

4^{ème} Journée Antibio-Résistance et Infections
(JARI)
Paris- 11 décembre 2014

La désescalade antibiotique:

De quoi parlons nous?

Emmanuel Weiss

Département d' Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon,
GHPNVS, Clichy
INSERM UMR_S1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation,
Réponses immunitaires et de stress dans les maladies du foie
Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne-Paris Cité

Le dilemme

- **Antibiothérapie INAPPROPRIÉE OU RETARDEE associée à une surmortalité du choc septique**

Leibovici L, J Intern Med 1998, Harbarth S. Am J Med 2003,
Kumar A, Crit Care Med 2006

- **Utilisation empirique d'antibiothérapies à large spectre recommandée (grade 1B)**

Dellinger RP, Crit Care Med 2013

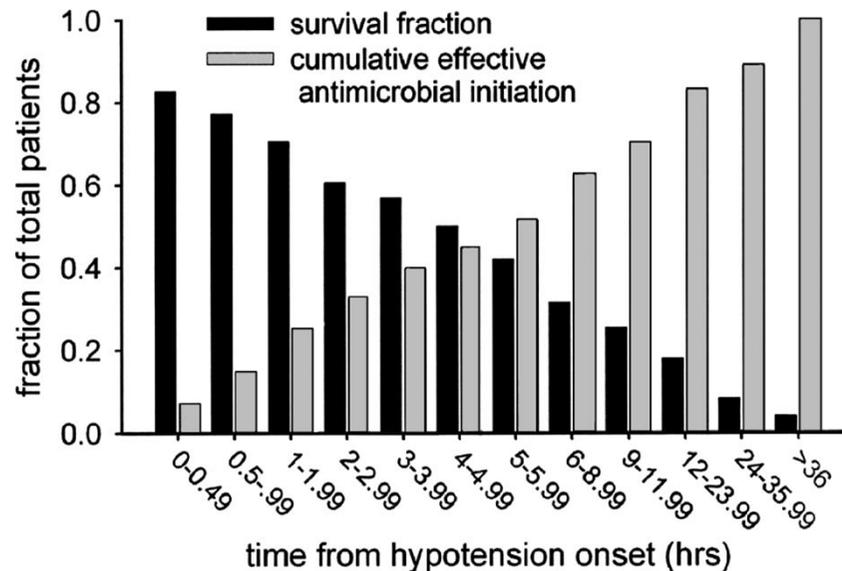
- **La consommation excessive d'antibiotiques (à fortiori à large spectre) favorise l'émergence de résistances bactériennes**

Singh N. Crit Care Med 2000, Leone M. Crit Care Med 2008

Le dilemme

- **Antibiothérapie probabiliste INAPPROPRIÉE OU RETARDEE associée à une surmortalité du choc septique**

Leibovici L, J Intern Med 1998, Harbarth S. Am J Med 2003,
Kumar A, Crit Care Med 2006



→ **Utilisation empirique d'antibiothérapies à large spectre recommandée (grade 1B)**

Dellinger RP, Crit Care Med 2013

Le dilemme

- **Antibiothérapie INAPPROPRIÉE OU RETARDEE associée à une surmortalité du choc septique**

Leibovici L, J Intern Med 1998, Harbarth S. Am J Med 2003,
Kumar A, Crit Care Med 2006

- **Utilisation empirique d'antibiothérapies à large spectre recommandée (grade 1B)**

Dellinger RP, Crit Care Med 2013

- **La consommation excessive d'antibiotiques (à fortiori à large spectre) favorise l'émergence de résistances bactériennes**

Singh N. Crit Care Med 2000, Leone M. Crit Care Med 2008

Principes clé de l'antibiothérapie probabiliste

- Connaître écologie et profils de résistances locaux
- Optimiser dose et mode d'administration des antibiotiques
- Privilégier une durée d'antibiothérapie la plus courte possible
- **ET DESESCALADER L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE**

Masterton RG, Crit Care Clin 2011 et Int J Antimicrob Agents 2009

Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale
 - en associant les deux mesures précédentes



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale
 - en associant les deux mesures précédentes
- Une autre stratégie consiste à raccourcir la durée de traitement



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit

Définition extrêmement large et non consensuelle

- en associant les deux mesures précédentes
- Une autre stratégie consiste à raccourcir la durée de traitement



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Définitions de la désescalade utilisées	Author	Year	Study design	ICU patient cohort
Narrowing spectrum of activity	Alvarez-Lerma	2006	Prospective observational	Nosocomial pneumonia
	Eachempati	2009	Retrospective observational	VAP in surgical patients
	Schlueter	2010	Retrospective observational	Health-care associated pneumonia
	De Waele	2010	Retrospective observational	Prescribed empiric meropenem
	Hibbard	2010	Retrospective observational	VAP
	Montravers	2011	Prospective observational	Suspected and confirmed infections
	Kim	2012	Randomised controlled trial	Hospital-acquired pneumonia
Shortening duration / discontinuing therapy	Singh	2000	Randomised controlled trial	Nosocomial pneumonia
	Chastre	2003	Randomised controlled trial	VAP
	Micek	2004	Randomised controlled trial	VAP
<i>Combination of definitions</i>				
Switching from combination to monotherapy + Narrowing spectrum of activity	Leone	2003	Prospective observational	Septic shock
	Giantsou	2007	Prospective observational	VAP
	Leone	2007	Retrospective observational	VAP
	Shime	2011	Retrospective observational	Confirmed bacteraemia
	Garnacho-Montero	2013	Prospective observational	Severe sepsis and septic shock
Narrowing spectrum of activity + Shortening duration / discontinuing therapy	Joffe	2008	Retrospective observational	VAP
	Heenan	2012	Retrospective observational	Hospital-acquired severe sepsis (including septic shock)
Switching from combination to monotherapy + Narrowing spectrum of activity + Shortening duration / discontinuing therapy	Rello	2004	Prospective observational	VAP
	Morel	2010	Retrospective observational	Suspected and confirmed infections
	Joung	2011	Retrospective observational	Nosocomial pneumonia

Notion de réduction du spectre

- **Définition absente (35%) ou très variable selon les études.**
 - Prise en compte de P. Aeruginosa Morel J. Crit Care Med 2010
 - Spectre sur les BGN Khollef MH. Chest 2006
 - Laisser à la discrétion du médecin Mokart D, Int Care Med 2014
 - Réalisé par le pharmacien Schlueter M. Infection 2010

Exemple de classification

Table 1—Antimicrobial Therapy Ranking According to Activity Spectrum Against Gram-Negative Organisms

Antibiotic	Rank*
Carbapenem	5
Cefepime	4
Ureidopenicillin/monobactam	3
Quinolone	2
Other	1

*Highest, 5; lowest, 1.

Notion de réduction du spectre

- Définition absente (35%) ou très variable selon les études.
 - Prise en compte de P. Aeruginosa Morel J. Crit Care Med 2010
 - Spectre sur les BGN Khollef MH. Chest 2006
 - Laisse à la discrétion du médecin Mokart D, Int Care Med 2014
 - Réalisé par le pharmacien Schlueter M. Infection 2010
- **Délai** de réalisation non précisé

Notion de réduction du spectre

- Définition absente (35%) ou très variable selon les études.
 - Prise en compte de *P. Aeruginosa* Morel J. Crit Care Med 2010
 - Spectre sur les BGN Khollef MH. Chest 2006
 - Laisser à la discrétion du médecin Mokart D, Int Care Med 2014
 - Réalisé par le pharmacien Schlueter M. Infection 2010
- Délai de réalisation non précisé
- But de la désescalade est de limiter l'émurgence de BMR mais seul le spectre des molécules est pris en compte
Sullivan A. Lancet Infect Dis 2001, Donskey CJ. CID 2006

Conséquences de cette absence de définition

1. Les résultats des études sur la désescalade sont très hétérogènes.
 - Le taux de désescalade au cours du traitement des HAP/VAP varie de 22% à 78%.
 - ➔ Interprétation des études sur la désescalade délicate

Conséquences de cette absence de définition

1. Les résultats des études sur la désescalade sont très hétérogènes.
 - Le taux de désescalade au cours du traitement des HAP/VAP varie de 22% à 78%.
→ Interprétation des études sur la désescalade délicate

2. Nuit à la qualité des études sur le sujet.

1^{er} étude randomisée désescalade vs maintien de l'antibiothérapie empirique

→ Définition arbitraire

Ranking	Pivotal antibiotics		
1	Doripenem, Imipenem, Meropenem		
2	Piperacillins plus tazobactam	Ceftazidime or Cefepime	Ertapenem
3	Ticarcillins		
4	Ceftriaxone or Cefotaxime		
5	Aminopenicillin plus clavulanate		
6	Aminopenicillin	Methicillin	

Intérêts d'une définition consensuelle de la désescalade

- Favoriser la réalisation de futures études multicentriques
 - Description plus rigoureuse de la fréquence de désescalade
 - Evaluation réelle des effets de la désescalade sur l'outcome des patients et sur l'écologie bactérienne.

Intérêts d'une définition consensuelle de la désescalade

- Favoriser la réalisation de futures études multicentriques
 - Description plus rigoureuse de la fréquence de désescalade
 - Evaluation réelle des effets de la désescalade sur l'outcome des patients et sur l'écologie bactérienne.
- Favoriser la publication de recommandations concernant sa réalisation

Intérêts d'une définition consensuelle de la désescalade

- Favoriser la réalisation de futures études multicentriques
 - Description plus rigoureuse de la fréquence de désescalade
 - Evaluation réelle des effets de la désescalade sur l'outcome des patients et sur l'écologie bactérienne.
- Favoriser la publication de recommandations concernant sa réalisation
- Accroître la compliance à cette mesure en la standardisant

ORIGINAL ARTICLE

Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach

Karl Madaras-Kelly, PharmD, MPH;^{1,2} Makoto Jones, MD, MS;³ Richard Remington, MS;^{1,4}
Nicole Hill, PhD;⁵ Benedikt Huttner, MD;^{3,a} Matthew Samore, MD³

- Attribution d'un score à chaque antibiothérapie prescrite en fonction de son spectre permettant:
 - Comparaison du spectre de deux antibiothérapies
 - Mesure de la désescalade antibiotique

ORIGINAL ARTICLE

Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach

Karl Madaras-Kelly, PharmD, MPH;^{1,2} Makoto Jones, MD, MS;³ Richard Remington, MS;^{1,4}
Nicole Hill, PhD;⁵ Benedikt Huttner, MD;^{3,a} Matthew Samore, MD³

- Attribution d'un score à chaque antibiothérapie prescrite en fonction de son spectre permettant:
 - Comparaison du spectre de deux antibiothérapies
 - Mesure de la désescalade antibiotique

- 1. **24 experts interrogés suivant la méthode Delphi:**
 - Identification des micro-organismes et des antibiotiques d'intérêt
 - Mise au point de règles permettant le « scoring » du spectre des antibiothérapies

Calcul du « spectrum score »

2. Estimation du spectre antimicrobien en fonction de:

- Données de susceptibilité du « National Veterans Affairs » (2008-2012)
- Données du Clinical Laboratory Standards Institute
- Etiquetage des produits
- Données de la littérature

TABLE 4. Prototype Spectrum Score Values for Individual Antibiotic Regimens

Antibiotic group	Spectrum score
Aminoglycosides	
Amikacin	35.50
Gentamicin, tobramycin	35.50
β-lactamase inhibitors	
Ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate	29.50
Piperacillin/tazobactam	42.25
Ticarcillin/clavulanate	40.50
Carbapenems	
Ertapenem	30.25
Imipenem, meropenem	41.50
Cephalosporins	
Cefazolin, cephalexin	19.25
Cefuroxime	23.50
Ceftriaxone, cefotaxime	25.25
Ceftazidime/cefepime	33.25
Ceftaroline	26.00
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacin, levofloxacin	39.75
Moxifloxacin	36.25
Glycopeptides/lipopeptides	
Vancomycin	13.00
Daptomycin	14.25
Macrolides/lincosamides	
Azithromycin, clarithromycin	12.25
Clindamycin	10.75
Penicillins	
Ampicillin, amoxicillin	13.50
Nafcillin, oxacillin	4.25
Tetracyclines	
Tetracycline, doxycycline	38.75
Tigecycline	49.75
Miscellaneous	
Aztreonam	21.50
Colistin, polymyxin B	34.00
Linezolid	18.00
Metronidazole	4.00
Trimethoprim/sulfamethoxazole	33.50

NOTE. Maximal theoretical score for any antibiotic regimen in 60.

TABLE 5. Assessment of Antibiotic De-Escalation in 20 Antibiotic Regimen Vignettes: Comparison of Delphi Panelists and Prototype Spectrum Score Method

Vignette ID	Antibiotic regimen		Likert score, %					Spectrum score			
	Initial	Subsequent	1-2	6-7	Median	Mean	SD	CV	Initial	Subsequent	Δ
1	Vancomycin and piperacillin/tazobactam	Ertapenem	4	76	6.0	6.0	1.2	0.2	44.50	30.25	-14.25
2	Vancomycin and piperacillin/tazobactam and levofloxacin	Vancomycin and imipenem	40	8	3.3	4.0	1.5	0.5	55.25	45.25	-10.00
3	Moxifloxacin	Ceftriaxone	0	24	4.8	5.0	0.9	0.2	36.25	25.50	-10.75
4	Ceftriaxone and azithromycin	Levofloxacin	0	0	3.9	4.0	0.6	0.2	30.75	39.75	9.00
5	Cefepime and linezolid	Ceftaroline	4	28	5.1	5.0	1.0	0.2	44.75	26.00	-18.75
6	Vancomycin and piperacillin/tazobactam	Vancomycin and piperacillin/tazobactam and levofloxacin	56	4	2.3	2.0	1.1	0.5	44.50	48.50	4.00
7	Ciprofloxacin and ampicillin/sulbactam	Ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanate	0	4	4.3	4.0	0.6	0.1	48.50	48.50	0.00
8	Piperacillin/tazobactam	Ampicillin/sulbactam	0	80	6.1	6.0	0.7	0.1	42.25	33.50	-8.75
9	Vancomycin	Trimethoprim/sulfamethoxazole	4	56	5.5	6.0	1.3	0.2	13.00	40.75	29.75
10	Vancomycin and piperacillin/tazobactam	Moxifloxacin and clindamycin	0	36	5.3	5.0	0.9	0.2	44.50	40.75	-3.75
11	Ceftazidime and gentamicin	Gentamicin and imipenem	28	0	3.0	3.0	1.0	0.3	41.75	50.00	8.25
12	Imipenem	Moxifloxacin	0	64	5.8	6.0	0.7	0.1	41.50	36.25	-5.25
13	Ceftriaxone	Piperacillin/tazobactam	80	0	1.9	2.0	0.7	0.4	25.50	42.25	16.75
14	Tigecycline	Ertapenem	4	8	4.4	4.0	1.0	0.2	49.75	30.25	-19.50
15	Clindamycin	Vancomycin	24	4	3.1	3.0	1.3	0.4	10.75	13.00	2.25
16	Vancomycin and piperacillin/tazobactam	Levofloxacin and piperacillin/tazobactam	8	4	4.4	5.0	1.1	0.3	44.50	48.50	4.00
17	Levofloxacin	Moxifloxacin	0	0	4.1	4.0	0.7	0.2	39.75	36.25	-3.50
18	Ceftriaxone and azithromycin	Cefpodoxime and doxycycline	0	12	4.4	4.0	0.8	0.2	30.75	43.25	12.50
19	Vancomycin and piperacillin/tazobactam	Piperacillin/tazobactam and metronidazole	0	20	5.0	5.0	0.7	0.1	44.50	42.25	-2.25
20	Ciprofloxacin	Levofloxacin	12	0	3.5	4.0	0.8	0.2	39.75	39.75	0.00

NOTE. A negative change in spectrum score implies de-escalation. CV, coefficient of variation; SD, standard deviation.

Validation par case-vignette

- **Rigoureux et méthodologiquement robuste**

MAIS

- **Semble difficile à transposer à la pratique clinique quotidienne**
- **Prend seulement en compte le spectre antimicrobien**

Elaboration d'une définition consensuelle de la désescalade antibiotique par la méthode Delphi

Méthodes

- Identification préalable de 28 experts du sujet: 11 réanimateurs, 10 infectiologues et 7 microbiologistes
- Interrogation par 4 questionnaires successifs entre juillet et novembre 2013
- 70 % de réponses similaires nécessaires pour dégager un consensus

Définition consensuelle de la désescalade

Pour 84 % des experts:

- ✓ Réduire le spectre de l'antibiothérapie
 - ✓ Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie
- Réduction du potentiel sélectionnant

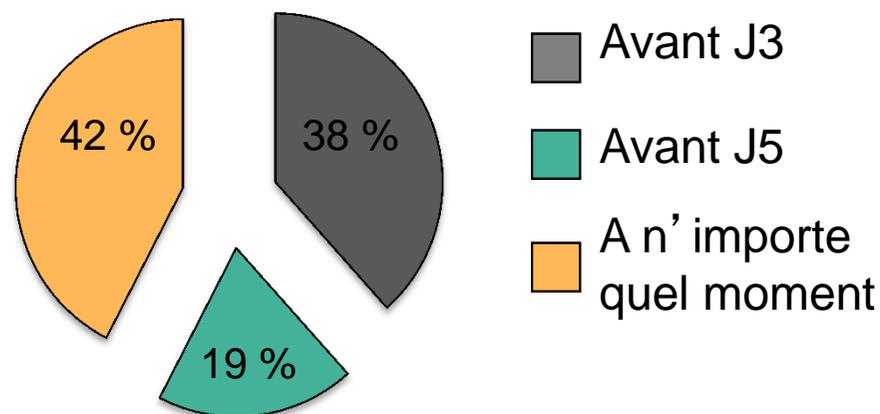
Seuls 54 % des experts souhaitaient ajouter la réduction de la durée de traitement à cette définition

Définition consensuelle de la désescalade

- Interruption d'une des molécules du traitement probabiliste?

Molécule interrompue	Désescalade	Proportion de réponses similaires
N'importe quelle molécule du traitement probabiliste	OUI	92%
Aminoside	OUI	85 %
Ciprofloxacine	OUI	100 %
Vancomycine	OUI	96 %

- Dans quel délai la désescalade doit-elle survenir?



Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Piperacilline-Ticarcilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Pipéracilline-Ticarcilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

29% des experts souhaitaient départager les molécules du groupe 3

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4A	C4G Ceftazidime	16	4
4B	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique		

**Rôle démontré des céphalosporines dans la
sélection de BLSE**

Ben-Ami et al., CID 2009, Kaier et al. JAC 2009

29% des experts souhaitaient départager les molécules du groupe 3

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4A	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique	9	4
4B	C4G Ceftazidime		

Effet des uréido-carboxypénicillines/inhibiteurs de betalactamase sur la flore anaérobie des microbiotes

Sullivan et al. Lancet Inf Dis 2001, Perez et al. AAC 2011

29% des experts souhaitaient départager les molécules du groupe 3

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4A	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G	5	4
4B	Ceftazidime		

Spectre moindre de la Ceftazidime sur les entérobactéries

Conclusions

- **Une définition consensuelle de la désescalade doit être rapidement obtenue**
- **Prendre en compte les conséquences écologiques sur les flores et pas seulement le spectre antimicrobien**
- **Perception de la désescalade variable suivant les pays et dépend de l'épidémiologie de la résistance**
 - ➔ **Consensus international**
- **Consensus très difficile à obtenir parmi les experts car les données actuelles sur les effets écologiques propres à chaque molécule sont limitées**

Comité d'experts « Désescalade »

Coordination: J.F. Timsit, J.R. Zahar

Réanimateurs

C. Brun-Buisson
F. Bruneel
J. Chastre
S. Lasocki
M. Leone
P. Montravers
S. Nseir
C. Paugam-Burtz
S. Pease
M. Wolff

Infectiologues

S. Alfandari
B. Fantin
B. Gachot
A. Lefort
P. Lesprit
J.C. Lucet
G. Potel
C. Pulcini
C. Rabaud
P. Tattevin

Microbiologistes

L. Armand-Lefevre
J. D. Cavallo
V. Jarlier
O. Joint-Lambert
J. Robert
E. Ruppé
P.L. Woerther