

ANTIBIOTHERAPIE DES ETATS INFECTIEUX SEVERES ET RESISTANCE BACTERIENNE: MECANISME ET IMPLICATIONS CLINIQUES

JL TROUILLET
REANIMATION MEDICALE
PITIE SALPETRIERE

Octobre 2004

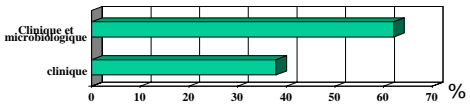
Qu'est-ce qu'un état infectieux sévère? (« severe sepsis and septic shock »)

- ⌘ Toutes les infections associées à au moins une dysfonction d'organe
- ⌘ Taux de mortalité compris entre 30 et 50%

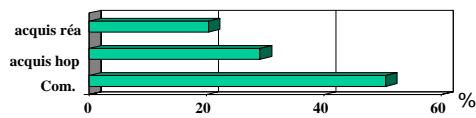
Octobre 2004

Caractéristiques des malades inclus dans l'étude EPISEPSIS

(n = 546 malades hospitalisés en réanimation en France)
Documentation de l'infection



Mode d'acquisition

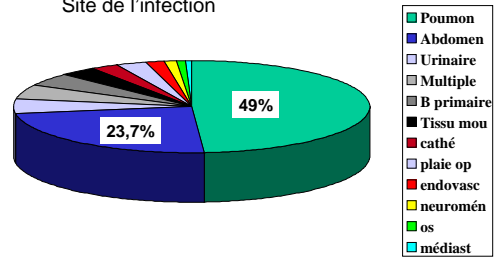


Octobre 2004

Intensive Care Med 2004

Caractéristiques des malades inclus dans l'étude EPISEPSIS

Site de l'infection

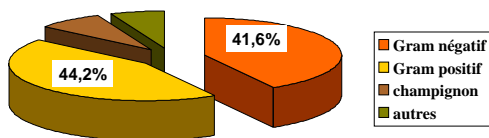


Octobre 2004

Intensive Care Med 2004

Caractéristiques des malades inclus dans l'étude EPISEPSIS

Microorganismes



Octobre 2004

Intensive Care Med 2004

RESISTANCE BACTERIENNE

Résistance intrinsèque

Caractéristiques d'une espèce bactérienne
Phénotype normal « sauvage »
Définissent le spectre d'activité des antibiotiques

Résistance acquise

Comportement « anormal » de certaines souches d'une espèce bactérienne
Phénotype résistant

Octobre 2004

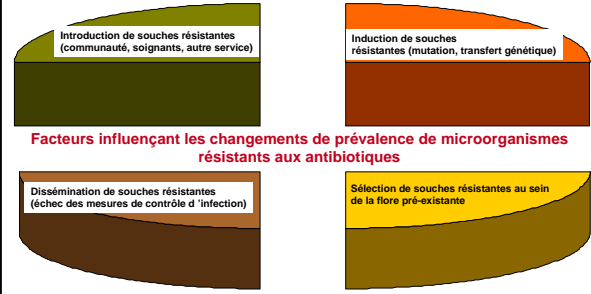
MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

- Inactivation de l'ATB = **SYSTÈME ENZYMATIQUE**
- Défaut de liaison entre ATB et cible = **AFFINITÉ**
- Défaut de pénétration de l'ATB = **IMPERMÉABILITÉ**
- Efflux actif (système énergie dépendant) = **EXCRÉTION**
- «By pass» = développement d'une voie métabolique alterne (remplaçant la voie bloquée par l'ATB)

De la nature du mécanisme dépend
 ☒ R à haut ou bas niveau
 ☒ R croisée entre plusieurs ATB

Octobre 2004

Quels facteurs influencent la prévalence des bactéries résistantes dans un service?



Octobre 2004

Bactéries Multi Résistantes

Définition de la multirésistance

Accumulation de résistances naturelles et acquises

Bactéries résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques

Possibilités thérapeutiques réduites voire nulles

BMR

La **multirésistance** concerne des espèces bactériennes avec un rôle important

en infectiologie communautaire

en infectiologie nosocomiale

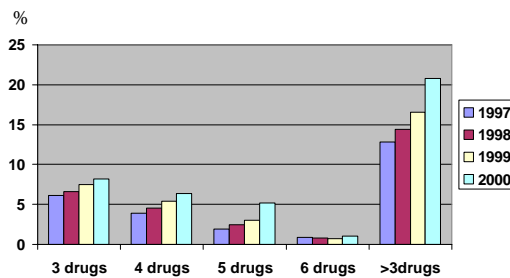
Exemple :
Pneumocoque
BK

Exemples :
Staphylocoque doré
P. aeruginosa, Acinetobacter
Entérobactéries

Octobre 2004

BMR

Multidrug resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested with a panel of 6 antibiotics (amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem and piperacillin) in the USA, 1997-2000.



Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 2002;34:634-640. Octobre 2004

Ces résistances augmentent :
 - les échecs thérapeutiques
 - la morbidité et mortalité
 - les coûts

Tout particulièrement dans les services de réanimation

1. Fagon JY, Am J Med 1993;94:281
2. Pittet D, JAMA 1994;271:1598
3. Bueno-Cavanillas A, Crit Care Med 1994;22:55

Octobre 2004

Quels sont les facteurs associés à la mortalité des patients atteints d'état infectieux sévère?

Octobre 2004

FACTEURS ASSOCIES A LA MORTALITE

- ⌘ Age
- ⌘ Comorbidités
- ⌘ Microorganisme responsable
- ⌘ Site de cl 'infection
- ⌘ Survenue d'un choc/nb défaillance
- ⌘ Traitement antibiotique inadéquat

Kazal J, Crit Care Med 2004;32:885

Octobre 2004

Facteurs de Risque associés à la Mortalité des PAVM

Aggravation de la défaillance respiratoire
 Severité de la maladie sous-jacente
 Type d'unité de réanimation
 Présence d'un choc
 Age >45 ans
 Corticothérapie

Antibiothérapie préalable
Antibiothérapie initiale inadéquate
Infection avec un microorganisme résistant
(e.g., Pseudomonas, Acinetobacter, and MRSA)
 Utilisation d'anti- H₂
 PAVM nécessitant > 9 jours d'hospitalisation
 PAVM survenant >5 jours après le début de la VM

Heyland DK. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-1256.
 Luna CM et al. *Chest* 1999;116:1075-1084.
 Rello J et al. *Chest* 1995;104:1230-1235.
 Torres AR et al. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-528.

Octobre 2004

Determinants of Hospital Mortality for Bloodstream Infections Among Patients Requiring ICU Admission

Inadequate antimicrobial treatment : RR = 2.18

Vasopressors : RR = 2.99

Organ system derangements : RR = 2.32 / organ

APACHE II score : RR = 1.04 / point

Age : RR = 1.03 / year

EH. Ibrahim Chest 2000;118:146-55.

Octobre 2004

Antibiothérapie inadéquate et adéquate

Thérapie "inadéquate" = correspond dans les études (le plus souvent) au fait que la bactérie ou l'une des bactéries causales n'est pas sensible à l'antibiotique donné.

Cependant, d'autres facteurs sont à prendre en compte dans "l'appropriation" ou "l'adéquation" d'une AB:^{1,2}

Les données microbiologiques
 Monothérapie versus bithérapie
Dosage et fréquence d'administration

Pénétration

Délai

Toxicité

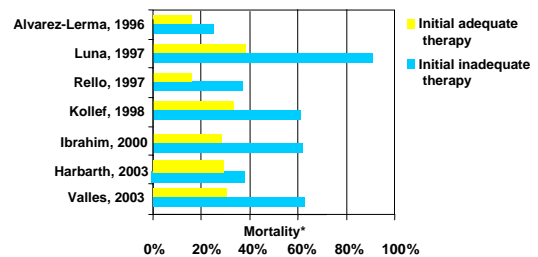
Risque concernant l'induction de résistance

Antibiothérapie préalable

1. Kollef MH. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S131-S138.
 2. Kollef MH et al. *Chest* 1999;115:462-474.

Octobre 2004

Mortality* Associated With Initial Inadequate Therapy in Critically Ill ICU Patients



*Mortality refers to crude or infection-related mortality.
 Alvarez-Lerma F et al. *Intensive Care Med* 1996;22:387-394.
 Rello J et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
 Harbarth S et al. *Am J Med* 2003;115:529-535.
 Kollef MH et al. *Chest* 1998;113:412-420.
 Ibrahim EH et al. *Chest* 2000;118:146-155.
 Luna CM et al. *Chest* 1997;111:676-685.
 Valles J et al. *Chest* 2003;123:1615-1624.

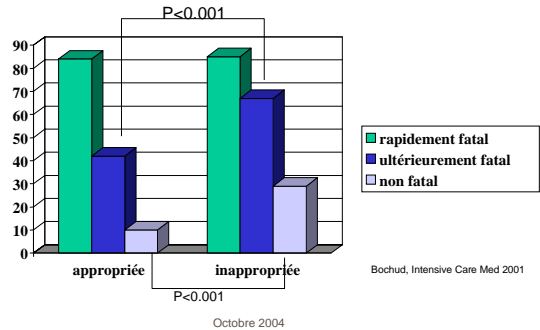
Octobre 2004

MORTALITE ET ADEQUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

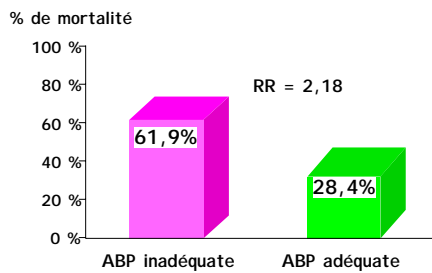
- Leibovici (JAMA 1995): bactériémie avec choc septique, mortalité 74,9% si AB adéquate et 84,7% si inadéquate
- Behrendt (J Chemother 1999): bactériémie, mortalité 15,8% si AB adéquate, 28,7% si inadéquate
- MacArthur R (CID 2004, MONARC Trial): sepsis, mortalité 33,2% si AB adéquate et 43,2% si inadéquate, en cas de choc 34,6% versus 51,3%

Octobre 2004

Impact de l'adéquation de l'ab sur la mortalité des septicémies à BGN



Une antibiothérapie probabiliste inadéquate augmente la mortalité des bactériémies de réanimation

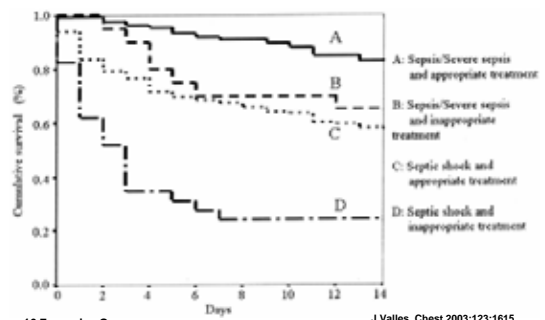


ABP : antibiothérapie probabiliste
RR : risque relatif de mortalité

Octobre 2004

D'après EH. Ibrahim et coll. Chest 2000;118 :146-55.

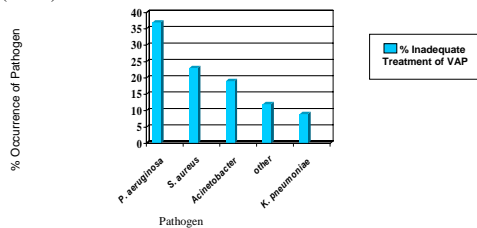
Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Patients: Impact of shock and Inappropriate antibiotic therapy on survival



Octobre 2004

Inadequate Therapy Was Closely Associated With Antibiotic Resistance

Le plus grand nombre d'inadéquation est rencontré avec les bacilles à Gram négatif potentiellement multirésistants et le Staph aureus (metiR).



Kollef MH. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 4):S131-S138.

Octobre 2004

Bactéries retrouvées au cours des épisodes avec une antibiothérapie initiale inappropriée

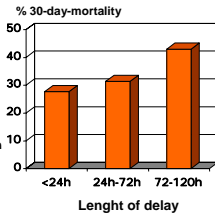
| Pathogènes | Nombre de patients |
|----------------------|--------------------|
| SA metiR | 17 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 18 |
| <i>A. baumannii</i> | 8 |
| <i>S. marcescens</i> | 4 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 |
| <i>E. coli</i> | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 |
| <i>H. influenzae</i> | 1 |
| <i>Prevotella sp</i> | 1 |

H Dupont, Intensive Care Med 2001;27:355

Octobre 2004

Le délai est également important dans ces situations justifiant la mise en route rapide d'une antibiothérapie empirique

- ❶ **P. aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome**
Kang, CID 2003;37:745
En plus du choc, pneumonie et score APACHE 2, le délai à la mise en route d'une AB effective est un facteur de risque indépendant en analyse multivariée



- ❷ **Traitement des pneumonies communautaires hospitalisées; l'administration de l'AB dans les 4 h suivant l'admission réduit la mortalité et la durée d'hospitalisation**
Houck, Arch Intern Med 2004;164:637

Octobre 2004

Quels sont les facteurs associés à la présence de bactéries multirésistantes (ou potentiellement multirésistantes)?

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

But de l'étude: déterminer les facteurs associés au risque de développer une PAVM due à des germes (potentiellement) multirésistants (SARM, *P aeruginosa*, *A baumannii*, *S maltophilia*)

Trouillet J-L. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

- ⌘ Analyse prospective, 499 patients ventilés ≥ 48 h dans une unité de réanimation sur une période de 25 mois
- ⌘ En cas de suspicion clinique de PAVM, réalisation d'un LBA + brosse sous fibroscopie
- ⌘ Diagnostic retenu si brosse $\geq 10^3$ et LBA $\geq 10^4$ ou $\geq 5\%$ de cellules infectées à l'examen direct

Trouillet J-L. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

- ⌘ 135 épisodes de PAVM
- ⌘ 77 avec au moins une bactérie potentiellement multirésistants (SARM, *P aeruginosa*, *A baumannii*, *S maltophilia*)
- ⌘ 58 dus à d'autres bactéries

Trouillet J-L. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

- ⌘ Les caractéristiques épidémiologiques à l'admission (age, sexe, maladie sous-jacente, indication de la VM, sepsis, choc septique, BPCO, SDRA, SAPS II, APACHE II, ODIN...) n'étaient pas différentes entre les 2 groupes de malades
- ⌘ Au moment du diagnostic de PAVM, la T° , la leucocytose, Pao_2/FiO_2 , le nombre de microorganismes n'étaient pas différents

Trouillet J-L. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

Etaient différents entre « multirésistants » et « autres »:

- ☞ le score radiologique = 6.2 vs 5.2
- ☞ la durée de VM = 23 j vs 9 j (<0.0001)
- ☞ le nbre d'épisodes ≥ 7 j = 94.8% vs 48.3 % (<0.0001)
- ☞ une AB préalable dans les 15 j = 96.1% vs 37.9 (<0.0001)
- ☞ Imipenem = 18.2% vs 1.7% (0.002)
- ☞ Céphalo III = 44.2 vs 5.2 (<0.0001)
- ☞ Aminosides = 58.4 vs 10.3 (<0.0001)
- ☞ fluoroquinolones = 20.7 vs 1.7 (0.001)
- ☞ autres = 74.0 vs 34.5 (<0.0001)
- ☞ nbre de classe d'AB = 2.16 vs 0.54 (<0.0001)
- ☞ AB large spectre = 675 vs 8.6 (<0.0001)

Trouillet J-L. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Pneumonies acquises sous Ventilation Mécanique

☞ En analyse multivariée 3 facteurs indépendants étaient identifiés

- ☞ une durée de VM ≥ 7 J (OR= 6)
- ☞ une AB préalable (OR = 13)
- ☞ Une AB préalable à large spectre* (OR =4)

* imipénème, céphalosporines de 3ième génération, fluoroquinolones

Trouillet J-L. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.

Octobre 2004

BACTERIOLOGY OF 135 V-A-P

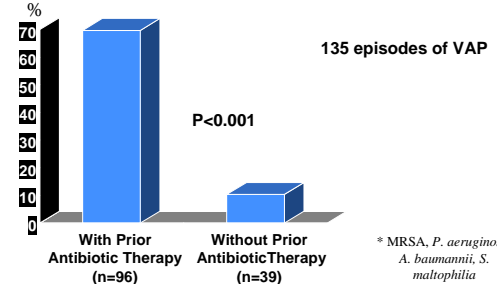
Trouillet J-L. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539

| | Group 1 MV < 7d ABs = no | Group 2 MV < 7d ABs = yes | Group 3 MV ≥ 7 d ABs = no | Group 4 MV ≥ 7 d ABs = yes |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Microorganisms | 41*/22* | 20*/12* | 32*/17* | 152*/84* |
| Multi-resistant bacteria | <i>P. aeruginosa</i> | 0 | 6.2 | 21.7 |
| | <i>A. baumannii</i> | 0 | 5 | 3.1 |
| | <i>S. maltophilia</i> | 0 | 0 | 3.9 |
| | MRSA | 0 | 5 | 3.1 |
| Other bacteria | <i>Enterobacteriaceae</i> | 24.3 | 20 | 21.9 |
| | <i>Haemophilus</i> | 19.5 | 10 | 3.1 |
| | MSSA | 14.6 | 0 | 21.9 |
| | <i>S. pneumoniae</i> | 7.3 | 0 | 0 |
| | Other streptococci | 17.1 | 25 | 21.9 |
| | <i>Neisseria</i> spp | 12.2 | 10 | 12.5 |
| | Other pathogens | 4.9 | 5 | 6.2 |

* Number of bacteria * Number of episode
 Octobre 2004
 p<0.02 - group 1 versus group 2, 3 or 4. p<0.001 - group 3 versus group 4

Antibiotibothérapie préalable et résistance bactérienne

Episodes of VAP Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria*

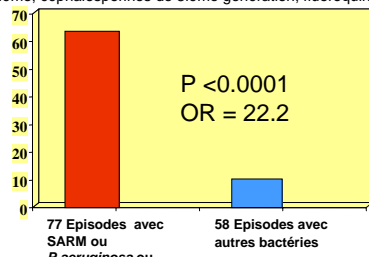


Trouillet J-L. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Impact d'une antibiothérapie préalable sur la distribution des bactéries responsables de PAVM

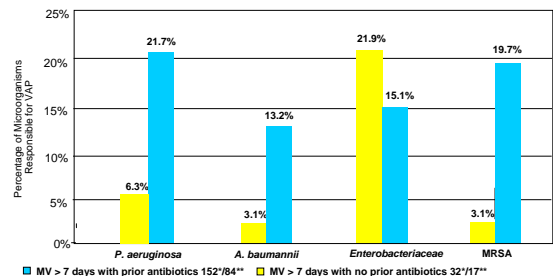
% ayant reçu une antibiothérapie à "large spectre" (imipénème, céphalosporines de 3ième génération, fluoroquinolones)



Trouillet J-L. *AJ R C C M* 1998;157:531

Octobre 2004

Impact of Prior Antibiotic Therapy and Duration of Mechanical Ventilation in VAP



MV = Mechanical ventilation MRSA= methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

* number of bacteria ** number of episodes

Trouillet J-L. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.

Octobre 2004

Les Liens entre une Antibiothérapie préalable et la Résistance Bactérienne

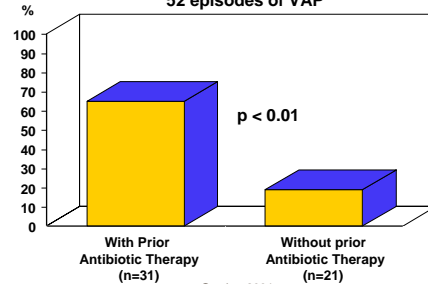
D'autres études ont montré les liens existant entre une antibiothérapie préalable récente et le caractère résistant des bactéries retrouvées au cours de ces épisodes de PAVM^{2,3}

2. Fagon JY. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-884.
3. Rello J. *Chest* 1993;104:1230-1235.

Octobre 2004

The Link Between Antibiotic Usage and Bacterial Resistance

Nosocomial Pneumonia Caused by *P. aeruginosa* or *A. baumannii*
52 episodes of VAP



Fagon JY. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-884.

Octobre 2004

IMPACT OF PREVIOUS ANTIMICROBIAL THERAPY ON THE ETIOLOGY AND OUTCOME OF V-A-P

129 episodes of V-A-P

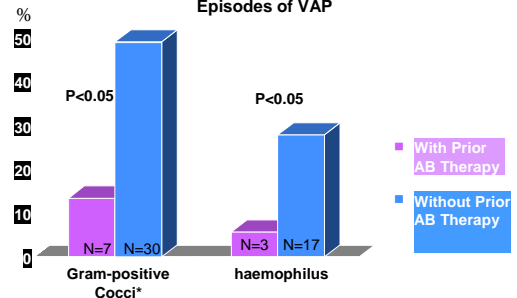
Rello et al. *Chest*, 1993.

| Microorganisms | Prior antibiotic use (n = 54) | No prior antibiotic use (n = 75) |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| MSSA | 6 | 22 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 0 | 5 |
| <i>E. faecalis</i> | 0 | 2 |
| CNS | 1 | 1 |
| <i>H. influenzae</i> | 3 | 17 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 21 | 3 |
| Enterobacteriaceae | 12 | 6 |
| Acinetobacter | 3 | 1 |
| Anaerobic flora | 3 | 1 |
| Other or uncertain | 16 | 28 |

Octobre 2004

The Link Between Antibiotic Usage and Bacterial Resistance

Impact of Previous Antimicrobial Therapy on the Etiology of 129 Episodes of VAP



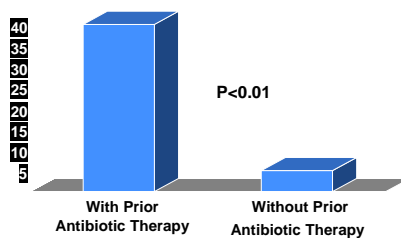
* MSSA = 75.6% of all Gram-positive cocci

Octobre 2004

Rello J. *Chest* 1993;104:1230-1235.

The Link Between Antibiotic Usage and Bacterial Resistance

Impact of Previous Antimicrobial Therapy on the Etiology of 129 Episodes of VAP
% of *P. aeruginosa*



Octobre 2004

Rello J. *Chest* 1993;104:1230-1235.

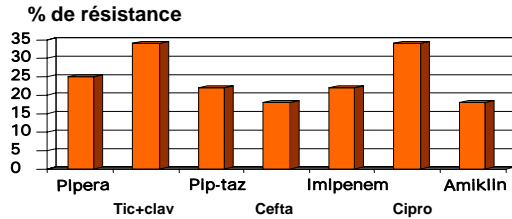
V-A-P Caused by *S. aureus* Comparison of Methicillin-Resistant and Methicillin-sensitive Episodes

| | MSSA (n = 38) | MRSA (n = 11) | p | R-R |
|--------------------------------|---------------|---------------|------------|------|
| Duration of MV, d | 8.1 | 11.9 | < 0.05 | |
| MV duration > 6 d, % | 44.7 | 90.9 | | |
| Previous antibiotic therapy, % | 0 | 21.1 | < 0.000001 | |
| Corticosteroid use, % | 15.8 | 54.5 | | 3.45 |
| COPD, % | 13.2 | 36.4 | | 2.76 |
| Cranioencephalic trauma, % | 57.9 | 18.2 | | |

Octobre 2004

Rello et al., *AJRCCM* 1994

135 PAVM à *P. aeruginosa*



Octobre 2004

Facteurs de Risque de Survenue d'une Infection à *P. aeruginosa* Résistant à la Piperacilline en cas de PAVM

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for PRPA VAP.

| Risk factor | Odds ratio | 95% confidence interval | | P value |
|----------------------------------------------------------|------------|-------------------------|--|---------|
| | | interval | | |
| Underlying rapidly or ultimately fatal medical condition | 5.6 | 2.0-16.2 | | 0.001 |
| Prior fluoroquinolone exposure | 4.6 | 1.7-12.7 | | 0.003 |
| APACHE II score, per point accorded | 0.8 | 0.7-0.9 | | < 0.001 |

Octobre 2004

Trouillet JL, CID 2002;34:1047

Acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* Multirésistant en Réanimation

- Etude cas-contrôle, sur 2 ans
- Résistant à piperacilline, ceftazidime, imipenem, ciprofloxacine
- 34 cas-contrôles appariés sur la sévérité de la maladie et la durée de séjour en réanimation

RESULTATS

**En analyse multivariée, le seul facteur de risque était un traitement préalable par la ciprofloxacine
l'imipenem était à la limite de la significativité**

Paramythiou E, CID 2004

Octobre 2004

Risk Factors for Acquisition of MDRPA

Univariate analysis

- Immunocompromised status
- Underlying fatal medical condition
- Longer hospitalization preceding *aeruginosa* isolation
- Duration of MV before VAP onset
- Use of hemodiafiltration or hemodialysis
- Previous therapy with antimicrobial agents (higher number and longer duration), specifically with broad spectrum antibiotics and antipseudomonal antibiotics

Multivariate analysis

- Underlying fatal medical condition
- Longer hospitalization preceding *aeruginosa* isolation
- Previous therapy with antimicrobial agents (higher number and longer duration), specifically with broad spectrum antibiotics and antipseudomonal antibiotics
- Duration of previous treatment with fluoroquinolone (and possibly imipenem)

Octobre 2004

JL Trouillet, Clinical Pulmonary Medicine, 2004

RELATIONSHIP BETWEEN ANTECEDENT ANTIBIOTIC USE AND RESISTANCE TO EXTENDED-SEPECTRUM CEPHALOSPORINS IN GROUP I BETALACTAMASE-PRODUCING ORGANISMS*

Jacobson et al., CID, 1995

| | No. of isolates | | p |
|----------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| | Susceptible (n = 316) | Resistant (n = 70) | |
| Site of recovery | | | |
| Respiratory tract, % | 36.7 | 38.5 | NS |
| No. of patients receiving no ABs, % | 77 (28.1) | 5 (7.6) | |
| Antibiotic used prior isolation of organism* | | | |
| cefotaxime, % | 13.6 | 47.1 | 0.008 |
| ceftazidime, % | 3.2 | 17.1 | 0.004 |
| Piperacillin, % | 2.2 | 14.3 | 0.001 |

* Enterobacter species, *P. aeruginosa*, Citrobacter species, and *Serratia marcescens*.
+ Prior use of ceftazolin, cefuroxime, vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, aminoglycosides, others penicillins, Clindamycin, or metronidazole was not associated with the development of resistance

Octobre 2004

Emergence of Antibiotic-Resistant *P. aeruginosa*: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents

Hazard ratios for emergence of resistance to each individual agent associated with treatment with the same agent

| Antibiotic | Events (no./total Rx) | Hazard ratio | P value |
|---------------|-----------------------|--------------|---------|
| Ceftazidime | 6/14 | 0.8 | 0.7 |
| Ciprofloxacin | 11/12 | 9.2 | 0.04 |
| Imipenem | 7/8 | 44 | 0.001 |
| Piperacillin | 7/11 | 5.2 | 0.01 |

Carmeli Y, CID 1999;43:1379

Octobre 2004

Table 6. Strain resistance to imipenem, ceftazidime or ciprofloxacin according to previous therapy with imipenem, a third-generation cephalosporin or a fluoroquinolone.

| Strain | Previous use | | of | | | |
|--------------------------------|--------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | 3rd-gen | | fluoroquinolone | |
| | imipenem | cephalosporin | No | Yes | No | Yes |
| Imipenem-resistant, n (%) | 19(16.7) | 11(52.4) ^a | 12(16.4) | 18(29.0) | 18(18) | 12(34.3) ^b |
| Ceftazidime-resistant, n (%) | 17(14.9) | 7(33.3) | 6(8.2) | 18(29.0) ^b | 14(14) | 10(28.6) |
| Ciprofloxacin-resistant, n (%) | 35(30.7) | 11(52.4) | 25(34.2) | 21(33.9) | 26(26) | 20(57.1) ^c |

P, comparisons yes vs no:

^a = 0.0009

^b = 0.003

^c = 0.001

^d = 0.05

Octobre 2004

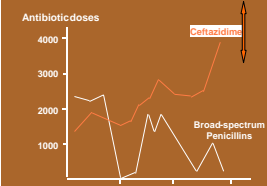
Trouillet JL, CID 2002;34:1047

La politique de l'antibiothérapie au niveau d'un établissement peut avoir un impact sur la sensibilité des bactéries retrouvées chez les patients

Octobre 2004

TRENDS IN ANTIBIOTIC UTILIZATION AND BACTERIAL RESISTANCE Millard Fillmore Hospital

Changes in ceftazidime and broad-spectrum penicillins use from 1988 to 1990



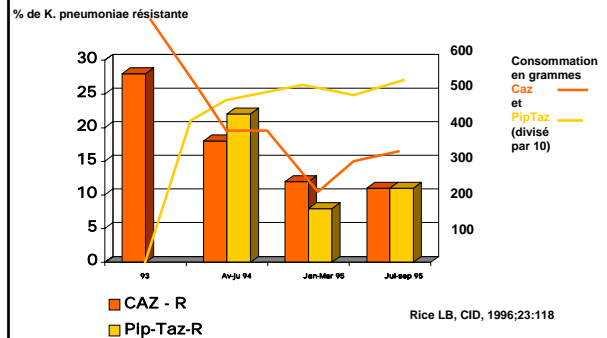
Changes in *E. coli* susceptibility

- 1) Ceftazidime was restricted
- 2) Piperacillin was added to the antipseudomonal agent of choice in combination with an aminoglycoside

| Antibiotic | 1988 | 1990 | 1991 |
|---------------|------|------|------|
| Ceftazidime | 83 | 54 | 73 |
| Ceftriaxone | 77 | 62 | 74 |
| Mozlocillin | 85 | 64 | 80 |
| Aztreonam | 84 | 80 | 77 |
| Ciprofloxacin | 100 | 97 | 94 |
| Tobramycin | 99 | 97 | 97 |

Octobre 2004

Experiences du Cleveland Department of VAMC face à une augmentation de *K. pneumoniae* résistante à la ceftazidime [% passant de 6% en 93 à 28% en 94]



Octobre 2004

Resistance Due à une Epidémie Polyclonale

Un centre, 2 ans d'études, chez des patients médicaux et chirurgicaux avec utilisation de recommandations visant à **restreindre l'utilisation des céphalosporines**.

Le principal critère était l'incidence des colonisations et infections à *Klebsiella* CAZ-résistante.

RESULTATS

Il y a eu une réduction de **80% de l'utilisation de céphalosporines** qui a été associée à :

- Une réduction de 44% des *K. pneumoniae* CAZ-résistante au niveau du centre (p<0.01)
- Une réduction de 71% des *K. pneumoniae* CAZ-résistante en réanimation et une réduction de 88% en réa chirurgicale (p<0.001).

CAZ = ceftazidime
Rahal J et al. *JAMA* 1998;280:1233-1237.

Octobre 2004

Impact des Politiques d'Antibiothérapie sur les Résistances Bactériennes

Trois autres études retrospectives ont trouvé:

- Une augmentation du taux d'entérocoques résistants à la vancomycine (54 cases/10,000 admissions) associée à l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} gen. (p<0.001), au metronidazole (p=0.008), et à un traitement plus prolongé par quinolone (p=0.03).¹
- Une réduction de l'incidence de nouveaux patients avec un SARM (p=0.03) ou une *K. pneumoniae* CAZ-résistante (p<0.02) après restriction d'utilisation portant sur les céphalosporines de 3^{ème} gen., la vancomycine, et la clindamycine.²
- Une émergence d'*Enterobacter* spp résistants aux céphalosporines à large spectre chez 10% (49/477) des patients ayant des isolats préalablement sensibles, correspondant à l'utilisation d'antibiotiques conduisant à l'expression d'une résistance due à une beta-lactamase de Type I.³

Etc.

1. Carmeli Y et al. *Emerg Infect Dis* 2002;8:902-907.
2. Landman D et al. *Clin Infect Dis* 1999;28:1062-1066.
3. Kaye KS et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2628-30.

Octobre 2004

Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs

Définition d'un algorithme d'antibiothérapie empirique pour les:

- Pneumonies acquises sous ventilation mécanique
- Infections urinaires nosocomiales
- bactériémies liées aux cathéters

Réévaluation systématique à j3, j7, j10
Passage à la voie orale dès que possible
Utilisation limitée dans le temps des aminosides

A Geissler, Intensive Care Med 2003, 29:49

Octobre 2004

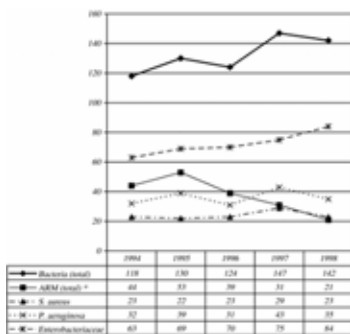
Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs

- Surveillance des infections nosocomiales (IN)
- Type de germes responsables de ces IN
- Microorganismes résistants= SARM, *P aeruginosa* résistant à la ceftazidime, entérobactérie résistante à la ceftriaxone ou BLSE
- usage des antibiotiques

A Geissler, Intensive Care Med 2003, 29:49

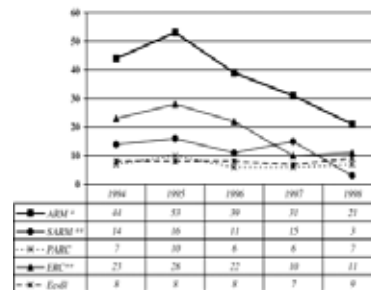
Octobre 2004

Le nombre des IN et le type de bactéries sont restés les mêmes au cours du temps mais le % de microorganismes résistants est passé de 37 à 15%



Octobre 2004 A Geissler, Intensive Care Med 2003, 29:49

Evolution des « microorganismes résistants »



Octobre 2004 A Geissler, Intensive Care Med 2003, 29:49

Table 4. Evolution of antibiotic use, days of treatment, selection pressure and costs over 5 years

| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| B-lactams | | | | | |
| Carbapenems | 222 | 155 | 96 | 85 | 114 |
| Cephalosporins | 717 | 687 | 620 | 544 | 484 |
| Penicillins | 1,201 | 1,311 | 1,265 | 1,038 | 981 |
| Aminoglycosides | 416 | 350 | 266 | 231 | 216 |
| Fluoroquinolones | 551 | 326 | 279 | 270 | 272 |
| Glycopeptides | 115 | 370 | 320 | 218 | 130 |
| Others | 436 | 115 | 128 | 110 | 114 |
| Total (days) | 3,658 | 3,314 | 2,974 | 2,496 | 2,311 |
| Costs (in Euro) | 64,500 | 52,200 | 50,100 | 40,950 | 42,000 |
| Selection pressure ($p < 10^5$) | 940 | 840 | 780 | 650 | 610 |

Data for antibiotics are given in days of treatment; selection pressure is expressed as (number of days of antibiotic use for 1,000 days of hospitalisation in ICU)

A Geissler, Intensive Care Med 2003, 29:49

Octobre 2004

Conséquences Thérapeutiques

Traitement Initial d'un Etat Infectieux Sévère

Octobre 2004

Principe de base

- ⌘ Doit être institué dès les prélèvements faits (hémoculture, ECBU, bronchique, etc...)
- ⌘ Sans attendre l'isolement du germe et à plus forte raison l'antibiogramme

Octobre 2004

Comment choisir une antibiothérapie initiale appropriée ?

1. Considérer les données épidémiologiques:

- bien documentée pour les infections communautaires traitées à l'hôpital du fait de leur gravité
Exemple: les pneumonies communautaires
- plus difficiles pour les infections nosocomiales, du fait de la grande diversité des pathogènes potentiellement responsables et de leur grande variabilité de sensibilité aux antibiotiques
Exemple: les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Octobre 2004

Microorganisms (%) isolated from lower respiratory tract secretions of patients with nosocomial pneumonia according to geographic area

| | Paris (n = 245) | Barcelona (n=143) | Montevideo (n=123) | Sevilla (n=55) | Menphis (n=40) |
|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| <i>P aeruginosa</i> | 15.9 | 52.4 | 15.4 | 14.5 | 15 |
| <i>A baumannii</i> | 8.9 | 0 | 18.7 | 23.6 | 2.5 |
| <i>S maltophilia</i> | 2.4 | 0 | 6.5 | 0 | 0 |
| MRSA | 13.1 | 0.7 | 7.3 | 0 | 10 |
| MSSA | 8.2 | 0.7 | 10.6 | 18.2 | 5.5 |
| <i>Enterobac.</i> | 17.9 | 6.3 | 23.6 | 10.9 | 12.5 |

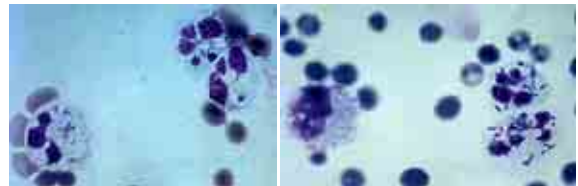
Rello J, Am J Respir Crit Care Med 1999;160:608
George DL, Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1839

Octobre 2004

Comment choisir une antibiothérapie initiale appropriée ?

- ⌘ 2. Considérer l'examen à l'état frais après coloration de routine

Pastilles de LBA



Octobre 2004

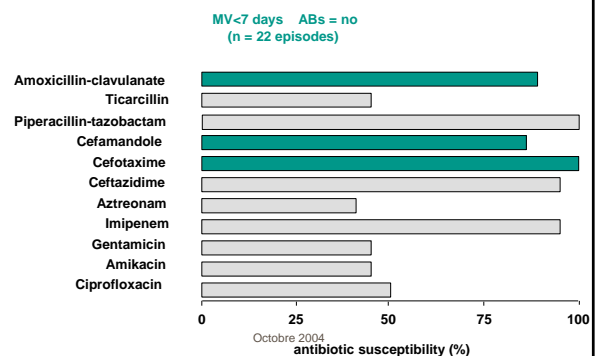
Comment choisir une antibiothérapie initiale appropriée ?

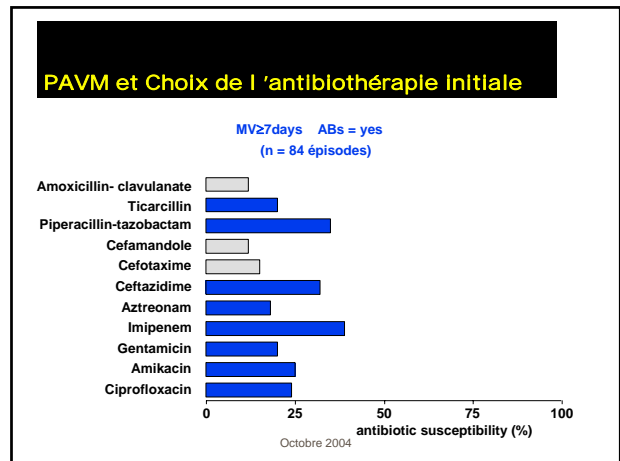
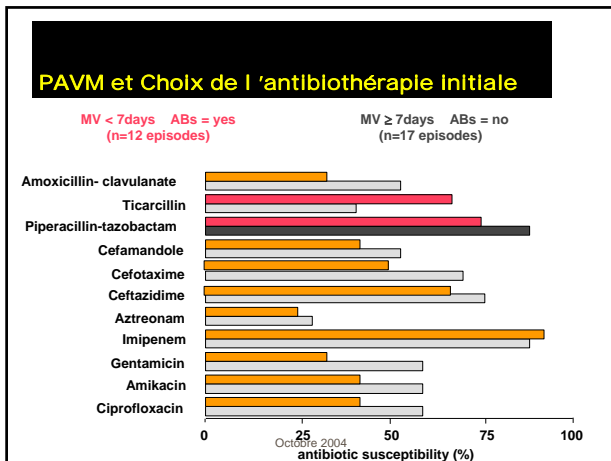
- 3. En cas d'infection nosocomiale considérer les facteurs influençant l'épidémiologie:

exemple : pour les pneumonies acquises sous VM la durée de VM et une antibiothérapie préalable

Octobre 2004

PAVM et Choix de l'antibiothérapie Initiale

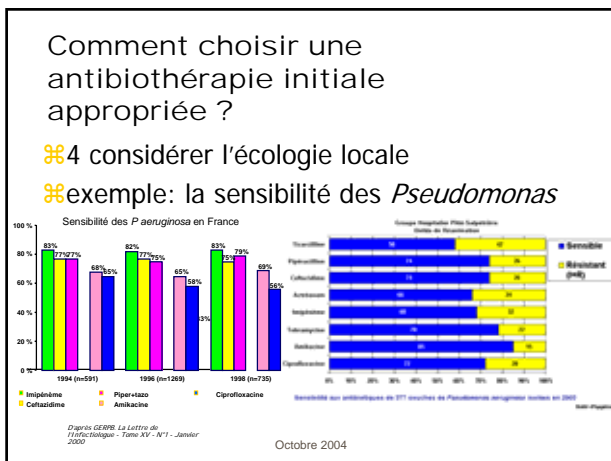
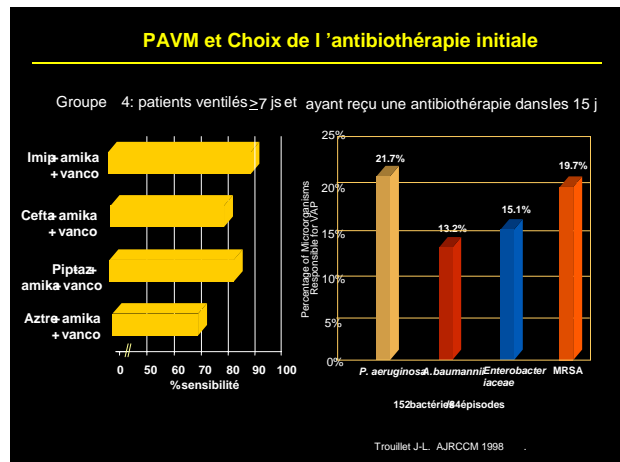




Susceptibility to 14 Antimicrobial Regimens of 90 Bacilli Causative of NP Occurring in Mechanically Ventilated Patients ≥ 7 Days and Having Received Antibiotic Therapy

| | "Broad spectrum drugs" (n = 61) | "Other" ABs (n = 29) |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Amoxicillin, % | 8 | 17 |
| Amoxicillin clavuanic acid, % | 15 | 25 |
| Ticarcillin, % | 49 | 54 |
| Ticarcillin clavulainic acid, % | 63 | 70 |
| Piperacillin, % | 42 | 67 |
| Piperacillin tazobactam, % | 58 | 83 |
| Cefamandole, % | 14 | 33 |
| Cefotaxime, % | 19 | 50 |
| Ceftazidime, % | 53 | 75 |
| Aztreonam, % | 38 | 74 |
| Imipenem, % | 71 | 83 |
| Gentamicin, % | 46 | 58 |
| Amikacin, % | 61 | 75 |
| Ciprofloxacine, % | 47 | 75 |

Octobre 2004
 Trouillet J.L. Am J Respir Crit Care Med, 1998;157:531 * Céphalos III, fluoroquinolones, imipenem



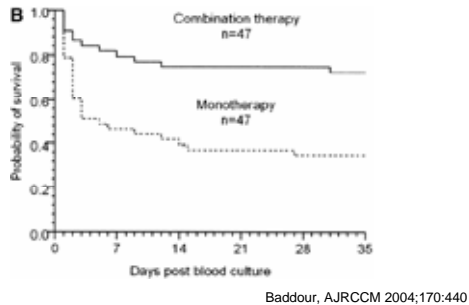
Comment choisir une antibiothérapie initiale appropriée ?

5. Considérer le recours à une association d'AB (Bi voire trithérapie)

- pour élargir le spectre
exemple: les PAVM sont souvent polymicrobiennes
- pour être plus efficace (?)
exemple : le traitement des bactériémies à pneumocoques hospitalisées en réa

Octobre 2004

Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among Severely Ill Patients with Pneumococcal Bacteremia



Baddour, AJRCCM 2004;170:440

Octobre 2004

En résumé

- ⌘ L'antibiothérapie initiale des états infectieux sévères nécessitent le plus souvent de recourir à une antibiothérapie à large spectre
- ⌘ Aussi une **réévaluation à J 3** est indispensable pour
- ⌘ adapter l'antibiothérapie en réduisant le spectre chaque fois que cela est possible
- ⌘ voire pour arrêter l'AB

DEESCALADE

Octobre 2004

Vœux:

Pour une utilisation plus raisonnée de l'antibiothérapie afin de réduire les taux de bactéries multirésistantes au cours des infections nosocomiales

- Connaissance des profils de résistance locale
- Influence d'une antibiothérapie préalable
- Utilisation immédiate d'une antibiothérapie adéquate
- Utilisation du bon antibiotique à la bonne dose
- Utilisation d'une association d'ABs si appropriée
- Programme de contrôle de l'antibiothérapie (par exemple prescription encadrée ou restrictive)
- Désescalade ou arrêt précoce d'une AB probabiliste
- Une durée plus courte d'antibiothérapie (J Chastre, JAMA)
- Avoir une prescription diversifiée ("hétérogène") ou "cyclique"

Octobre 2004