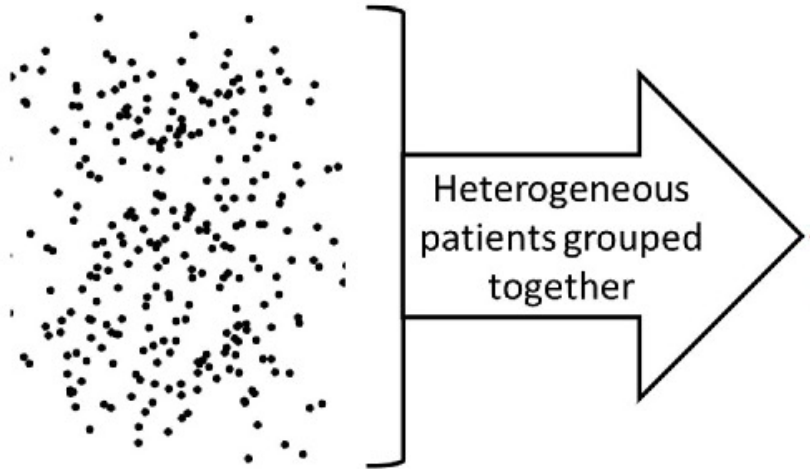
Phénotype (visible) / *endotypes* (caché)

Phénotype = sepsis / choc septique
clinique
et
examens complémentaires de routine

Endotype = "omics"

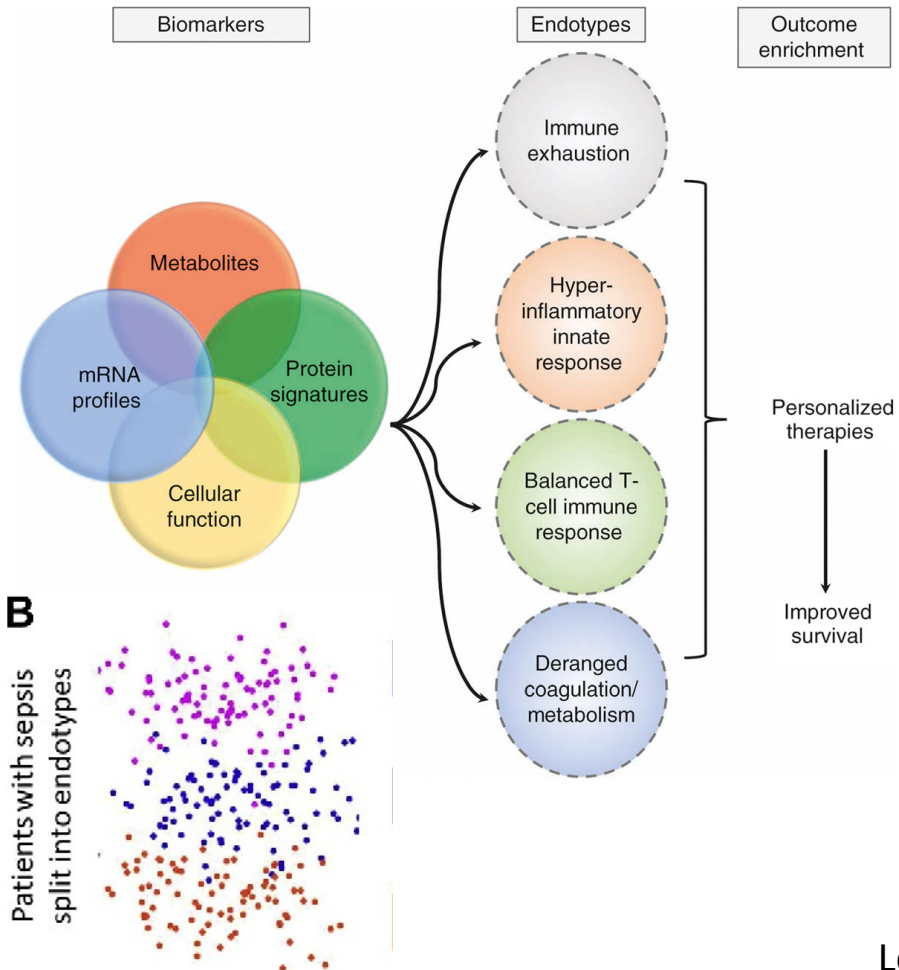
A

Patients with sepsis



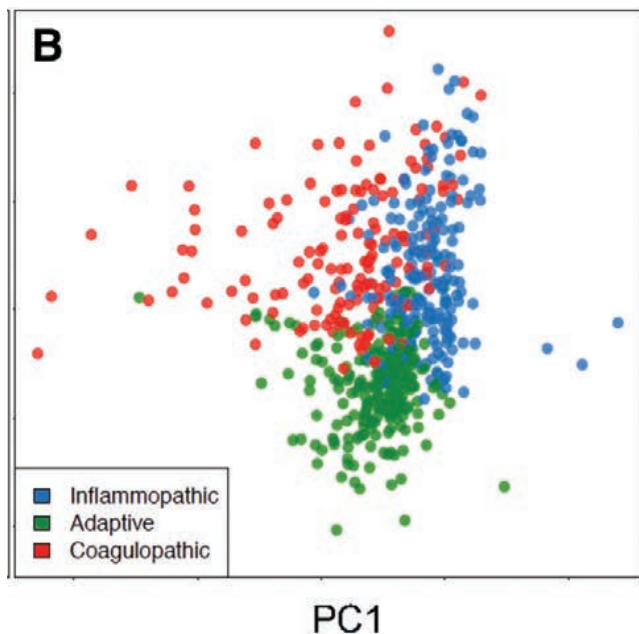
B

Patients with sepsis
split into endotypes



Phénotypes / *endotypes*...et pronostic

700 patients
Selon transcriptomique
8,946 genes



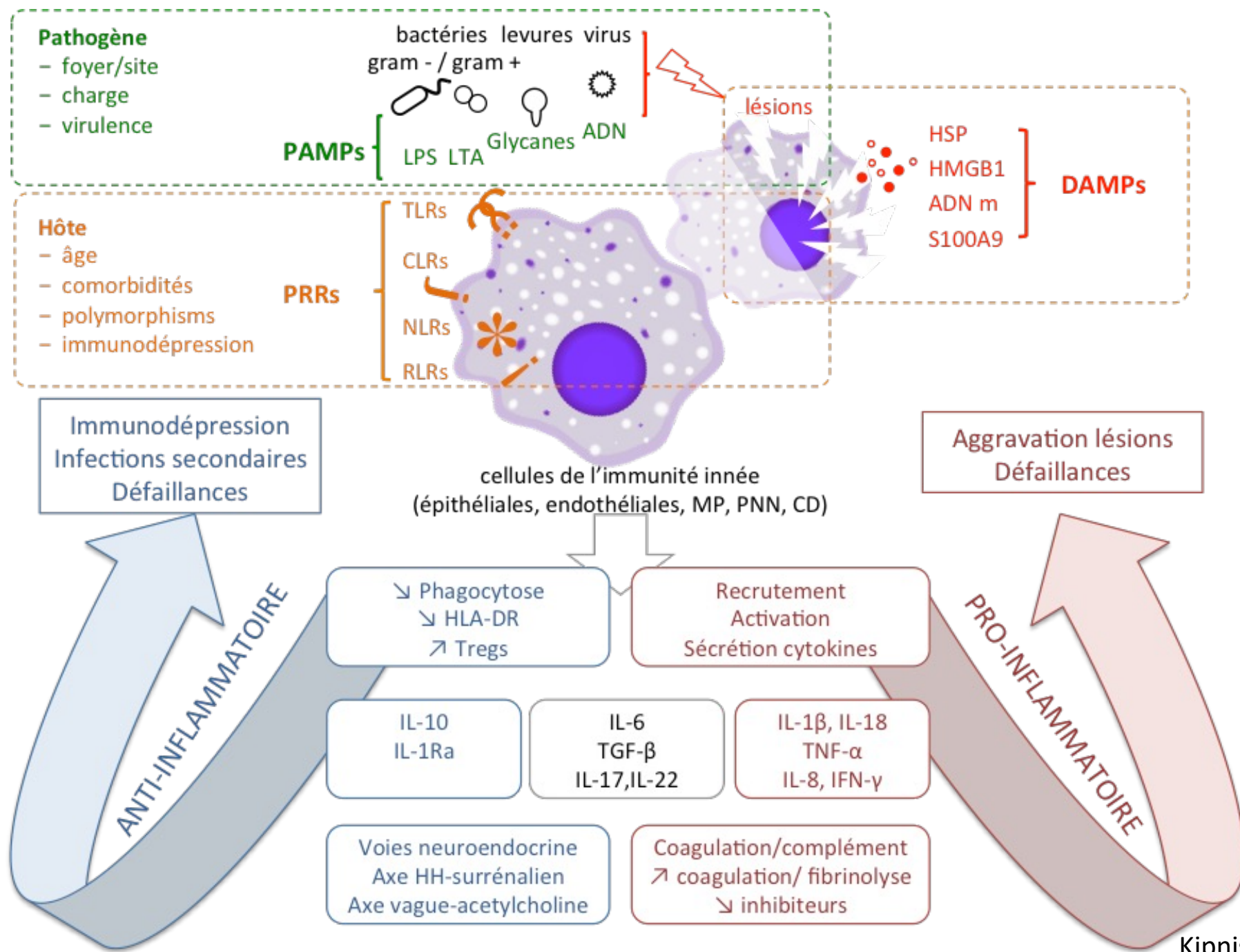
Variables	Inflammopathic	Adaptive	Coagulopathic	p (χ^2 /Analysis of Variance)	Total n used	No. of Datasets
Total samples assigned	208	264	128		600	9
Male (pooled %)	51.7	62.5	60.0	0.08153	519	7
Age (pooled) mean (sd)	57.9 (20.9)	57.3 (19.7)	60.9 (23.1)	0.3210	520	7
Age > 70 yr (pooled %)	32.2	28.0	43.5	0.016	520	7
WBC count (\pm sd)	18.48 (11.12)	16.94 (21.61)	14.57 (7.79)	0.67	104	1
Neutrophils (\pm sd)	81.27 (17.33)	76.8 (17.51)	84.19 (11.72)	0.22	93	1
Bands (\pm sd)	12.82 (17.81)	2.5 (6.62)	5.83 (9.07)	0.035	51	1
Lymphocytes (\pm sd)	6.96 (4.76)	11.84 (8.46)	5.95 (4.94)	0.001	93	1
Monocytes (\pm 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
↗ poly immatures
lympho/mono-
choc+++/graves+++
† + élevée

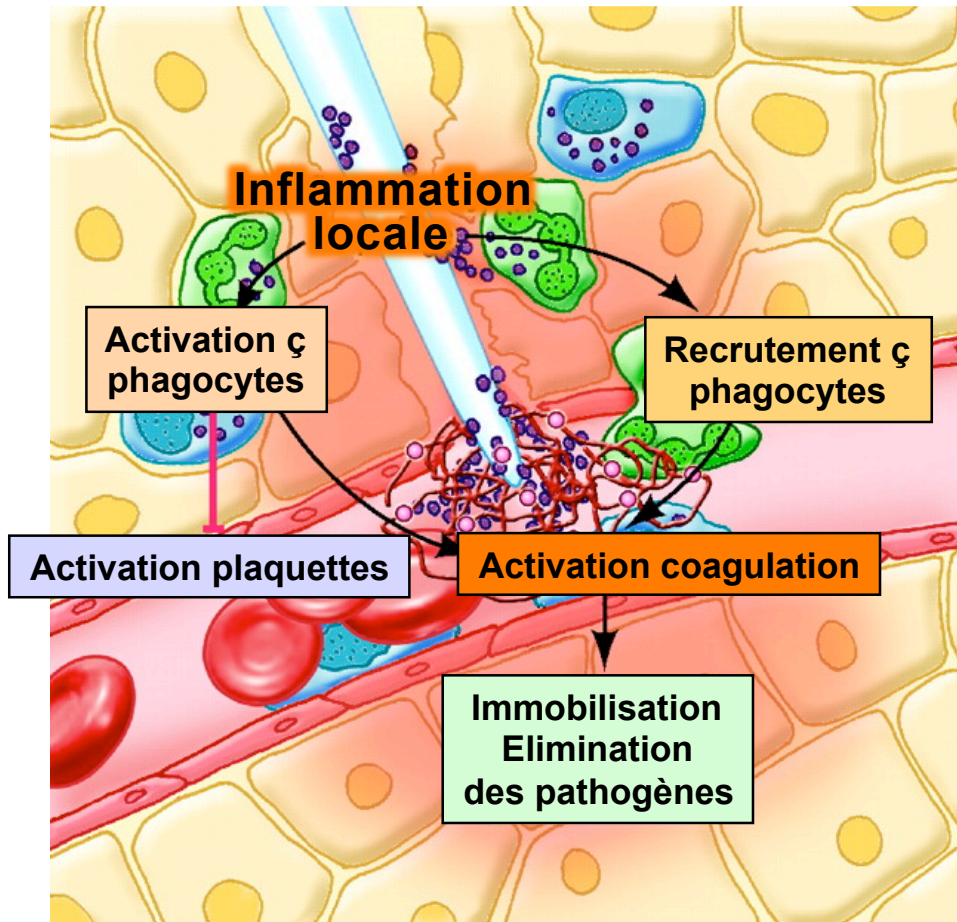
+ jeunes
immuno +
- graves
† faible

+ agés
immuno -
lympho/mono -
choc/grave
† élevée

résumé



Réponse hôte/pathogène dérégulée

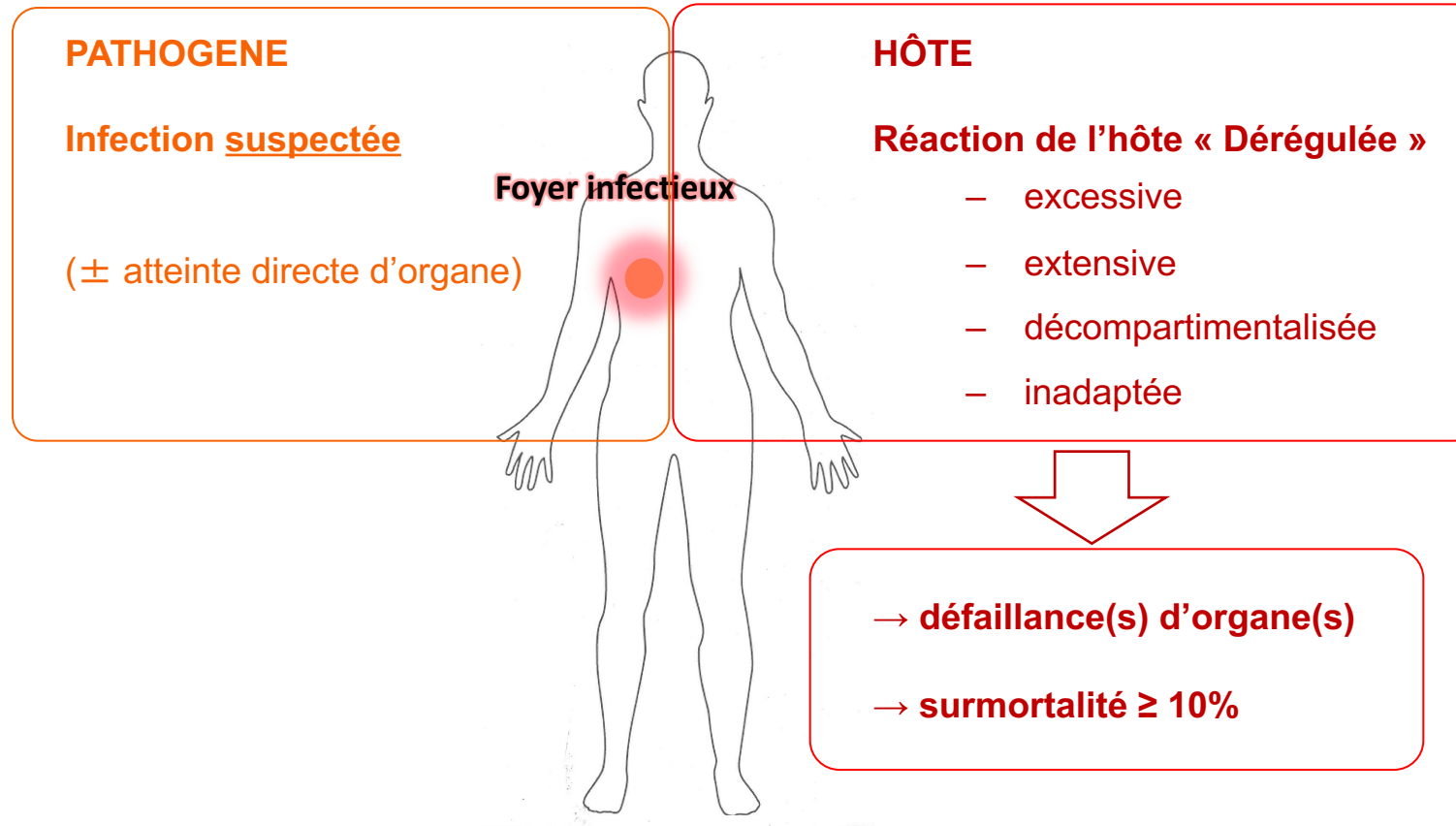


- **inflammation** excessive/disséminée
 - hyperperméabilité capillaire
 - **fuite capillaire / hypovolémie vraie**
 - vasodilatation excessive
 - **hypovolémie relative**
- **coagulation** excessive/disséminée
 - **microthrombii**
- résultats :
 - troubles macrocirculatoires (hypotension)
 - troubles microcirculatoires diffus
 - **diminution apports O₂ aux tissus**
 - **DEFAILLANCES D'ORGANES**

Diagnostic/dépistage

Nouvelles définitions ("Sepsis-3")

Sepsis



Nouvelles définitions ("Sepsis-3")

Sepsis

PATHOGENE

Infection suspectée

(± atteinte directe d'organe)

Foyer infectieux

HÔTE

Réaction de l'hôte « Dérégulée »

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

Présentations clinico-biologique

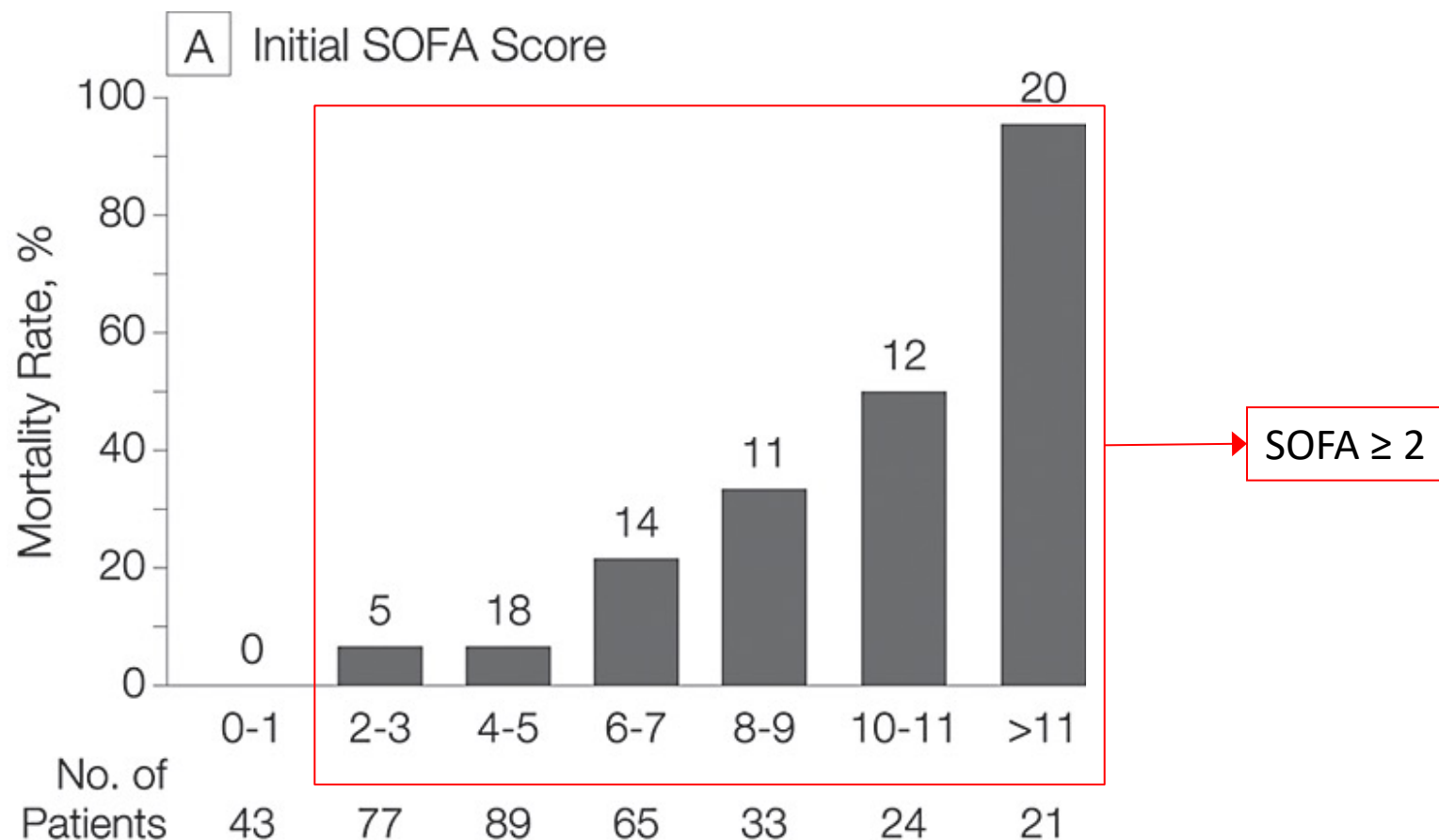
modifiées

- ~ pathogène : souches, foyers
- ~ temps (évolutivité)
- ~ hôte : âge, terrains...
- ~ traitements en cours

→ **défaillance(s) d'organe(s)**

→ **surmortalité ≥ 10%**

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...et mortalité $\geq 10\%$



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...

Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**) score

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

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

Signes précoces de compensation (\pm “défaillances d'organe”)

- Cardio-vasculaires (maintien du DC = VES x FC)
 - **Tachycardie** réflexe (\nearrow FC > 120 bpm)
 - **Marbrures** cutanées, extrémités froides et cyanosées (ou TRC \geq 3s)
 - par vasoconstriction réflexe
 - permettant un recrutement volume intravasculaire (\nearrow 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)

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

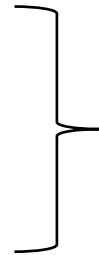
Critère	unites	seuil	points
Fréquence respiratoire	cycles/min	≥ 22	1
Conscience altérée	oui/non	oui	1
PAS	mm Hg	100	1

qSOFA ≥ 2

Dépistage

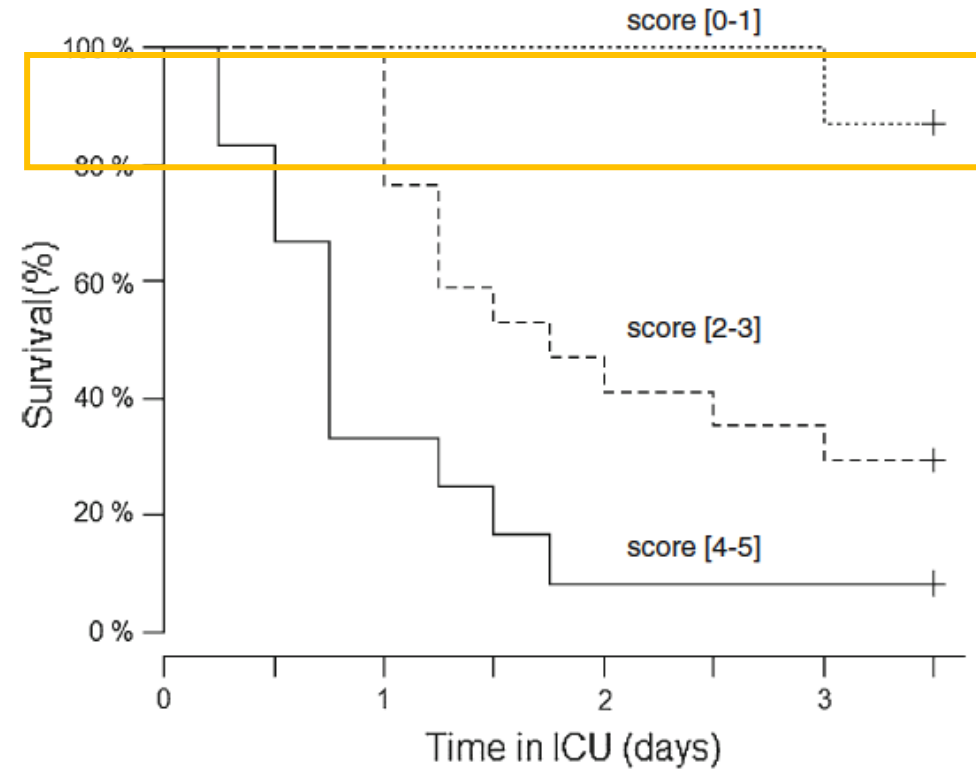
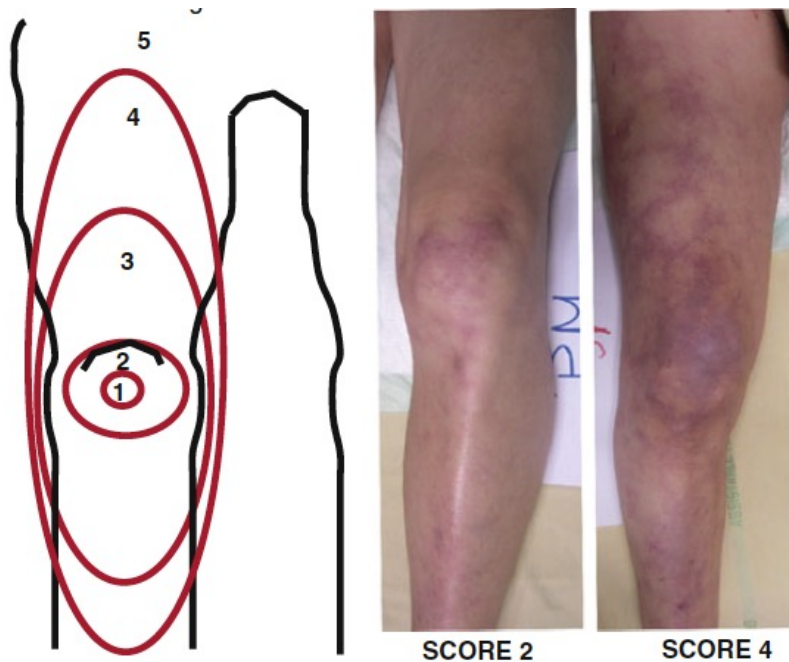
LIMITES++

- qSOFA
- SIRS
- MEWS



Performances (Se, Sp, VPP, VPN) très variables

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



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

Recommendations Surviving Sepsis Campaign 2021

GUIDELINES

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



Dépistage

GUIDELINES

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



Recommendation

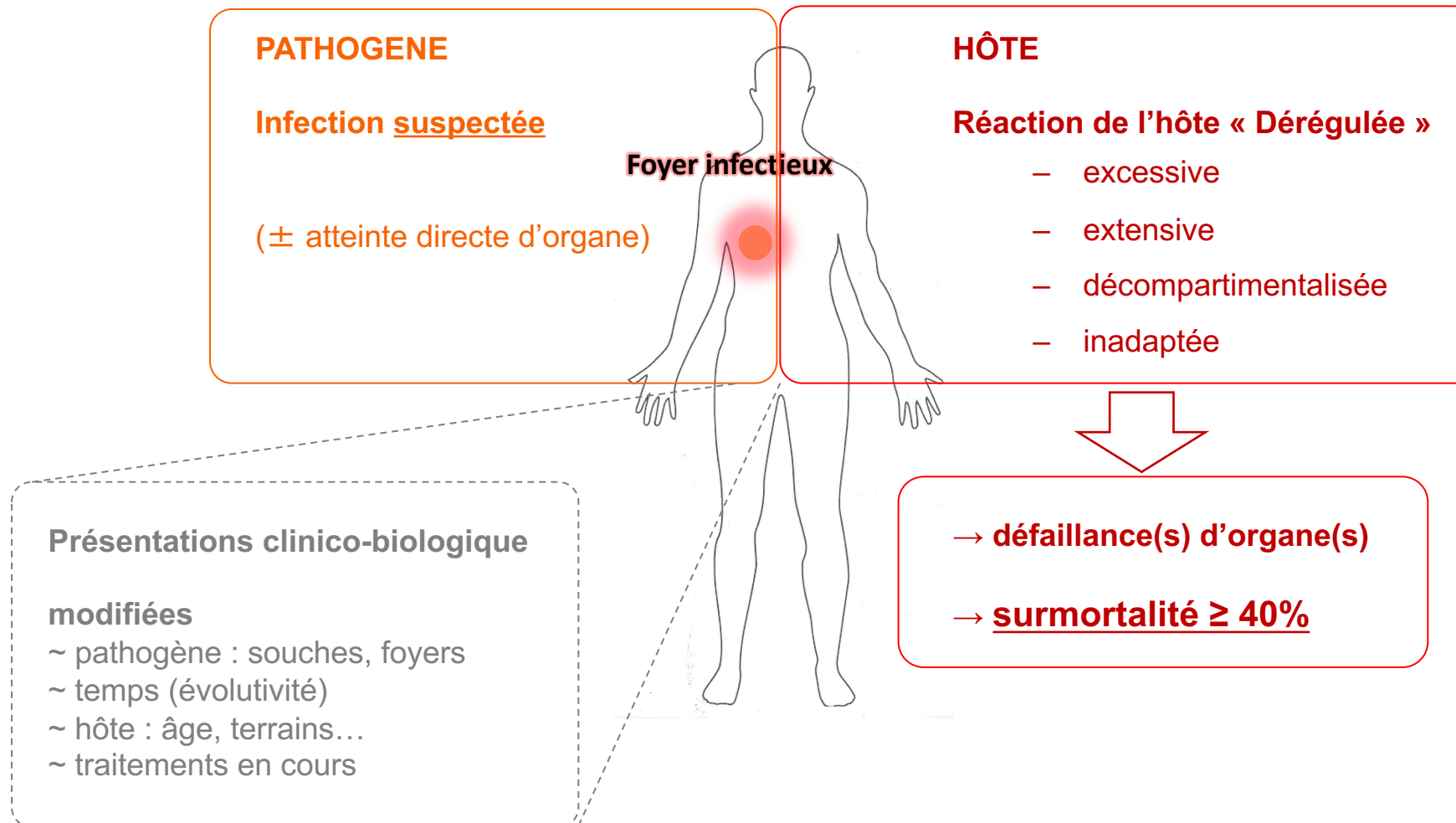
2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

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

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

Choc septique



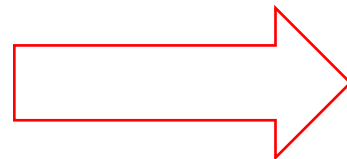
Re-définition du choc septique : définitions/mortalité

- 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	N	Hospital mortality, N (%)	Coefficient	Standard error	Z-value	p-value	OR ¹	95% CI 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

Combinaison 1

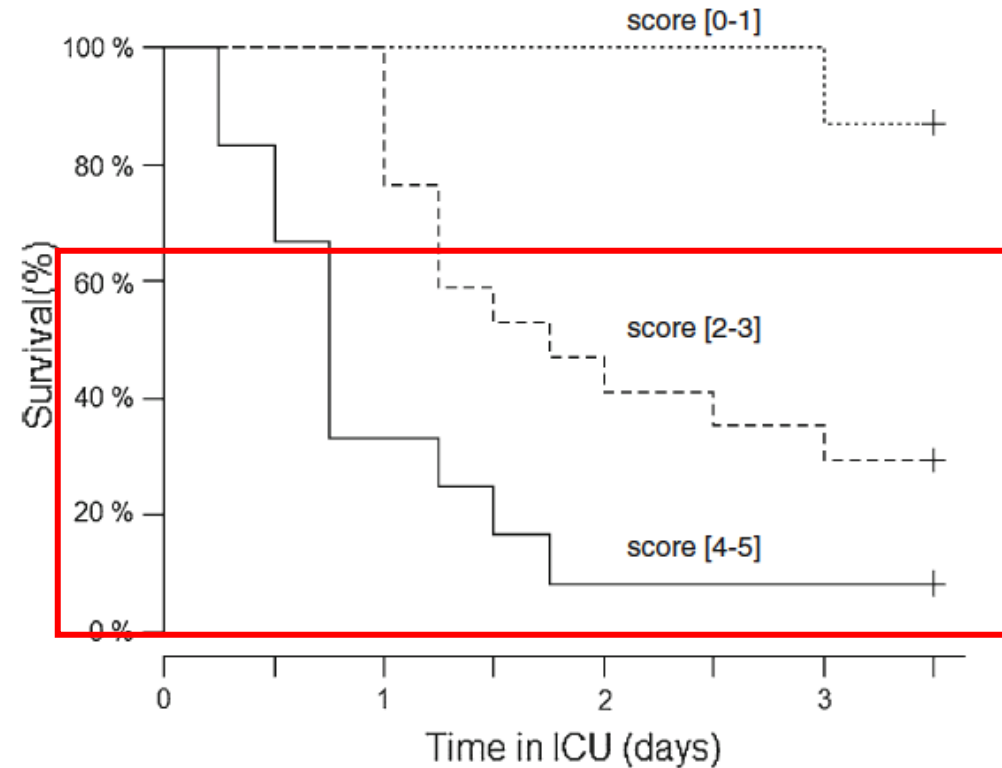
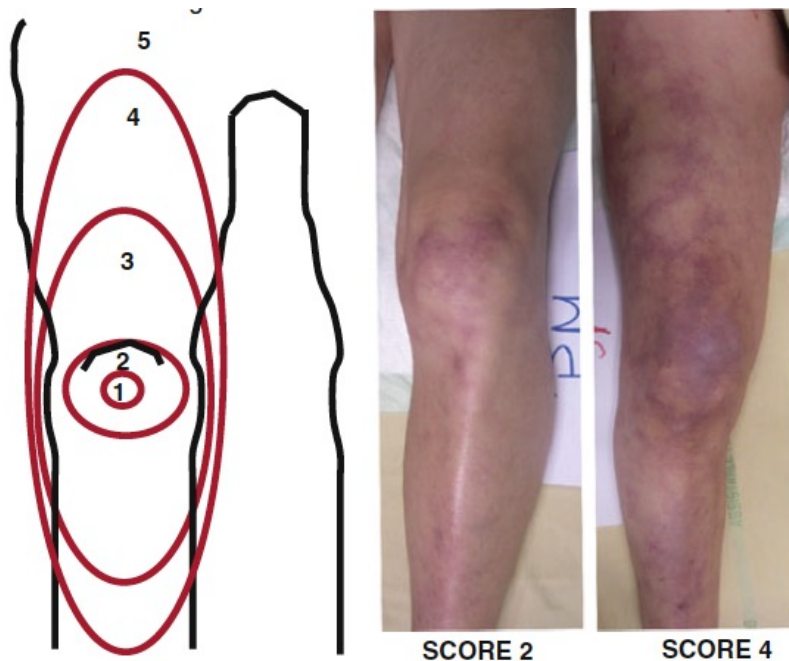
- la plus fréquente
- ET
- mortalité élevée (42%)



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

= CHOC SEPTIQUE

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



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

Dépistage par le lactate ?

3 études de la lactatémie comme biomarqueur diagnostic chez des patients suspects 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 suspects 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

Infection

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

Epidémio (EPIC III)

Foyers

	All	Western Europe
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 ~ 60%

Intra-abdo ~ 20%

Bactériémie ~ 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

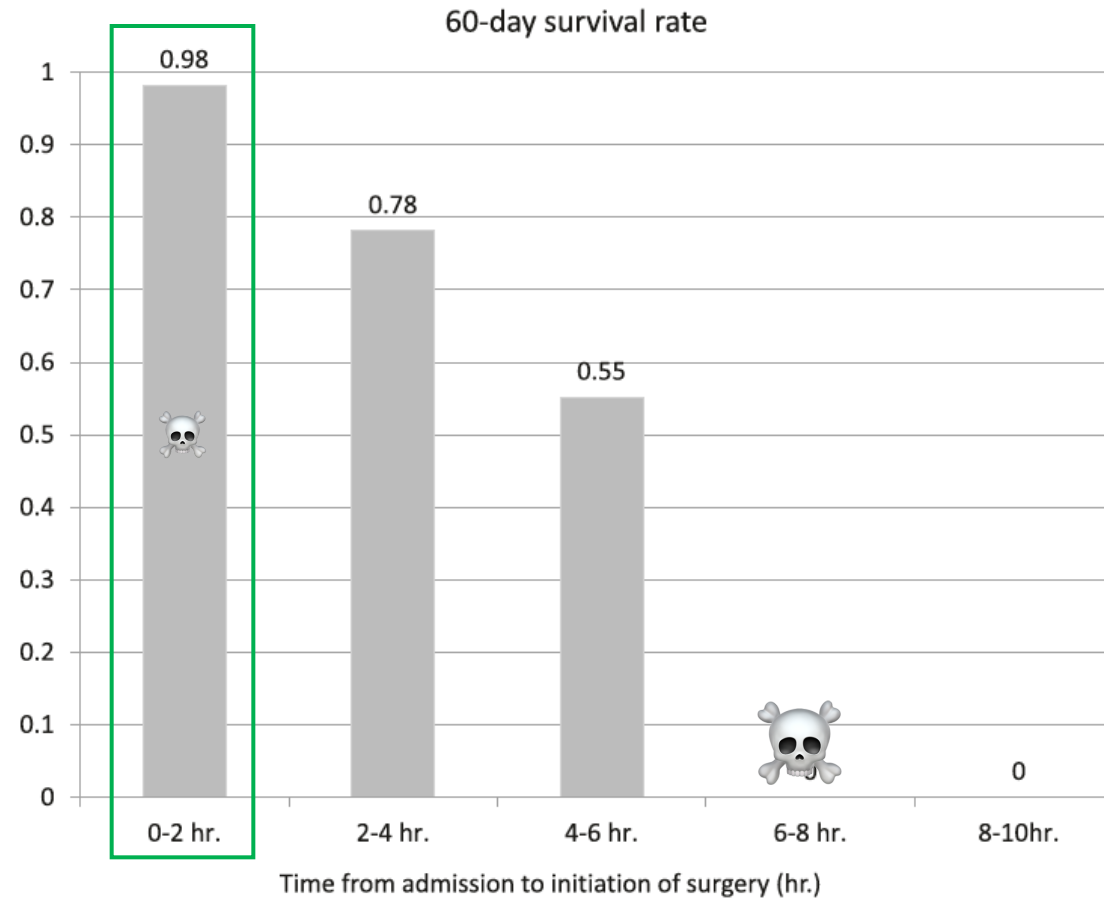
Eradication foyer =

= **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

Recherche/éradication foyer infectieux

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

rechercher foyer

***éradication rapide
(< x heures ?)***

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

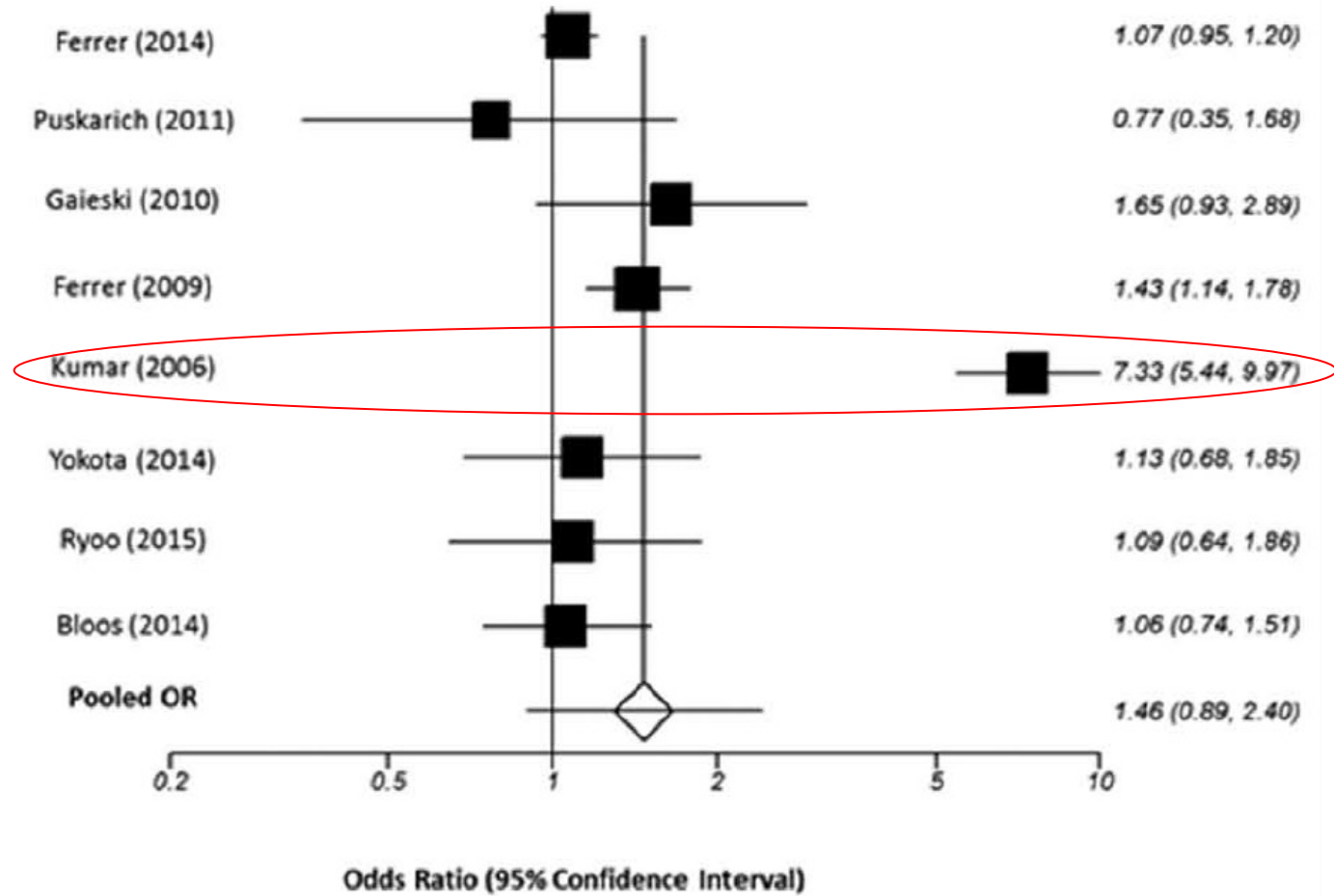
retrait KT suspects

ABx

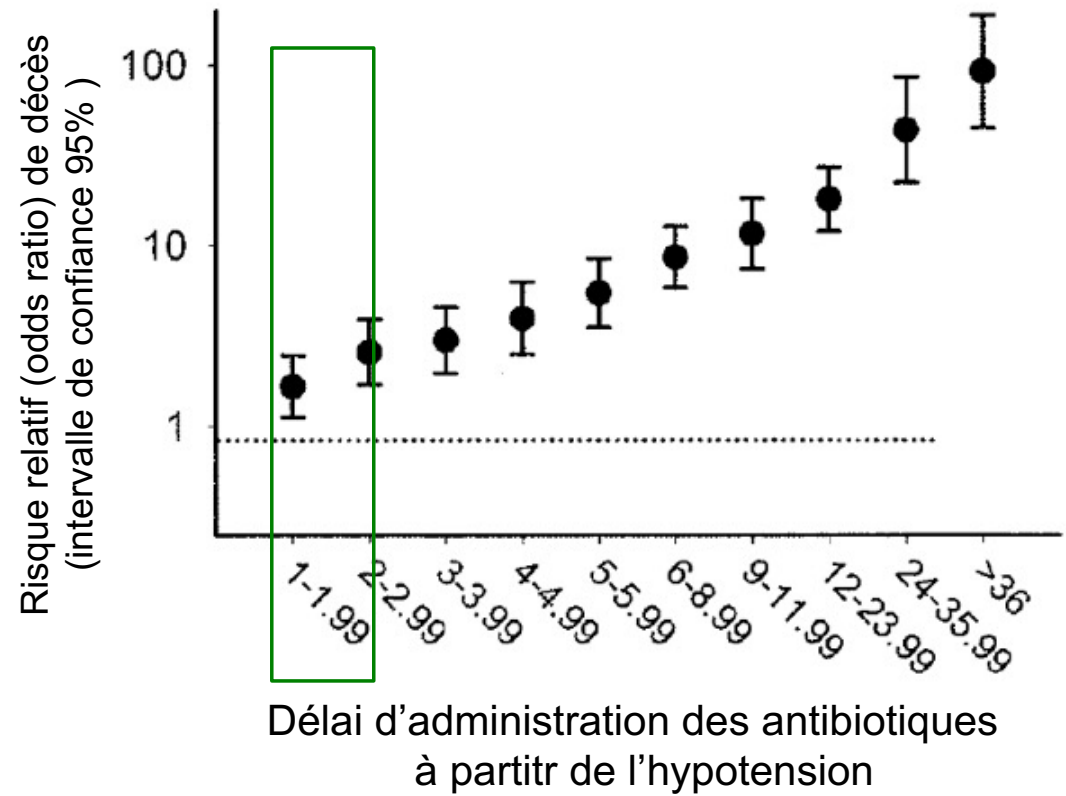
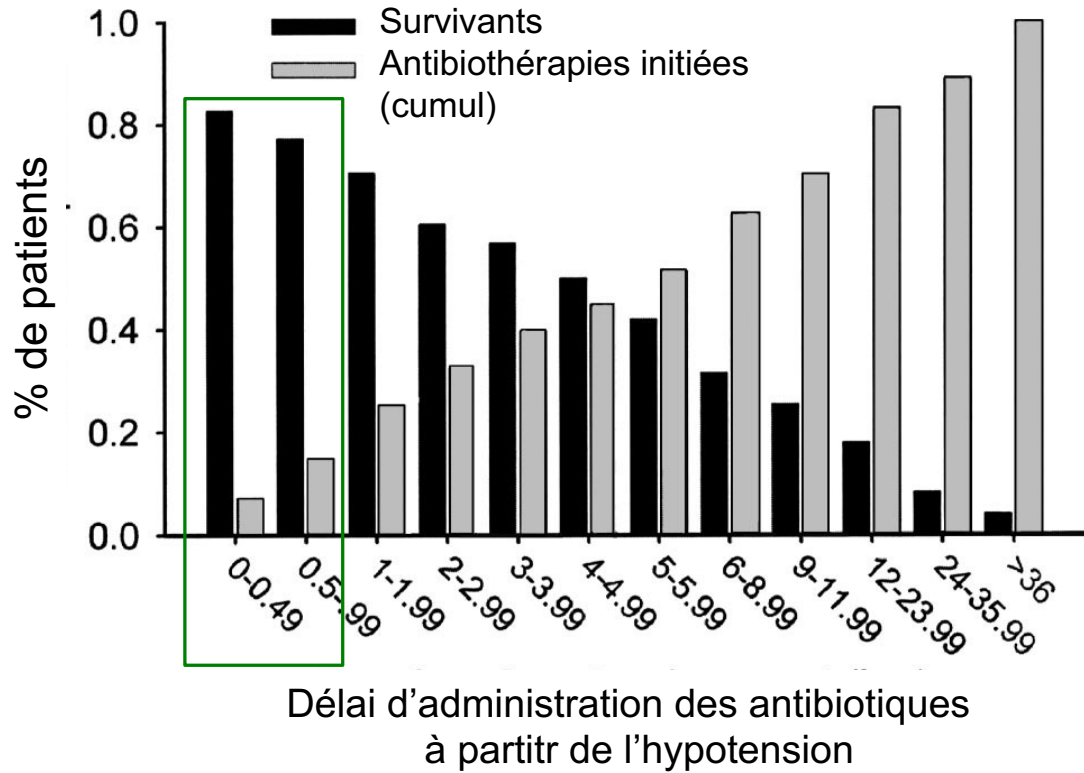
Antibiothérapie

Initiation de l'antibiothérapie

Précocité de l'antibiothérapie – méta-analyse

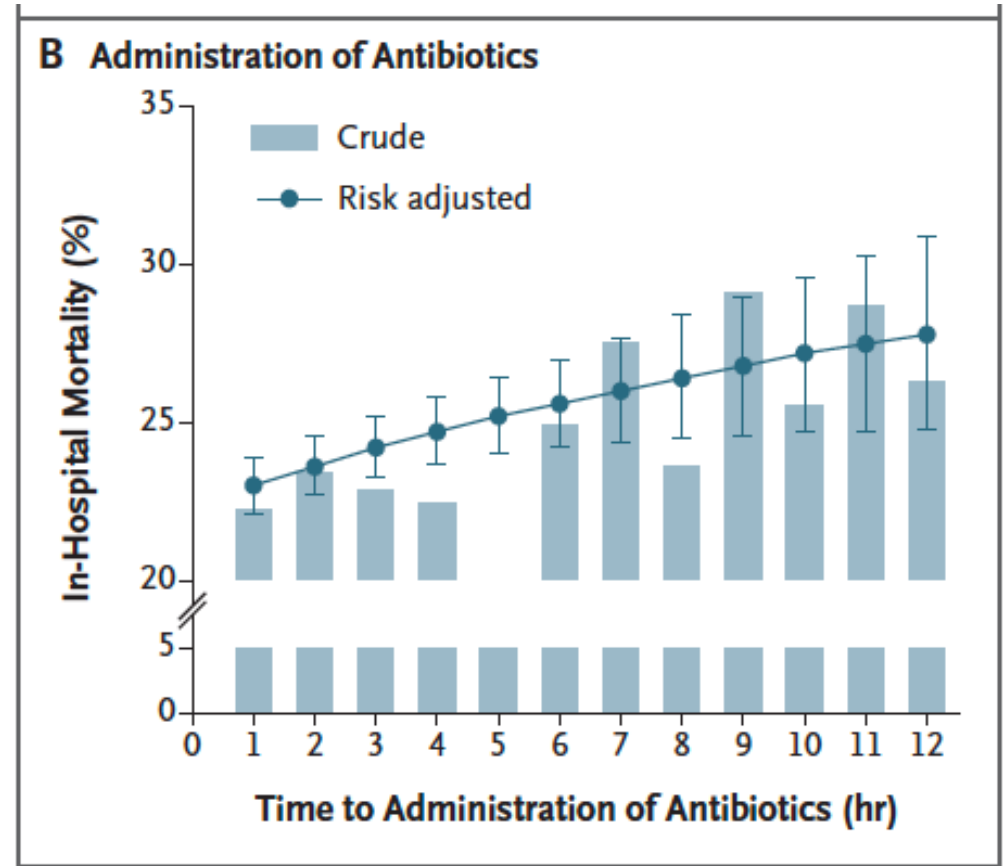


Précocité de l'antibiothérapie



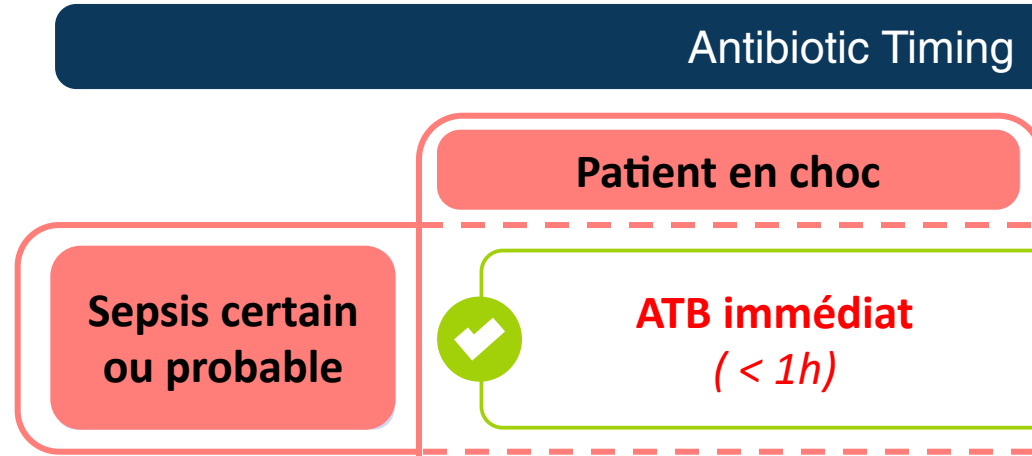
Précocité de l'antibiothérapie

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



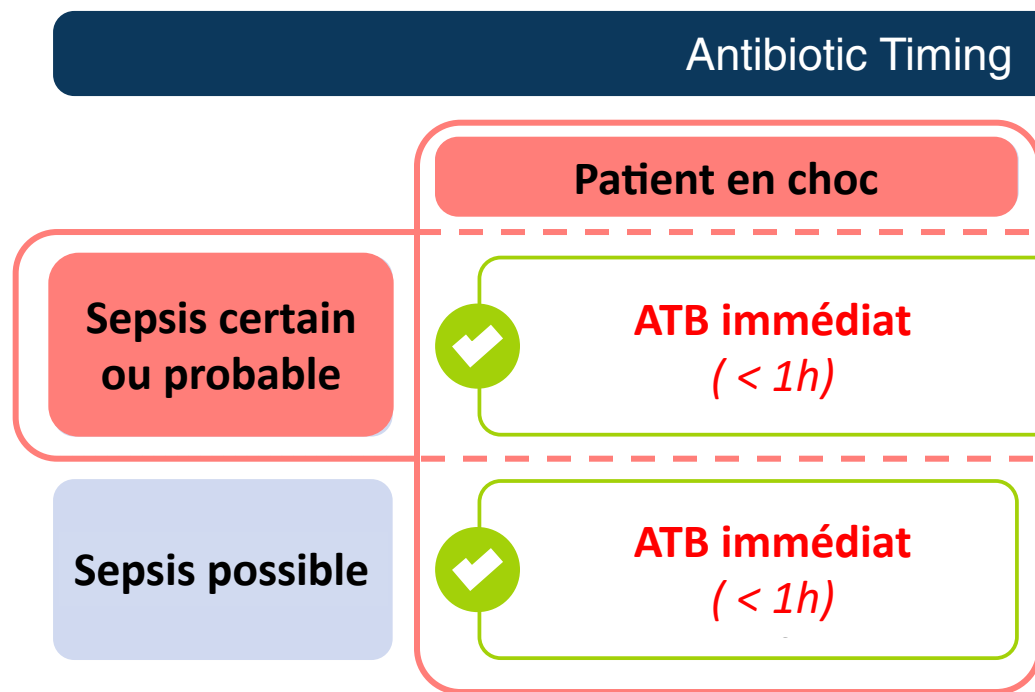


Initiation précoce de l'antibiothérapie



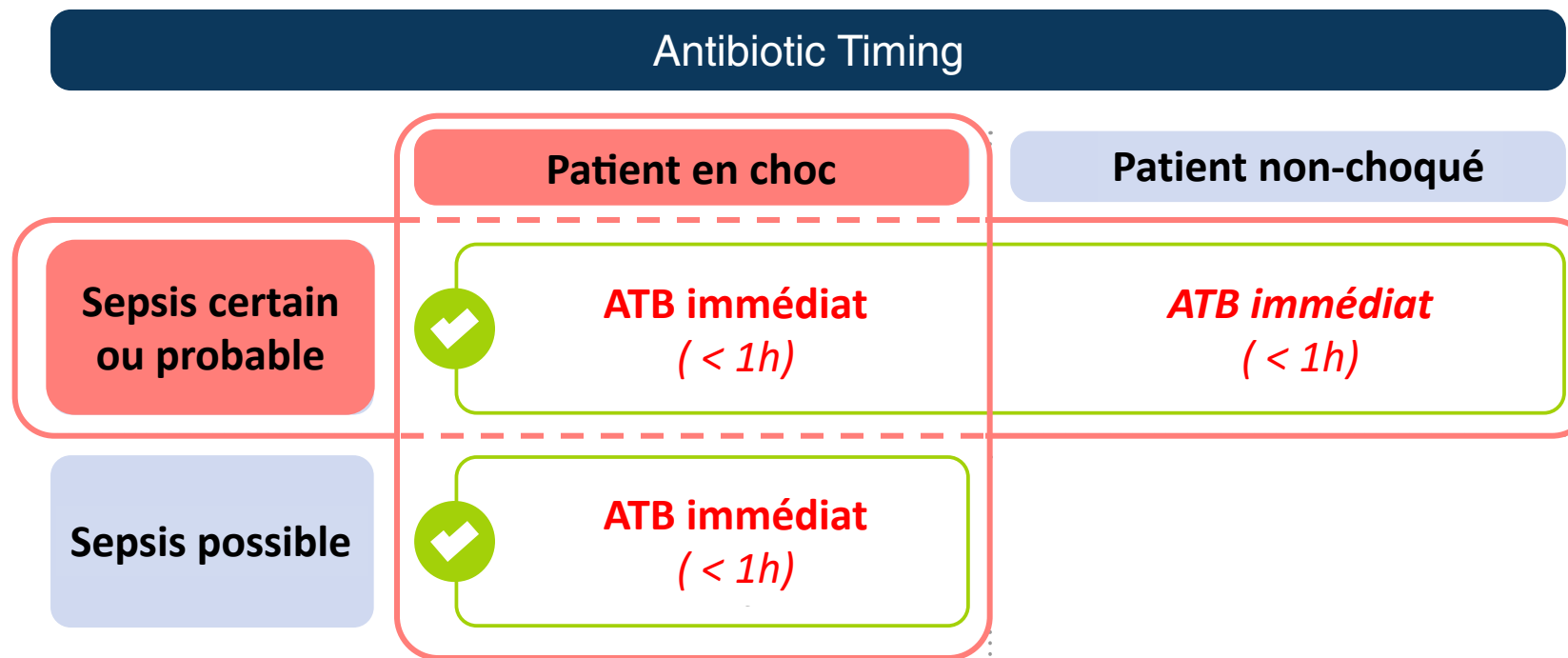


Initiation précoce de l'antibiothérapie



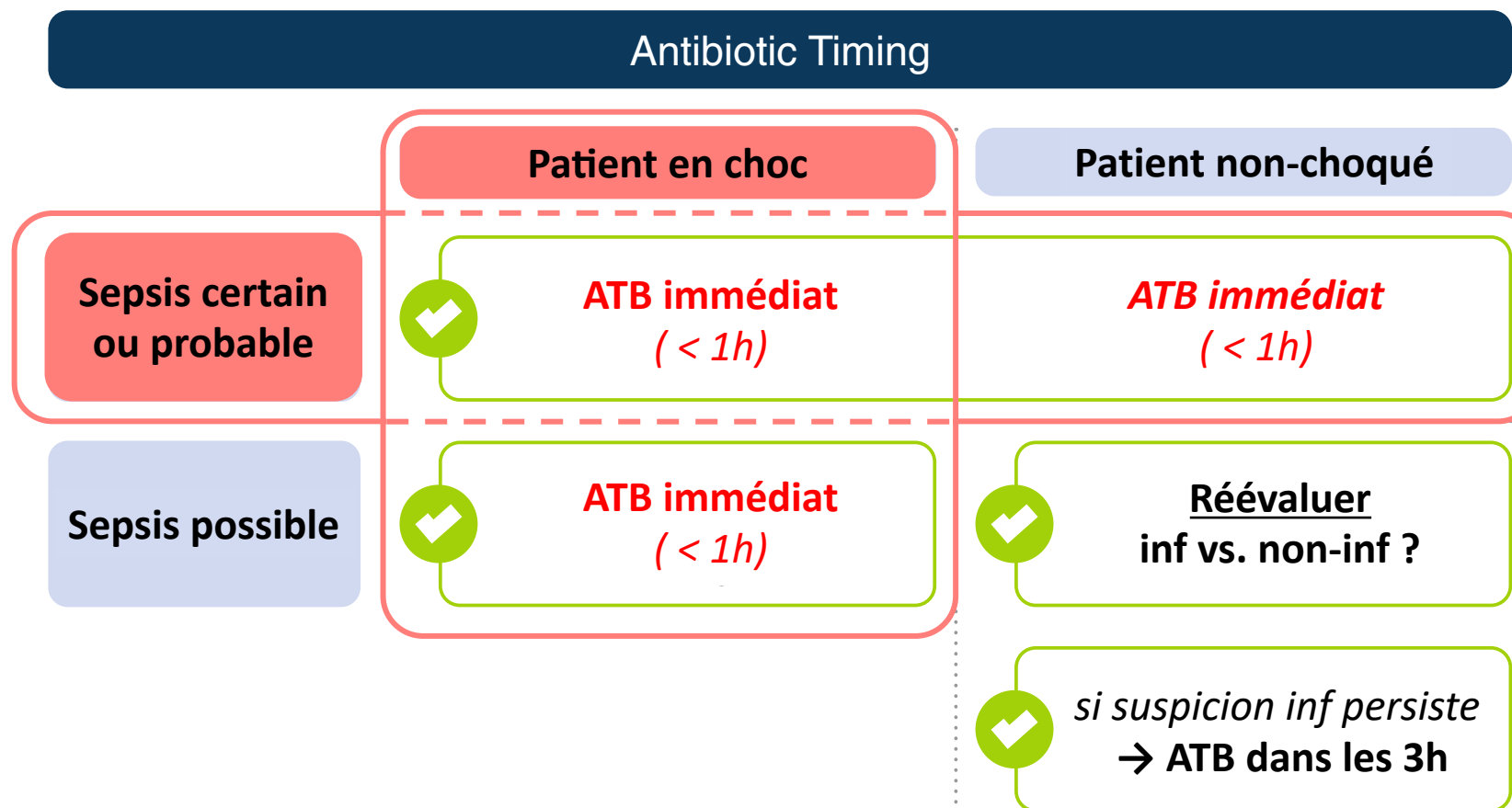


Initiation précoce de l'antibiothérapie



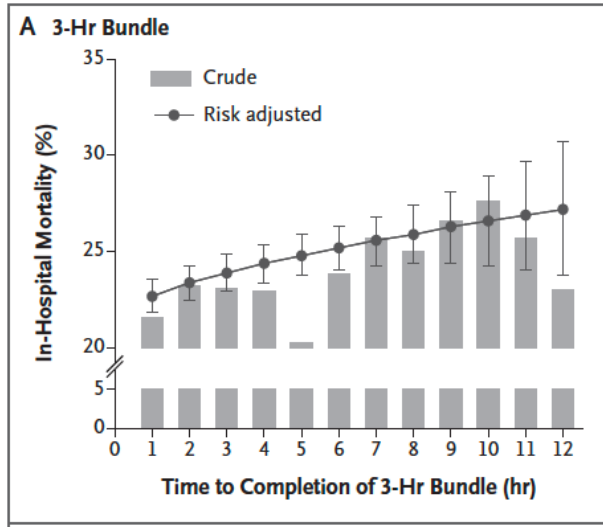


Initiation précoce de l'antibiothérapie

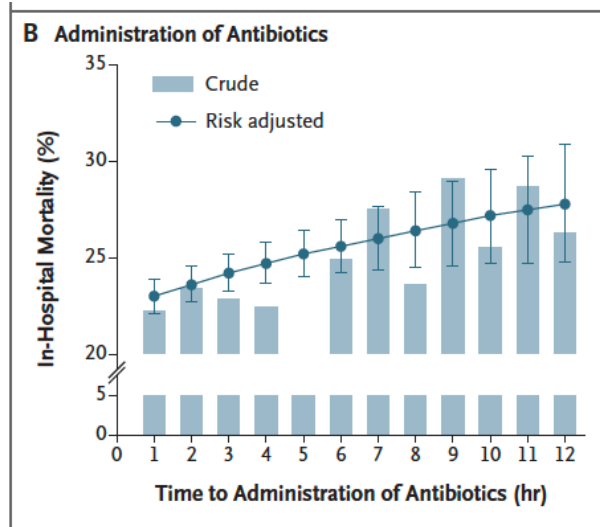


“Bundle SSC” des 3h

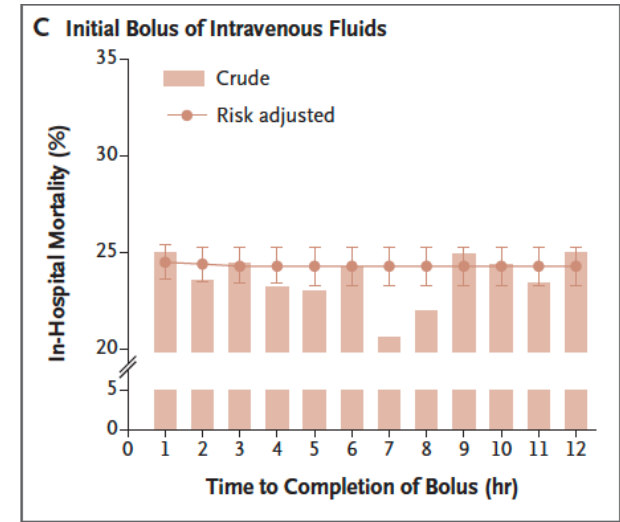
- Rétrospective USA (NY)
- Post décret sepsis
- > 49 000 patients
- Bundle des 3h SSC 2016 (hémocs / ATB / lactatémie)



→ **Bundle complet dans l'heure**



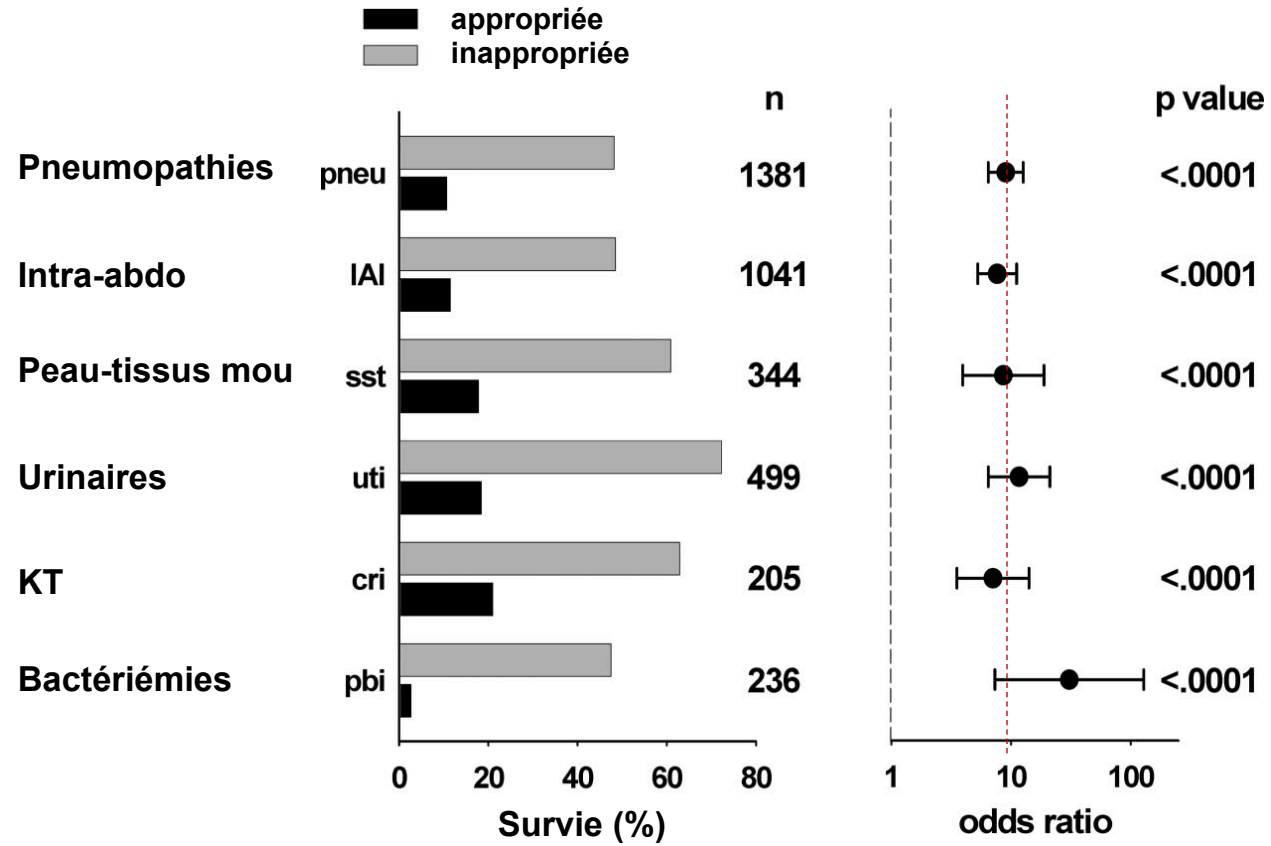
→ **1ère dose ATB dans l'heure**



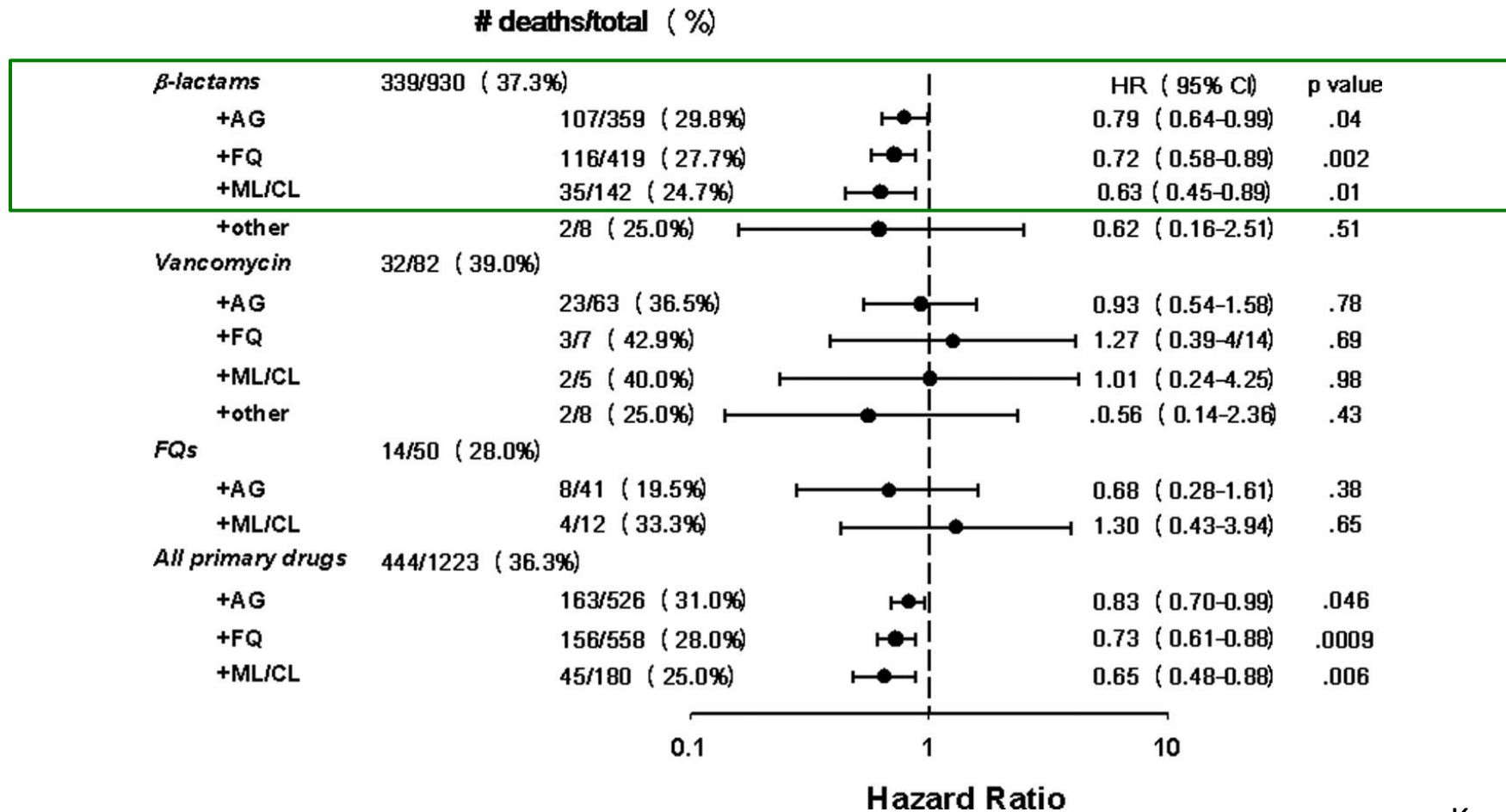
→ **30 ml/kg...à démarrer**

Associations ATB

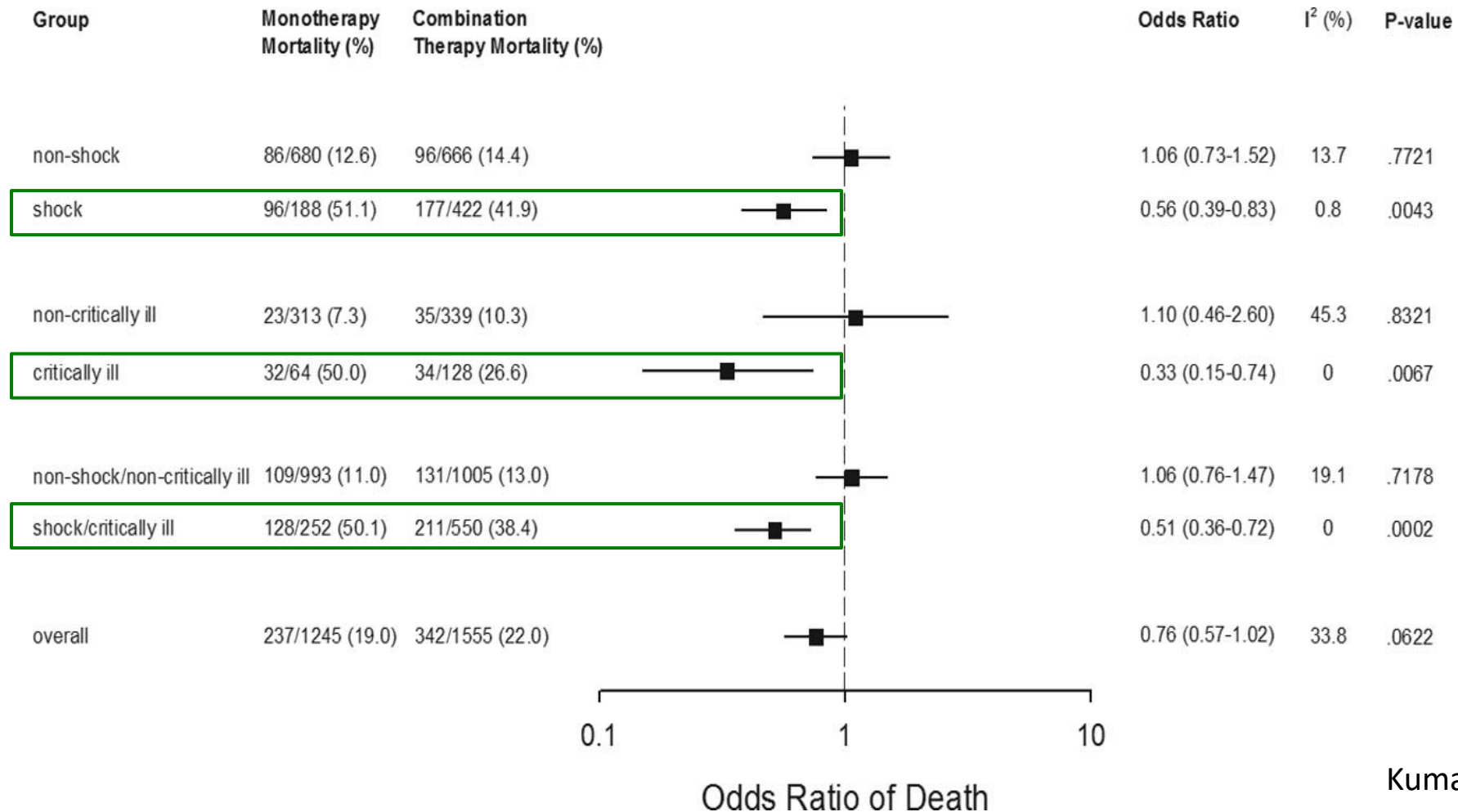
Inadéquation de l'antibiothérapie initiale



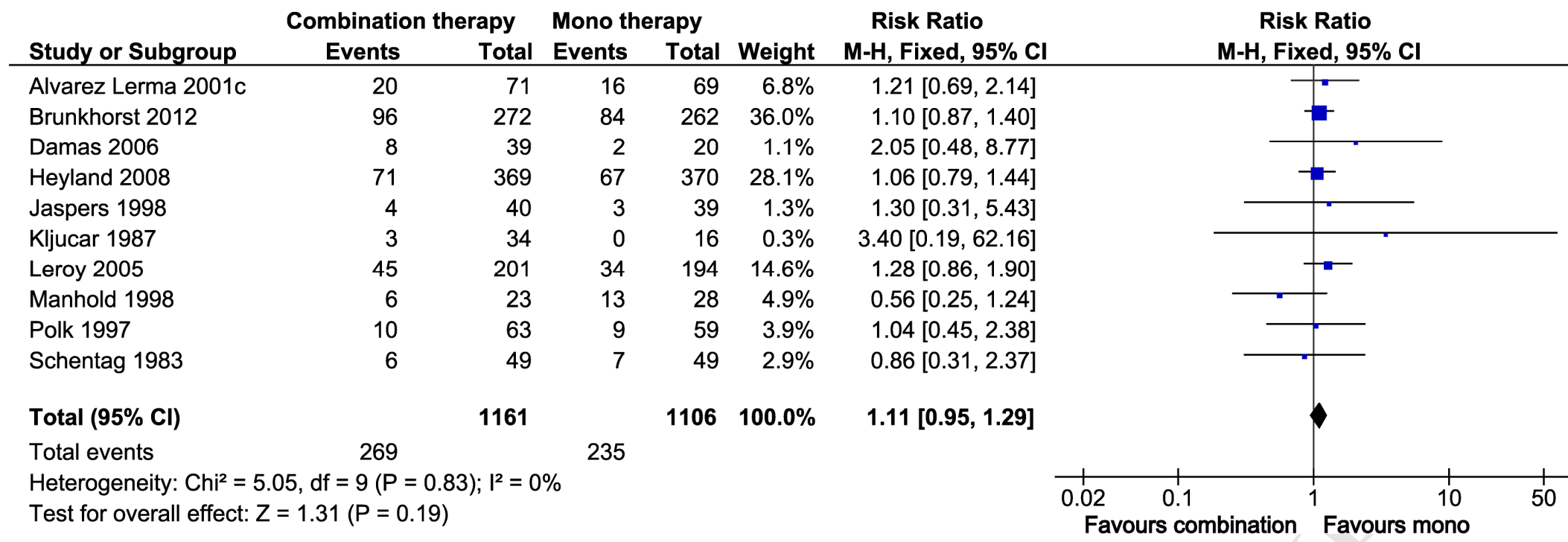
Adéquation par élargissement du spectre : associations



Associations d'antibiotique pour infections graves



Associations systématiques ?



Pas de bénéfice sur la mortalité

Associations...si haut risque BMR

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 BMR :

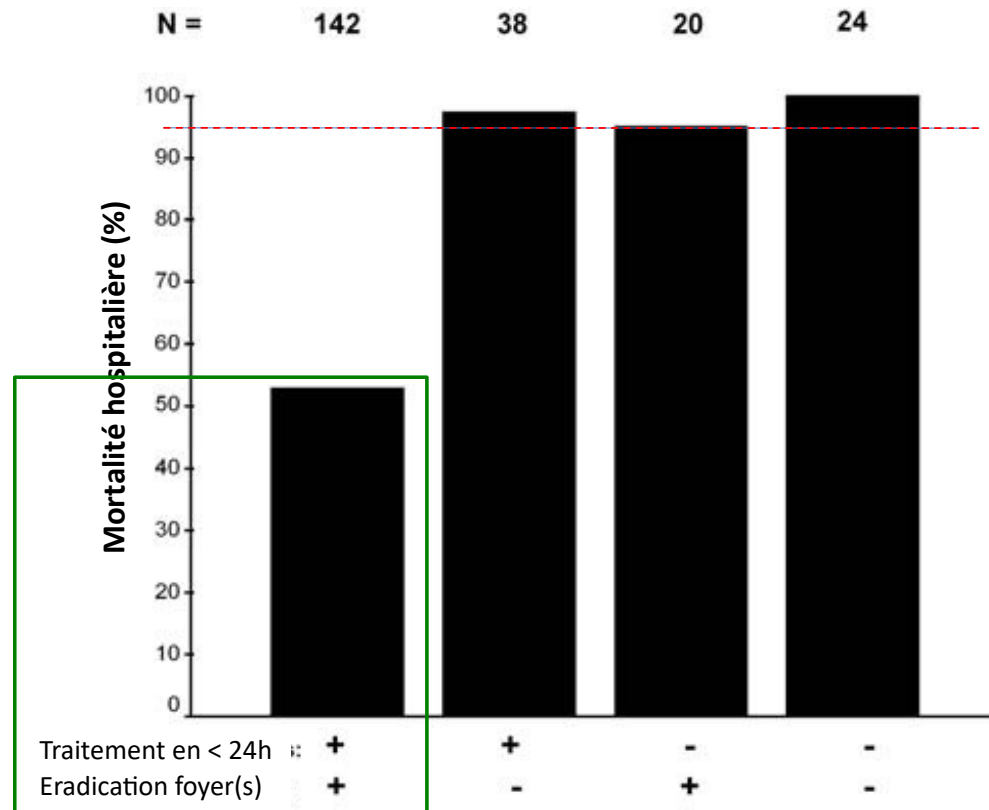
- *ATCD infection/colonisation BMR dans l'année*
- *ATB large spectre dans les 90j*
- *voyage zone endémique BMR dans les 90j*
- *infection associée aux soins*
- *Écologie locale*

Antifongiques ?

Gravité = ttt précoce ET éradication précoce foyer(s)

Monocentrique sur 8 ans

224 candidémies en **choc** septique → 155 **décès** (63,5%)



	AOR	95% CI	P 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

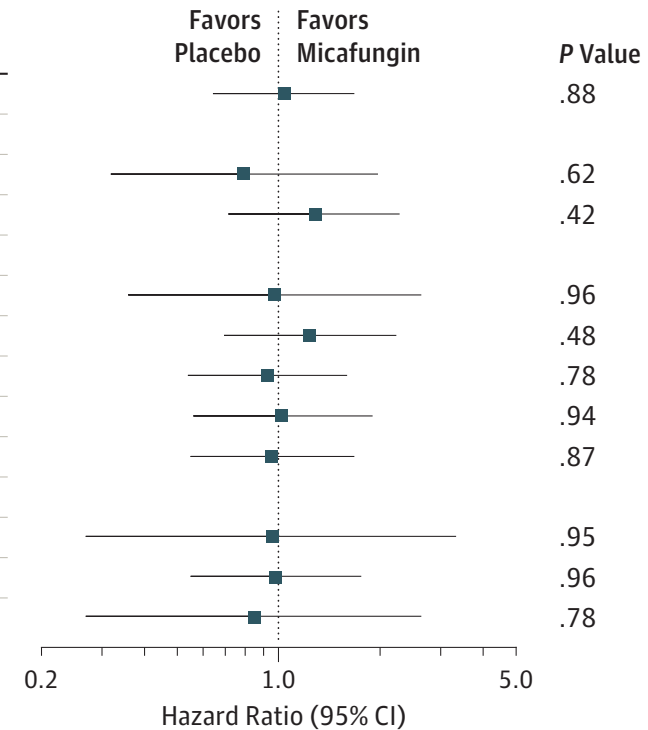
Antifongiques

RCT France, réanimation

260 patients sepsis, multidéfaillants, colonisation multisite + exposition ATB

Ttt empirique mica vs. placebo

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





Antifongiques = selon FdR

Candida

- 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

Aspergillose

- Galactomannane LBA
- Neutropénie,
- Corticostéroïde haute dose
- Transplant organe solide
- Greffe ç souches héματο

Autres IFI

(cryptococcus, histoplasma, blastomyces, coccidioidomycose)

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

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

Durée ATB choc septique

GUIDELINES

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



Recommendation

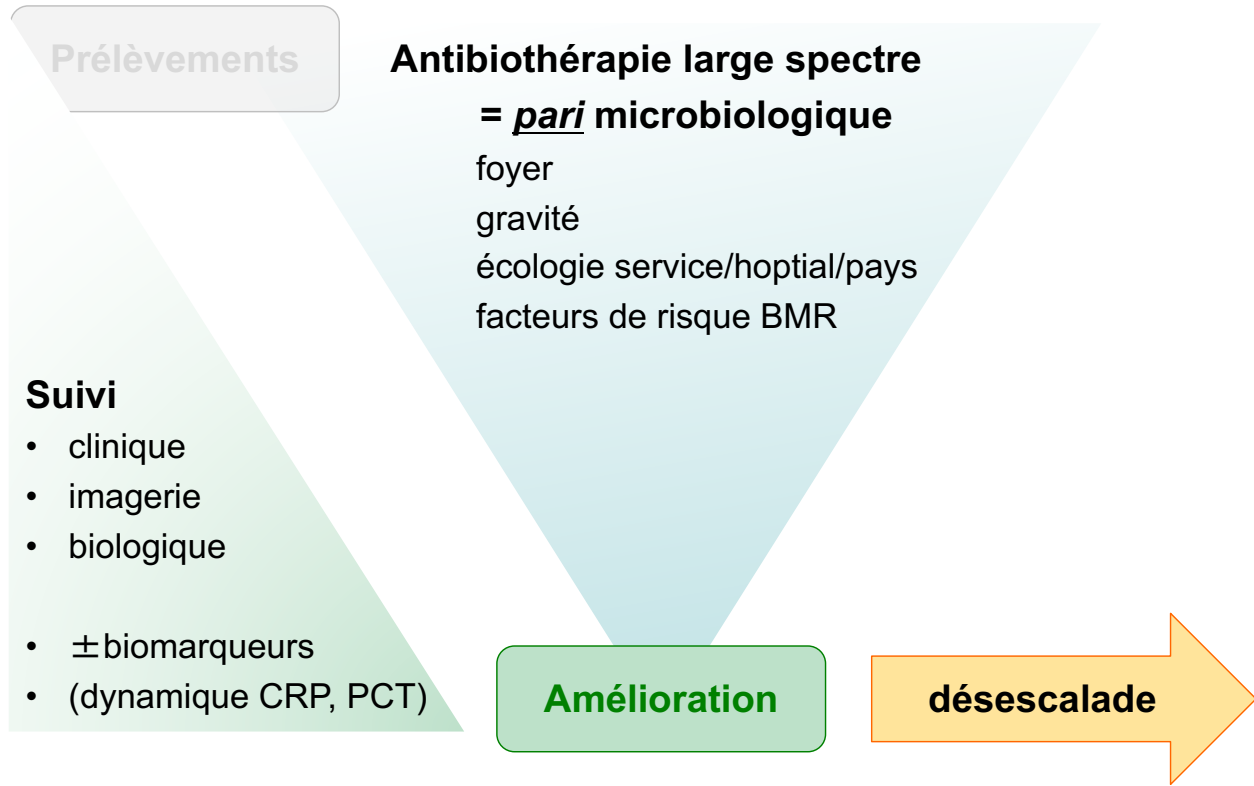
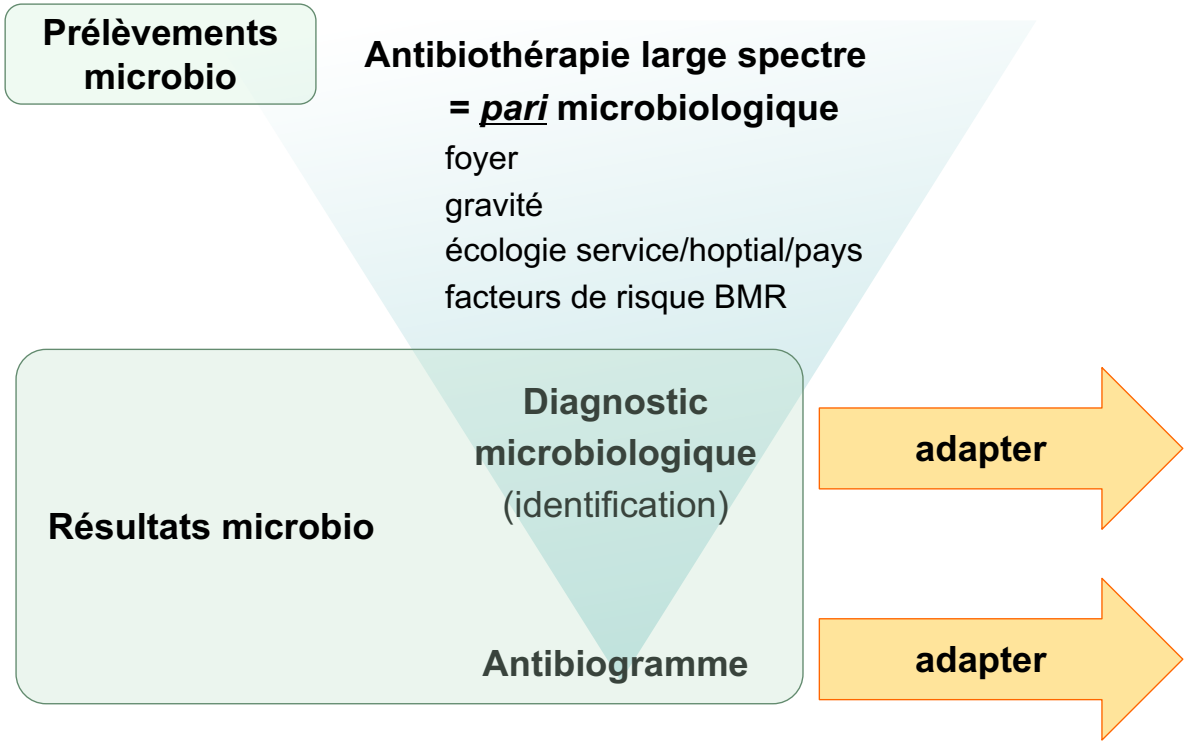
30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy

Weak recommendation, very low quality of evidence

courtes !

Désescalade ATB

Désescalade ATB



Désescalade

GUIDELINES

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



Recommendation

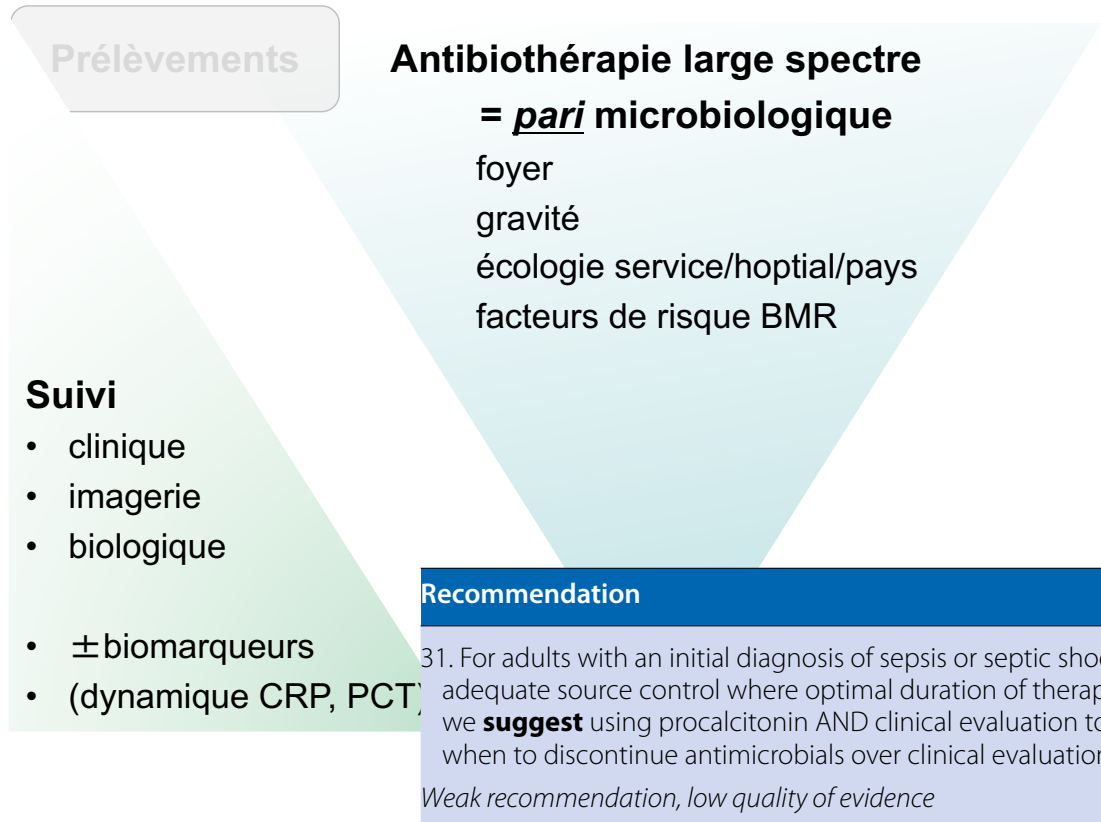
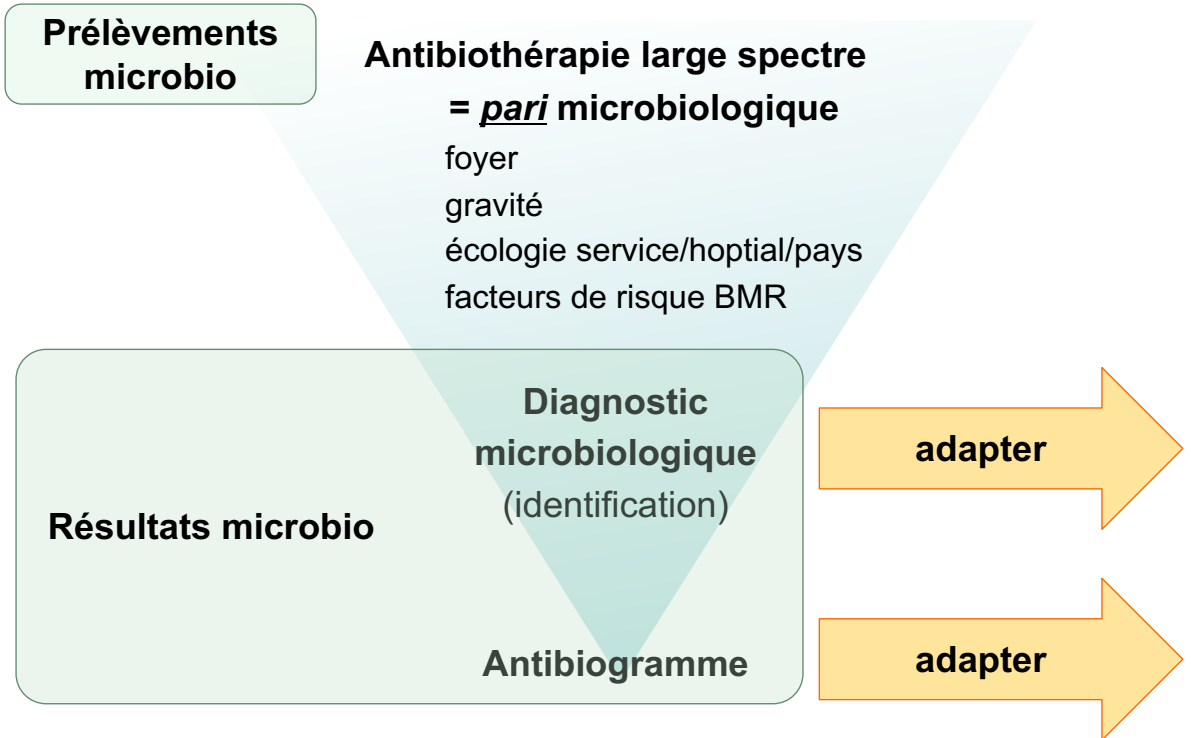
29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

Weak recommendation, very low quality of evidence

réévaluations quotidiennes des possibilités de désescalade ATB



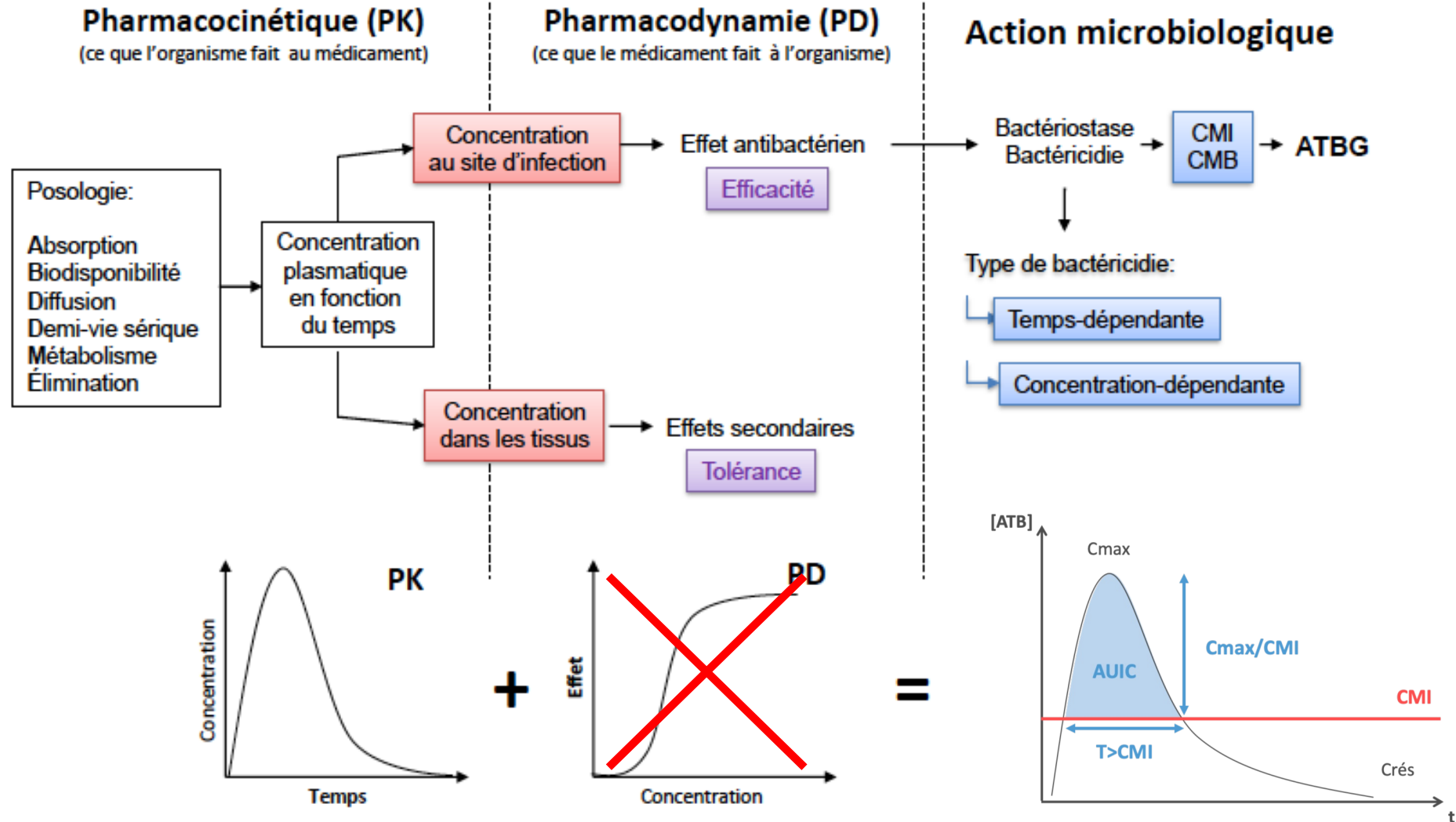
Désescalade ATB



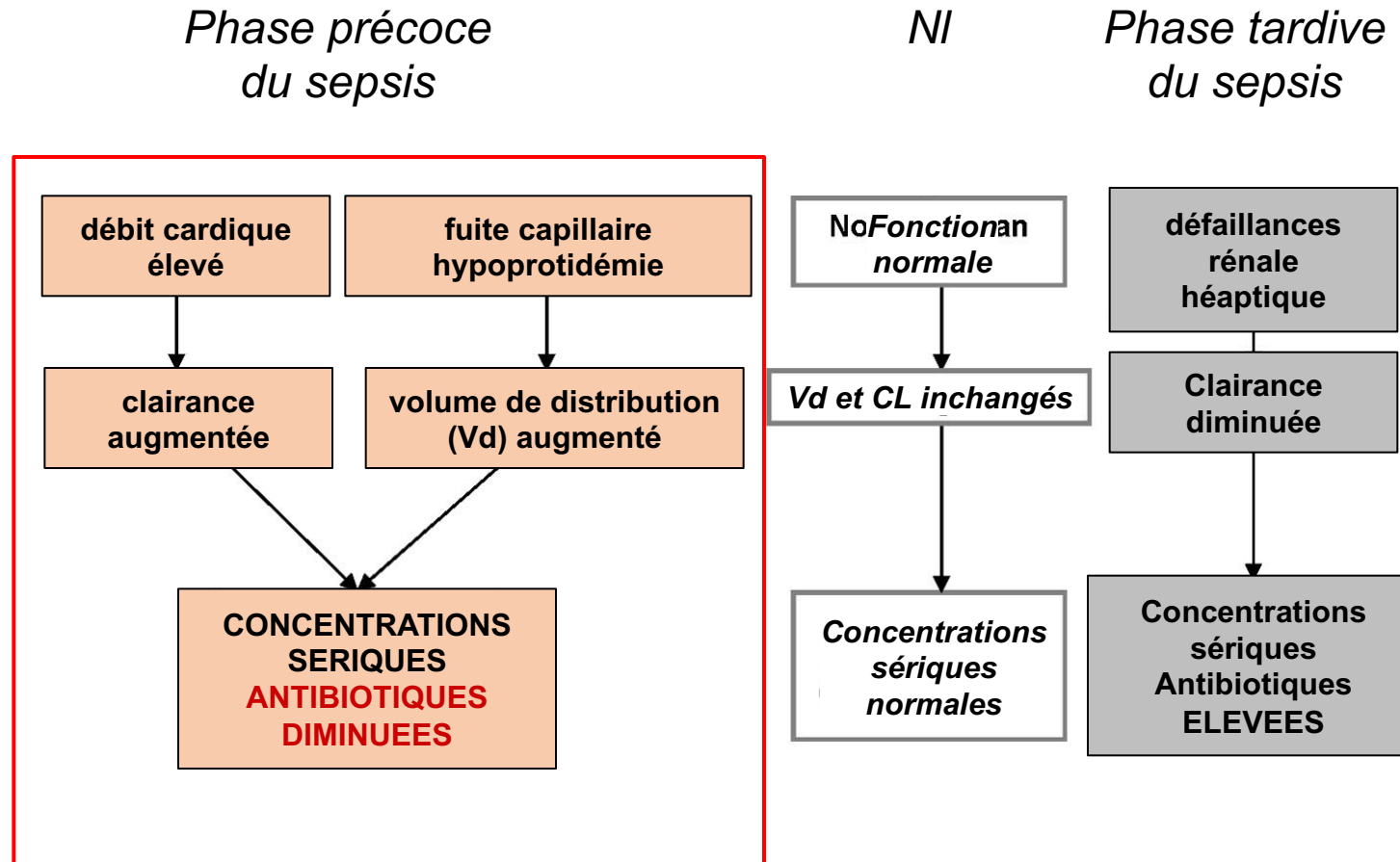
Suivi clinique et PCT pour arrêter ATB

PK/PD

PK/PD ATB : effet/concentration ~ sensibilité souche à l'ATB

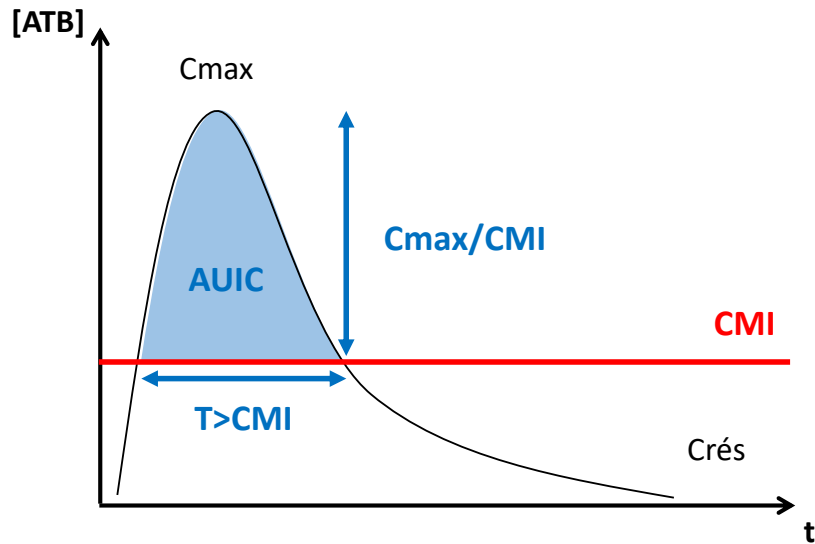


Altérations PK/PD du choc septique

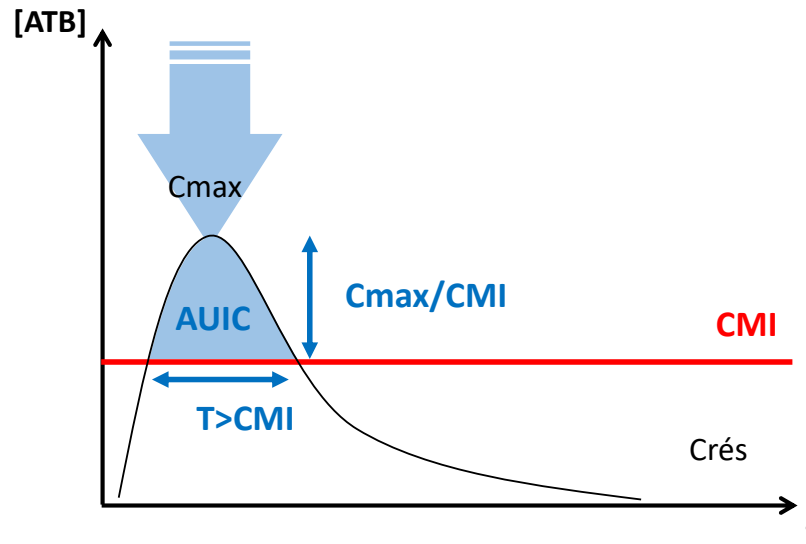


paramètres PK/PD d'efficacité + altérations PK/PD + résistances

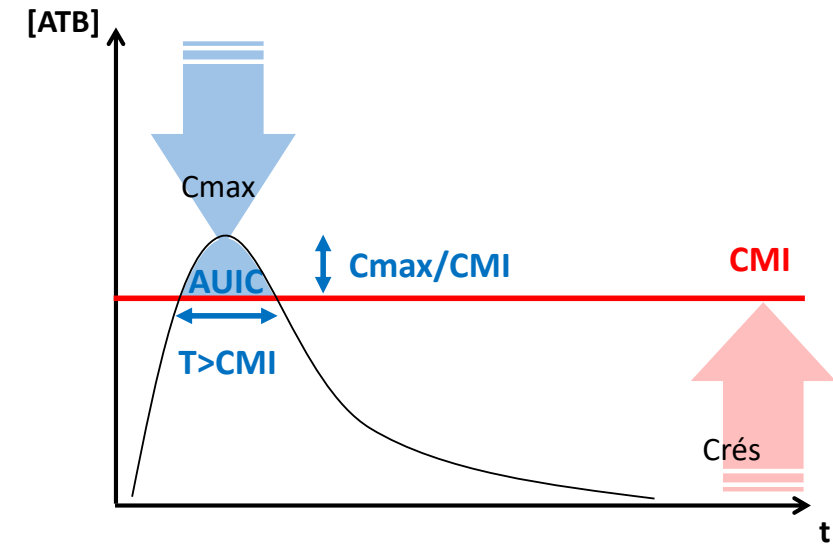
Standard



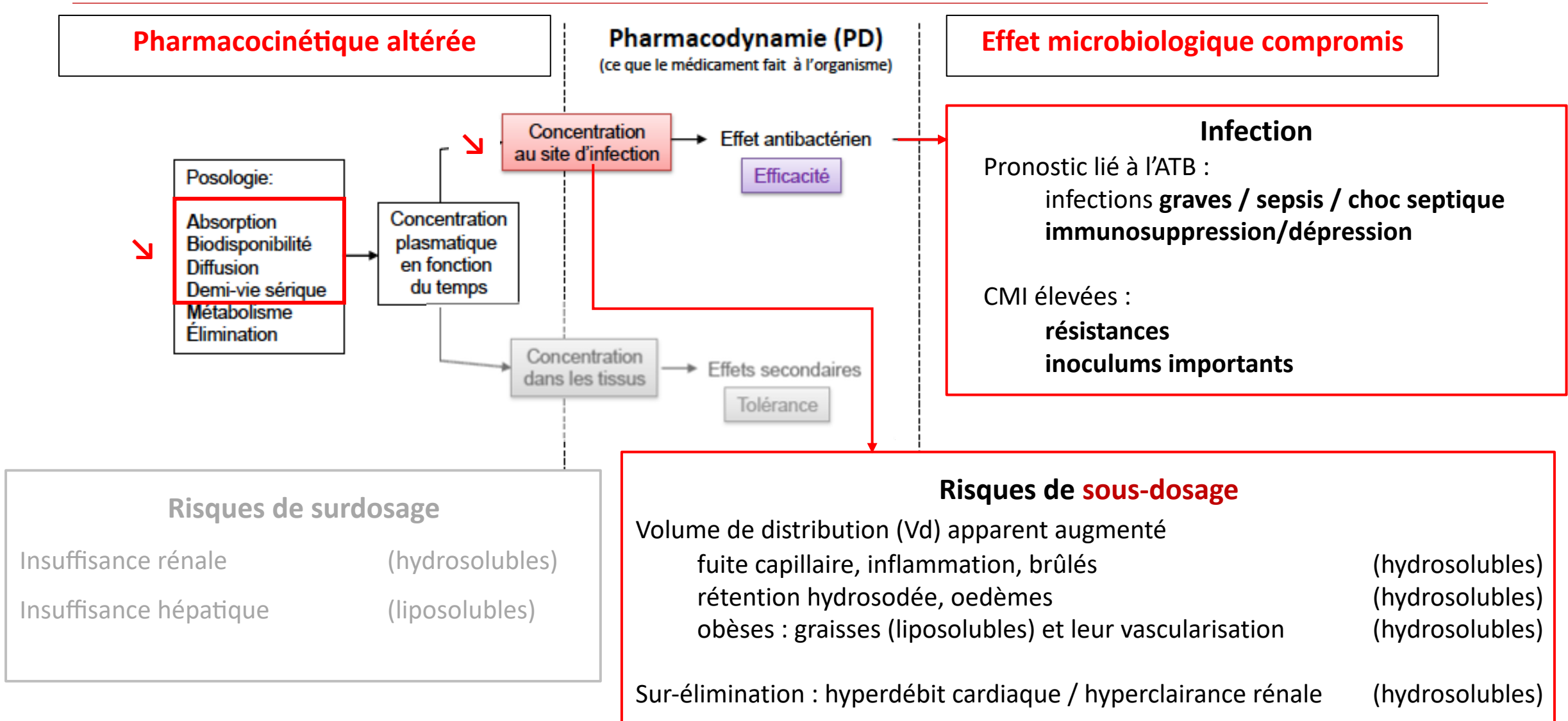
Altérations PK/PD réa



Altérations PK/PD réa + résistance



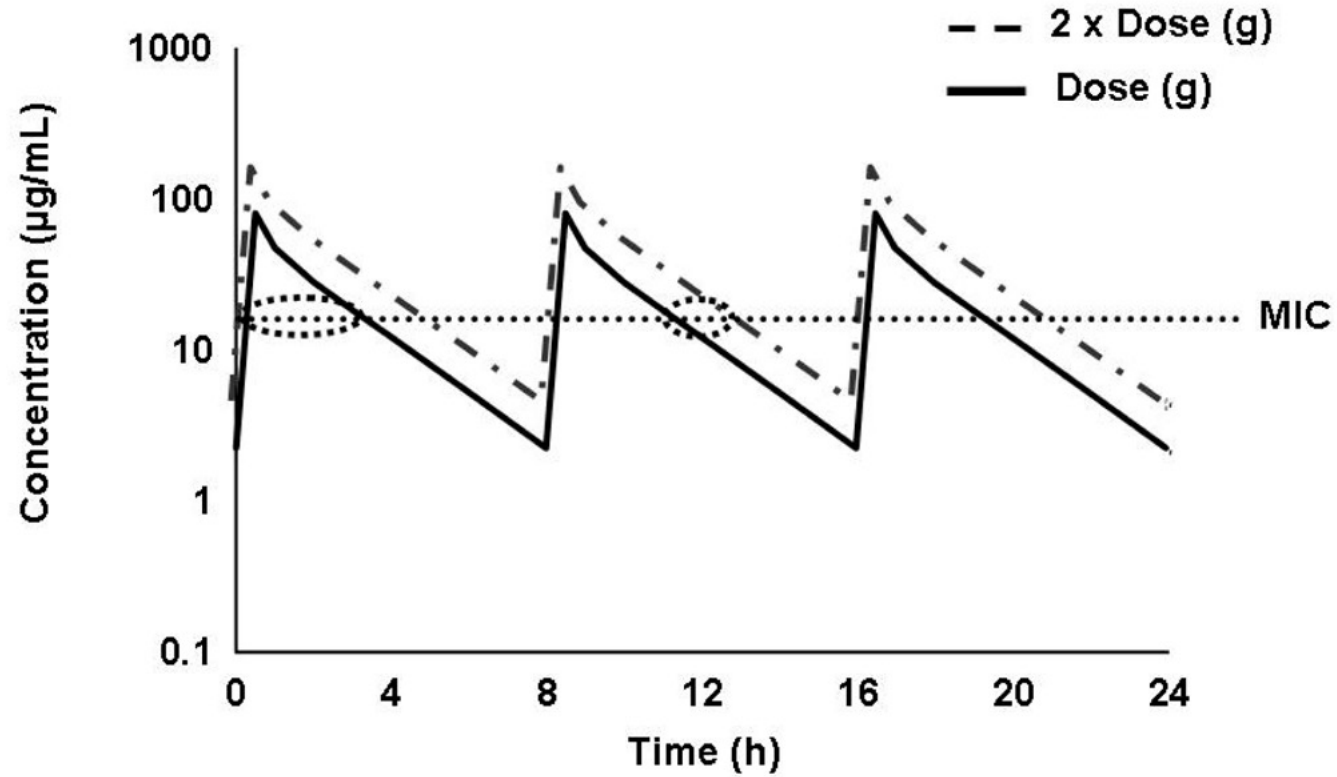
Pour quels patients la relation PK/PD ATB est importante ?



Paramètres d'optimisation PK/PD théoriques

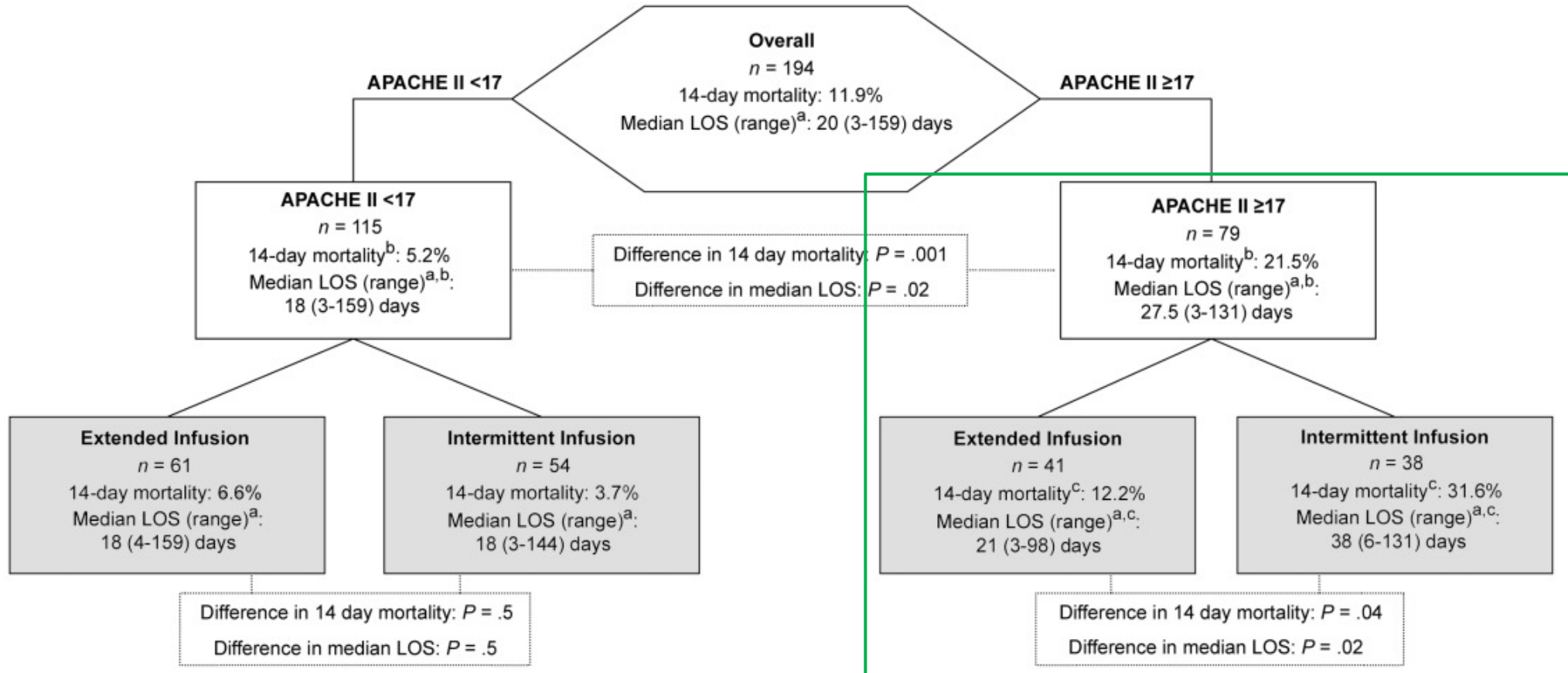
Classe d'antibiotique	Modalité de bactéricidie	Paramètre en relation avec l'efficacité	Optimisation de l'efficacité	Prévention des résistances	Effet post antibiotique
Bêtalactamines	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
Glycopeptides	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
Aminosides	Concentration dépendant	C _{max} /CMI (AUC)	↗ C _{max} /CMI ↗ AUC	↗ C _{max} > CMI	+
Fluoroquinolones	Concentration dépendant	C _{max} /CMI (AUC)	↗ C _{max} /CMI ↗ AUC	↗ C _{max} > CMI	+

Optimisation- β -lactamines : augmentation de doses ?



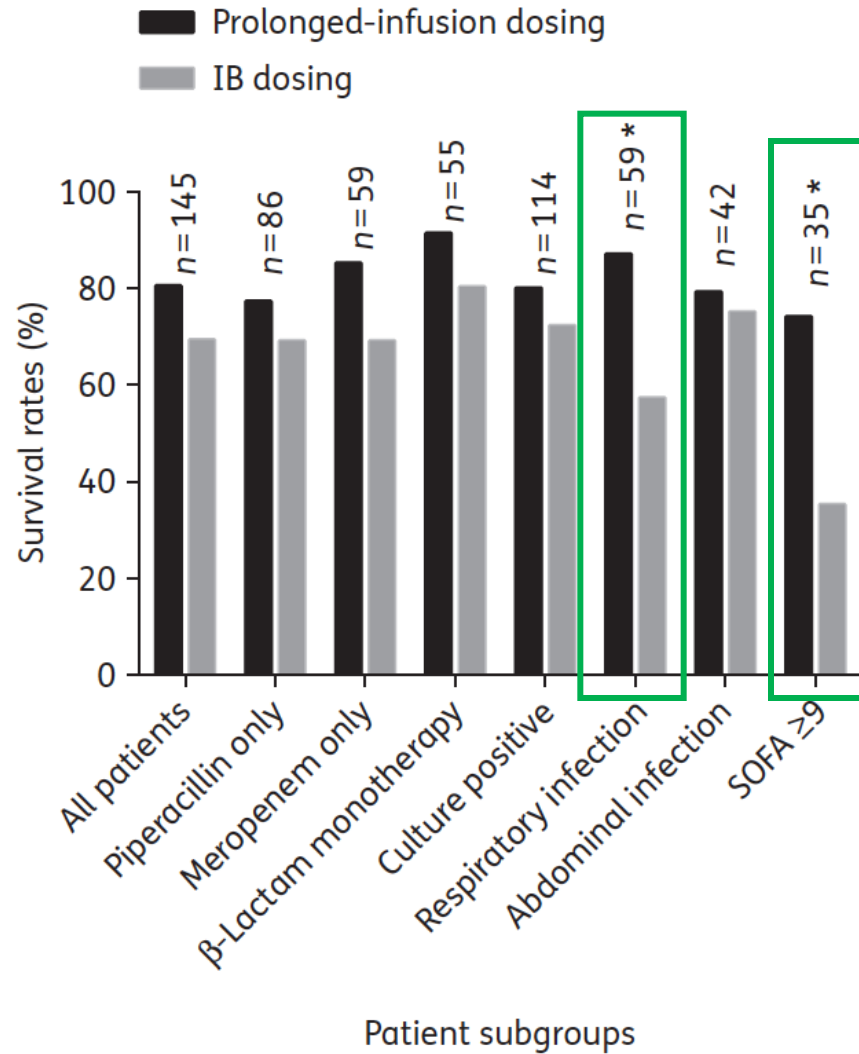
Augmente le pic **ET** le temps > CMI

Optimisation- β -lactamines : perfusions prolongées



Optimisation- β -lactamines : perfusions prolongées

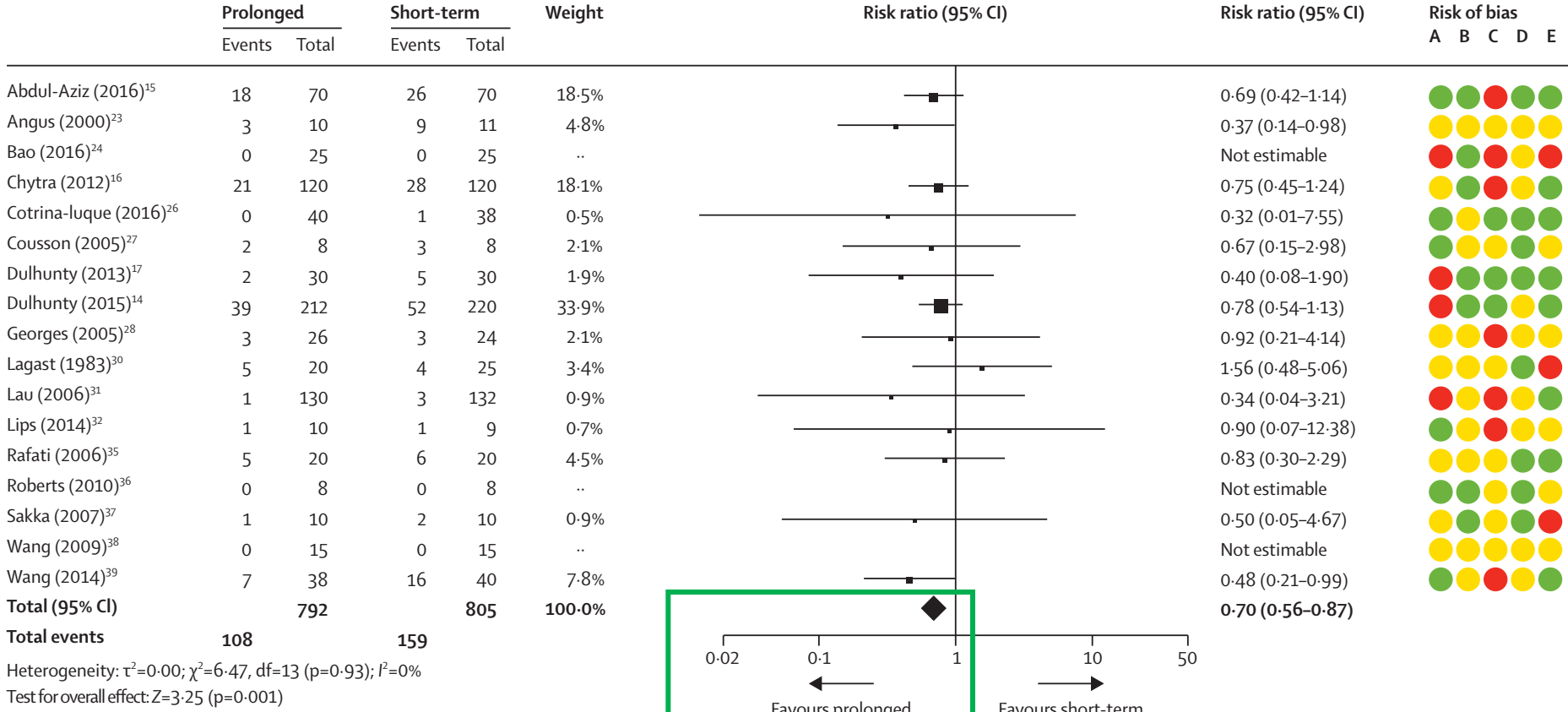
PIP/TAZ
méropénème



diminution mortalité en réa

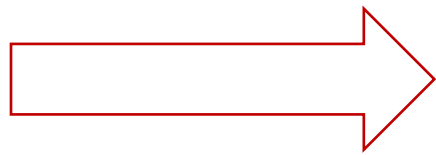
- Infections respiratoires
- patients graves SOFA ≥ 9

Optimisation- β -lactamines : perfusions prolongées



- (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)
- High risk of bias
 - Low risk of bias
 - Unclear risk of bias

PK/PD



Perfusions prolongées de bêta-lactamines après dose de charge

Optimisation – vancomycine : charge puis perfusion continue

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

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

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

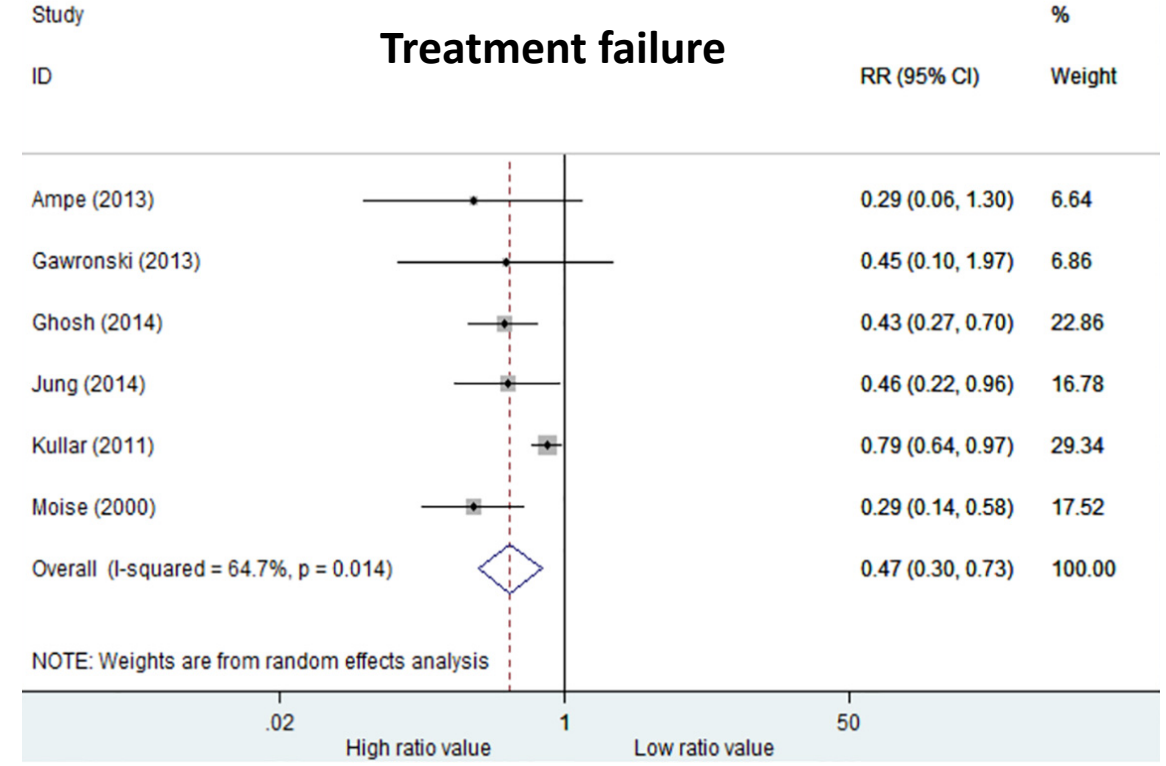
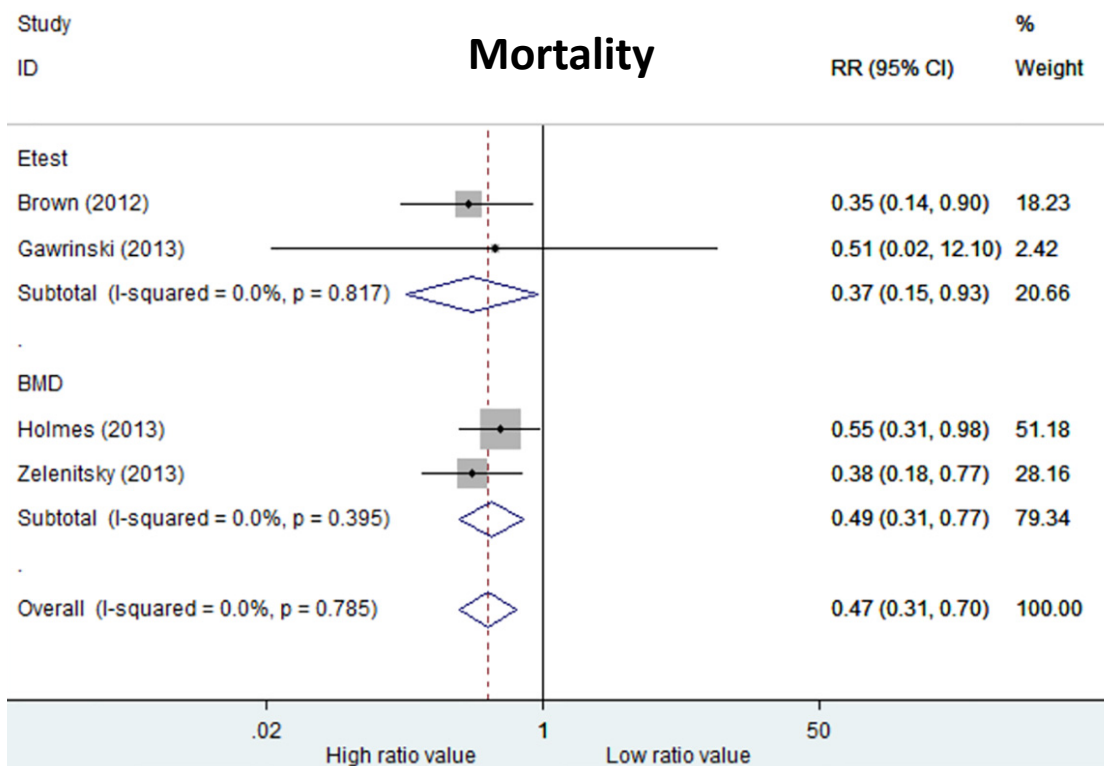
^a $p < .05$.

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

Optimisation – vancomycine : seuil AUC_{24}/CMI d'efficacité ?

Meta-analysis

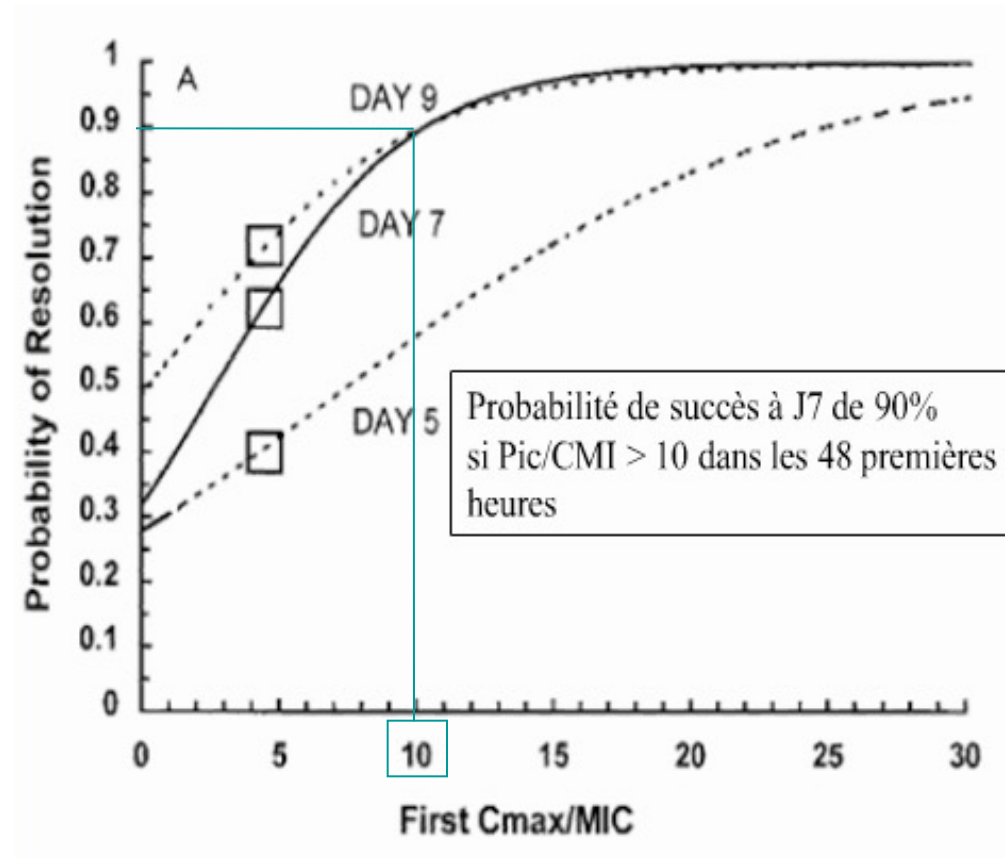
AUC_{24}/CMI selon seuil 460 mg.h/L



High AUC_{24}/MIC target > 400 mg.h/L

Optimisation – aminosides : premier pic

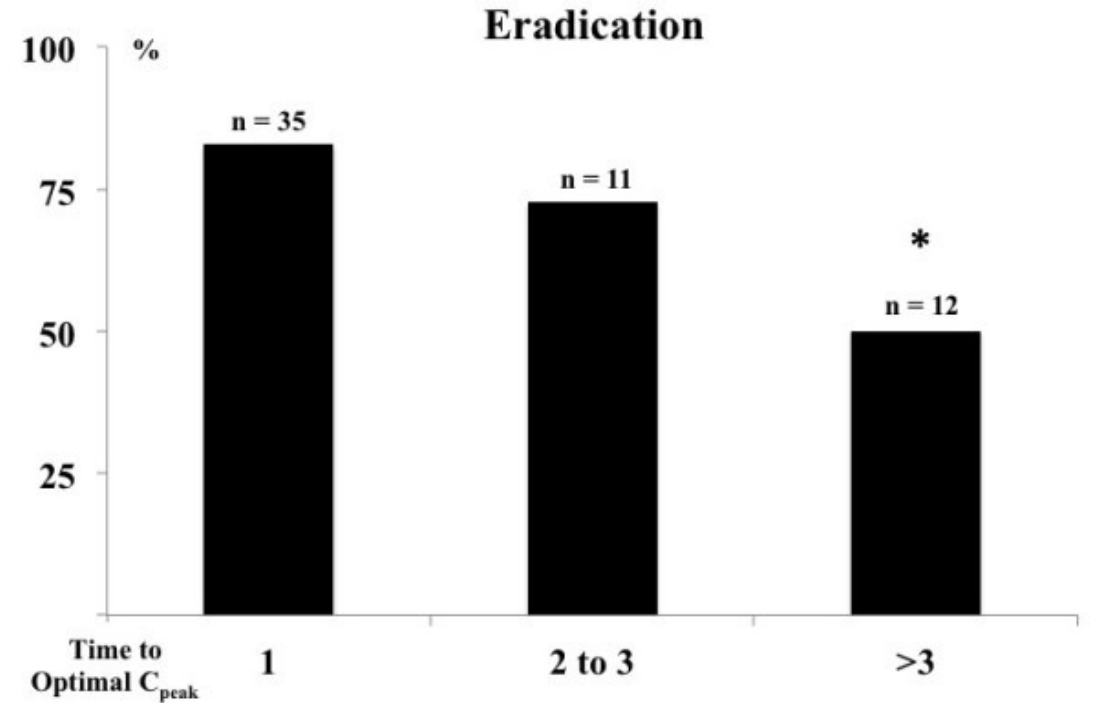
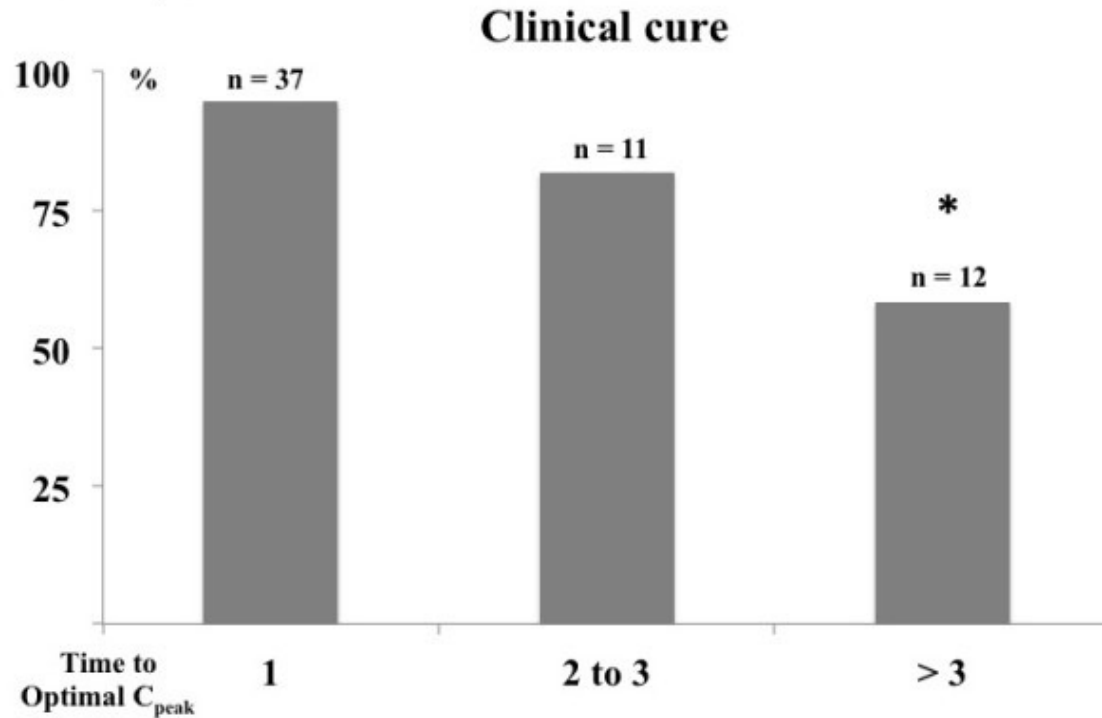
Pneumopathie BGN sous aminosides



Amikacine : premier pic...*non rattrapable!*

Délai (j) du pic optimal (> 10x CMI)

PAVM (30% *P. aeruginosa*)



1er Pic C_{max} > 10 x CMI

Paramètres d'optimisation PK/PD choc septique

Drug or drug class	PK/PD index associated with bacterial killing or efficacy	Drug concentration target	Considerations for optimised dosing ^a	References
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

Risque élevé

Gravité/choc septique

Neutropénie fébrile

Foyers "protégés" (abcès...)

Risque faible

Cibles PK/PD "AGRESSIVES"

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

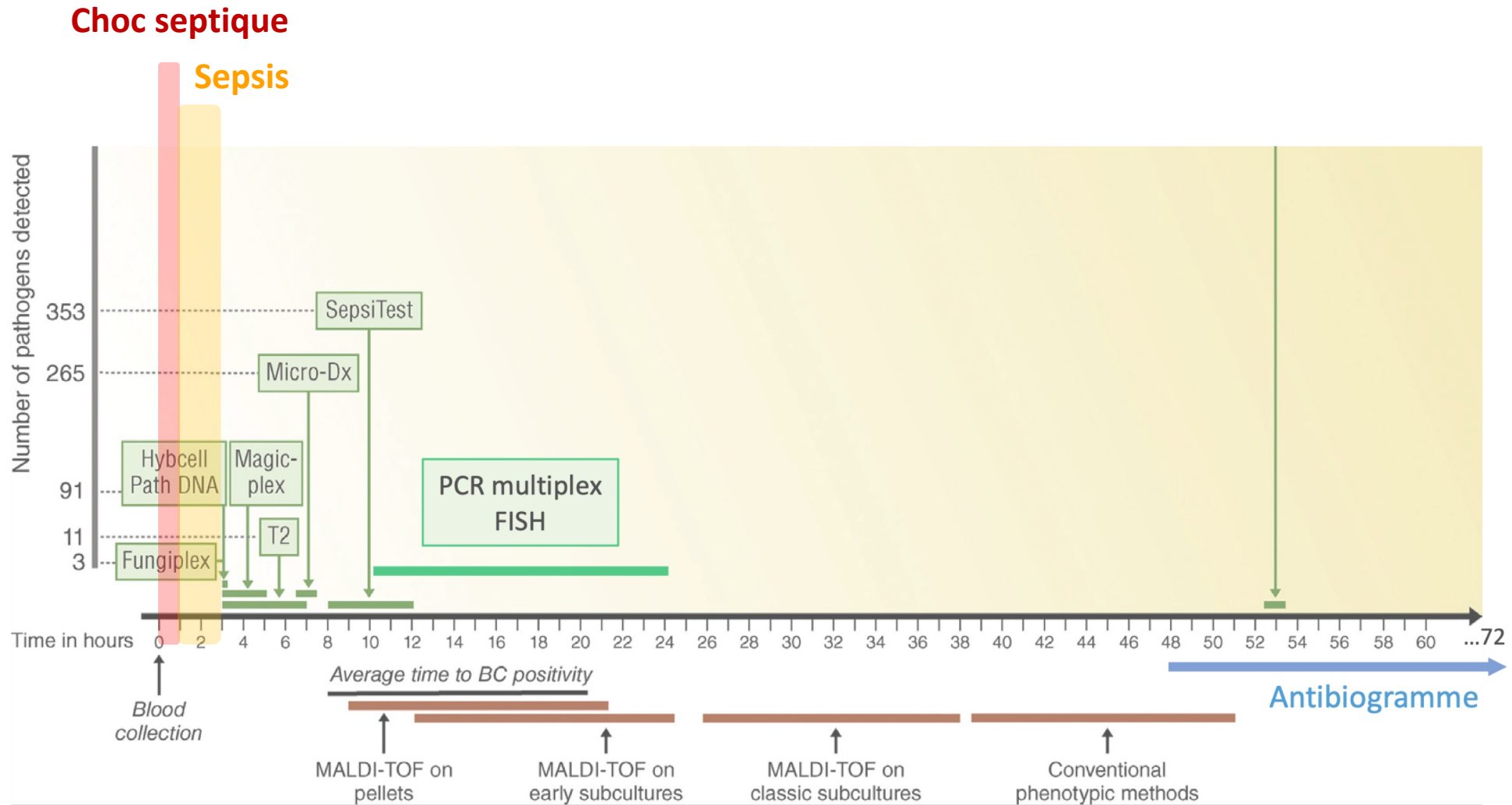
- | | |
|--------------------|-----------------|
| • Bêta-lactamines | Cmin/CMI > 4 |
| • Aminosides | Cmax/CMI > 10 |
| • Vancomycine | AUC/CMI > 451 |
| • Fluoroquinolones | AUC/CMI 125-250 |

Cibles PK/PD conventionnelles

(but : reduction charge bact. $\geq 1 \log_{10}$ CFU/mL)

- | | |
|--------------------|---------------|
| • Bêta-lactamines | Cmin/CMI > 1 |
| • Aminosides | Cmax/CMI > 8 |
| • Vancomycine | AUC/CMI > 400 |
| • Fluoroquinolones | AUC/CMI > 125 |

Mais...temporalité des informations microbiologiques dont CMI

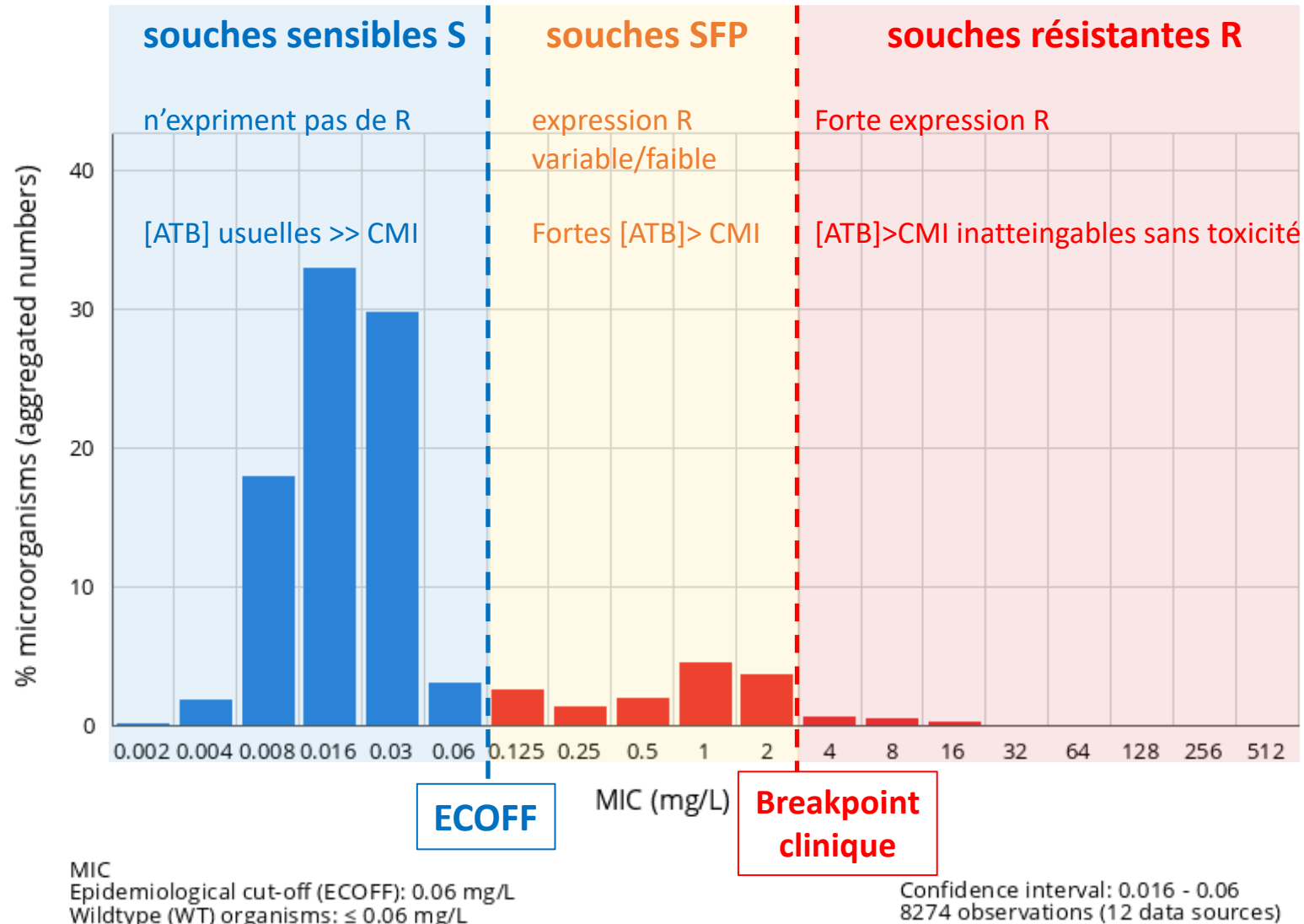


Optimisation PK/PD ATB

1. “Probabiliste” **en l’absence de CMI : de l’initiation du traitement jusqu’à ATBgramme**
2. “Documentée” : avec la CMI du pathogène sur ATBgramme (48-72h)

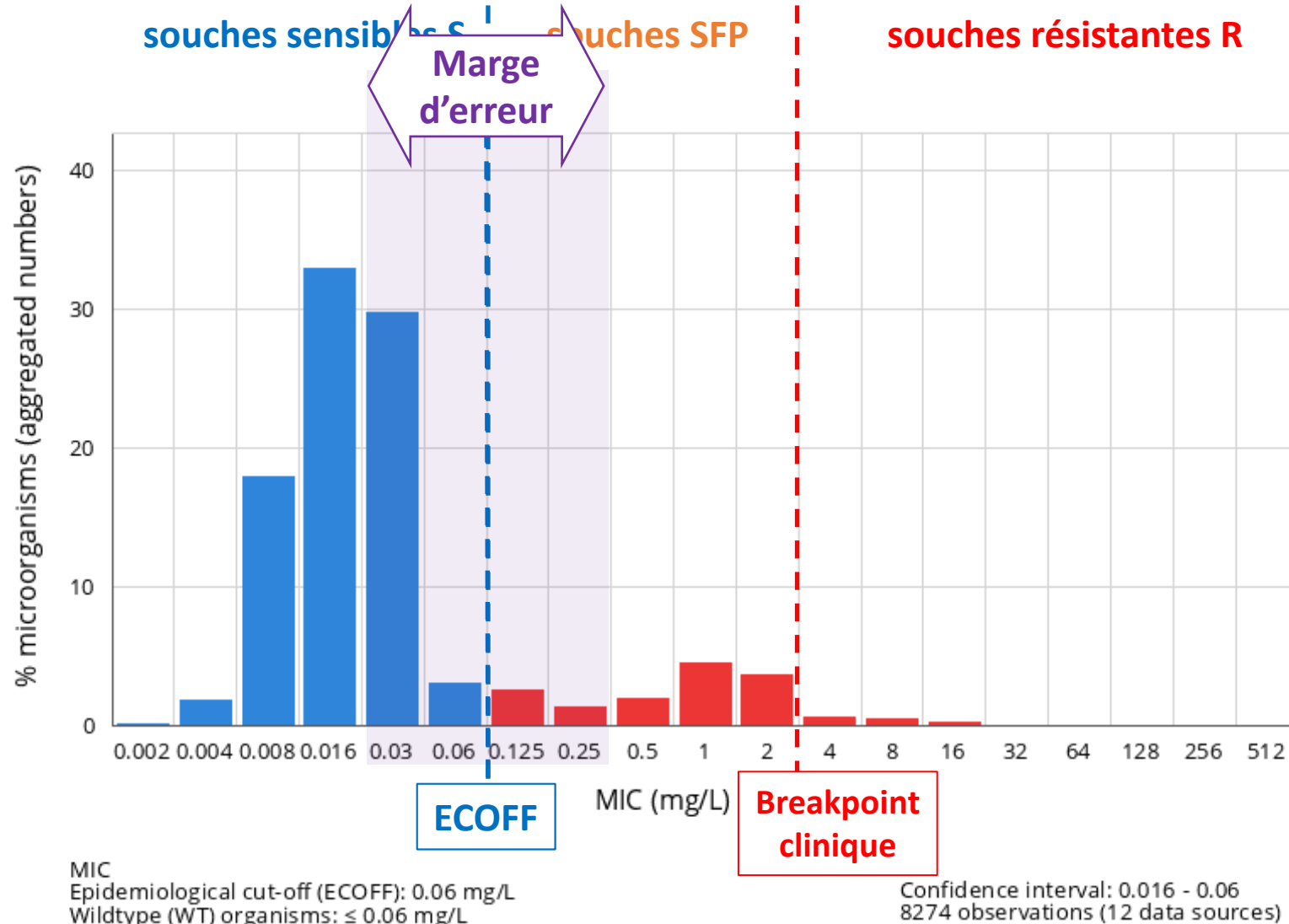
Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



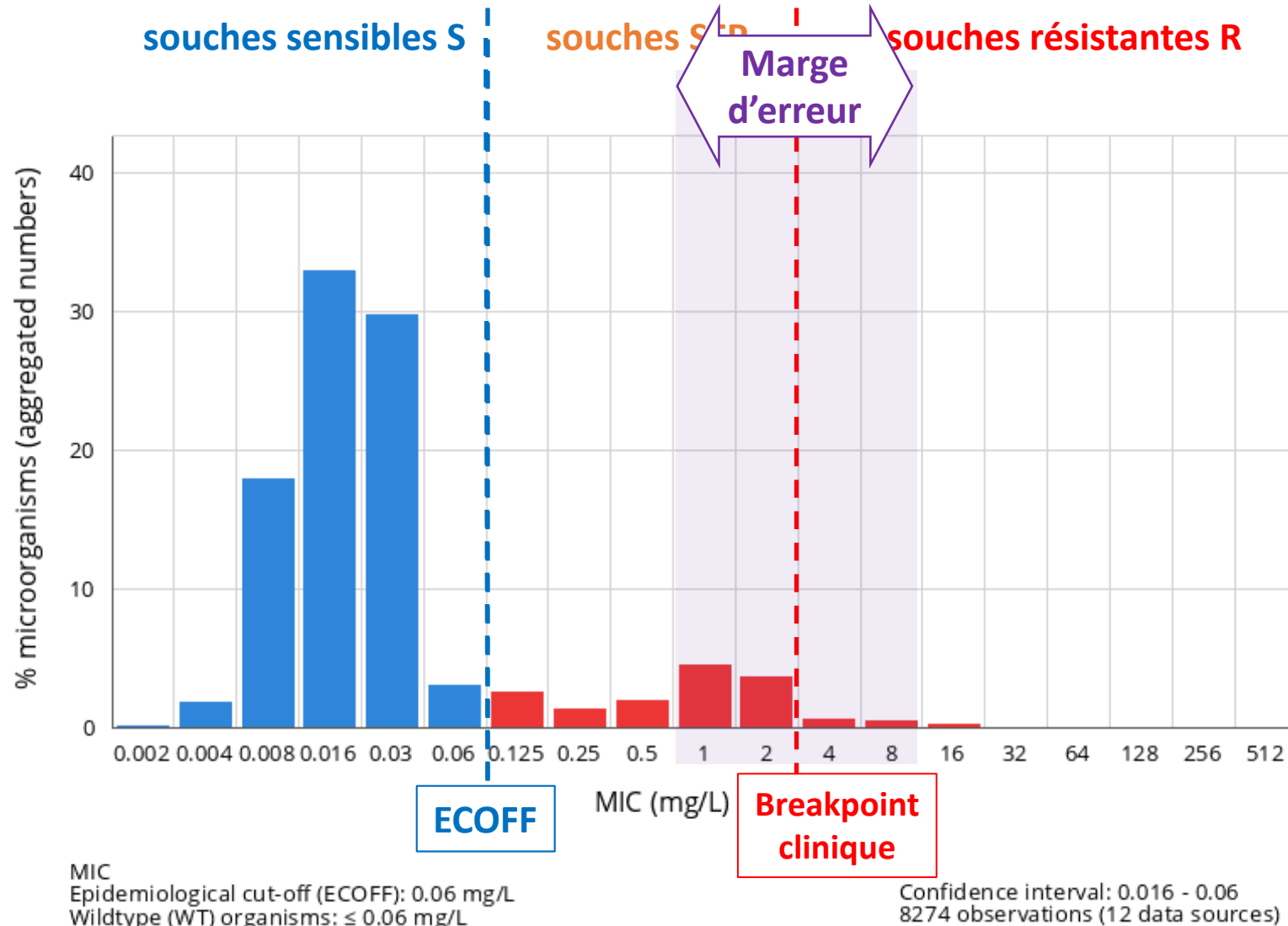
Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



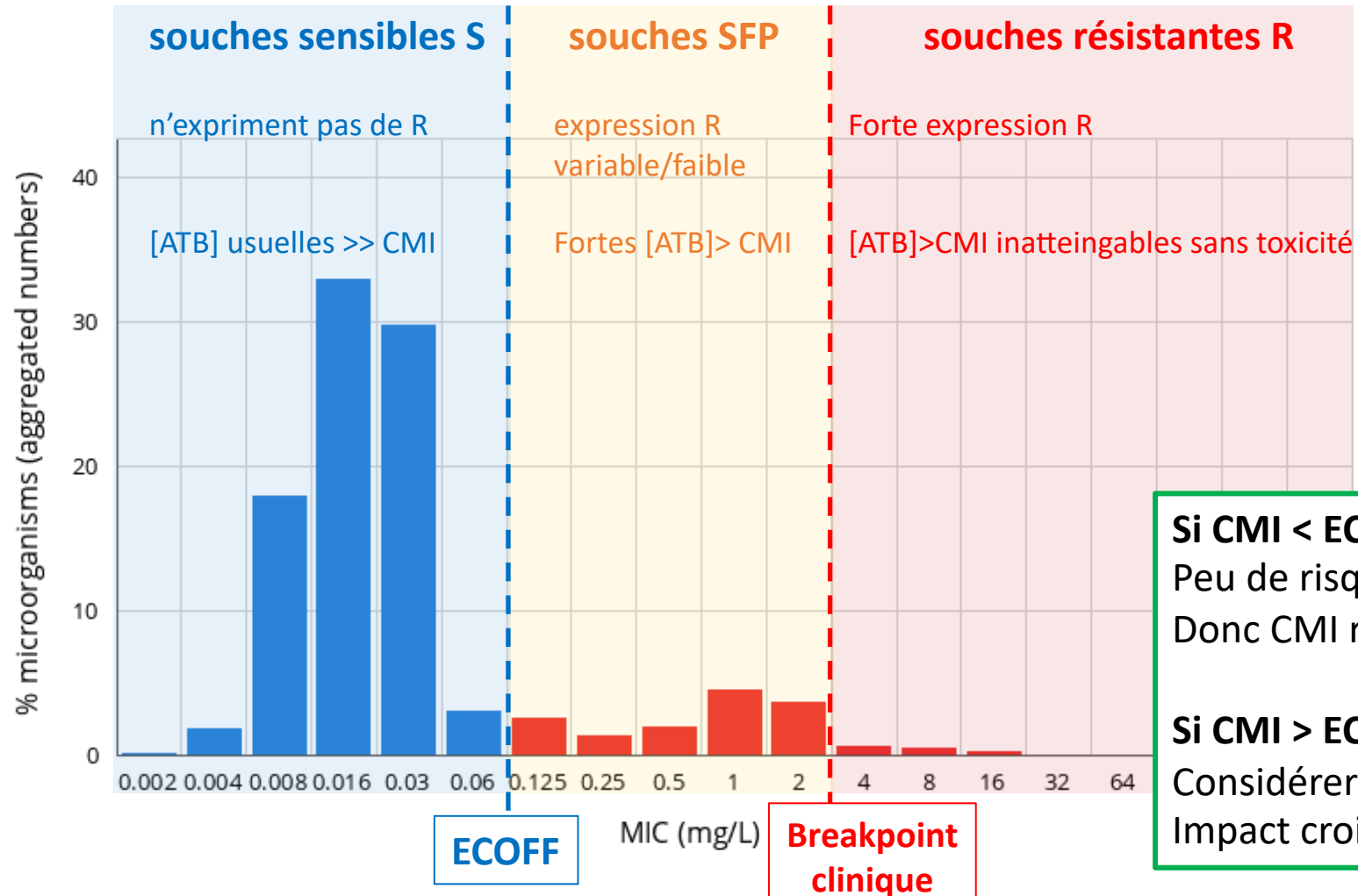
Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.06 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.06 mg/L

Confidence interval: 0.016 - 0.06
8274 observations (12 data sources)

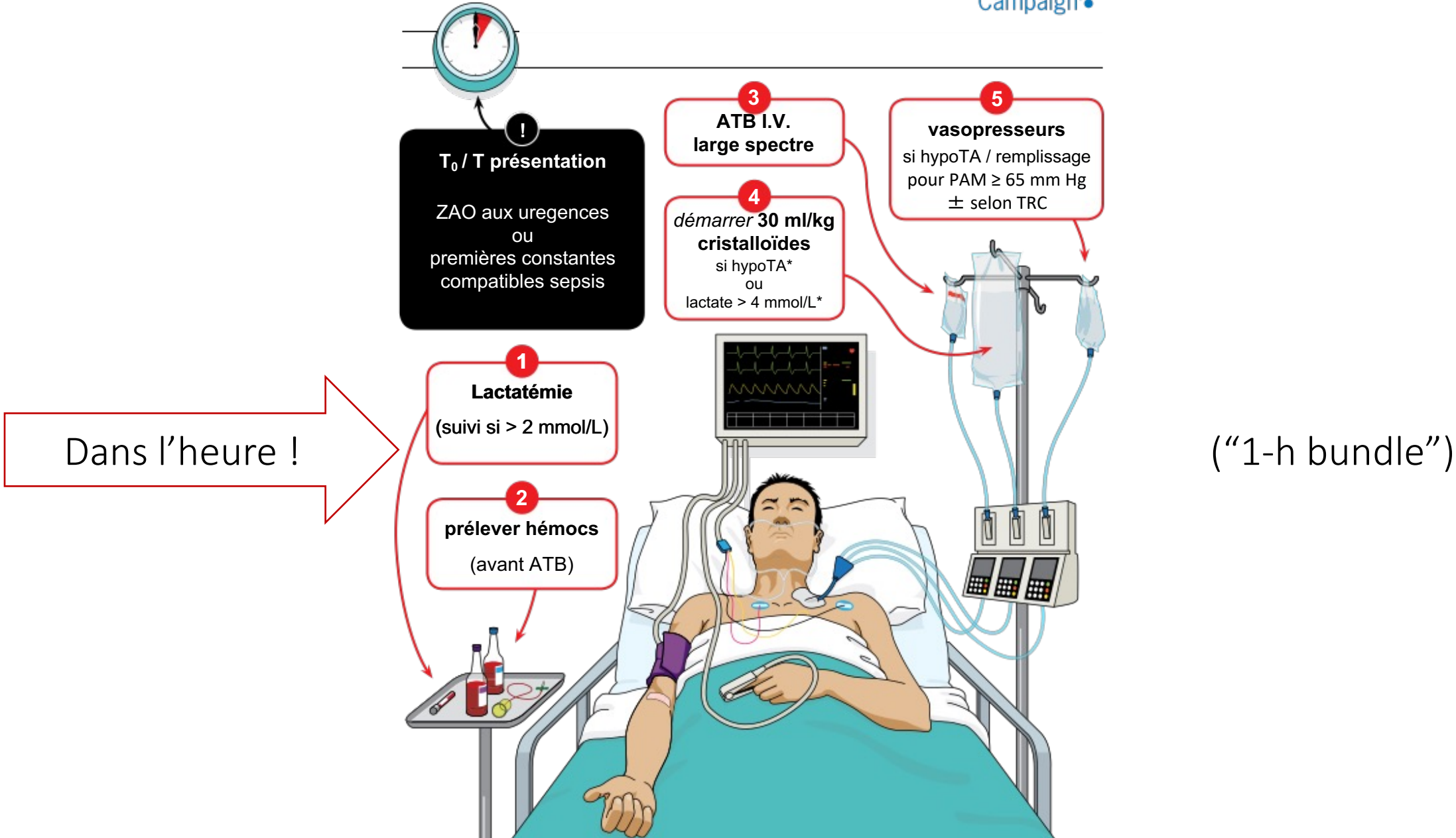
Si CMI < ECOFF
Peu de risque même si erreur
Donc CMI rendu OK

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



*Antibiothérapie selon
doses et modalités
optimisées PK/PD sepsis*

Place des ATB dans la réanimation initiale



Conclusions : déterminants majeurs du pronostic choc septique

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