

# **Choc septique : Antibiothérapie initiale et désescalade**

Jean – Ralph Zahar

[Jeanralph.zahar@aphp.fr](mailto:Jeanralph.zahar@aphp.fr)

AER – Lyon-23-Nov-2017

# L'évolution de la résistance en 2017

## **Diffusion depuis une décennie des Entérobactéries sécrétrices de BLSE**

- En communautaire : 5 – 10% au sein des entérobactéries
- En réanimation : 15% au sein des entérobactéries

## **Décroissance des *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline**

- 10% des bactériémies communautaires

## **Apparition progressive des Entérobactéries productrices de carbapénémas**

- 0.08% au sein des entérobactéries, 0.01% au sein des *E. coli* et 0.27% au sein des *K. pneumoniae*.

# Antibiothérapie et Choc septique

- Le bénéfice individuel est  $>$  au risque collectif
- Il s'agit d'une urgence thérapeutique
- L'objectif est de ne pas « rater » ni l'espèce ni la résistance



# BMR à l'admission en réanimation

- Peu de données incluant l'ensemble des BMR
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en regression
- Données essentiellement autour des EBLSE, 15% à l'admission

Patients	All ( <i>n</i> = 531)	Admitted from the community ( <i>n</i> = 394)
Variable	aOR [95 % CI]	
Surgery within past year	2.28 [1.34–3.86]	–
Hospital admission in another country	5.28 [1.56–17.8]	–
3 months <hospital admission <1 year	–	2.83 [1.46–5.45]
Prior neurologic disease	2.09 [1.10–4.00]	–
Transfer from another ICU	2.56 [1.26–5.22]	–
Prior urinary tract disease	–	6.03 [1.44–25.1]
Fluoroquinolones <3 months	1.95 [0.96–3.95]*	2.59 [0.90–7.45]**
3GC >3 months	3.05 [1.21–7.68]	3.58 [1.18–10.8]

\* *P* = 0.062, \*\* *P* = 0.077

# Le raisonnement binaire ne fonctionne plus

- L'acquisition de EBLSE est de plus en plus fréquente

- Suite à un voyage « outre mer » (~50 à 70%)
- Suite à une diffusion intra familiale (~10 à 30%)

Ruppé *et al*, Clin Inf Dis 2015

Arcilla *et al*, Lancet Inf Dis 2017

- La durée de colonisation est courte

- 5% de porteurs à 3 mois
- Médiane de portage à 3 mois

Ruppé *et al*, Clin Inf Dis 2015

Arcilla *et al*, Lancet Inf Dis 2017

- L'acquisition comme l'infection nécessite d'autres facteurs

Goulenok *et al*, JHI 2013

# Bien plus que la colonisation

**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.*

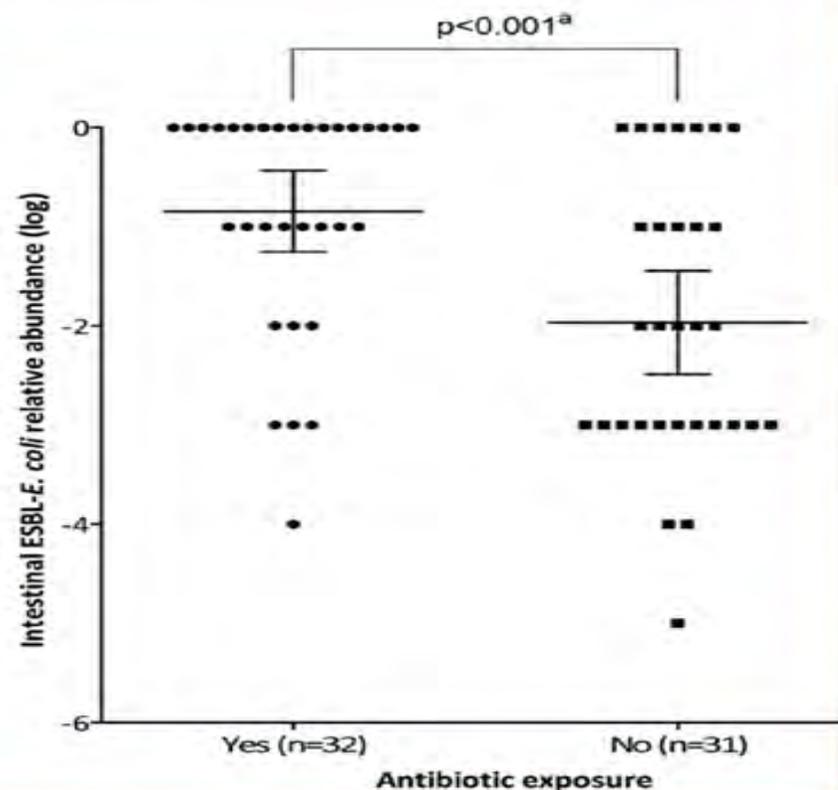


TABLE 3 ESBL-RA as a predictor of UTI caused by ESBL *E. coli* for the 31 women not exposed to antibiotics

ESBL-RA value (%)	Concordance determined according to <sup>a</sup> :			
	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

<sup>a</sup> 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.

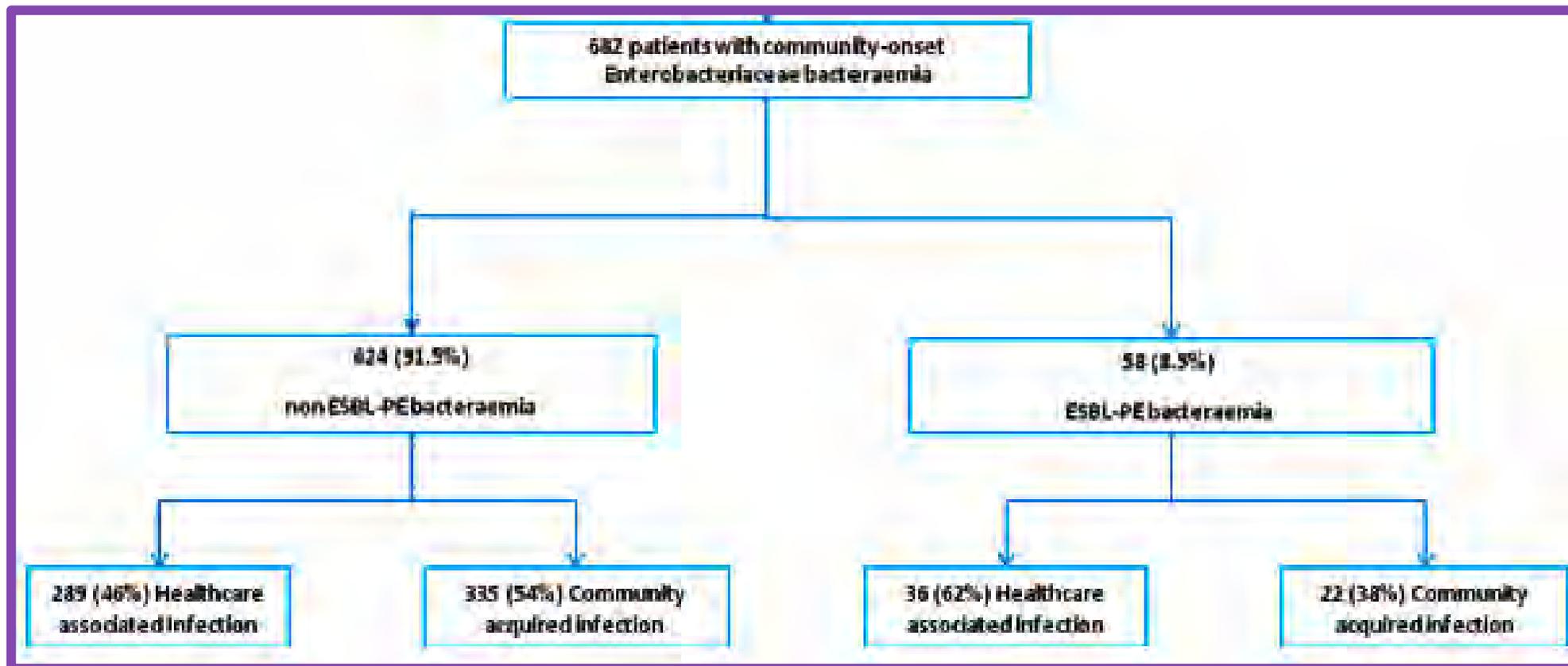
# L'infection à BMR reste rare en communautaire

L'infection communautaire à EBLSE reste rare

- A l'admission hospitalière (~3%)
- A l'admission en réanimation (~3%)

BacterCom study, IJAA 2016

Razazi *et al*, ICM 2012

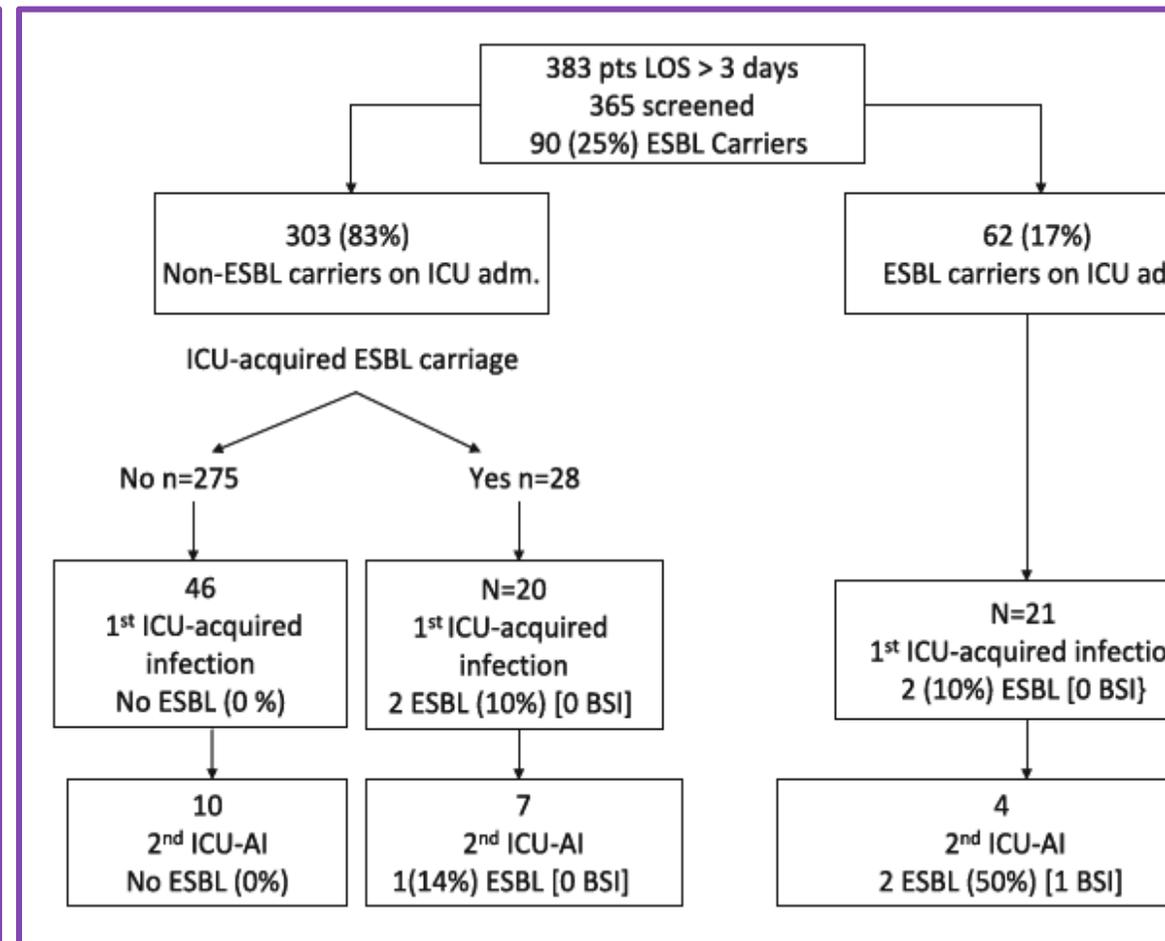
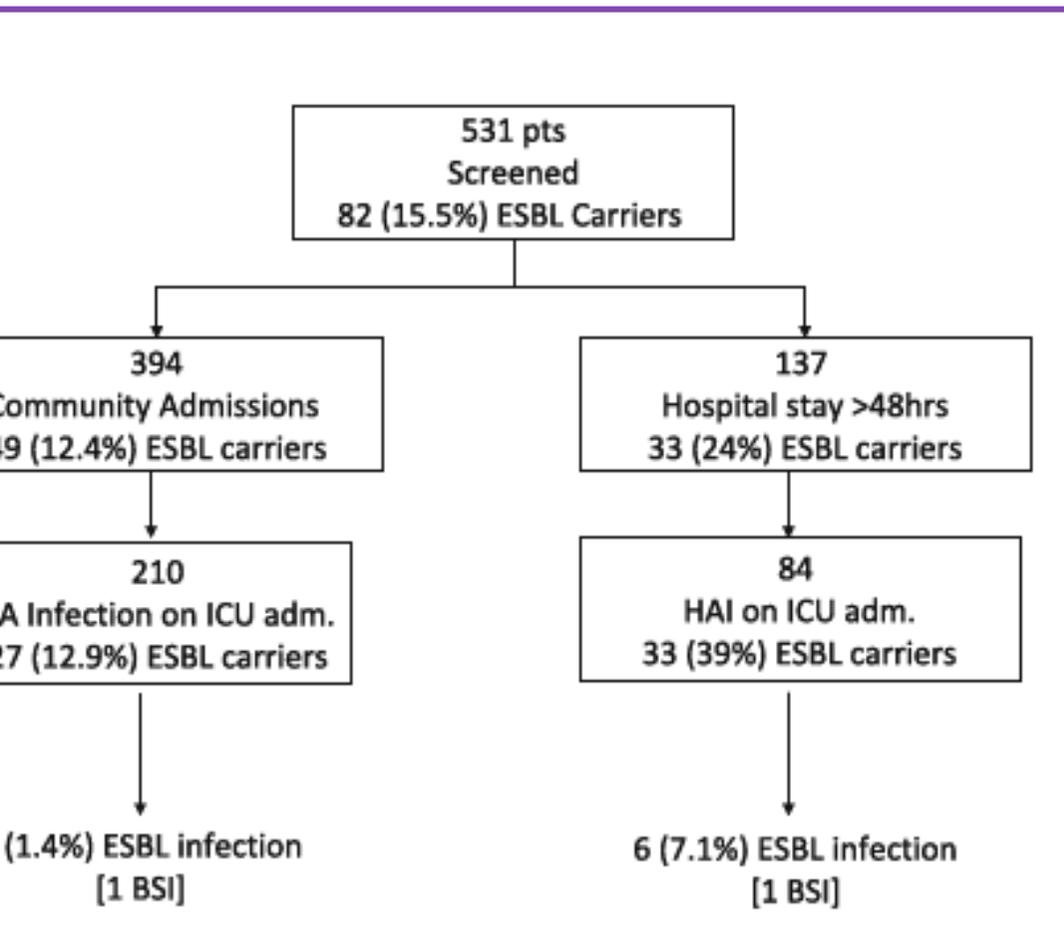


# Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

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  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE)

# In réanimation l'infection à BMR nécessite plus que du portage



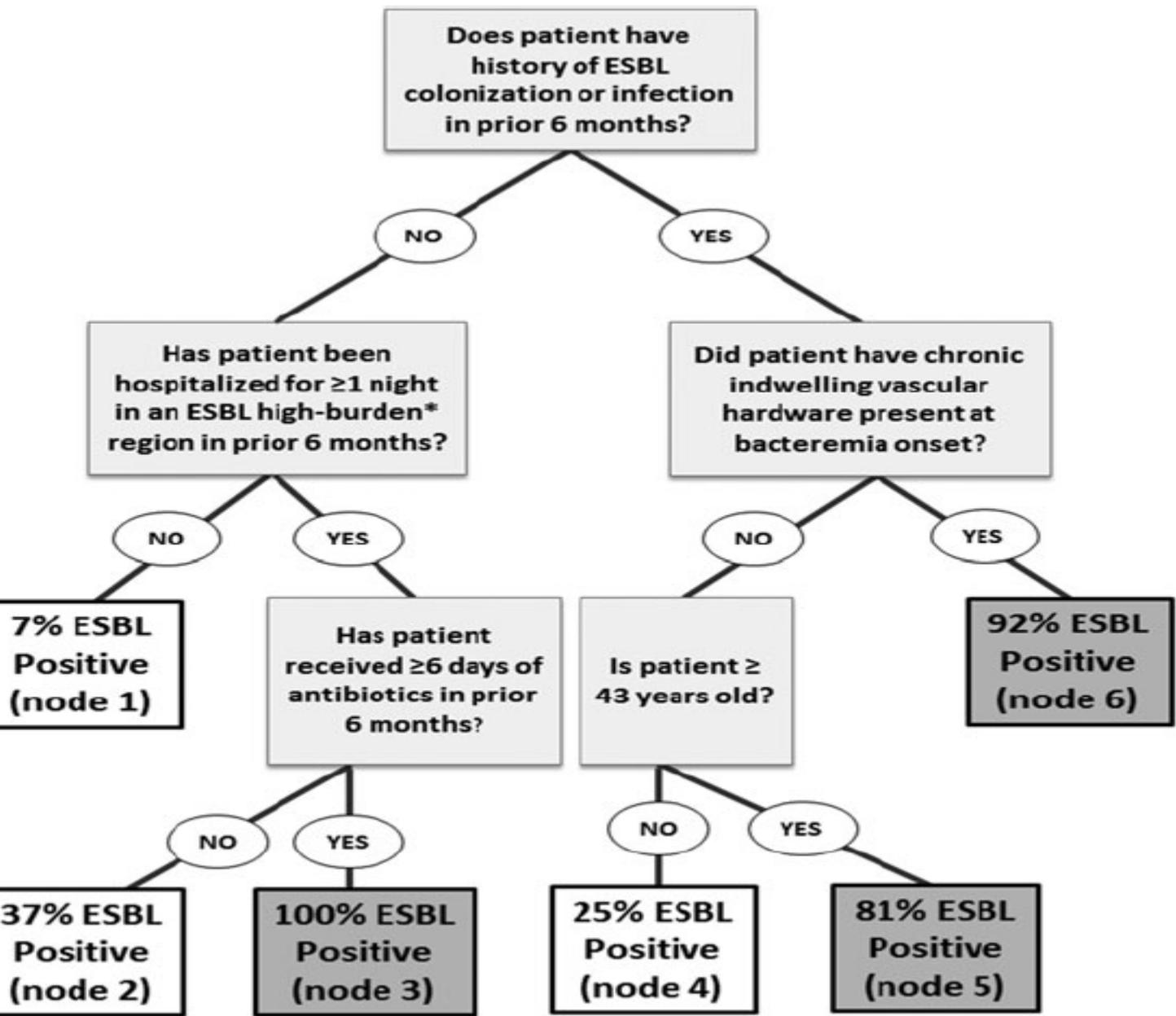
# En réanimation l'infection à BMR nécessite plus que du portage

PAVM tardives (> 5 jours)  
40 patients colonisés (6.8%)

VM à BLSE 20 patients (3.4%)  
Colonisation à BLSE = FDR PAVM BLSE  
(40% vs 0.7%)

17/20 colonisés préalablement  
VPPN = 99.4% , VPP = 41.4%

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 (%)		17 (42.5)	3 (0.5)	< 0.01
<i>Escherichia coli</i> *		7 (43.7)	1 (25.0)	
<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 (%)		12 (30.0)	143 (26.1)	0.52
<i>Enterobacteriaceae</i> †		2 (16.7)	46 (32.2)	
<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



Se 51.0%  
 Sp 99.1%  
 κ value: 0.61  
 PPV 90.8% NPV 91.9%

AUC 0.77 in full cross-validation datasets

**Figure 2.** Clinical decision tree to predict a bacteremic patient's likelihood of infection with an extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing organism. Time of organism genus and species identification. Gray-shaded terminal nodes indicate that the tree would classify patients as ESBL positive, and accompanying percentages (derived from terminal node impurities) reflect the probability that assigned to a given terminal node are ESBL positive. Terminal node numbers are included in parentheses. \*Latin America (excluding the Caribbean), the Middle East (including Egypt), South Asia, China, and the Mediterranean.

Number of patients in each terminal node: (1) 1152; (2) 19; (3) 17; (4) 8; (5) 21; (6) 71.

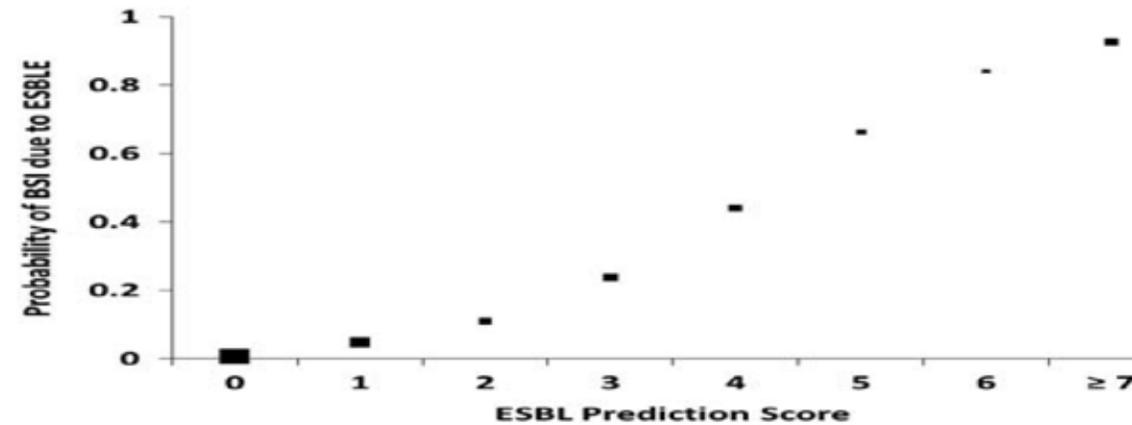
# Score prédictif d'infection à E-BLSE

Étude de rétrospective bicentrique (E-U) sur bactériémies à EB de 2010 à 2015 (N = 910)

% de bactériémies d'origine communautaire (29 % CA et 50 % HCA) ; **4,2 %** d'E-BLSE (60 % *E. coli*)

Variable	aOR	(95% CI)	P Value	Point Allocation
Recent outpatient GI/GU procedure <sup>a</sup>	8.6	(3.0–22.5)	<.001	1
Number of prior BL/FQ courses <sup>b</sup>	1	Reference		0
1	6.3	(2.7–14.7)	<.001	1
≥2 <sup>c</sup>	22.1	(8.6–57.2)	<.001	3
Multiple prior infections/colonization with ESBL <sup>d</sup>	26.8	(7.0–108.2)	<.001	4

a. aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; GI: gastrointestinal; GU: genitourinary; BL: β-lactams; FQ: fluoroquinolones. within 30 days of bloodstream infection.  
 b. within 3 to 90 days of bloodstream infection.  
 c. Multiple courses of antibiotics are given at least 3 days apart.  
 d. within 365 days of bloodstream infection.



ESBL-PS	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
≥1	88	77	16	99
≥3 <sup>a</sup>	43	96	33	97

# Score prédictif d'infection à E-BLSE

Étude de rétrospective bicentrique (Taïwan) sur bactériémies communautaires à EB de 2008 à 2013 (N = 1141)

% de bactériémies avec porte d'entrée urinaire ; **5,7 %** d'E-BLSE (74 % *E. coli*)

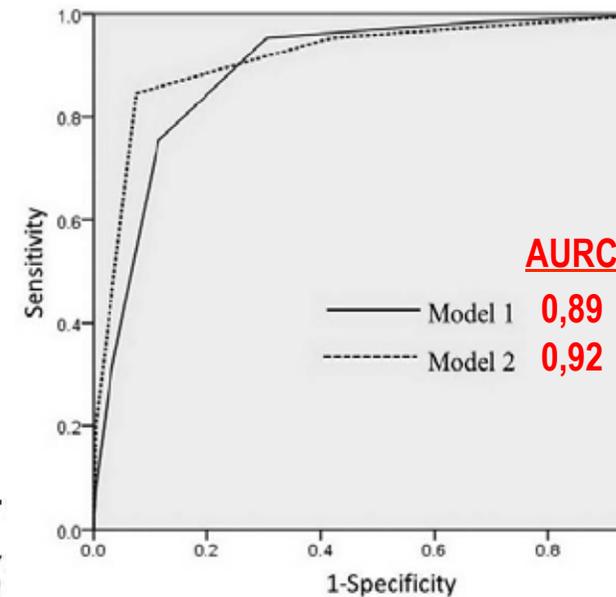
Facteurs	Odds ratio (95% CI)	P	CoMEB-ESBL score	
			I	II*
Living home residents	27.77 (12.57–61.35)	<.001	1	1
Admission within 4 wk before bacteremia onset				
Microbial therapy	15.29 (7.68–61.35)	<.001	1	1
Invasive procedure	12.33 (5.59–27.20)	<.001	1	1
Emergency hospitalization	3.75 (1.56–9.00)	.003	1	0
Recent ED visits† within 1 y before bacteremia onset	9.98 (4.94–20.15)	<.001	1	1
Chronic conditions				
Chronic medical diseases	3.38 (1.12–10.18)	.03	1	0
Diabetes mellitus	2.08 (1.05–4.11)	.04	1	0

\* = community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteremia, ED = emergency department, ESBL = extended-spectrum β-lactamase.

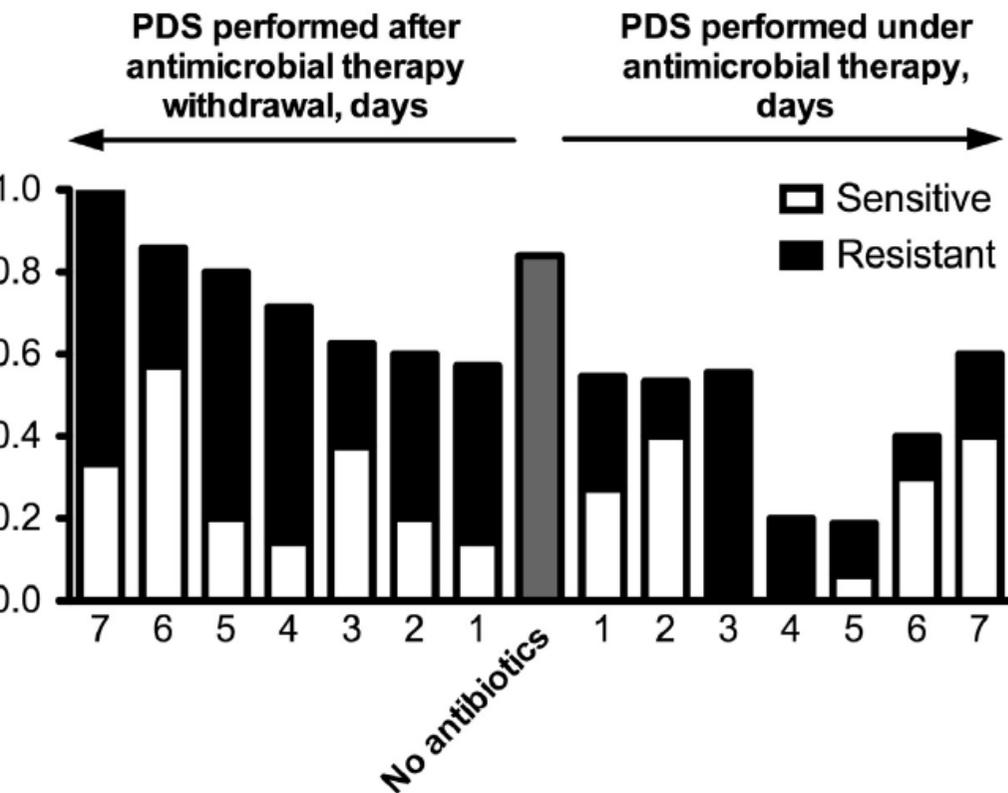
† Predictors having high odds ratios were enrolled.

‡ Had 3 or more ED visits annually.

Cut-off point	Sensitivity, %	Specificity, %	Predictive values		Likelihood ratio	
			Positive	Negative	Positive	Negative
1	95.4	58.2	12.1	99.5	2.3	0.2
2	84.6	92.5	40.4	99.0	11.3	0.2
3	20.0	99.6	76.5	95.4	50.0	0.8

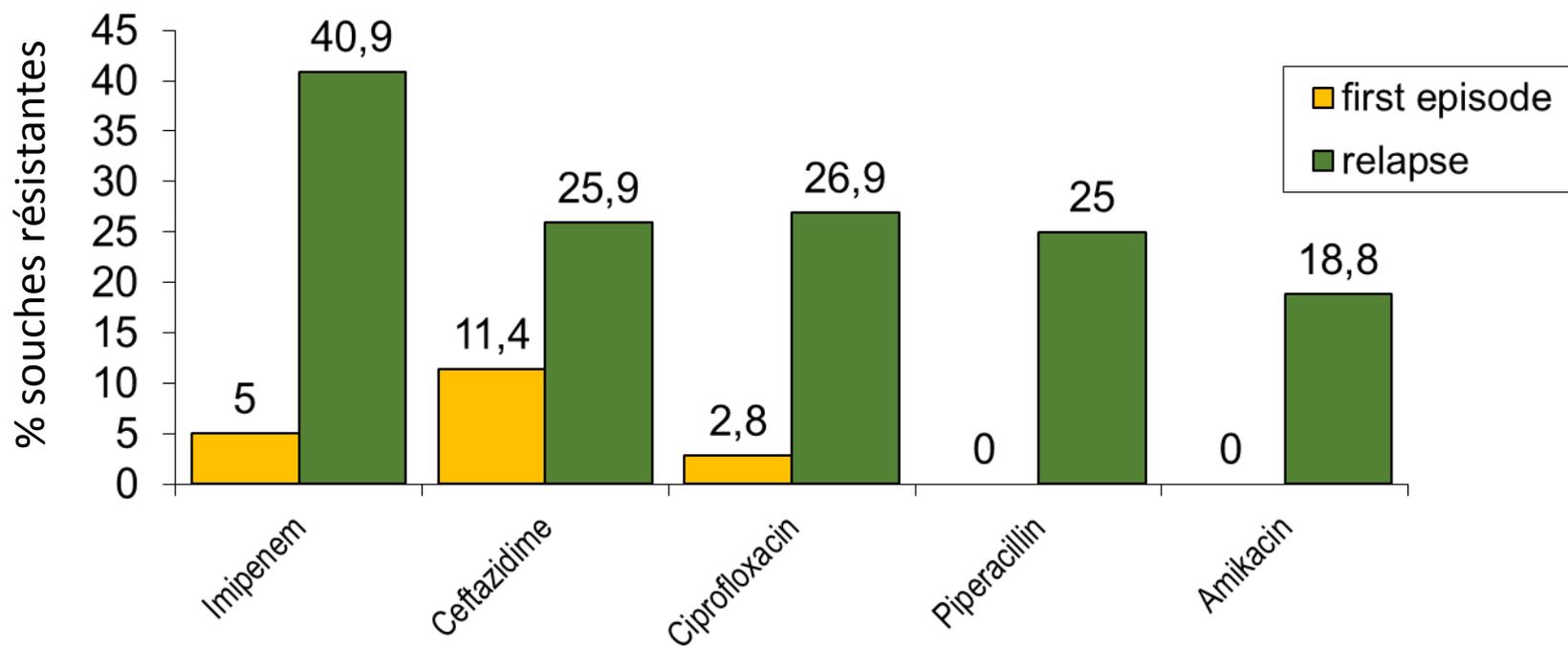


# « La durée de l'antibiothérapie : modifie la flore » et la résistance

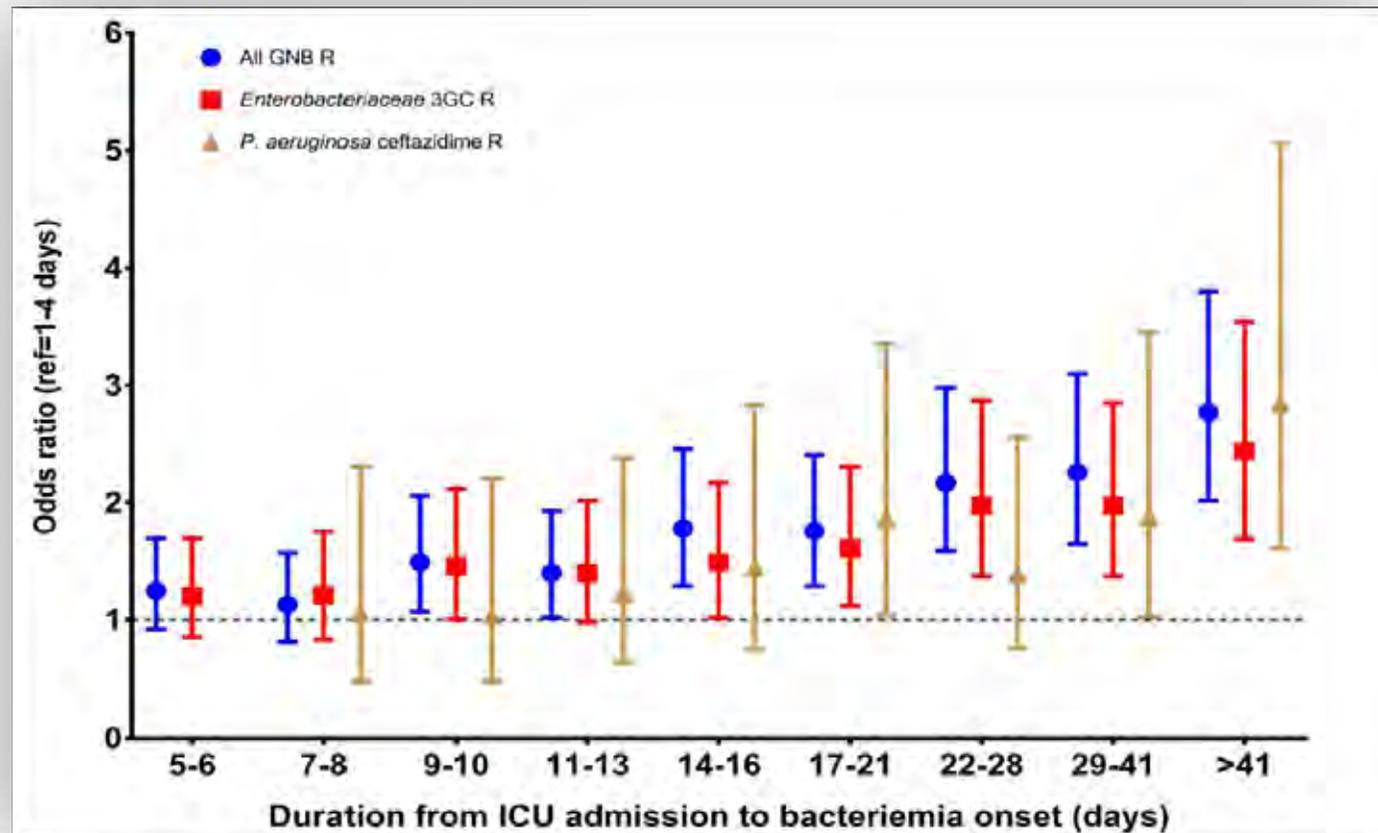


Pathogens	No ATB (N = 59)	Current (n = 45)	Recent (n = 37)	p
ESBL, n(%)	3 (5)	3 (7)	1 (3)	ns
<i>P. aeruginosa</i> MDR, n(%)	5 (8)	16 (35)	5 (13)	<0
MRSA, n(%)	1 (1.5)	2 (4)	0 (0)	ns
Non fermenting MDR, n(%)	3 (5)	4 (9)	1 (3)	ns
Total MDR, n(%)	12 (20)	25 (55)	7 (19)	<0

# la résistance augmente avec le nombre épisodes



# La résistance augmente avec le délai de survenue



# Comment choisir ?

## Données épidémiologiques

- Une différence certaine entre IAS – Infection nosocomiale et Infection communautaire
- Le voyage n'est qu'un fdr de colonisation
- L'épidémiologie de la résistance régionale à un rôle majeur

## Données services

- Vos données épidémiologiques, locales et hospitalières ont un rôle majeur

## Données patients

- Durée d'hospitalisation préalable
- Antibiothérapie préalable
- Colonisation préalable

# ous pouvons mieux faire

## Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the BetaLACTA<sup>®</sup> test: a case-control study



**Table 3** Endpoints and outcomes

	All patients (n = 122)	Conventional adaptation strategy (n = 61)	BLT-guided adaptation strategy (n = 61)	<i>p</i>
Appropriate empirical antimicrobial therapy, % ( <i>n</i> )	80% (98)	77% (47)	84% (51)	0.45
Early escalation, % ( <i>n</i> )	7% (9)	0% (0)	15% (9)	<0.01*
Appropriate antimicrobial therapy after culture results, % ( <i>n</i> )	88% (107)	77% (47)	98% (60)	<0.01
Delay before antimicrobial therapy escalation (h)	48 (28–60)	50.5 (48–73)	27 (24–28)	<0.01 <sup>#</sup>
Optimal empirical antimicrobial therapy, % ( <i>n</i> )	51% (62)	46% (28)	56% (34)	0.33
Early adaptation, % ( <i>n</i> )	22% (27)	2% (1)	43% (26)	<0.01*
escalation	7% (9)	0% (0)	15% (9)	
de-escalation	15% (18)	2% (1)	28% (17)	
Optimal antimicrobial therapy after culture results, % ( <i>n</i> )	71% (87)	48% (29)	95% (58)	<0.01
Delay before antimicrobial therapy adaptation (h)	49 (31.5–65)	58 (48–72)	28 (24.5–47)	<0.01 <sup>#</sup>
Time to apyrexia (h)	24 (24–72)	24 (24–48)	30 (24–72)	0.19 <sup>#</sup>
Time to leukocytosis <10.000/mm <sup>3</sup> (days)	6 (3–13)	5 (3–12)	6 (3–15)	0.37 <sup>#</sup>
Time to mechanical weaning (days)	5 (3–9)	4.5 (3–9)	5 (4–8)	0.51 <sup>#</sup>
Length of ICU stay (days)	10 (5–16)	11 (6–17)	10 (5–15)	0.48
Mortality, % ( <i>n</i> )	15% (18)	16% (10)	13%	

# Faut-il encore parler de désescalade ?

- Aucun consensus quant à la définition
- Englobe de la « décroissance » au réduction des durées
- Aucune connaissance réelle des cc

**TABLE 3.** Consensual ranking of  $\beta$ -lactams according to b their spectrum and their resistance-promoting potential

Rank	Molecule(s)	Similar response rate (%) <sup>a</sup>	Consensus reaching round number
1	Amoxicillin	100	2
2	Amoxicillin + Clavulanic Acid	88	3
3	Third-generation cephalosporin Ureido/carboxy-penicillin	81	3
4	Piperacilin + Tazobactam Ticarcilin + Clavulanic Acid Fourth-generation cephalosporin, Antipseudomonal third-generation cephalosporin	71	4
5	Ertapenem	81	3
6	Imipenem Meropenem Doripenem	85	2

Weiss *et al*, CMI 2

# Tous les atb ont des conséquences écoloiniques

**Table 2 Studies addressing the risk related to previous antibiotic therapy and emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae**

	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)
Mantzarlis [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	27.96 (6.88–113.58) 11.71 (4.51–30.43)

# Use of $\beta$ -Lactamase-Producing Anaerobes to Prevent Ceftriaxone from Degrading Intestinal Resistance to Colonization

**Table 1.** Ceftriaxone concentration,  $\beta$ -lactamase activity, and bacterial counts in feces of six volunteers before and after one daily intravenous injection of 1 g of ceftriaxone for 5 d.

	Volunteer					
	1	2	3	4	5	6
<b>Ceftriaxone concentration (<math>\mu\text{g/g}</math> of feces)</b>						
Before	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
After*	<0.1	1,800	<0.1	<0.1	2,000	<0.1
<b><math>\beta</math>-lactamase activity†</b>						
Before	3+	1+	1+	3+	0	0
After	4+	0	4+	4+	0	4+
<b>Bacterial counts (log cfu/g of feces)</b>						
<b>Anaerobes</b>						
Before	10.9	10.5	9.5	10.7	10.3	10.2
After	9.2	6.5	9.4	10.5	7.9	10.0
<b>Enterobacteriaceae</b>						
Before	6.3	8.0	6.1	7.7	8.2	7.9
After	<2.0	<2.0	<2.0	4.0	<2.0	<2.0
<b>Fungi</b>						
Before	<2.0	5.1	4.0	3.3	3.0	2.9
After	2.4	7.6	3.8	5.0	7.3	4.0

# La réévaluation le plus vite possible

Poster K-316

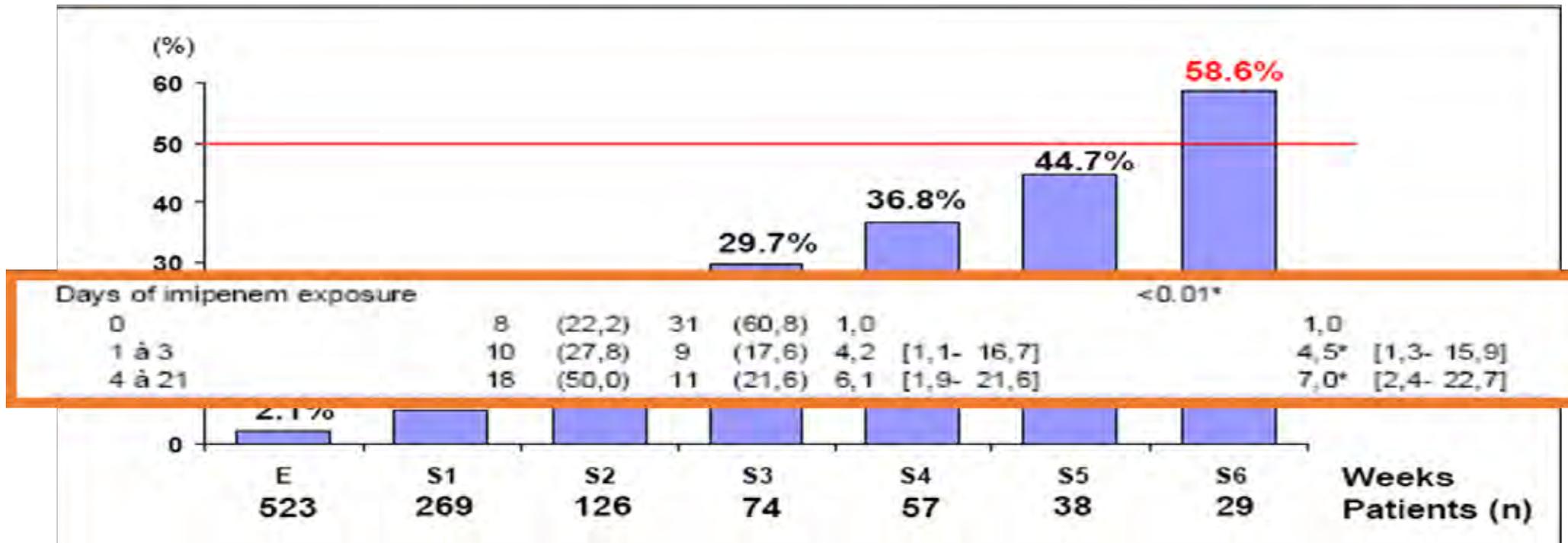
## Emergence of Imipenem Resistant Gram Negative Bacilli in Intestinal Flora of ICU patients

L. Armand-Lefèvre<sup>1,4</sup>, E. Hamelet<sup>1</sup>, F. Barbier<sup>1,2</sup>, C. Angebault<sup>1,5</sup>, G. Defrance<sup>1</sup>, E. Ruppé<sup>1,5</sup>, A. Nucci<sup>6</sup>, J.C. Lucet<sup>4</sup>, R. Bronchard<sup>3</sup>, P. Plésiat<sup>4</sup>, A. Andremont<sup>1,5</sup>

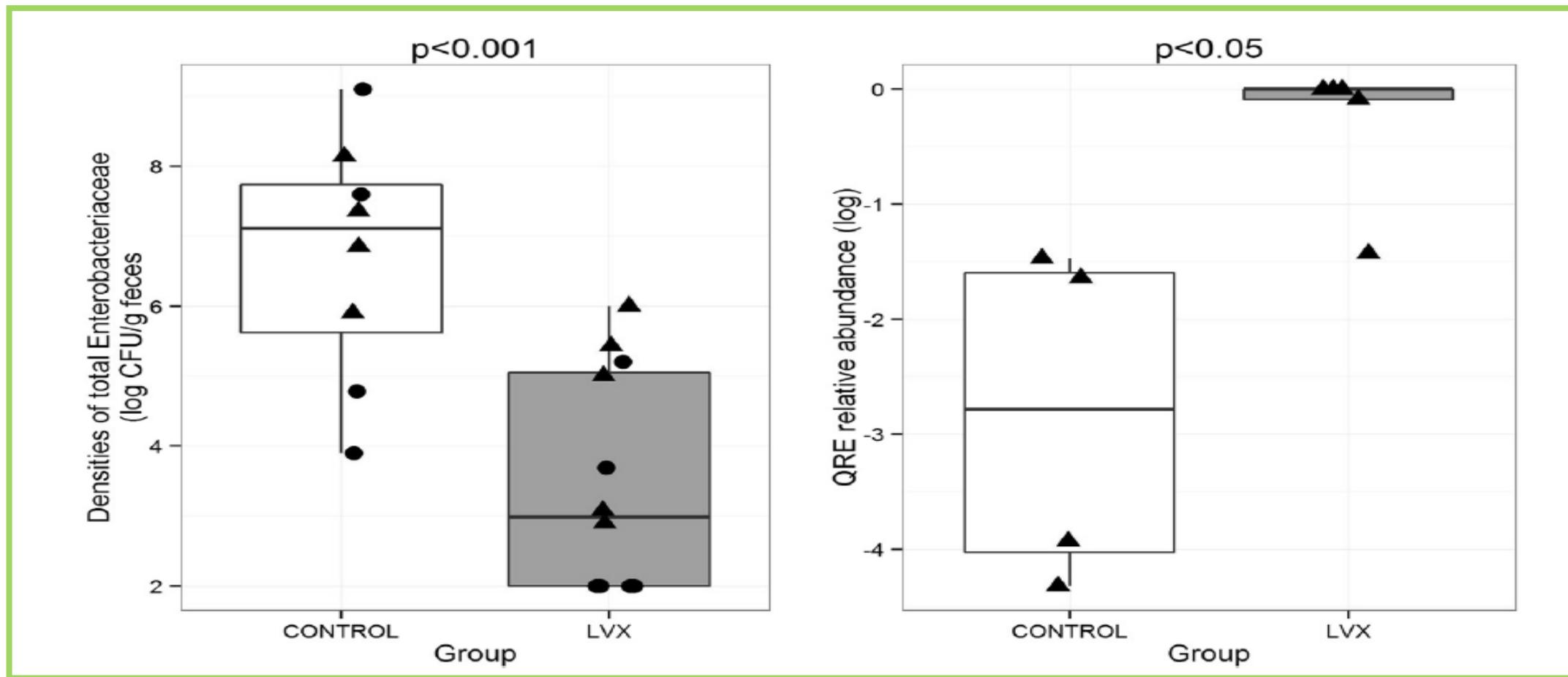
<sup>1</sup>Bacteriology Laboratory – CNR antibiotic resistance in commensal flora, <sup>2</sup>Medical Intensive Care Unit, <sup>3</sup>Surgical Intensive Care Unit, <sup>4</sup>Infection Control Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP

<sup>5</sup>EA 3964 University Paris 7, <sup>6</sup>CNR bacterial resistance Pasteur Institut, Paris France and <sup>7</sup>CNR Pseudomonas, Jean Minjoz Hospital, EA 3186, Besançon, France

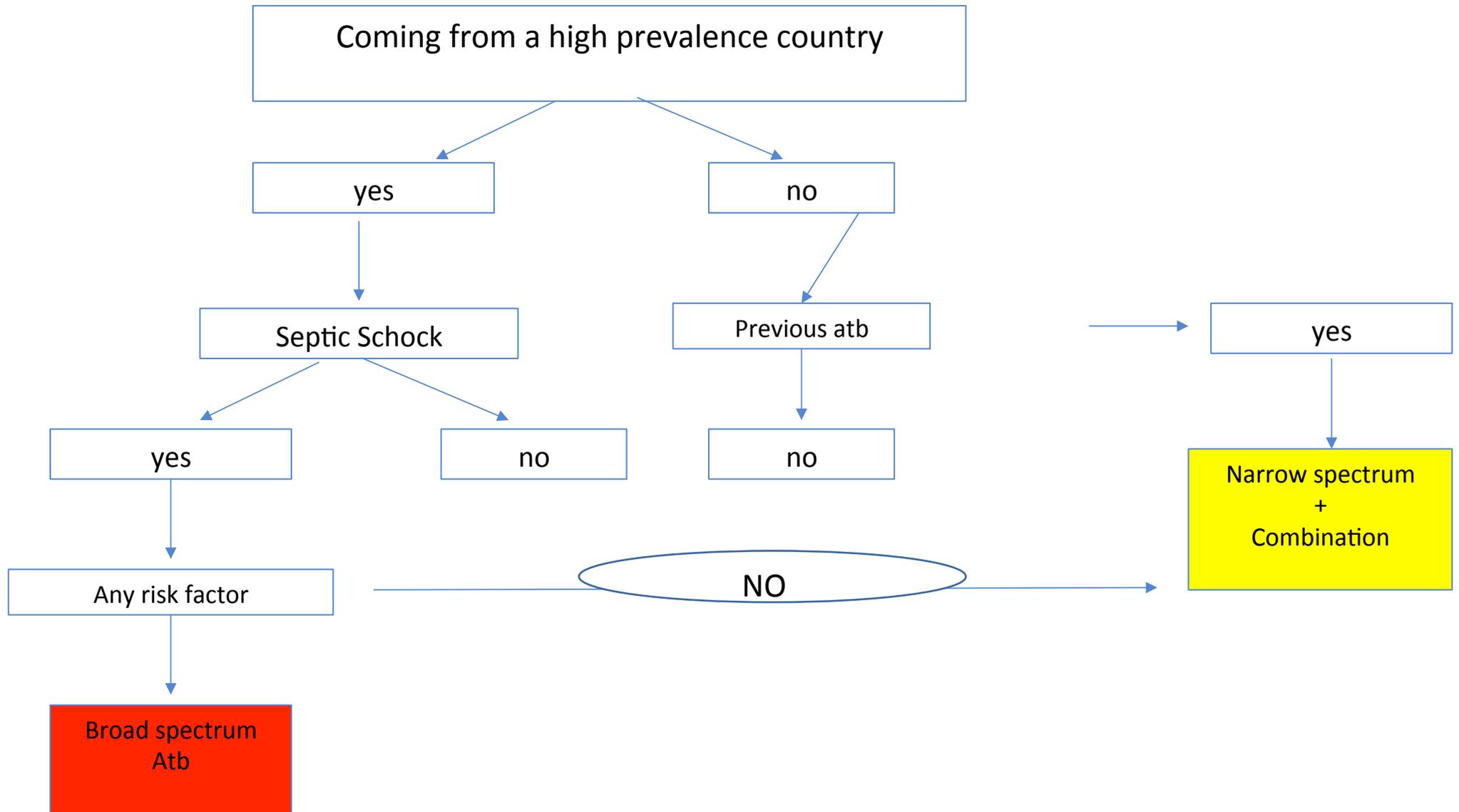
laurence.armand-lefevre@bch.aphp.fr



# Impact of a short exposure to levofloxacin on faecal densities and relative abundance of total and quinolone-resistant *Enterobacteriaceae*



# Comment je fais en pratique



# En pratique : un jeu d'enfant mais pas sans risque

Communautaire Hospitalière	associées aux soins	Tardive/Précoce	Facteurs de risque propre aux patients	Proposition thérapeutique
Communautaire	NON		NON	Inclure la ou les principales espèces-Basée sur l'épidémiologie régionale
			OUI	Elargir le spectre en utilisant une bithérapie qui permet de couvrir les résistances acquises en communautaire
	OUI		NON	Inclure la ou les principales espèces-Basée sur l'épidémiologie régionale
			OUI	Elargir le spectre en utilisant une bithérapie qui permet de couvrir les résistances acquises en communautaire
Hospitalière		Précoce	NON	Inclure la ou les principales espèces-Basée sur l'épidémiologie régionale
			OUI	Elargir le spectre en utilisant une bithérapie qui permet de couvrir les résistances acquises en communautaire
		Tardive	NON	
			OUI	Inclure l'épidémiologie locale (espèces circulantes de l'unité) et la résistance locale

# En Conclusion

- La résistance en communautaire comme en nosocomial perturbe le jeu et les choix antibiotiques
- Le poids de la prescription atb est plus important que celui de la colonisation
- Colonisation et antibiothérapie préalables sont des mélanges explosifs
- Les nouveaux test diagnostics sont utiles mais avec une probabilité pré test
- Nous ne pouvons pas nous passer des données cliniques propres patients et épidémiologiques locales