

Quand initier une bithérapie aux urgences ?

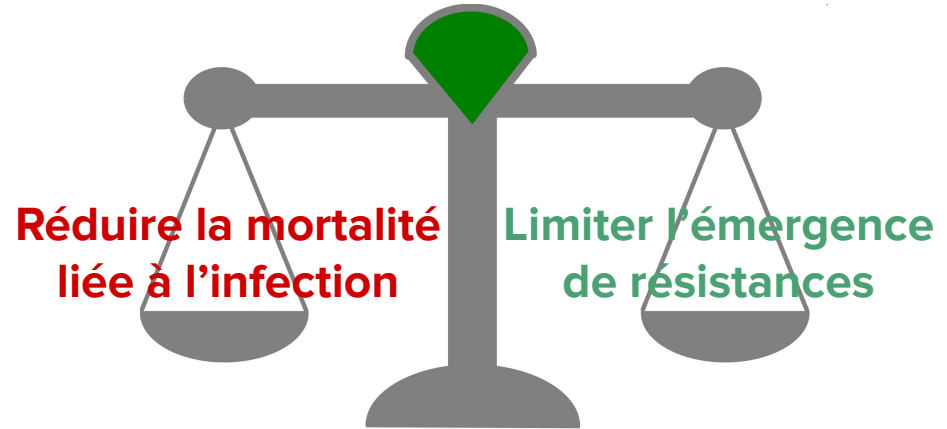
Bon Usage Antibiotique en Consultation d'Urgence

Thomas Pavlovsky / Marie Gilbert
Septembre 2024

La vraie question : quelle antibiothérapie probabiliste ?

Situation dépendant :

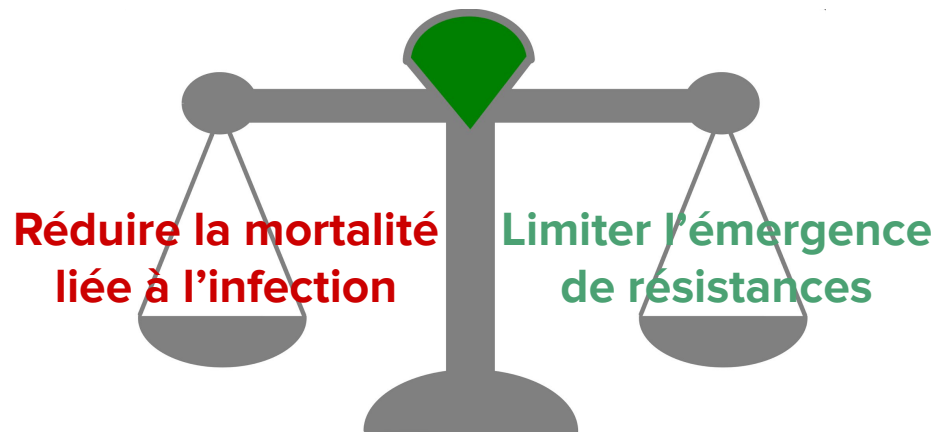
- Du terrain patient
- Du site infecté
- De la gravité de l'infection
- De la probabilité de l'agent pathogène en cause



La vraie question : quelle antibiothérapie probabiliste ?

Situation dépendant :

- Du terrain patient
- Du site infecté
- De la gravité de l'infection
- De la probabilité de l'agent pathogène en cause



Recours à une association pour :

- **Renforcer l'efficacité : bactéricidie synergique**
- **Élargir le spectre (infection polymicrobienne ou infections sévères non documentées)**
- Prévenir l'émergence prévisible de mutant résistants

Site + terrain + gravité : PAC

Agents les plus fréquents des PAC avec indication d'hospitalisation

- **Pneumocoque = plus fréquente**
- ***Legionella pneumophila* = rare (< 5%)** mais 2ème agent isolé dans les pneumonies **graves**
- SAMS / entérobactéries = 10-20% des cas chez sujet âgés et comorbides
- Anaérobies = pneumonie d'inhalation

Association d'antibiotiques : règle d'or = **réévaluation à 48-72h**

- **Critères d'hospitalisation en USC/ réa ou critères de terrain / HDM**

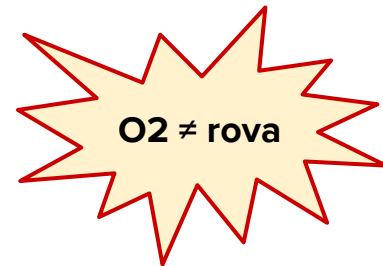
→ Ceftriaxone 1g/j IV + Rovamycine 1,5MUI x 3/j IV

- **Critères de terrain hors gravité : personne âgée, comorbidités**

→ Amoxicilline + ac. clavulanique 1gx3/j ou C3G 1g/j IV

- **Pneumonie d'inhalation**

→ Amoxicilline + ac. clavulanique 1gx3/j ou C3G 1g/j + Métronidazole 500mgx3/j



Cas clinique

Vous prenez en charge un patient de 77 ans qui présente des céphalées fébriles s'aggravant progressivement depuis 6 jours. À l'arrivée aux urgences, il est fébrile à 38,5; sans signe de défaillance hémodynamique.

L'examen retrouve un syndrome méningé et une paralysie du III à droite.

Le scanner réalisé est normale et la PL ne retrouve pas d'élément au direct et 250 leucocytes dont 85% de lymphocytes.

Devant ce tableau clinique quelle antibiothérapie débutez-vous en urgence?

- Augmentin
- Ceftriaxone + rovamycine
- Ceftriaxone + amoxicilline + gentamycine
- J'attends la documentation
- J'attends l'antibiogramme

Site + terrain : méningite aiguës

- Indication à une bi-antibiothérapie en cas de suspicion d'infection à *Listeria* :
 - **Terrain (âge supérieur à 50 ans, grossesse, immuno dépression)**
 - **Apparition progressive des signes**
 - **Atteinte du rhombencéphale (paralysie des NC)**

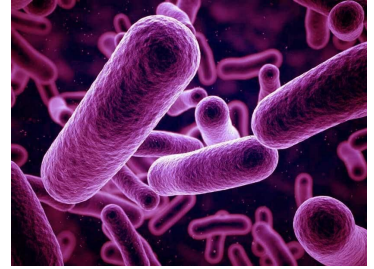
- Traitement en cas de suspicion de neurolistériose :
 - Cefotaxime/ceftriaxone (300/100 mg/kg/j)
 - + **Amoxicilline 200 mg/kg/j - 21 jours**
 - + **Gentamycine 3 à 5 mg/kg/j - 7 jours**

Recommandations

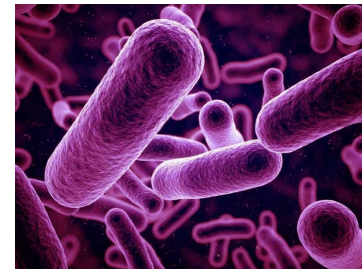
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/spilf-comite-referentiel-meningites-2018.pptx>

Focus pathogène : *Listeria monocytogenes*

- Bacille gram négatif
- Ubiquitaire - environnementale
- Temperature optimale de reproduction 30-37°C - **survit / se multiplie à 4°C** (frigo++) - **tuée > 70°C**
- Contamination par ingestion d'aliments contaminés
- **Forme non invasive** : gastro-entérite simple



Focus pathogène : *Listeria monocytogenes*



- Bacille gram négatif
- Ubiquitaire - environnementale
- Temperature optimale de reproduction 30-37°C - **survit / se multiplie à 4°C** (frigo++) - **tuée > 70°C**
- Contamination par ingestion d'aliments contaminés
- **Forme non invasive** : gastro-entérite simple



Listériose invasive = RARE mais GRAVE

- FDR : patients âgés, immunodéprimés...et femmes enceintes.
- Physiopath : intracellulaire facultatif = **passage barrière digestive et hémato-encéphalique**
 - **Bactériémie = 55% des formes invasives = 50% de mortalité**
 - **Neurolistériose = 30% des formes invasives = 30% de mortalité**

Focus pathogène : *Listeria monocytogenes*



- Bacille gram négatif
- Ubiquitaire - environnementale
- Temperature optimale de reproduction 30-37°C - **survit / se multiplie à 4°C** (frigo++) - **tuée > 70°C**
- Contamination par ingestion d'aliments contaminés
- **Forme non invasive** : gastro-entérite simple



Listériose invasive = RARE mais GRAVE

- FDR : patients âgés, immunodéprimés...et femmes enceintes.
- Physiopath : intracellulaire facultatif = **passage barrière digestive et hémato-encéphalique**
 - **Bactériémie = 55% des formes invasives = 50% de mortalité**
 - **Neurolistériose = 30% des formes invasives = 30% de mortalité**

Naturellement résistante aux céphalosporines

Sensible : pénicillines G, aminopénicillines, aminosides, rifampicine, triméthoprimé et vancomycine

→ Synergie in vitro amoxicilline (bactériostatique) / gentamycine (bactéricide)

Focus terrain : femmes enceinte

Listériose materno-foetale

- 15% des formes invasives
- Passage de la barrière foetoplacentaire
- **20% de perte foetale, 40% d'accouchement prématurés (T3 = période à risque)**
- **Bon pronostic maternel, très mauvais pronostic foetal**
- Souvent pauci-symptomatique chez la femme enceinte (sd pseudo-grippal)

Focus terrain : femmes enceinte

Listériose materno-foetale

- 15% des formes invasives
- Passage de la barrière foetoplacentaire
- **20% de perte foetale, 40% d'accouchement prématurés (T3 = période à risque)**
- **Bon pronostic maternel, très mauvais pronostic foetal**
- Souvent pauci-symptomatique chez la femme enceinte (sd pseudo-grippal)
- **Devant toute fièvre grave ou d'étiologie indéterminée / incertaines chez une femme enceinte, il est justifié de couvrir la Listéria**
 - Amoxicilline 100 mg/kg - 3 semaines (+/- gentamycine) si listériose invasive suspectée
 - **Amoxicilline 4g/j - 2 semaines si fièvre non documentée**

Cas clinique

Vous prenez en charge une patiente de 24 ans qui présente une péritonite appendiculaire. T= 39,5 °C
FC=110/min PA=80 / 55mmHg, pas de trouble de la conscience.

Quel traitement antibiotique débutez-vous en urgence?

- Piperacilline Tazobactam + gentamycine
- Amoxicilline Acide clavulanique + gentamycine
- Levofloxacin + metronidazole + gentamycine

Site : infection aiguës intra-abdominales

- IIA communautaire **sans signe d'instabilité hémodynamique**

→ **cibler entérobactéries + germes anaérobies**

- **C3G + métronidazole**
- **Amoxicilline - ac clavulanique + gentamicine**
- *Si allergie au beta-lactamines : lévofloxacine + gentamicine + métronidazole*

Argumentaire (⚠️ recommandations 2015)

- sensibilité à l'amoxicilline - ac. clavulanique des entérobactéries isolées dans les IIA de l'adulte en France = **55 à 70 %**.
- **sensibilité conservée à 90 -100 %** pour les aminosides, aux céphalosporines de troisième génération, et aux fluoroquinolones.

Site : infection aiguës intra-abdominales

- IIA communautaire **avec signe de sepsis et/ou associée aux soins**
 - ➔ **cibler EBLSE + entérocoque + germes anaérobies**
 - **Piperacilline-tazobactam + aminoside**
 - +/- vancomycine
 - +/- anti-fongiques
 - *Si allergie au beta-lactamines : lévofloxacine + gentamicine + métronidazole*

Argumentaire (⚠️ recommandations 2015)

- Sensibilité des entérobactéries = **96 à 100 %** pour le pipéracilline– tazobactam
- **Choc septique ou de sepsis > caractère inapproprié d'une thérapeutique anti-infectieuse = aggravation du pronostic vital et fonctionnel**

Recommandations :

<https://dev.sfar.org/prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales/>

Cas clinique

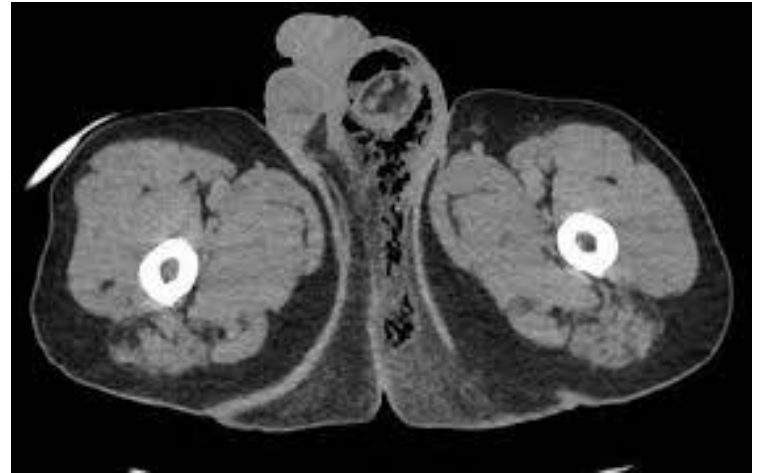
Vous prenez en charge un patient de 75 ans diabétique qui se présente pour douleur périnéale. Il boulotte des AINS pour calmer la douleur.

L'examen retrouve un placard érythémateux du scrotum et du périnée avec une crépitation sous-cutanée.

Le scanner réalisé retrouve les images suivantes :

Quelles antibiothérapie initiez-vous en urgence ?

- Piperacilline tazobactam + Clindamycine
- Piperacilline tazobactam + Amikacine + Métronidazole



Site : dermo-hypodermes nécrosantes

- Clinique = dermo-hypodermite bactérienne + signe de nécrose + sepsis
- Mortalité de 15 à 30 %
 - ! **forme redoutée = choc toxinique**
- Antibiothérapie probabiliste à large spectre à débiter **en urgence**
- Mauvaise diffusion dans les zones nécrotiques
 - **Objectif : limiter la progression vers les zones saines et la diffusion hematogene**
- Germes retrouvés : dépendent de la zone touchée et du mode de contamination
 - **Les plus fréquents**
 - **S. Pyogènes (SBHA) (+/- producteur de toxines SpeB)**
 - **S. Aureus, Clostridium Perfringens**
 - Inoculation : Pasteurellose

Site : Dermo-hypodermes nécrosantes

En dehors de mode de contamination particulier, on propose en 1ere intention:

- Face et membres :
 - **S. pyogenes + anaérobies (+/- SAMS)**
 - Amoxicilline-ac.clavulanique (50 mg/kg/j) + clindamycine (+/- aminosides)
 - Piperacilline-tazobactam + clindamycine
 - *Si allergie : ciprofloxacine + clindamycine + gentamycine*
- Atteinte périnéale :
 - **S. pyogenes + BGN + anaérobies (+/- SAMS)**
 - Piperacilline-tazobactam + amikacine + métronidazole et/ou clindamycine

Recommandation

<https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/vz8wIw0k/Fasciites%20nécrosantes.pdf>
Pilly 2020

Cas clinique

Jeannette, 70 ans. Vit seule avec son canari. Pas d'hospitalisation récente, un anti-HTA.

Amenée par le SMUR depuis le domicile à 17h30 :

- Légère confusion,
- Fièvre 38,3°C au domicile
- SpO₂ 88% et FR 30/min
- PA 88/46 mmHg après 500 mL de SSI en débit libre,
- Marbrures genoux

Au déchoc à 19h00, mise sous O₂ 4L/min et Ringer :

- GDS = lactates 3,5 mM
- Créatininémie 250 µmol/L
- Une paires d'hémoculture prélevée
- Radio thoracique demandée (le manip arrive)

Cas clinique

Quelles sont les réponses justes ?

- Je suis à la bourre sur la prise en charge
- Le risque de mortalité de Jeannette à court terme s'élève à plus de 20%
- Une association d'antibiotiques avec aminoside serait adaptée
- Si oui, j'adapte la dose d'aminoside à la fonction rénale
- J'attends la documentation des hémocultures pour initier l'antibiothérapie

Gravité : sepsis & choc septique

Infection + dysfonction d'organe = **SEPSIS** (ancien sepsis grave)

Score d'évaluation rapide par quick SOFA (qSOFA) :

- FR \geq 22/mn
- altération du statut mental
- PAS \leq 100 mmHg



score \geq 2 = risque de mortalité augmenté de 3 à 14

Sepsis + anomalies circulatoires, métaboliques et cellulaires intenses = **CHOC SEPTIQUE**

Echec de contrôle du sepsis, notamment par expansion volémique

- recours aux vasopresseurs pour maintenir une PAM $>$ 65 mmHg
- ET hyperlactatémie $>$ 2 mM



risque de mortalité $>$ celle du sepsis (jusqu'à 50%)

Germes les plus souvent identifiés

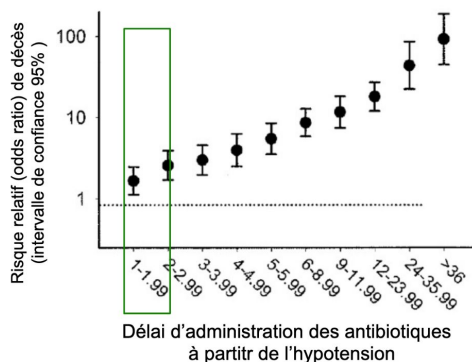
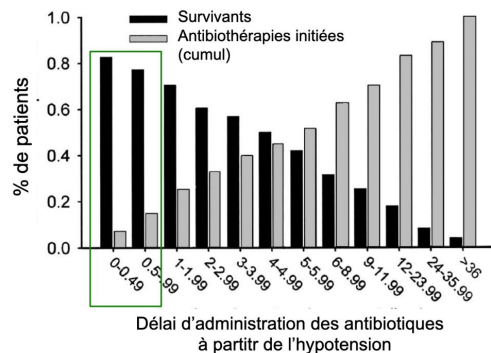
- **CGP** : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*
- **BGN** : Entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*
- + **étiologie polymicrobienne dans 10 % des cas**

Gravité : sepsis & choc septique

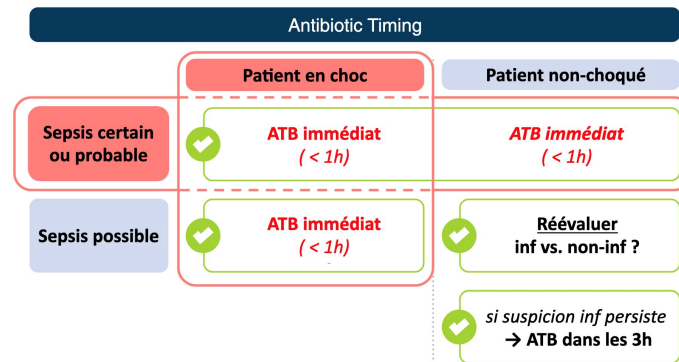
>> antibiothérapie appropriée dans la première heure = réduction de la mortalité

1. Temporalité

Des études...



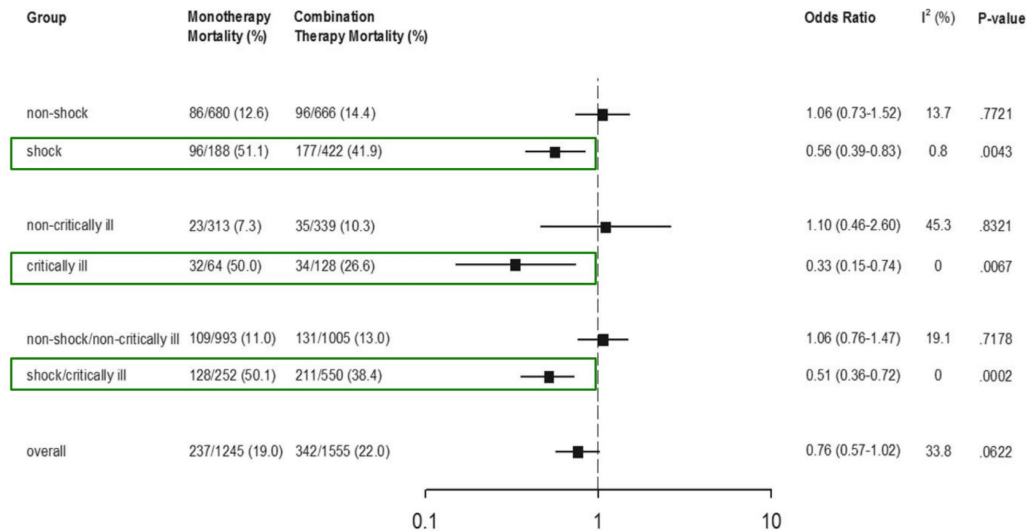
... aux reco.



Gravité : sepsis & choc septique

>> antibiothérapie appropriée dans la première heure = réduction de la mortalité

2. Adéquation



OR of death

Gravité : sepsis & choc septique

Association : pourquoi les aminosides ?

Rationnel :

- **inoculum potentiellement élevé**
- **incertitude sur l'efficacité du traitement**

Ajouter un aminoside

- = **Elargissement du spectre** (augmente le pourcentage d'adéquation de l'antibiothérapie empirique de 15 à 20 %)
- = **Effet synergique** (surtout démontré in vitro avec les BL)
- = **Bactéricidie concentration-dépendante + effet prolongé post-antibiotique**
- = **Résistance plutôt stable dans le temps** malgré large spectre
- = **Moins de modifications** du traitement antibactérien empirique
- = **Potentielle réduction de la mortalité** (littérature divergente)
 - Longtemps non prouvée notamment dans les groupes peu sévères (pas de bénéfice dans les endocardites)
 - Validé dans plusieurs méta analyses comparant monothérapie BL à bithérapie BL-AG chez les patients en choc
- = **Epargne d'autres molécules** (carbapénèmes, quinolones)
- = **Cout faible**

Gravité : sepsis & choc septique

Application

- En association
- En début traitement
- **Pour une durée < 5 jours : balance efficacité/toxicité**
- **Arrêt dès 48-72h dans la majorité des cas**

En perfusion de 30 min

- 7-9 mg/kg de gentamicine / tobramycine
- 25-30 mg/kg d'amikacine

Le succès dépend du premier pic >> objectif Pic/CMI > 10 +++

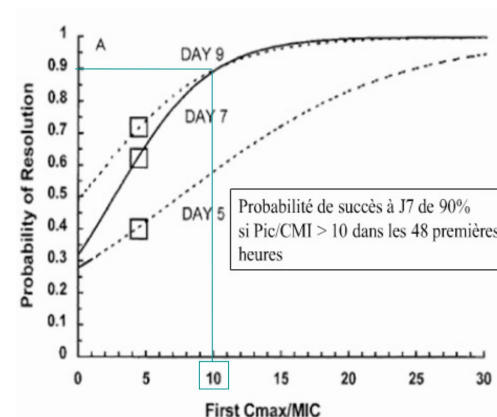
Insuffisance rénale

- Efficacité = mêmes objectifs Pk/Pd = concentration dépendant = dose unitaire identique au sujet normoréal
- Toxicité > si plusieurs injections : dosages de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections

Pour personnes obèses

- hydrosoluble ++
- calculer sur la masse maigre : poids corrigé = poids idéal + 0,43 x surcharge pondérale **mettre lien**

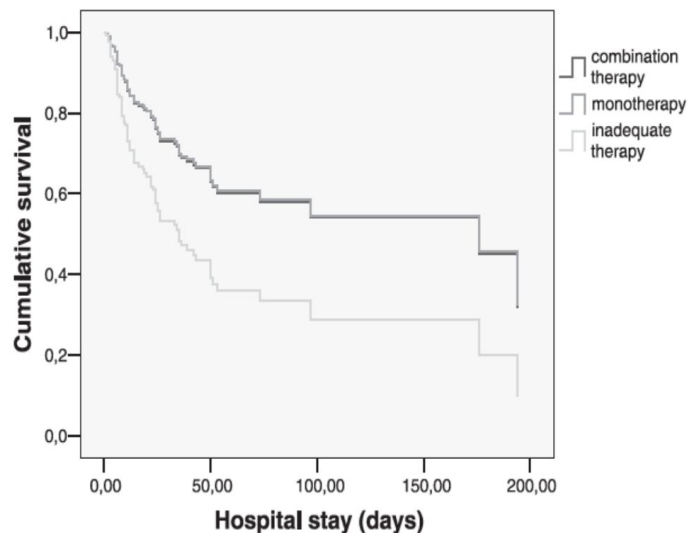
Pneumopathie BGN sous aminosides



Gravité : sepsis & choc septique

Donc, gravité = association d'ATB ?

183 épisodes d'infections sévères à *P. aeruginosa*



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

Gravité : sepsis & choc septique

Donc, gravité = association d'ATB ?

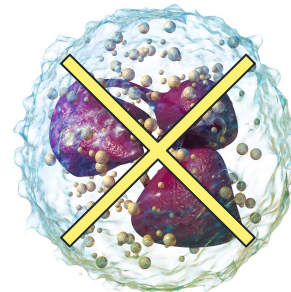
Ce qui faut retenir :

- **C'est l'antibiothérapie appropriée qui sauve la patient**
- **L'association d'ATB augmente les chances de remporter le pari**
- **Favoriser une association à faible impact écologique et réévaluer / désescalader ++**

Cas clinique

-

Terrain : neutropénie fébrile



Fièvre chez un neutropénique = URGENCE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

>> risque majeur d'évolution vers le choc septique

(60% de mortalité pour une bactériémie à pyo non traitée en 24h chez un neutropénique)

Neutropénie = PNN < 1500/mm³

> **Urgence = PNN < 500/mm³ (notamment si < 100/mm³)**

+ **Fièvre : 2 mesures > 38°C à 1h d'intervalle ou une prise > 38,3°C**

= souvent nue (clinique pauvre)

Souvent dans 2-10 jours d'une chimiothérapie

Souvent associés à des lésions de la muqueuse ORL / digestive

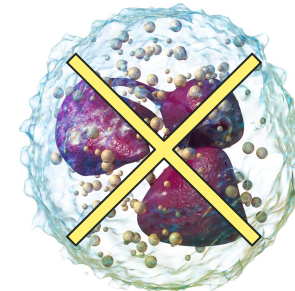
>> 3 portes d'entrée fréquentes : peau (KT ++), tube digestif (translocation ++), poumon

Facteurs de gravité de la neutropénie = **profondeur, durée, rapidité d'installation**

>> **toute fièvre du patient ID = infectieuse jusqu'à preuve du contraire**

>> **antibiothérapie à débiter dans l'heure**

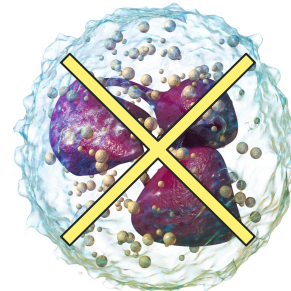
Terrain : neutropénie fébrile



Neutropénie à faible risque <ul style="list-style-type: none"> - Non profonde - Durée prévisible < 7 jours - Sans signe de gravité - Sans intolérance digestive 	Neutropénie à haut risque <ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie profonde (< 100 PNN) - Durée prévisible > 7j - Signe de gravité - Comorbidités lourdes
<p>On vise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entérobactéries et streptocoque ++ - SAMS + - si KT : SAMS et SNC 	<p>On vise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les mêmes - + le pyo - + les EBLSE
<p>Ambulatoire Surveillance initiale 4h au SAU</p>	<p>Hospitalisation Isolement protecteur</p>
<p>Bithérapie per os</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amox / Ac clavulanique 1g x 3/j - Ciflox 750 mg x2/j <p>Rq : uniquement si pas de FQ dans les 3M</p>	<p>Thérapie IV</p> <ul style="list-style-type: none"> - βlactamine anti-pyo (céfépime / tazo) - Carbapénème si risque BMR / gravité - +/- aminoside - +/- glycopeptide
<p>Au delà de 10 jours : penser infection fongique +++ (avis hémato / infectio)</p>	



Terrain : neutropénie fébrile



Risque du patient neutropénique

Allogreffés / LA >>> LLC / MM / SMD

(neutropénies plus profondes / longues)

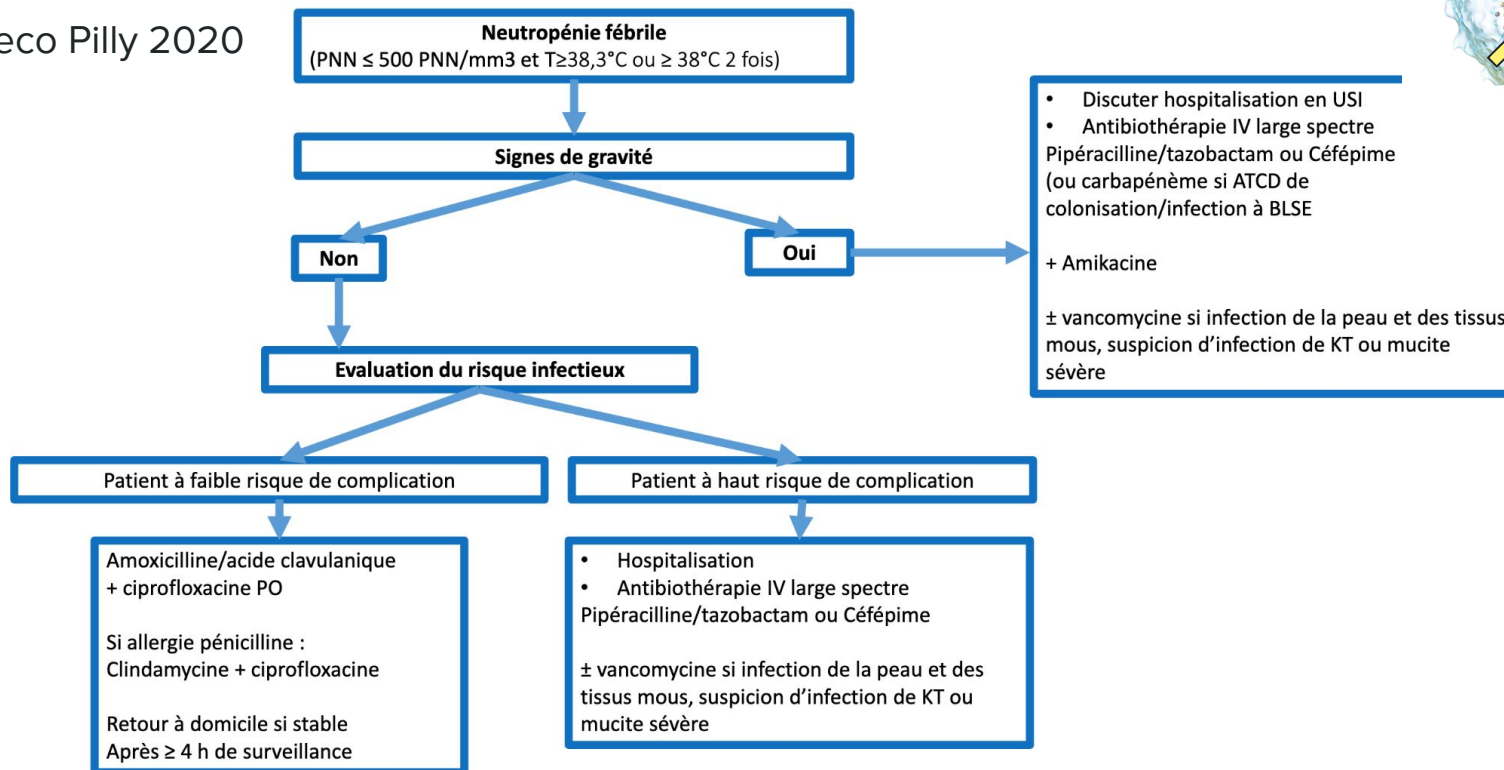
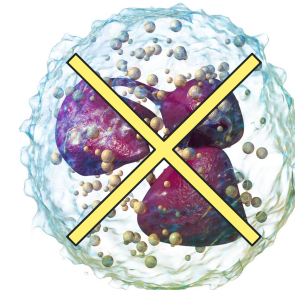
(neutropénie moins profondes / plus courtes)

Si doute : échange avec l'hématologue +++

**Selon fréquence (service d'hématologie?) >> protocoles d'établissement
(qui tient compte de l'écologie locale)**

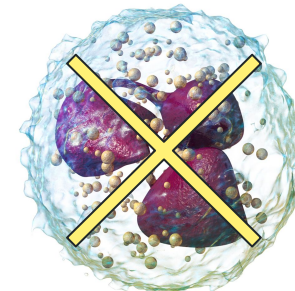
Terrain : neutropénie fébrile

Reco Pilly 2020



Terrain : neutropénie fébrile

Reco CHU Lille 2024



Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHU Lille 2024

Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) ou 1^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Céfotaxime 1 g/8h si < 70 kg – 2 g/8h si > 70 kg

Sepsis (i.e., avec défaillance d'organe) ou choc septique ou HC BGN ou portage BMR dans les 12 mois (à discuter)

Céfotaxime + Amikacine

Perfusion continue: Dose de charge 2g puis 3g/12h A défaut: 2 g/8h

25à30 mg/kg /j – 1à3j

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique et portage de BLSE dans les 12 mois

Méropénème + Amikacine

Perfusion continue: Dose de charge 2g puis 3g/12h A défaut: 2 g/8h

25à30 mg/kg /j – 1 à 3j

→ Désescalade pour autre β-lactamine si pas de BLSE aux hémocs/ECBU si BLSE sensible autre β-lactamine: selon CMI

Conseils généraux

- Monothérapie:** neutropénie fébrile sans signe de gravité
Association en probabiliste si sepsis (avec défaillance d'organe)/choc septique/suspicion BGN résistant/HC à BGN
- Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1^{ère} ligne
 - Varier les molécules employées dans une même unité
 - Se donner 72h **effectives** d'antibiothérapie avant de conclure à un échec (sauf aggravation en sepsis/choc)

Adaptation des posologies:

- BMI élevé = abxbmi.com / Insuffisance rénale = [sitegr via vidal hoptmail](http://sitegr.via.vidal.hoptmail)

Echec 1^{ère} ligne ou ≥ 8j de neutropénie ou ≥ 8j hospitalisation ou C3G dans les 3 mois

Pipéracilline-tazobactam ou Céfépime

Perfusion continue: Dose de charge 4g puis 4g/6-8h, A défaut: 4g/6-8h

Perfusion continue: Dose de charge 2g puis 2g en 8h/8-12h, A défaut: 2g/8-12h

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique ou HC BGN ou portage BLSE < 12 mois

Si HC CG+ ou inf KT ajouter:

+ Amikacine 25à30 mg/kg /j – 1à3j

+ Daptomycine sauf si pneumonie 10 mg/kg/j

+ Linézolide si pneumonie 600 mg/12h

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique et portage de BLSE dans les 12 mois

Méropénème + Amikacine

Dose de charge 2g puis 3g/12h en continu, à défaut: 2 g/8h

25à30 mg/kg /j – 1 à 3j

→ Désescalade pour autre β-lactamine si pas de BLSE aux hémocs/ECBU si BLSE sensible autre β-lactamine: selon CMI

Cas clinique

Kevin, 30 ans, polytoxicomane non sevré.

Prise en charge aux USIC d'une arythmie. Cathéter veineux central posé aux USIC car patient imperfusable. Fugue à J3.

Revient au SAU à J10 pour fièvre 39°C, frissons, AEG.

Pas d'autre point d'appel clinique que :

Ablation du KT en urgence

Quelle antibiothérapie ?

- Vanco ou daptomycine seule
- Amoxicilline - ac.clavulanique
- Cefepime / vanco / amikacine
- Pipé/tazo + daptomycine

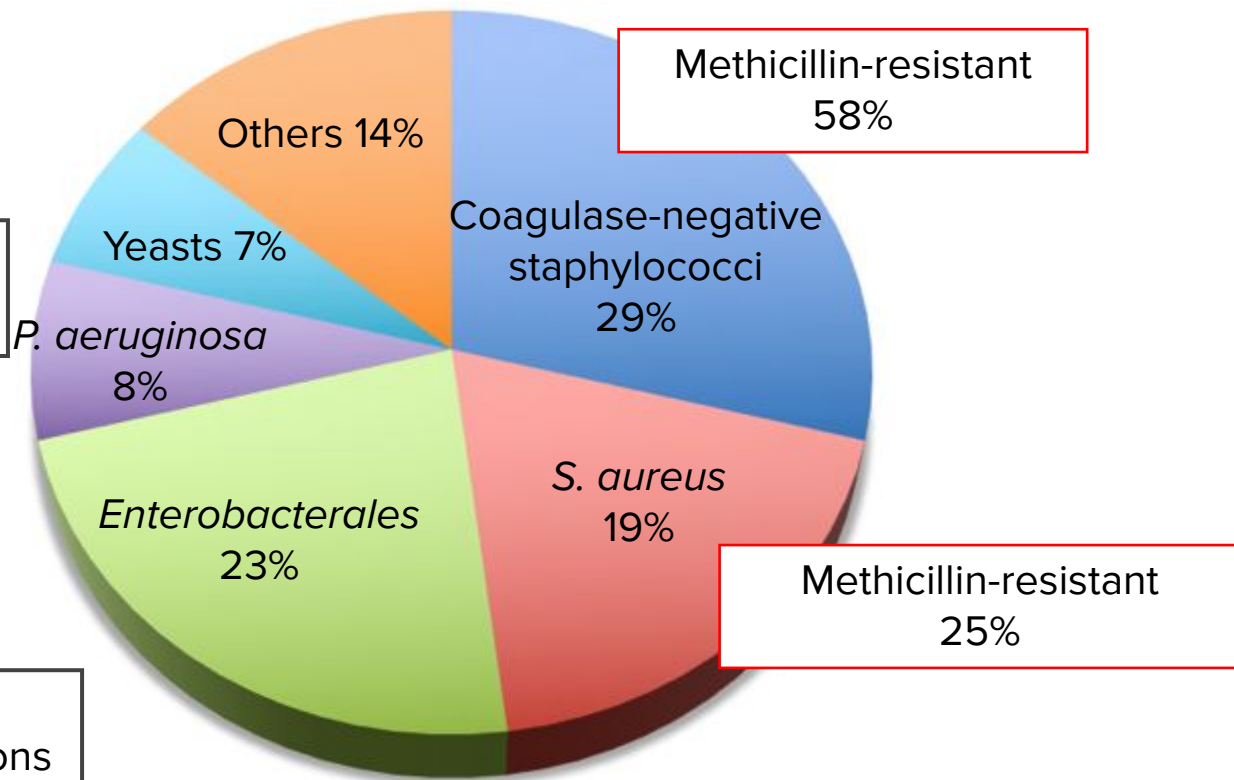


Site : cathéter central

Quelle cible microbiologique ?

Polymicrobial infections:
7/72, 10%

Prospective study
72 TIVAP-related infections



Site : cathéter central

Quelle antibiothérapie initiale ?



Probabiliste

- Sepsis / choc sans autre foyer
- Infection locale

RARE +++

Vancomycine ou daptomycine

+ céfépime (ou pipéracilline/tazo ou méro)

+/- amikacine (si gravité)



**Orientée par les données
microbiologiques (hémoculture)**

Take home message

L'association d'une antibiothérapie aux urgences :



- C'est augmenter ses chances de gagner le pari de l'antibiothérapie adaptée pour un patient grave / immunodéprimé / poly infecté



- Nécessite d'être instaurée dans le bon timing et d'être réévaluée dans les 24 à 72 h



- Doit rester exceptionnelle et circonscrite aux indications adaptées, qui évoluent dans l'espace et le temps +++



- Est motivée par des recommandations qui peuvent faire l'objet d'une adaptation à l'écologie locale et de protocoles émanant du comité BAU de votre établissement

Merci de votre attention
(et de votre parcimonie !)