



# Désescalade : le point de vue du clinicien

Patricia Pavese. Grenoble

Journée Antibio-résistance et infections  
11 décembre 2014  
Institut Maurice Rapin

# Une antibiothérapie initiale inadaptée augmente la mortalité

➤ *Kollef MH et al Chest 1999;115:462-74*

➤ Étude prospective – monocentrique

➤ 2000 patients consécutifs en réanimation

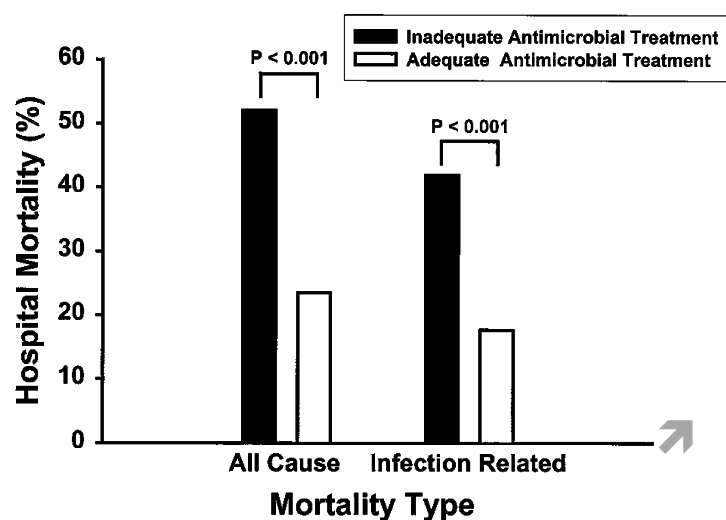
➤ 655 patients ont reçu une antibiothérapie

ATB correcte 25,8% des patients ➔ mortalité 17,7%

ATB incorrecte 74,2% des patients ➔ mortalité 42%

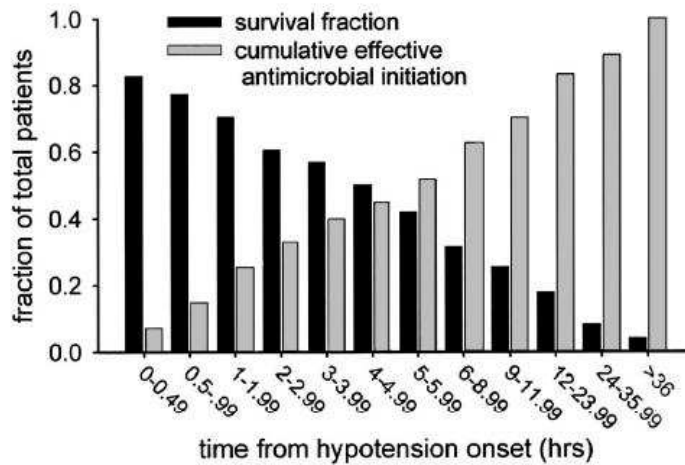
RR 2,37

P<0,01

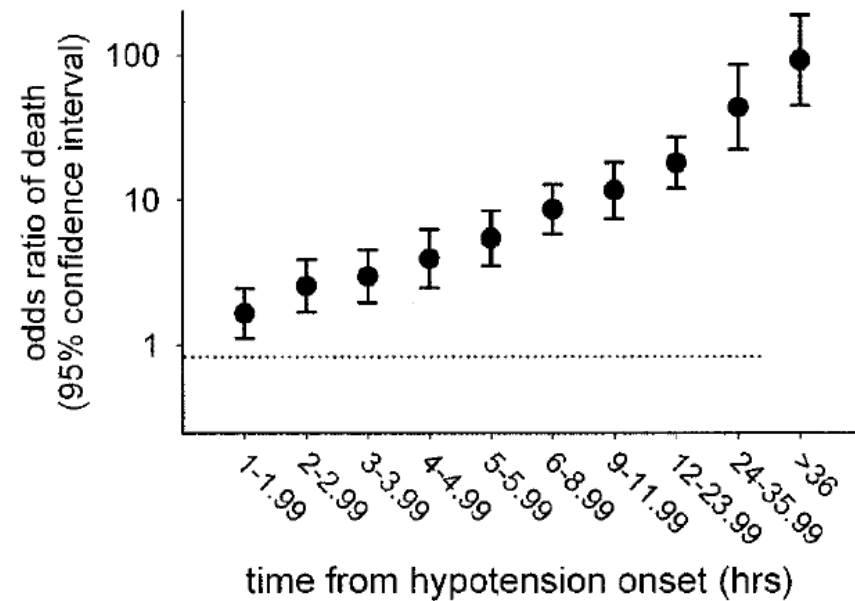


➤ Multiples études avec des résultats comparables

# Perdre du temps c'est perdre des chances



Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of hypotension and associated survival.



14 ICU

2154 chocs septiques

ATB adapté <1h : survie 79,9%

Tx DC + 7% par heure de retard tt adéquat

ATB correct <6h : 50%

# D'où le concept de Désescalade

- **Autoriser une antibiothérapie large spectre empirique**
- **Puis réduire le spectre.** Réévaluation, à partir de données cliniques, microbiologiques, ou épidémiologiques, afin de limiter:
  - la pression de sélection antibiotique et l'émergence de mutants résistants
  - Le risque d'infection à *Clostridium difficile*
  - La toxicité
  - Le coût des traitements
- **Conserver l'activité antibactérienne** pour les germes cibles.
- **Comment?**
  - Arrêt des traitements inutiles
  - Passage de bi à monothérapie
  - Réduire le spectre antibiotique
  - Réduire les durées des traitements

# Concept de désescalade

➔ On ne crée pas une équipe qui gagne.

➔ On tape fort puis on réduit

# Recommandations : HAS bon usage

**Tableau 1. Objectif : assurer une prescription des antibiotiques conforme aux bonnes pratiques**

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	La prescription d'un antibiotique est nominative, datée et signée, mentionnant le nom du malade	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	La prescription initiale de l'antibiothérapie est inscrite dans le dossier patient	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24 <sup>e</sup> heure et la 72 <sup>e</sup> heure est inscrite dans le dossier patient	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 3-4 jours a été soumise à l'avis d'un médecin sénior	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	La poursuite d'une antibiothérapie probabiliste au-delà de 3-4 jours est motivée	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

**Tableau 2. Objectif : assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques**

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'origine bactérienne documentée ou probable de l'infection est identifiable dans le dossier	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	L'antibiothérapie prescrite est conforme au protocole utilisé dans le service ou aux recommandations de la spécialité	DP Ordonnance nominative Protocoles antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Si l'hypothèse diagnostique à l'admission est celle de choc septique, l'antibiothérapie est débutée dans la 1 <sup>re</sup> heure après le début du choc septique	DP Feuille de surveillance journalière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Si lors de la réévaluation à la 48 <sup>e</sup> heure-72 <sup>e</sup> heure, la poursuite de l'antibiothérapie est décidée, la durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est précisée	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification	Ordonnance DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	En cas d'association d'antibiotiques, la prolongation de cette association au-delà de 3 jours est justifiée dans le dossier	DP Feuille de surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Lorsqu'une désescalade est possible, elle a été réalisée	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9	Lorsqu'une désescalade est possible et n'a pas été réalisée, la justification de la décision est précisée	DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

# Recommandations en hématologie

## GUIDELINE ARTICLE

### European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia

**Table 3.** ECIL-4 recommendation for initial empirical treatment in high-risk patients (anticipated to have neutropenia for more than 7 days), by indication and escalation or de-escalation approach.

	Escalation approach	De-escalation approach
<b>Indication B-II for all</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Uncomplicated presentation;</li> <li>2) No known colonization with resistant bacteria;</li> <li>3) No previous infection with resistant bacteria;</li> <li>4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Complicated presentations;</li> <li>2) Known colonization with resistant bacteria;</li> <li>3) Previous infection with resistant bacteria;</li> <li>4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.</li> </ol>
<b>Options for initial antibiotic therapy</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*) <b>AI</b></li> <li>2) Piperacillin-tazobactam <b>AI</b></li> <li>3) Other possible options include<sup>†</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ticarcillin-clavulanate<sup>‡</sup></li> <li>- Cefoperazone-sulbactam<sup>‡</sup></li> <li>- Piperacillin + gentamicin<sup>‡</sup></li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Carbapenem monotherapy <b>BII</b><sup>§</sup></li> <li>2) Combination of anti-pseudomonal <math>\beta</math>-lactam + aminoglycoside or quinolone<sup>  </sup> (with carbapenem as the <math>\beta</math>-lactam in seriously ill patients) <b>BIII</b></li> <li>3) Colistin + <math>\beta</math>-lactam <math>\pm</math> rifampicin <b>BIII</b><sup>¶</sup></li> <li>4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) <b>CIII</b></li> </ol>

# Recommandations en réanimation

## **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012**

- 2b. The antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential de-escalation to prevent the development of resistance, to reduce toxicity, and to reduce costs (grade 1B).



# Recommandations : Carbapénèmes

## 6 – La prévention de l'émergence des EPC :

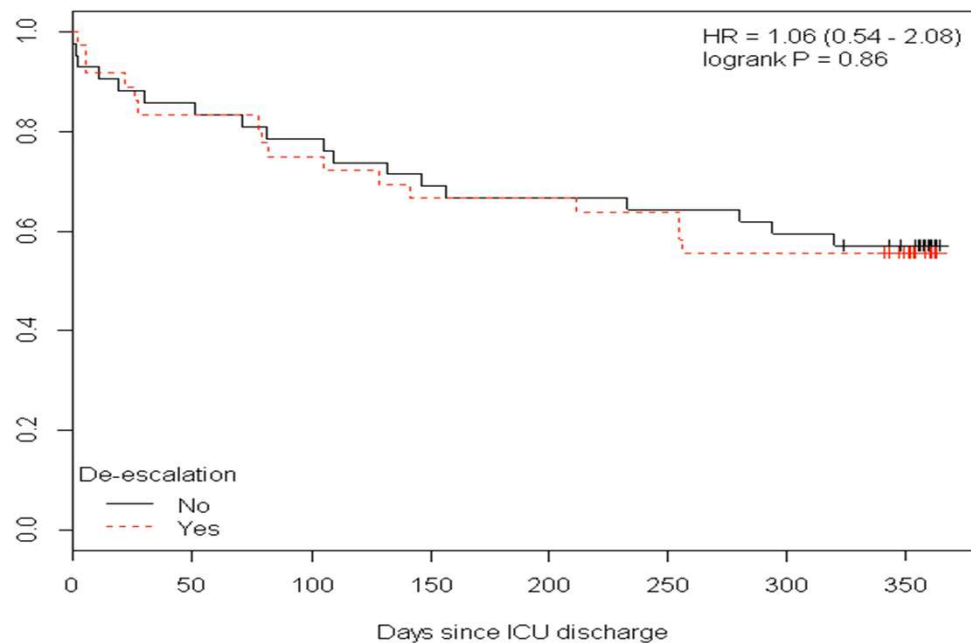
S'il est essentiel de contrôler les EPC importées, il est tout aussi essentiel de prévenir l'émergence de tels phénomènes sur le territoire français.

Dans cette optique, il est demandé aux établissements de santé de réunir leur instance chargée du bon usage des agents anti infectieux en vue d'inscrire les carbapénèmes dans la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours (cf. circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002)

Actions	Prévention A.1	ATBA3a <sup>23</sup>	Un protocole d'antibioprophylaxie validé par l'instance (NA si l'ES n'a pas de chirurgie)	10	10	10
		ATBA3b <sup>24</sup>	Il existe un protocole, validé par l'instance citée à l'item ATB01, sur l'antibiothérapie de première intention dans les principales infections			
		ATBA4a	Il existe une liste des antibiotiques disponibles dans l'établissement			
		ATBA4b	Si oui, Il existe une liste des antibiotiques à dispensation contrôlée			
		ATBA4c	Si oui, les antibiotiques à dispensation contrôlée sont dispensés et délivrés pour une durée limitée, permettant une justification du traitement après 48-72 heures			
Surveillance A.2	ATBA8	Il existe une surveillance de la consommation d'antibiotiques en Doses Définies Journalières (DDJ)	30	12,5	12,5	
Evaluation A-3	ATBA7	Une action d'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques a été réalisée au cours de l'année du bilan		12,5	12,5	

# La désescalade est possible en hématologie

➤ Mokart, Intensive Care Med  
2014; 40 : 41



Pas de différence de mortalité

➤ ICU hémato/onco

➤ Étude prospective

➤ 101 sepsis sévères chez patients neutropéniques

➤ 44% désescalade dont 30 patients avec neutropénie persistante

➤ 63 (63%) microbio+ ; 51% désescalade

➤ 18 patients microbio-; 32% désescalade

# La désescalade est possible en réanimation

Gonzalez et al. *Critical Care* 2013, **17**:R140  
<http://ccforum.com/content/17/4/R140>

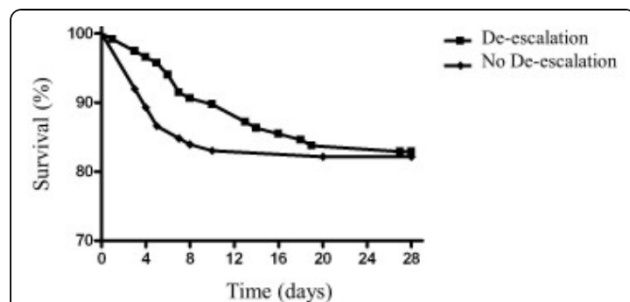


RESEARCH

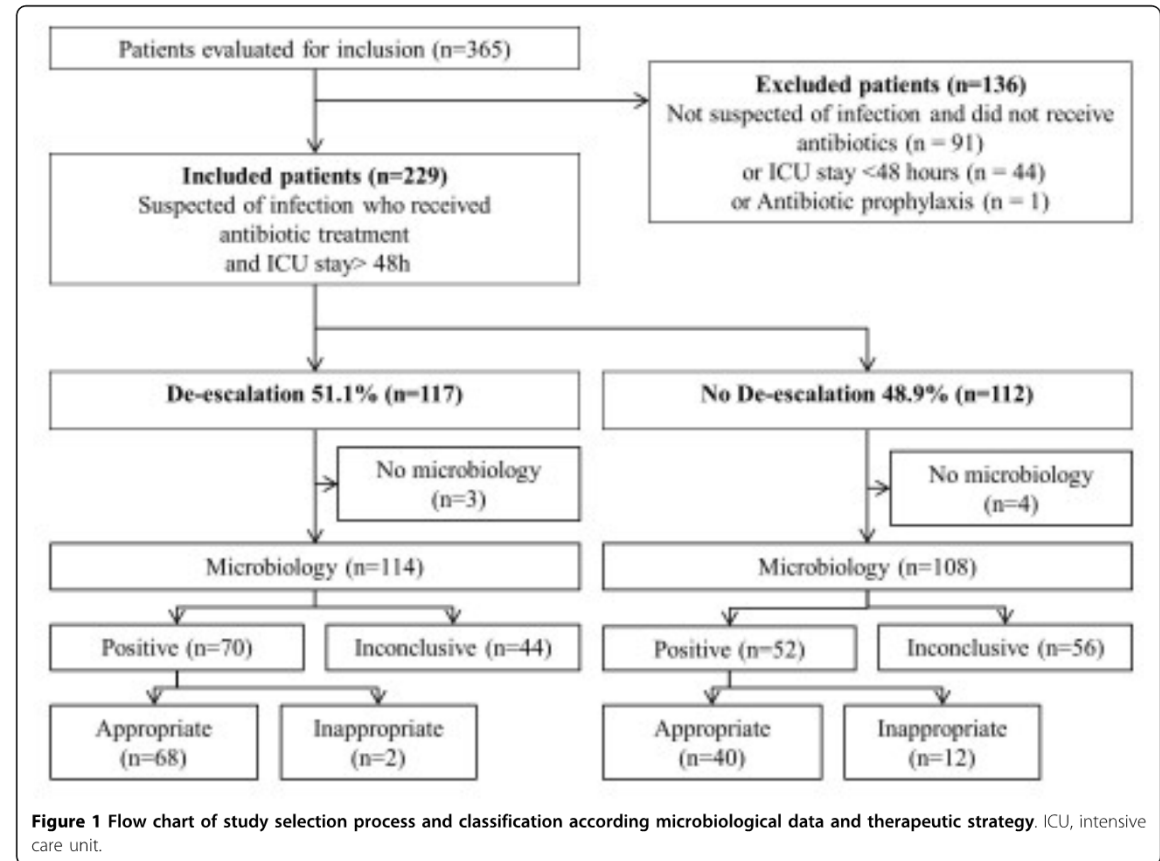
Open Access

## Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients

Leslie Gonzalez, Aurélie Cravoisy, Damien Barraud, Marie Conrad, Lionel Nace, Jérémie Lemarié, Pierre-Edouard Bollaert and Sébastien Gibot



**Figure 2** Kaplan-Meier estimate of survival according to therapeutic strategy.

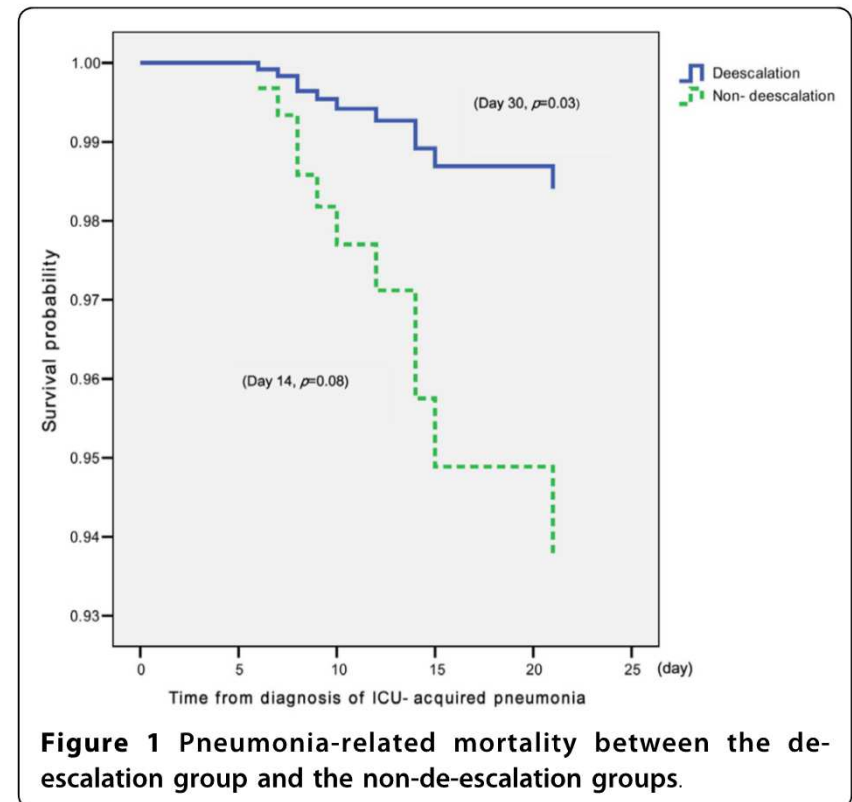


**Figure 1** Flow chart of study selection process and classification according to microbiological data and therapeutic strategy. ICU, intensive care unit.

# Désescalade et pneumonie grave

- ➔ Étude rétrospective
- ➔ 137 pneumonies de réanimation
- ➔ Désescalade pour 44 (32,1%)
- ➔ Patients plus graves dans le groupe « absence de désescalade »

Joung *et al. Critical Care* 2011, **15**:R79



# Un essai randomisé

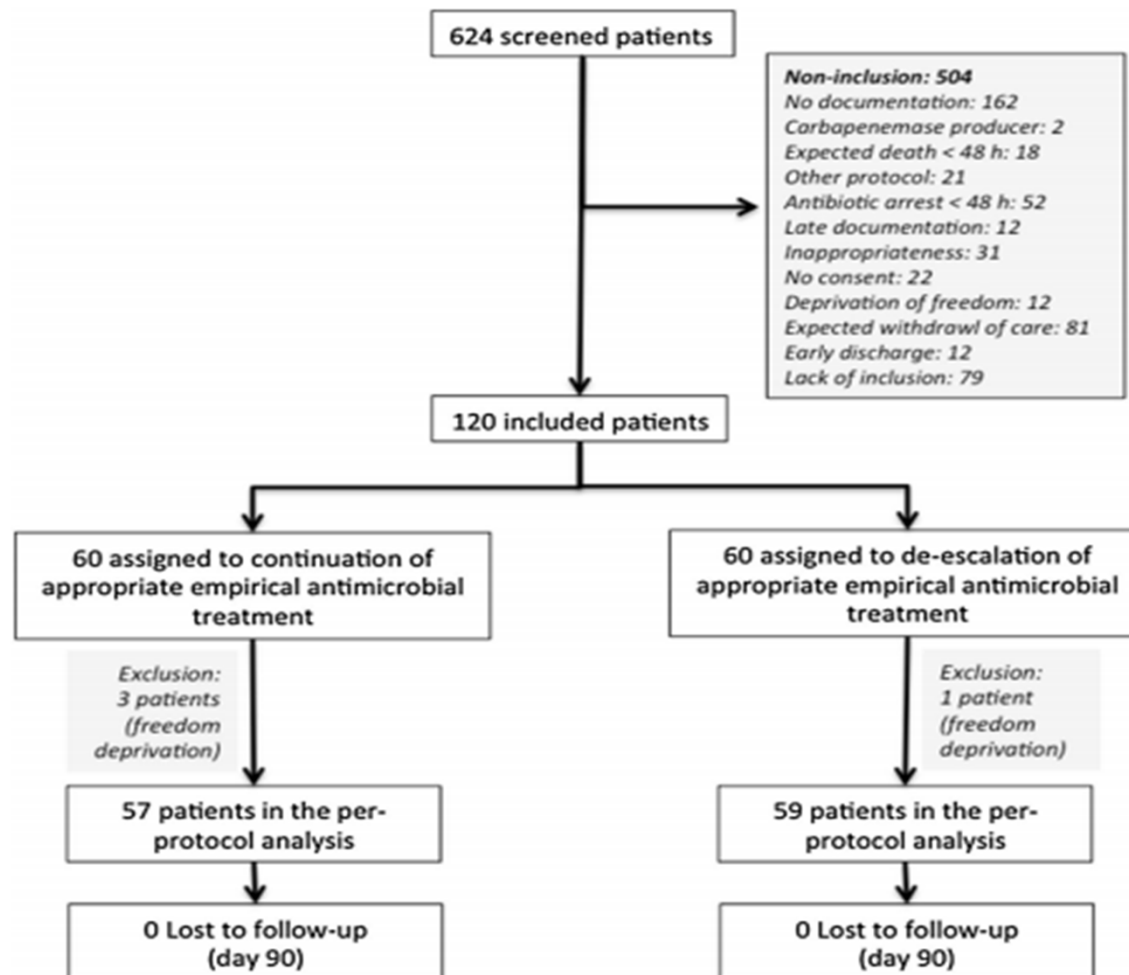
Intensive Care Med  
DOI 10.1007/s00134-014-3411-8

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

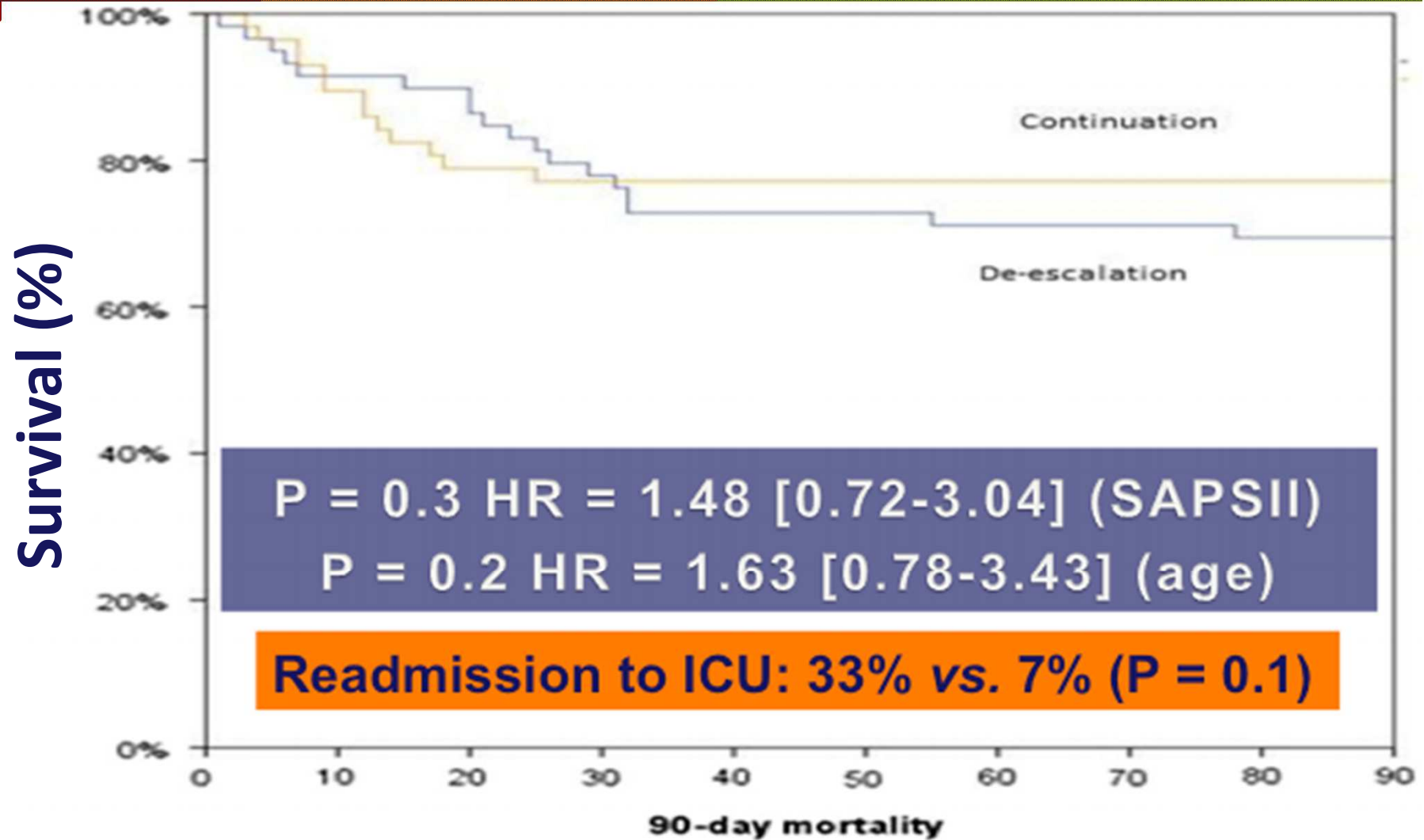
Marc Leone  
Carole Bechis  
Karine Baumstarck  
Jean-Yves Lefrant  
Jacques Albanèse  
Samir Jaber  
Alain Lepape  
Jean-Michel Constantin  
Laurent Papazian  
Nicolas Bruder  
Bernard Allaouchiche  
Karine Bézulier  
François Antonini  
Julien Textoris  
Claude Martin  
For the AZUREA Network Investigators

**De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial**

# Léone. Intensive care medicine



# Léone. Intensive care medicine





# Désescalade en réanimation : en pratique rarement

Auteurs		Désescalade (%)
Leone et al.	CCM 2003	64
Rello et al.	CCM 2004	31
Leone et al.	CCM 2007	42
Heenen et al.	CCM 2012	43
Morel et al.	CC 2010	45
Garnacho-Montero et al.	ICM 2014	35
Mokart et al.	ICM 2014	41

# Désescalade en réanimation : difficile

**Table 2** Factors associated with non-de-escalation in 67 patients

	De-escalation (n=28)	No de-escalation (n=39)	<i>P</i>
Age	56 (±18.5)	60 (±16.2)	.26
APACHE II score	19 (±6.8)	18 (±5.0)	.87
Infectious focus			
• Lung	16	14	.09
• Abdomen	5	17	.02
• Other infectious focus	7	8	.66
Conclusive microbiological results available	22 (79%)	17 (44%)	<.01
ICU mortality	2 (7%)	8 (21%)	.12

De WAELLE JJ *J Crit Care* 2010



**Dé-escalade après méropénème probabiliste < 50 %**  
**Raisons non dé-escalade : bactériologie non « fiable » et/ou colonisation BGN-MR**

# Désescalade : difficile ailleurs aussi

- Enquête une semaine donnée CHU Grenoble
- Semaine de prévalence des infections nosocomiales : mai 2011
- analyse de chaque prescription de traitement antibiotique
- Antibiothérapie curative pour infection communautaire ou nosocomiale datant de plus de 48h au moment de l'enquête

# Désescalade : difficile ailleurs aussi

- Critère de jugement : réévaluation de l'antibiothérapie entre J3 et J4
  - Prélèvements bactériologiques initiaux?
  - Réévaluation les prenant en compte?
  - Réévaluation prenant en compte l'évolution clinique?
  - Contrôle biologie entre J3 et J4?
  - Réévaluation la prenant en compte?
  - Type de réévaluation réalisée
  - Réévaluation notée dans le dossier médical?
  - Durée de prescription définie le jour de la prescription?

# Un quart des prescriptions non réévaluées

- 205 antibiothérapies analysées
- **153 antibiothérapies réévaluées soit 74,6%**
  - Pas de modification : 66%
  - Désescalade : 16,6%
  - Élargissement du spectre : 11,1%
  - Adaptation du spectre : 6,5%

# 153 antibiothérapies réévaluées

Type de réévaluation	Désescalade N=24	Élargissement spectre N=17	Adaptation spectre N=10	Pas de modification traitement N=101
Tient compte bactériologie initiale	52,6%			
Tient compte évolution clinique	59%			
Tient compte contrôle biologique	49,7%			

# Formalisation de la réévaluation

Type de réévaluation	Désescalade N=24	Élargissement spectre N=17	Adaptation spectre N=10	Pas de modification traitement N=101
Réévaluation notée dans le dossier médical	45,7%			
Durée ATB prescrite le 1 <sup>er</sup> jour	20,9%			

## Désescalade : difficile ailleurs aussi

- ¼ des prescriptions de l'ensemble d'un CHU non réévaluées
- Si prescriptions réévaluées : 2/3 non modifiées
- Très peu de désescalade
- Pas de notification dans le dossier
- 20% de durée définie d'emblée

 Module informatique de réévaluation à J3



# Un outil informatique

Réévaluation : exemple de la streptomycine prescrite du 20/052010 au 25/05/2010

Début le	Item	ATC	V.A.	F.G.	Posologie	Période
<b>PROTOCOLE : Chimiothérapie - BEAM 200 2.0</b>						
Cure n° 1 - du 20/05/2010 au 28/05/2010 J1/9 Validation médecin le 20/05/2010 15:02 par Pr.PACHURKA STEPHANE						
Clairance : 69.71 ml/min, Créatinémie : 70 µmol/l, Indice de masse corporelle : 25.96 kg/m2, Poids : 64 kg, Taille : 157 cm, Surface corporelle : 1.671 m2						
Séquence n° 1 Pr.PACHURKA STEPHANE le 20/05/2010 15:02						
<b>PRESCRIPTION MEDICAMENTS HORS PROTOCOLE</b>						
20/05/2010	AMOXICILLINE		ORALE	500 MG	1 fois dans la journée (500 MG / 24h)	à partir du 20/05/2010 10:00
			POUDRE	soit 500 MG de	CLAMOXYL 500MG/5ML PDR PR SUSP BUV	
20/05/2010	PARACETAMOL		ORALE	100 MG	1 fois dans la journée (100 MG / 24h)	à partir du 20/05/2010 16:00
			POUDRE	soit 1 SACHET(S) de	DOLIPRANE 100MG PDR ORALE SACHET	
Uniquement si : douleurs						
<b>Réévaluation à 72h :</b>						
Sélectionner un type de réévaluation...						
20/05/2010	STREPTOMYCINE 1G PDR IJ		INTRAMUSCULAIRE	0.5 G	3 / J à 07:00, 12:00, 17:00 (1.5 G / 24h)	du 20/05/2010 16:00 au 25/05/2010 16:00
			POUDRE			



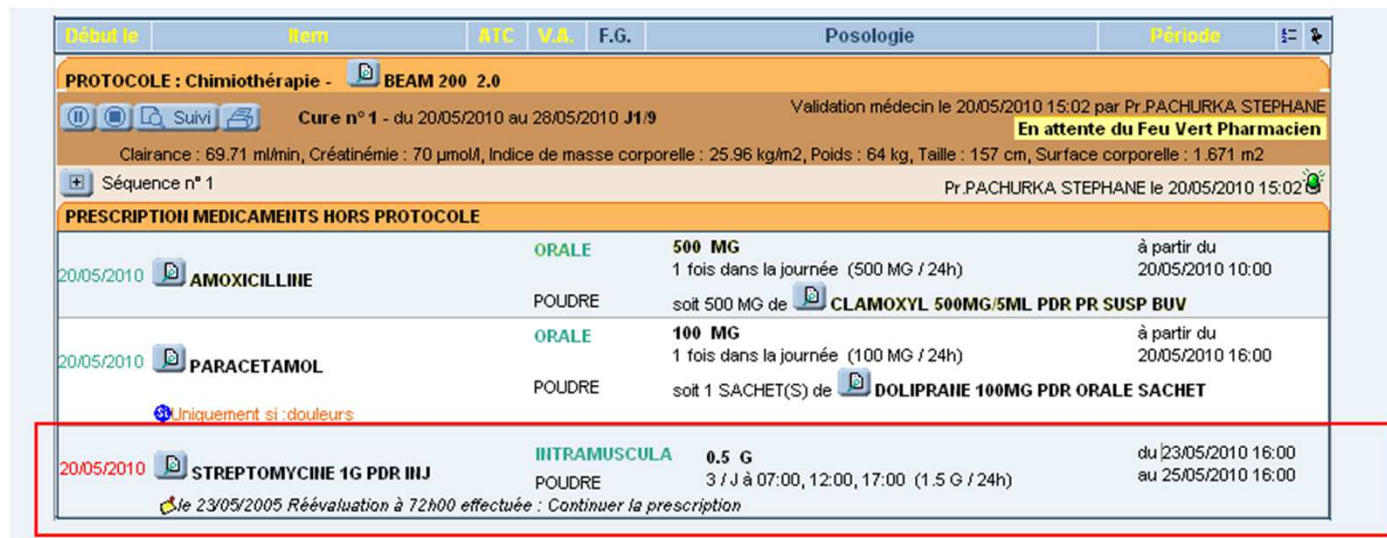
En cliquant sur la liste déroulante, l'utilisateur a le choix entre les 2 possibilités suivantes :  
Continuer la prescription  
Arrêter la prescription

Uniquement si : douleurs						
<b>Réévaluation à 72 h :</b>						
Sélectionner un type de réévaluation...						
Sélectionner un type de réévaluation						
Continuer la prescription						
Arrêter la prescription						
			INTRAMUSCULAIRE	0.5 G		du 20/05/2010 16:00
			POUDRE	3 / J à 07:00, 12:00, 17:00 (1.5 G / 24h)		au 25/05/2010 16:00



# Un outil informatique

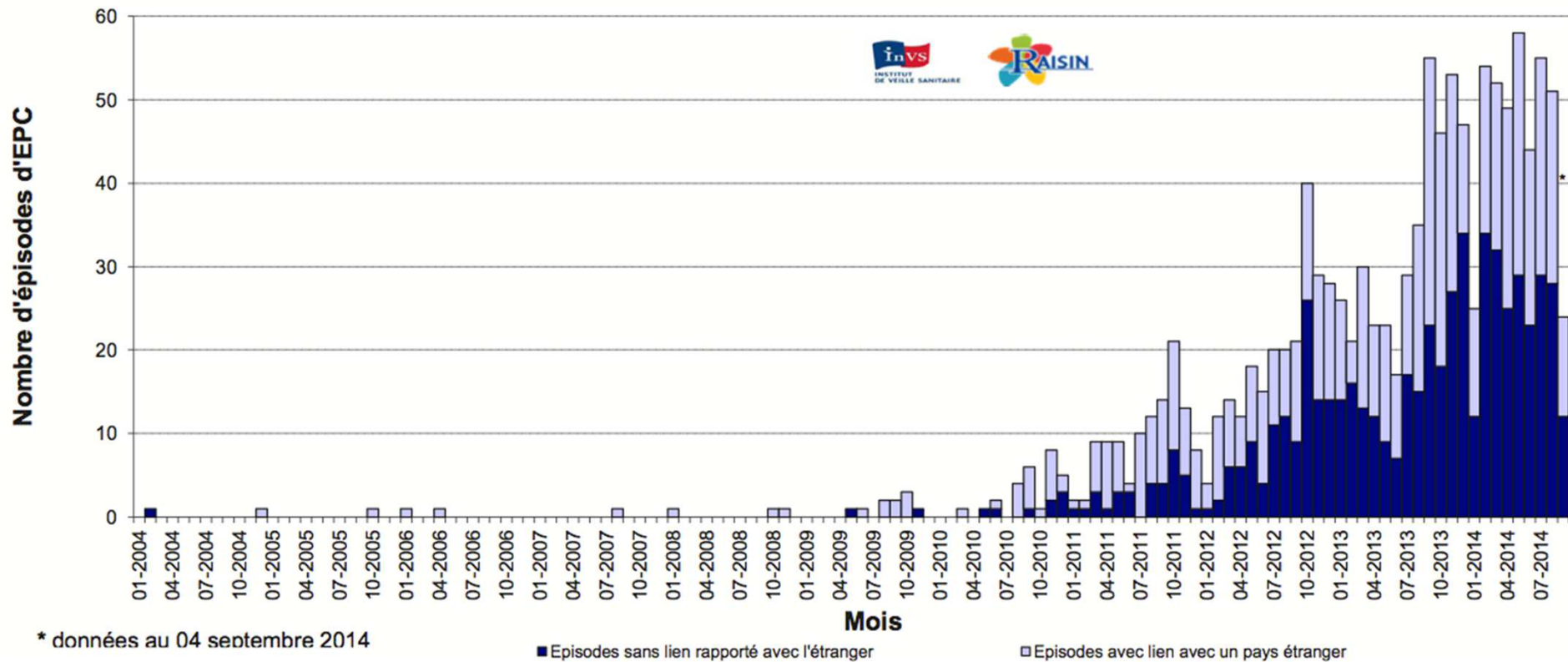
Après cette étape, l'antibiotique apparait comme réévalué



The screenshot displays a medical software interface with a table of prescriptions. The table has columns for 'Début le', 'Rem', 'ATC', 'V.A.', 'F.G.', 'Posologie', and 'Période'. The first section is 'PROTOCOLE : Chimiothérapie - BEAM 200 2.0'. Below it, there is a 'Cure n° 1' from 20/05/2010 to 28/05/2010, validated by Pr. PACHURKA STEPHANE on 20/05/2010 at 15:02. Patient data includes: Clairance: 69.71 ml/min, Créatinémie: 70 µmol/l, Indice de masse corporelle: 25.96 kg/m², Poids: 64 kg, Taille: 157 cm, Surface corporelle: 1.671 m². The 'PRESCRIPTION MEDICAMENTS HORS PROTOCOLE' section contains three rows. The bottom row, highlighted with a red border, is for STREPTOMYCINE 1G PDR IIIJ, administered intramuscularly (IITRAMUSCULA) at 0.5 G, 3 times a day (at 07:00, 12:00, 17:00) from 23/05/2010 16:00 to 25/05/2010 16:00. A note indicates a re-evaluation at 72h00 on 23/05/2010, with the instruction to continue the prescription.

Début le	Rem	ATC	V.A.	F.G.	Posologie	Période
<b>PROTOCOLE : Chimiothérapie - BEAM 200 2.0</b>						
Cure n° 1 - du 20/05/2010 au 28/05/2010 J1/9						
Validation médecin le 20/05/2010 15:02 par Pr.PACHURKA STEPHANE						
En attente du Feu Vert Pharmacien						
Clairance : 69.71 ml/min, Créatinémie : 70 µmol/l, Indice de masse corporelle : 25.96 kg/m <sup>2</sup> , Poids : 64 kg, Taille : 157 cm, Surface corporelle : 1.671 m <sup>2</sup>						
Séquence n° 1						
Pr.PACHURKA STEPHANE le 20/05/2010 15:02						
<b>PRESCRIPTION MEDICAMENTS HORS PROTOCOLE</b>						
20/05/2010	AMOXICILLINE				ORALE 500 MG 1 fois dans la journée (500 MG / 24h) POUDRE soit 500 MG de CLAMOXYL 500MG/5ML PDR PR SUSP BUV	à partir du 20/05/2010 10:00
20/05/2010	PARACETAMOL				ORALE 100 MG 1 fois dans la journée (100 MG / 24h) POUDRE soit 1 SACHET(S) de DOLIPRAIE 100MG PDR ORALE SACHET	à partir du 20/05/2010 16:00
Uniquement si :douleurs						
20/05/2010	STREPTOMYCINE 1G PDR IIIJ				IITRAMUSCULA 0.5 G 3 / J à 07:00, 12:00, 17:00 (1.5 G / 24h) POUDRE	du 23/05/2010 16:00 au 25/05/2010 16:00
le 23/05/2010 Réévaluation à 72h00 effectuée : Continuer la prescription						

# Epidémiologie des carbapénémases en France – Bilan septembre 2014



# Conclusion du clinicien

- Pas vraiment de choix
- Oublier « on ne change pas une équipe qui gagne »
- Mettre au point des outils pour aider le clinicien adaptés à chaque structure
- Diffuser régulièrement l'analyse des résistances dans les services à haut risque :



