

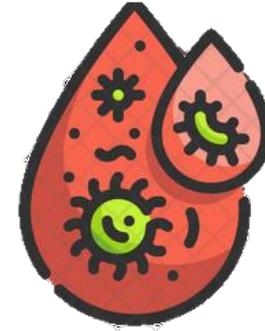
Impact d'un traitement antibiotique par mono ou bithérapie sur le devenir des patients atteint d'une bactériémie à gram négatif difficile à traiter en Réanimation

Travail de Master de Denis NUNES sous la direction du Pr JF TIMSIT



Introduction

- Infection nosocomiale : 15% des patients passant par les Soins Intensifs
- Bactériémie lié aux soins : forme la plus grave nécessitant un traitement urgent
- Emergence & accumulation des multirésistances majorent le problème



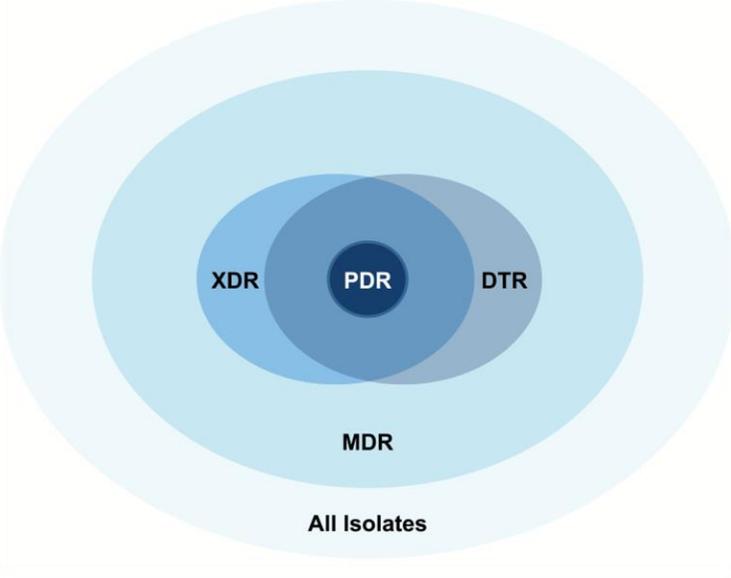
Introduction

Comment définir les multirésistances ?

La classification DTR : « Difficult to Treat Resistance »



Schematic Relationship of DTR with CDC-defined Co-resistance Phenotypes



Introduction

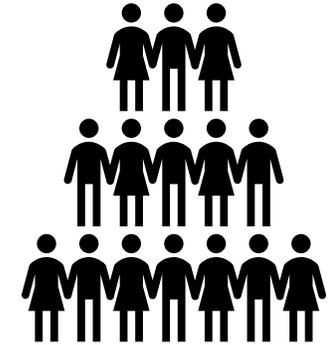
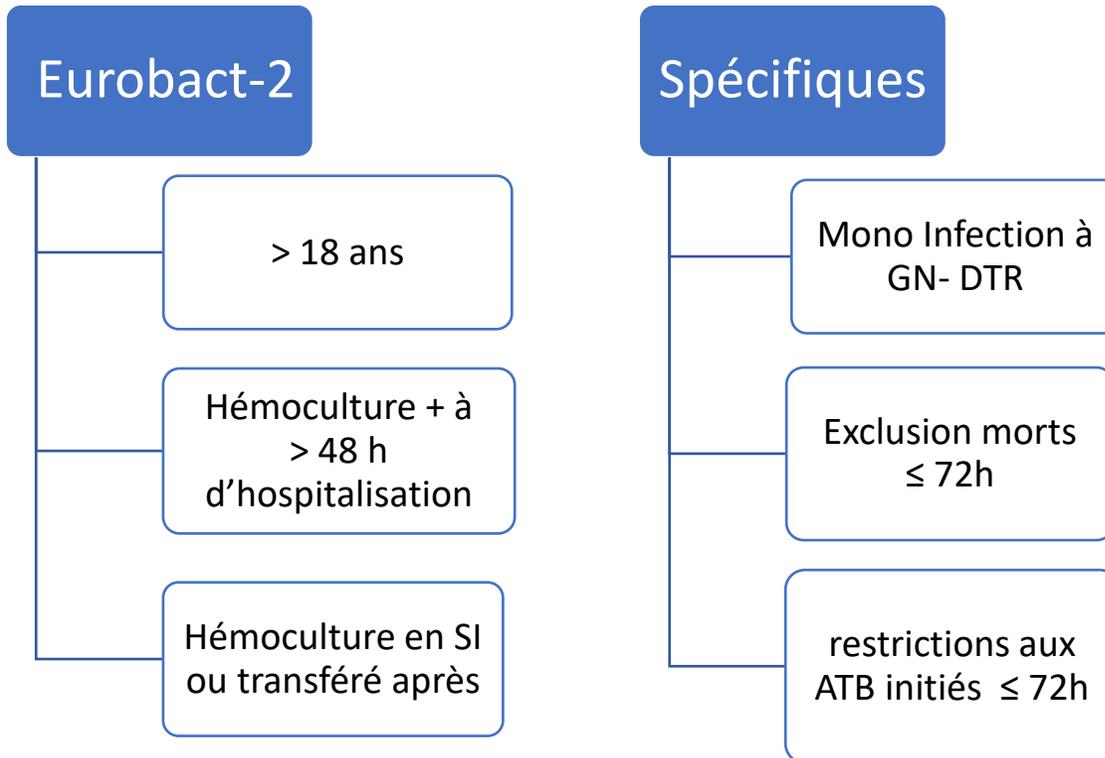
Quel est l'effet d'une combinaison de traitements efficaces plutôt qu'une monothérapie efficace pour traiter une bactériémie à germe DTR lié aux soins, dans un contexte de réanimation ?

Méthodes / *design et collecte des données*

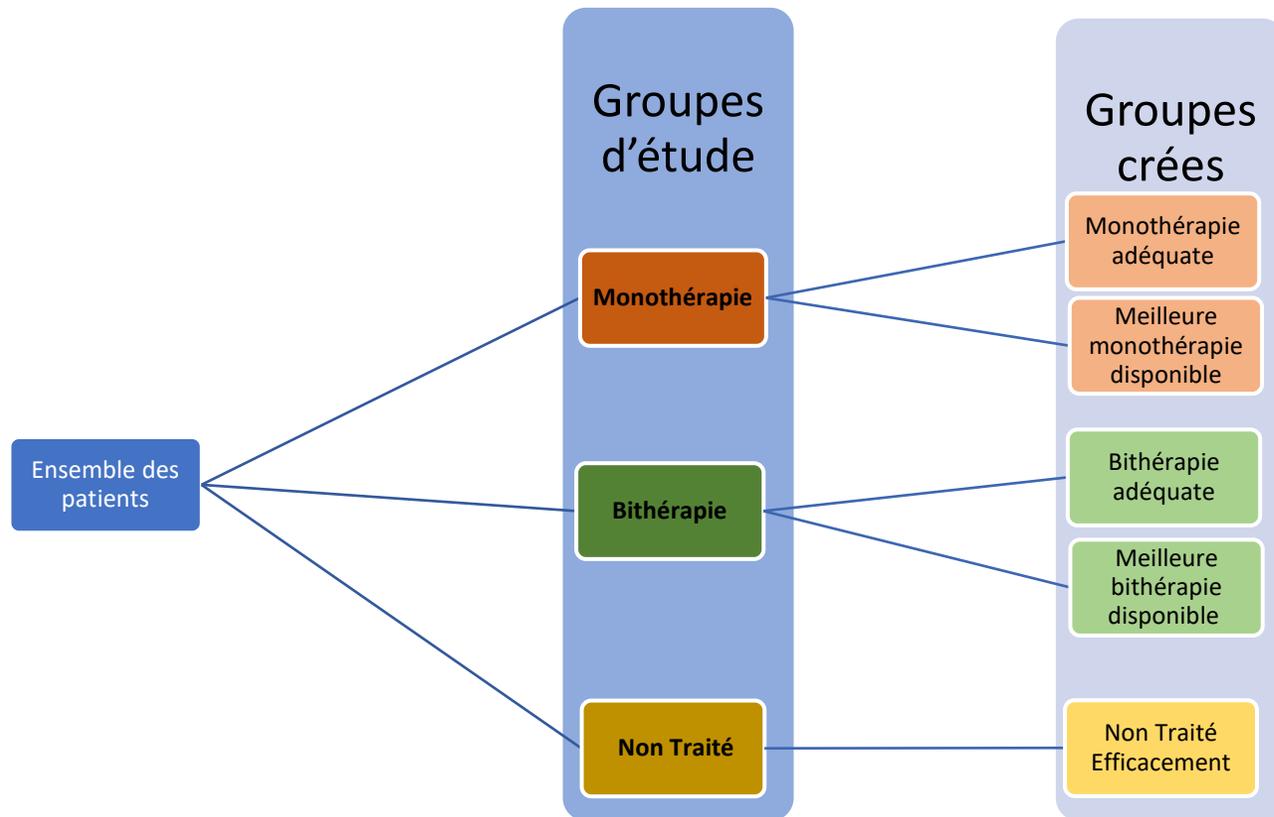
- Étude Eurobact-2 (*ICM, Tabah & al 2022*)
- 2600 patients de 333 centres/52 pays
- Recueil exhaustif des caractéristiques :
 - Patient
 - Germe
 - Centre
 - Traitement



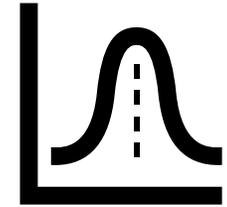
Méthodes / *participants*



Méthodes / réalisation des groupes



Méthodes / *analyses statistiques principales*



Objectif principal :

Comparaison de mortalité mono vs bithérapie

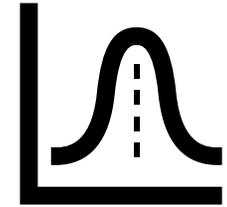
Analyse principale :

Courbe de Kaplan-Meier brute

Modèle de Cox pondéré inversé

Comparaison à un modèle de Cox ajusté stratifié

Méthodes / *analyses statistiques secondaires*



Objectifs secondaires :

Comparaison de mortalité en sous-groupes

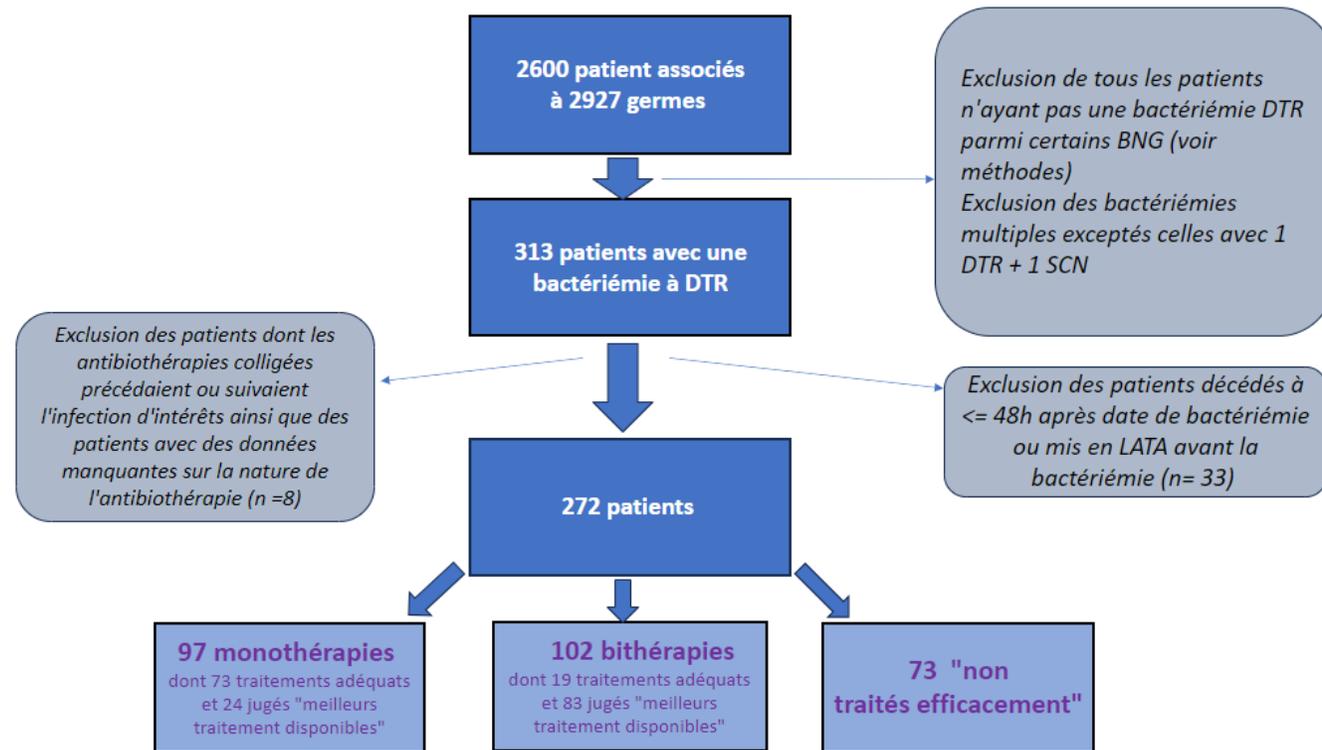
Comparaisons de critères cliniques

Analyses secondaires :

Modèle de Cox ajusté stratifié

Régression linéaire multivariée

Résultats / diagramme de flux



Résultats / caractéristiques Patients



Variable	Statistique	MONOTHERAPIE	BITHERAPIE	NTE
	<i>N</i>	97	102	73
Age	Moyenne (e-t)	61.9 (17.2)	63.2 (15.6)	58.5 (18.7)
Genre	Femme, n (%)	40 (41.2)	34 (33.3)	28 (38.4)
	Homme, n (%)	57 (58.8)	68 (66.7)	45 (61.6)
IMC	IMC >18.5, n (%)	3 (3.1)	3 (2.9)	1 (1.4)
	IMC [18.5 ; 30[, n (%)	20 (20.6)	26 (25.5)	13 (17.8)
	IMC >=30, n (%)	74 (76.3)	73 (71.6)	59 (80.8)
Score de Charlson	Moyenne (e-t)	2.6 (2.7)	2.2 (2.4)	2.2 (2.6)
Germes	Acinetobacter, n (%)	51 (52,1)	58 (56.9)	35 (47.9)
	Burkholderia, n (%)	1 (1)	0	0
	Enterobacteries, n (%)	35 (36.5)	37 (36.3)	33 (45.2)
	Pseudomonas, n (%)	10 (10.4)	7 (6.9)	5 (6.8)

Résultats / caractéristiques Patients



Variable	Statistique	MONOTHERAPIE	BITHERAPIE	NTE
Source	<i>Biliaires ou urinaires, n (%)</i>	3 (3.1)	8 (7.8)	6 (8.2)
	<i>Lié à un Catéter, n (%)</i>	32 (33)	26 (25.5)	18 (24.7)
	<i>Intra-abdominale, n (%)</i>	5 (5.2)	6 (5.9)	6 (8.2)
	<i>Autre, n (%)</i>	5 (5.2)	5 (4.9)	4 (5.5)
	<i>Primaire, n (%)</i>	13 (13.4)	16 (15.7)	5 (6.8)
	<i>Respiratoire n (%)</i>	39 (40.2)	41 (40.2)	34 (46.6)
Choc Septique	<i>n (%)</i>	25 (25.8)	30 (29.4)	21 (28.8)
Sofa initial	<i>Moyenne (e-t)</i>	8.9 (4.2)	9.2 (4.1)	8.4 (3.9)
Score de Pitt	<i>Moyenne (e-t)</i>	5.5 (2.7)	5.5 (2.5)	5.2 (2.7)
Ventilation	<i>Oxygene bas débit ou sans O2, n (%)</i>	12 (12.4)	8 (7.8)	8 (11)
	<i>OHD ou VNI, n (%)</i>	6 (6,2)	9 (9,8)	8 (10,9)
	<i>Ventilation Mécanique Invasive, n (%)</i>	79 (81.4)	84 (82.4)	57 (78.1)
Dialyse	<i>patient dialysé, n (%)</i>	26 (26.8)	18 (17.6)	16 (21.9)

Résultats / caractéristiques Centres

Variable	Statistique	MONOTHERAPIE	BITHERAPIE	NTE
		N	97	102
Région	Afrique + AmSud, n (%)	8 (8)	6 (6)	11 (15)
	Asie, n (%)	27 (28)	17 (17)	14 (19)
	Moyen Orient, n (%)	37 (38)	49 (48)	33 (45)
	Europe, n (%)	25 (26)	30 (29)	15 (21)
Colonisation BMR	Non, n (%)	68 (70.1)	75 (73.5)	52 (71.2)
	Oui, n (%)	29 (29.9)	27 (26.5)	21 (28.8)
Délais de bactériémie	Acquise précocement en soins intensifs (≤ 7 jours), n (%)	20 (20.6)	34 (33.3)	20 (27.4)
	Acquise à l'hôpital, n (%)	13 (13.4)	16 (15.7)	7 (9.6)
	Acquise tardivement en soins intensifs (> 7 jours), n (%)	64 (66)	52 (51)	46 (63)
Temps de positivité de l'hémoculture	Temps en heures, nombre de patients avec données disponibles	19 [11-48] n=63/97	17.5 [11-28] n=74/102	28 [12-95] n=53/73
Expert Infectieux	Disponible à heures ouvrables ou membre de l'équipe de Réanimation,	22 (22.7)	22 (21.6)	21 (28.8)
	Disponible sur demande 24h/24 et 7j/7, n (%)	16 (16.5)	12 (11.8)	22 (30.1)
	Jamais ou sporadiquement, n (%)	59 (60.8)	68 (66.7)	30 (41.1)

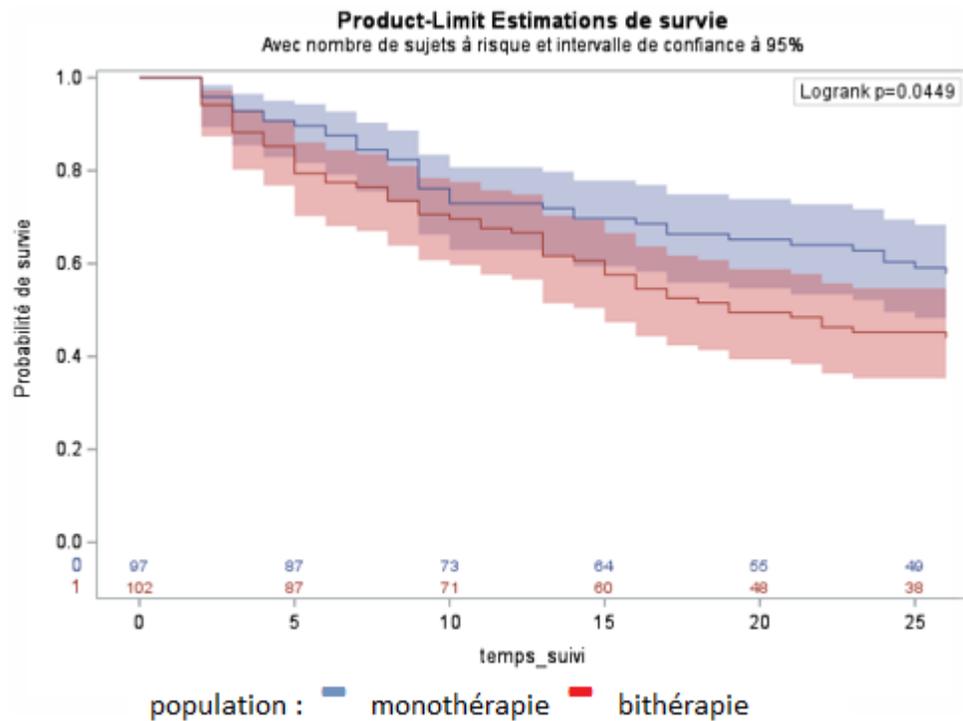


Résultats / traitements



Antibiothérapie(s)	Monothérapie	Bithérapie (total)
	N = 97	102
Colistine	54 (56%)	85 (83%)
Combinaison à base de Colistine		
<i>Colistine /Carbapénèmes</i>		44 (43%)
<i>Colistine /Aminosides</i>		4 (4%)
<i>Colistine /Tigecycline</i>		17 (16%)
<i>Colistine /Fosfomycine</i>		11 (11%)
<i>Colistine /BL+Subactam</i>		6 (6%)
<i>Colistine /Autres</i>		3 (3%)
Autres traitements		
Carbapénèmes	16 (17%)	
<i>dont Meropenem/Ertapenem</i>	2	
Aminosides	8 (8%)	
Tigecycline	7 (7%)	
Nouvelles BL-BLI	5 (5%)	
Autres	7 (7%)	
Autres combinaisons excluant la Colistine		
Combinaisons à base d'Aminosides		3 (3%)
Combinaisons à base de nouvelles BL-BLIs		7 (7%)
Combinaisons Carbapénèmes/Tigecycline		6 (6%)
Autres Combinaisons		1 (1%)

Résultats / *analyse principale*



Modèle de Cox pondéré :

HR 1,317 [0,872-1,988] $p = 0,1903$

Modèle de Cox ajusté/stratifié :

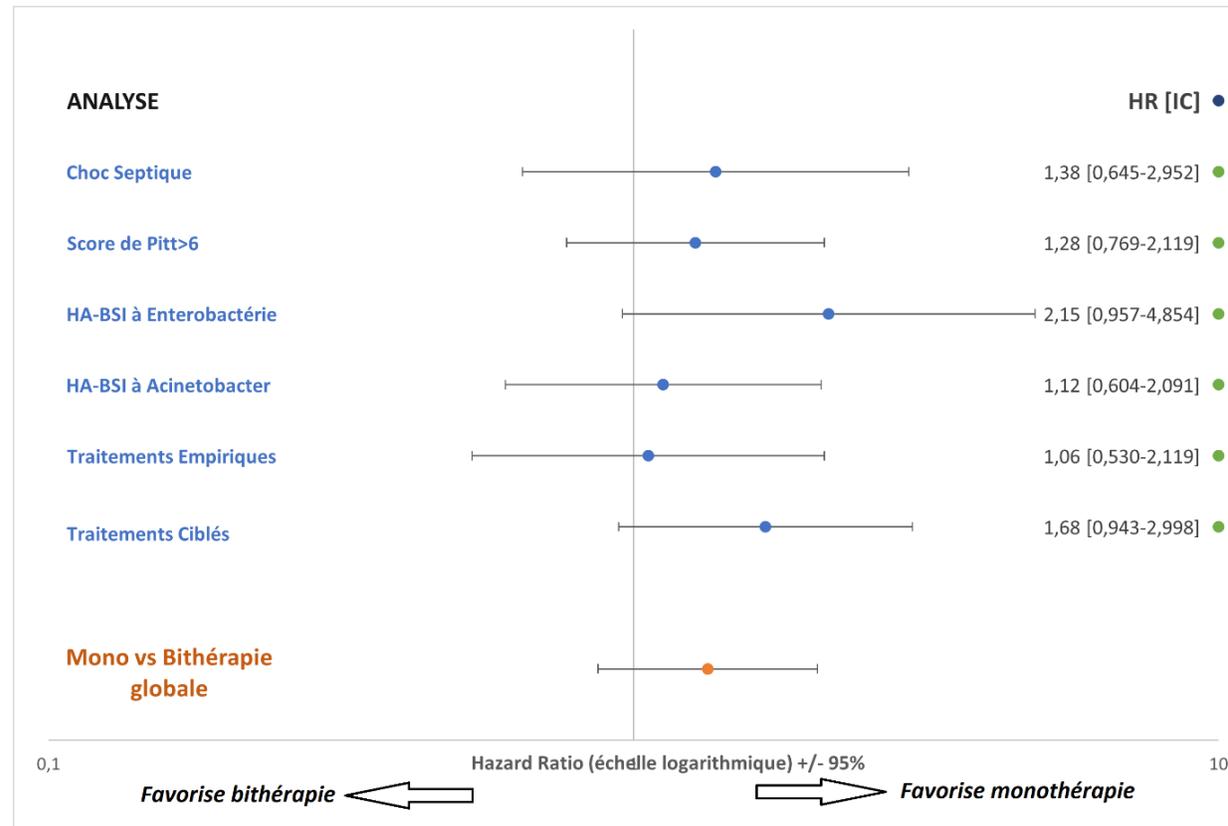
HR 1,339 [0,870-2,061] $p = 0,1839$

Résultats / analyses secondaires

ANALYSE	HR	IC	p-valeur
Mono vs bithérapie			
<i>chez les patients en choc septique</i>	1.380	[0,645-2,952]	0.4063
<i>chez les patients avec un score de Pitt>6</i>	1.276	[0,769-2,119]	0.3451
<i>chez les HA-BSI à Enterobactérie</i>	2,155	[0,957-4,854]	0.0638
<i>chez les HA-BSI à Acinetobacter</i>	1.123	[0,604-2,091]	0.7135
<i>chez les traitements empiriques</i>	1.060	[0,530-2,119]	0.8701
<i>chez les traitements ciblés</i>	1.681	[0,943-2,998]	0.0784

	Monothérapie	Bithérapie (total)	p-valeur
<i>nombre de patients initial</i>	97	102	
Delta Sofa J7 - J0	-1 [-3; 1] n = 81	0 [0;0] n =77	0.7689
Delta Sofa Rénal J7 - J0	0 [0;0] n = 81	0 [0;0] n =77	0.8545
Nombre de jours de dialyse sur l'ensemble des patients	3,14 (5,8) n= 97	3,08 (6,2) n= 102	0.8509
Nombre de jours de dialyse sur les patients vivants à J28	3.7 (6,6) n = 58	4 (8,3) n = 46	0.9826

Résultats / *forrest plot*



Discussion

Analyse des
résultats

Limites du
travail

Perspectives
futures



Discussion

Analyses des résultats

Raisons de l'échec d'une bithérapie

1. Effets indésirables majorés
2. Molécules de réserves
3. Difficulté d'analyse de la mortalité

Variable	Monothérapie	Bithérapie	NTE
	<i>N = 97</i>	<i>102</i>	<i>73</i>
Nombre de jours de traitement	12 [7-16]	13 [6-17]	..
Nombre de jours de bithérapie	..	8 [4-15]	..
Nombre de patient ayant une bithérapie courte	..	23 (22,5%)	..
Nombre de patient ayant une bithérapie longue	..	79 (77,5%)	..
Nombre de jours sous traitements néphrotoxiques	7 [0-14]	13 [5-17]	6 [0-11]
Instauration d'un traitement adéquat entre J3 et J14	37 (56,7%)
Passage d'une mono à une bithérapie entre J3 et J14	14 (14,5%)

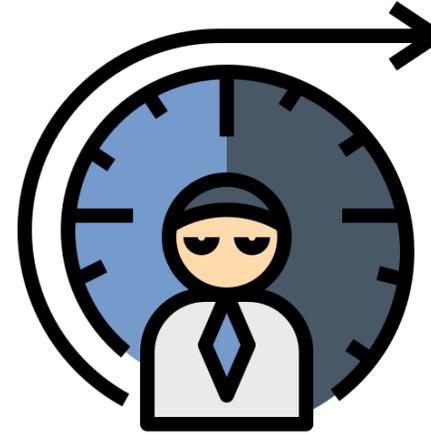
Discussion



Limites du
travail

- Choix des 72h
- Définitions des groupes
- Effectifs limités de certaines combinaisons ou nouvelles BL-BLI

Discussion



Perspectives
futures

- Pratique à modifier ?
- Etudes sur combinaisons spécifiques
- Place croissante des nouvelles bêta-lactamines

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,§}, Elena Carrara^{3,§}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tängdén⁶, Roni Bitterman^{1,2}

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van

REVIEW

Open Access

Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients

François Barbier^{1,2*}, Sami Hraiech³, Solen Kernéis⁴, Nathanaël Veluppillai⁴, Olivier Pajot⁵, Julien Poissy⁶, Damien Roux^{2,7} and Jean-Ralph Zahar^{2,8} On behalf of the French Intensive Care Society

Conclusion

Absence d'argument pour une utilisation systématique d'une combinaison de traitement pour les bactériémies nosocomiales à germes DTR

Merci de votre attention



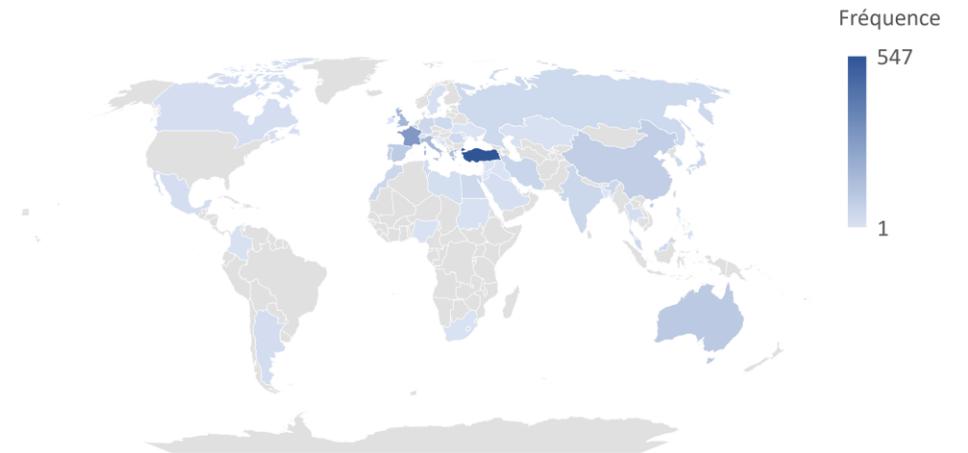
Conclusion

Absence d'argument pour une utilisation systématique d'une combinaison de traitement pour les bactériémies nosocomiales à germes DTR

Tableau IV : Description des traitements efficaces reçus tardivement par les patients "NTE"
 (NTE pour « Non Traité Efficacement » par un traitement initié dans les 3 premiers jours suivant le prélèvement de l'hémoculture ; les antibiotiques efficaces « tardifs » décrits ici sont ceux introduits de J4 à J14 après le prélèvement de l'hémoculture, en effectifs(%))

Antibiothérapie(s)	Monothérapie tardive	Bithérapie tardive
	N = 20	17
Colistine	11 (55%)	14 (82%)
combinaison à base de colistine :		
Colistine /Carbapénèmes		7 (41%)
Colistine /Aminosides		
Colistine /Tigecycline		4 (24%)
Colistine /Fosfomycine		1 (6%)
Colistine /Autres		2 (12%)
Tigecycline	3 (15%)	
Aminosides	2 (10%)	
Autres	4 (20%)	
Autres ttt/combinaisons exduant la Colistine		
Tygecycline/Carbapénème		1 (6%)
Tygecycline/Autres		1 (6%)
Nouvelles BL-BLU/Fosfomycine		1 (6%)

Origine des patients Eurobact-2



Powered by Bing
 © Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Navinfo, Open Places, OpenStreetMap, TomTom, Zenrin

Entérobactéries	Acinetobacter	Pseudomonas	Burkholderia et Achromobacter	Stenotrophomonas
<p>Au moins 1 céphalosporine testée Et que toute céphalosporine testé résistante</p>	<p>Au moins 1 céphalosporine testée Et que toute céphalosporine testé résistante</p>	<p>Au moins 1 céphalosporine testée Et que toute céphalosporine testé résistante</p>	<p>Au moins 1 céphalosporine testée Et que toute céphalosporine testé résistante</p>	<p>Au moins 1 quinolone testée Et que toute quinolone testé résistante</p>
<p>Au moins 1 carbapénème testée Et que toute carbapénème testé résistante</p>	<p>Au moins 1 carbapénème testée Et que toute carbapénème testé résistante</p>	<p>Au moins 1 carbapénème testée Et que toute carbapénème testé résistante</p>	<p>Au moins 1 carbapénème testée Et que toute carbapénème testé résistante</p>	<p>Que le Bactrim soit testé et résistant</p>
<p>Au moins 1 quinolone testée Et que toute quinolone testé résistante</p>	<p>Au moins 1 quinolone testée Et que toute quinolone testé résistante</p>	<p>Au moins 1 quinolone testée Et que toute quinolone testé résistante</p>	<p>Au moins 1 quinolone testée Et que toute quinolone testé résistante</p>	
<p>Si testé à Pip/Taz ou Aztréonam : Résistant</p>	<p>Si testé à Pip/Taz ou (Amox/Clav ; Ampi/Sul) : R</p>	<p>Si testé à Pip/Taz ou Aztréonam : Résistant</p>	<p>Si testé à Pip/Taz ou Aztréonam : Résistant</p>	<p>Si testé à la Ticarcilinne : Résistant</p>

Germe	Céphalosporines	Carbapénèmes	Quinolones	supplémentaire
Entérobactéries	Cefotaxime or Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidime	Ertapenem, Imipenem, Doripenem, Meropenem	Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	
Acinetobacter	Cefepime, Ceftazidime	Imipenem, Doripenem, Meropenem	Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	
Pseudomonas	Cefepime, Ceftazidime	Imipenem, Doripenem, Meropenem	Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	
Burkholderia	Cefotaxime or Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidime	Ertapenem, Imipenem, Doripenem, Meropenem	Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	
Stenotrophomonas			Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	Bactrim
Acromobacter	Cefotaxime or Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidime	Ertapenem, Imipenem, Doripenem, Meropenem	Ciprofloxacin, Ofloxacin or Levofloxacin	

Germe	Fréquence	Pourcentage	Fréquence2	Pourcentage3
			<i>cumulée</i>	<i>cumulé</i>
Acinetobacter baumannii complex	133	48.90	133	48.90
Acinetobacter calcoaceticus	1	0.37	134	49.26
Acinetobacter sp.	10	3.68	144	52.94
Burkholderia cepacia complex	1	0.37	145	53.31
Enterobacter cloacae	1	0.37	146	53.68
Enterobacter sp.	6	2.21	152	55.88
Escherichia coli	8	2.94	160	58.82
Klebsiella oxytoca	1	0.37	161	59.19
Klebsiella pneumoniae	85	31.25	246	90.44
Klebsiella sp.	4	1.47	250	91.91
Providencia sp.	1	0.37	251	92.28
Pseudomonas aeruginosa	16	5.88	267	98.16
Pseudomonas putida	1	0.37	268	98.53
Pseudomonas sp.	4	1.47	272	100.00

Antibiotiques / CMI	KPC	Acinetobacter baumannii
MEROPENEM (effectifs testés)	59	104
8	9	3
16	12	55
32	3	..
<i>Rendu R sans CMI</i>	35	44
COLISTINE (effectifs testés)	41	98
0,5	12	49
1	1	..
2	4	2
4	1	1
8	1	..
16	1	2
<i>Rendu S sans CMI</i>	18	40
<i>Rendu R sans CMI</i>	3	4
TIGECYCLINE (effectifs testés)	36	70
0,5	1	2
1	1	9
2	9	16
4	3	22
8	2	7
256	..	1
<i>Rendu S sans CMI</i>	11	6
<i>Rendu R sans CMI</i>	9	7

Breakpoint utilisés

Entérobactéries (eucast 2023)

Pip/Taz	8	8
Cefep + Cefta	1	4
Cefta		
Cefta/Avi	8	8
Mero	2	8
Imi	2	4
Erta	0.5	0.5
Amiklin	8	8
Genta	2	2
Cipro	0.25	0.5
Oflo/Levo	0.5	1
Coli	2	2
Mino		
Tige	0.5	0.5
fda	<2	>8
Fosfo	32	32

Pseudomonas (eucast 2023)

Pip/Taz	0.001	16
Cefep + Cefta	0.001	8
Cefta		
Cefta/Avi	8	8
Mero	2	8
Imi	0.001	4
Erta	-	-
Amiklin	16	16
Genta	-	-
Cipro	0.001	0.5
Oflo/Levo	0.001	2
Coli	4	4
Mino		
Tige	-	-
Fosfo	?	?

Acinetobacter (eucast 2023)

Pip/Taz	-	-
Cefep + Cefta	-	-
Cefta		
Cefta/Avi	-	-
Mero	2	8
Imi	2	4
Erta	-	-
Amiklin	8	8
Genta	4	4
Cipro	0.001	1
Oflo/Levo	0.5	1
Coli	2	2
Mino	-	-
Tige	-	-
Fosfo	?	?

Score propension

- Age
- SOFA score
- Septic shock
- Availability of infectious advice
- Control of infectious source at D3
- Source of bacteremia
- Bacterial genus
- Charlson score
- Time to acquisition of HA-BSI DTR
- Empirical or targeted treatment
- Known BMR colonization

- Carbapénèmes = ssi posologie adéquate (au moins 60 mg/kg par jour de MEROPENEM ou 30 mg/kg par jour d'IMIPENEM) pour des CMI < 2* BP (selon les abaques EUCAST 2023).
- Association ERTAPENEM/MEROPENEM (avec dose de 60 mg/kg par jour de MEROPENEM) pour Entérobactéries DTR = « meilleur traitement disponible » en monothérapie.
- Association de carbapénème ssi posologie adéquat (au moins 60 mg/kg par jour de MEROPENEM ou 30 mg/kg par jour d'IMIPENEM pour des CMI < 2 BP selon abaques EUCAST 2023) avec de la COLISTINE ou de la TIGECYCLINE pour les Acinetobacter, et en association avec de la COLISTINE pour les Pseudomonas ou les Entérobactéries comme un « Meilleur Traitement Disponible » en combinaison, et cela même si la COLISTINE ou la TIGECYCLINE n'était pas testés ou testés et rendu R (avec CMI des germes non supérieurs à 2 fois le breakpoint pour la COLISTINE, sans tenir compte de la CMI pour la TIGECYCLINE étant donné l'absence de breakpoint dans les abaques EUCAST 2023), compte tenu de l'effet synergique de ces associations dans les germes retenus dans l'étude.
- Association de COLISTINE à la FOSFOMYCINE pour les ABRI et les Entérobactéries (si la posologie de fosfomycine de 12 à 24 g/jour).
- Association de la COLISTINE à la TIGECYCLINE, si les posologies fortes (respectivement 9 MUI en dose de charge puis 9MUI par jour et 100 mg en dose de charge suivi de 100 mg par jour), si les CMI à la COLISTINE ne sont pas supérieurs à 2 fois les breakpoints EUCAST 2023, sans prendre en compte les résultats d'antibiogramme pour la TIGECYCLINE étant donnée l'absence de breakpoint dans les abaques EUCAST 2023.
- Ceftazidime/avibactam et FOSFOMYCINE sur les Entérobactéries, si la sensibilité à la molécule pivot (Ceftazidime/avibactam, à posologie adapté) était conservée (selon abaques EUCAST 2023), quel que soit le résultat d'antibiogramme à la fosfomycine