

EBLSE en réanimation

maitrise du risque - thérapeutique

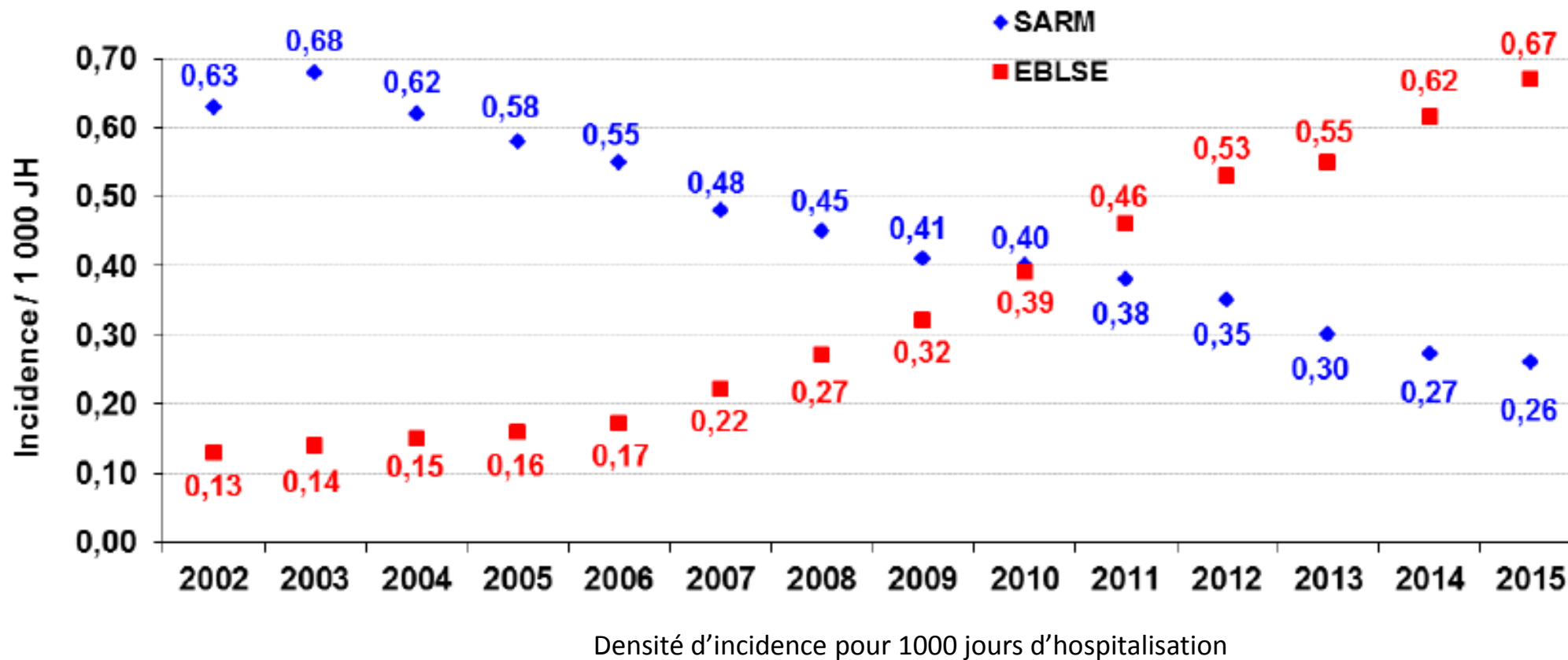
Jean-Ralph Zahar

Unité de Contrôle et de Prévention de l'infection

jeanralph.zahar@aphp.fr

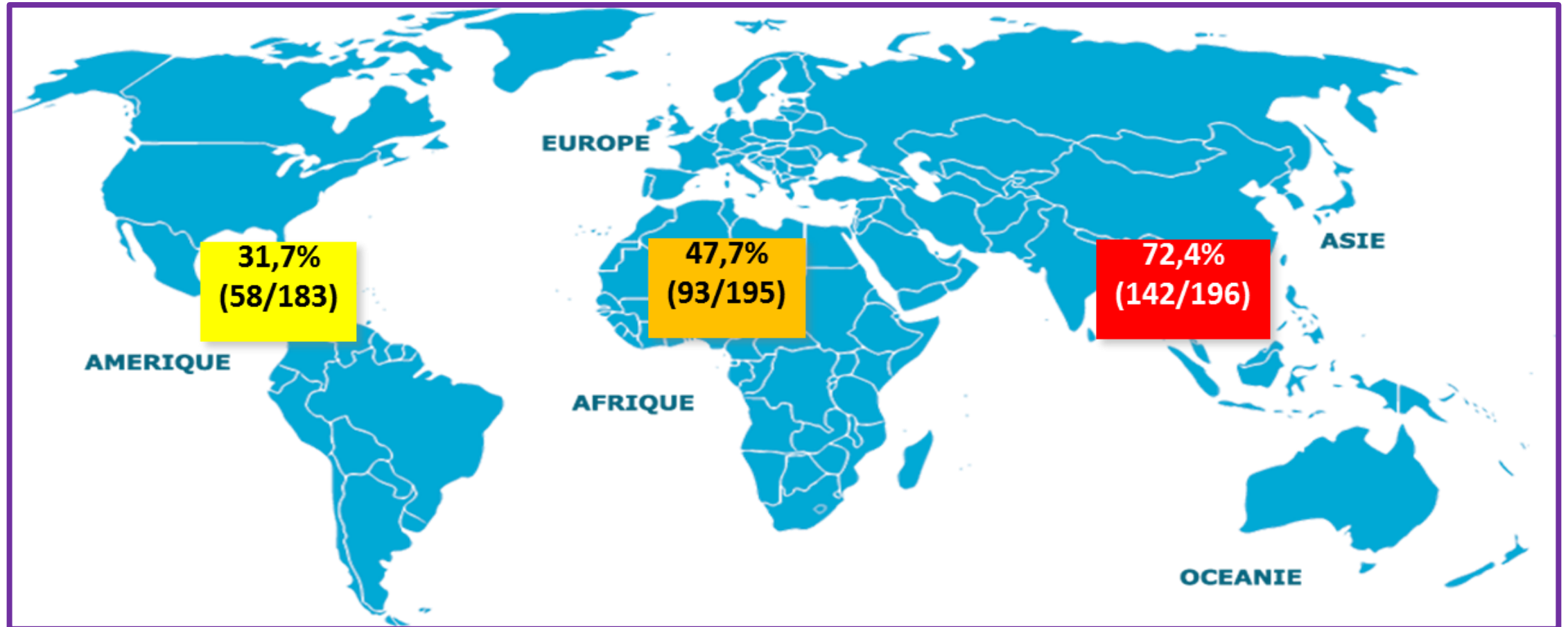
Données épidémiologiques

Données françaises



L'acquisition est fréquente

% de voyageurs colonisés en fonction du continent visité



Mais elle est de courte durée !!

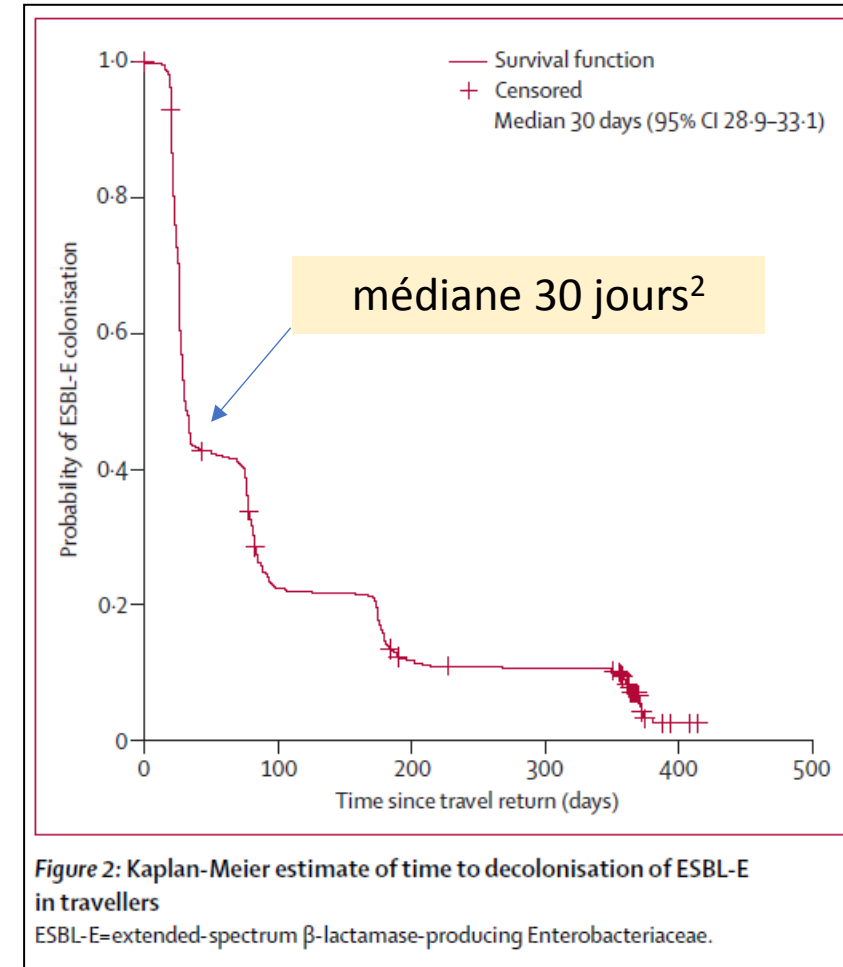
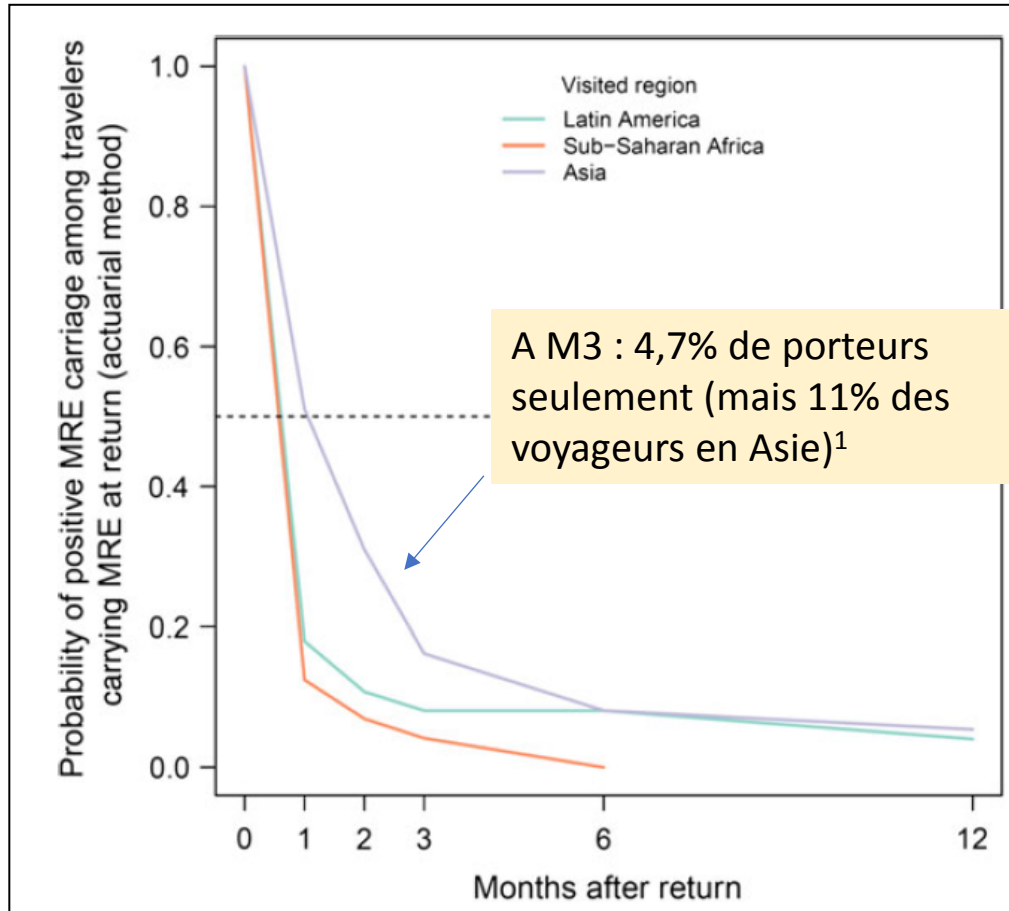
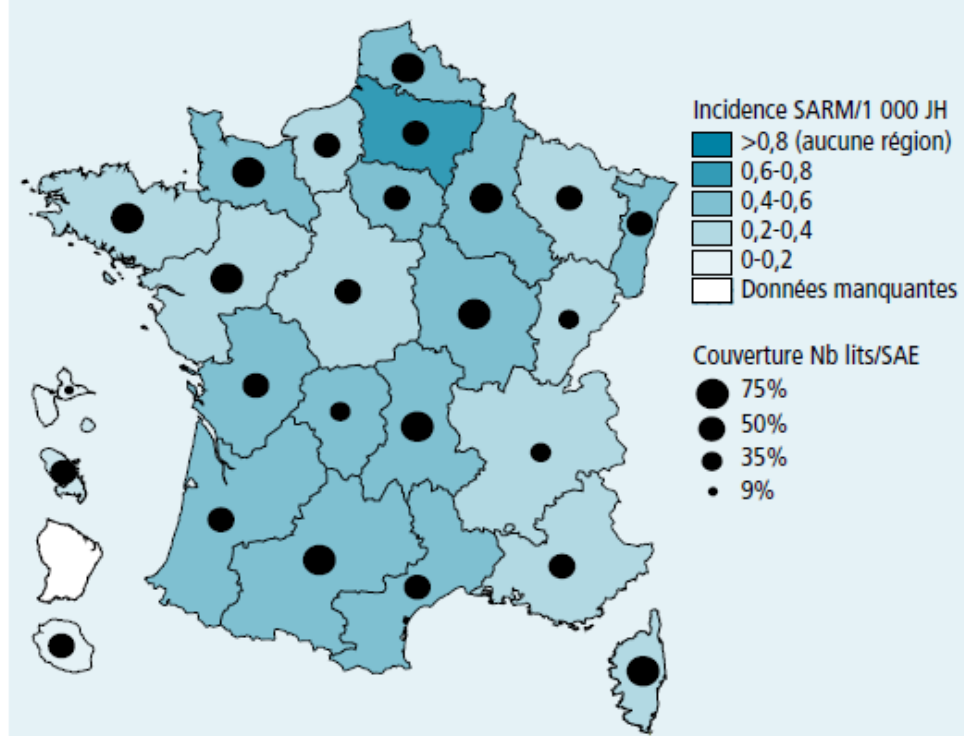


Figure 2: Kaplan-Meier estimate of time to decolonisation of ESBL-E in travellers

ESBL-E=extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

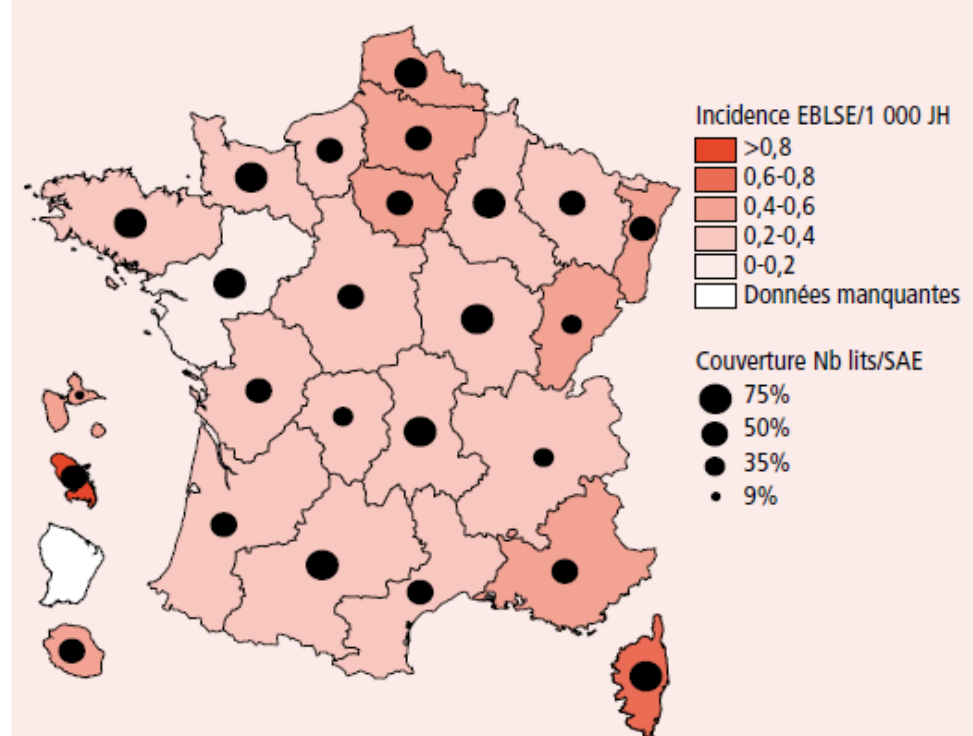
Données françaises variations régionales!

Figure 1 Cartographie régionale des densités d'incidence des SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation par région en 2010, France / *Figure 1 Regional mapping of MRSA incidence density per 1,000 patient-days in 2010, France*



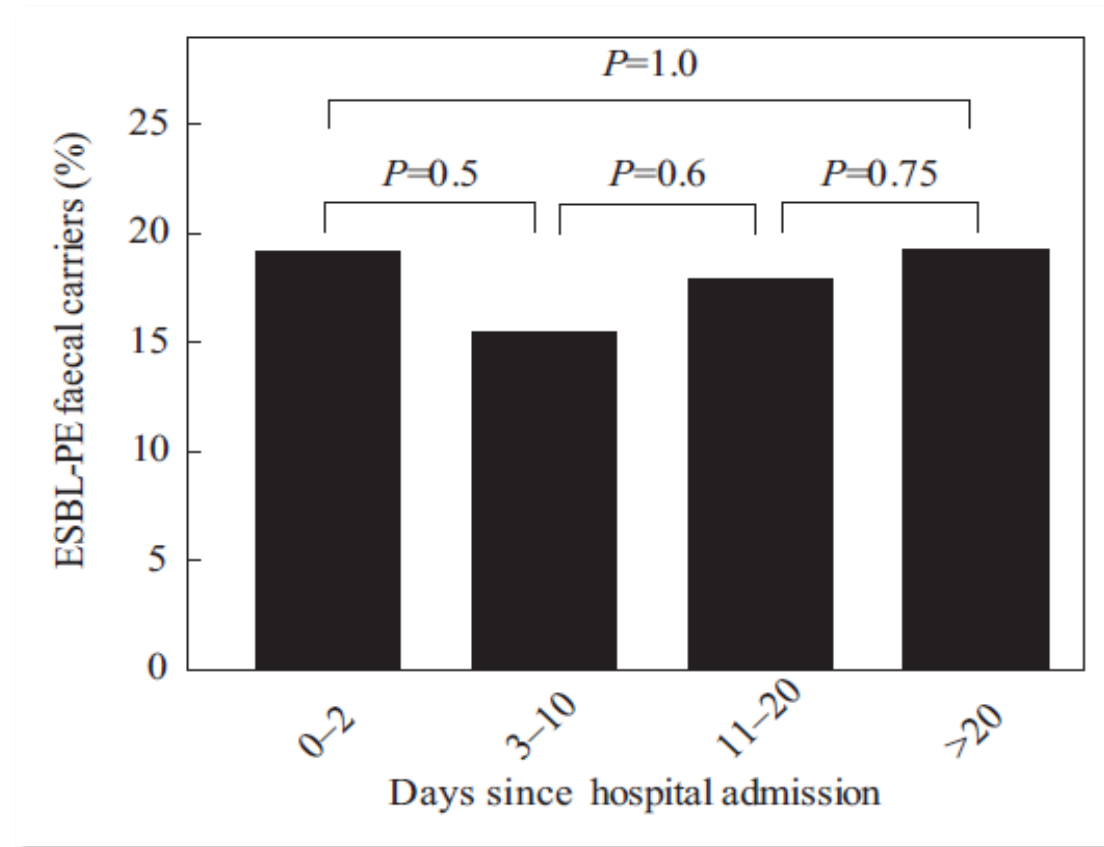
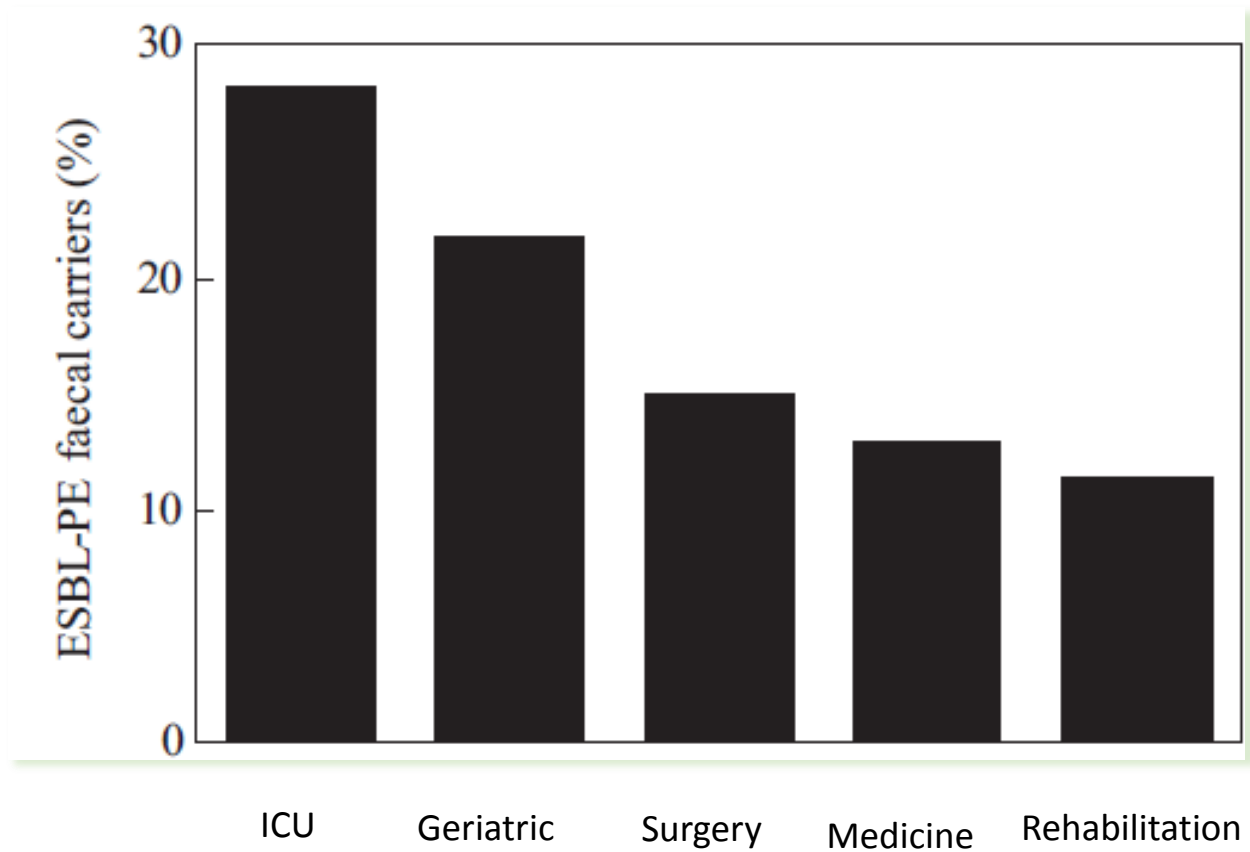
JH : journées d'hospitalisation
SAE : statistique annuelle des établissements de soins

Figure 2 Cartographie régionale des densités d'incidence des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation par région en 2010, France / *Figure 2 Regional mapping of incidence density of ESBLE per 1,000 patient-days in 2010, France*

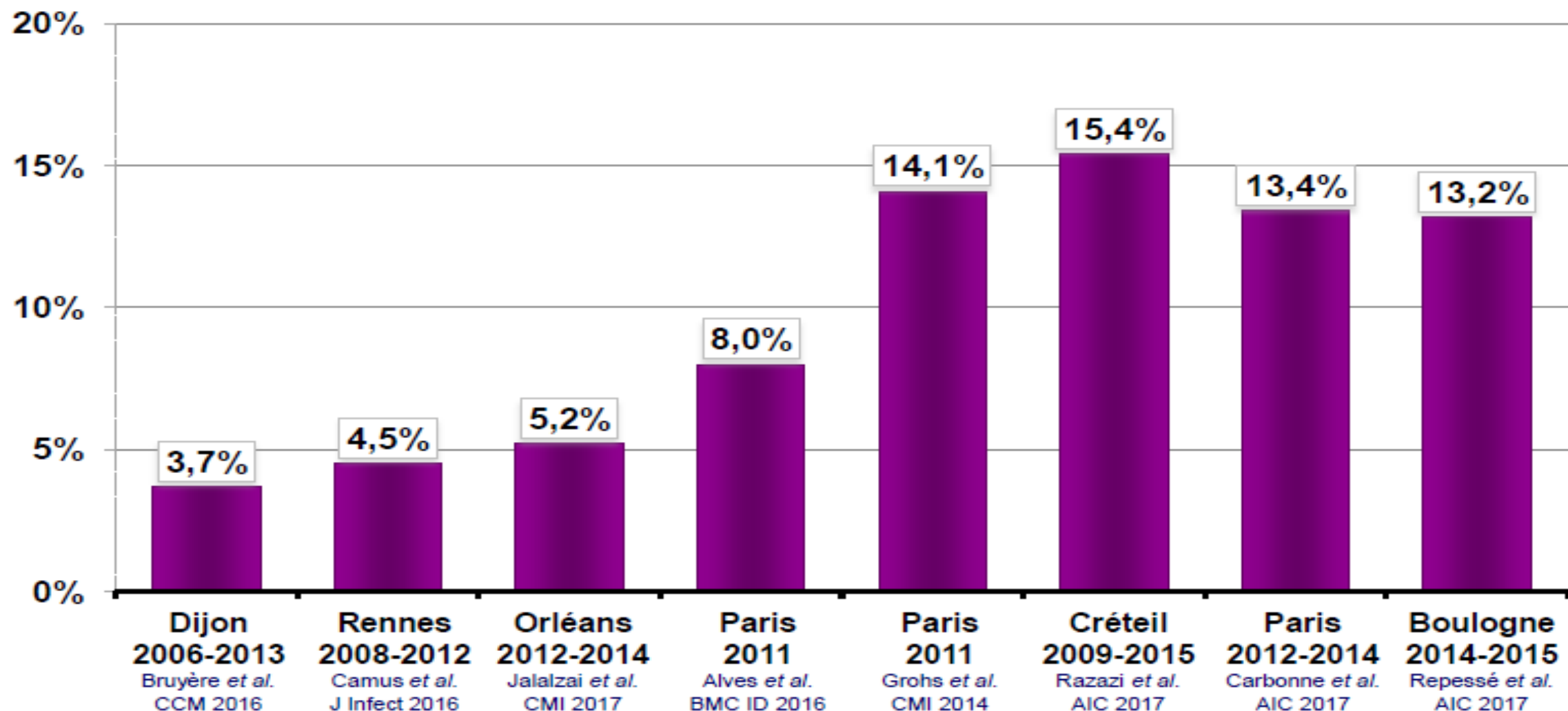


JH : journées d'hospitalisation
SAE : statistique annuelle des établissements de soins

EBLSE et colonisation à l'hôpital



Portage d'EBLSE à l'admission en réanimation, France



Maitrise du risque en réanimation

Les mesures possibles

- **Horizontales**

- Applicables chez tous les patients quel que soit leur statut
- Basée sur les précautions standard
- Peuvent y être associée une politique de décontamination
 - Cutanée (chlorhexidine)
 - Nasale (Mupirocine)
 - Digestive (DDS)

- **Verticales**

- Applicables chez certains patients identifiés
- Basées sur les précautions complémentaires contact

Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact



Avril 2009

**Dépistage du portage digestif d'EBLSE en réanimation
si épidémie récente ou installée (situation endémo-épidémique) (accord fort)**

Non porteurs :
précautions « standard »

- ✓ **SHA +++**
- ✓ Gants et tablier à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée

Porteurs : précautions
complémentaires « contact »

- ✓ **SHA +++**
- ✓ Tablier à usage unique si soins avec contact direct
- ✓ Gants à usage unique si contact avec liquide biologique ou peau lésée
- ✓ **Chambre seule**
- ✓ **Signalement**
- ✓ *Cohorting si situation épidémique*

L'isolement contact est-il inefficace ?

13 European ICUs between May, 2008, and April, 2011, in three phases

(phase 1) 6 month baseline period

(phase 2) Hand hygiene improvement programme at all ICUs in an interrupted time-series phase

Of 41 558 hand hygiene opportunities, mean compliance was 52% in phase 1, **69% in phase 2**

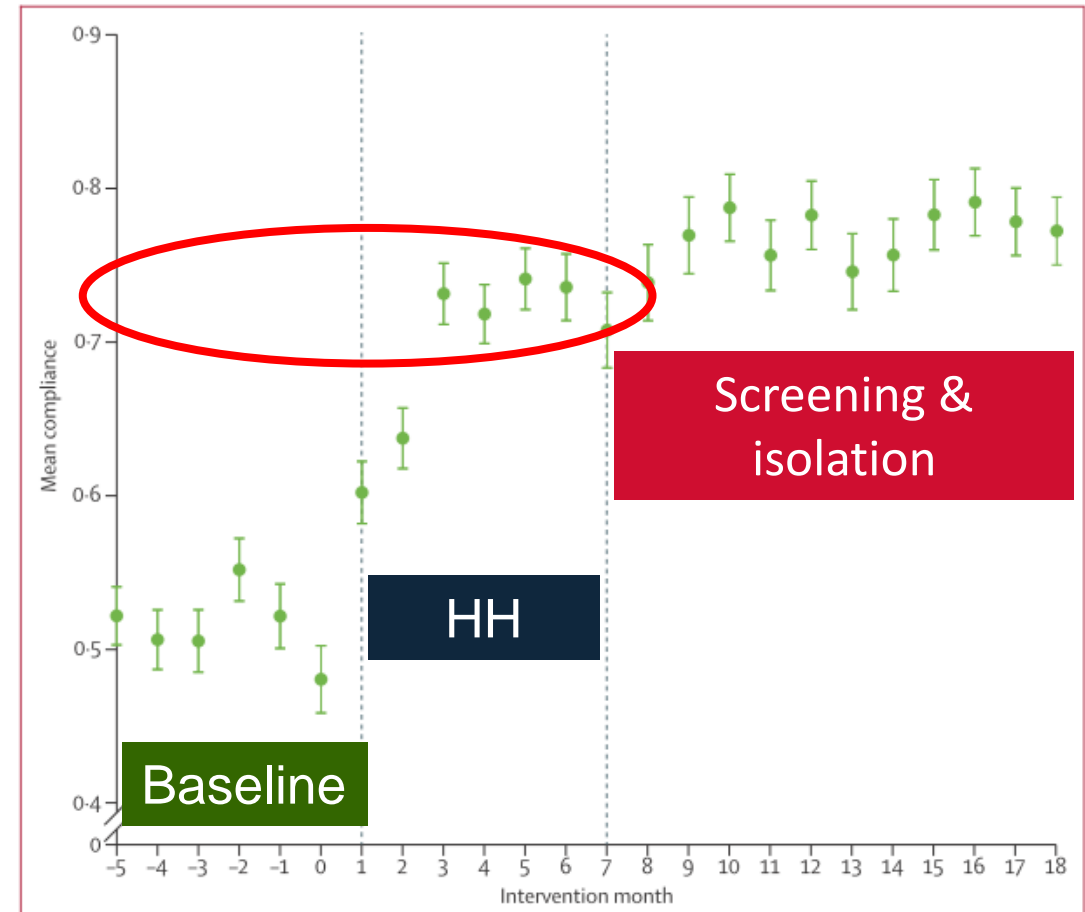


Figure 2: Mean hand hygiene compliance per month
Hand hygiene improvement intervention introduced at month 0. Error bars are 95% CIs.

Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial

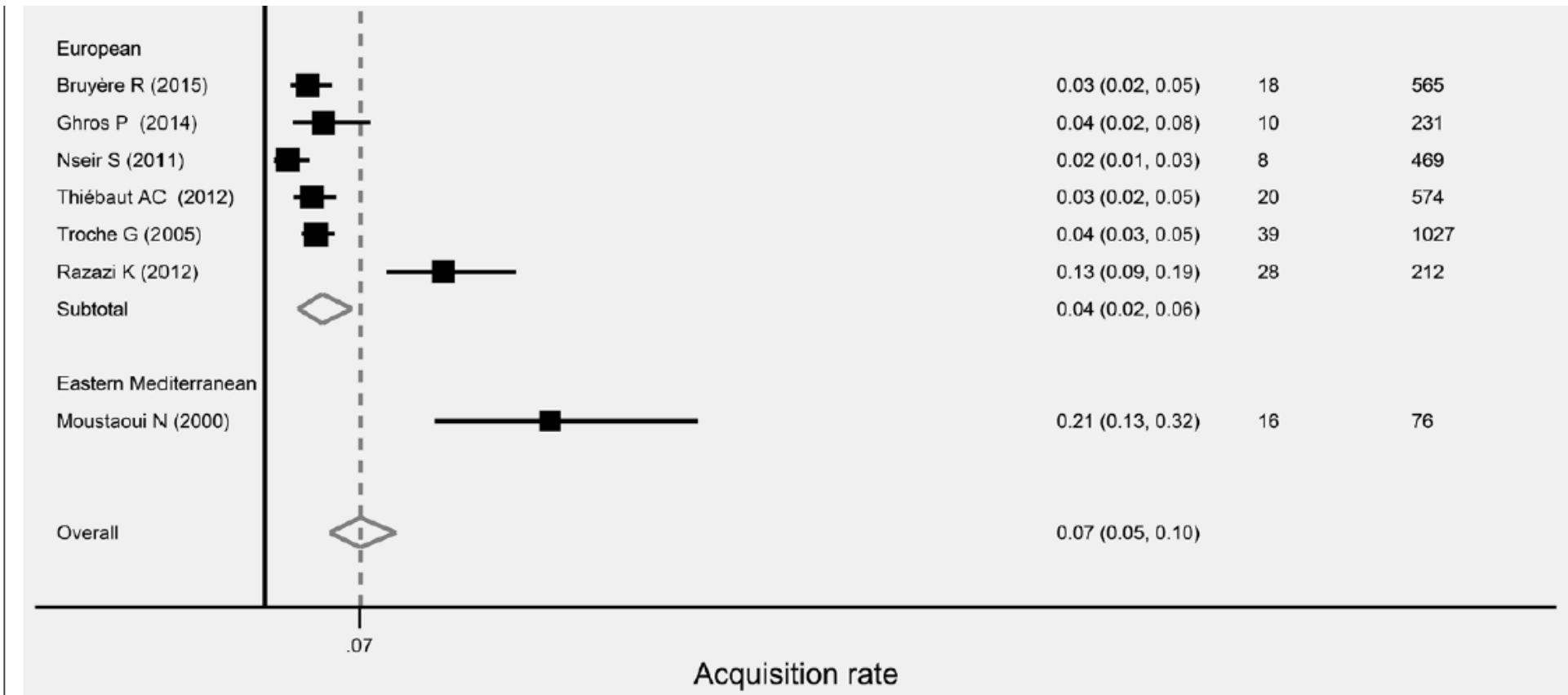
	Antimicrobial-resistant bacteria	MRSA	VRE	HRE
Phase 1 trend	1.014 (0.996–1.031; p=0.12)	1.042 (1.010–1.075; p=0.01)	1.000 (0.971–1.030; p=0.99)	1.012 (0.992–1.032; p=0.25)
Phase 2 step change	0.955 (0.676–1.348; p=0.79)	1.159 (0.654–2.053; p=0.61)	0.884 (0.481–1.626; p=0.69)	0.831 (0.559–1.235; p=0.36)
Phase 2 change in trend	→ 0.976 (0.954–0.999; p=0.04)	→ 0.925 (0.890–0.962; p<0.001)	0.982 (0.945–1.020; p=0.36)	0.994 (0.968–1.021; p=0.66)
Phase 3 step change	0.634 (0.349–1.153; p=0.14)	0.755 (0.252–2.257; p=0.62)	0.651 (0.209–2.031; p=0.46)	0.525 (0.263–1.048; p=0.07)
Phase 3 change in trend	1.015 (0.998–1.032; p=0.09)	1.057 (1.029–1.086; p<0.001)	1.015 (0.984–1.048; p=0.34)	0.991 (0.971–1.011; p=0.35)
Phase 3 step change (rapid vs conventional screening)	1.696 (1.090–2.638; p=0.02)	1.734 (0.768–3.916; p=0.19)	1.735 (0.711–4.234; p=0.23)	1.691 (1.012–2.828; p=0.05)
Phase 3 change in trend (rapid vs conventional screening)	0.996 (0.984–1.007; p=0.46)	0.985 (0.956–1.005; p=0.15)	0.993 (0.969–1.018; p=0.59)	1.000 (0.986–1.014; p=0.99)
Likelihood ratio test (rapid vs conventional screening)	p=0.06	p=0.34	p=0.47	p=0.10

MRSA

Data are IRR (95% CI) unless stated otherwise. IRR <1 represents a decrease in acquisition, whereas IRR >1 represents an increase. Cluster effects were accounted for in the analyses, and potential confounding factors (sex, age, month, invasive devices, nurse-to-patient staffing ratio, location before ICU admission, reason for admission, APACHE/SAPS, hospital, and number of days-at-risk for acquisition) were fitted as covariates. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. VRE=vancomycin-resistant enterococci. HRE=highly resistant Enterobacteriaceae. IRR=incidence rate ratio. APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. SAPS=Simplified Acute Physiology Score.

Table 3: Weekly acquisition of any antimicrobial-resistant bacteria, MRSA, VRE, and HRE

Qu'en est-il de l'acquisition d'EBLSE en réanimation ?



The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units

Tanya Gurieva,^{1,a} Mirjam J. D. Dautzenberg,^{1,2,a} Marek Gniadkowski,³ Lennie P. G. Derde,^{1,4} Marc J. M. Bonten,^{1,2} and Martin C. J. Bootsma^{1,5}

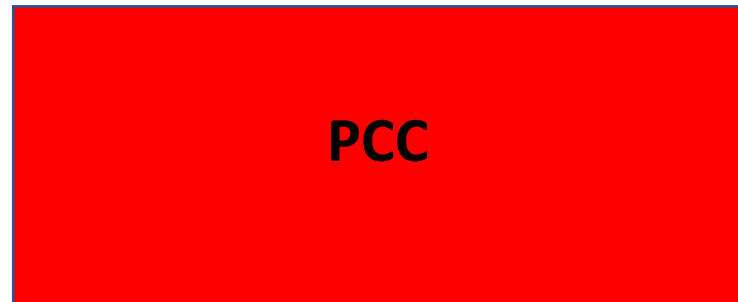
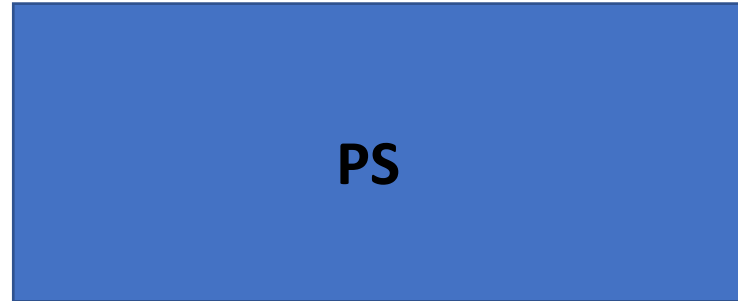
Table 1. Estimation of Transmission Parameters of Non-*Escherichia coli* Enterobacteriaceae and *E. coli* in 13 European Intensive Care Units Using a Random-Effects Model With No Effect of the Interventions

Parameter	Patients Included (n = 11 420)	
	Non-EcE	<i>Escherichia coli</i>
No. of patients colonized at admission (%)	401 (3.8%)	356 (3.3%)
No. of patients with documented acquisition	783	281
Acquisition rate per 100 uncolonized admissions	7.4	2.6
Cross-transmission parameter β_{σ} (95% CrI)	0.029 (.016–.049)	0.0078 (.0029–.016)
Single-admission reproduction number R_A (95% CrI)	0.17 (.094–.29)	0.047 (.018–.093)
Transmission parameter α_{σ} (95% CrI)	0.0048 (.0022–.011)	0.0024 (.0013–.0039)
Relative transmission capacity of non- <i>E. coli</i> Enterobacteriaceae vs <i>E. coli</i> ($\beta_0^{non-EcE}/\beta_0^{E. coli}$) (95% CrI)	3.7 (1.4–11.3)	

R-Gnosis study

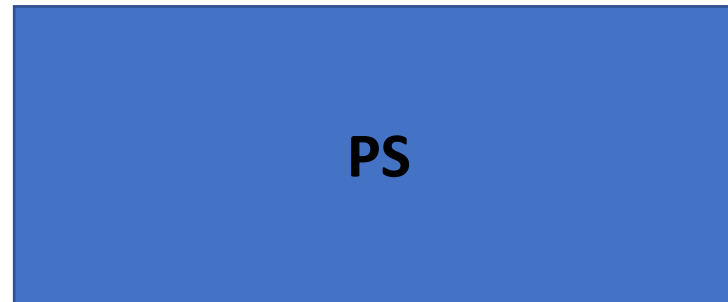
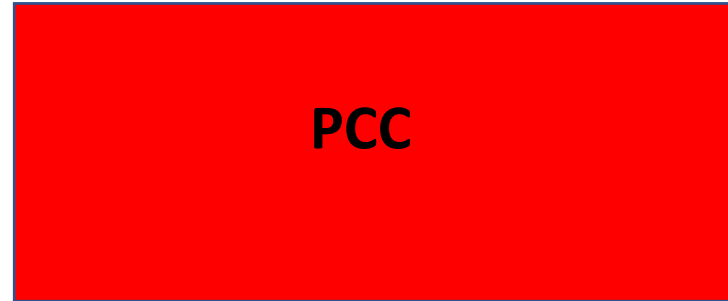
- Etude randomisée en cluster

-



12 mois

1 mois



12 mois

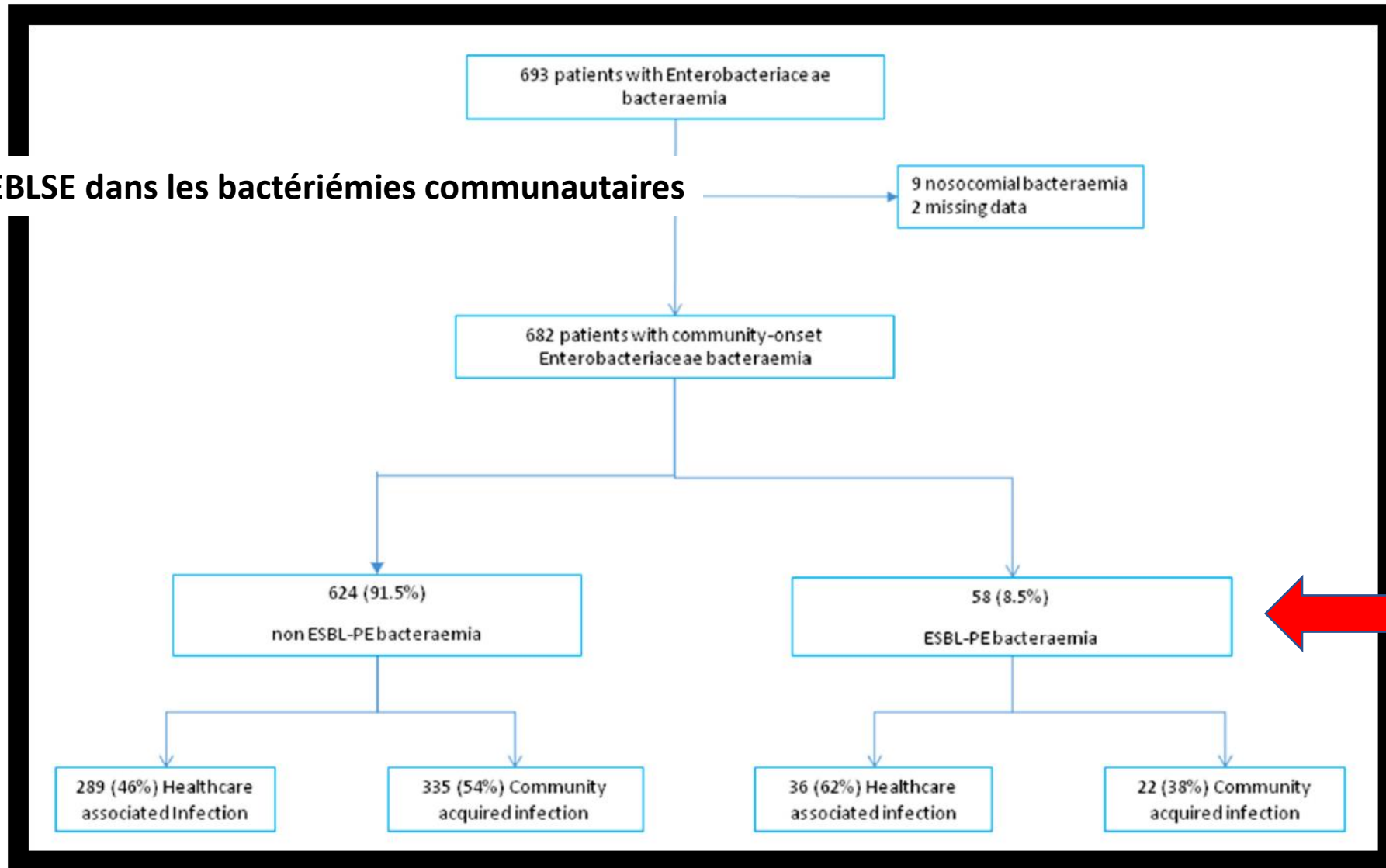
R-Gnosis study

	PS	PCC
Chambre individuelle	NON	Oui (si possible)
Gants	Au contact des fluides	Systematique
Protection tenue professionnelle	Soins salissants ou mouillants	systematique
HDM	oui	oui
Observance	85%	84%
Observance HDM	62%	62%

EBLSE et infection

L'infection à BLSE en communautaire est rare

Prévalence des EBLSE dans les bactériémies communautaires



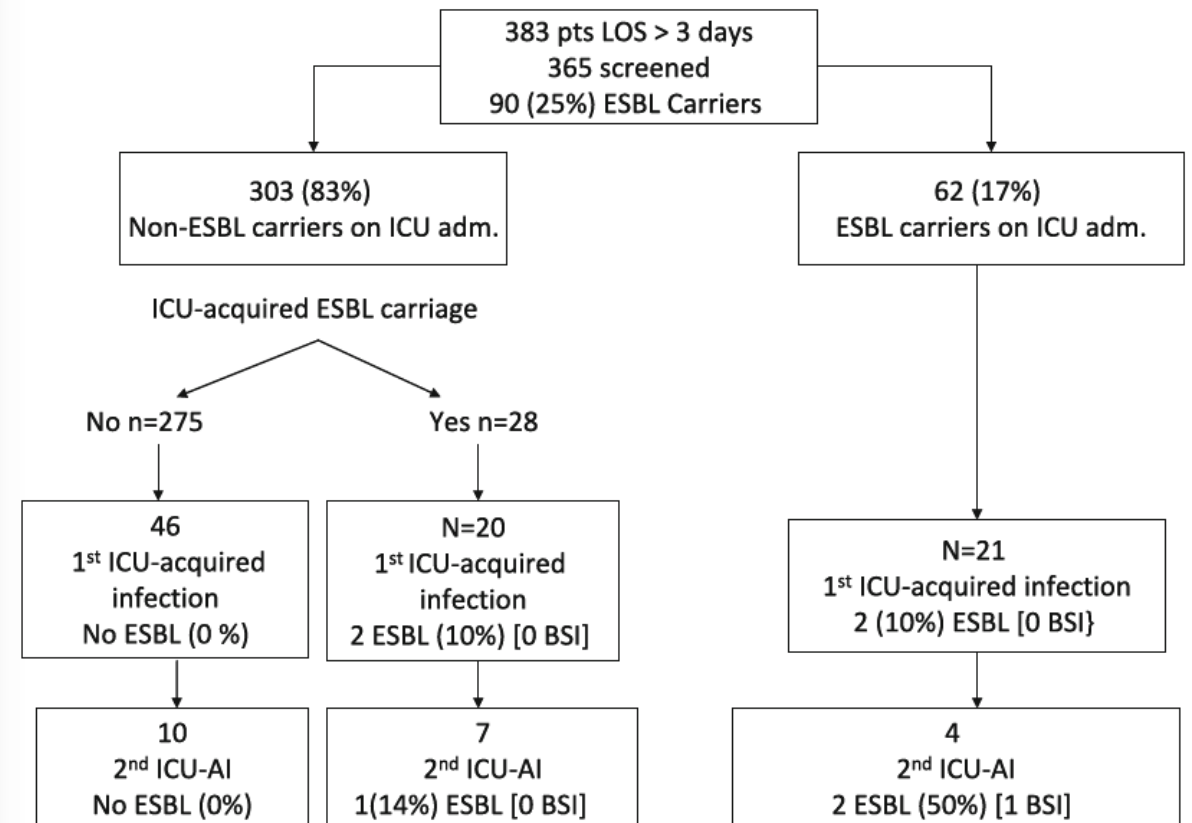
Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Variable	Odds ratio	95% CI	P-value
Low regional incidence	2.26	0.67–7.54	0.185
High regional incidence	4.07	1.29–12.85	0.017
Travel to a high-risk country within last 3 years	2.81	1.12–7.04	0.028
Previous anti-anaerobic antibiotic administration	3.51	1.63–7.54	0.001
Median Charlson score	1.10	0.98–1.23	0.106

Multivariate analysis of variables associated with healthcare-associated bloodstream infection (HCA-BSI) caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE)

L'infection à EBLSE en réanimation chez les porteurs est aussi rare

Variable	Overall (n = 587)	ESBL-EB Colonization Prior to Suspected VAP (n = 40)	No ESBL-EB Colonization Prior to Suspected VAP (n = 547)	p
VAP causative bacterial agents, n (%)				
<i>Enterobacteriaceae</i>		21 (52.5)	186 (34.0)	0.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		10 (25.0)	83 (15.2)	0.10
<i>S. aureus</i>		4 (10.0)	65 (11.9)	0.72
Other gram-negative		3 (7.5)	40 (7.3)	0.96
Other gram-positive		3 (7.5)	34 (6.2)	0.75
None		2 (5.0)	172 (31.4)	< 0.01
Polymicrobial		9 (22.5)	87 (15.9)	0.67
ESBL-EB causing VAP, n (%)				
<i>Escherichia coli</i> *		7 (43.7)	1 (25.0)	< 0.01
<i>Enterobacter cloacae</i> *		5 (31.2)	2 (50.0)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *		4 (25.0)	0 (00)	
<i>Haffnia alvei</i> *		0 (0.0)	1 (25.0)	
VAP caused by MDR bacteria other than ESBL-EB, n (%)				
<i>Enterobacteriaceae</i> †		2 (16.7)	46 (32.2)	0.52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> †		2 (16.7)	30 (21.0)	
<i>S. aureus</i> †		3 (25.0)	14 (9.8)	
Polymicrobial†		3 (25.0)	45 (31.5)	
Other†		2 (16.7)	8 (5.6)	
Appropriate first-line ATB, n (%)		20 (50.0)	364 (66.7)	0.03
Carbapenem as first-line ATB, n (%)		13 (32.5)	79 (14.4)	< 0.01



Razazi K et al. Intensive Care Med. 2012;.

D'abord se coloniser puis s'amplifier

Relative Fecal Abundance of Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains and Their Occurrence in Urinary Tract Infections in Women

Ruppe E et al - *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(9):4512.

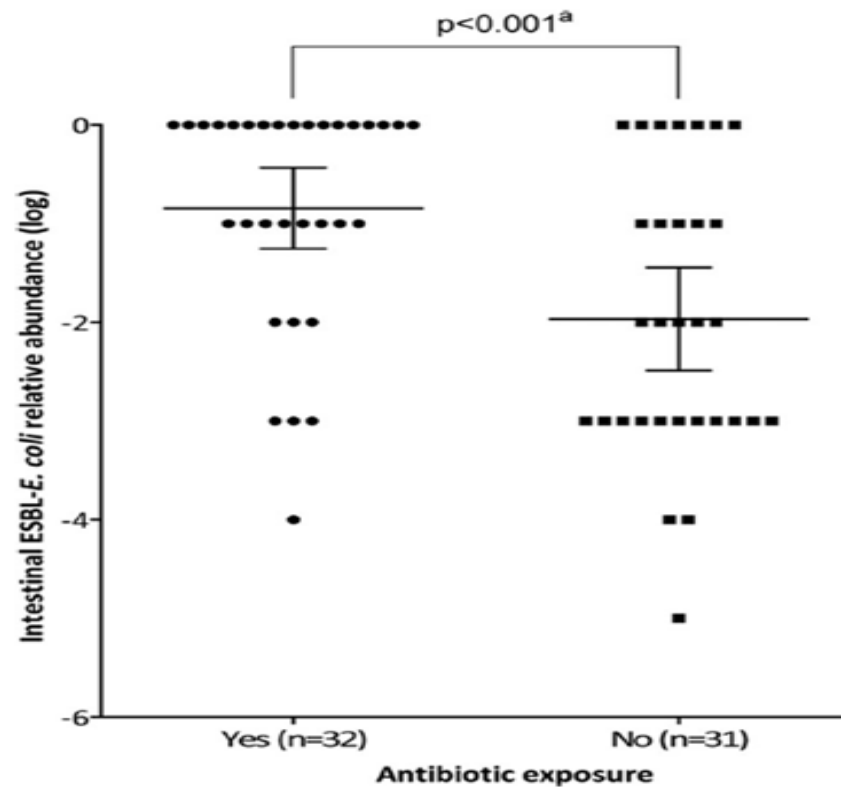
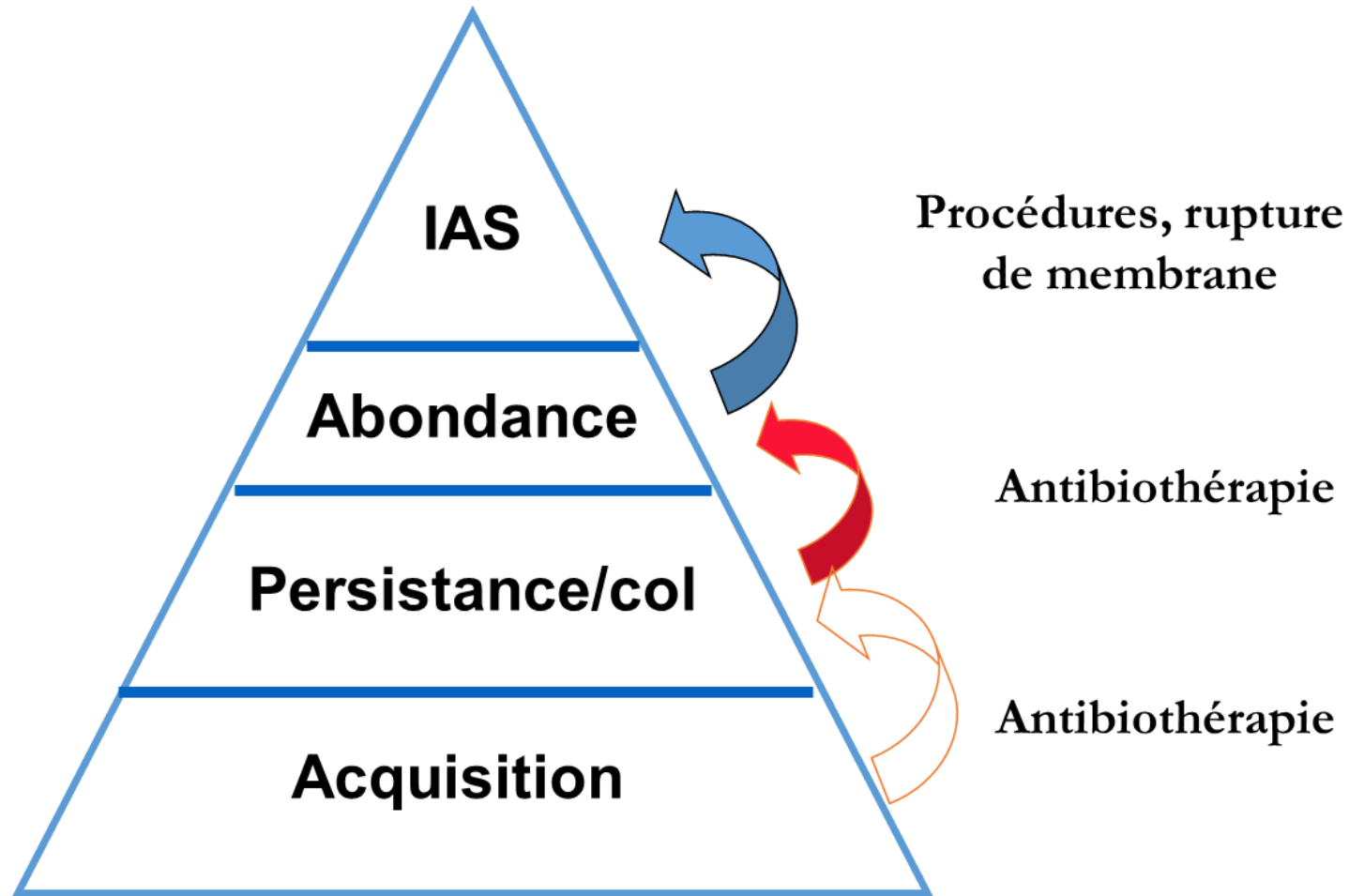


TABLE 3 ESBL-RA as a predictor of UTI caused by ESBL *E. coli* for the 31 women not exposed to antibiotics

ESBL-RA value (%)	Concordance determined according to ^a :			
	Sens	Spec	PPV	NPV
10–100	0.57	0.77	0.57	0.88
1–10	0.57	0.61	0.33	0.84
0.1–1	0.86	0.45	0.35	0.93
0.01–0.1	1.00	0.10	0.26	1.00
0.001–0.01	1.00	0.03	0.23	1.00

^a Concordance applied to women with urine and fecal samples that contained ESBL *E. coli* strains that displayed $\geq 95\%$ similarity (see Materials and Methods). Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Physiopathologie des infections à EBLSE

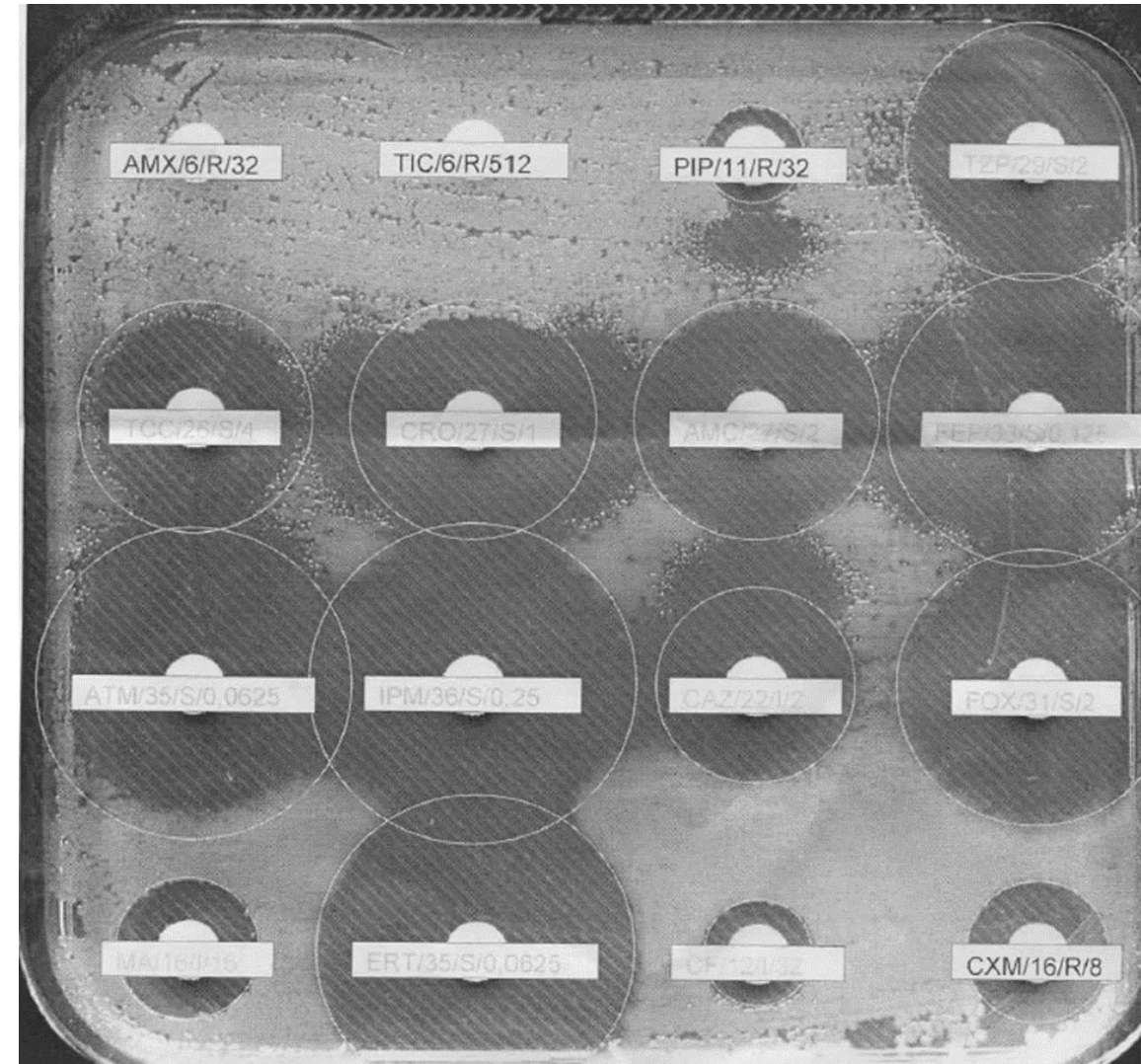


EBLSE et traitement

BLSE qu'est ce à dire ?

	Entérobactérie du G1 (<i>E.coli</i>)	Entérobactérie du G2 (<i>K.pneumoniae</i>)	Entérobactérie du G3 (<i>E.aerogenes</i>)	BLSE
amoxicilline	S	R	R	R
amoxicilline + acide clavulanique	S	S	R	SIR/ R
Ticarcilline	S	R	S	R
Ticarcilline + acide clavulanique	S	S	S	SIR/ R
Piperacilline	S	R	S	R
Piperacilline+Tazobactam	S	S	S	SIR
Cefoxitine	S	S	R	S/R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	S	SIR/ R
Ceftazidime	S	S	S	SIR/ R
Cefepime	S	S	S	SIR/ R
Carbapenems	S	S	S	S

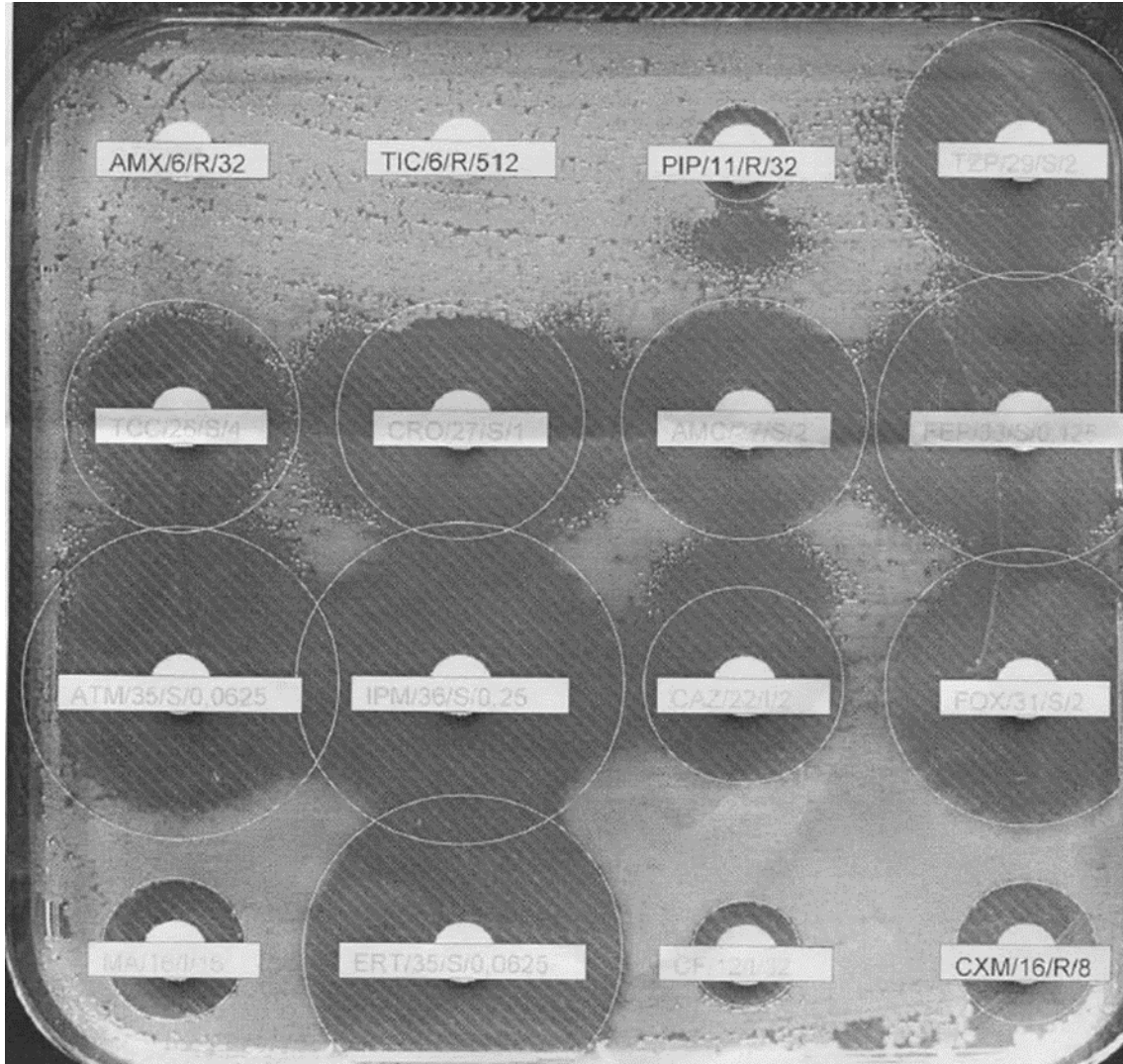
Il y a BLSE et *BLSE*



BLSE qu'est ce à dire ?

	Entérobactérie du G1 (<i>E.coli</i>)	Entérobactérie du G2 (<i>K.pneumoniae</i>)	Entérobactérie du G3 (<i>E.aerogenes</i>)	BLSE
amoxicilline	S	R	R	R
amoxicilline + acide clavulanique	S	S	R	SIR/ R
Ticarcilline	S	R	S	R
Ticarcilline + acide clavulanique	S	S	S	SIR/ R
Piperacilline	S	R	S	R
Piperacilline+Tazobactam	S	S	S	SIR
Cefoxitine	S	S	R	S/R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	S	SIR/ R
Ceftazidime	S	S	S	SIR/ R
Cefepime	S	S	S	SIR/ R
Carbapenems	S	S	S	S

Il existe de nombreuses autres possibilités thérapeutiques (in-vitro)



Cefoxitine

Piperacilline – Tazobactam

Cephalosporine de 3^{ème} génération

Céfépime

Temocilline

Ceftolozane – Tazobactam

Ceftazidime -avibactam

In vivo l'efficacité d'un antibiotique dépend de

- La concentration de l'antibiotique au site de l'infection
- Pour une beta lactamine le temps passé au dessus de la CMI (40% à 70% du temps de l'intervalle d'administration)
- Pour les infections sévères, il faudrait atteindre de 4 à 10 fois la CMI de la bactérie responsable de l'infection

Pour une infection à EBLSE

Une diffusion de l'inhibiteur au sein du foyer infectieux

Une concentration de l'inhibiteur permettant de saturer la production d'enzyme

Carbapénèmes ou alternatives ?

- Le traitement des références des infections à EBLSE sont les carbapénèmes
- L'augmentation de la prévalence des EBLSE est accompagnée d'une augmentation de la consommation des carbapénèmes
- La surconsommation des carbapénèmes « seraient » associées à l'émergence de résistance

Nombreuses études et nombreuses limites

- Rétrospective ou observationnelle
- *Escherichia coli*, espèce la plus fréquemment impliquée
- Données pharmacocinétiques et pharmacodynamique non prises en compte
- CMI non mesurée, dosages non effectués et modalités d'administration des antibiotiques inconnue ou non décrite
- Traitements associés (drainage, évacuation, retrait des cathéters) inconnus
- Confusion entre traitement probabiliste et traitement documenté

« Digest » des différentes études

- Alternatives efficaces en traitement relais
- Alternatives efficaces si CMI basse
 - CMI <2 mg/l pour la piperacilline-tazobactam
 - CMI \leq 1mg/l pour les CSP3G
- Alternatives efficaces si Infections urinaires
- Alternatives efficaces si liées à *E. coli*

Bano *et al*, Clin Inf Dis 2012

Retamar *et al*, AAC 2013

Lee *et al*, Clin Inf Dis 2013

Pilmis *et al*, Annals Int Care 2017

Le succès des alternatives depend de la CMI

Etude	Espèces	Molécules	CMI<1mg/l Succès/échec	CMI = 4mg/l Succès/echec
Andes	<i>Kp, E. coli</i>	CSP 3G	81%/19%	27%/73%
Etude	Espèces	Molécules	CMI≤4mg/l Succès/échec	CMI> 4mg/l Succès/echec
Rodriguez-B	<i>E. coli</i>	BLBLI	95%/5%	77%/23%
Etude	Espèces	Molécules	CMI<1mg/l Succès/échec	CMI 2- 8mg/l Succès/echec
Lee	<i>E.coli, K. pneumoniae, E.cloacae</i>	Cefepime	90% /10%	50%/50%
Etude	Espèces	Molécules	CMI<4mg/l Succès/échec	CM> 4mg/l Succès/echec
Retamar	<i>E. coli</i>	BLBLI	100%/-	57%/43%

Il existe des études negatives !!!

Auteur	Type	Espèce	Nb	Portes d'entrée	Traitement	Résultats
Tsai	Retro	<i>P.mirabilis</i>	47	51% urinaires	32% PiP-Taz	Surmortalité (NS)
Da Rosa	Retro	<i>P.mirabilis</i> , <i>E. coli</i> <i>K.pneumoniae</i>	128	47% inconnues 9% urines 44% abdominal	6% PiP-Taz	Surmortalité (NS)
Chaubey	Retro	<i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	79	49% bactériémies	ND	Surmortalité (0.06)
Chopra	Retro	<i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	145		49% cefepime 28% carbapenemes	Carbapenem (protecteur)

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

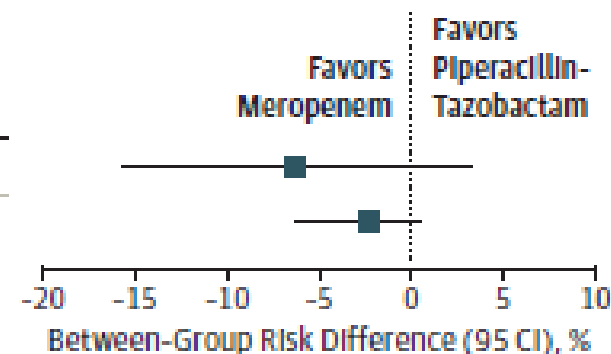
A Randomized Clinical Trial

- Etude randomisée (1:1) de non infériorité
- Multi centrique internationale
- Comparaison meropenem 1gx3/jour versus Pip-Taz 4,5X4/jour
- Bactériémie à entérobactérie résistante au CSP3G
- Prise en compte de la gravité (score de Pitt) et de la porte d'entrée
- Mortalité à 30 jours

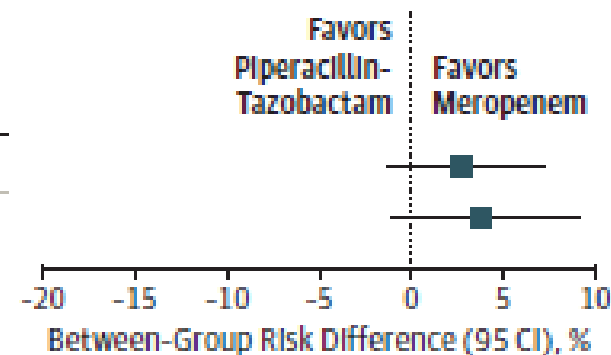
	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (-∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (-∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (-∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (-∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (-∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (-∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (-∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (-∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (-∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (-∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (-∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (-∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (-∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (-∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (-∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (-∞ to 12.2)	

Figure 2. Secondary Outcomes

Measure of Success	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Clinical and microbiological success at day 4 ^a	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success at day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)



Measure of Failure	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Microbiological relapse	9/187 (4.8)	4/191 (2.1)	2.7 (-1.1 to 7.1)
Secondary infection with multiresistant organism or <i>Clostridium difficile</i>	15/187 (8.0) ^b	8/191 (4.2) ^c	3.8 (-1.1 to 9.1)



Faut-il bannir les « alternatives » en réanimation ?

- La réanimation c'est
 - Des patients plus graves → nécessitent une adéquation thérapeutique rapide
 - Des volumes de distribution plus élevés → difficultés à assurer les recommandations PK/PD
- En probabiliste chez des patients graves = OUI
- En documenté et/ou en l'absence de gravité = « faut voir »

Ne pas utiliser les carbapénèmes ?

- Molécules sensibles in vitro
- Mesure de la CMI
- Administration en continue ou semi continue
- En monitorant les taux plasmatiques
- Après évacuation des foyers infectieux
- En évitant certaines molécules dans certaines situations

Sensibilité in vitro ?

	Souches d' <i>E.coli</i> BLSE sensibles (%)
C3G	5 (3)
C4G	44 (30)
AMC	59 (41)
TZP	134 (92)
FOX	126 (88)
Gentamicine	91 (63)
Amikacine	123 (85)
FQ	57 (39)
SXT	26 (18)

Pas d'options thérapeutiques "classiques" pour 71 (49%) des *E. coli*

Mesurer la Concentration Minimale Inhibitrice

Sensibilité - PTZ	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. clocae</i>
n souches diamètre \geq 21 (mm)	133/144 (92,4%)	74/111 (66,7%)	21/48 (43,7%)
n souches CMI \leq 8 (mg/L)	128/133 (96,2%)	51/74 (68,9%)	9/21 (42,8%)
CMI 50 % (mg/L)	2	8	12
CMI min (mg/L)	0,5	0,19	0,125
CMI max (mg/L)	16	64	96

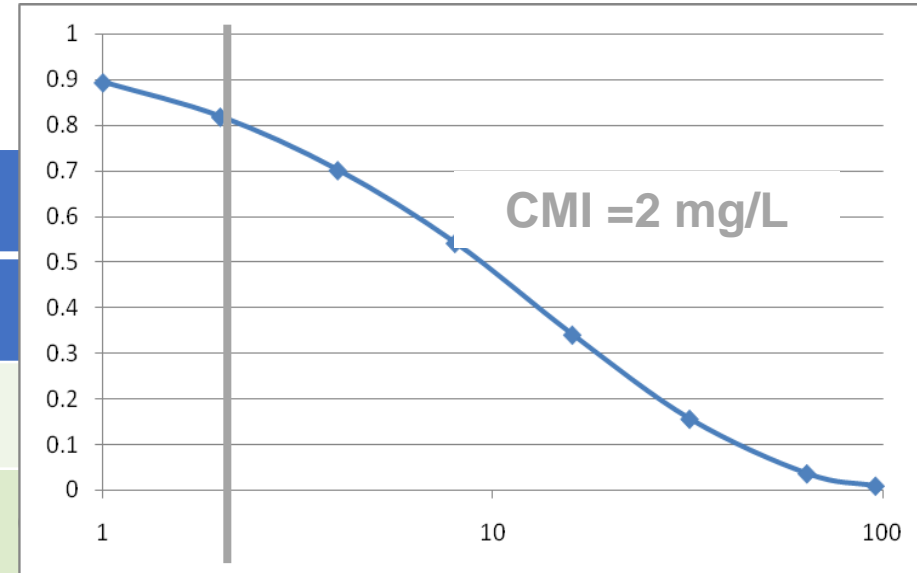
Which non-carbapenem antibiotics are active against extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae?

Antimicrobial agent	Proportion of isolates with indicated MIC ($\mu\text{g/mL}$):															Breakpoints	Susceptibility		MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
																	%S	%R	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤ 0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128						
Amoxicillin/clavulanic acid							1	4	21	37	24	4	5	4	8/8 ^a	26	74	16	64	
Piperacillin/tazobactam			1		1	16	44	28	7		1			2	8/16 ^a	97	3	2	4	
Mecillinam		1		5	37	16	26	4	3	2	2		1	3	8/8 ^a	92	8	1	8	
Temocillin						1	3	29	37	27	2	1			8/8 ^b	70	30	8	16	
Cefoxitin						1	2	38	42	14	3				8/16 ^b	83	3	8	16	
Cefotaxime				1			3	1	1	8	11	7	36	32	1/2 ^a	1	96	128	>128	
Ceftazidime				2	8	16	15	14	9	21	10	4	1		1/4 ^a	26	45	4	32	
Cefepime			2	1	2	3	10	21	35	13	8	3	2		1/4 ^a	8	61	8	32	
Ceftazidime/avibactam			6	42	44	8									8/8 ^a	100	0	0.5	0.5	
Ceftolozane/tazobactam				1	28	49	20	2							1/1 ^a	78	22	1	2	
Ertapenem	83	12	3	2											0.5/1 ^a	100	0	≤ 0.03	0.06	
Fosfomycin				1	19	62	11	1	1	2	1	1		1	32/32 ^a	98	2	1	2	
Nitrofurantoin									12	40	30	14	3	1	64/64 ¹	96	4	16	64	
Ciprofloxacin	26	1	4	8	1	4			1		55 ^c				0.25/0.5 ^a	39	60	—	—	
Amikacin						4	57	24	12	2				1	8/16 ^a	97	1	2	8	
Gentamicin			1	7	32	20	5	1	3	8	13	5	3	2	2/4 ^a	65	34	1	32	
Trimethoprim	1		3	7	19	4					66 ^c				2/4 ^a	34	66	—	—	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	3	5	17	3	5	1	2		1		63 ^c				2/4 ^a	36	64	—	—	

Alternative : Modifiez les modalités d'administration

Valeur CMI (mg/L)

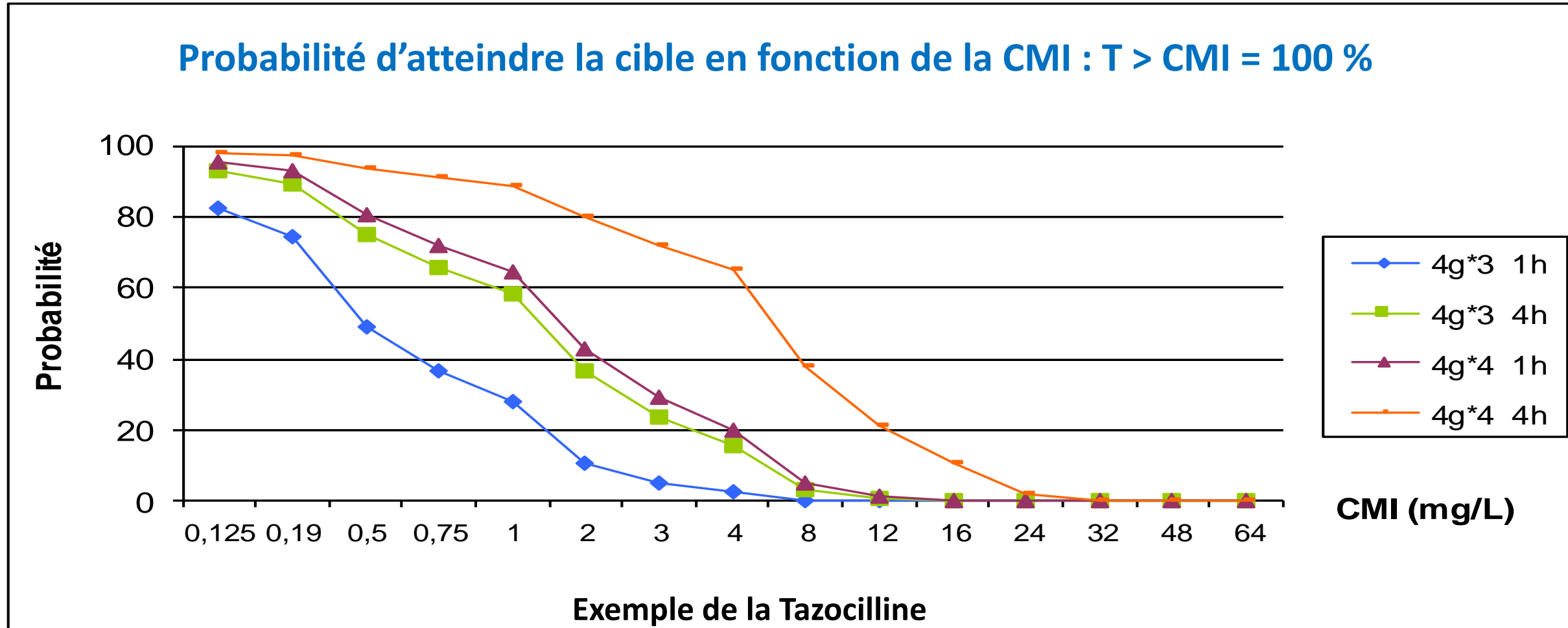
Cible	1	2	4	8	16	32	64
T>CMI= 100%	16,5%	9,6%	4,6%	1,7%	0,5%	0,09%	0%
T>CMI=50%	89,3%	81,8%	70,1%	54,2%	34%	15,6%	3,6%



Exemple de la Cefoxitine

Posologie	Durée perfusion	T>CMI=50%	T>CMI=100%
2gx3/j	1h	69%	5%
2gx3/j	4h	100%	23%
6g/j	Perfusion continue	100%	100%
2gx4/j	4h	100%	76%

Alternative : Modifiez les modalités d'administration



Eviter certaines molécules dans certaines situations

Emergence de résistance sous traitement

- **Résistance par imperméabilité**
 - Prescription de céfoxitine
 - Infection profonde et/ou inoculum important
 - Infection à *K pneumoniae*
- **Antibiothérapie et effet inoculum**

TABLE 1. MICs of various agents for *K. pneumoniae* 5657

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for <i>K. pneumoniae</i> 5657 at an inoculum of:	
	10^5 CFU/ml	10^7 CFU/ml
Cefoperazone	2	256
Sulbactam	32	
Cefoperazone-sulbactam (2:1) ^a	0.5	256
Cefotaxime	1	256
Cefpirome	1	>256
Ceftazidime	>256	
Imipenem	0.5	16

^a MICs are micrograms of cefoperazone per milliliter.

Thomson et al, AAC 2001
Lopez-Ferrero et al, CMI 2010
Lee et al, JAC 2006

Faut-il avoir peur des carbapénèmes ?

- **Oui, mais à l'instar de tous les autres antibiotiques**
- **La résistance aux antibiotiques n'est pas liée au spectre mais**
 - À la diffusion dans le tube digestif
 - Au rapport Concentration/CMI
 - A l'activité sur les bactéries anaérobies
- **Non, ce ne sont pas les seules molécules associées à l'émergence de carbapénémases**

Q ar

	Year	Study design	Type of infection	Antibiotic concerned	OR, 95 % CI
Wang [62]	2016	Retrospective case–case–control	Nosocomial infection	Third–fourth-generation cephalosporins Carbapenems	4.557 (1.971–10.539) 4.058 (1.753–9.397)
Mittal G [80]	2016	Prospective	Colonization	Aminoglycosides	4.14 (1.14–14.99)
Ling [81]	2015	Retrospective case–control	Infection or colonization	Penicillins Glycopeptides	4.640 (1.529–14.079) 5.162 (1.377–19.346)
Jiao Y [82]	2015	Retrospective case–control	Infection or colonization	Glycopeptides Cefoperazone plus sulbactam	43.84 (1.73–1111.9) 49.56, (1.42–1726.72)
Candevir [83]	2015	Retrospective cohort	Infection	Meropenem Third-generation cephalosporins	3.244 (1.193–8.819) 3.590 (1.056–12.209)
Gómez Rueda [84]	2014	Retrospective case–case–control	Infection	Carbapenems	3.3 (1.2–9.3)
Ahn [85]	2014	Retrospective case–control	Colonization/infection	Fluoroquinolones Carbapenems	2.82 (1.14–6.99) 4.56 (1.44–14.46)
Mantzaris [86]	2013	Prospective cohort	Pneumonia	Colistin*	1.156 per day (1.010–1.312)
Dizbay [87]	2013	Prospective cohort	Nosocomial infection	Imipenem	3.35 (1.675–6.726)
Orsi [88]	2013	Retrospective case control	BSI	Carbapenem	7.74 (1.70–35.2)
Chang [89]	2011	Retrospective case–control	BSI	Carbapenem	29.17 (1.76–484.70)
Falagas [63]	2007	Retrospective case control	KPC infection	Fluoroquinolones Antipseudomonal antibiotics	4.54 (1.18–11.54) 2.6 (1.00–6.71)
Schwaber [61]	2008	Retrospective case–case–control	CRKp colonization	Antibiotics Fluoroquinolones	4.4 (1–19.2) 7.2 (1.1–49.4)
Gasink [60]	2009	Retrospective case–control	KPC infection/colonization	Fluoroquinolones Third-generation cephalosporin	3.39 (1.5–7.66) 2.55 (1.18–5.22)
Papadimitriou [64]	2012	Prospective cohort	CRKp colonization	BL/BLI Carbapenems	6.7 (1–26.2) 5.2 (1–32.9)
Tuon [90]	2012	Retrospective case–control	KPC bacteremia	Fluoroquinolones	28.9 (1.85–454.6)
Papadimitriou [91]	2014	Prospective cohort	KPC bacteremia	Aminoglycosides	2.3 (1.1–4.7)
Gagliotti [79]	2014	Case–control	KPC colonization	Carbapenems Any antibiotic (other than carbapenems)	3.67 (1.37–9.83) 2.83 (1.10–7.31)
Maseda [92]	2016	Retrospective	CPE isolate colonization	Third–fourth-generation cephalosporins BL/BLI	

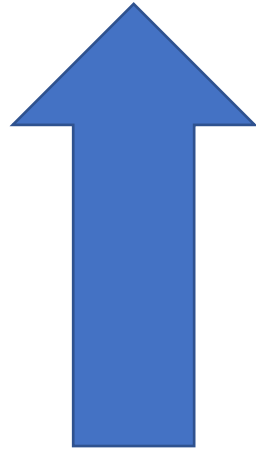
Conclusions

- EBLSE ne veut pas dire obligatoirement résistant à toutes les beta lactamines
- Ne pas utiliser les carbapénèmes en réanimation c'est prendre un risque individuel
- Une rigueur PK/PD est nécessaire dans ce type d'infections

L'âge de Raison :

Les carbapénèmes sont et doivent rester le traitement de référence

Toutefois, reste à définir qui en a réellement besoin !!



the time has come to break the wall

FROTTI

ET FROTTA
LE MICROBE

S'EN VA

