

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 O₂ 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

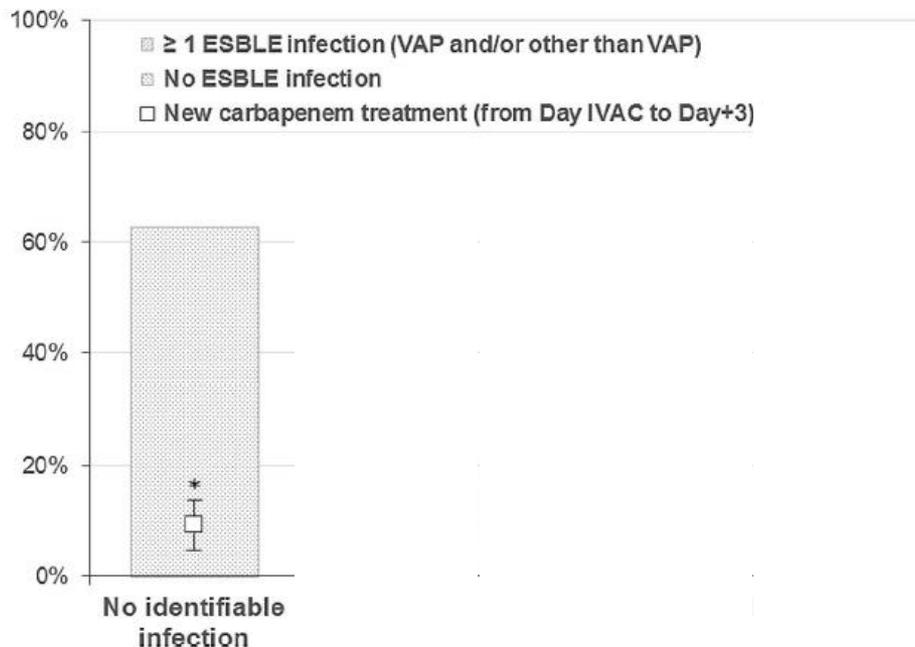
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)

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 ≥ 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

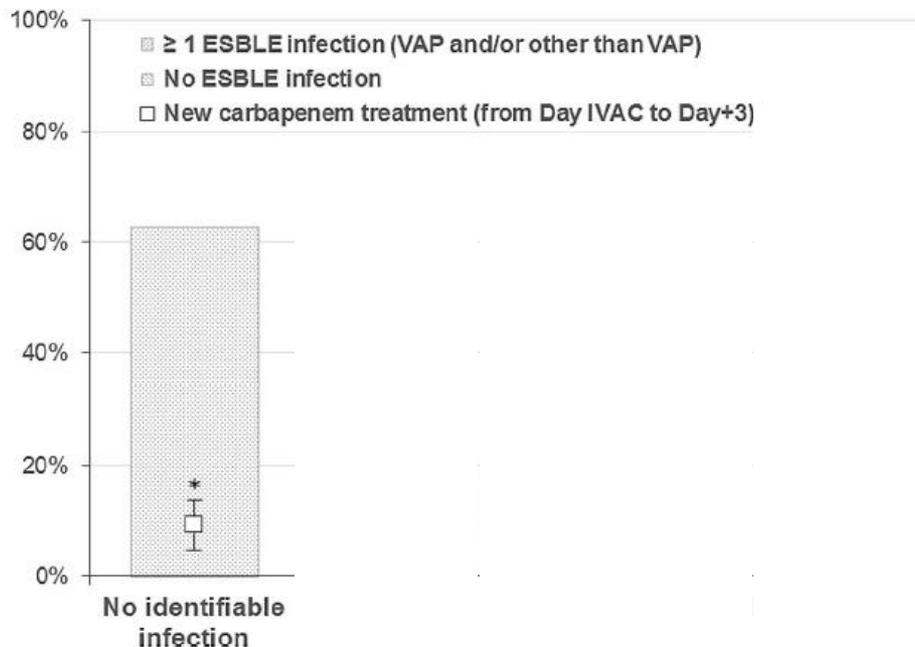
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'évènement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :
<10% des évènements

Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

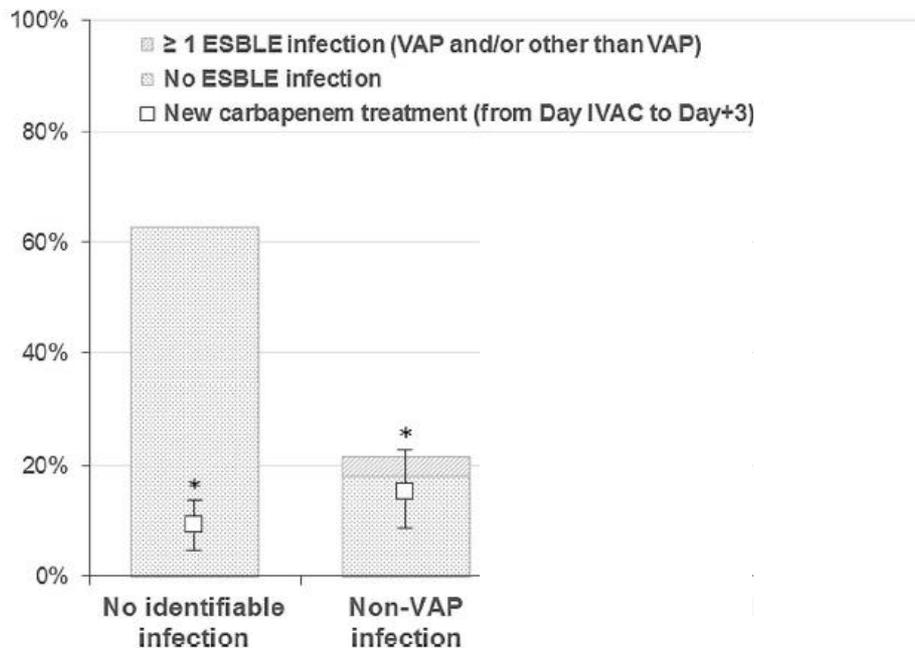
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :
<10% des évènements

Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

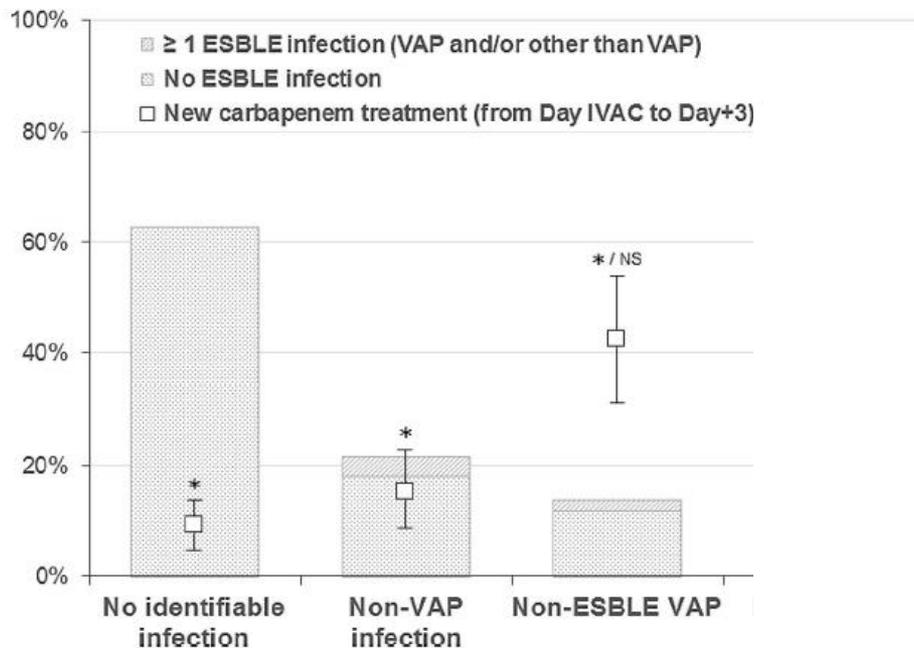
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :
<10% des évènements

Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

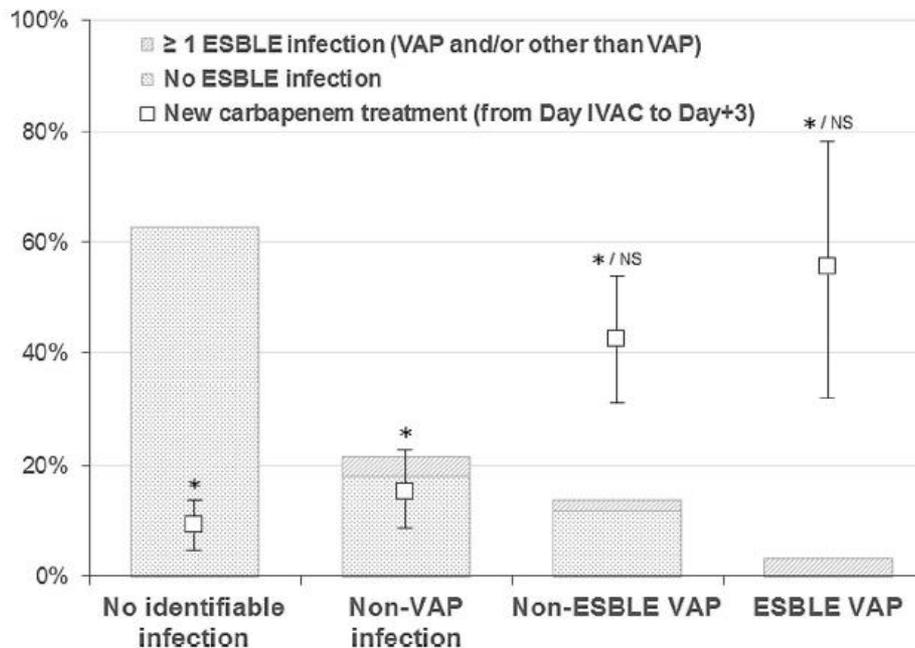
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :
<10% des évènements

Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

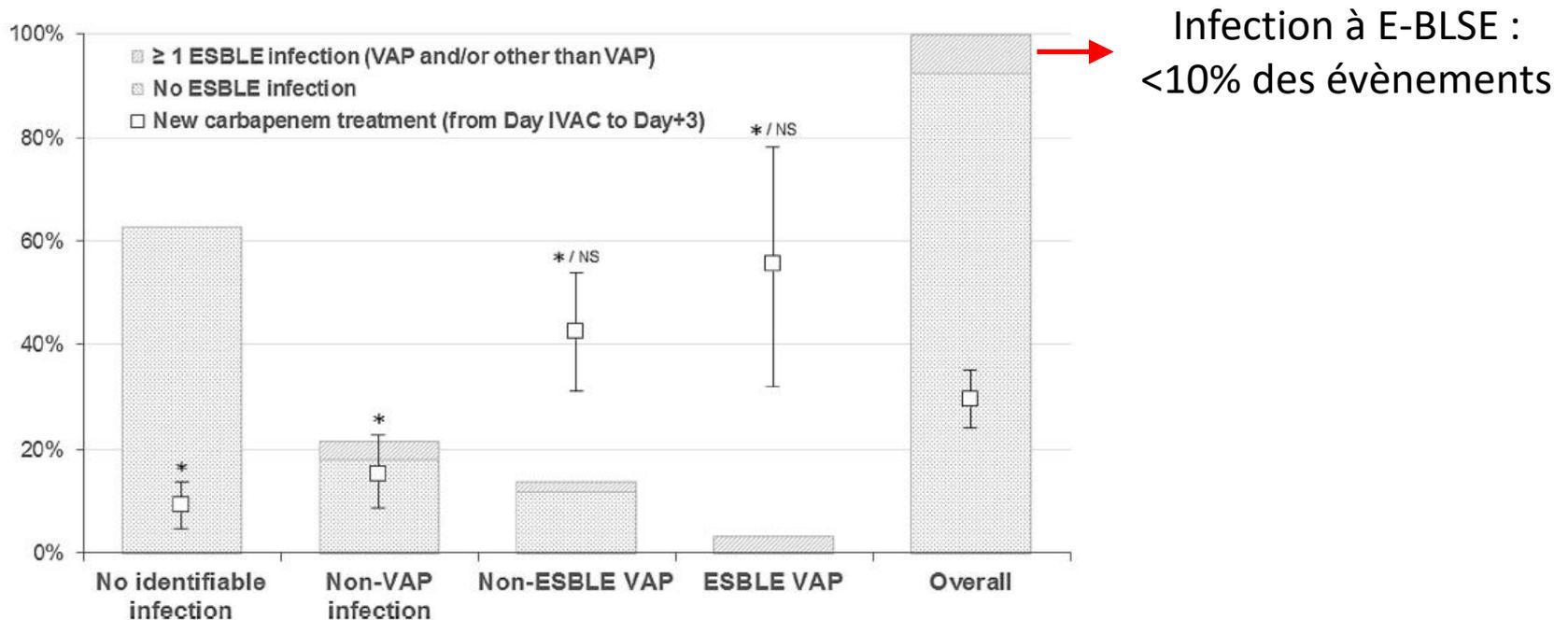
- Base OUTCOMEREA (17 réanimation, 1997–2015)
- Incluant tous les porteurs d'E-BLSE (dépistage rectal systématique à l'admission puis toutes les semaines OU ECBU +)
- Ventilation mécanique > 48 h et ≥ 1 d'événement « infection-like » (IVAC = infection-related ventilator-associated complications)



Infection à E-BLSE :
<10% des évènements

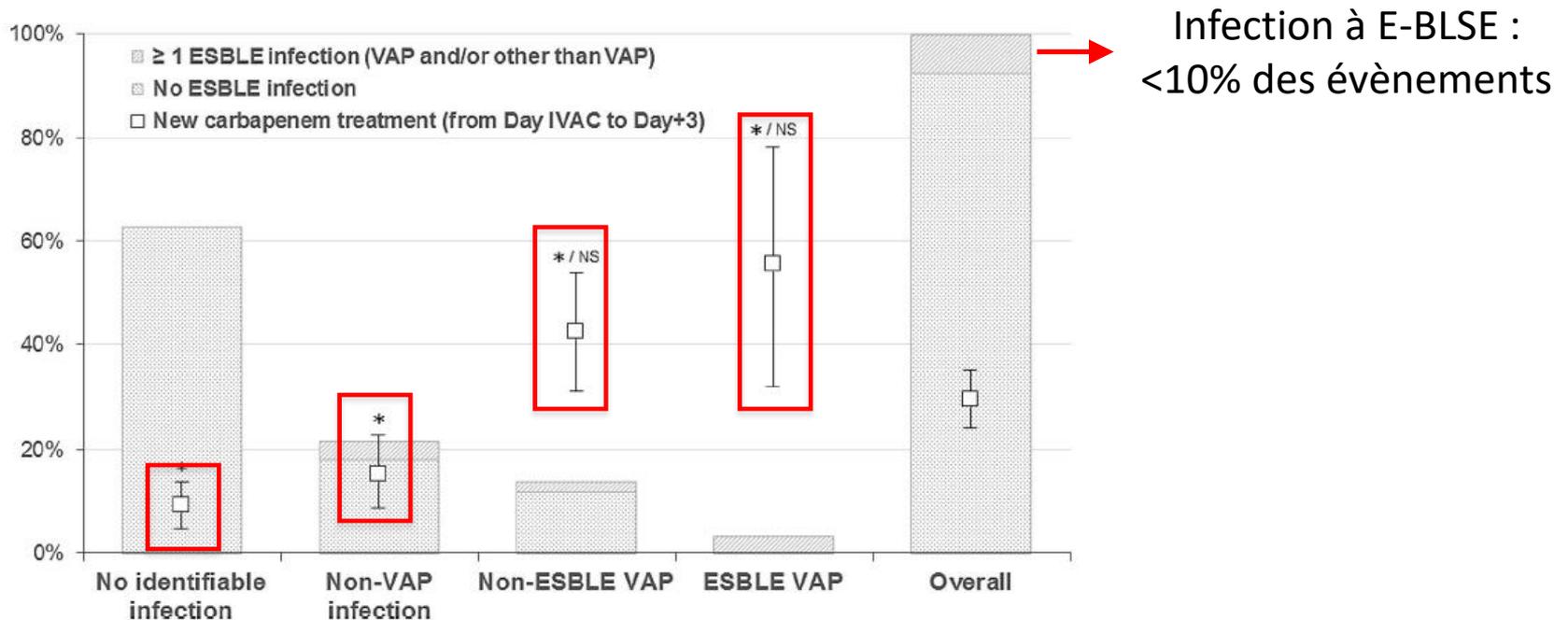
Risque d'infection BLSE chez un porteur de BLSE

- 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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*_{CTX-M} (ESBL) → Détection 11/11 *bla*_{CTX-M}
*bla*_{IMP} (Carbapenemase)
*bla*_{KPC} (Carbapenemase)
mecA/C – MREJ (methicillin resistance)
*bla*_{NDM} (Carbapenemase)
*bla*_{OXA-48-like} (Carbapenemase)
*bla*_{VIM} (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
β-Lacta Test^a (Bio-Rad, France), chromogenic tests 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%, NPV 100%	60–120 min (test, 15 min); 60–120 min (test, 15 min); variable ^b (culture + 3-hour subculture + 15-min test)	[46] [47] [48]
Rapid ESBL NP Test^c (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 ^b (test, 30–45 min)	[49] [50, 51]
Direct AST on respiratory sample without sub-culture (homemade)	Broncho-alveolar lavage (MV patients) with GNB on DE	Se 100%, Sp 95%, PPV 94%, NPV 100% (values are for 3GC resistance in Enterobacteriaceae: ESBL and other mechanisms)	18–24 hours	[52]
Verigene BC-GN (Luminex), automated multiplex PCR for pathogen identification and detection of <i>bla</i> _{CTX-M} genes	Blood culture positive for GNB	Se 80–93%, Sp 99–100%, NPV 93–99% , PPV 97–100% (values are for <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumonia</i> only)	Variable ^b (test, 2.5 hours)	[53, 54]
Unyvero (Curetis, Germany) Automated multiplex PCR for pathogen identification and detection of <i>bla</i> _{CTX-M} 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]
Accelerate pheno system (Accelerate Diagnostics) Automated FISH (pathogen identification) and AST	Positive blood culture	Agreement with culture-based AST for ceftriaxone resistance in Enterobacteriaceae, 95–97%	Variable ^b (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

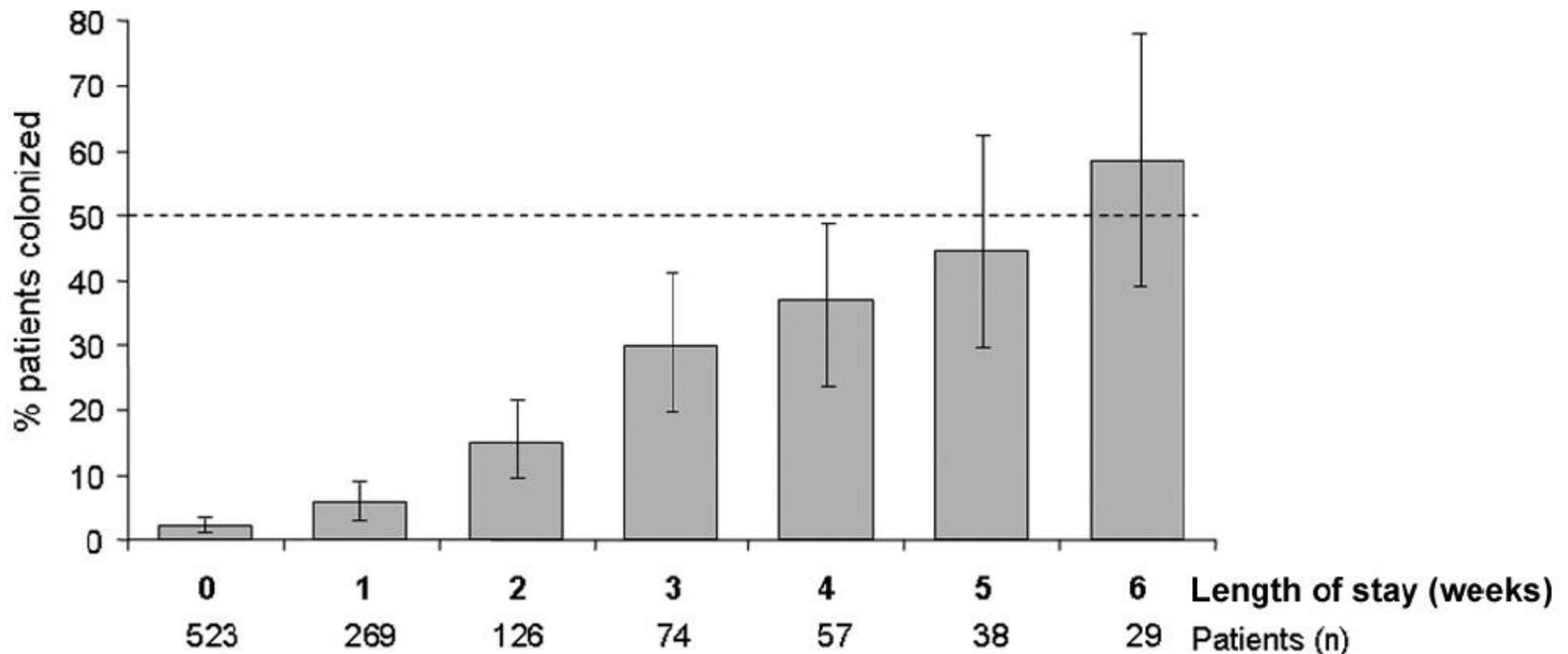
- Vous proposez cefepim/amikacine mais votre réanimateur se moque de vous : « un jour de carbapénème n'aura pas d'impact. Je réduirai le spectre demain »
- Avez-vous des données pour ne pas sortir de la réa sous les quolibets et les jets de tomate ?

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 ^a		MIC (mg/liter) ^b	
		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

^a 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.

^b 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^a

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR ^b	Univariate P ^c	Multivariate OR ^d
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
Antibiotic treatments					
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* β -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 ^a	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 ^b	-	+	-	+
IDP tools				
Computer-generated alert ^c	-	+	-	+
On-call advice	+	+	+	+
Multidisciplinary staff ^d	+	+	+	+
Systematic feedback on intervention results	-	+	-	+

Impact d'un programme de bon usage ?

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

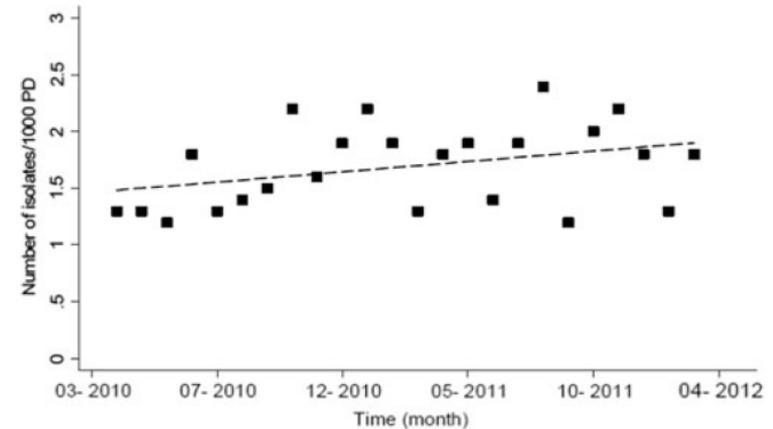
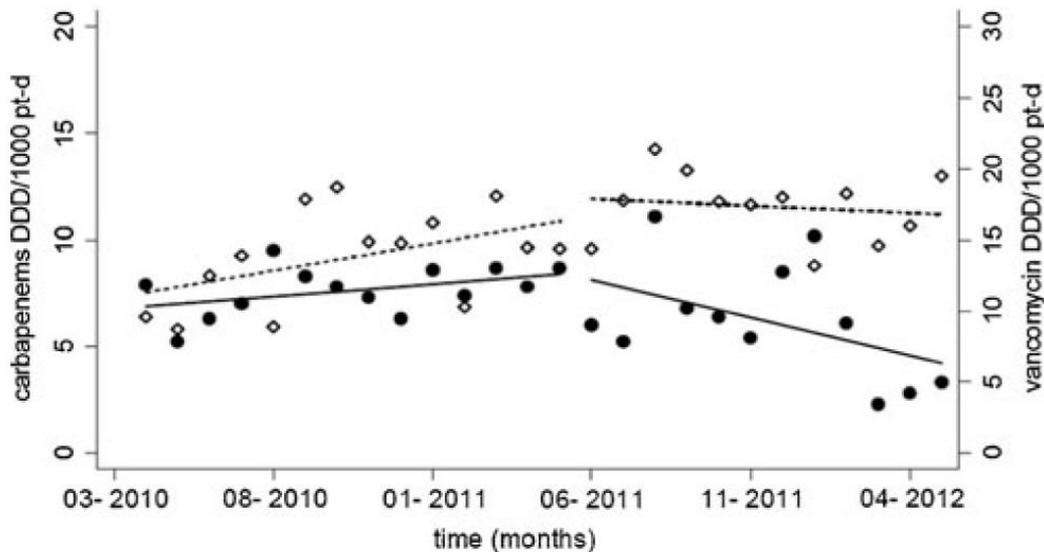


Fig. 2 ESBL-PE evolution among study. Trend (*dashed line*) to a linear increase in the monthly incidence of ESBL-PE (0.02/1,000 pt-d; $p=0.093$)

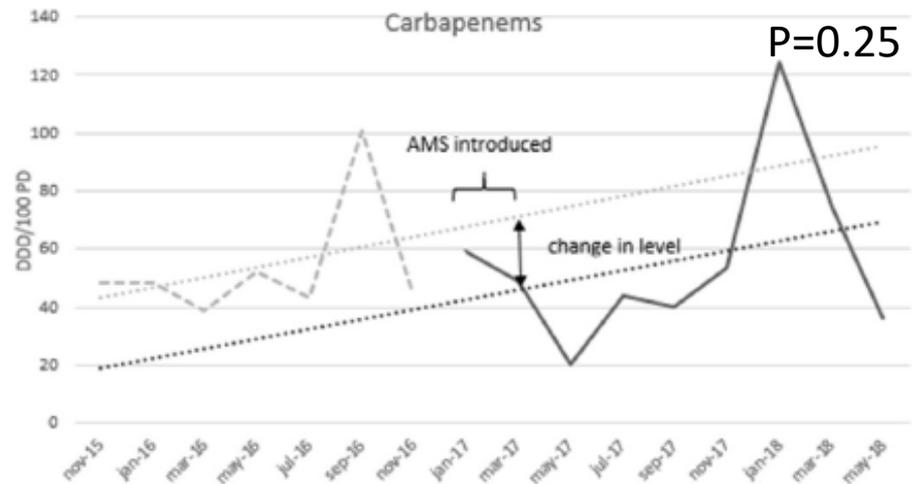
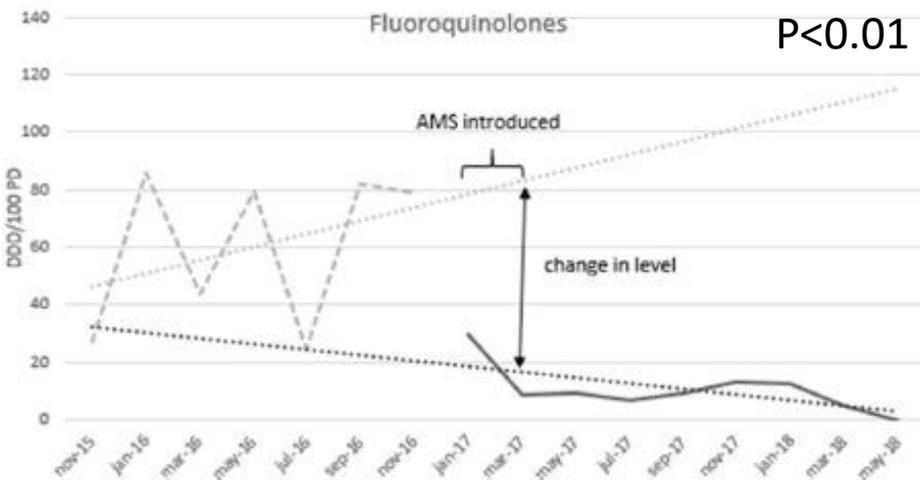
Réduction significative de la consommation des carbapénèmes

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	0.043
	Change in trend	-0.649	-1.23054	-0.06746	0.032
Carba-R Gram- BSI	Change in level	-2.83	-5.23193	-0.42807	0.025
	Change in trend	-0.639	-1.12919	-0.14881	0.016
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	0.026
	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 ?

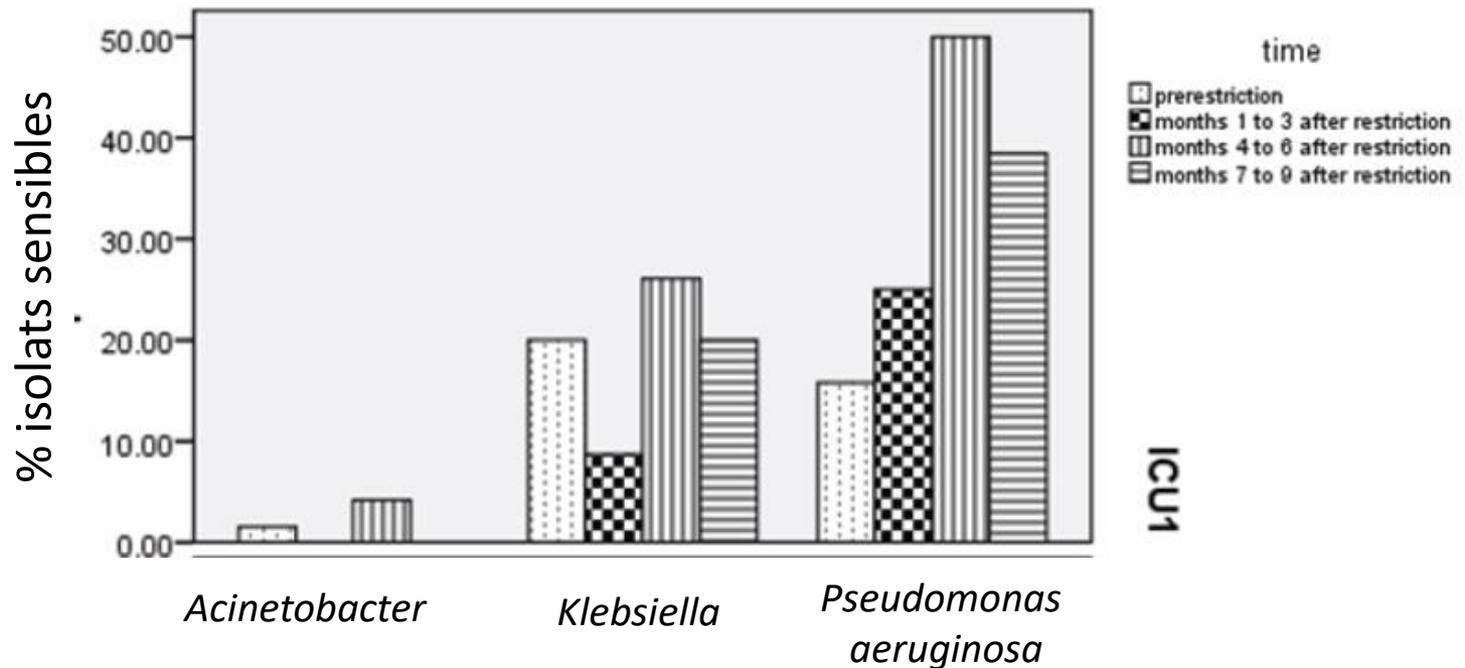
- Etude prospective avant/après à Téhéran (monocentrique)
- Critère de jugement = résistance bactérienne
- Carba seulement si infection documentée, en l'absence d'alternative

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