

Le bon usage des antibiotiques  
chez les patients graves :  
consommation de carbapénèmes en réanimation

05/10/2021

DES/DESC Maladies Infectieuses – Bon Usage des Antibiotiques  
David Lebeaux (david.lebeaux@aphp.fr)



**AP-HP. Centre  
Université  
de Paris**

Unité Mobile  
d'Infectiologie  
Hôpital Européen  
Georges Pompidou



**Université  
de Paris**

INSERM  
UMRS 1138



# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Il est ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- A l'admission, le dépistage BHRe est négatif mais vous identifiez un portage rectal avec un *Escherichia coli* producteur d'une BLSE

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Il est ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- A l'admission, le dépistage BHRe est négatif mais vous identifiez un portage rectal avec un *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
  
- Quelques jours après son admission, il présente une fièvre, ses besoins en O<sub>2</sub> augmentent et des images radiologiques apparaissent
  
- Q1. Quelle est la probabilité que cette dégradation soit liée à une infection à E-BLSE ?

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)

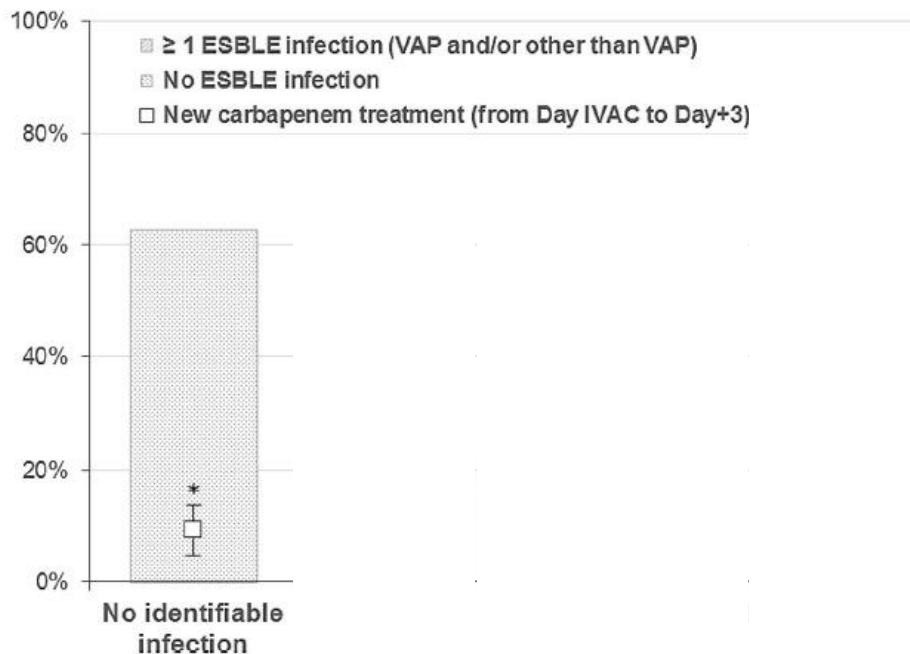
# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)
- IVAC = dégradation respiratoire sous ventilation mécanique + suspicion d'infection
- Rétrospectivement, les patients étaient classés comme :
  - Pas d'infection documentée
  - Infection hors PAVM
  - PAVM causée par une bactérie non-BLSE
  - PAVM causée par une E-BLSE

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

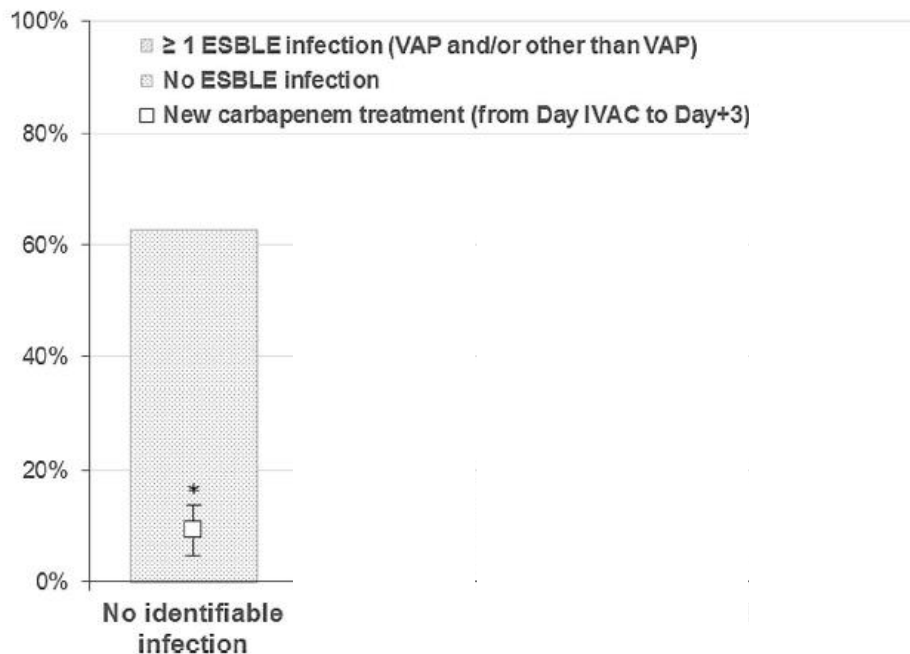
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'évènement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :  
<10% des évènements

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

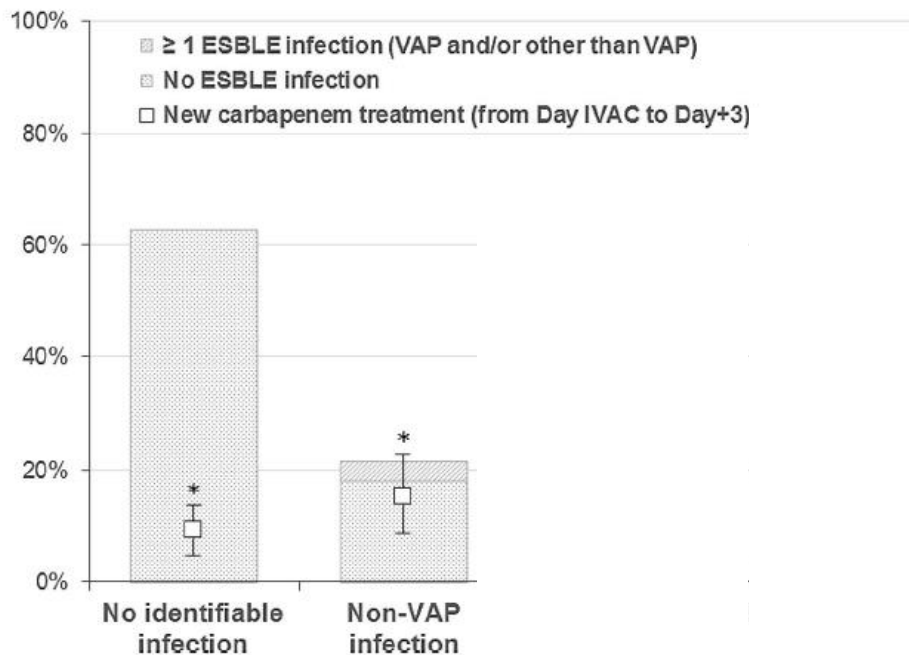
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'évènement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :  
<10% des évènements

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'évènement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)

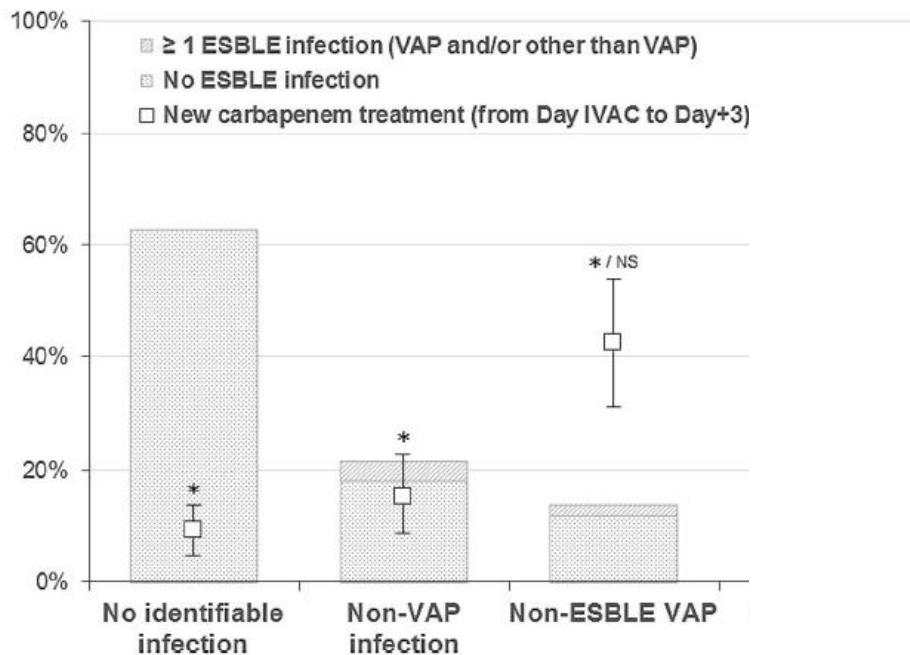


Infection à E-BLSE :  
<10% des évènements



# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

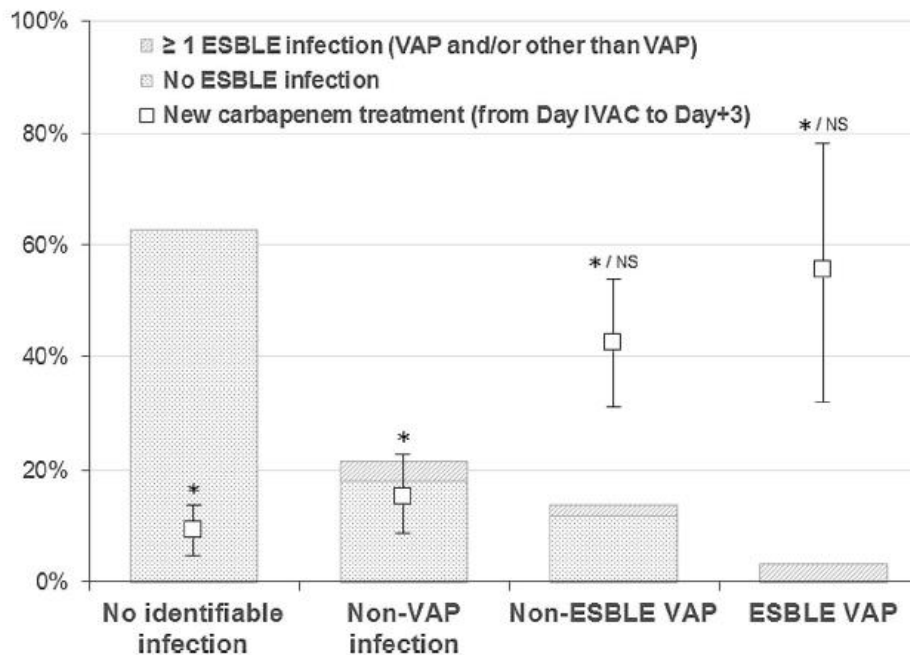
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :  
<10% des évènements

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

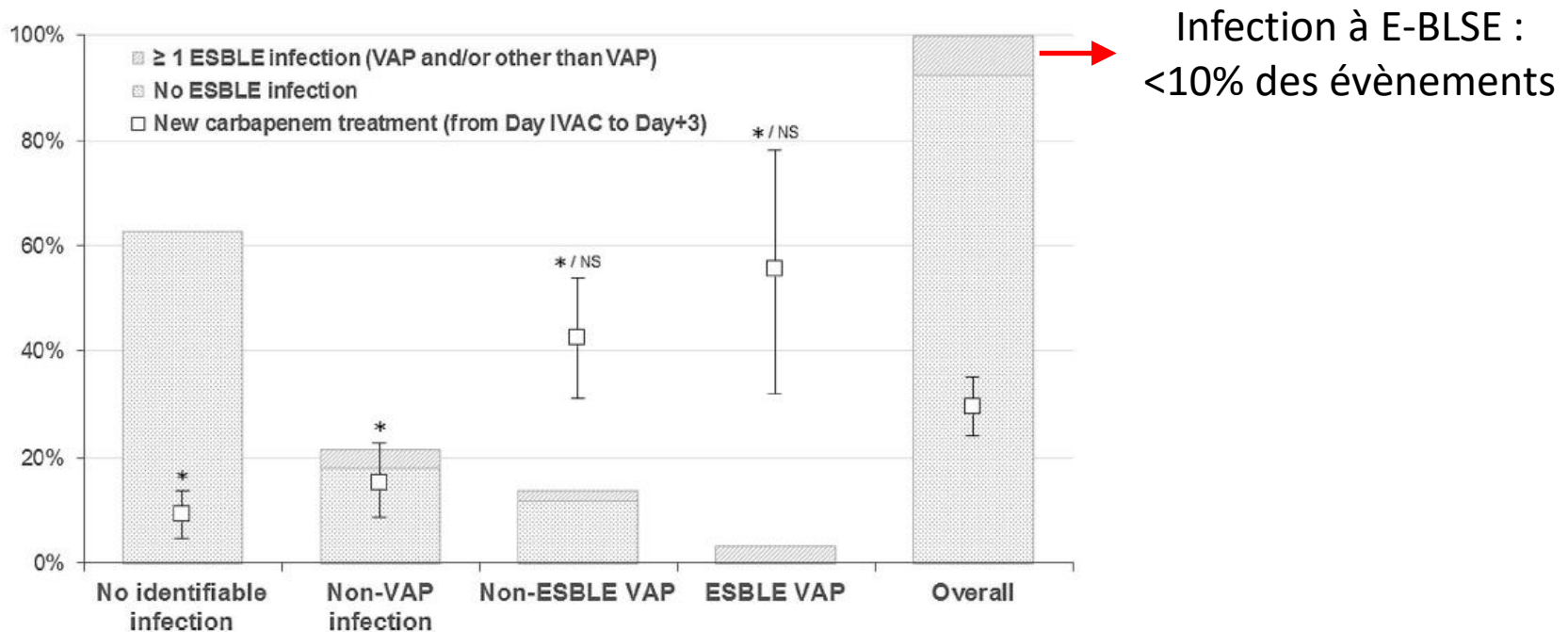
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :  
<10% des évènements

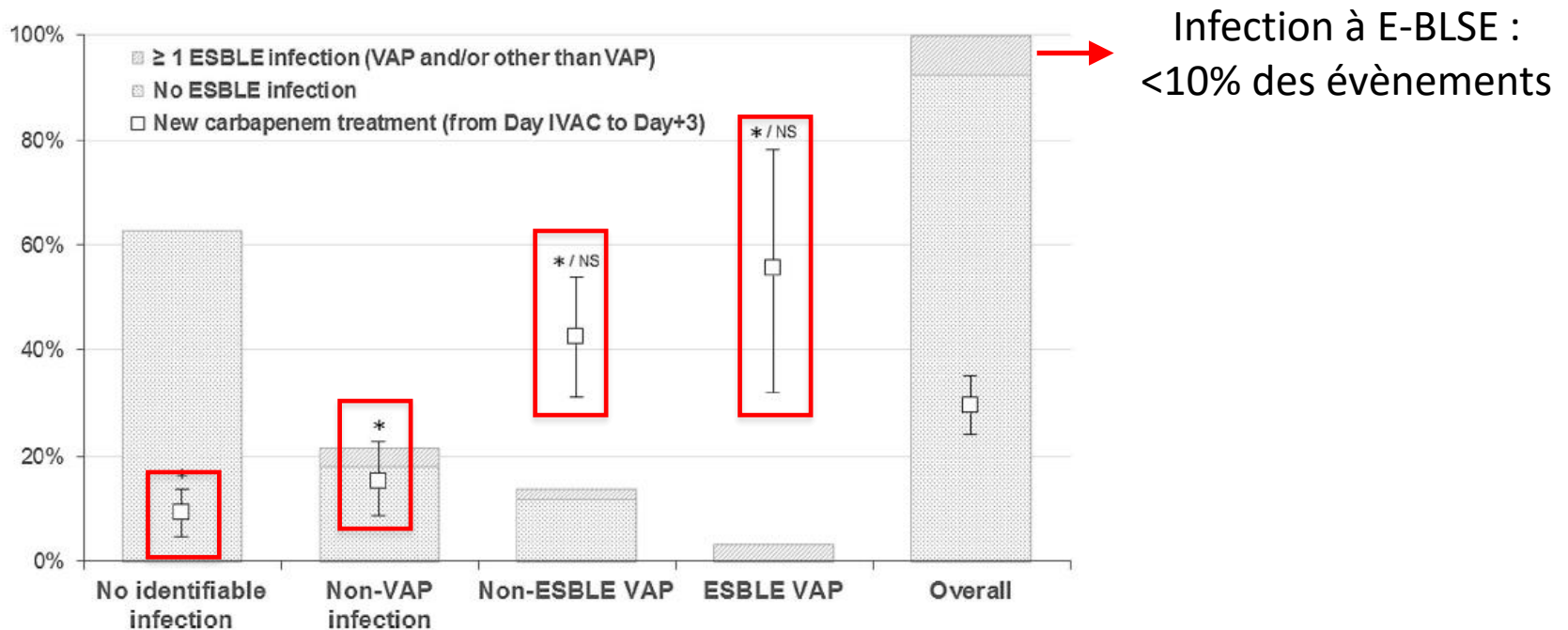
# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et  $\geq 1$  d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)

- La majorité des dégradations respiratoires fébriles chez un patient colonisé à E-BLSE ne sont pas d'origine infectieuse
- La majorité des infections survenant chez un patient colonisé à E-BLSE ne sont pas causées par une E-BLSE
- La détection d'un portage d'E-BLSE génère une surconsommation de carbapénèmes

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
RR d'infection à E-BLSE x 50

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
Seules 10-25% de mes  
infections sont causées par  
des E-BLSE

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
RR d'infection à E-BLSE x 50

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
Seules 10-25% de mes  
infections sont causées par  
des E-BLSE

Paramètres démographiques et cliniques prédisent mal  
l'infection à E-BLSE chez les porteurs  
(sauf *K. pneumoniae* ou *Enterobacter* spp. BLSE VS *E. coli* BLSE)

# Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

---

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
RR d'infection à E-BLSE x 50

Si je suis porteur d'E-BLSE =  
Seules 10-25% de mes  
infections sont causées par  
des E-BLSE

**On fait comment ????**

Paramètres démographiques et cliniques prédisent mal  
l'infection à E-BLSE chez les porteurs  
(sauf *K. pneumoniae* ou *Enterobacter* spp. BLSE VS *E. coli* BLSE)



# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile
  
- Vous réalisez un prélèvement per-fibroscopie bronchique
- Vous décidez d'initier une antibiothérapie
- Actuellement ses paramètres sont : PA=95/75, FC=110/min, P/F=250

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile
  
- Vous réalisez un prélèvement per-fibroscopie bronchique
- Vous décidez d'initier une antibiothérapie
- Actuellement ses paramètres sont : PA=95/75, FC=110/min, P/F=250
  
- Question 2. Quel (s) paramètre (s) supplémentaire (s) peut (peuvent) vous guider dans votre choix thérapeutique (QROC) ?

# Intégrer la sévérité dans le recours aux carba

---

- Recherche d'un choc septique :
  - Sepsis + amines + lactate > 2 mmol/l (Singer *et al*, JAMA, 2016)
- Restreindre la prescription de carbapénèmes à :
  - Infection documentée à BLSE (en l'absence d'alternative)
  - **OU** haut risque épidémiologique (portage BLSE ou pré-exposition antibiotiques larges spectres) **ET** gravité clinique (sepsis/choc septique)

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile
- Vous réalisez un prélèvement per-fibroscopie bronchique
- Vous décidez d'initier une antibiothérapie
- Actuellement ses paramètres sont : PA=95/75, FC=110/min, P/F=250
- Lactate normal, pas d'amine
  
- L'examen direct de votre LBA retrouve des BGN
- Q3. Quel examen supplémentaire pouvez-vous demander à votre microbiologiste (QROC) ?

# Importance du diagnostic rapide / résistance

---

- Avant culture : PCR multiplex / approches syndromiques : directement sur prélèvement respiratoire

# Place des approches syndromiques?

---

- Etude prospective française multicentrique
- 159 pneumonies : HAP (n = 68), CAP (n = 54), **et VAP (n = 37)**
- Plutôt graves : 75% des HAP sont en soins intensifs/réanimation
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : aspiration trachéo-bronchique (n=71), ECBC (n=33), LBA (n=34), brosse bronchique (n=21)
- BioFire® FilmArray®

# Place des approches syndromiques?

---

- Etude prospective française multicentrique
- 159 pneumonies : HAP (n = 68), CAP (n = 54), **et VAP (n = 37)**
- Plutôt graves : 75% des HAP sont en soins intensifs/réanimation
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : aspiration trachéo-bronchique (n=71), ECBC (n=33), LBA (n=34), brosse bronchique (n=21)
- BioFire® FilmArray®



# Place des approches syndromiques?

- Etude prospective française multicentrique
- 159 pneumonies : HAP (n = 68), CAP (n = 54), **et VAP (n = 37)**
- Plutôt graves : 75% des HAP sont en soins intensifs/réanimation
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : aspiration trachéo-bronchique (n=71), ECBC (n=33), LBA (n=34), brosse bronchique (n=21)
- BioFire® FilmArray®
- Evaluation *a posteriori* de l'impact qu'aurait eu le test

**Table 4** Impact of the rm-PCR results on antibiotic prescription, according to the multidisciplinary committee (n = 159)

	Overall, n = 159	CAP, n = 54	HAP, n = 68	VAP, n = 37
Antibiotic modification	123 (77)	37 (69)	54 (79)	32 (87)
De-escalation	63 (40)	20 (37)	25 (37)	18 (49)
Escalation	35 (22)	8 (15)	18 (27)	9 (24)
Undetermined	25 (16)	9 (17)	11 (16)	5 (14)
No change	36 (23)	17 (32)	14 (21)	5 (14)

# Place des approches syndromiques?

- Etude prospective française multicentrique

## Bacteria

*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex  
*Serratia marcescens*  
*Proteus* spp.  
*Klebsiella pneumoniae* group  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae* complex  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus agalactiae*

## Atypical Bacteria

*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Chlamydia pneumoniae*

## Viruses

Adenovirus  
Coronavirus  
Human Rhinovirus/Enterovirus  
Human Metapneumovirus  
Influenza A  
Influenza B  
Parainfluenza Virus  
Respiratory Syncytial Virus  
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

## Antibiotic Resistance Markers

*bla*<sub>CTX-M</sub> (ESBL) → Détection 11/11 *bla*<sub>CTX-M</sub>  
*bla*<sub>IMP</sub> (Carbapenemase)  
*bla*<sub>KPC</sub> (Carbapenemase)  
*mecA/C* – MREJ (methicillin resistance)  
*bla*<sub>NDM</sub> (Carbapenemase)  
*bla*<sub>OXA-48-like</sub> (Carbapenemase)  
*bla*<sub>VIM</sub> (Carbapenemase)

6 *E. cloacae* Hcase (*ampC*) non détectés

# Place des approches syndromiques?

---

- Etude prospective française monocentrique (3 réa du même hôpital)
- 95 échantillons de 85 pneumonies : HAP ventilées ou PAVM
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : LBA ou PDP
- Unyvero HPN test

# Place des approches syndromiques?

---

- Etude prospective française monocentrique (3 réa du même hôpital)
- 95 échantillons de 85 pneumonies : HAP ventilées ou PAVM
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : LBA ou PDP
- Unyvero HPN test
- Sensibilité (détection des bactéries) : 80%
  - Meilleure pour BGN (90%) que CGP (62%) ( $p = 0.005$ ).

# Place des approches syndromiques?

---

- Etude prospective française monocentrique (3 réa du même hôpital)
- 95 échantillons de 85 pneumonies : HAP ventilées ou PAVM
- 100% de prélèvements respiratoires (par définition) : LBA ou PDP
- Unyvero HPN test
- Sensibilité (détection des bactéries) : 80%
  - Meilleure pour BGN (90%) que CGP (62%) ( $p = 0.005$ ).
- Sensibilité (détection de résistance) :
  - 5/8 BLSE détectées (CTX-M gene)
  - 4/4 carbapenemases genes (3 NDM, 1 OXA-48)
- Problème de l'exhaustivité du panel des gènes de résistance...

# Importance du diagnostic rapide / résistance

---

- Avant culture : PCR multiplex / approches syndromiques :  
directement sur prélèvement respiratoire :
  - Impact clinique (mortalité/résistance) à évaluer +++
  - Attention au panel des gènes de résistance (cf épidémio locale)

# Importance du diagnostic rapide / résistance

---

- Avant culture : PCR multiplex / approches syndromiques : directement sur prélèvement respiratoire :
  - Impact clinique (mortalité/résistance) à évaluer +++
  - Attention au panel des gènes de résistance (cf épidémio locale)
  - Attention aux mécanismes non détectés :
    - *E. cloacae* Hcase + imperméabilité → Tazo-R ? Céfépim-R ? Carba-R ?
    - *P. aeruginosa* Hcase +/- OprD- → Tazo-R ? Céfépim-R ? Carba-R ?

# Importance du diagnostic rapide / résistance

---

- Avant culture : PCR multiplex / approches syndromiques : directement sur prélèvement respiratoire :
  - Impact clinique (mortalité/résistance) à évaluer +++
  - Attention au panel des gènes de résistance (cf épidémio locale)
  - Attention aux mécanismes non détectés :
    - *E. cloacae* Hcase + imperméabilité → Tazo-R ? Céfépim-R ? Carba-R ?
    - *P. aeruginosa* Hcase +/- OprD- → Tazo-R ? Céfépim-R ? Carba-R ?
- Après culture :
  - Identification rapide d'espèce : MALDI-TOF
  - Tests de détection rapide de la résistance (moléculaires ou antigéniques) :
    - BLSE / Carbapénémases
    - SARM



# Test de détection précoce de la résistance

Diagnostic Tests	Clinical Samples	Performance for ESBL-E Detection (Available Published Data)	Time From Sampling to Results	Selected References
<b>β-Lacta Test<sup>a</sup></b> (Bio-Rad, France), <b>chromogenic tests</b> for the detection of 3GC-hydrolyzing enzymes (including ESBL)	Urine with GNB on DE; tracheal aspirate (MV patients) with GNB on DE and/or culture ≥ 10.4 cfu/mL; blood culture positive for GNB	Se 87–100%, Sp 100%; Se 100%, Sp 100%, PPV 100%, NPV 100%; Se 100%, Sp 96%, PPV 90%, <b>NPV 100%</b>	60–120 min (test, 15 min); 60–120 min (test, 15 min); variable <sup>b</sup> (culture + 3-hour subculture + 15-min test)	[46] [47] [48]
<b>Rapid ESBL NP Test<sup>c</sup></b> (homemade), chromogenic tests for the detection of 3GC-hydrolyzing enzymes (including ESBL)	Urine with GNB on DE; blood culture positive for GNB	Se 100%, Sp 99%, PPV 98%, NPV 99%; Se 100%, Sp 100%, PPV 100%, NPV 100%	60–120 min (test, 15 min) Variable <sup>b</sup> (test, 30–45 min)	[49] [50, 51]
<b>Direct AST on respiratory sample without sub-culture</b> (homemade)	Broncho-alveolar lavage (MV patients) with GNB on DE	Se 100%, Sp 95%, PPV 94%, <b>NPV 100%</b> (values are for 3GC resistance in Enterobacteriaceae: ESBL and other mechanisms)	18–24 hours	[52]
<b>Verigene BC-GN</b> (Luminex), automated multiplex PCR for pathogen identification and detection of <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> genes	Blood culture positive for GNB	Se 80–93%, Sp 99–100%, <b>NPV 93–99%</b> , PPV 97–100% (values are for <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumonia</i> only)	Variable <sup>b</sup> (test, 2.5 hours)	[53, 54]
<b>Unyvero</b> (Curetis, Germany) Automated multiplex PCR for pathogen identification and detection of <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> genes	Tacheal aspirate and broncho-alveolar lavage (HPN cartridge); blood culture (BCU cartridge); urine (UTI cartridge)	Se 100%, Sp 85–95%, NPV 100%, PPV 20–40% (values are for <i>E. coli</i> and <i>K. pneumonia</i> only); not published; not published	4–5 hours; 4–5 hours; 4–5 hours	[55] ... ...
<b>Accelerate pheno system</b> (Accelerate Diagnostics) Automated FISH (pathogen identification) and AST	Positive blood culture	Agreement with culture-based AST for ceftriaxone resistance in Enterobacteriaceae, 95–97%	Variable <sup>b</sup> (test, 6–7 hours)	[56, 57]

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile (PA=95/75, FC=110/min, P/F=250)
- LBA : BGN au direct (pas de multiplex disponible)

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile (PA=95/75, FC=110/min, P/F=250)
- LBA : BGN au direct (pas de multiplex disponible)
  
- Question 4. Quelle antibiothérapie proposez-vous (QRU)?
  - Céfépime + amikacine
  - Pipéracilline/tazobactam
  - Méropénème
  - Céfotaxime
  - Pipéracilline/tazobactam + amikacine

# Impact des alternatives aux carbapénèmes

---

- Etude rétrospective bicentrique (Brésil)
- 494 patients : 95 méro et 399 aminoside (durée au moins 3j)
- Utilisation d'un score de propension (ajustement avec autres tt néphrotoxiques) pour évaluer mortalité et AKI

# Impact des alternatives aux carbapénèmes

- Etude rétrospective bicentrique (Brésil)
- 494 patients : 95 méro et 399 aminoside (durée au moins 3j)
- Utilisation d'un score de propension (ajustement avec autres tt néphrotoxiques) pour évaluer mortalité et AKI

	Non-adjusted					Adjusted				
	Meropenem (n = 95)		Aminoglycoside (n = 399)		P value	Meropenem (n = 92)		Aminoglycoside (n = 205)		P value
	Median	[IQR]	Median	[IQR]		Median	[IQR]	Median	[IQR]	
<i>Continuous variables</i>										
Age (years)	63	[51–74]	61	[47–71]	0.073	62.5	[50.3–73]	62.0	[50–71]	0.629
Length of in-hospital admission (days)	11	[7–20]	30	[13–56]	0.001	19.0	[19–19]	28.5	[13–53]	0.719
SCr on admission (mg/dL)	1.1	[0.7–2]	1.0	[0.7–1.5]	0.139	1.1	[0.7–2.0]	1.0	[0.7–1.7]	0.325
SCr before antibiotic therapy (mg/dL)	1.0	[0.6–2.7]	0.9	[0.6–1.5]	0.017	1.0	[0.6–2.6]	0.9	[0.6–1.9]	0.140
Days of antibiotic use	8	[3–10]	6	[4.0–8.0]	0.230	8	[3.3–10]	6.0	[4–8]	0.245
<i>Nominal variables</i>	n	%	n	%		n	%	n	%	
Acute kidney injury	21	22%	99	25%	0.580	21	23%	58	28%	0.324
Mortality	35	37%	163	41%	0.474	34	37%	85	41%	0.464

Mais, pas de données microbio (% ESBL) ni autre AB prescrit avec AG...

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile (PA=95/75, FC=110/min, P/F=300)
- LBA : BGN au direct
  
- Vous proposez cefepim/amikacine mais votre réanimateur se moque de vous : « un jour de carbapénème n'aura pas d'impact. Je réduirai le spectre demain »
- Avez-vous des données pour ne pas sortir de la réa sous les quolibets et les jets de tomate ?

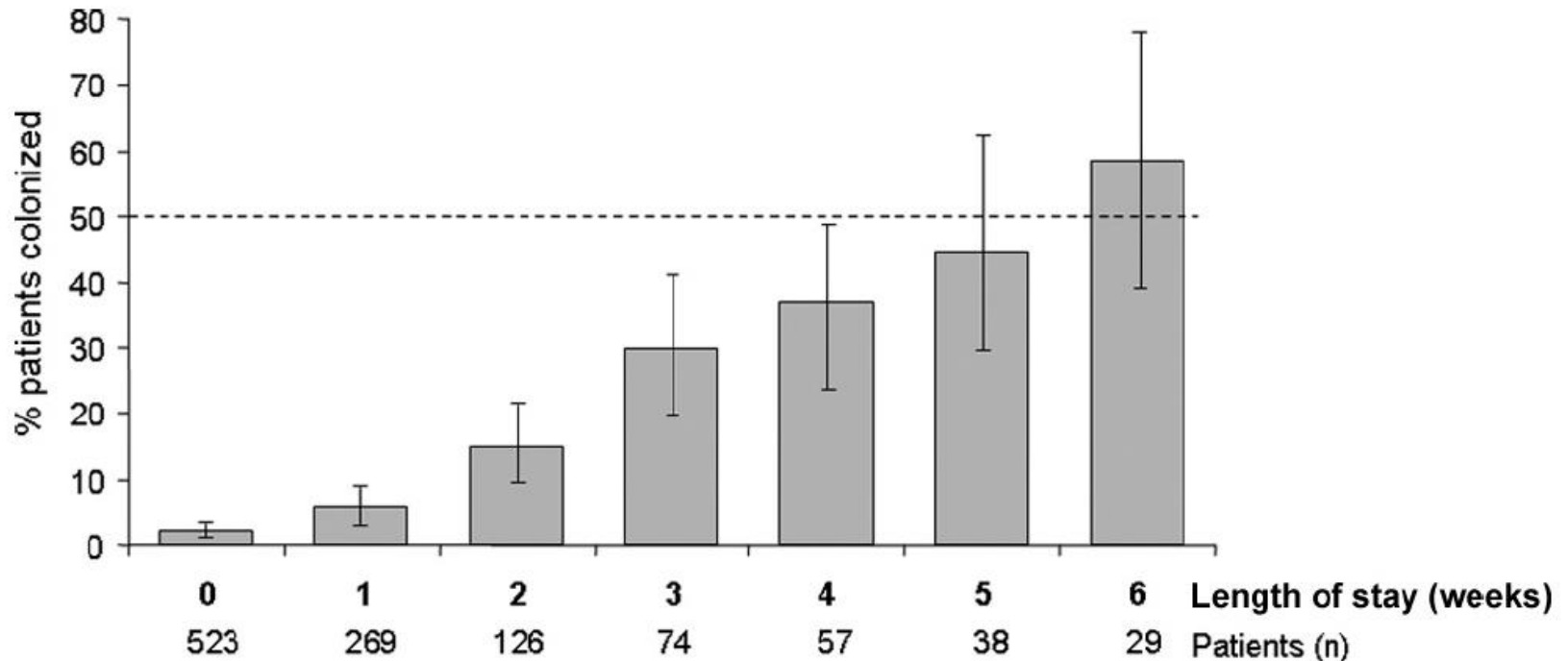
# Impact de la consommation de carbapénèmes ?

---

- Etude de cohorte en réanimation (Paris)
- Durant 6 mois, 523 patients admis en réanimation ont eu screening de portage rectal de BGN résistant à l'imipenem à l'admission et toutes les semaines

# Impact de la consommation de carbapénèmes ?

- Etude de cohorte en réanimation (Paris)
- Durant 6 mois, 523 patients admis en réanimation ont eu screening de portage rectal de BGN résistant à l'imipenem à l'admission et toutes les semaines





# Impact de la consommation de carbapénèmes ?

- Etude de cohorte en réanimation (Paris)
- Durant 6 mois, 523 patients admis en réanimation ont eu screening de portage rectal de BGN résistant à l'imipenem à l'admission et toutes les semaines → **Surtout des BGN aérobies !**

TABLE 1 Mechanisms of resistance and MICs for imipenem and ertapenem of 56 isolated imipenem-resistant Gram-negative bacilli

Species	No. of strains	Resistance mechanisms <sup>a</sup>		MIC (mg/liter) <sup>b</sup>	
		Enzymes	Other	Imipenem	Ertapenem
<i>P. aeruginosa</i>	19		OprD-	6->32	ND
	6	AmpC++	OprD-	16->32	ND
	4		OprD- MexAB efflux ++	24->32	ND
	2	AmpC++	OprD- MexAB efflux ++	24-32	ND
	1	GES-9	OprD-	>32	ND
	4	VIM-2		>32	ND
<i>Enterobacteriaceae</i>					
<i>K. pneumoniae</i>	2	DHA-1	OMP-	24-32	>32
	1	TEM-1 CTX-M15	NP	3	>32
<i>E. aerogenes</i>	1	TEM-24 AmpC++	OMP-	16	>32
<i>E. cloacae</i>	1	SHV-12 AmpC++	OMP-	32	>32
<i>H. alvei</i>	1	AmpC++	NP	4	32
<i>A. baumannii</i>	2			6-12	ND
<i>S. maltophilia</i>	12	Wild type		ND	ND

<sup>a</sup> OprD-, loss of OprD porin; AmpC++, hyperexpression of AmpC chromosomal cephalosporinase; MexAB efflux ++, hyperexpression of MexAB-OprM system efflux; OMP-, loss or reduced expression of outer membrane protein; NP, OMP analysis not performed.

<sup>b</sup> ND, not determined.

# Impact de la consommation de carbapénèmes ?

- Etude de cohorte en réanimation (Paris)
- Durant 6 mois, 523 patients admis en réanimation ont eu screening de portage rectal de BGN résistant à l'imipenem à l'admission et toutes les semaines
- **Impact avec durées courtes**

TABLE 2 Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with intestinal colonization of imipenem-resistant Gram-negative bacilli<sup>a</sup>

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR <sup>b</sup>	Univariate P <sup>c</sup>	Multivariate OR <sup>d</sup>
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
<b>Antibiotic treatments</b>					
Exposure time to antibiotics, days [median (range)]	11.5 (0–51)	9.0 (0–37)		0.84	
Penicillin exposure	8 (22.2)	16 (44.4)	0.4 (0.1–1.1)	0.08	0.3 (0.1–0.8)
Penicillin and β-lactamase inhibitor exposure	17 (47.2)	20 (55.6)	0.7 (0.3–2.0)	0.64	
Cephalosporin exposure	20 (55.6)	17 (47.2)	1.4 (0.5–3.9)	0.64	
Imipenem exposure	28 (77.8)	14 (38.9)	5.4 (1.8–17.8)	<0.01	
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)

# Monsieur J, 72 ans

---

- Rapatrié sanitaire dans la réanimation de votre centre hospitalier après un AVP lors d'un séjour touristique au Mali.
- Ventilé depuis « plusieurs jours » (trauma cérébral)
- Portage rectal : *Escherichia coli* producteur d'une BLSE
- Dégradation respiratoire fébrile (PA=95/75, FC=110/min, P/F=300)
- LBA : BGN au direct
  
- Finalement, Cefepim/amikacine
- Le lendemain (H+24) , LBA :  $10.5$  *E. cloacae*  $\beta$ -lacta test négatif
- Antibiogramme rendu à H+48 = sauvage

# Bon usage des carbapénèmes, on part de loin !

---

- Enquête 1 jour donné en France en 2011
- Données de 2338 patients recevant des carbapénèmes (207 structures de santé)
- Si traitement probabiliste avec identification d'un BGN, 72% des isolats avaient une alternative thérapeutique.
- Mais désescalade seulement dans 59.2% de cas (s'il y a intervention d'un référent) VS 39% (s'il n'y a pas de référent)

# Impact d'un programme de bon usage ?

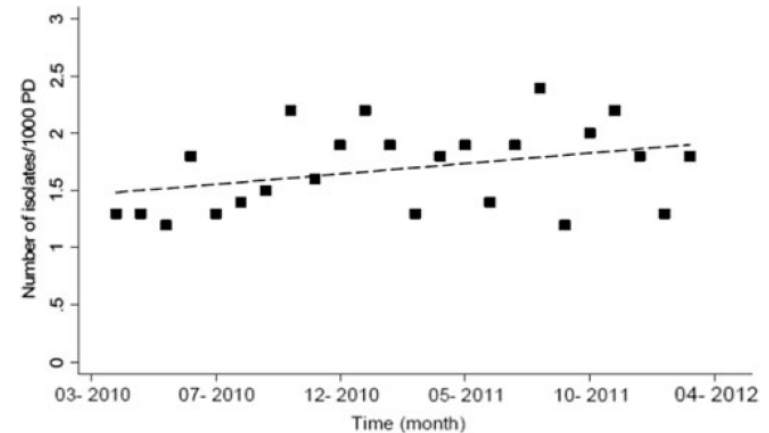
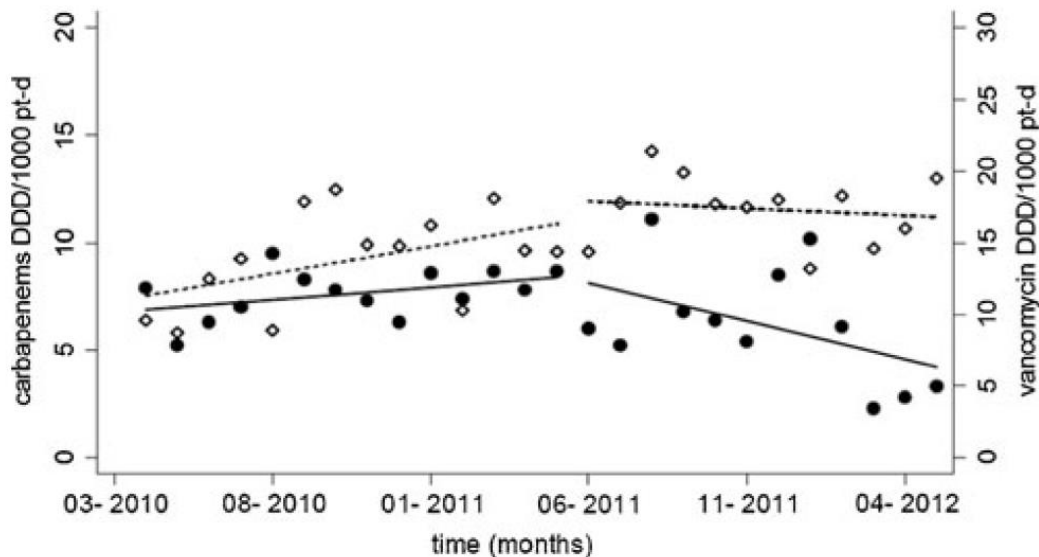
- Etude prospective à Créteil
- Critère de jugement = consommation carbapénèmes sur l'hôpital

- Importance de l'implication des pharmaciens
- Mélange d'enseignement et de mesures coercitives

	Pre-intervention			Intervention
	All wards	Medical/surgical	ICU <sup>a</sup>	All wards
Practice guidelines' diffusion				
Intranet availability	-	-	-	+
E-mail diffusion	-	-	-	+
Notes	-	-	-	+
Educational sessions every 6 months	-	+	-	+
Controlled delivery by pharmacist				
Nominative prescription	-	-	-	+
3 days stop order	-	-	-	+
Take back of carbapenems stock at ward	-	-	-	+
Systematic review by IDP <sup>b</sup>	-	+	-	+
IDP tools				
Computer-generated alert <sup>c</sup>	-	+	-	+
On-call advice	+	+	+	+
Multidisciplinary staff <sup>d</sup>	+	+	+	+
Systematic feedback on intervention results	-	+	-	+

# Impact d'un programme de bon usage ?

- Etude prospective à Créteil
- Critère de jugement = consommation carbapénèmes sur l'hôpital



**Fig. 2** ESBL-PE evolution among study. Trend (*dashed line*) to a linear increase in the monthly incidence of ESBL-PE (0.02/1,000 pt-d;  $p=0.093$ )

Réduction significative de la consommation des carbapénèmes

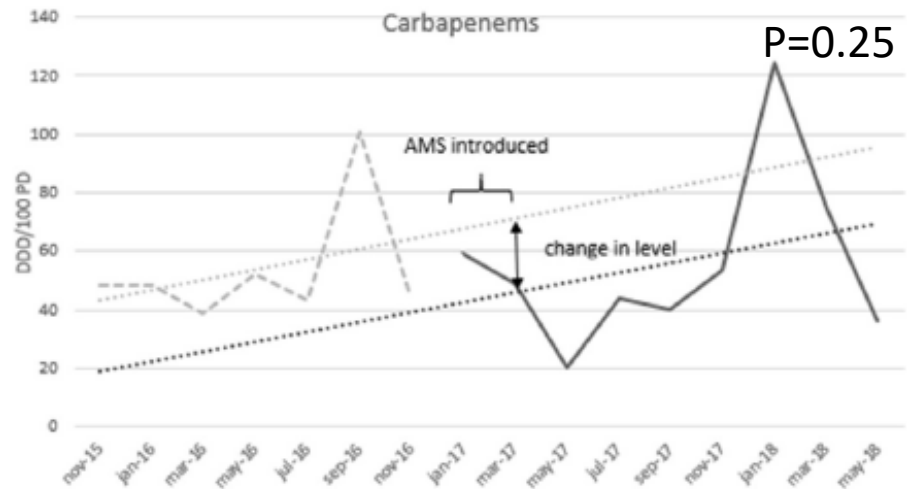
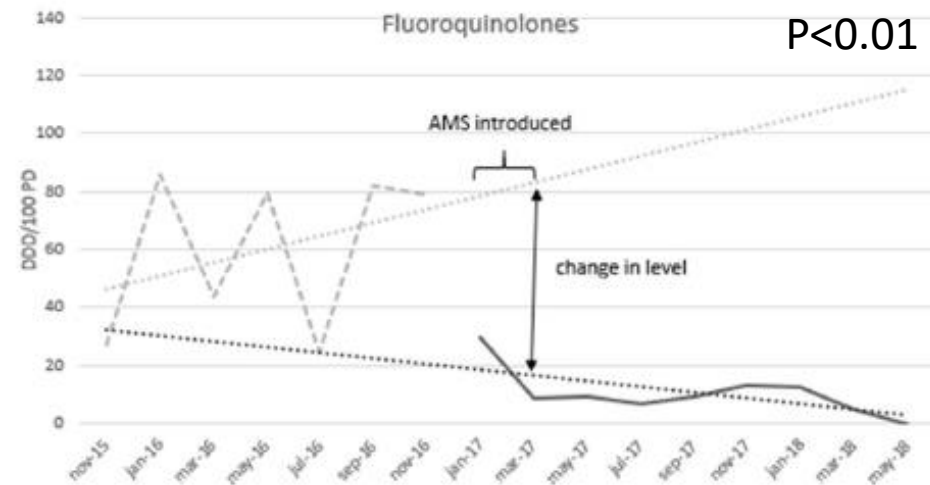
# Impact d'un programme de bon usage ?

---

- Mais ça ne marche pas toujours sur la conso des carba
- Etude prospective (2 réa Italiennes) : janv 2017-Juin 2018
- Programme de bon usage (principalement réévaluation de prescription 3/semaine par une équipe pluridisciplinaire + pédagogie et protocoles de soin)

# Impact d'un programme de bon usage ?

- Mais ça ne marche pas toujours sur la conso des carba
- Etude prospective (2 réa Italiennes) : janv 2017-Juin 2018
- Programme de bon usage (principalement réévaluation de prescription 3/semaine par une équipe pluridisciplinaire + pédagogie et protocoles de soin)





# Impact d'un programme de bon usage ?

- Mais ça ne marche pas toujours sur la conso des carba
- Etude prospective (2 réa Italiennes) : janv 2017-Juin 2018
- Programme de bon usage (principalement réévaluation de prescription 3/semaine par une équipe pluridisciplinaire + pédagogie et protocoles de soin)
- **Mais impact sur la résistance !**

**Table 2**

Effect of the antibiotic stewardship programme intervention on bloodstream infections due to multidrug-resistant organisms and *Candida* spp. in the two intensive care units included

Microbiological outcomes	Parameter evaluated	Effect of intervention	LCI	UCI	p value
MDR Gram- BSI	Change in level	-2.967	-5.81233	-0.12167	<b>0.043</b>
	Change in trend	-0.649	-1.23054	-0.06746	<b>0.032</b>
Carba-R Gram- BSI	Change in level	-2.83	-5.23193	-0.42807	<b>0.025</b>
	Change in trend	-0.639	-1.12919	-0.14881	<b>0.016</b>
MDR Gram + BSI	Change in level	-0.391	-1.09732	0.31532	0.246
	Change in trend	-0.13	-0.2726	0.012601	0.069
Candidaemias	Change in level	-0.824	-3.33734	1.689341	0.482
	Change in trend	-0.044	-0.55202	0.464016	0.85
All BSI	Change in level	-5.853	-10.85	-0.86	<b>0.026</b>
	Change in trend	-0.945	-1.96772	0.077716	0.067

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; Carba-R, carbapenem-resistant; MDR, multidrug-resistant; LCI: lower confidence interval; UCI: upper confidence interval. p values < 0.05 are displayed in bold type.

# Impact écologique ?

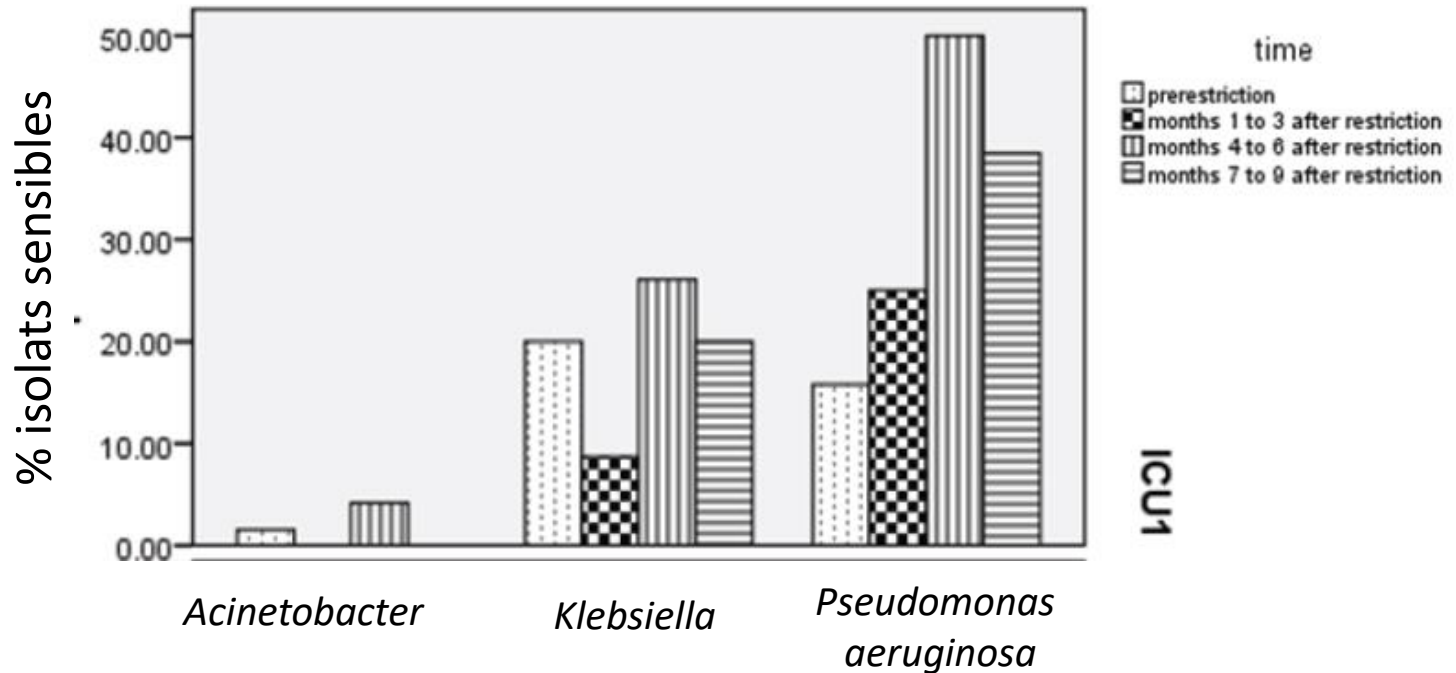
- Etude prospective avant/après à Téhéran (monocentrique)
- Critère de jugement = résistance bactérienne
- Carba seulement si infection documentée, en l'absence d'alternative

**Table 1.** Consumption of antibiotics before and after implementation of restriction

Antibiotic	ICU-1		
	pre-restriction	post-restriction	% difference
Amikacin	7.97	8.02	0.63
Imipenem	6.86	2.75	-59.91
piperacillin/ tazobactam	4.82	5.56	15.35
Gentamicin	9.93	17.02	71.40
Ciprofloxacin	20.91	19.98	-4.45
total	50.49	53.32	5.61

# Impact écologique ?

- Etude prospective avant/après à Téhéran (monocentrique)
- Critère de jugement = résistance bactérienne
- Carba seulement si infection documentée, en l'absence d'alternative



# Conclusions, l'ASP en réanimation

---

- A l'échelle individuelle et collective, éviter le **premier jour** de carba :
  - Remise en question du dépistage rectal BLSE (qui induit une surconsommation)
  - Ajouter la gravité clinique à la décision du carbapénème (pas uniquement un critère épidémiologique)
  - Alternative probabiliste = amikacine
- Renforcer le lien avec la microbiologie :
  - Sur échantillon (LBA) : évaluer les approches syndromiques : bénéfique/risque à évaluer
  - Si culture positive = test précoce de détection de la résistance
- L'ASP c'est possible en réa :
  - Mesures pédagogiques : staff, visites, cours aux internes = être présent sur place !
  - + Mesures plus coercitives (prescription nominative, réévaluation systématique à J2-J3)
  - Implication des pharmaciens ++
  - Engagement dans la durée