



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2013

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Leslie GONZALEZ

le 18 octobre 2013

**FACTEURS INFLUENÇANT LA DESESCALADE ANTIBIOTIQUE
ET IMPACT DE CETTE STRATEGIE EN REANIMATION**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
M. Christian RABAUD	Professeur	Juge
M. Sébastien GIBOT	Professeur	Juge
Mme Marie-Christine CONROY	Docteur en médecine	Juge

2013

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Leslie GONZALEZ

le 18 octobre 2013

**FACTEURS INFLUENÇANT LA DESESCALADE ANTIBIOTIQUE
ET IMPACT DE CETTE STRATEGIE EN REANIMATION**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
M. Christian RABAUD	Professeur	Juge
M. Sébastien GIBOT	Professeur	Juge
Mme Marie-Christine CONROY	Docteur en médecine	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs :

- 1^{er} Cycle : **Professeur Bruno CHENUEL**
- 2^{ème} Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3^{ème} Cycle :
 « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* » **Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
 « *DES Spécialité Médecine Générale* » **Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales : **Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants : **M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante : **Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire : **Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants : **M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL

Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

1.1 PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel
STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

1.2 PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

1.3 MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

1.4 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

1.5 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

1.6 DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation médicale et de médecine d'urgence

Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour l'ensemble des conseils que vous m'avez prodigués, de votre soutien pour ce travail, de m'avoir fait partager votre passion de la réanimation.

Cela a été un honneur d'être votre étudiante.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A M. le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies infectieuses et maladies tropicales

Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.

Vous avez montré immédiatement un intérêt certain pour ce travail. Je vous en remercie ainsi que du temps que vous y accordez pour sa relecture.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT

Professeur de Réanimation médicale

Tu me fais le grand honneur d'avoir dirigé et de juger cette thèse.

Je te remercie de m'avoir confié ce travail, d'avoir eu confiance en moi, et de l'avoir maintenue malgré la distance.

Je te remercie pour tous tes conseils avisés et ton écoute qui m'ont permis d'arriver au bout de travail et de m'avoir aidé à sa communication, de m'avoir encouragée à sa valorisation.

Cela a été une précieuse préparation à mon futur exercice.

Merci pour ton soutien et ton enseignement.

A Mme le Docteur Marie-Christine CONROY

Docteur en Médecine, Bactériologiste

Votre contribution à ce travail ainsi que celle de votre laboratoire a permis la présentation de ces résultats, et permet tous les jours la prise en charge de nos patients. Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie de l'intérêt porté à mon travail et de votre relecture attentive précieuse.

Veillez trouver l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Je vous remercie particulièrement de votre soutien tout au long de mon internat, de votre enseignement et de m'avoir transmis votre passion de l'anesthésie. A plusieurs reprises, vous avez su prendre le temps de me prodiguer des conseils dont je garderai un grand souvenir. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Messieurs les Professeurs Gérard AUDIBERT et Paul-Michel MERTES

Je vous remercie de votre enseignement et de votre soutien au cours de mon internat ainsi que pour mon projet de recherche. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A toute l'équipe de réanimation médicale, infirmières, aides soignantes, aux médecins, aux Docteurs Simon LEMOINE, Alexis TATOPOULOS, Damien BARAUD, Lionel NACE

Je vous remercie de votre enseignement et de votre bonne humeur, des souvenirs que j'ai gardés de mon passage en réanimation médicale. A sa majesté CDLR.

Aux Docteurs Marie CONRAD et Aurélie CRAVOISY

Je vous remercie de votre soutien quotidien, de tous vos conseils avisés, d'avoir partagé vos qualités humaines qui seront pour moi un exemple pour mon futur exercice. Votre enseignement m'a été très précieux.

Aux Docteurs Françoise AUBERT, Docteur Josette MANSARD, Professeur Hervé CARSIN

Qui m'ont permis de faire mes débuts, faire mes premières intubations, appris à garder en grande estime le patient et sa famille, qui m'ont fait partager leur expérience et « chouchoutée », je vous en remercie.

Au Professeur Thomas GEERAERTS

Je te remercie de m'avoir fait confiance, de m'avoir confié un beau projet de recherche, de m'avoir soutenue, et de bientôt m'accueillir dans ton équipe.

Aux Professeurs Olivier FOURCADE, Vincent MINVILLE et Michèle GENESTAL, aux réanimateurs m'ayant accueillie dans leur service, Docteur Beatrice RIU, Magda DA COSTA, Arnaud MARI, Jean RUIZ, Delphine SALVAN et Fabrice FERRE, à toute l'équipe de soins,

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe et de me faire confiance pour l'avenir. Cela fut une expérience formidable.

Aux Docteur Claude GRIS, Benoit BOURDET et Anne-Laure BERTHELOT

Merci de m'avoir encouragée dans le choix de ma spécialité, de me l'avoir faite découvrir.

A mes anciens co-internes de réanimation médicale Julie, Vincent, Théogène, Gilles, Caroline. A mes autres co-internes et particulièrement à Cristina, merci de ton soutien, de ton amitié.

Aux médecins m'ayant accueillie dans leur service et enseigné, aux infirmiers et infirmières anesthésistes et de réanimation, aides soignantes, A.S.H, secrétaires

Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Aux Docteurs Stéphane ZUILY, Arnaud OLIVIER, merci de votre accueil et de votre patience.

A ma famille

A Jocelyn

Ton soutien sans faille et ton amour m'ont été très précieux. Merci d'embellir ma vie tous les jours, merci de ta patience (surtout les lendemains de garde), de m'avoir accompagnée dans mes projets en Lorraine. Merci d'être là avec moi.

A ma mère et mon frère

Maman, petit frère, vous m'avez appris qu'à force de volonté, de détermination (et vous savez que je peux en avoir) on pouvait arriver à faire de belles choses. Merci de votre soutien, de m'avoir amenée où je suis, de m'avoir soutenue pour avoir un métier qui me passionne.

A ma deuxième famille Sylvaine, Xavier, Séverine

Nous avons partagé de très belles choses ensemble, d'autres plus difficiles, mais vous avez toujours su veiller sur moi. Merci d'être là. Merci à Christian de m'accompagner par la pensée ce jour.

A mes grands parents, à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines, neveux et nièces

A ma tante Brigitte, à Claude et Laurie

Merci de votre soutien et de votre affection (et de votre humour).

A mes beaux parents, à Cécile et Frédéric, à Pierre, à Chantal, à mes petits neveux

Parce que vous m'avez toujours soutenue et encouragée. Merci de votre affection.

A mes amis

A Marie

Merci de ton amitié, de ton soutien au cours de toutes ses années, de ton écoute, de m'avoir accompagnée dans mes choix, et d'être encore présente ce jour.

A Marie-Françoise, *merci de ton amitié, de ton soutien, de tes bons conseils.*

A Celia et Vincent, *merci de votre amitié et de votre soutien.*

A Edwige, *tu es un bout de femme extraordinaire, merci de ton amitié. A Pierrick qui nous manque aujourd'hui.*

A mes amis d'enfance, mes anciens camarades de promo, *Serge, Isa, Aurélie, Etienne, Claire, Valérie, Nico...*

A Jean-Marc, à l'équipe du monitorat de la danse de l'Université Paul Sabatier à Toulouse, *merci de cette belle expérience parmi vous.*

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

Résumé	p20
Avant propos	p22
La résistance bactérienne aux antibiotiques	p22
Epidémiologie des bactéries multirésistantes en réanimation	p23
Implication en clinique et conséquences sur la mortalité	p24
La stratégie de désescalade antibiotique en réanimation	p25
Les limites	p27
Buts de l'étude	p28
Abréviations	p29
Bibliographie	p30
Article	p32
Abstract	p35
Introduction	p36
Materials and Methods	p38
<i>Study design and patients</i>	<i>p38</i>
<i>Data extraction</i>	<i>p38</i>
<i>Antibiotics</i>	<i>p40</i>
<i>Statistical analysis</i>	<i>p41</i>
Results	p42
<i>Population description</i>	<i>p42</i>
<i>De-escalation</i>	<i>p43</i>
<i>No de-escalation</i>	<i>p44</i>
<i>Outcome criteria</i>	<i>p44</i>
Discussion	p46
Conclusions	p48
Key messages	p50
Abbreviations	p50
Author's contribution	p50
Competing interests	p50
Acknowledgements	p51
References	p52
Legends	p55

RESUME

Introduction : La désescalade antibiotique est une stratégie proposée pour faire face aux problèmes d'émergence de souches bactériennes multirésistantes et pour lesquelles nous pouvons nous retrouver dans une impasse thérapeutique. Chez des patients de réanimation, nous avons évalué l'impact de cette stratégie sur la mortalité en réanimation et hospitalière, sur l'émergence de bactéries multirésistantes, et identifié les facteurs influençant la réalisation d'une désescalade.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique incluant des patients hospitalisés dans un service de Réanimation Médicale sur une période de 6 mois. Les patients non suspects d'infection et n'ayant pas reçu d'antibiotique, ou ayant séjourné moins de 72h étaient exclus. Les données démographiques, de gravité, de mortalité hospitalière et de devenir, de co-morbidités, d'antibiothérapie, de portage et d'infection à bactéries multi-résistantes étaient comparées entre les patients ayant bénéficié d'une désescalade antibiotique et ceux n'en ayant pas bénéficié.

Résultats : 229 patients ont été inclus. L'origine de l'infection était broncho-pulmonaire (68%), urinaire (8%), digestive (10%), neurologique (5%), ou cutanée (6%). L'antibiothérapie était désescaladée chez 117 patients (51%). Les antibiotiques les plus fréquemment désescaladés étaient les quinolones (57%), l'oxazolidinone (18%) et les céphalosporines (10%). Les facteurs associés à la réalisation d'une désescalade étaient le sexe féminin, une fièvre élevée, la présence d'un choc septique, la mise en évidence d'un germe, le caractère communautaire de l'infection, une infection d'origine urinaire, et une antibiothérapie initiale adaptée. En revanche, la présence d'un coma initial, d'un germe multi-résistant et d'une antibiothérapie initiale inadaptée était plus fréquemment associée à une non désescalade. En analyse multivariée (régression logistique multiple), seul le caractère adapté de l'antibiothérapie initiale (OR=4,7 ; 1,2-18,8, p=0,02) était associé à la réalisation d'une désescalade. Pour autant, parmi les 112 patients non 'désescaladés', 50 (45%) bénéficiaient d'emblée d'une antibiothérapie initiale adaptée à spectre étroit (OR=100 ; 13-1000, p<0,01). Les autres raisons d'une non désescalade étaient l'inadaptation antibiotique initiale (12%), l'absence de documentation microbiologique (36%) et une aggravation clinique (9%). Nous ne constatons aucune surmortalité liée à la désescalade que ce soit en réanimation (17,1% vs 18,7%, p=0,50) ou hospitalière (25,6% vs 26,8%). La réalisation d'une désescalade n'influait ni la durée de séjour, ni de ventilation mécanique. La durée de l'antibiothérapie

n'était pas non plus modifiée (7,9 jours vs 7,5 jours). L'incidence d'infections acquises en réanimation n'était pas modifiée (2,5% vs 5,3%).

Conclusion : Chez des patients de réanimation, une stratégie de désescalade est donc possible dans la plupart des cas mais n'influence pas le pronostic à court terme.

AVANT-PROPOS

La prévalence de la résistance bactérienne aux antibiotiques devient de plus en plus préoccupante dans les unités de réanimation et plus généralement dans les établissements de soins. L'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, même les plus récents, et l'augmentation de la pression de sélection par ces derniers, rendent probable la survenue d'impasses thérapeutiques. Ainsi, la prescription des antibiotiques doit prendre en compte, non seulement l'efficacité thérapeutique anti-infectieuse, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et l'apparition de résistance. Afin de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques, l'optimisation de l'antibiothérapie est considérée comme une priorité notamment par l'utilisation d'une stratégie de désescalade antibiotique, consistant à réduire le spectre d'activité antibiotique à très court terme (2-3j) après l'instauration du traitement [1]. Son bénéfice en termes de morbi-mortalité et de réduction de la pression antibiotique sur l'écologie bactérienne ainsi que son applicabilité restent encore très débattus en réanimation.

La résistance bactérienne aux antibiotiques

Pour échapper à l'action létale des antibiotiques, les bactéries ont développé de très nombreux mécanismes biochimiques de résistance, associés à une grande ingéniosité génétique pour les acquérir et les diffuser. Les premières bactéries résistantes aux antibiotiques étaient identifiées dès les années 1940, seulement peu de temps après la découverte des antibiotiques par Sir Alexander Fleming en 1928. Cependant de nouveaux antibiotiques étaient régulièrement découverts, la résistance antibiotique n'a pas attiré l'attention du public ou de l'industrie pharmaceutique.

De ce fait, après plusieurs décennies d'une utilisation souvent non contrôlée des antibiotiques, nous sommes actuellement confrontés à des bactéries multirésistantes, alors que très peu de nouveaux produits sont attendus dans les dix prochaines années. Des échecs thérapeutiques surviennent d'ores et déjà et vont se multiplier dans les prochaines années, pour des infections bénignes.

Les bactéries dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) le deviennent du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises (du fait de l'exposition aux antibiotiques), et ainsi ne restent sensibles plus qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique. La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne et délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification des bactéries. La résistance acquise, quant à elle, apparaît chez des bactéries jusqu'alors sensibles aux antibiotiques, consécutives à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique bactérien. Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre.

Epidémiologie des bactéries multirésistantes en réanimation

En France, grâce, entre autres, au recueil de données du réseau Réa-Raisin, il nous est possible de suivre l'épidémiologie des différentes espèces bactériennes en réanimation [2].

Ainsi en 2011, les germes les plus fréquemment rencontrés en réanimation étaient *Pseudomonas aeruginosa* (14,8%), *Escherichia coli* (11,8%), *Staphylococcus aureus* (11,1%), *Staphylococcus epidermidis* (7,1%) et *Klebsiella pneumoniae* (5,6%). La résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline (SARM) atteignait 27,8% en 2011 (vs 48,7% en 2004) et l'on pouvait observer 2,1% de souches de sensibilité diminuée à la vancomycine. La résistance des entérobactéries aux betalactamines par production de betalactamases de spectre étendu (EBLSE) concernait 19,1% des souches d'entérobactéries. Cette augmentation alarmante était également associée à l'apparition d'une résistance aux carbapénèmes chez certaines espèces (*Acinetobacter* et *Pseudomonas*).

La résistance à l'ampicilline pour *Enterococcus faecalis* et *faecium* était de 26,2% (22,1% en 2004) avec 3,2% d'entérocoques de sensibilité intermédiaire/résistante aux glycopeptides (ERG), soit 2,3% d'ERG parmi *E. faecalis* et 5,7% parmi *E. faecium*.

Micro-organismes	Marqueur antibiotique	Pourcentage de résistance dans l'espèce							
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>S. aureus</i>	méticilline (SARM) dont vancomycine	48,7 0	47,5 0,5	39,5 0,2	35,6 0	36,0 0,1	34,8 0,1	35,0 0,3	27,8 2,1
<i>E. faecalis</i>	ampicilline dont vancomycine (ERG)				11,3 0,6	17,7 1,7	15,3 2,9	15,8 0,5	12,6 2,3
<i>E. faecium</i>	ampicilline dont vancomycine (ERG)				43,6 2,6	52,9 5,7	52,6 5,1	73,8 6,3	68,2 5,7
Entérobactéries	C3G dont BLSE	17,8 7,4	17,2 9,9	20,3 6,8	20,2 13,2	19,9 12,3	23,7 13,9	27,1 18,4	45,4 19,1
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	26,2	22,6	23,3	20,7	22,5	18,2	18,2	28,3
<i>A. baumannii</i>	ceftazidime	75,7	78,6	80,2	60,4	58,3	73,6	75,8	54,1

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques, Réseau Réa-Raisin, 2011

Implication en clinique et conséquences sur la mortalité

Les bactéries multirésistantes peuvent être présentes dans un site anatomique où l'espèce est habituellement présente (SARM et rhinopharynx, EBLSE et tube digestif...), ou dans un site anatomique où l'espèce est en général absente mais sans signe clinique ou biologique d'infection (*P. aeruginosa* et voies aériennes supérieures). Il s'agit alors d'une colonisation à BMR. Cependant les BMR peuvent être également responsables de véritables infections qui peuvent se révéler lourdes de conséquences chez un patient de réanimation, affaibli et souvent relativement immunodéprimé.

Par ailleurs, le retard à l'instauration d'un traitement efficace, en raison d'un traitement empirique inefficace sur un germe multirésistant, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave. Plusieurs études ont démontré une forte association entre le traitement antibiotique inadéquat et le taux de mortalité à l'hôpital pour les patients atteints de pneumonie associée à la ventilation [3]. Plus important encore, il semble que pour les patients qui reçoivent un premier traitement antibiotique inadéquat, changer l'antibiothérapie sur la base des résultats des données bactériologiques ne peut réduire cet excès de risque de mortalité [4].

Cependant la mortalité spécifiquement attribuable à une résistance bactérienne aux antibiotiques reste une question controversée. Bien que de nombreuses études aient montré que les micro-organismes multi-résistants ont une mortalité plus élevée [5], un ajustement des facteurs de confusion et de pronostic, ne rend plus compte de cette surmortalité [6]. Il n'a pas été démontré non plus une virulence plus importante par rapport aux bactéries sensibles de

même espèce [7] à l'exception des SARM dont certaines études semblent suggérer un temps de doublement plus court [8].

Les infections à BMR seraient responsables de durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce en ainsi qu'un surcoût (durée de séjour plus longue, coût des antibiotiques, prise en charge chirurgicale ...) [9].

La stratégie de désescalade antibiotique en réanimation

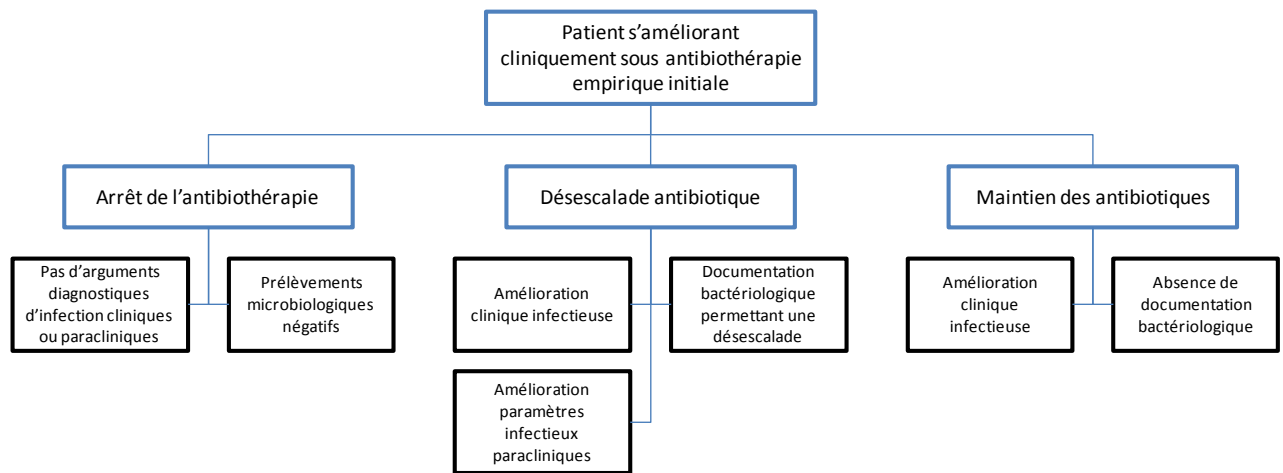
La désescalade antibiotique est une stratégie répondant à un double objectif : à la fois assurer un bénéfice individuel pour le patient en instaurant le plus rapidement possible une antibiothérapie efficace et diminuer l'émergence de BMR à une échelle de collectivité en réduisant la pression de sélection antibiotique.

Cette stratégie de désescalade antibiotique consiste à passer d'un traitement empirique initial de large spectre antimicrobien à un traitement antibiotique ayant un spectre plus étroit après une réévaluation systématique dans les 48-72 premières heures après le début de l'antibiothérapie selon les données microbiologiques obtenues. L'antibiothérapie probabiliste est initialement guidée par les recommandations usuelles de traitement, adaptée aux données épidémiologiques locales. La grande diversité des pathogènes rencontrés en réanimation et leur fréquente multirésistance conduisent généralement à une antibiothérapie à large spectre afin de s'assurer d'un traitement rapidement efficace chez ces patients graves. Les modalités de la désescalade sont multiples : la réduction du nombre d'antibiotiques, la réduction du spectre d'action, voire l'arrêt du traitement en cas de non confirmation clinico-microbiologique du tableau infectieux.

Ce concept de désescalade a été particulièrement approfondi dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Une revue de Masterton précisait les propositions de désescalade au cours d'une réévaluation à 48-72h du début de l'antibiothérapie [10] :

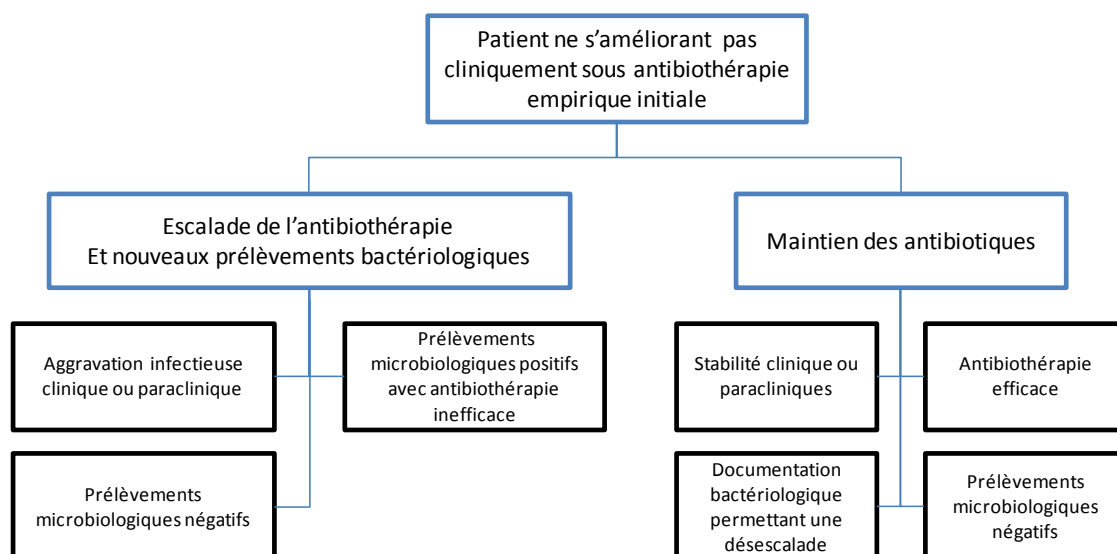
- en cas d'amélioration clinique et en cas de culture positive, une désescalade était proposée avec une adaptation de l'antibiothérapie au germe causal et de sa durée. En cas de

culture négative, l'antibiothérapie initiale était maintenue sauf en cas de non confirmation clinique infectieuse où un arrêt de l'antibiothérapie était réalisé.



Algorithme décisionnel pour un patient s'améliorant sous antibiothérapie probabiliste large spectre à 72h, d'après Masterton et al

- en cas de dégradation clinique et de culture négative, d'autres diagnostics que celui de pneumonie nosocomiale étaient envisagés, l'antibiothérapie était maintenue et de nouveaux prélèvements microbiologiques étaient réalisés. En cas de culture positive et d'antibiothérapie non efficace, elle était escaladée avec la modification pour une antibiothérapie de plus large spectre.



Algorithme décisionnel pour un patient s'aggravant sous antibiothérapie probabiliste large spectre à 72h, d'après Masterton et al

Ces études se sont essentiellement intéressées au bénéfice individuel de la pratique de cette désescalade relatif à la morbi-mortalité. Dans l'étude de Joung *et al*, chez les 32,1% des 137 patients qui étaient « désescaladés », on observait une réduction du taux de mortalité liée à la pneumopathie à J14 vs le groupe « non-désescaladé » (2,3% vs 10,8%, respectivement, $p = 0,08$) et à J30 (2,3% vs 14%, respectivement, $p = 0,03$) [11]. Ce résultat était confirmé dans l'étude prospective de Khollef *et al* sur un total de 398 patients de réanimation ayant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Les patients « désescaladés » présentaient un taux de mortalité significativement plus faible (17,0%), comparativement à ceux qui ont bénéficié d'un escalade thérapeutique (42,6%) et ceux dans lesquels l'antibiothérapie n'était pas modifiée (23.7%; $\chi^2=13.25$; $p=0.001$) [12].

Les limites

Le bénéfice individuel à la réalisation de la désescalade antibiotique en cas de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique semble bien démontré, mais reste très limité sur l'ensemble des pathologies infectieuses en réanimation, alors qu'il s'agit d'une pratique déjà ancienne. Seule l'étude rétrospective de Morel *et al.* sur un collectif de 116 patients permettait de confirmer l'innocuité et l'applicabilité de cette stratégie [13]. Les travaux de Heenen *et al.* s'intéressaient spécifiquement aux patients en état de choc septique, d'étiologie non exclusivement pulmonaire, et démontraient une bonne applicabilité de la méthode (ils obtenaient 43% de désescalade) et une réduction de la morbi-mortalité des patients qui bénéficiaient de la désescalade [14].

L'applicabilité de la méthode s'avère également limitée par un manque évident de clarté sur un ensemble de critères validés permettant au clinicien de prendre la décision de réaliser cette désescalade chez un patient grave qui s'améliore sous une antibiothérapie qui se révèle donc efficace. Pour ce clinicien, quel est le meilleur moyen d'apprécier l'évolution du tableau infectieux après 72 heures d'évolution? Par un score de gravité clinique, paraclinique? Son expérience? Une amorce de réponse serait proposée dans la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique : il apparaîtrait que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la température et la leucocytose soient les meilleurs paramètres [15]. Mais qu'en est-il des autres types d'infection? Par ailleurs se pose la question de la fiabilité des données microbiologiques positives sur lesquelles se fonde la stratégie de désescalade : en fonction du site de prélèvement, du seuil de positivité... ou bien son interprétation (type de bactérie isolée...). La

question de la désescalade dans le cas de négativité des prélèvements bactériologiques reste également entière. Une étude rétrospective a exploré cette question chez 102 cas de pneumonie nosocomiale où une désescalade était réalisée chez 75% des patients ayant une culture microbiologique négative [16]. Ce groupe « désescaladé » montrait une durée plus courte d'hospitalisation, une baisse des coûts hospitaliers, et un taux de mortalité plus faible. Est-ce extrapolable à l'ensemble des infections ?

Par ailleurs, la démonstration du bénéfice collectif de la stratégie n'est pas étudiée en réanimation : la preuve de la réduction de pression antibiotique sur une évolution favorable de la multirésistance en termes d'infection ou de colonisation à BMR n'est pas faite.

Buts de l'étude

Des fortes variations du taux de désescalade sont avancées par la littérature allant de 10% à 70% suggérant que ces résultats peuvent être améliorés [17]. Le but de cette étude rétrospective monocentrique est d'évaluer l'applicabilité de la stratégie de désescalade dans notre unité de réanimation médicale chez des patients souffrant d'infections non exclusivement broncho-pulmonaires, d'origine communautaire ou nosocomiale. Arrive-t-on à un « bon » taux de réussite dans la pratique de tous les jours, dans un contexte où aucun protocole rigide n'est imposé mais plutôt dans un cadre favorable de collaboration entre réanimateurs, microbiologistes et infectiologues ?

L'étude tente également de clarifier le double objectif de la stratégie de désescalade antibiotique :

- au niveau individuel par l'évaluation de l'innocuité de la méthode via l'étude de la mortalité, à court terme et moyen terme (en réanimation et à l'hôpital), et ceci en prenant en considération toutes les étiologies infectieuses ;
- au niveau collectif par l'analyse de l'identification de germes multirésistants (colonisation ou infection) : pourrait-on obtenir une preuve de la réduction de la pression antibiotique ?

Par ailleurs, cette étude tente de répondre à la question de l'applicabilité de cette stratégie. Quels sont les facteurs associés à la réalisation de la désescalade et quels sont les motifs identifiables de non réalisation ? Sont-ils modifiables ?

Se fondant sur des études cliniques qui sont de plus en plus nombreuses, essentiellement concernant les pneumopathies nosocomiales, et compte tenu de la cohérence de ces données, la stratégie de désescalade antibiotique, déjà utilisée depuis quelques années en réanimation, est vraisemblablement appropriée pour nos patients. Cette étude se propose d'évaluer l'impact de cette stratégie sur la mortalité en réanimation et hospitalière, sur l'émergence de bactéries multirésistantes, et d'identifier les facteurs influençant sa réalisation.

Abréviations

BMR : Bactéries multirésistantes

EBLSE : Entérobactéries productrices de betalactamases de spectre étendu

ERG : Entérocoques de sensibilité intermédiaire/résistante aux glycopeptides (ERG)

FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène

PaO₂ : Pression partielle de l'O₂ dans le sang artériel

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la mécilline

Bibliographie

1. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C, au nom de l'Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes (ACdeBMR): Alliance contre les bactéries multirésistantes: sauvons les antibiotiques ! *Ann. Françaises Anesthésie Réanimation* 2012, 31:704–708.
2. Réseau REA-Raisin: Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. 2011.
3. Kollef MH, Fraser VJ: Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134:298–314.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997, 111:676–685.
5. Cosgrove SE: The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42:S82–S89.
6. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ, Vincent J-L: Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J. Infect.* 2003, 47:307–316.
7. Björkman J, Andersson DI: The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. *Drug Resist. Updat. Rev. Comment. Antimicrob. Anticancer Chemother.* 2000, 3:237–245.
8. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu K: Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *The Lancet* 2002, 359:1819–1827.
9. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - www.sante.gouv.fr [<http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html>].
10. Masterton RG: Antibiotic de-escalation. *Crit. Care Clin.* 2011, 27:149–162.

11. Joung MK, Lee J, Moon S, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, Sohn KM, Chung SM, Suh GY, Chung DR, Song J-H, Peck KR: Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit. Care* 2011, 15:R79.
12. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, Rodino FJ: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006, 129:1210–1218.
13. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C: De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit. Care* 2010, 14:R225.
14. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L: Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit. Care Med.* 2012, 40:1404–1409.
15. Leroy O, Boussekey N, Georges H: Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation* 2006, 15:159–167.
16. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G: Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection* 2010, 38:357–362.
17. Montravers P, Piednoir P, Allou N: De-escalation: in drug we trust. *Crit. Care Med.* 2012, 40:1645–1646.

ARTICLE

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue Critical Care le 12 juillet 2013

doi:10.1186/cc12819

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Copyedited and fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

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

Critical Care 2013, 17:R140 doi:10.1186/cc12819

Leslie Gonzalez (leslie.gnlz@gmail.com)
Aurelie Cravoisy (a.cravoisy@chu-nancy.fr)
Damien Barraud (d.barraud@chu-nancy.fr)
Marie Conrad (m.conrad@chu-nancy.fr)
Lionel Nace (l.nace@chu-nancy.fr)
Jeremie Lemarie (j.lemarie@chu-nancy.fr)
Pierre-Edouard Bollaert (pe.bollaert@chu-nancy.fr)
Sebastien Gibot (s.gibot@chu-nancy.fr)

ISSN 1364-8535

Article type Research

Submission date 19 April 2013

Acceptance date 17 June 2013

Publication date 12 July 2013

Article URL <http://ccforum.com/content/17/4/R140>

This peer-reviewed article can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in Critical Care are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in Critical Care go to

<http://ccforum.com/authors/instructions/>

© 2013 Gonzalez et al.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

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; Sébastien Gibot.

All authors from: Service de Réanimation Médicale, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex, France.

Correspondence: Sébastien Gibot, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex, France.

E-mail: s.gibot@chu-nancy.fr

Abstract

Introduction: A rational use of antibiotics is of paramount importance in order to prevent the emergence of multidrug resistant bacteria that can lead to therapeutic impasse, especially in intensive care units (ICUs). A de-escalation strategy is therefore naturally advocated as part of better antibiotics usage. However, the clinical impact of such a strategy has not been widely studied. We aimed to assess the feasibility and the clinical impact of a de-escalation strategy in a medical ICU and to identify factors associated when de-escalation was possible.

Methods: We performed a retrospective study of patients hospitalized in a medical ICU over a period of six months. Independent factors associated with de-escalation and its clinical impact were assessed.

Results: Two hundred and twenty-nine patients were included in the study. Antibiotics were de-escalated in 117 patients (51%). The appropriateness of initial antibiotic therapy was the only independent factor associated with the performance of de-escalation (OR = 2.9, 95% CI, 1.5-5.7; $P = 0.002$). By contrast, inadequacy of initial antibiotic therapy (OR = 0.1, 0.0 to 0.1, $P < 0.001$) and the presence of multidrug resistant bacteria (OR = 0.2, 0.1 to 0.7, $P = 0.006$) prevented from de-escalation. There were no differences in terms of short (ICU) or long-term (at 1 year) mortality rates or any secondary criteria such as ICU length of stay, duration of antibiotic therapy, mechanical ventilation, incidence of ICU-acquired infection, or multi-drug resistant bacteria emergence.

Conclusions: De-escalation appears feasible in most cases without any obvious negative clinical impact in a medical ICU.

Keywords: antibiotics; de-escalation; ICU

Introduction

The fight against multi-drug resistant bacteria in healthcare facilities is a national priority that involves the whole community, and especially intensive care units as they can be considered as ‘factories’ for creating, disseminating and amplifying resistance to antibiotics [1]. Rational use of antibiotics along with cross-transmission prevention is a crucial part of a strategy aiming at reducing the selection pressure.

Thereby de-escalation strategy is recommended to prevent the emergence of resistant bacteria. This strategy consists on switching from a broad-spectrum empiric antimicrobial therapy (effective initial treatment) to a narrower spectrum after a systematic reassessment within 72 hours after treatment initiation, depending on the microbiological data obtained [2]. Although de-escalation might be safe and feasible in most of patients and during most infections, a surprisingly low number of studies have evaluated this strategy [3] in other settings than ventilator-associated pneumonia [4]. Further information is thus clearly needed regarding de-escalation’ consequences on safety and mortality.

Benefits on the reduction of antibiotic use and shorter duration of therapy are supported by several studies but the potential consequences of the reduction of antibiotic pressure such as the reduction of multidrug resistant (MDR) bacteria carriage are not precisely detailed. A higher proportion of MDR bacteria carriage was noticed when antibiotics were not de-escalated by Morel *et al* [3] but other data are scarce.

Several studies highlighted the importance of pre-defined antibiotic strategies in intensive care units based on patients’ characteristics, severity and location of infection, and on a collaboration with by microbiologists and infectious diseases specialists [5]. Despite the existence of such pre-defined strategies, de-escalation rate may probably be largely improved.

To this aim, the determination of factors influencing the implementation of de-escalation is important in order to increase its use.

We here retrospectively assessed the clinical and microbial impact of the use of a de-escalation strategy in a medical ICU. We also tried to elucidate factors influencing the implementation of de-escalation.

Materials and methods

Study design and patients

This single-centre retrospective study included patients hospitalized in the 14-bed medical intensive care department of the Nancy University Central Hospital, France.

The CPP-Est III has approved this study, and due to its retrospective nature patient consent was waived.

Charts pertaining to 365 consecutive adult patients (>18ys old) admitted over a 6-month period were retrospectively reviewed. Patients who never received antibiotics or benefited from an antibioprophylaxis, those in whom infection was not suspected, or who spent <72h in the ICU were excluded.

Data extraction

We recorded: demographic characteristics (age, gender), underlying diseases such as immunosuppression (corticosteroids, immunosuppressive long-term taking, HIV infection, splenectomy), diabetes, chronic respiratory insufficiency, chronic renal failure, chronic heart failure, hypertension, chronic alcohol abuse, smoking, nutritional status, obesity and allergy to penicillin. Severity of underlying disease was evaluated by McCabe score [6]. The severity of illness on admission was assessed using the simplified acute physiology score II (SAPS II score) [7] and during hospitalization using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) [8]. The reason for admission was also recorded.

For all patients data were collected daily until day 8 and then at day 10, 14, 21, 28, including body temperature, corticosteroid therapy, SOFA score, and usual biological parameters. Use of mechanical ventilation and vasopressors, ICU length of stay, short (ICU, 28-days, and hospital) as well as long-term (12 months) mortality rates were also recorded.

The site of infection, suspected or documented, was assessed according to standard criteria [9]: pneumonia was established by the presence of new infiltrates on chest radiograph, body temperature $>38^{\circ}\text{C}$ and/or white blood cell count $<4,000/\text{mm}^3$ or $>12,000/\text{mm}^3$, and at least one of the following criteria: new onset of bronchial purulent sputum, alteration of arterial oxygenation, evocative pulmonary auscultation. Urinary tract infection was defined by the presence of microorganism at the concentration $\geq 10^5$ CFU/ml with symptoms and/or urinary catheter. Abdominal infection was defined by the involvement of organs of the abdominal cavity including stomach, spleen, pancreas, small intestine, large intestine and gallbladder. We also collected gynecologic (uterus, ovaries), skin and soft tissues, neurologic, bone, ear-throat-nose, blood, and mediastinal infections. Bacterial infection was confirmed when microorganism grew $>10^5$ CFU/mL in urine, $>10^4$ CFU/mL (for bronchoalveolar lavage), $>10^5$ CFU/mL (tracheal aspiration), $>10^6$ CFU/mL (expectoration) in lung, when present in culture of otherwise sterile fluids/tissues (cerebrospinal, pleural, peritoneal, gynecologic, bone and blood) or devices (quantitative diagnosis), or in case of positivity of urinary antigens of *streptococcus pneumoniae* or *legionella pneumophila*.

A search for MDR bacteria carriage was performed (nasal and rectal swabs) at admission and then once a week. MDR bacteria were defined as: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci; Enterobacteria producing an extended-spectrum beta-lactamase or producing a cephalosporinase; ticarcillin-resistant *Acinetobacter baumannii*, piperacillin-tazobactam - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [10]. Finally, incidence of naturally-resistant bacteria was also recorded (*Enterococcus faecium* and *faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium*, *Serratia marcescens*, *Providencia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) [11].

Antibiotics

Empiric antibiotic therapy is not protocolised in our unit: it was prescribed by the physician in charge of the patient based on patients' medical history, characteristics, severity, suspected site of infection, and hospital ecology. Every antibiotic prescription were then discussed daily during morning meeting with the medical staff. Clinical pharmacists reviewed all drug prescriptions. We here recorded type of antibiotics, delay of administration, and adequacy with microbiological data.

De-escalation therapy was defined as the reduction in the number of antibiotics or spectrum narrowing before the 5th day of antibiotherapy. "Antibiotic discontinuation" was defined as all antibiotics withdrawal within 3 days. De-escalation was not protocolised and was performed by the physician in charge of the patient according to patient's clinical evolution, and bacterial identification and antibiotic susceptibility data systematically checked every day; this assessment beginning within 24 hours after patient's admission. Spectrum narrowing was done based upon susceptibility data; reduction in the number of antibiotics was usually achieved in case of spectrum narrowing or when switching from beta-lactam + macrolide or fluoroquinolone to beta-lactam alone in case of community-acquired pneumonia, even in the absence of microbial documentation (except in case of *L.pneumophila* suspicion). Early antibiotic discontinuation was performed within the first 3 days when no obvious infectious site was evidenced provided that the clinical evolution was favourable or that an alternate diagnosis was found. *Escalation* was defined as the addition of a new antibiotic or a switch for a broader-spectrum agent. Every antibiotic change was discussed on the following day (except on week-ends) with the rest of the medical staff during a morning meeting. Once a week, this meeting also included microbiologist and infectious disease specialists.

Antimicrobial therapy was considered appropriate when at least one of the antibiotics had an *in vitro* activity against the identified microorganism. The pharmacodynamics of prescribed antibiotics was not analysed, as data was not available.

The definition of de-escalation strategy allowed us to create two groups for subsequent analysis of associated factors: “De-escalation” group (D) and “No-De-escalation” group (ND).

Statistical analysis

Descriptive results of continuous variables were expressed as mean ($\pm$ SD) or median (IQR) depending of the normality of their distribution. Variables were tested for their association with de-escalation using Pearson’s χ^2 test for categorical data and Mann-Whitney *U* test for numerical data. A multiple stepwise logistic regression model was established with any covariate with univariate significance of $p < 0.10$ eligible for inclusion in the model which was further calibrated through Hosmer-Lemeshow testing. To elucidate the effect of de-escalation on mortality, survival curves were constructed and Kaplan-Meier testing used.

Results

Population description

We reviewed the charts of 365 patients: 136 were excluded because they were not suspected of infection and did not receive antibiotics, or spent less than 72 hours in the ICU (**Figure 1**). 229 patients (mean age of 59.5 ± 17 years) were thus included in this study, for which only the first suspected infectious episode was analysed. Demographics and infection related data are presented in **Table 1**. Patients were more often male (57.2%), with a mean McCabe score of 1.1 ± 0.8 , a SAPS II score of 51 ± 19 , and a SOFA score of 7.5 ± 4.6 at admission. Main reason for admission was septic shock (35.8%), coma (23.1%), and acute respiratory failure (20.5%). Suspected infection was community-acquired in 72.5% of cases (n=166).

Infectious sites were lung (55%) (n=126), urinary tract (9.6%) or abdominal (9.6%). Infection was confirmed in 83.8% (n=192) of patients. Fifty (21.8%) patients already received antibiotics at the time of ICU admission (for more than 24h), but were proved appropriate in only 38% (n=19).

Microbiological examinations yielded to a bacteriological diagnosis in 53.3% (n=122) of cases. Identification was mainly achieved on alveolar lavage fluid samples in 54.1 % of cases (n=66), or urinary samples in 15.6% (n=19). Bacteremia was present in 18.3% (n=42) of patients. Enterobacteria were the most often identified pathogens (38.5%, n=47), followed by *Staphylococcus sp.* (28.7%, n=35), and *Streptococcus pneumonia* (19.7%, n=24). In 34 cases (27.9%), several pathogens were identified. The most frequently prescribed empirical antibiotics were quinolones (48.9%, n=112), groupe A penicillins (43.2%, n=99), third-generation cephalosporins (33.2%, n=76), carboxy and ureido-penicillins (17%, n=39), and linezolid (12.2%, n=28) (**Table 2**).

The initial empirical antibiotic treatment was effective in 45.8% of cases, inappropriate in 6.1% and of uncertain appropriateness due to a lack of microbial findings in 46.7%.

De-escalation

De-escalation was performed in 51.1% of included patients (n=117), 3.8 ± 1.5 days after the introduction of empirical antibiotic therapy. In these patients, a bacterial documentation was obtained in 57.4% (n=70). The number of antibiotics was decreased for 110 (94%) patients; the spectrum was reduced for 7 (6%) patients, and antibiotics were completely stopped for 11 (9.4%) patients ('antibiotic discontinuation'). The de-escalated antibiotics were mainly quinolones (57.7%), linezolid (21%), and third-generation cephalosporins (10.3%). Polymicrobial isolates were identified in 34 patients and de-escalation was achieved in 19 patients by reducing the number of antibiotics in 16 patients, and narrowing the spectrum in 3.

Among the 117 "de-escalated" patients, only 3 patients did not have microbiological sampling and antibiotics were withdrawn (2 end-of-life decisions and 1 non-infectious diagnosis). Among the remaining 114 patients, microbiological identification was achieved in 70.

We next sought to study factors associated with the implementation of de-escalation (**Table 1**). In univariate analysis, de-escalated patients, as compared to non de-escalated, were more often females, had high body temperature, more often presented with septic shock, urinary infection, community-acquired infection. Initial antibiotic therapy was more often appropriate and the identification of a responsible microorganism more frequent. Finally, differences also existed regarding the initial antibiotics used (**Table 2**).

Among these factors, only the appropriateness of initial antibiotic therapy (OR = 2.9, 95% CI, 1.5-5.7; $p = 0.002$) was associated with the performance of de-escalation in multivariate analysis (**Table 3**). By contrast, narrow spectrum initial antibiotic therapy (OR = 0.1, 0.0 to

0.1, $p < 0.001$) and infection with a multidrug resistant bacteria (OR = 0.2, 0.1 to 0.7, $p = 0.006$) prevented from de-escalation.

No de-escalation

In 112 cases, de-escalation was not performed, and antibiotic escalation (broadening of the spectrum or adding antibiotics) was even done in 18 patients. Among these 112 patients, a microbiologic identification was obtained in 52: in 23 of them antibiotics were appropriate with a narrow spectrum, and in 12 antibiotics were inadequate (presence of a resistant organism in 11). All in all, de-escalation should thus have been possible in 17 patients.

Outcome criteria

Forty-one patients (17.9%) died in ICU and 60 during their hospital stay (26.2%). Mortality rates were similar between the two groups of patients: 17.1% (De-escalation) vs. 18.7% (no De-escalation) in ICU and 25.6% vs. 26.8% in hospital (**Table 1**).

Day28 Kaplan-Meier estimates of survival also showed no differences between de-escalated or not patients (**Figure 2**). Mortality was also identical between groups at up to 12 months (26.8% vs. 26.5% De-escalation vs. No de-escalation).

De-escalation was performed in 44% of culture-negative patients with a lower ICU mortality rate (9.1% vs. 23.2%, $p=0.03$) but with no differences thereafter (hospital mortality: 22.7% vs. 30.4%, $p=0.32$).

De-escalation did not influence ICU length of stay (12.9 ± 15.6 vs. 10 ± 12.9 days), the duration of mechanical ventilation (8.3 ± 11.7 vs. 7.2 ± 12.6 days), vasopressors (3.1 ± 4.9 vs. 2.2 ± 4.8), or antibiotics (7.9 ± 6.5 vs. 7.5 ± 9.4 days).

The incidence of ICU-acquired infections was also not affected (2.5% vs. 5.3%).

Microbiological data allowed the analysis of carriage and infections due to MDR bacteria. We found no significant difference in ICU-acquired infections due to multidrug-resistant bacteria between the two groups (de-escalation n=2 vs. no de-escalation: n=0). There was also no difference regarding MDR bacteria carriage at the last screening (15.3%, n=18 vs. 10.7%, n=12, p=0.1).

Discussion

In this retrospective single centre study on critically ill patients, antibiotics were de-escalated in 117 (51%) patients. This finding is similar to what observed by Morel *et al* [3]: in their retrospective study conducted on 116 patients, de-escalation rate was 45%. Studies focusing on specific sub-groups of patients gave various results. The de-escalation rate ranged between 6 and 74% in patients suffering from ventilator-associated pneumonia [12][13], and was 43% in severe sepsis and septic shock patients [14].

Although the rate of de-escalation we observed appears acceptable in light of the literature, could have it been improved? Among non de-escalated patients, an initial broad-spectrum antibiotherapy could have been stepped down in 17: there is thus a clear room for improving the rate of de-escalation. In univariate analysis, reasons for no de-escalation were i) inadequate initial antibiotics (10.7%) ii) lack of microbiological documentation (50%), iii) initial appropriate antibiotic therapy that could not be de-escalated (narrow-spectrum) (20.5%), and iv) clinical worsening despite appropriate antibiotic therapy (7.1%). Eighteen escalations (7.9%) were necessary, which is comparable of Morel's study (6.6%) [3] or Leone's study (6%) [13]. Among these 18 escalated patients, hospital mortality was not higher (22.2%, n=4).

In multivariate analysis, when looking at factors associated with de-escalation, only the appropriateness of initial antibiotherapy was independently associated with its implementation. Unsurprisingly, initial use of narrow-spectrum antibiotics and the presence of MDR bacteria precluded from the performance of de-escalation. As initial antibiotics are often started before ICU admission, these factors seem therefore hard to modify.

In this study, the use of Fluoroquinolones was frequent (48.9%) because of a high incidence of pulmonary infections (68.5%). Factors associated with de-escalation may therefore be different in ICUs dealing with different case-mix.

Concerns about the safety of such strategy are natural especially in patients without any microbial documentation. Here we observed that de-escalation occurred in 44% of culture-negative patients (Figure 1) without any negative impact on mortality. Such a strategy may therefore be safe even in the absence of a clear microbial documentation.

The same hold true for the sickest patients: 82 (35.8%) were admitted for septic shock, 52 (63.4%) of them benefited from de-escalation with no impact on mortality in ICU (D: n=11, 21.2% vs. ND n=9, 30%, p=0.13) or in hospital (D: n=17, 32.7% vs. ND n=43.3%, p=0.16). These findings, in terms of feasibility in septic shock patients, are in line with those of Heenen *et al.* [14]. However this has to be confirmed on a larger population. Moreover very few patients suffered from haematological diseases (n=5) or were solid-organ transplant receivers (n=2): the safety of de-escalation in these specific populations has also to be confirmed.

In this study, we did not find any difference in terms of mortality between de-escalation and no de-escalation groups, even when analysed at up to 1 year, comforting the hypothesis that de-escalation is safe and feasible. These results are also in agreement with those of Morel *et al* [3]. In some subgroups of patients, de-escalation may even be beneficial. For example, Joung *et al* observed a decreased mortality rate in de-escalated patients suffering from ICU-acquired pneumonia [15].

Regarding secondary outcomes such as ICU length of stay, duration of mechanical ventilation or of antibiotics use, we were also unable to observe any differences between groups, even if unfortunately we were not able to perform cost analyses.

De-escalation is believed to prevent from the emergence of multi-resistant bacteria, although evidence remains scarce in the literature. In the Morel's study, MDR bacteria acquisition rate was not reduced in de-escalated patients [3]. Again, our findings support this view: MDR ICU-acquired infections were very rare with no influence of de-escalation (n=2). Finally, de-escalation had no impact on MDR bacteria carriage (de-escalated: 15.3% vs. 10.7% in no de-escalated patients, p=0.1). These results also have to be tempered given the limited number of patients, the monocentric design, the relatively short duration of antibiotic therapy, and the lack of antibiotics exposure quantification. Moreover, Kim *et al* recently reported on an increase of MDR bacteria carriage in de-escalated patients with hospital-acquired pneumonia (adjusted hazard ratio 3.84, 95% confidence interval, 1.06 to 13.91) [16].

Conclusions

Among ICU patients, we demonstrated that a strategy of de-escalation in a context of global management with microbiologists, infectious disease specialists and clinical pharmacists was possible in most cases, including septic shock and did not influence short- and long-term prognosis, or acquisition of multidrug resistant bacteria.

Erratum :

Page 45 : “We found no significant difference in ICU-acquired infections due to multidrug-resistant bacteria between the two groups (de-escalation n=2 vs. no de-escalation: n=0). There was also no difference regarding MDR bacteria carriage at the last screening (15.3%, n=18 vs. 10.7%, n=12, p=0.1).”

Modifié par :

“We found no significant difference in ICU-acquired infections due to multidrug-resistant bacteria between the two groups (de-escalation n=17 vs. no de-escalation: n=17). There was also no difference regarding MDR bacteria carriage at the last screening (12.8%, n=15 vs. 10.7%, n=12, p=0.1).”

Page 48 : “Again, our findings support this view: MDR ICU-acquired infections were very rare with no influence of de-escalation (n=2). Finally, de-escalation had no impact on MDR bacteria carriage (de-escalated: 15.3% vs. 10.7% in no de-escalated patients, p=0.1).”

Modifié par :

“Again, our findings support this view: MDR ICU-acquired infections were few with no influence of de-escalation. Finally, de-escalation had no impact on MDR bacteria carriage (de-escalated: 12.8% vs. 10.7% in no de-escalated patients, p=0.1).”

Key messages

- De-escalation is possible in most of ICU patients
- The appropriateness of initial antibiotic therapy was the only independent factor associated with its implementation
- De-escalation is feasible even in case of septic shock
- De-escalation does not influence short- or long-term outcome

Abbreviations

D: de-escalation; CFU: colony-forming unit; HIV: human immunodeficiency virus; ICU: intensive care unit; ICU LOS: intensive care unit length of stay; MDR: multidrug resistant; ND: no de-escalation; OR: odds ratio; SAPSII: simplified acute physiology score II; SD: standard deviation; SOFA: sequential organ failure assessment score.

Authors ‘contribution

The study was designed by SG and LG. Acquisition of the data was performed by LG and SG. Analysis and interpretation of data was done by LG, SG and PEB. The manuscript was drafted by LG and SG. Interpretation of data and critical revision of the manuscript was done by AC, DB, MC, LN, JL, PEB. The statistical analysis was done by SG. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

None of the authors have any conflict of interest related to this study.

Acknowledgements

The authors thank the nurses who participated to this study

References

1. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A: **Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit.** *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004, **17**:309–316.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Crit. Care Med.* 2013, **41**:580–637.
3. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C: **De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit.** *Critical Care* 2010, **14**:R225.
4. **Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, **171**:388–416.
5. Montravers P, Piednoir P, Allou N: **De-escalation: in drug we trust.** *Crit. Care Med.* 2012, **40**:1645–1646.
6. Delodder F, Que Y-A, Revelly J-P, Eggimann P: **McCabe score as a strong determinant of septic shock-related mortality.** *BMC Proceedings* 2011, **5**:P74.
7. Le Gall J LS: **A new simplified acute physiology score (SAPSII) based on a european/north american multicenter study.** *JAMA* 1993, **270**:2957–2963.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to**

describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, **22**:707–710.

9. Calandra T, Cohen J: **The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit.** *Critical Care Medicine* 2005, **33**:1538–1548.

10. **Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Ministère des Affaires sociales et de la Santé -** www.sante.gouv.fr [<http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html>].

11. Lepape A: **Impact de la résistance bactérienne sur les prescriptions d’antibiotiques** in *Conférences d'actualisation, Congrès d'Anesthésie-Réanimation* 2007, p227-237

12. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E: **De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia.** *Crit. Care Med.* 2004, **32**:2183–2190.

13. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanèse J, Martin C: **Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse.** *Crit. Care Med.* 2007, **35**:379–385.

14. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L: **Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often?** *Crit. Care Med.* 2012, **40**:1404–1409.

15. Joung MK, Lee J, Moon S, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, Sohn KM, Chung SM, Suh GY, Chung DR, Song J-H, Peck KR: **Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia.** *Critical Care* 2011, **15**:R79.

16. Kim JW, Chung J, Choi S-H, Jang HJ, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y: **Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial.** *Critical Care* 2012, **16**:R28.

LEGENDS

FIGURE 1:

Flow chart of study selection process and classification according microbiological data and therapeutic strategy

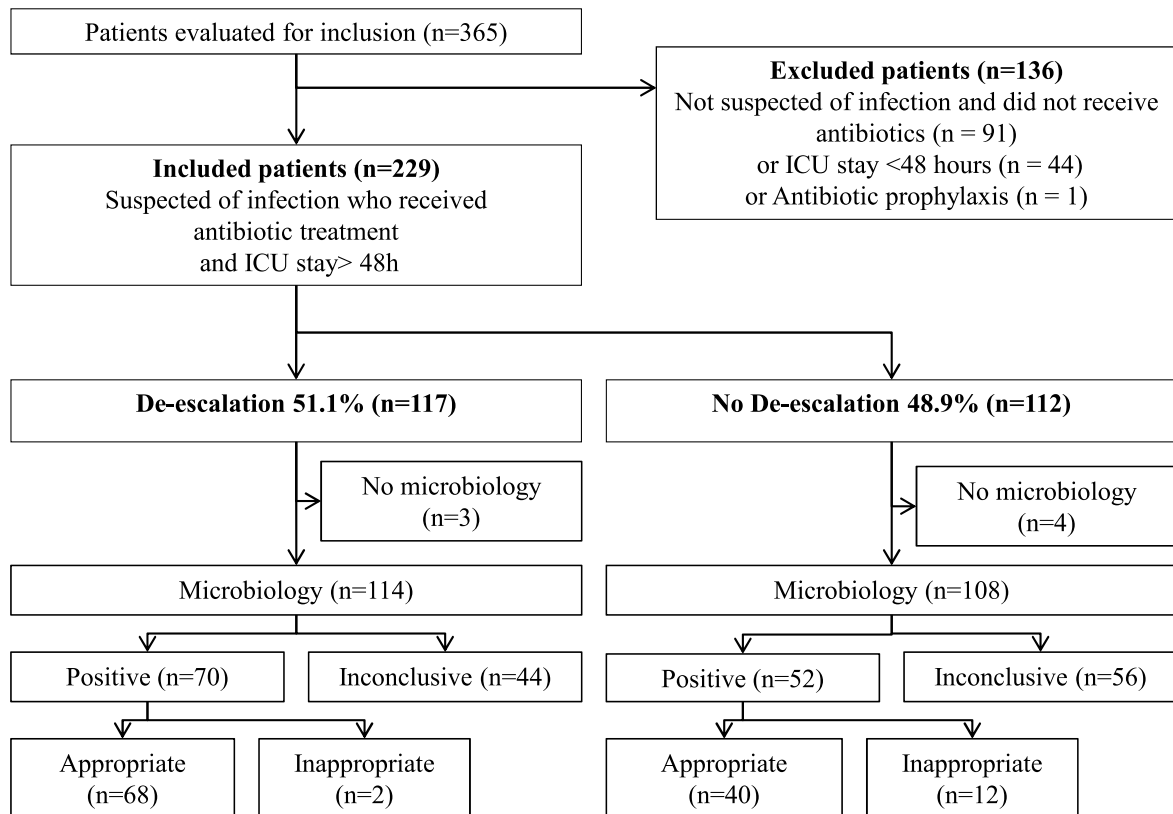


FIGURE 2:

Kaplan-Meier estimate of survival according to therapeutic strategy

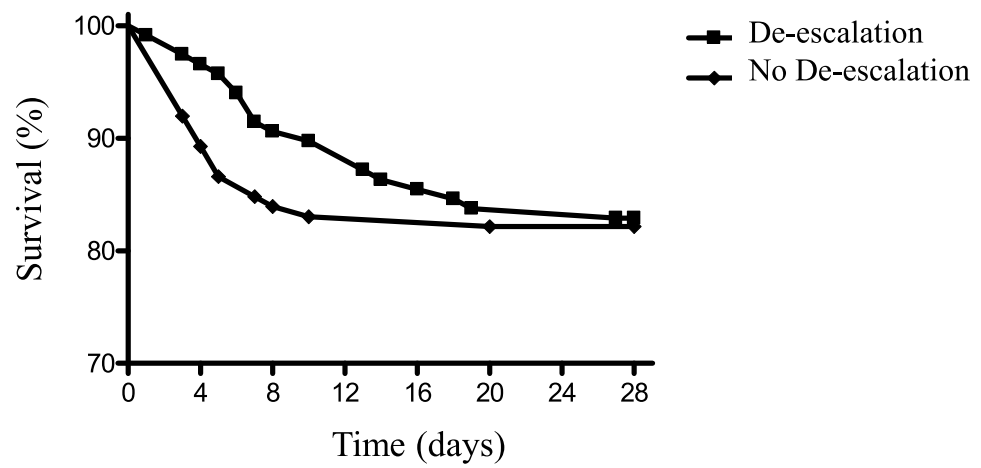


Table 1. Characteristics according to the therapeutic strategy

Characteristics	All patients (n=229)	De-escalation (n=117)	No de-escalation (n=112)	P value
Age, years	59.5±17.0	61.2±17.3	57.7±16.7	0.11
Sex, n (%)				
Male	131 (57.2)	62 (53)	69 (61.6)	0.04
Female	98 (42.8)	55 (47)	43 (38.4)	
McCabe score	1.1±0.8	1.1±0.8	1.1±0.8	0.78
History of immunosuppression, n (%)	22 (9.6)	11 (9.4)	11 (9.8)	0.62
SAPS II score [†]	51±19	51±19	50±18	0.77
SOFA score [§]	7.5±4.6	7.8±4.6	7.2±4.5	0.32
Recent hospitalisation or home care, n(%)	36 (15.7)	20 (17.1)	16 (14.3)	0.31
Reasons for admission, n (%)				
Acute respiratory failure	47 (20.5)	28 (23.9)	19 (16.9)	0.03
Coma	53 (23.1)	15 (12.8)	38 (33.9)	<0.001
Septic shock	82 (35.8)	52 (44.4)	30 (26.8)	<0.001
Miscellaneous	47 (20.5)	22 (18.8)	25 (22.3)	0.29
Previous antibiotherapy within 24 hours, n (%)	50 (21.8)	32 (27.3)	18 (16.1)	<0.001
Mechanical ventilation, n (%)	168 (73.4)	86 (73.5)	82 (73.2)	0.73
Vasopressors, n (%)	111 (48.4)	68 (58.1)	43 (38.4)	<0.001
Body temperature, °C	38.3±1.9	39.7±1.7	36.9±1.9	<0.001
Leucocytes count, G/L	15.7±12.2	17.1±14.6	14.4±8.9	0.09
Procalcitonin, ng/mL	18.9±46.0	13.7±28.9	23.8±58.2	0.09
Suspicion of community-acquired infection, n (%)	166 (72.5)	90 (77.9)	76 (67.8)	0.02
Suspected infection site, n (%)				
Lung	157 (68.5)	76 (64.9)	81 (72.3)	0.06
Urinary tract	18 (7.9)	12 (10.2)	6 (5.3)	0.01
Abdomen	24 (10.5)	14 (11.9)	10 (8.9)	0.20
Soft and skin tissues	11 (4.8)	5 (4.2)	6 (5.3)	0.47
Other sites	19 (8.3)	10 (8.6)	9 (8.0)	0.60
Infection finally ruled out, n (%)	37 (16.2)	15 (12.8)	22 (19.6)	0.05
Infection documented, n (%)	122 (53.3)	70 (59.8)	52 (46.4)	0.002
MDR, n (%)	21 (17.2)	8 (11.4)	13 (25)	<0.001
Bacteremia, n (%)	42 (18.3)	24 (20.5)	18 (16.1)	0.15
Empiric antibiotherapy, n (%)				
Appropriate	108 (47.2)	68 (58.1)	40 (35.7)	<0.001
Not appropriate	14 (6.1)	2 (1.7)	12 (10.7)	<0.001
Unknown	107 (46.7)	47 (40.2)	60 (53.6)	0.003
Duration of mechanical ventilation	7.7 ±2.1	8.3 ±11.7	7.2 ±12.6	0.49
Duration of catecholamine administration	4.9 ±4.8	5.4 ±5.8	4.2 ±4.8	0.16
Duration of antibiotic administration	7.7 ±8.0	7.9 ±6.4	7.5 ±9.4	0.70
ICU-acquired infections, n (%)	9 (3.9)	3 (2.5)	6 (5.3)	0.15
ICU LOS	11.5 ±14.4	12.9 ±15.6	10.0 ±12.9	0.12
Mortality, n (%)				
ICU	41 (17.9)	20 (17.1)	21 (18.7)	0.50
Hospital	60 (26.2)	30 (25.6)	30 (26.8)	0.58

[†]SAPS II: Simplified Acute Physiologic Score II[§]SOFA: Sepsis-related Organ failure Assessment

P values are comparisons between De-escalation and No De-escalation groups

Table 2. Initial antibiotherapy

Initial antibiotics, n (%)	All patients (n=229)	De-escalation (n=117)	No de-escalation (n=112)	p-value
Groupe A penicillins	99 (43.2)	30 (25.6)	69 (61.6)	<0.001
Carbapenems	10 (4.4)	8 (6.8)	2 (1.8)	<0.001
Carboxy and ureido-penicillins	39 (17.0)	20 (17.1)	19 (17.0)	0.8
Fluoroquinolones	112 (48.9)	78 (66.7)	34 (30.4)	<0.001
Glycopeptides, linezolid	45 (19.6)	28 (23.9)	17 (15.2)	0.01
Cephalosporins	76 (33.2)	56 (47.9)	20 (17.9)	<0.001
Macrolides	15 (6.6)	13 (11.1)	2 (1.8)	<0.001
Aminoglycosides	17 (7.4)	8 (6.8)	9 (8.0)	0.7
Nitroimidazole	19 (8.3)	12 (10.3)	7 (6.3)	0.05
Others	11 (4.8)	8 (6.8)	3 (2.7)	0.003
Number of antibiotics				
1	79 (34.5)	11 (9.4)	68 (60.7)	<0.001
2	93 (40.6)	73 (62.4)	20 (17.9)	<0.001
3	50 (21.8)	28 (23.9)	22 (19.6)	0.2
4	5 (2.2)	4 (3.4)	1 (0.9)	<0.001
5	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0.9

Table 3. Multivariate logistic regression analysis to assess factors associated with the realization of de-escalation

Variable	Coefficient	Standard Error	Chi ²	P value	Odds Ratio (95%CI)
Sex	-0.32	0.34	0.9	0.33	0.7 (0.4-1.4)
Coma	-0.21	0.47	0.2	0.66	0.8 (0.3-2.0)
Urinary tract infection	0.24	0.61	0.2	0.68	1.3 (0.4-4.2)
Previous antibiotherapy	0.63	0.41	2.3	0.13	1.9 (0.8-4.2)
Appropriate initial antibiotherapy	1.08	0.34	9.9	0.002	2.9 (1.5-5.7)
Narrow spectrum antibiotic	-4.51	1.04	18.6	<0.001	0.1 (0.0-0.1)
MDR bacteria infection	-1.41	0.52	7.4	0.006	0.2 (0.1-0.7)

VU

NANCY, le **26 août 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **27 août 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P-E. BOLLAERT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6531

NANCY, le 03/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : La désescalade antibiotique est une stratégie proposée pour faire face aux problèmes d'émergence de souches bactériennes multirésistantes. Chez des patients de réanimation, nous avons évalué l'impact de cette stratégie sur la mortalité en réanimation et hospitalière, sur l'émergence de bactéries multirésistantes, et identifié les facteurs influençant la réalisation d'une désescalade.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique en réanimation médicale sur une période de 6 mois. Les données démographiques, de gravité, de mortalité hospitalière et de devenir, de comorbidités, d'antibiothérapie, de portage et d'infection à bactéries multi-résistantes étaient comparées entre les patients ayant bénéficié d'une désescalade antibiotique et ceux n'en ayant pas bénéficié.

Résultats : Parmi les 229 patients inclus, l'antibiothérapie était désescaladée chez 117 patients (51%). Les facteurs associés à la réalisation d'une désescalade étaient le sexe féminin, une fièvre élevée, la présence d'un choc septique, l'identification d'un germe, le caractère communautaire de l'infection, une infection d'origine urinaire, et une antibiothérapie initiale adaptée. En analyse multivariée (régression logistique multiple), seul le caractère adapté de l'antibiothérapie initiale (OR=4,7 ; 1,2-18,8, p=0,02) était associé à la réalisation d'une désescalade. Nous ne constatons ni de surmortalité liée à la désescalade que ce soit en réanimation (17,1% vs 18,7%, p=0,50) ou hospitalière (25,6% vs 26,8%), ni de différence de portage de bactéries multirésistantes (15.3%, n=18 vs. 10.7%, n=12, p=0.1).

Conclusion : Chez des patients de réanimation, une stratégie de désescalade est donc possible dans la plupart des cas mais n'influence pas le pronostic à court terme.

TITRE EN ANGLAIS

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

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS :

De-escalade antibiotique, bactéries multirésistantes, réanimation, mortalité, facteurs associés

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
