

34^{ème} Congrès National d'Anesthésie-Réanimation



Sepsis: Traitement anti-infectieux initial

Pr Sami ABDELLATIF
Réa Med Rabta

Hammamet le 8 Avril 2017

De Waele JJ 2017
Antibiotic use in Critical Care

70%

Of patients
receive antibiotic
each day in our
ICUs

30-60%

Is inappropriate,
unnecessary or
suboptimal

Antibiothérapie de première intention

- C'est quoi ?
- Pourquoi ?
- Comment ?

Antibiothérapie de première intention

➤ C'est quoi ?

➤ Pourquoi ?

➤ Comment ?

Antibiothérapie de première intention

1. C'est une antibiothérapie curative
2. C'est une antibiothérapie adapté
3. C'est une antibiothérapie empirique
4. C'est une antibiothérapie probabiliste

Antibiothérapie de première intention

1. C'est une antibiothérapie curative
2. C'est une antibiothérapie adapté
3. C'est une antibiothérapie empirique
4. C'est une antibiothérapie probabiliste

Antibiothérapie de première intention

=

Antibiothérapie Curative

Ttt urgent:

➤ Délai entre diagnostic et première prise d'ATB est péjoratif si retardé: Sepsis grave, choc septique

➤ Ne vous contentez pas de la prescription. Dites à l'infirmier que la 1^{ère} dose est urgente

Antibiothérapie empirique

≠

Antibiothérapie probabiliste

=

=

Prélèvement bact Non obligatoire

Prélèvement bact obligatoire

Antibiothérapie adaptée

= (la même) ATB 1^{ère} Intention

≠

ATB 1^{ère} Intention.

Ajustement ou bien une désescalade

Elle est dite ATB 2^{ème} Intention

Antibiothérapie de première intention

➤ C'est quoi ?

➤ Pourquoi ?

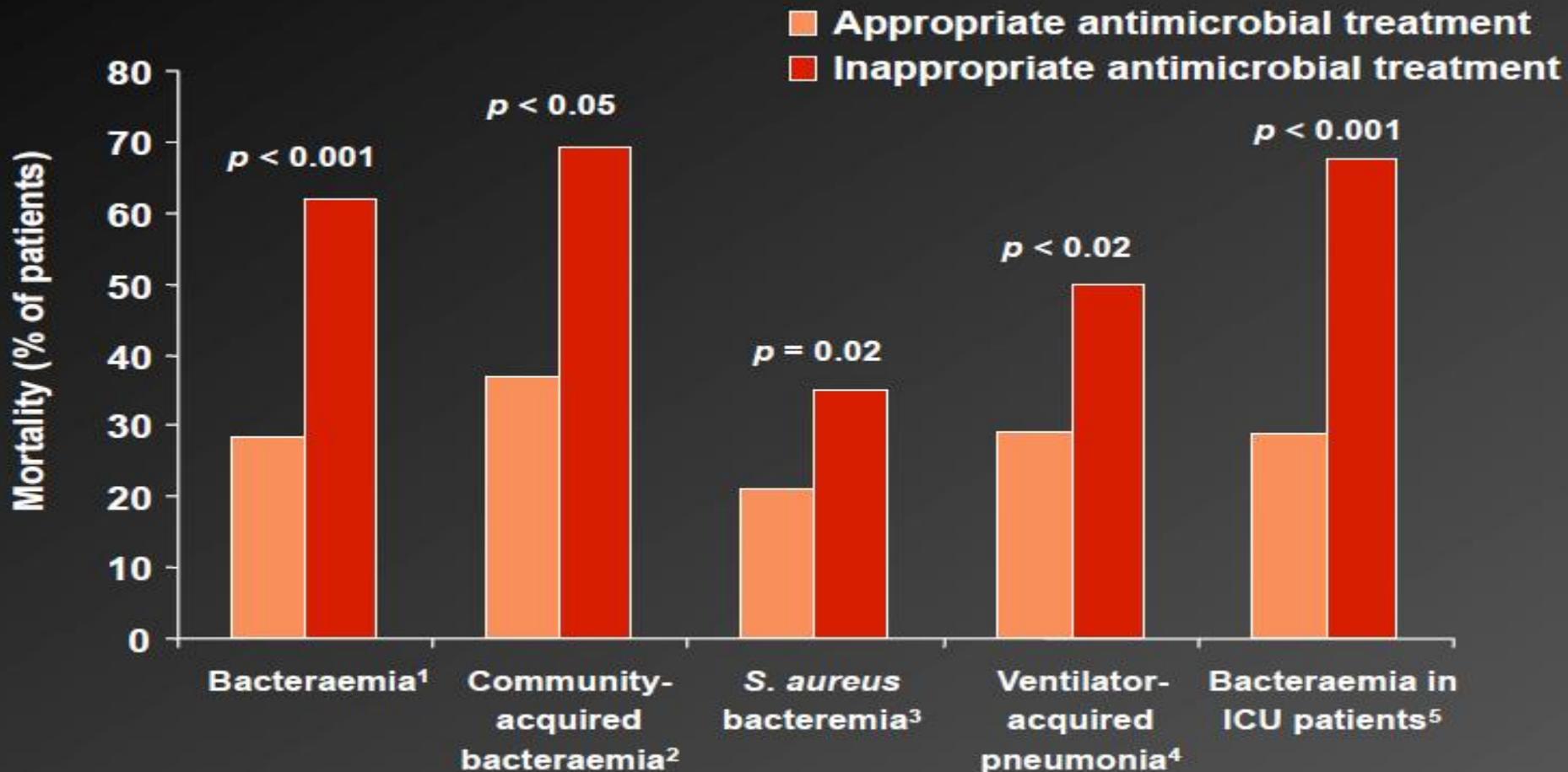
➤ Comment ?

Impact clinique des antibiothérapies inefficaces....

Caractère adéquat (A) ou inadéquat (I) de l'antibiothérapie des bactériémies			Mortalité (%)	RR
Initiale empirique	Après connaissance HC+	Après ATBgramme		
A	A	A	65/620 (10.5%)	1.0
I	A	A	6/45 (13.3%)	1.27
I	I	A	8/31 (25.8%)	2.46
I	I	I	3/9 (33.3%)	3.18

Weinstein, et al, Clin. Infect. Dis 1997

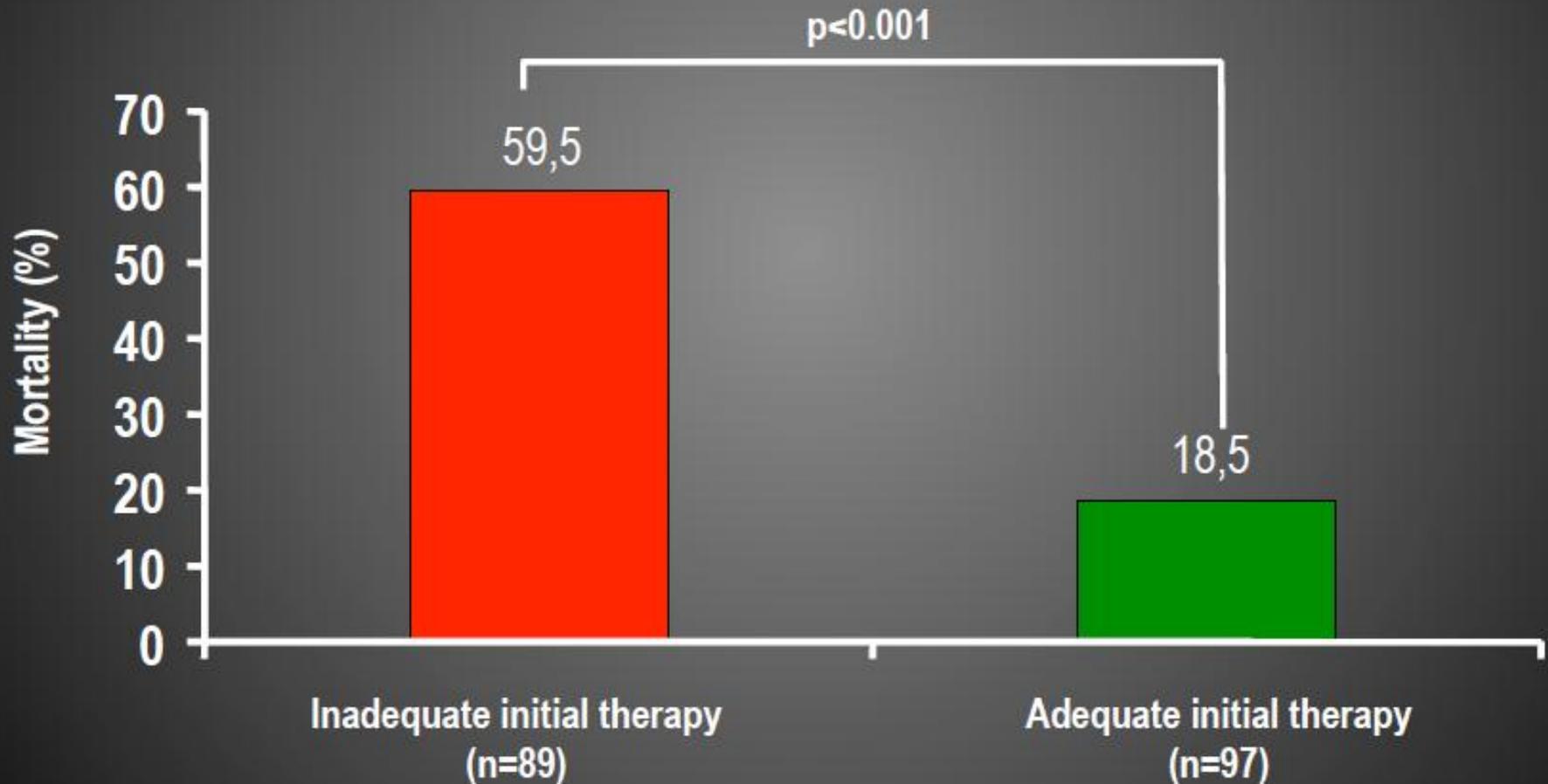
Impact of inappropriate initial antibiotic selection



1. Ibrahim EH, et al. *Chest*. 2000; **118**:146–55; 2. Valles J, et al. *Chest* 2003; **123**:1615–24; 3. Khatib R, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; **25**:181–5; 4. Teixeira PJZ, et al. *J Hosp Infect* 2007; **65**:361–7; 5. Garnacho-Montero J, et al. *J Antimicrobial Chemother* 2008; **61**:436–41

Effect of initial antibiotic therapy on mortality in patients with BSI by ESBL-producing Enterobacteriaceae

Tumbarello et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1987–1994



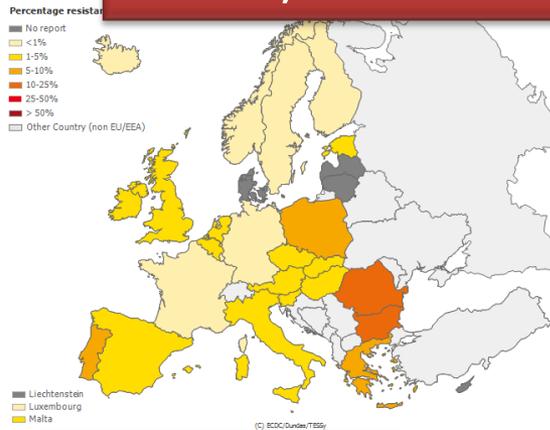
Effect of switching initial antimicrobial therapy on mortality

Tumbarello et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1987–1994

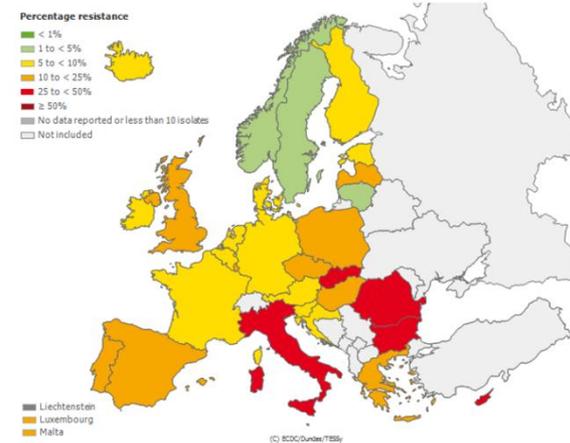


De plus en plus de résistances

E. coli I/R aux C3G

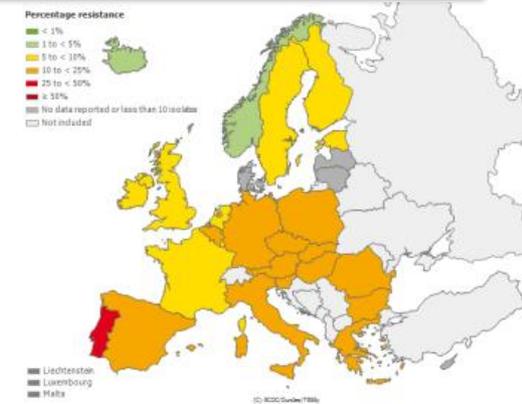


1,9% en 2004

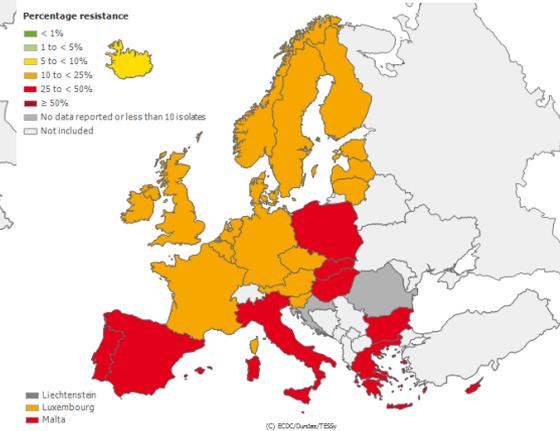


10,9 % en 2014

E. coli I/R aux FQ



10,3% en 2004

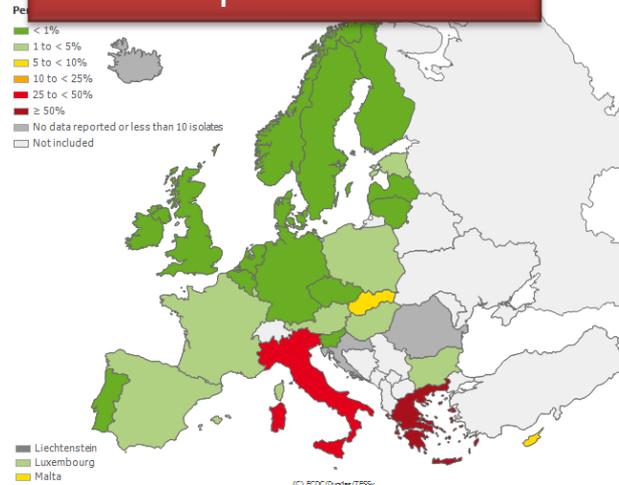


20,9 % en 2014

► En 2014:

- Méningocoque I/R pénic G: 27%
- Pneumocoque I/R pénic G: 22,3%
- SARM: 17,4%

KP carbapénèmes R



Fr: 0,5%
I: 32%
Gr: 62%

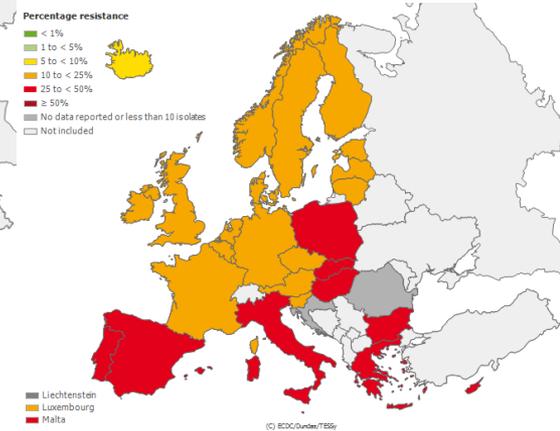
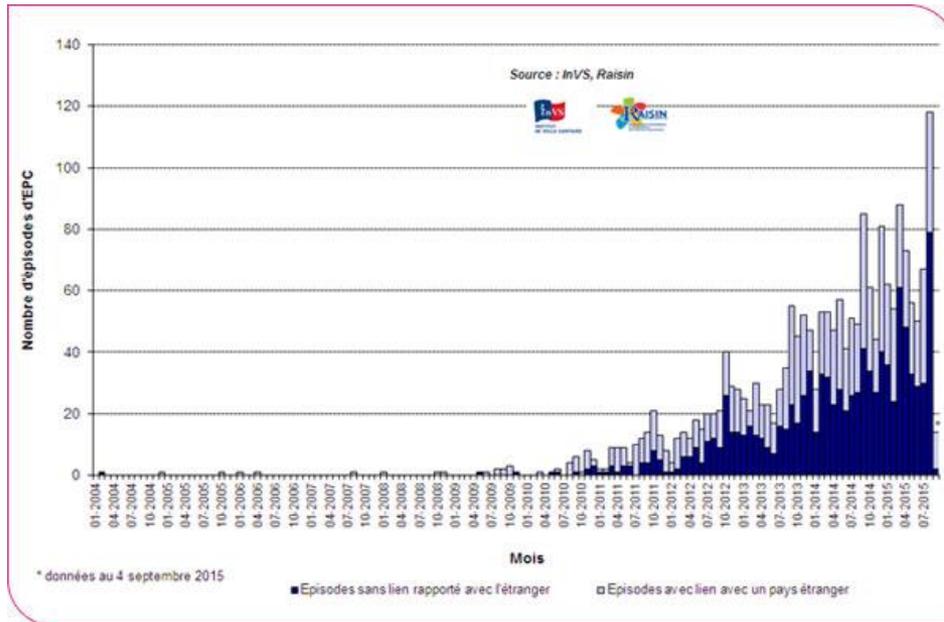


Tableau I: Nombres et pourcentages de résistance aux antibiotiques des principaux bacilles à Gram négatif Données globales

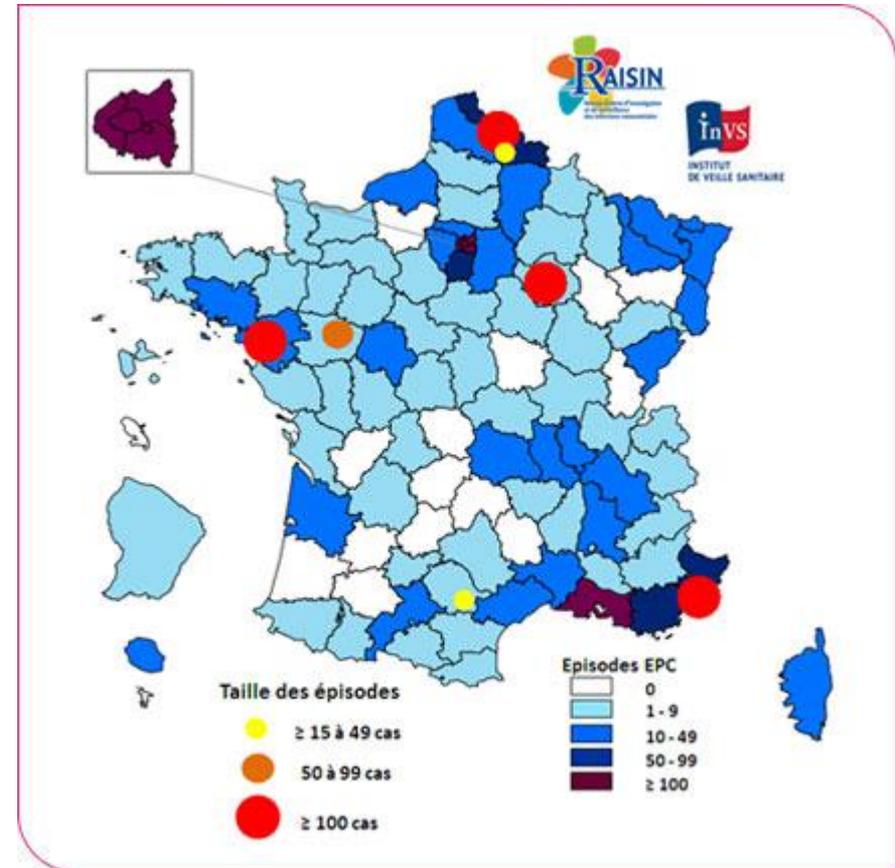
Bacilles à Gram Négatif	Nb %	Amp	Amc	Tic	Tcc	Ctx	Caz	Ert	Imp	Gm	.An	C	Cs	Nal	Ofx	Cip	Sxt	Tig
<i>A.baumannii</i>	282	RN	RN	264	232	RN	271	RN	256	222	225	RN	0	RN	266	260	168	115 ^s
	%	RN	RN	93,6	82,2	RN	96,1	RN	90,7	78,7	79,8	RN	0	RN	94,3	92,2	59,7	38%
<i>K.pneumoniae</i>	219	RN	147	RN	147	142	156	64	36	111	58	47	2	154	154	151	107	0
	%	RN	57,1	RN	67,1	64,8	71,2	29,2	16,4	50,7	26,4	21,6	0,9	70,3	70,3	68,9	49,1	0
<i>E.coli</i>	186	144	87	144	87	47	40	1	1	31	11	35	0	66	66	65	73	0
	%	77,4	46,7	77,4	46,7	25,2	21,5	0,5	0,5	16,6	5,9	18,6	0	35,4	35,4	35,6	39,5	0
<i>P.aeruginosa</i>	171	RN	RN	121	98	RN	71	RN	71	74	88	RN	0	RN	156	84	RN	RN
	%	RN	RN	70,7	57,3	RN	41,5	RN	41,5	43,2	51,4	RN	0	RN	91,2	49,1	RN	RN
<i>E.cloacae</i>	68	RN	RN	44	32	39	43	11	4	33	2	20	0	39	39	30	23	0
	%	RN	RN	64,7	47	57,3	63,2	16,1	5,9	48,5	2,9	29,1	0	57,3	57,3	44,1	47,9	0

Le problème demain: les carbapénèmases



Source: InVS
Bilan au 4/9/15
2026 épisodes

L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants (≥ 15 cas) avec une évolution récente (nouveaux cas < 6 mois)



Distribution of carbapenemases globally

Vasso et al. *Mayo Clin Proc* 2015;90(3):395-403

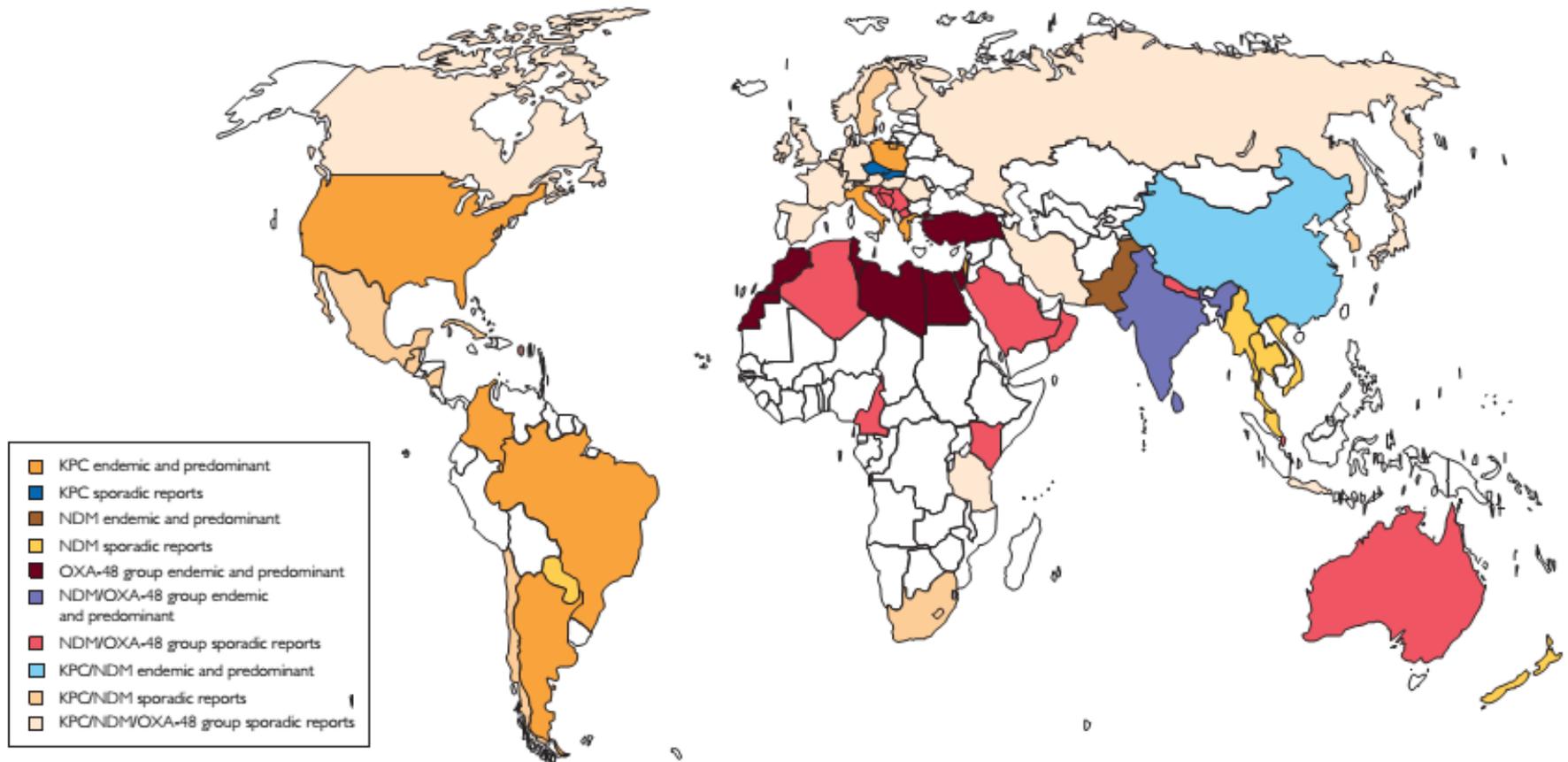


FIGURE. Distribution of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo-β-lactamase (NDM), and OXA-48 group carbapenemases worldwide.

Prevalence and emergence of carbapenemases-producing Gram-negative bacteria in Mediterranean basin

28 February 2017,

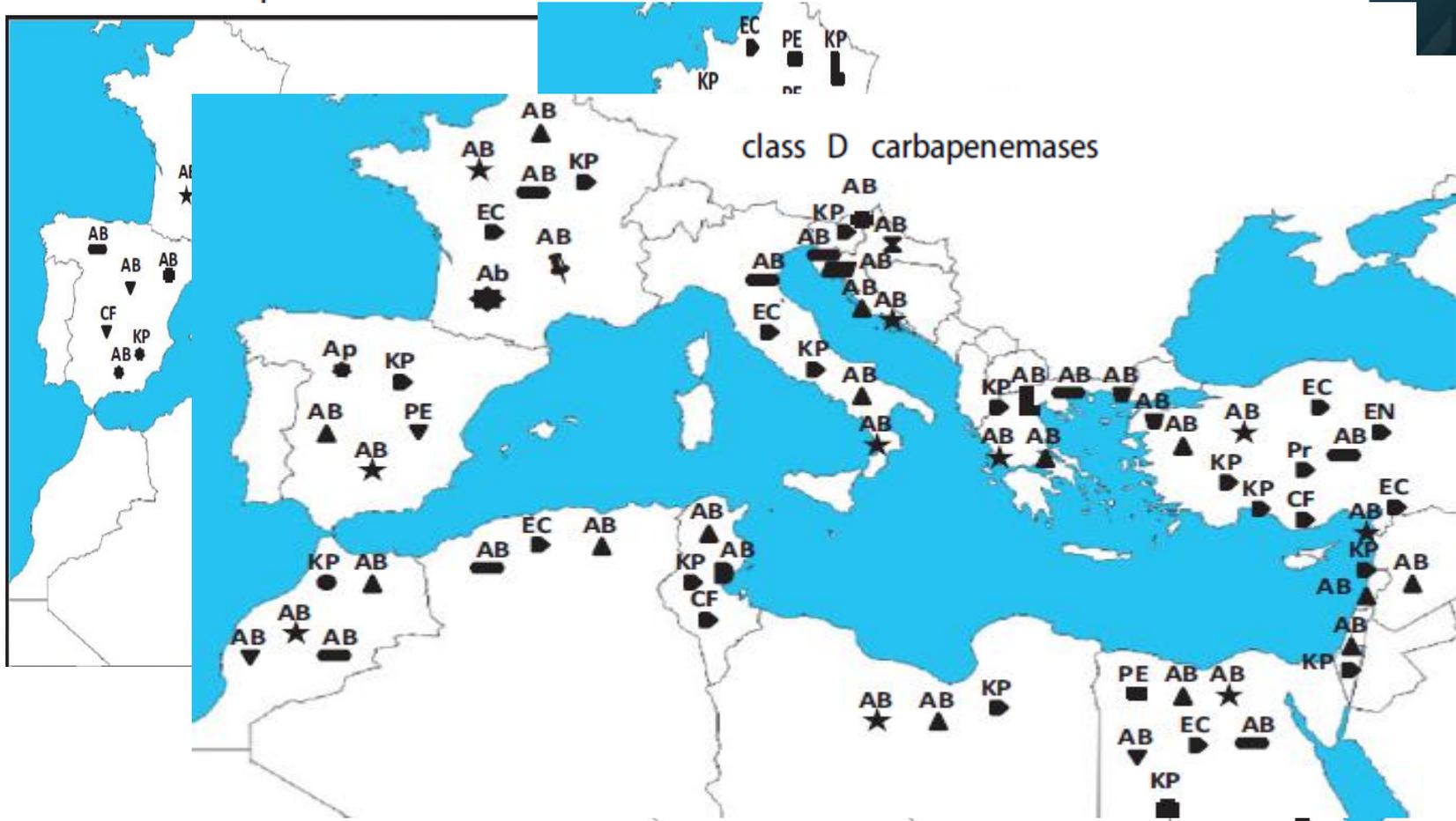
Najla Mathlouthi, Charbel Al-Bayssari, Sofiane Bakour, Jean Marc Rolain & Chedly Chouchani



class B carbapenemases

class A carbapenemases

class D carbapenemases



Clonal Spread of Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Coproducing KPC and VIM Carbapenemases in Neonates at a Tunisian University Hospital

MICROBIAL DRUG RESISTANCE

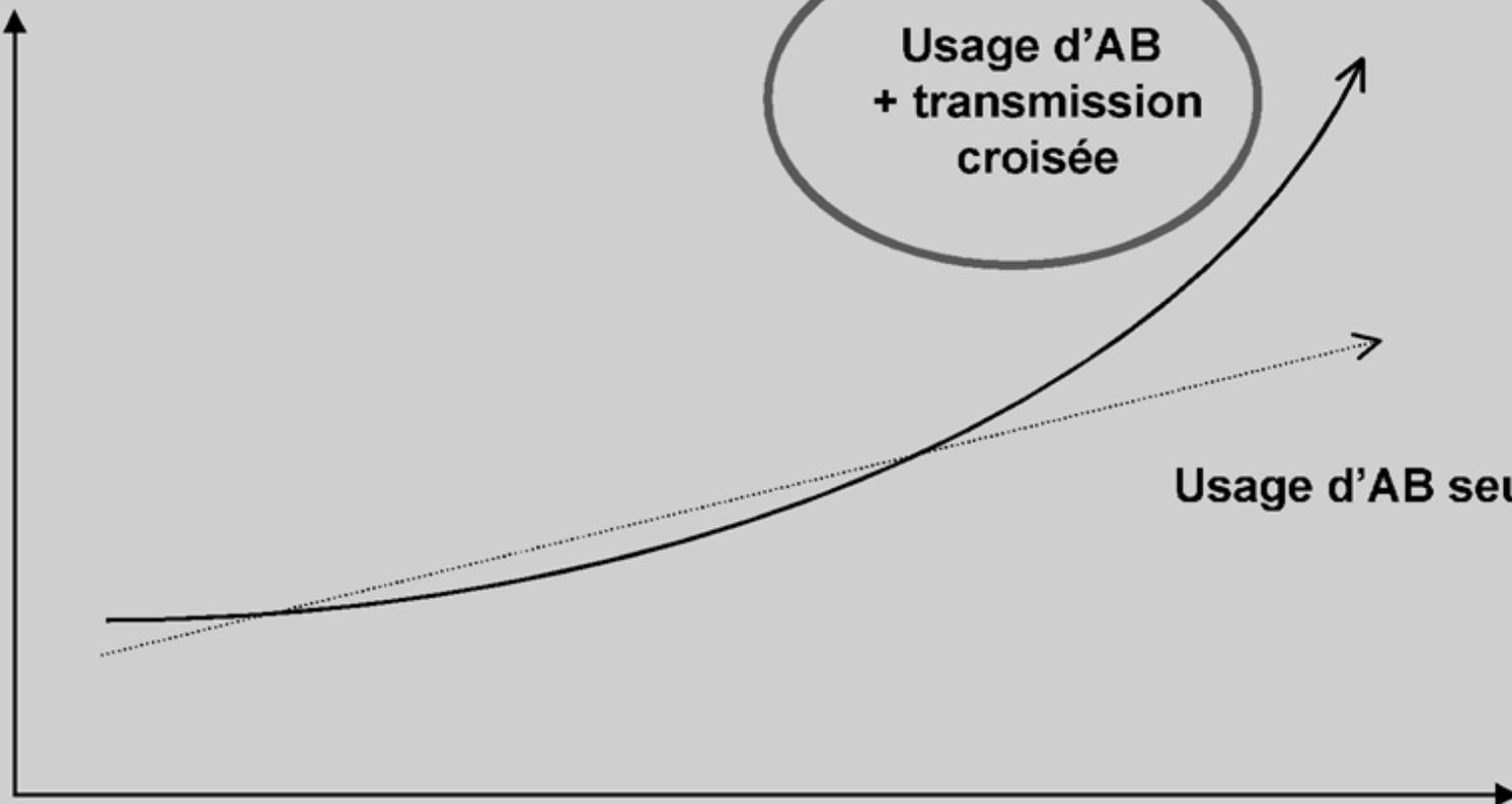
MDR-2016-0175-ver9-Battikh_1P.3d 10/20/16

Hajer Battikh,¹ Chiraz Harchay,¹ Amal Dekhili,¹ Khaoula Khazar,¹ Fehima Kechrid,¹ Meriem Zribi,¹ Afef Masmoudi,² and Chedlia Fendri¹

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEWBORNS WITH COLISTIN-RESISTANT CRKP, RABTA UNIVERSITY HOSPITAL OF TUNIS, JANUARY 2014 TO DECEMBER 2014

Patient code	Age(WA)	Gender	Weight (kg)	Comorbid conditions	Antibiotic therapies	Death
1	30	M	1.5	CT, PRM, fever at 39°C	CTX, MTZ, AN, MTZ, IMP, COL, PTZ, RIF, CIP	Yes
2	28	M	3.3	CT, <i>in vitro</i> fertilization, twin pregnancy, urine culture positive (<i>Escherichia coli</i>), preterm labor	IMP, COL, CIP, VAN	Yes
3	30	F	1.7	CT, seven miscarriages, consanguinity, placenta previa, CA	CTX	Yes
4	30	M	1.8	CT, severe preeclampsia	CTX, AMP, AN	Yes
5	31	M	1.5	CT, positive AgHBs, placenta previa	CTX, AN, CIP, VAN, MTZ, IMP	Yes
6	30	M	1.75	Preterm labor	IMP, CIP, COL, VAN	Yes
7	33	F	1.75	CT, preterm labor	CTX, AN, CIP, VAN, MTZ, IMP, AMP, COL	Yes
8	30	M	1.47	CT, PRM, CA		Yes
9	36	M	1.70	CT, maternal fetal infection	IMP, CIP, COL, VAN	Unknown
10	30	F	1.34	CT, dysthyroiditis, PRM, CA	CTX, AN, AMP, IMP, CIP, COL, VAN, RIF, PTZ	Yes
11	33	F	1.2	CT, diabetes, preeclampsia	CIP, COL, VAN, RIF, PTZ	Yes
12	37	F	2.4	Maternal fetal infection	IMP, CIP, COL	Yes
13	32	F	2.25	PRM	CTX, AN, MTZ, IMP	No
14	41	M	3.5	CT, Diabetes	CIP, COL, VAN, RIF, PTZ, IMP	Yes

Prévalence de
la Résistance



Usage d'AB
+ transmission
croisée

Usage d'AB seul

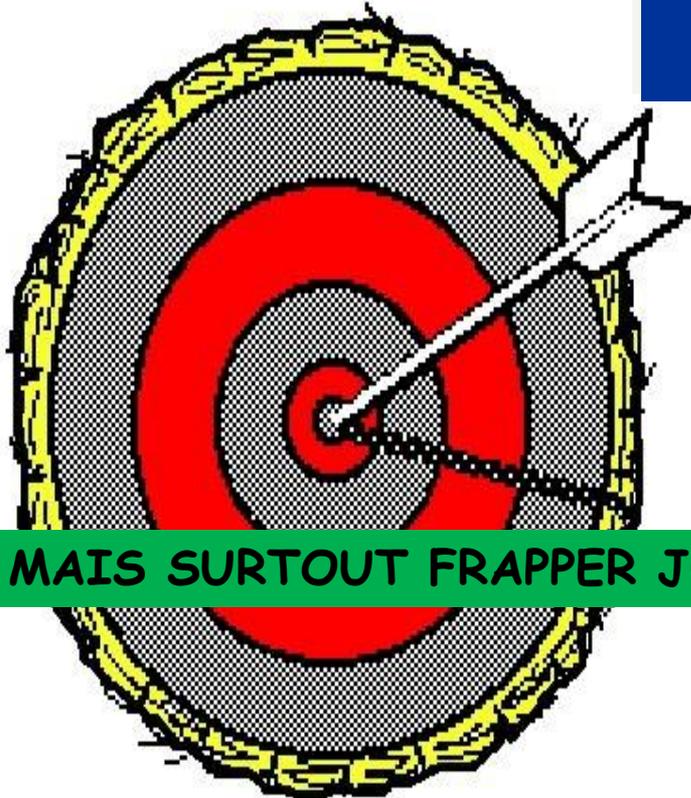
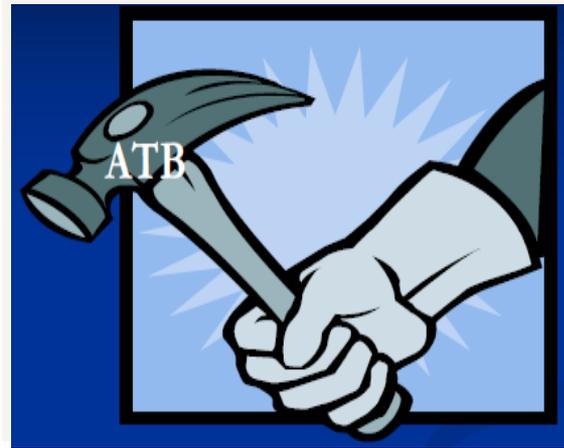
Utilisation d'Antibiotique

Antibiothérapie de première intention

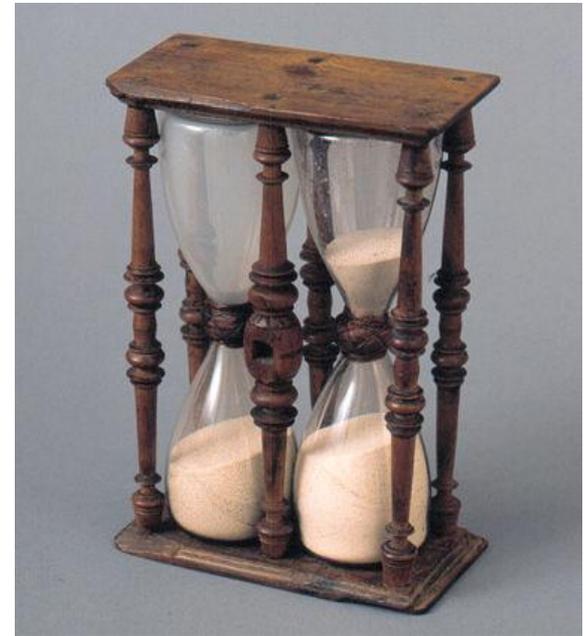
- C'est quoi ?
- Pourquoi ?
- Comment ?

Antibiothérapie c'est un pari qu'il faut impérativement gagner !!

FRAPPER FORT



MAIS SURTOUT FRAPPER JUSTE



FRAPPER VITE

Paradoxe

- Nécessité de trouver le bon équilibre
 - Peur BSLE = sur-prescription carbapénèmes
 - Risque carbapénémases
 - Pas de crainte BLSE: pas de motivation à changer pratiques de prescription
 - Risque explosion BLSE

Ce qu'il ne faut pas faire EFFET MODE

- Le choix ne doit pas s'orienter systématiquement vers les molécules les plus récentes, ni celles ayant le spectre le plus large
- Cette attitude exposerait à l'émergence de germes multi résistants

Ce qu'il faut faire

- Ne pas donner d'ATB quand il n'y a pas d'indication
- Ne pas donner d'association quand une monothérapie est suffisante
- Diminuer les durées des associations
- Diminuer les durées de traitement
- Utiliser les ATB à doses « efficaces » et voie « adéquates »

Ce qu'il faut faire

- Ne pas donner d'ATB quand il n'y a pas d'indication
- Ne pas donner d'association quand une monothérapie est suffisante
- Diminuer les durées des associations
- Diminuer les durées de traitement
- Utiliser les ATB à doses « efficaces » et voie « adéquates »

OUI

- 1^{ère} étape : Faut-il prescrire une antibiothérapie ?
- 2^{ème} étape : Faut-il faire un prélèvement bactériologique préalable ?
- 3^{ème} étape : Quel antibiotique choisir ?

OUI

➤ Choix dépendant de 3 critères:

- Foyer infectieux (pharmacocinétique) : obtenir des concentrations efficaces et sous forme active au niveau du foyer
- Terrain: Immunodépression (neutropénie, diabète, corticothérapie, éthylisme chronique...), une pathologie sous jacente (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire...)
- Germe : dépend du foyer, de la porte d'entrée, du spectre d'une ATB antérieure et de l'écologie du service

Relationship between colonization and subsequent infection

Paling FP. CMI 2017

- Observation colonization → → infection
- Likelihood of infection with a particular pathogen is higher when this pathogen is already colonizing the patient.
 - Exp: 15 fold increased risk for S.aureus pneumonia in case of S.aureus colonization at ICU admission

Surveillance cultures. Insights in local microbial ecology

Stijn BLOT Isicem 2017

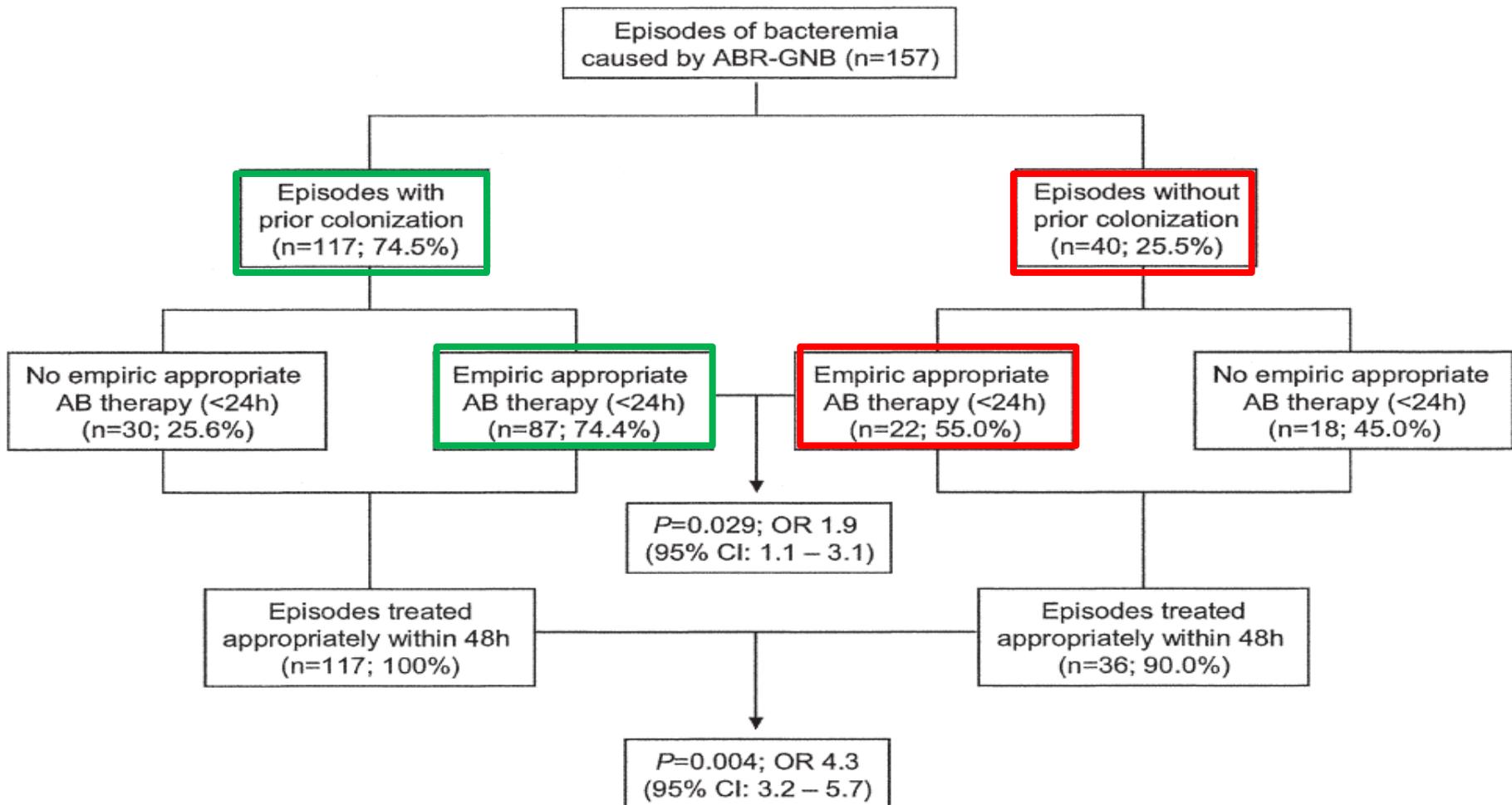
- Outbreak detection
- Dynamic in local ecology
 - Import of MDR from outside hospital/unit
 - Spread of MDR via infection control failure
- Routes of microbial colonization within individual patient

COLONIZATION STATUS AND APPROPRIATE ANTIBIOTIC THERAPY FOR NOSOCOMIAL BACTEREMIA CAUSED BY ANTIBIOTIC-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN AN INTENSIVE CARE UNIT

The Society for Healthcare Epidemiology of America

2005

Stijn Blot, PhD; Pieter Depuydt, MD; Dirk Vogelaers, PhD; Johan Decruyenaere, DSc; Jan De Waele, MD; Eric Hoste, PhD; Renaat Peleman, PhD; Geert Claeys, PhD; Gerda Verschraegen, MD; Francis Colardyn, MD; Koenraad Vandewoude, MD



Donc, selon *Stijn BLOT Isicem 2017*

- Une surveillance rapprochée de la colonisation par les BMR permet de prédire le germe responsable en cas d'une bactériémie ou d'une PAVM
- 2 fois / semaine
- Tenir compte du dernier résultat
- Cause de succès d'une ATB de 1^{ère} intention
- Permet de réduire la consommation des ATB

Ce qu'il faut faire

- Ne pas donner d'ATB quand il n'y a pas d'indication
- Ne pas donner d'association quand une monothérapie est suffisante
- Diminuer les durées des associations
- Diminuer les durées de traitement
- Utiliser les ATB à doses « efficaces » et voie « adéquates »

Combination therapy: when ?

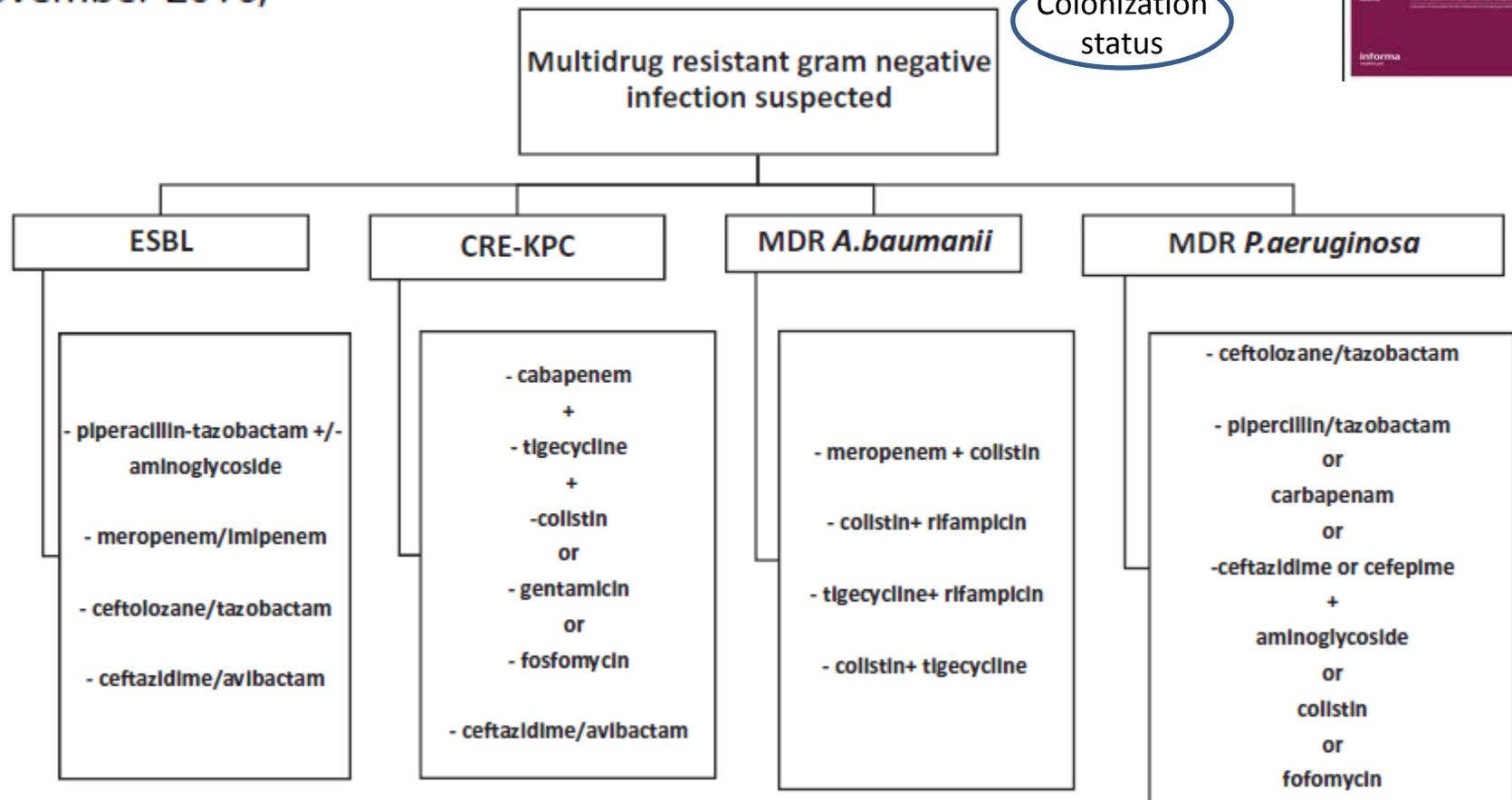
- First line « empiric »
 - HAP
 - VAP
 - Septic shock
 - Patient at risk for MDR (*pyo, A Baumannii*)
- Second line « Ciblée »
 - *K Pneumoniae* (KPC)
 - *A Baumannii* ?

Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections

Matteo Bassetti, Alessia Carnelutti & Maddalena Peghin

November 2016,

Colonization status



Empirical treatment for suspected MDRGN infections. |

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Etats septiques. En dehors du Choc septique

We suggest that combination therapy not be routinely used for ongoing treatment of most other serious infections, including bacteremia and sepsis without shock (weak recommendation, low quality of evidence).

Choc septique

We suggest empiric combination therapy (using at least two antibiotics of different antimicrobial classes) aimed at the most likely bacterial pathogen(s) for the initial management of septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

Pneumonies : Recommandations internationales en cours (J. Chastre, Durpi 2017). Diapo M Wolff



Empiric Antibiotics for HAP/VAP 2017

HAP/VAP : ASSESS RISK FOR
MORTALITY AND MDR PATHOGENES

LOW

Monotherapy: ertapenem,
Ceftriaxone, levofloxacin,
moxifloxacin

HIGH

No Septic Shock

Single Gram-Negative
Agent (if active For >
90%GNB in the ICU)
+/- MRSA Therapy

Septic Shock

Dual Gram-Pseudomonal
Coverage
+/- MRSA Therapy

Ce qu'il faut faire

- Ne pas donner d'ATB quand il n'y a pas d'indication
- Ne pas donner d'association quand une monothérapie est suffisante
- Diminuer les durées des associations
- Diminuer les durées de traitement: PCT
- Utiliser les ATB à doses « efficaces » et voie « adéquates »

Mise au point

Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation

Duration of antimicrobial therapy for severe infections in critically-ill patients

M. Wolff^{a,*}, J. Chastre^b

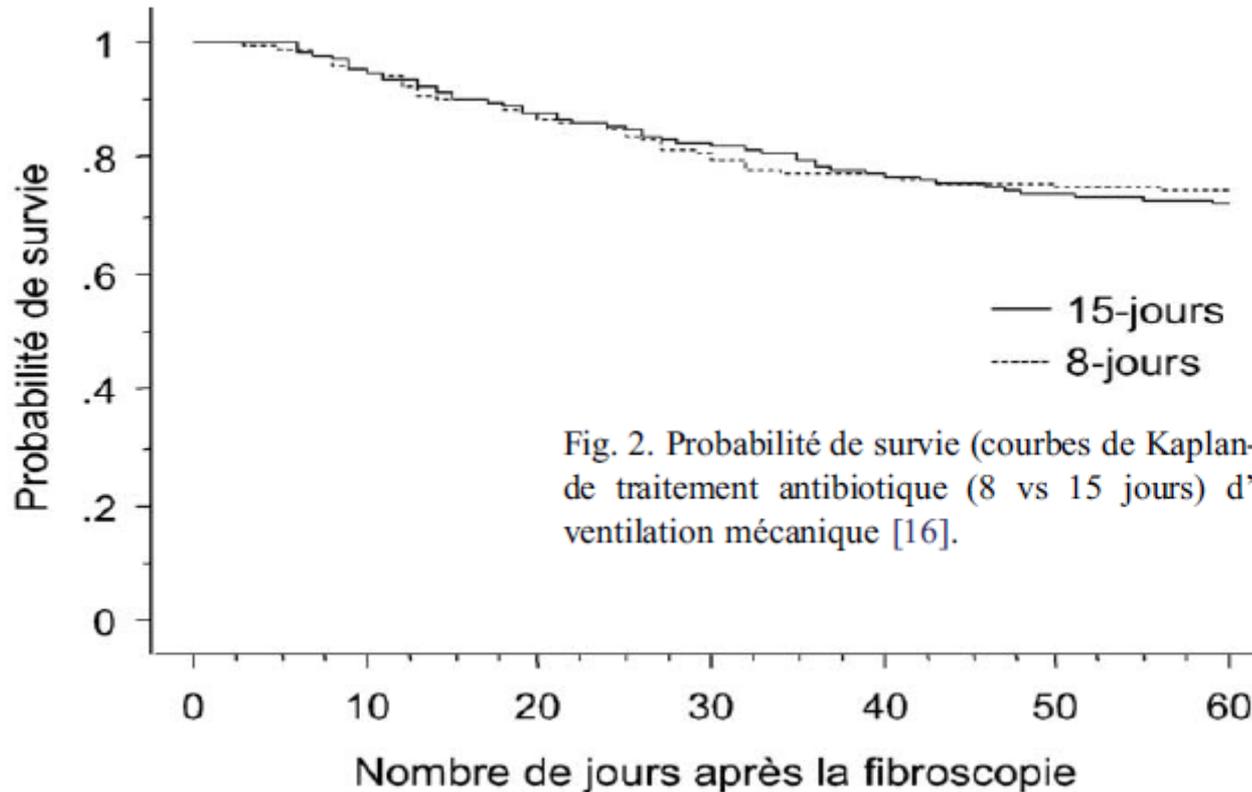


Fig. 2. Probabilité de survie (courbes de Kaplan-Meier) en fonction de la durée de traitement antibiotique (8 vs 15 jours) d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique [16].

Multimodal reassessment of ATB therapy on 2-3 D

Clinical improvement

NO

YES

Micro org Neg

Micro org Pos
+ AB appropriate

Micro org Pos
+ AB inappropriate

PCT ↓

PCT: No change
or ↑

PCT ↓

PCT: No change
or ↑

Continue

Reconsider
source and
ATB

Continue

Reconsider
other source of
infection

Chang ATB

Multimodal reassessment of ATB therapy on 2-3 D

Clinical improvement

YES

Micro org Neg

Micro org Pos
+ AB appropriate

Micro org Pos
+ AB inappropriate

PCT ↓

PCT: No change
or ↑

PCT ↓

PCT: No change
or ↑

PCT ↓

PCT: No change
or ↑

Stop ATB

Continue
+
Excluded
other
source

Continue

Excluded other
source

Stop ATB
Microbiology :
false +

Chang ATB

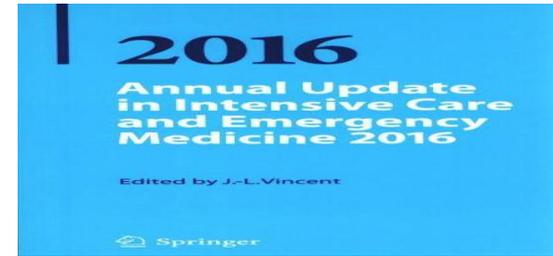
Reducing Antibiotic Use in the ICU: A Time-Based Approach to Rational Antimicrobial Use

P. O. Depuydt, L. De Bus, and J. J. De Waele

Opportunities for stewardship during
antibiotic decision-making in the ICU.
March 2016

D 0: Initiation therapy

- Restrictive empirical therapy
- Withhold ATB therapy when infection likelihood is low
- Careful documentation in patient chart



D 1: Early reevaluation

- Identify non-infectious causes and discontinue antibiotics in absence of infection
- Early microbiology tests to fine-tune therapy

D 3: Microbiological turnaround

- Confirm susceptibility to antibiotics
- Deescalate when data available

D 5 : End of therapy

- Limit treatment duration to 5-7 days for most infections
- Use biomarkers to guide therapy

En milieu chirurgical ? Exp: péritonites

IDSA Guidelines

Antimicrobial therapy of established infection should be **limited to 4–7 days**, unless it is difficult to achieve adequate source control. Longer durations of therapy have not been associated with improved outcome **(B-III)**.

Solomkin JS et al. Clin Infect Dis 2010;50:133-64

World Society of Emergency Surgery guidelines

The optimal duration of antibiotic therapy for intraabdominal infections has been extensively debated.

...therapy should be shortened for patients who demonstrate a positive response to treatment, show no signs of persistent leukocytosis or fever, and are able to resume an oral diet...

Sartelli M et al. World J Emerg Surg 2013;8:3

Jung et al. Critical Care 2013, 17:R255
<http://ccforum.com/content/17/5/R255>



RESEARCH

Open Access

Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock

Boris Jung^{1,2}, Nicolas Molinari³, Mourad Nasri¹, Zied Hajjej¹, Gerald Chanques^{1,2}, Helene Jean-Pierre⁴, Fabrizio Panaro⁵ and Samir Jaber^{1,2,6*}

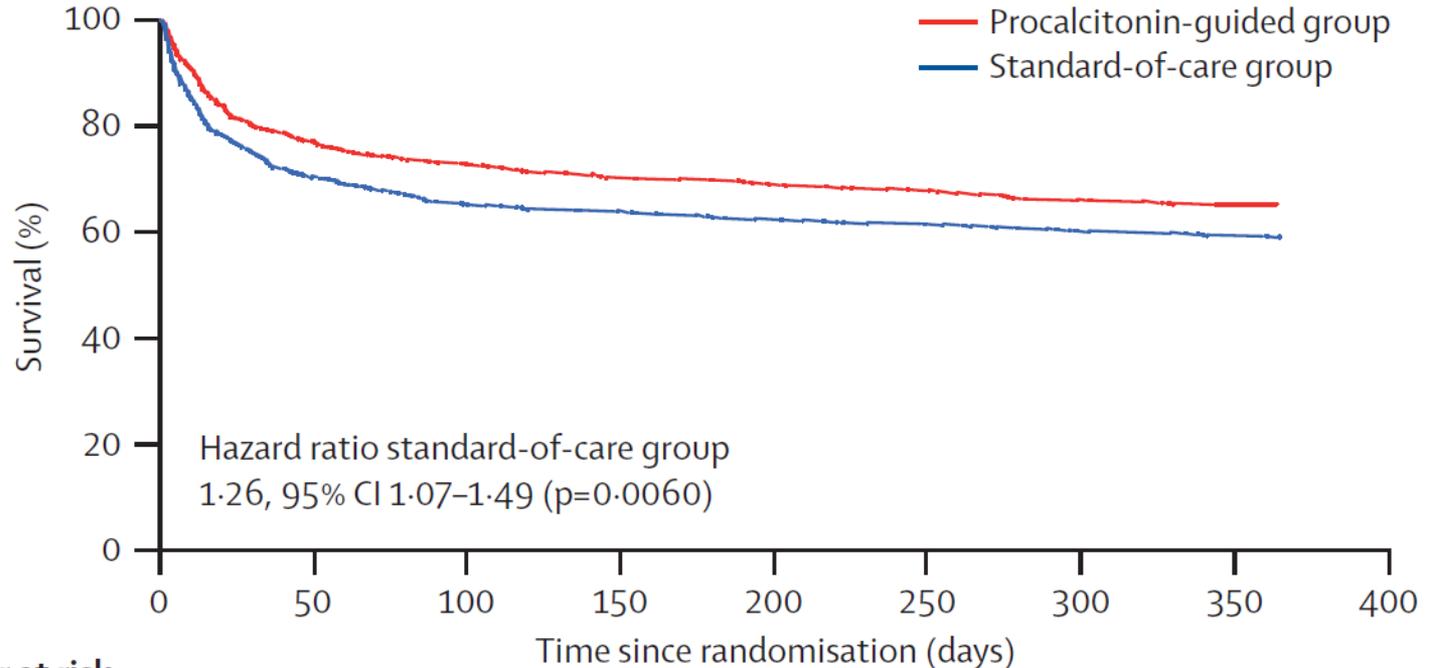
Prospective analysis of a specific IAI population

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial



Lancet Infect Dis 2016;
16: 819–27

Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange



Number at risk

	0	50	100	150	200	250	300	350	365
Procalcitonin-guided group	761	554	525	503	496				
Standard-of-care group	785	512	490	473	464				

1. For patients with HAP/VAP, we suggest using PCT levels plus clinical criteria to guide the discontinuation of antibiotic therapy, rather than clinical criteria alone (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Remarks: It is not known if the benefits of using PCT levels to determine whether or not to discontinue antibiotic therapy exist in settings where standard antimicrobial therapy for VAP is already 7 days or less.

Recommandations internationales en cours (J. Chastre, Durpi 2017). Diapo M Wolff



« 7- 8 days in patients with VAP and no immunodeficiency, cystic fibrosis, empyema, lung abscess, cavitation or necrotizing pneumonia if initial empiric therapy was appropriate, and a good clinical response to therapy was seen »

(weak recommendation, moderate quality of evidence)



Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study

Adrien Bouglé^{1*}, Arnaud Foucrier², Hervé Dupont^{3,4}, Philippe Montravers^{5,6}, Alexandre Ouattara^{7,8}, Pierre Kalfon⁹, Pierre Squara¹⁰, Tabassome Simon^{11,12}, Julien Amour^{1,12} and for the iDIAPASON study group

Réponse 2018-2019

Ce qu'il faut faire

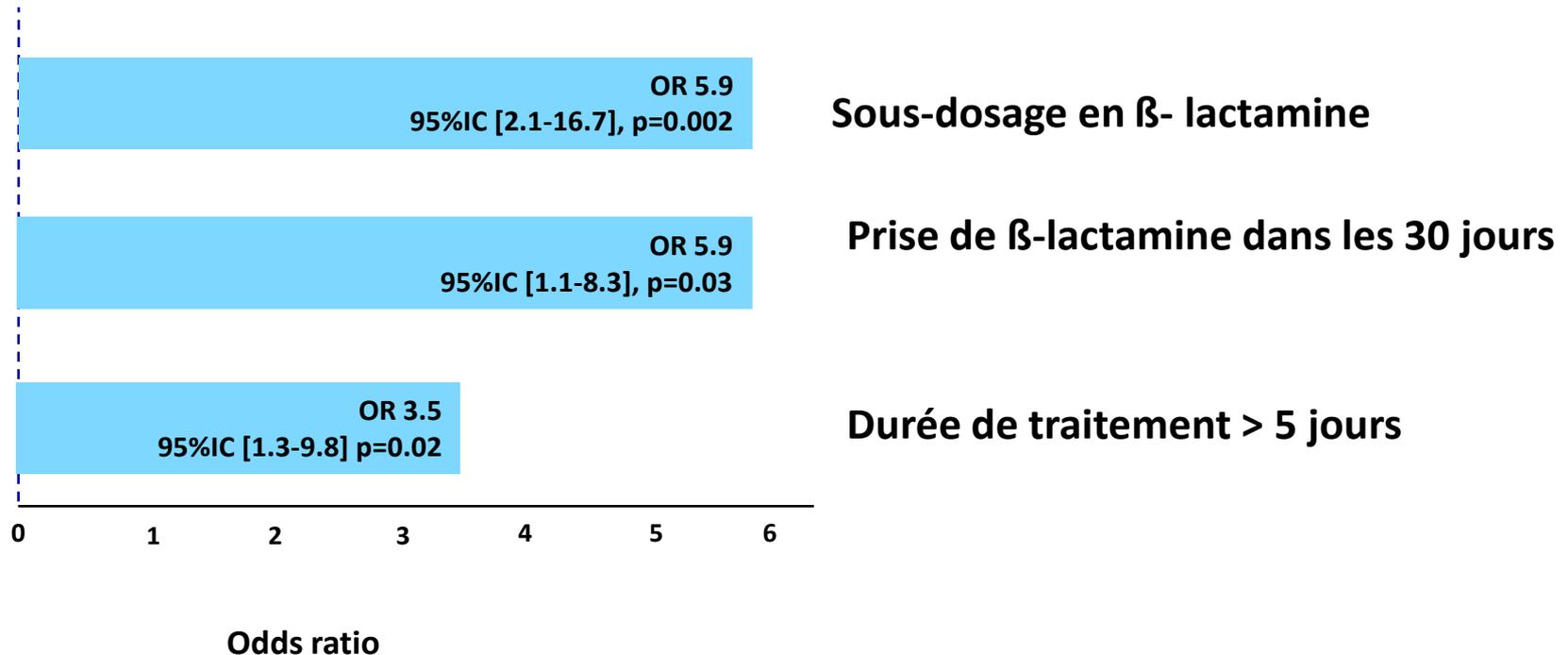
- Ne pas donner d'ATB quand il n'y a pas d'indication
- Ne pas donner d'association quand une monothérapie est suffisante
- Diminuer les durées des associations
- Diminuer les durées de traitement: PCT
- Utiliser les ATB à doses « efficaces » et voie « adéquates »

Bien utiliser les antibiotiques

- Posologie:
- Voie d'administration
- Rythme d'administration
 - Propriétés PK/PD des molécules
 - 1, 2, 3, 4 x/j ou SAP/24h ?

Des résistances sélectionnées par un mauvais usage des ATB

- Pneumocoque résistant à la pénicilline chez 941 enfants de 3 à 6 ans



Propriétés PK/PD des molécules

Concentration minimale inhibitrice (CMI)

Plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute culture visible de la souche

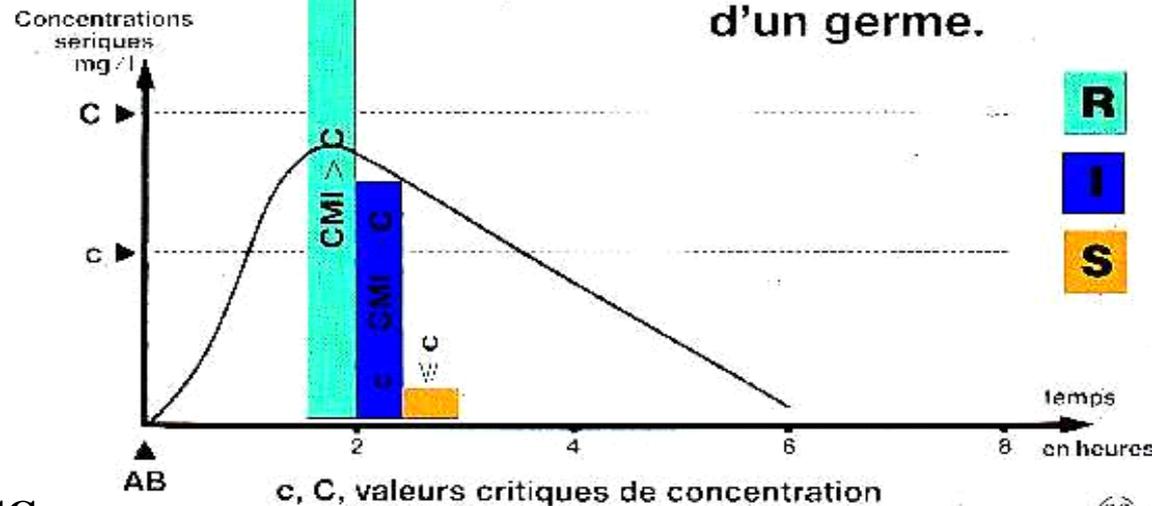
C_{max}/CMI

ASC 24h/CMI

temps de contact à C > CMI

[T (%24h) > CMI]

Evolution des concentrations d'un antibiotique dans le sang en fonction du temps. Comparaison avec la CMI d'un germe.



33

concentrations

C_{max}

ASC

CMI

C_{min}

temps

T > CMI (h)

– 1, 2, 3, 4 x/j ou SAP/24h ?

➤ Deux grandes familles d'antibiotiques

➤ Concentration- dépendants

➤ Ex: aminosides, Fluoroquinolones, Métronidazole

➤ **Pic élevé** >>> CMI

➤ => (vraie bonne) dose unique journalière

C_{max}/CMI

ASC/CMI

➤ Temps-dépendants

➤ **T (% 24h) > CMI**

➤ Ex: Bêtalactamines, glycopeptides, Clinda, Macrolides

➤ Concentration **le plus possible > à CMI**

➤ Soit: 3-4 (parfois 6) administrations / j

Bactéricidie concentration dépendante

1ères études

Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration

Moore, J Infect Dis 1987

- Evaluation de la cible optimale de C_{\max}/CMI
- 236 patients, infection à BGN
- Amikacine 8mg/kg, Genta/Tobra 2mg/kg

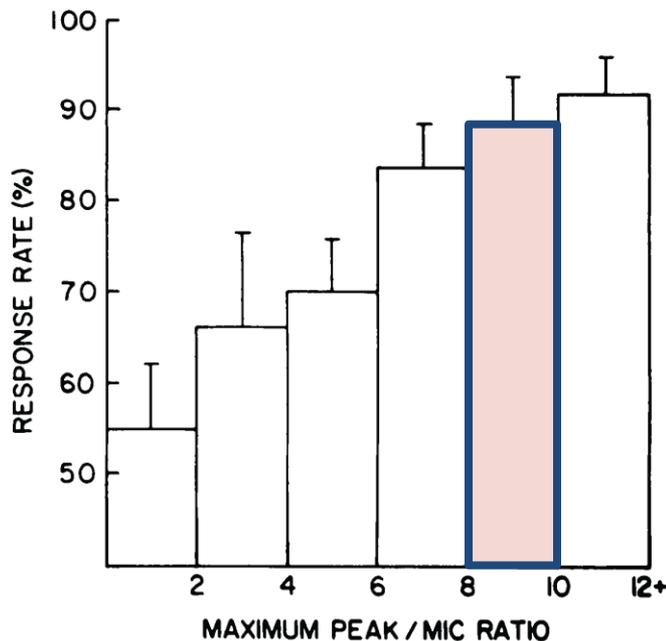


Table 4. Association between maximal peak/MIC ratio and relative odds of clinical response to aminoglycoside therapy.

Maximal peak/ MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Relative odds	95% confidence interval
<2	1.00	
2 to <4	1.63	.84, 3.16
4 to <6	1.83	1.09, 3.03
6 to <8	4.35	2.53, 7.46
8 to <10	6.49	3.56, 11.82
≥ 10	8.41	4.62, 15.33

Choix de la dose – Etude PEAK MIK

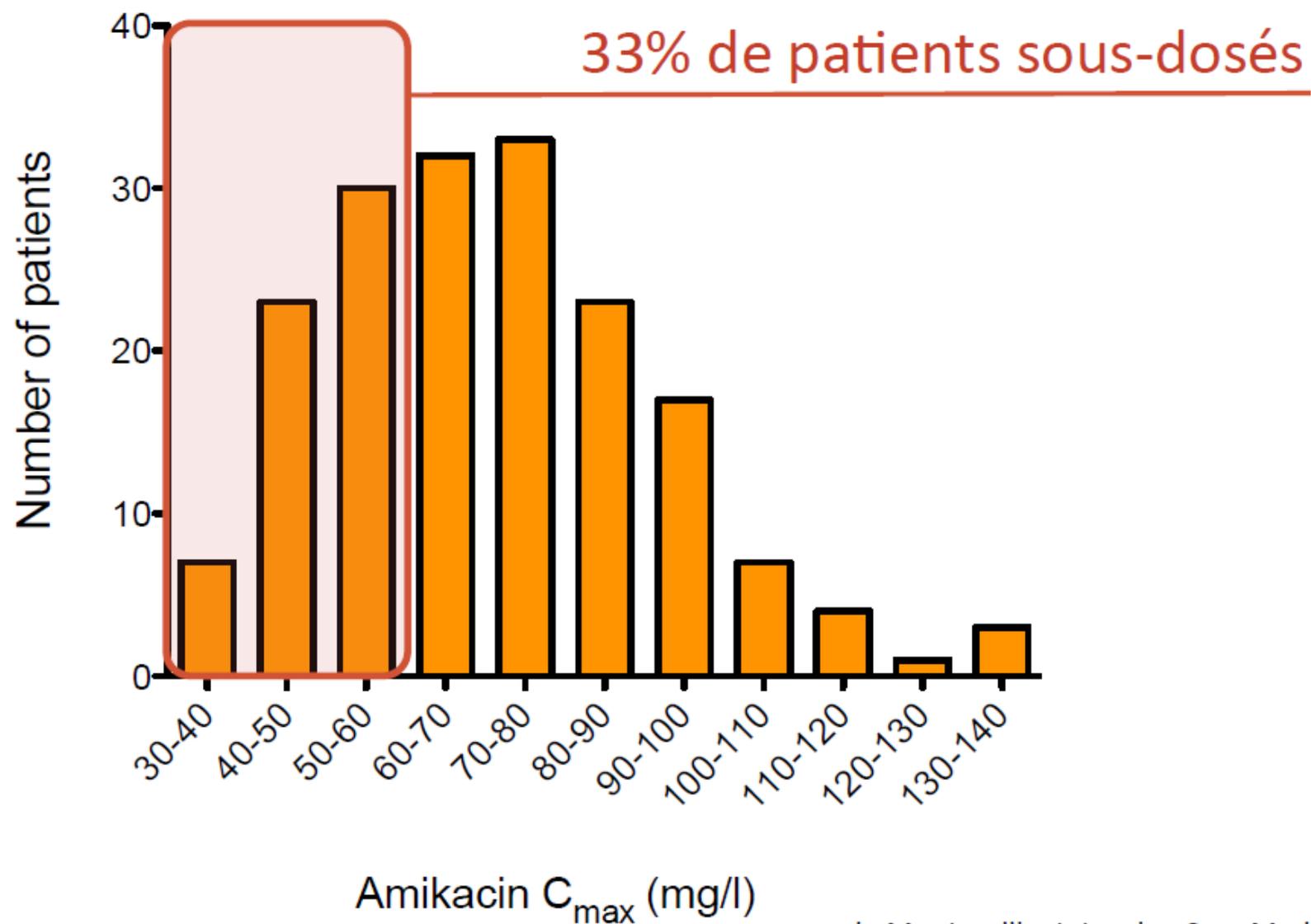
Etienne de Montmollin
Lila Bouadma
Nathalie Gault
Bruno Mourvillier
Eric Mariotte
Sarah Chemam
Laurent Massias
Emmanuelle Papy
Florence Tubach
Michel Wolff
Romain Sonnevile

Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen

Intensive Care Med (2014) 40:998–1005

- **Identification de facteurs prédictifs de sous dosage en amikacine**
 - Etude observationnelle monocentrique
 - 181 épisodes d'administration d'amikacine en réanimation
 - 25mg/kg de poids réel

Choix de la dose – Etude PEAK MIK



RESEARCH

Open Access

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

Gennaro De Pascale^{1*}, Luca Montini¹, Mariano Alberto Pennisi¹, Valentina Bernini¹, Riccardo Maviglia¹, Giuseppe Bello¹, Teresa Spanu³, Mario Tumbarello² and Massimo Antonelli¹

- All patients consecutively admitted to our ICU
- between 1 June 2009 through 31 May 2012 who received TGC for a microbiologically documented infection were evaluated.

Table 3 Logistic regression analysis of factors associated with clinical cure in 63 patients with ventilator-associated pneumonia

Variable	Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P-value
SOFA score at infection occurrence	0.66	0.51, 0.87	0.003
Initial inadequate treatment	0.18	0.05, 0.68	0.01
High-dose tigecycline group	6.25	1.59, 24.57	0.009

Conclusions

These data suggest that TGC, used at doses higher than standard treatment, can be administered without relevant toxicity for the treatment of serious infections in critically ill sedated patients. The regimen with higher TGC doses (that is, 100 mg every 12 hours after a 200 mg loading dose) may be useful to improve the clinical outcome of patients with MDR Gram-negative VAP. Pharmacokinetic investigations and multicenter, prospective clinical trials are needed to confirm these preliminary results and investigate the efficacy of HD TGC in severe infections.

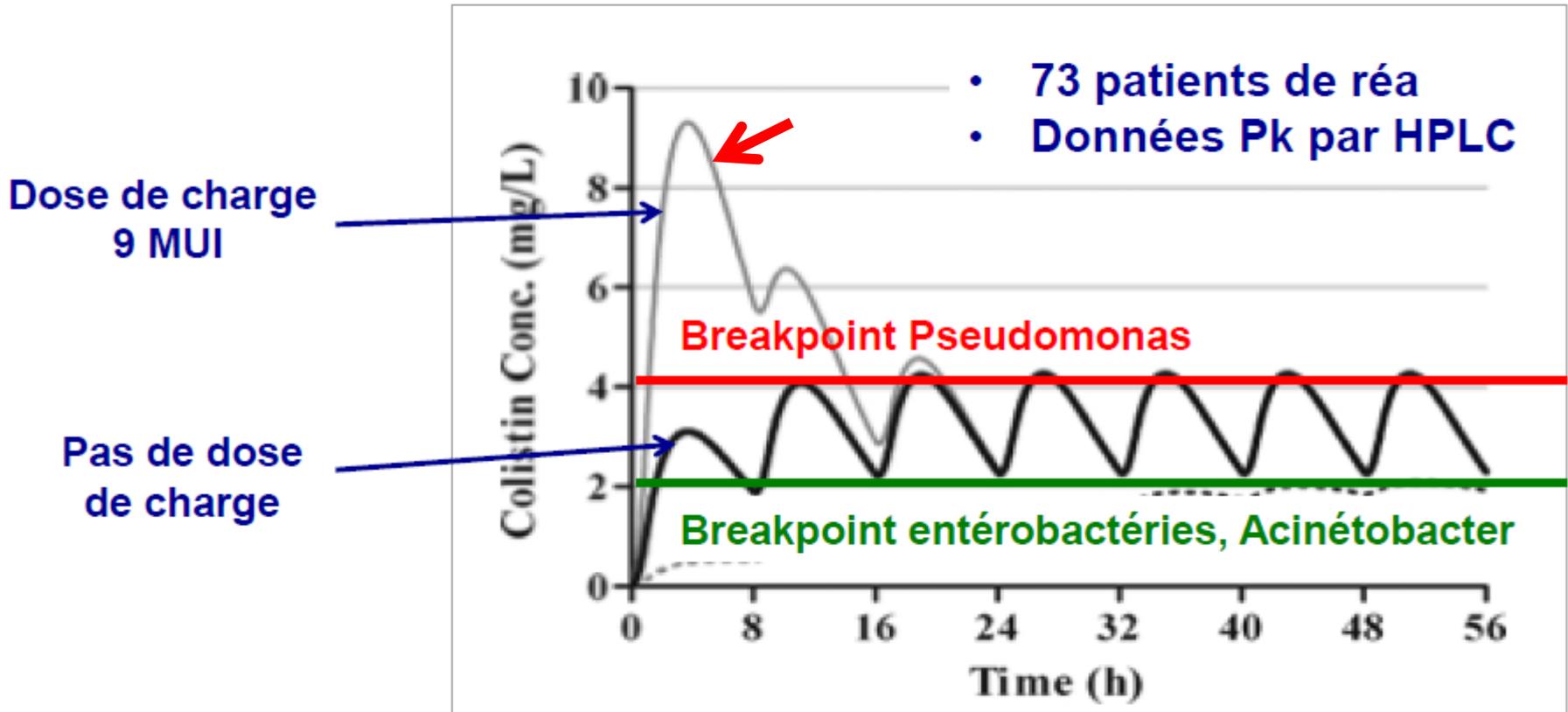
Tigecycline: pK/pD considerations

Ambrose et al. Clin Infect Dis. 2007;;44:79–86. Koomanachai et al. J Antimicrob Chemother. 2009;;63:982–7. Burkhardt et al. Int J Antimicrob Agents. 2009;;34:101--2

- The PD target most closely associated with tigecycline efficacy is the *AUC/MIC* ratio
- *AUC/MIC* of 8.78 were required to produce 2 log kill, in a pneumonia murine model by *A. baumannii* (MIC 1.0 mg/L) respectively
- 50 mg tigecycline twice daily is probably underdosed for the treatment of pneumonia caused by typical, extracellular-acting bacteria (low ELF concentrations)
- Tigecycline doses of up to 200 mg/day may be required to provide adequate exposure for microorganisms with MIC ≥ 1.0 mg/L

New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimoz,^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^e S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^e P. Gobin,^{a,c} S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}



**Confirmation du modèle de Plachouras
Dose de charge 9 M UI, puis 4,5 M UI/12 h**

Efficacy and Toxicity of High-Dose Colistin in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections: A Comparative Study of a Matched Series

Ahlem Trifi Sami Abdellatif Foued Daly Khaoula Mahjoub Rochdi Nasri
Mouna Oueslati Rahma Mannai Montassar Bouzidi Salah Ben Lakhal

Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center of La Rabta, Tunis, Tunisia

- The study was conducted at the Medical Resuscitation Unit, Tunisian University Hospital Center of La Rabta,
 - over a period of 17 months (April 2013 to August 2014)

- In the high-dose colistin group,
 - CMS was administered at a loading dose of 9 MIU followed by a maintenance dose of 4.5 MIU/12 h.

- In the second group, retrospectively analyzed, colistin was administered at 6 MIU/day.

Table 1. Clinical characteristics of patients

	High-dose colistin group (n = 46)	Standard-dose colistin (n = 46)	p value
--	-----------------------------------	---------------------------------	---------

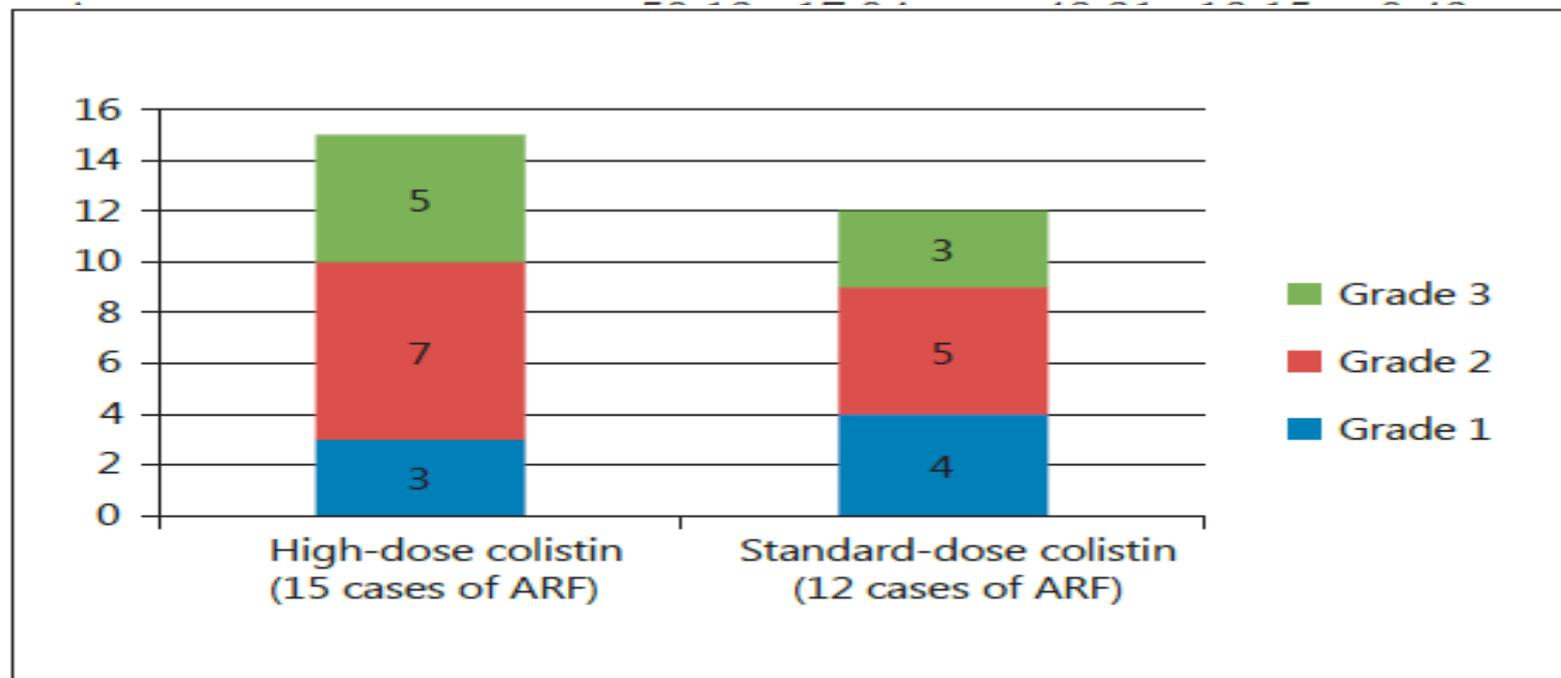


Fig. 2. Distribution of patients in the 2 groups according to the AKIN classification. ARF = Acute renal failure.

Table 2. Outcome parameters of the 2 groups

Studied variables	High-dose colistin group (n = 46)	Standard-dose colistin group (n = 46)	p value
Cure rate	63	41.3	0.04
Duration of treatment, days	13.63±8.1 (12)	15.63±6.3 (15)	0.25
Recurrent infection	4.3	13	0.21
AKI	32.2	26	0.64
Time to AKI onset, days	8.32±4.3 (7)	11±6.4 (9.5)	1
Renal replacement therapy	26.6	41	1
Neurotoxicity	6.5	2.1	0.25
Mortality	23	27.5	0.6

Values are expressed as percentages or mean ± standard deviation (median).

Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis

A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials

Jason A. Roberts^{1,2,3,4}, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz^{2,5}, Joshua S. Davis^{6,7}, Joel M. Dulhunty^{1,2,8}, Menino O. Cotta^{1,2,3,4}, John Myburgh^{9,10}, Rinaldo Bellomo^{11,12}, and Jeffrey Lipman^{1,2}

Am J Respir Crit Care Med Vol 194, Iss 6, pp 681–691, Sep 15, 2016

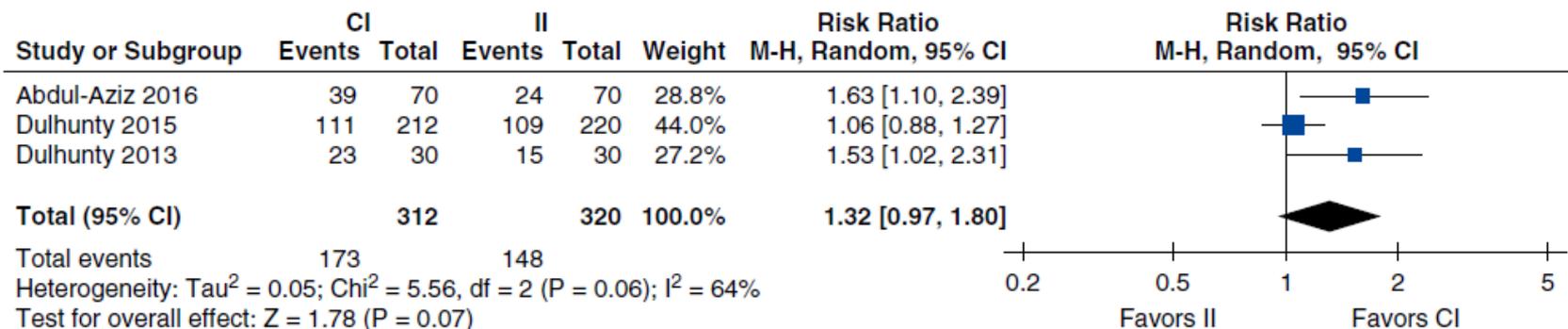
Mortalité hospitalière

A



Guérison clinique

D



REVIEW

Open Access

How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients

José Garnacho-Montero^{1,2,3*}, Yael Corcia-Palomo¹, Rosario Amaya-Villar^{1,3} and Luis Martín-Villén¹

Table 2 Recommended doses of antimicrobials use in VAP caused by MDR pathogens in patients with normal renal function

Antibiotic	Loading dose	Daily dose	Observations
Imipenem*	Not required	1 g/6-8 h	Extended or prolonged infusion is not possible due to drug instability
Meropenem*	Not required	1-2 g/8 h	Extended infusion (3-4 hours) is recommended.
Doripenem*	Not required	500 mg-1 g/8 h	Extended infusion (3-4 hours) is recommended.
Colistin*	4.5-9 UI	9 UI/day in 2 or 3 dose	Loading dose is necessary.
Tigecycline	200 mg	100 mg/ 12 h	Without approval by regulatory agencies.
Fosfomicin*	Not required	24 g/day (in four doses)	Always in combination therapy.
Vancomycin*	25-30 mg/kg (based on ABW)	15-20 mg/kg (based on ABW) every 8-12 hours	Monitor trough concentrations after the forth dose; serum trough levels of 15-20 mg/L for MRSA VAP.
Linezolid	Not required	600 mg/ 12 h	It should be changed to vancomycin in the directed therapy of patients with good clinical evolution and <i>S aureus</i> with vancomycin MIC \leq 1 mg/L.

*Dose adjustment is necessary in case of renal dysfunction.

Conclusions: Empirical treatment of VAP due to MDR pathogens should be based on knowledge of local ecology. A strategy combining early high doses of effective agents with subsequent simplification in the light of microbiologic information is recommended.

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Clinical Infectious Diseases 2014;58(8):1072–83

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

lem. We aimed to determine whether β -lactam antibiotic dosing in critically ill patients achieves concentrations associated with maximal activity and whether antibiotic concentrations affect patient outcome.

Table 2. Clinical and Demographic Characteristics of Included Patients

Characteristic	All Patients (n = 361)	Patients Treated for Infection (n = 248)
Male sex, %	65	65
Age, y	61 (48–73)	60 (48–74)
Weight, kg	75 (65–85)	78 (65–86)
APACHE II score	18 (13–24)	18 (14–24)
SOFA score	5 (2–9)	6 (3–9)
Serum creatinine concentration, $\mu\text{mol/L}$	77 (53–134)	76 (53–144)
Calculated creatinine clearance, mL/min	80 (42–125)	82 (44–125)
Urinary creatinine clearance, mL/min	62 (31–107)	64 (32–103)

Les messages de DALI :

- Higher dose
- Perf Continue
- Pas de sous dosage en cas d'IR

Antibiothérapie de première intention

=

Antibiothérapie Curative

Ttt urgent:

➤ Délai entre diagnostic et première prise d'ATB est péjoratif si retardé: Sepsis grave, choc septique

➤ Ne vous contentez pas de la prescription. Dites à l'infirmier que la 1^{ère} dose est urgente

Antibiothérapie empirique

≠

Antibiothérapie probabiliste

=

=

Prélèvement bact Non obligatoire

Prélèvement bact obligatoire

Antibiothérapie adaptée

= (la même) ATB 1^{ère} Intention

≠

ATB 1^{ère} Intention.

Ajustement ou bien une désescalade

Elle est dite ATB 2^{ème} Intention

Antibiothérapie de première intention



Antibiothérapie Curative



Antibiothérapie empirique

Antibiothérapie probabiliste



Prélèvement bact Non obligatoire



Prélèvement bact obligatoire

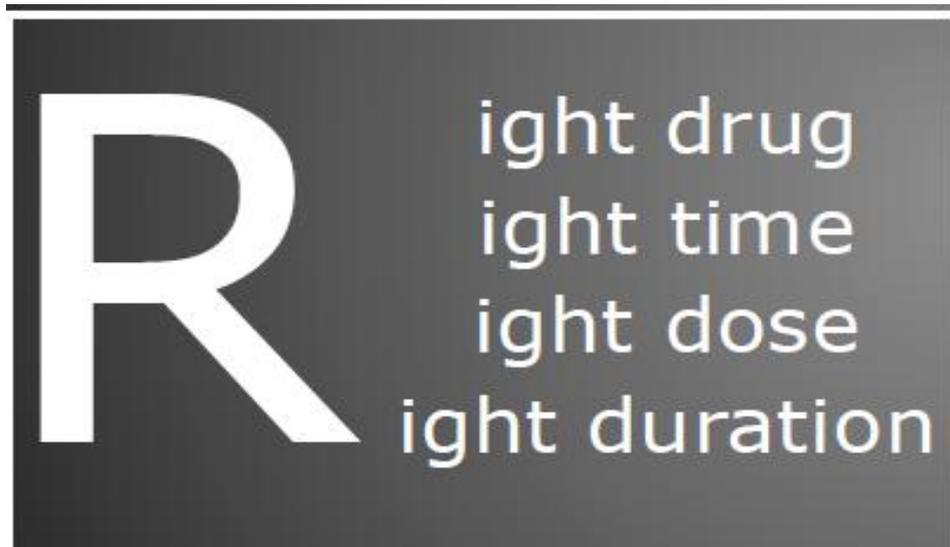
ATB^{ttt}: Forte dose, Perfusion continue, Association +/-,

Réévaluation de l'antibiothérapie prescrite

- **Savoir attendre**
 - L'effet sur la température, les signes cliniques (et radiologiques) n'est pas immédiat
- **A 72 heures:**
 - première idée sur l'efficacité
 - retour des examens bactériologiques et antibiogrammes
 - désescalade (spectre, association- monothérapie, coût)
- **Tous les jours, poser 2 questions:**
 - cette antibiothérapie est - elle efficace ?
 - **si non, changement**
 - cette antibiothérapie est - elle encore utile ?
 - **si non, arrêt**

PCT +/-

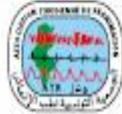
Summary of the Antibiotic Care Bundle



M Bassetti 2016

MERCI

POUR VOTRE ATTENTION



L'Association Tunisienne
de Réanimation

la Société Tunisienne d'Anesthésie
d'Analgesie et de Réanimation

organisent

la 2^{ème} JOURNÉE COMMUNE
de RÉANIMATION
2^e JCOR

Le 20 Mai 2017
à L'Hôtel Le Royal Hammamet

THÈMES

- Polytraumatisé
- Réanimation et Grossesse
- Les Infections par les BMR

