

**PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRESCRIPTION DE
L'ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS INTRA ABDOMINALES**

**ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP
INFECTIONS NOSOCOMIALES EN RÉANIMATION
EXPERIENCE ALGERIENNE**

A. TOUDJI , RM. HAMIDI

INTRODUCTION

INCIDENCE GLOBALE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN REANIMATION

4 ETUDES PROSPECTIVES ALGERIENNES :

M.ABDOU (constantine- 2002)	33%
R.BENHADOUCHE(Tlemcen- 2009)	32%
R.M. HAMIDI (Alger BM -2013)	35,04 %
L. CHERFI (Alger HCA- 2016)	35 %

Germes impliqués dans les IN en réanimation

Taux de BMR en réanimation : 44%

• EBLSE	44.16%
• Entérobactéries Carba-R	01,88%
• Pseudomonas IMP-R	21,76%
• Acinetobacter IMP-R	82.79%
• SARM :	38,65%
• ERV :	08,69%

Rapport d'évaluation AARN (année 2015) publié en 2017

Taux de BMR chez les patients hospitalisés

Germes	Fréquence
• EBLSE	30,39%
• EPC	02,10%
• Acinetobactere IMP-R	67,02%
• Pseudomonas Aeruginosa IMP-R	16,64%
• SARM	36,10%
• Entérocoque Faecalis Van-R	01,04%
• Entérocoque Faecium Van-R	17,26%
• Taux BMR	19,86%

Rapport d'évaluation AARN (année 2016) publié en 2018

Conséquences de cette résistance

- Utilisation **d'antibiotiques à large spectre en probabiliste**
- Augmentation du taux **d'antibiothérapie inadaptée** → Impact sur la morbi-mortalité
- Augmentation de la **pression de sélection** des antibiotiques

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP (AMS)

MAITRISE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

AMS
En
Réanimation



Avoir un traitement probabiliste efficace



**Diminuer le risque de sélection de
bactéries résistantes**



Préserver l'efficacité de nos antibiotiques

Programme AMS Algérie

- **Groupe de travail : 17 membres**

- Réanimateurs médicaux, anesthésistes réanimateurs, infectiologues
- Microbiologistes
- Epidémiologistes

- **Participation de 9 centres** (service rea.med et anesthésie réa)

- 5 centres à Alger
- 2 centres à l'Est
- 2 centres à l'Ouest

Programme AMS Algérie

Mettre en place un protocole de rationalisation et de bon usage des antibiotiques basé sur :

1. Identification des patients présentant une **infection nosocomiale**
2. **Choix judicieux d'une antibiothérapie probabiliste** initiale après réalisation des **prélèvements**
3. Respect des **contraintes PK/PD** de chaque antibiotique
4. **Réévaluation** obligatoire au 2eme - 3eme jour
5. **Désescalades** thérapeutiques a chaque fois que cela est possible

Principales étapes de l'AMS

Etape 1 : Enquête multicentrique (8 centres)

- Enquête multicentrique de cohorte descriptive et prospective
- Durée 06 mois (1^{er} Janvier 2016 au 31 Juin 2016)
- Infections acquises en réanimation :
 - Pulmonaires
 - Urinaires
 - Cathéters vasculaires avec ou sans bactériémies
 - Infections intra abdominales
- Collecte des données microbiologiques locales
 - Fréquence des germes et profil de résistance
 - Antibiotiques utilisés

Etape 1 : Principaux germes isolés

- N= 244 germes (BGN=76%, BGP = 24%)
- Sites infectieux (N=154)
 - Pulmonaires : 47%
 - Urinaires : 19%
 - Bactériémies : 17,5%
 - Cathéters : 6,7%
 - Abdomino-pelviens : 9,8%

Etape 1 : Principaux germes isolés

MICROORGANISMES			NOMBRE	POURCENTAGE
BGN : 75.82% 	Non fermentants : 40.57%	<i>Acinetobacter Baumannii</i>	76	31,14%
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	9,01%
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,40%
	Entérobactéries : 32.78%	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43	17,62%
		<i>Escherichia coli</i>	19	7,78%
		<i>Enterobacter cloacae</i>	7	2,86%
		<i>Proteus mirabilis</i>	6	2,45%
		<i>Serratia spp</i>	3	1,23%
		<i>Citrobacter spp</i>	1	0,40%
		<i>Proteus sp</i>	1	0,40%
		Autres BGN	6	2,45%
	CGP : 24,18%	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	9,42%
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1,23%
		<i>Enterococcus faecalis</i>	6	2,45%
		<i>Enterococcus faecium</i>	3	1,23%
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,23%
		Autres CGP	21	8,60%
	TOTAL de Germes		244	100%

Etape 1 : Resistance aux AB des principaux germes des IN en Réa

- **Acinetobacter Baumanii** (N=70)

CAZ R – IMP R : 89% (sensible uniquement colistine)

- **Pseudomonas Aeruginosa** (N=22)

CAZ R – IMP R : 27%

- **Klebsiella pneumoniae** (N=43)

C3G R

BLSE : 58%

Non BLSE : 18,6%

IMP R : 14%

- **Staphylocoque Aureus** (N=23)

SARM = 70% (pas de R à la vanco)

Etape 1 : Prescription Antibiotique

- **Probabiliste** = 91,4% des cas
- **Inadéquate** = 53,5% des cas
- **Attitude thérapeutique** :
 - Poursuite = 43%
 - Escalade = 42%
 - Désescalade = 05%
 - Indéterminée = 10%

AMS : Etape 2 Rédaction des protocoles

- Elaborés à partir des recommandations internationales, mais adaptées:
 - Ecologie locale
 - Antibiotiques disponibles

Choix antibiotique très limités pour le TRT des infections nosocomiales

Antibiotiques disponibles

Céphalosporine 3^{ème} génération

Cefotaxime

Ceftazidime

Carbapénèmes :

Imipénème (Tienam®)

Ertapénème (Invanz®)

Fluoroquinolones

Ciprofloxacin (ciprolon®)

Aminoside

Amikacine et Gentamicine

Colistine, Rifampicine.....

Glycopeptides

Vancomycine

Teicoplanine

• Antibiotiques non disponibles

Anciennes molécules :

Ticarcilline + IBL

Péperacillines + IBL

Aztréonam

C4G (céfépime)

Fosfomycine

Méropénème

Nouvelles molécules :

Tigécycline

Ceftolozane/Tazobactam

C'est un problème majeur dans nos services

AMS : Etape 2 Rédaction des protocoles

- Pneumonies nosocomiales
- Infections urinaires
- Infections liées aux cathéters avec ou sans bactériémies
- Infections intra abdominales

AMS : Etape 3

Implémentation des protocoles dans les services pilotes

Leur application est soutenue par un effort de formation des différents prescripteurs au sein de chaque service pour permettre leur appropriation par chacun

A l'issue de cette phase, est prévue une évaluation de leur observance

Cette expérience pilote une fois validée pourra être étendue à d'autres structures et à d'autres types d'infections

La finalité : lutte contre la résistance aux antimicrobiens (RAM)

**ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP
EXPERIENCE ALGERIENNE
PROTOCOLE DE PRISE EN
CHARGE DES
INFECTIONS INTRA ABDOMINALES
(IIA)**

DIAGNOSTIC D'UNE IIA

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE

❑ Diagnostic clinique:

- Souvent aisé
- Parfois plus difficile (sujet âgé) :
 - Clinique pauvre
 - Dg fait au stade de défaillances multiviscérales :
(insuffisance respiratoire aigue,...)

DIAGNOSTIC D'UNE IIA

PÉRITONITE COMMUNAUTAIRE

☐ **Imagerie médicale:**

Ne doit pas retarder l'intervention chirurgicale

- **ASP:** Dg de perforation GD (pneumopéritoine)
- **Echographie abdomino-pelvienne** (au lit)
Dg des P. appendiculaires, Examens des voies biliaires, pancréas, reins ,voies urinaires, utérus et annexes (Dg différentiel)
- **TDM abdomino pelvienne:**
Si disponible immédiatement :oriente le geste chirurgical

☐ **Biologie:** GB↑, parfois leucopénie chez sujet âgé

PÉRITONITE POST OPÉRATOIRE (PPO)

A/ COMMENT ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC D'UNE PPO

- Le Dg se base sur l'analyse des critères : cliniques, biologiques et radiologiques
- Critères Cliniques :
 - ✓ Signes digestifs:
 - Douleur, aspiration gastrique↑, iléus, diarrhées,....
 - Eviscération ou issue de liquide purulent (cicatrice ou drain)→**indication opératoire urgente**
 - ✓ Signes extra digestifs+++
 - Troubles de la conscience, Ins. circulatoire, respiratoire, rénale, tr. hémostase

DIAGNOSTIC D'UNE PÉRITONITE POST OPÉRATOIRE (PPO)

- **Critères biologiques:**

- ✓ GB↑, Créatininémie↑, cholestase, thrombopénie, TP↓
- ✓ Biomarqueurs (CRP-procalcitonine) = ?

- **Critères radiologiques:**

- ✓ Echographie abdomino -pelvienne
- ✓ **TDM abdomino pelvienne:** examen de référence +++
 - Injection PCI → Collection-abcès (5^{ème} j)
 - Opacification digestive → Fistule anastomotique

PÉRITONITE POST OPÉRATOIRE (PPO):QUAND REOPERER?

- La décision de reprise chirurgicale et prise d'une manière collégiale entre chirurgiens et anesthésistes réanimateur après analyse de l'ensemble des critères et leurs évolution dans le temps,
- A partir de J4-J5 post-op.la non amélioration des signes cliniques et biologiques ou leur aggravation doivent faire discuter une reprise chirurgicale.
Dans ce cas même une TDM « normale » ou non contributive ne permet pas d'éliminer une I.I.A persistante

B/ COMMENT CONFIRMER UNE I.I.A POST OPÉRATOIRE

- **Par des prélèvements microbiologiques pour :**

- Identification bactérienne et fongique

- Détermination de la sensibilité des germes

- **Quels prélèvements pratiquer ?**

- 1 à 2 **Hémocultures** avant antibiothérapie si sepsis sévère ou choc

- **Collection intra-abdominale:** Ponction à l'aiguille si accessible (écho/scaner)

- **Liquide péritonéal** en per-op avec recherche de levures à l'examen direct

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DE I.I.A

A/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES P. COMMUNAUTAIRES

Quels germes cibler ?

→ **Flore résidente du TD :**

- **Entérobactérie** = E. coli (>50%), K.pneumoniae, Protéus....
- **Anaérobies** = Bacteroides fragilis +++

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DE I.I.A

A/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES P. COMMUNAUTAIRES

1/ P.C sans signes de gravité:

- Amoxicilline-Acide clavulanique + Gentamicine
- ou Céfotaxime + Métronidazole
- ou Ertapeneme si risque d'entérobactérie BLSE

• Facteurs de risque d'infection à E.BLSE

- Hospitalisation les 03 derniers mois
- Antibiothérapie les 03 dernier mois :C2G, C3G, FQ, β lactamine + inhibiteur,...
- Hospitalisation à domicile ou porteur de sonde(urinaire,NG)
- Comorbidité: Diabète +++
- Infection urinaire récidivante
- Age > 65ans
- Régions à risque(endémique):Europe(Sud bassin méditerranéen)-Maghreb-Inde,....

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DE I.I.A

A/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES P. COMMUNAUTAIRES

1/ P.C avec signes de gravité(sepsis sévère ou choc septique)

- Piperacilline – Tazobactam + Gentamicine
- Ou Imipénème

3/ Allergie aux β Lactamines:

- Ciprofloxacin + Gentamicine + Méttronidazole

A/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES P. COMMUNAUTAIRES

4/ Durée du traitement des P.C:

- **24 Heurs:**

- Plaie pénétrante abdominale avec ouverture du T.D et perforation iatrogène (endoscopie sous mésocolique) **opérées dans les 12 h** suivant le traumatisme
- ulcère gastrique ou duodéal perforés et **opérés dans les 24 h.**

- **2 à 3 jours :**

- Péritonite localisée opérée rapidement

- **5 à 7 jours:**

- Péritonite généralisée opérée rapidement

- **7 jours:**

- Péritonite généralisée grave (stércores ou vue tardivement)

- **7 à 15 jours** : dépend de plusieurs facteurs

- Comorbidité
- Défaillance d'organe
- Reprise retardée
- Qualité du geste chirurgical
- Evolution post opératoire (amélioration, aggravation), ...

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DE I.I.A

B/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES PERITONITES POST OPÉRATOIRES

1/ Quels germes cibler ?

Risque élevé d'infection à BMR (modification flore endogène digestive par AB préalable).

Il s'agit le plus souvent:

- **Entérobactéries résistantes:**

- E. BLSE (E.coli, Klebsiella pneumoniae)
- Entérobactéries naturellement résistantes: Entérobacter, serratia, citrobacter,...

- **BGN non fermentants:**

- Pseudomonas Aéruginosa plus qu'Acinétobacter Baumanii

- **BGP –MR:**

- SARM
- Entérocoque R. à L'amoxicilline

- **Levures :** candida

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DE I.I.A

B/ ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES PERITONITES POST OPERATOIRES

1/ Quels germes cibler ?

- **Il faut cibler obligatoirement :**

- Les **E. BLSE**
- Les **Anaérobies**

- **Dans les formes Graves:**

- Viser l'ensemble des germes suspectés y compris:

- **B G N non fermentants** (*P.aéruginosa*)
- **Entérocoque** (*E.faecium*)
- **Levures** (*candida*)

I.I.A associées aux soins

```
graph TD; A[I.I.A associées aux soins] --> B[Risque de traitement ATB probabiliste inadapté]; B --> C[Péritonite à BMR]; B --> D[Péritonite à Levures]; C --> E["E. BLSE (E.coli, K Pneumoniae)"]; C --> F["BGN non fermentants (Pseudomonas Aéruginosa)"]; C --> G["BGP-MR (SARM-Enterocoque)"]; D --> H[Candida];
```

Risque de traitement ATB probabiliste inadapté

Péritonite à BMR

Péritonite à Levures

E. BLSE
(E.coli, K
Pneumoniae)

**BGN non
fermentants**
(Pseudomonas
Aéruginosa)

BGP-MR
(SARM-
Enterocoque)

Candida

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES PPO

■ Elle est guidée par l'existence ou non de FDR de BMR qui sont:

- Hospitalisation dans les 03 mois précédents
- Patient suivi en HAD et porteur de sonde (urinaire, NG ou gastrotomie)
- Portage d'EBLSE ou *P. aeruginosa* R. cefta. sur prélèvements de moins de 03 mois quelque soit le site
- Antibiothérapie antérieure par C3G ou FQ dans les 03 mois précédents (même mono-dose)
- Antibiothérapie récente > 02 jours précédant le 1^{er} épisode infectieux
- Un délai > à 05 jours entre la 1^{ère} intervention et la reprise

PROTOCOLE D'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES PPO

- 1) Absence de FDR de BMR:

- Piperacilline Tazobactam + Amikacine

- Ou Ertapeneme + Amikacine

- 2) Présence de FDR de BMR ou PPO Grave:
(sepsis sévère ou choc septique)

- Imipenème ou Méropeneme + Amikacine + Vancomycine

- 3) si Allergie aux B lactamines:

- Ciprofloxacine + Amikacine + Métronidazole ± Vancomycine

PROTOCOLE D'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES PPO

• 4) Quand faut-il associer un traitement antifongique probabiliste ?

- Si patient en état de **choc septique**
- Si présence de **levures** à l'**examen direct du liquide péritonéal**
- Si au moins **03 des critères suivant** sont retrouvés:
 - Défaillance hémodynamique
 - Sexe féminin
 - chirurgie sus méso-colique (Gastro-duodénale, pancréatique, voies biliaires, CPRE,...)
 - Antibiothérapie préalable dans les 48 heures précédents

• Protocole:

- **Fluconazole** en 1^{ère} intention
- Ou **Echinocandine** ou **Voriconazole** en cas de forme grave ou si le Fluconazole a été utilisé (03 mois précédents)

POSOLOGIE DES ATB UTILISÉS

Pharmacocinétique des ATB dans le péritonite:

- $\uparrow$ VD
- $\uparrow$ la clairance des ATB
- **Existence de gradient de concentration: Plasma/ Péritoine**
 - a. $\downarrow$ des Concentrations péritonéales
 - b. Nécessité d' $\nearrow$ les posologies pour optimiser les cc : P/P

POSOLOGIE DES ATB UTILISÉS

- Amoxicilline/Ac.clavulanique: 1-2g / 6-8 H
- Cefotaxime : 1-2g /6-8 H
- Piperacilline/Tazobactam : 4,5g x 4/j
- Ertapéneme : 1g x 2/j
- Gentamicine : 7mg/kg/j (1 seul dose)
- Amikacine : 20 à 25mg/kg/j (1 seul dose)
- Imipéneme : 1g x 3/j
- Metronidazole : 500 mg x 3 / j
- Méropéneme : 0,5-1g/ 6-8 H
- Vancomycine : 15mg/kg dose de charge puis 500mg x4/j ou 1-2g /j
- Fluconazole : 800mg le 1^{er} jour puis 400mg/j en IVL
- Voriconazole : 6mg/kg 2x/j le 1^{er} jour puis 4mg/kg x2 /j
- Caspofungine :70mg le 1^{er} jour puis 50mg/j

COMMENT ADAPTER L'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES P.P.O

- **3^{ème} – 4^{ème} jour de traitement probabiliste :**

- **identification des germes et antibiogramme**

- **02 situations:**

Comment Adapter l'Antibiothérapie probabiliste des P.P.O

- **1^{er} Situation : L'antibiothérapie initiale est adaptée:**

- Les bactéries isolées sont sensibles aux ATB instaurés
- Ou évolution favorable des signes cliniques et biologiques en l'absence d'identification du germe

→ **02 possibilités :**

- **Soit poursuite de l'antibiothérapie** si la bactérie isolée n'est sensible qu'à cet ATB ou si le spectre est déjà étroit
- **Soit Désescalade**

Comment Adapter l'Antibiothérapie probabiliste des P.P.O

LA DÉSESCALADE (Hautement recommandée)

- Arrêt de préférence des β Lactamines à large spectre:

(Pip /taz et imipénème) si le germe isolé n'est pas un BGN non fermentant et son remplacement par :

→→ **Ertapénème** si Entérobactérie BLSE

→→ **Cefotaxime** si Entérobactérie sensible

- Arrêt de la Vancomycine si absence de SARM ou Entérocoque résistant à l'amoxicilline et remplacement par :

→→ **Oxacilline** ou **ceftazoline** si le BGP isolé est un SAMS

→→ **Amoxicilline** s'il s'agit d'un Entérocoque sensible

NB:

- Les **Aminosides** sont arrêtés au 3^{ème} jour au maximum

Comment Adapter l'Antibiothérapie probabiliste des P.P.O

- **2eme situation: L'antibiothérapie initiale est inadaptée**

→→ **02 possibilités:**

- **Soit une bactérie isolée est résistante à L'ensemble des ATB utilisés** (spectre insuffisant) → Elargir le spectre en introduisant une nouvelle molécule active sur la bactérie résistante et arrêt des ATB inefficaces.
- **Soit que le germe isolé est sensible mais :**
 - * Posologie insuffisante → optimiser les doses
 - * Collection intra abdominale inaccessible aux ATB → Drainer la collection
 - Percutanée
 - Laparotomie

Comment Évaluer L'antibiothérapie Dans Les P.P.O

- **Par l'évaluation des signes cliniques et biologiques**

(apyrexie, diminution GB, reprise transit, correction défaillances d'organes)

- **Si Absence d'amélioration ou aggravation il peut s'agir:**

- **Complication chirurgicale non résolue** en 1^{er} ou collection intra-abdominale non accessible aux ATB (drainage/ laparotomie)

- **Traitement ATB inadapté :**

- Bactérie résistante aux ATB utilisé → élargir le spectre

- Posologie insuffisante → Optimiser les doses

Persistence signes de sepsis ou aggravation

Infection Persistante

Complication chirurgicale

**Spectre
insuffisant**

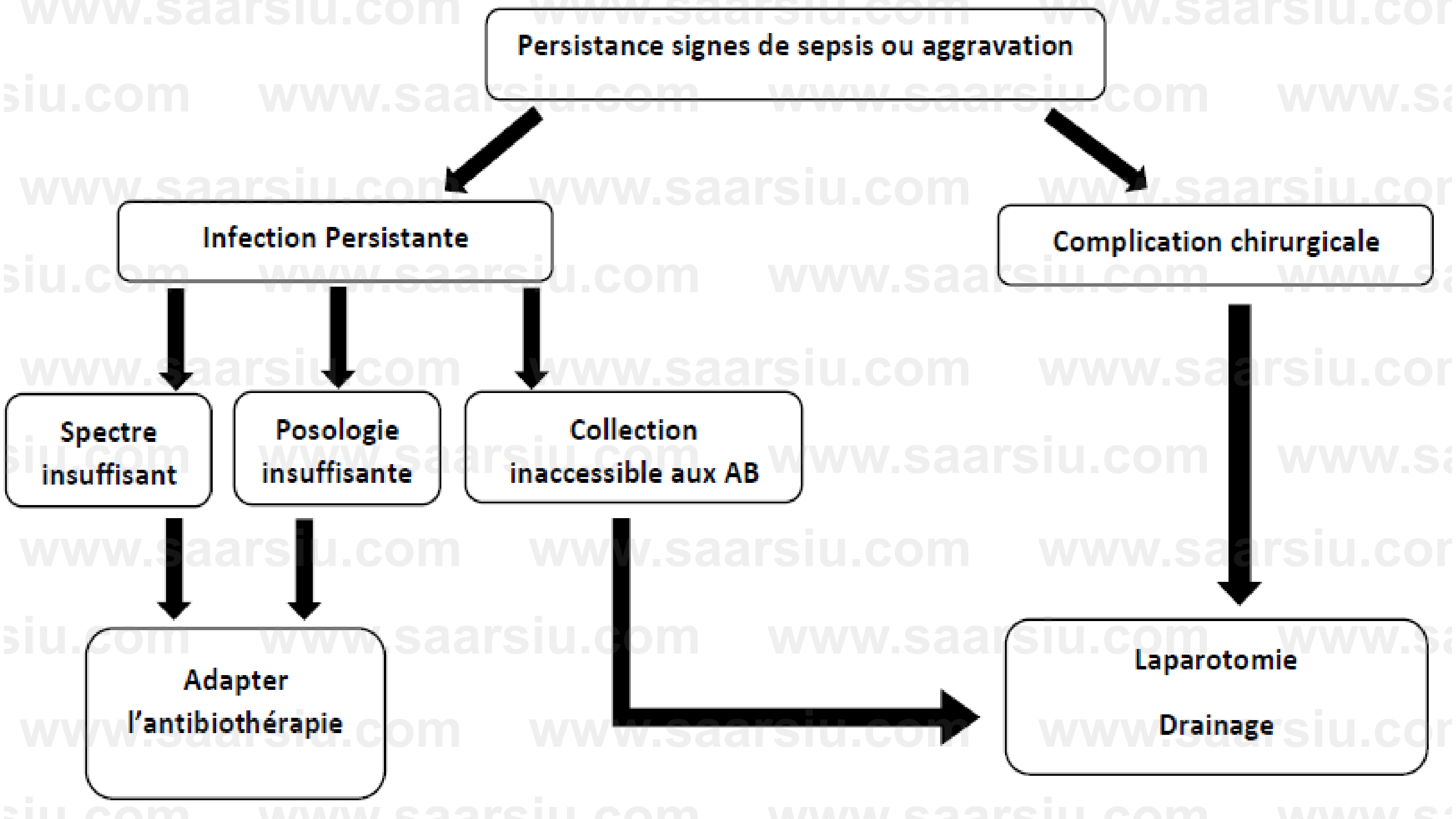
**Posologie
insuffisante**

**Collection
inaccessible aux AB**

**Adapter
l'antibiothérapie**

Laparotomie

Drainage



Quand arrêter le traitement anti infectieux dans les PPO

- **Durée du traitement antibiotique: 7 – 15 jours**

→ Plus long si BMR = 15 jours

- **Durée du traitement anti fongique associé: 2 à 3 semaines**

CONCLUSION

- **PEC des IIA est multidisciplinaire**

- **Pronostic lié a 2 facteurs majeurs :**

 - Délai d'intervention et la qualité du geste chirurgical

 - Antibiothérapie initiale inadaptée

- **Chirurgie élément déterminant du traitement**

- **Prélèvements bactériologiques per opératoire +++**

- **Antibiothérapie initiale probabiliste dès le diagnostic posé avec respect des contraintes PK/PD**

- **Nécessité de disposer de recommandations nationales dans le cadre d'un programme AMS
garant d'une antibiothérapie initiale efficace**

CONCLUSION

- **Dans les IIA communautaires** : augmentation des EBLSE

- **Ertapeneme** : meilleure activité avec effet minimum sur Pseudomonas et Acinetobacter

- **Dans les IIA nosocomiales et post opératoires**, risque important de BGN-

Multi R

- Entérobactéries BLSE et EPC

- Pseudomonas Aéruginosa – Multi R

- **Devant ses nouvelles menaces** : nécessité d'adapter et d'actualiser nos recommandations

- **Quelle place pour les nouveaux AB** dans le traitement initial des IIA sévères ou présence de facteurs de risque de BGN – Multi R?

- **Tigécycline**

- **Ceftolozane / Tazobactam**

- **Ceftazidime/ Avibactam**

Avec pour objectif : **traitement Alternatif aux Carbapenemes pour préserver leur efficacité**