

# IMPACT DES RÉSISTANCES AUX CARBAPÉNÈMES EN CLINIQUE

**Solen KERNÉIS**

Université de Paris – APHP. Nord Hôpital Bichat  
Décembre 2021

# DISCLAIMER

- *« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle.*
- ***Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.*** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales.

# Liens d'intérêt

- Coordinatrice du groupe bon usage de la SPILF (2018-)
- Membre de la COMAI Centrale de l'APHP (2016-)
- Participation à un board : bioMérieux (2018-2019)
- Financement d'un projet de recherche : bioMérieux (2020-)
- Investigatrice principale d'essais industriels: MSD (2018-2020), Pfizer (2018-2020)
- Interventions dans des symposia : MSD (2018), Accelerate Diagnostics (2018), bioMérieux (2019)
- Prise en charge de frais de participation à des congrès: MSD, Eumedica, Pfizer, Astellas, bioMérieux (entre 2017 et 2019)

Quel impact global de la  
multirésistance sur la mortalité?

Quelles sont, selon les estimations de l'ECDC, les 3 bactéries multirésistantes responsables du plus grand nombre de décès en Europe (en 2015) ?

QUIZ

1. *Escherichia coli* résistant aux C3G
2. *Acinetobacter sp* résistant aux carbapénèmes
3. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
4. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
5. *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes

Quelles sont, selon les estimations de l'ECDC, les 3 bactéries multirésistantes responsables du plus grand nombre de décès en Europe (en 2015) ?

QUIZ

1. *Escherichia coli* résistant aux C3G
2. *Acinetobacter sp* résistant aux carbapénèmes
3. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
4. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
5. *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes

# Mortalité : que disent les modèles mathématiques?

## Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis *Lancet Infect Dis 2019*

Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group\*

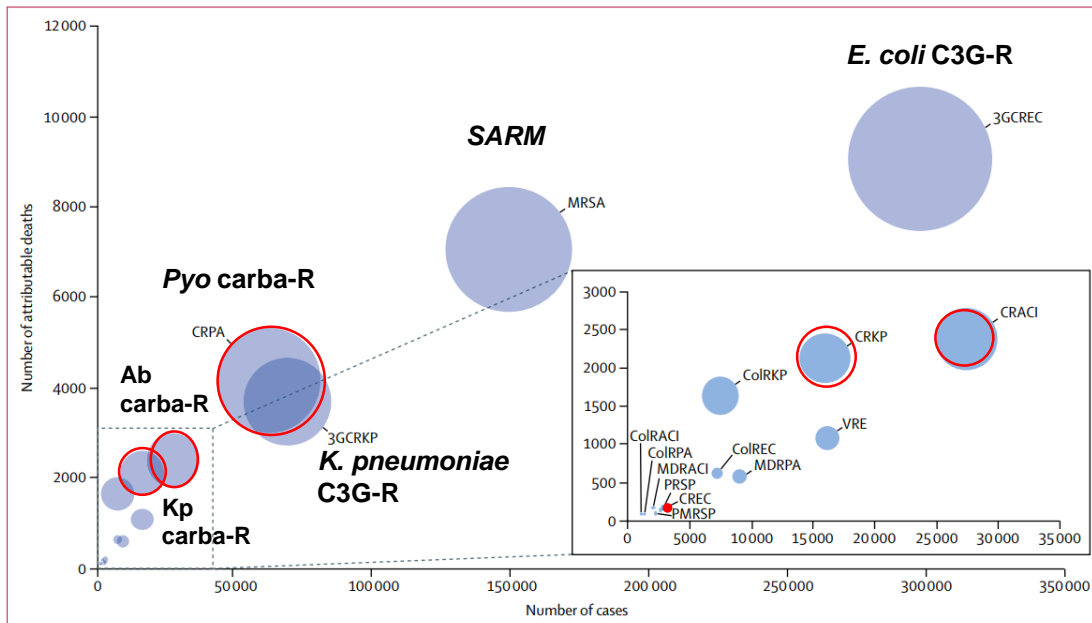
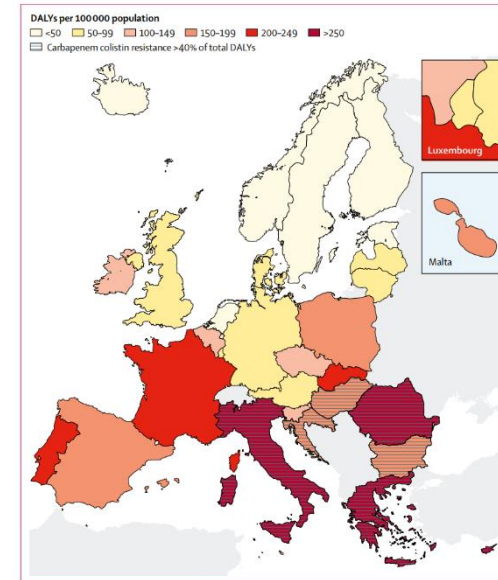


Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015

○ Bactéries résistantes aux carbapénèmes



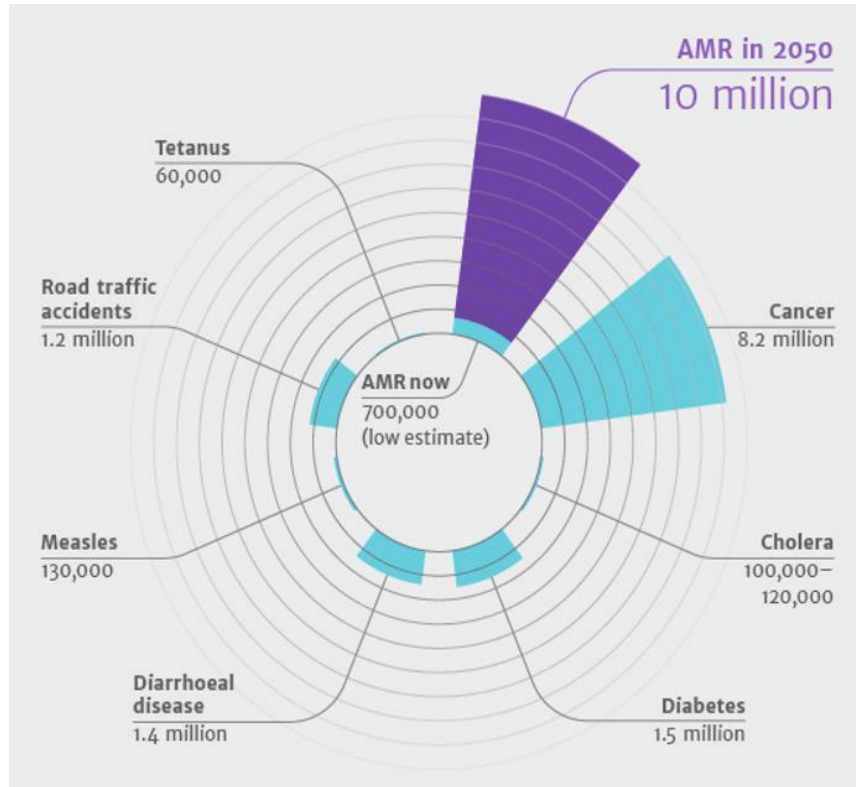
671 689 infections  
33 110 décès attribuables

Limites nombreuses

- Données hétérogènes+++
- Représentativité
- Mélange d'IAS et communautaires
- Pas d'ajustement sur les facteurs de terrain, d'adéquation des ATB
- Repose sur la "mortalité attribuable"

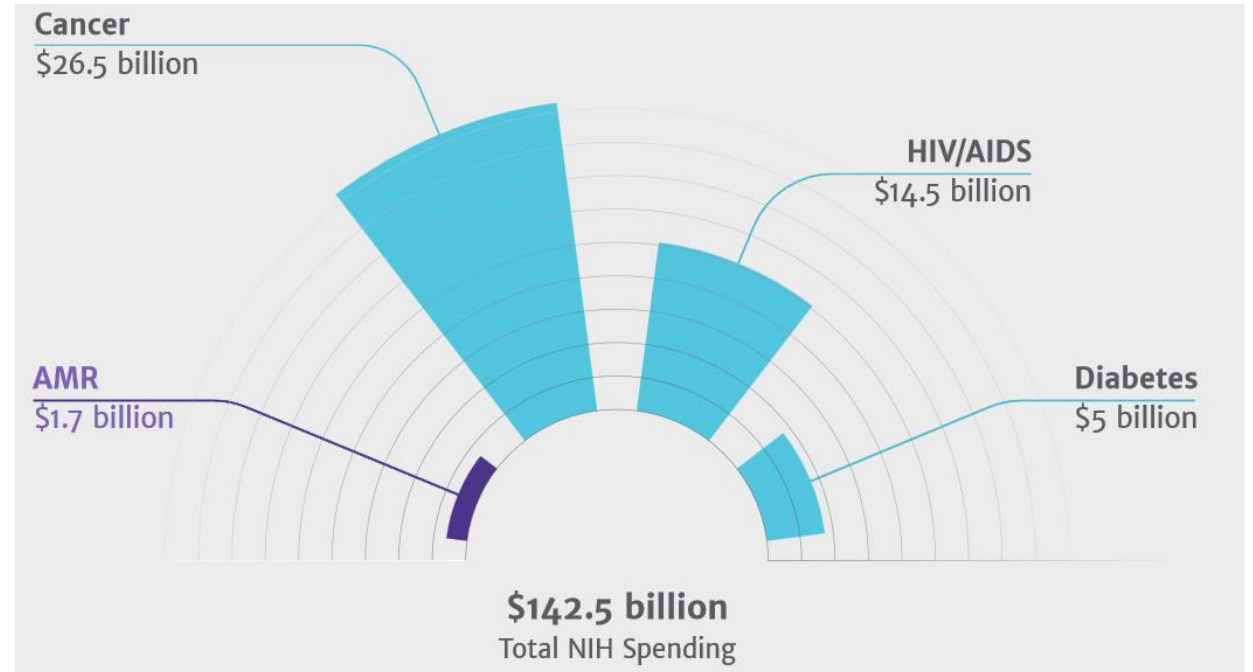
# Mortalité : que disent les modèles mathématiques?

## Prédictions du nombre de décès liés à l'antibiorésistance en 2050 dans le monde



O'Neill Review 2016

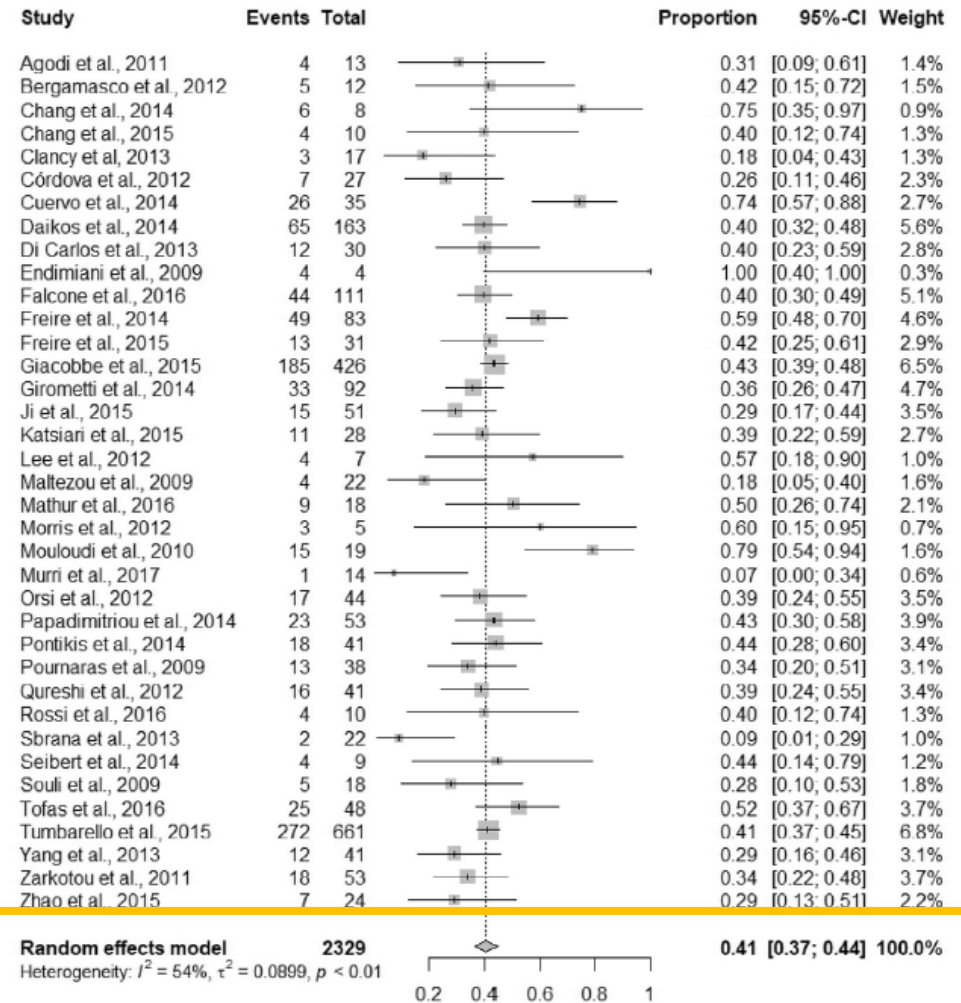
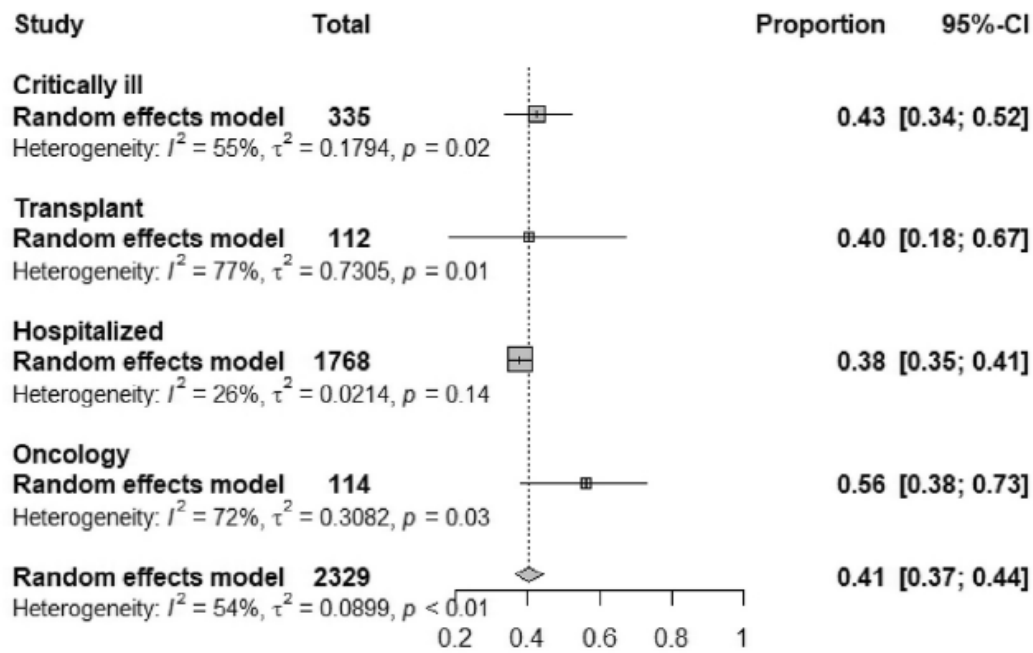
## Budgets alloués à la recherche





# Mortalité des infections à EPC

- Méta-analyse de 37 études, 2329 patients avec infection à KPC
- Mortalité globale : 41%










# Mortalité « attribuable » aux EPC

## Revue de littérature - 9 études

- 9 études, 8 rétrospectives
- Mortalité attribuable:
  - ▶ 26 à 44% dans 7 études
  - ▶ -3 et -4% pour 2 études

*Attributable death was defined as the difference in all-cause deaths between patients with carbapenem-resistant infections and those with carbapenem-susceptible infections*

Study or Subgroup	Carba-resistant		Carba-susceptible		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
<b>1.1.1 Bacteremia</b>							
Ben-David 2012	29	42	45	150	18.4%	2.30 [1.68, 3.16]	
Chang 2011	16	17	17	34	17.3%	1.88 [1.32, 2.69]	
Daikos 2007	7	13	5	43	6.0%	4.63 [1.76, 12.16]	
Daikos 2009	6	14	25	148	9.3%	2.54 [1.26, 5.12]	
Mouloudi 2010	25	37	9	22	12.2%	1.65 [0.95, 2.86]	
Patel 2008	48	99	20	99	14.9%	2.40 [1.54, 3.73]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>222</b>		<b>496</b>	<b>78.1%</b>	<b>2.19 [1.82, 2.63]</b>	

# Mortalité: que disent les observations empiriques?

MENU **Le Point**

Actualité > Les invités du Point > Didier Raoult

## Raoult - Cessons de nous alarmer sur l'antibiorésistance !

Pas de menace à l'horizon : l'augmentation de la résistance des bactéries est un mythe. Certaines résistances apparaissent, d'autres disparaissent.  
*Par Didier Raoult*

Publié le 20/10/2015 à 13:26 | Le Point

Résistance aux antibiotiques – De nouveaux résultats qui réfutent les prédictions catastrophistes

4 février 2019



European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases  
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3439-8>

ORIGINAL ARTICLE



## No global increase in resistance to antibiotics: a snapshot of resistance from 2001 to 2016 in Marseille, France

Stéphanie Le Page<sup>1</sup> · Gregory Dubourg<sup>1</sup> · Sophie Alexandra Baron<sup>1</sup> · Jean-Marc Rolain<sup>1</sup> · Didier Raoult<sup>1</sup>

Received: 8 August 2018 / Accepted: 21 November 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

- Données de surveillance microbiologique, Marseille
- 7 ans
- 27 681 infections bactériennes
- Dont 37 liées à un micro-organisme XDR (S à moins de 2 classes ATB)
- 4 décès à J30
- Dont **1 décès** lié à une réelle impasse thérapeutique

*Abat, Clin Infect Dis 2017*

- Questionnaire auprès de 350 réanimateurs français (SFAR)
- “Combien de décès par infection bactérienne avez-vous observés dans les 10 dernières années liées à une impasse thérapeutique?”
- 250 répondants
  - ▶ 116 (46%) : aucun
  - ▶ 106 (42%) : entre 1 et 5
- Estimation d'environ **45 décès par an** (IQR 22–73) dus à une réelle impasse thérapeutique

*Raoult, Lancet 2019*

# MAIS...

Importance d'intégrer les causes **indirectes** de décès en cas d'infection documentée à bactérie multi ou hautement résistante :

- Inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste
- Effets secondaires des traitements
- Infections secondaires, associées aux soins (ex: voies d'abord)
- Risque plus élevé de récurrence
- ....
- Impasse thérapeutique + Facteurs de confusion liés au terrain+++

Difficultés méthodologiques majeures  
Nécessité de recours à des méthodes statistiques spécifiques  
(modèles à risques compétitifs, modèles mixtes...)

Mr X 53 ans est admis en réanimation pour ACR sur la voie publique.  
Quel(s) facteur(s) de risque justifierai(en)t un dépistage rectal d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) à l'admission?

QUIZ

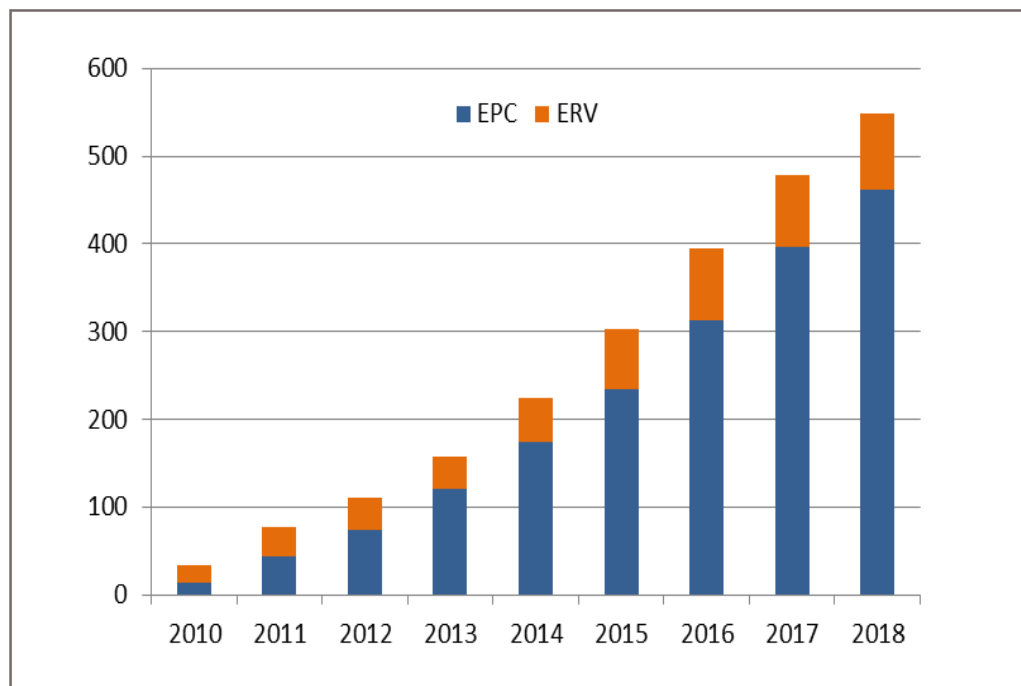
1. Hospitalisation au Maroc dans les 12 mois précédents
2. Patient résidant en Grèce sans notion d'hospitalisation
3. Traitement par céphalosporines le mois précédent
4. Antécédent de portage d'EPC dans les 12 mois précédents
5. Voyage en Turquie pendant 1 semaine il y a 15 jours

Mr X 53 ans est admis en réanimation pour ACR sur la voie publique.  
Quel(s) facteur(s) de risque justifierai(en)t un dépistage rectal d'Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) à l'admission?

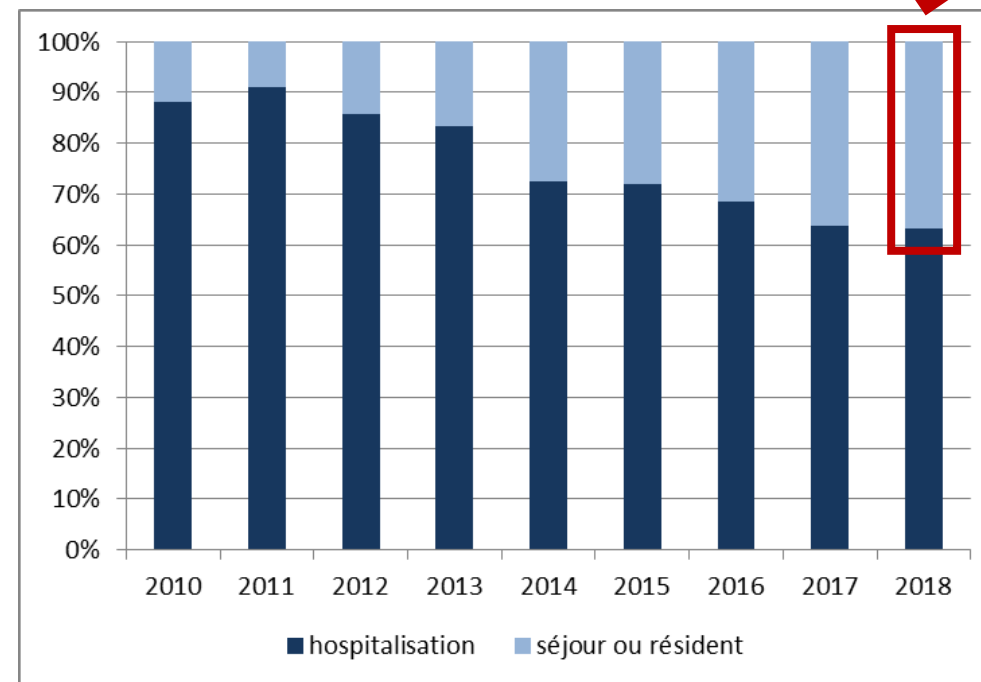
QUIZ

1. Hospitalisation au Maroc dans les 12 mois précédents
2. Patient résidant en Grèce sans notion d'hospitalisation
3. Traitement par céphalosporines le mois précédent
4. Antécédent de portage d'EPC dans les 12 mois précédents
5. Voyage en Turquie pendant 1 semaine il y a 15 jours

## Evolution du nombre de porteurs de BHRé



## Evolution du lien avec l'étranger



Données AP-HP 2018  
S Fournier



Mr X a une colonisation rectale à *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase. A J15 de l'hospitalisation en réanimation, il a 39°C et une hémoculture sur le KT central positive sur les deux flacons à BGN en 4h et 6h.

QUIZ

Quel(s) est(sont) le(s) facteur(s) de risque d'infection à BGN résistant aux carbapénèmes?

1. Antibiothérapie préalable par carbapénèmes
2. Durée de séjour en réanimation
3. Nombre de sites colonisés à EPC
4. Immunodépression
5. Chirurgie digestive au cours du séjour

Mr X a une colonisation rectale à *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase. A J15 de l'hospitalisation en réanimation, il a 39°C et une hémoculture sur le KT central positive sur les deux flacons à BGN en 4h et 6h.

QUIZ

Quel(s) est(sont) le(s) facteur(s) de risque d'infection à BGN résistant aux carbapénèmes?

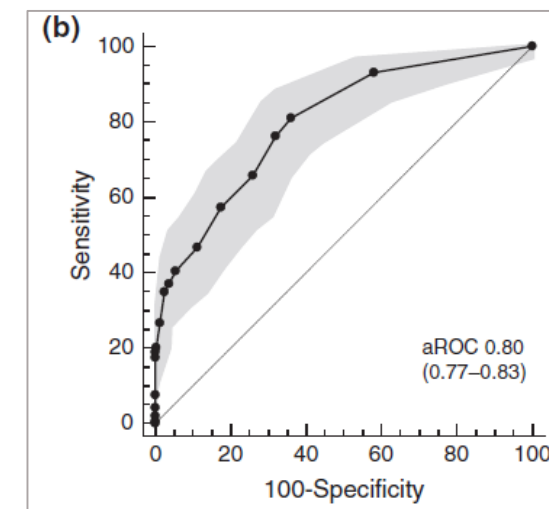
1. Antibiothérapie préalable par carbapénèmes
2. Durée de séjour en réanimation
3. Nombre de sites colonisés à EPC
4. Immunodépression
5. Chirurgie digestive au cours du séjour

Comment prédire  
**à l'échelle individuelle**  
le risque d'infection et de mortalité  
chez les porteurs?

## Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study

M. Giannella<sup>1</sup>, E. M. Trecarichi<sup>2</sup>, F. G. De Rosa<sup>3</sup>, V. Del Bono<sup>4</sup>, M. Bassetti<sup>5</sup>, R. E. Lewis<sup>1</sup>, A. R. Losito<sup>2</sup>, S. Corcione<sup>3</sup>, C. Saffioti<sup>4</sup>, M. Bartoletti<sup>1</sup>, G. Maiuro<sup>2</sup>, C. S. Cardellino<sup>3</sup>, S. Tedeschi<sup>1</sup>, R. Cauda<sup>2</sup>, C. Viscoli<sup>4</sup>, P. Viale<sup>1</sup> and M. Tumbarello<sup>2</sup>

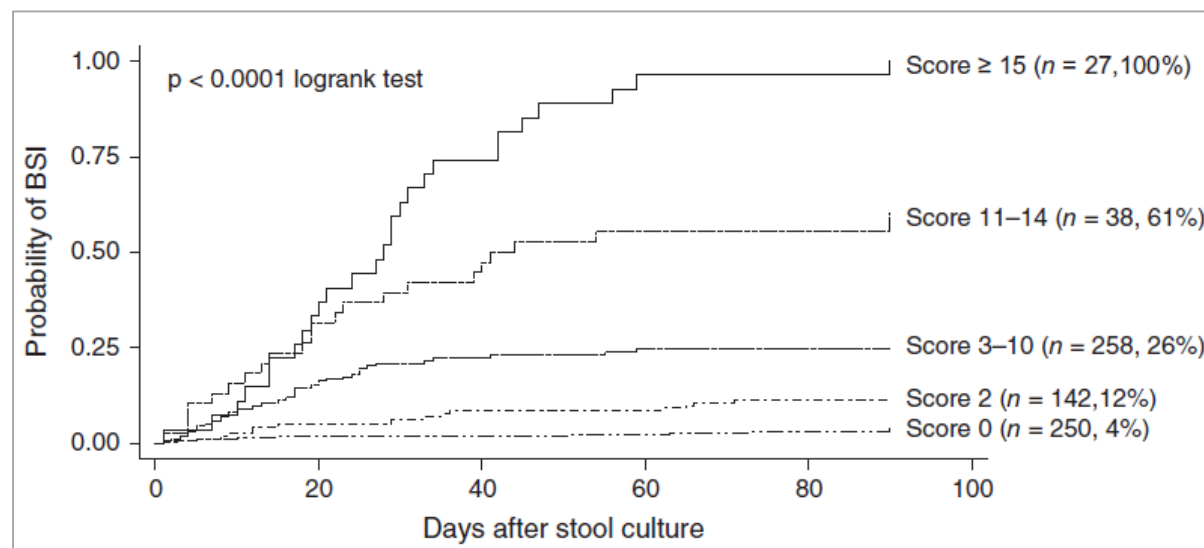
Multicentre, prospective observational case–control study  
 Adults with a CR-KP positive rectal swab  
 Hospitalized from Jan 2012 to Dec 2013



**TABLE 2.** Logistic regression analysis of risk factors for CR-KP BSI development in rectal carriers

	OR (95% CI)	P-value	Risk score point
Admission to ICU	1.65 (1.05–2.59)	0.03	2
Invasive abdominal procedures	1.87 (1.16–3.04)	0.01	3
Chemotherapy/radiation therapy	3.07 (1.78–5.29)	<0.0001	4
Colonization at site besides stool (risk per each additional site)	3.37 (2.56–4.43)	<0.0001	5 per site

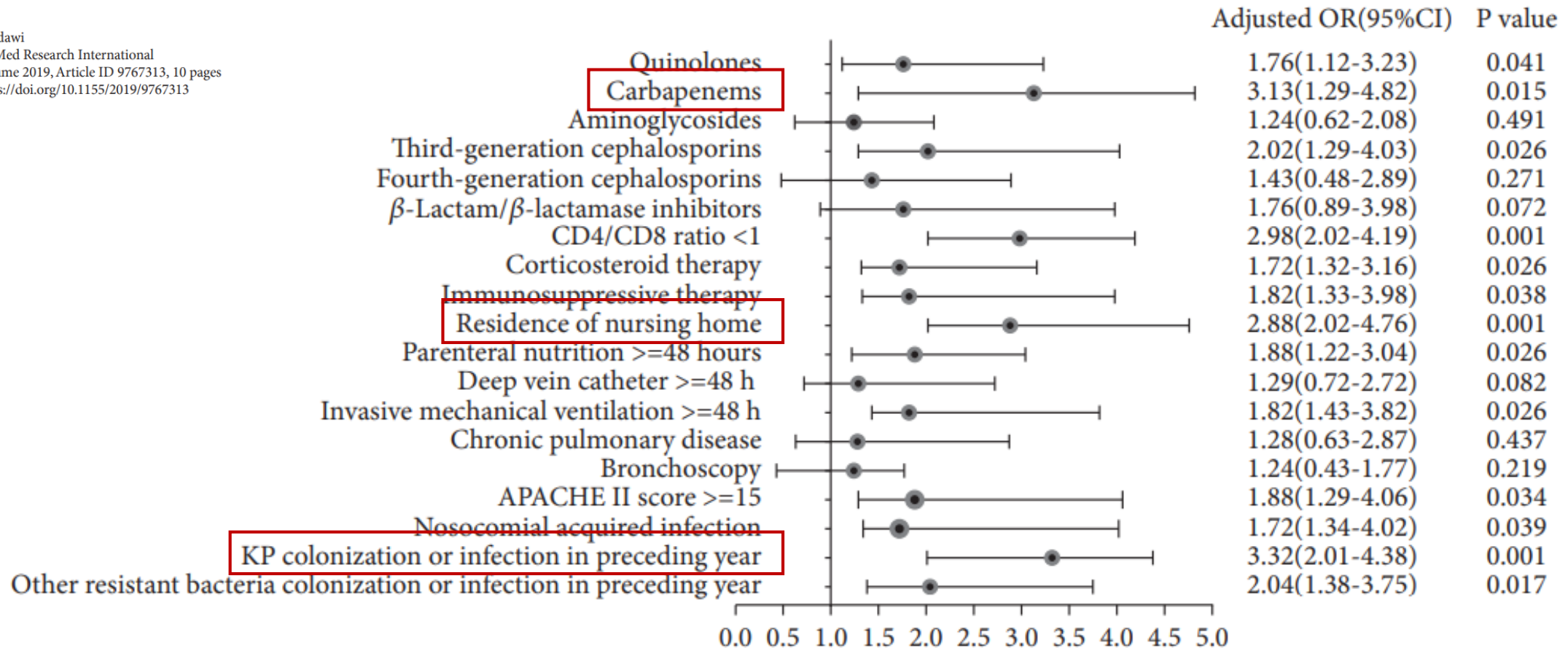
ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.



# Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections among ICU Admission Patients in Central China: Prevalence and Prediction Model

Yi Li <sup>1</sup>, Hui Shen <sup>2</sup>, Cheng Zhu <sup>3</sup>, and Yuetian Yu <sup>4</sup>

Hindawi  
BioMed Research International  
Volume 2019, Article ID 9767313, 10 pages  
<https://doi.org/10.1155/2019/9767313>



**$\geq 6$  facteurs de risque : Se 82%, Sp 74%, VPP 75%, VPN 82%**

# Pression artérielle 80/40, fréquence cardiaque 120/min

## Que faites-vous concernant Mr X?

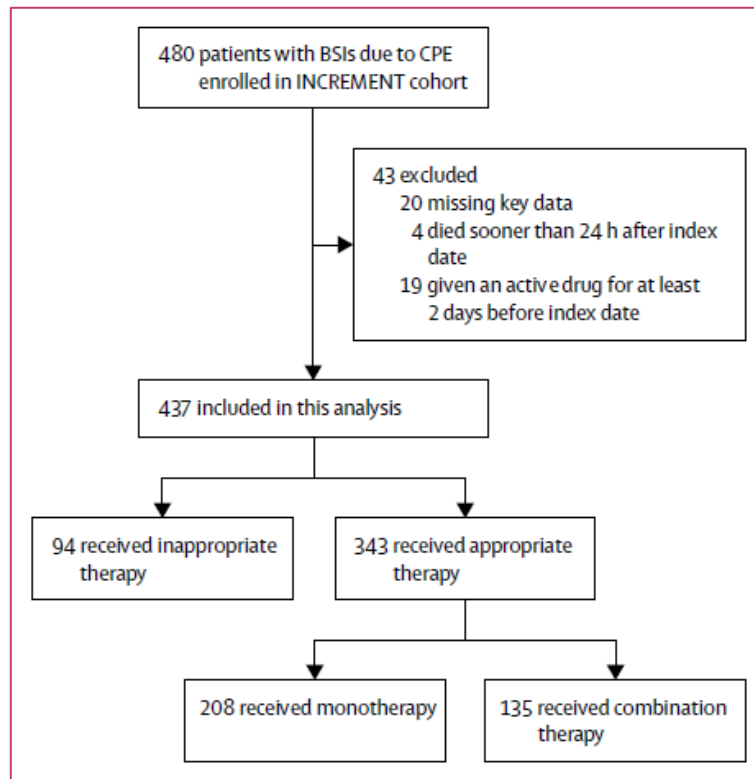
QUIZ

1. Vous retirez le KT et attendez de voir
2. Vous retirez le KT et débutez une monothérapie antibiotique en vous basant sur l'antibiogramme de l'EPC dans le dépistage rectal
3. Vous retirez le KT et débutez une bithérapie antibiotique en vous basant sur l'antibiogramme de l'EPC dans le dépistage rectal
4. Avant de décider de quoi que ce soit, vous appelez le microbiologiste pour avoir l'abondance fécale relative
5. Vous retirez le KT et débutez une antibiothérapie sans tenir compte de l'EPC dans le dépistage rectal



# Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez\*, Elena Salamanca\*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanouel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

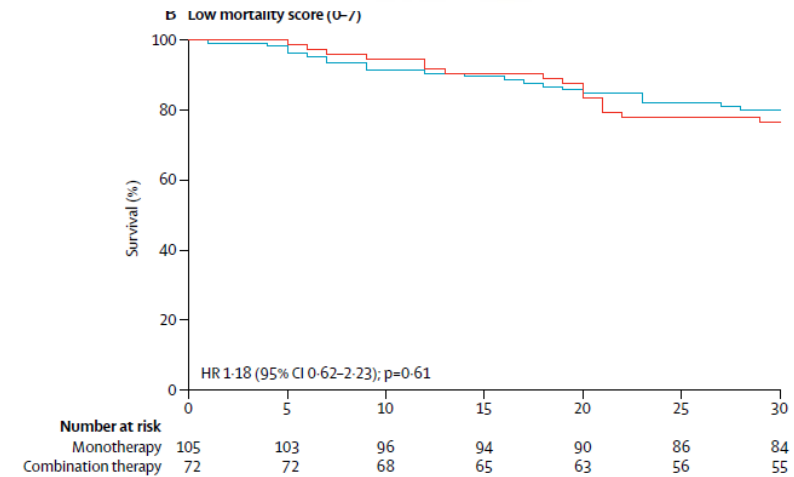


Pour les malades graves, préférer la bithérapie (original !...)

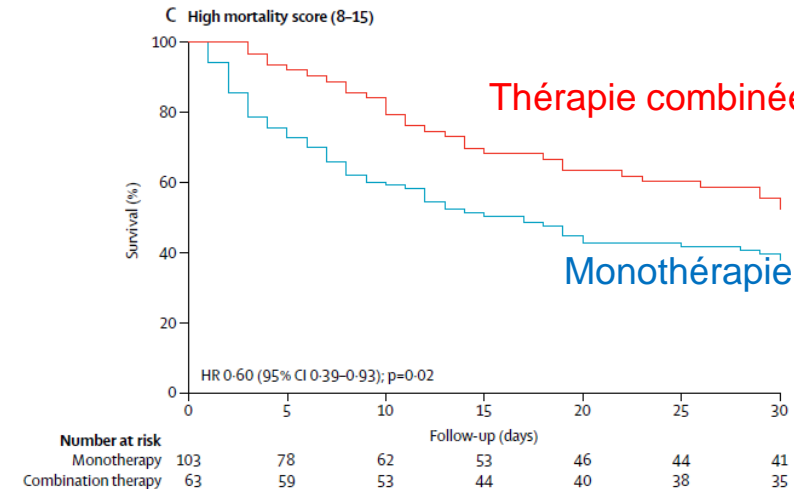
## CPE-INCREMENT Score

Variable	Score
Severe sepsis or septic shock	5 pts
Pitt score $\geq 6$	4 pts
Charlson comorbidity index $\geq 2$	3 pts
Source of BSI other than urinary or biliary tract	3 pts
<b>Total</b>	<b>15 pts</b>

@ElenaSalamancaR



Score 0-7



Score 8-15

# Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management

Angela Cano,<sup>1,a,b</sup> Belén Gutiérrez-Gutiérrez,<sup>2,a,b</sup> Isabel Machuca,<sup>1</sup> Irene Gracia-Ahufinger,<sup>3,b</sup> Elena Pérez-Nadales,<sup>4,b</sup> Manuel Causse,<sup>3,b</sup> Juan José Castón,<sup>1,b</sup> Julia Guzmán-Puche,<sup>3</sup> Julian Torre-Giménez,<sup>1</sup> Lara Kindelán,<sup>1</sup> Luis Martínez-Martínez,<sup>3,b</sup> Jesús Rodríguez-Baño,<sup>2,b</sup> and Julian Torre-Cisneros<sup>1,b</sup>

2018

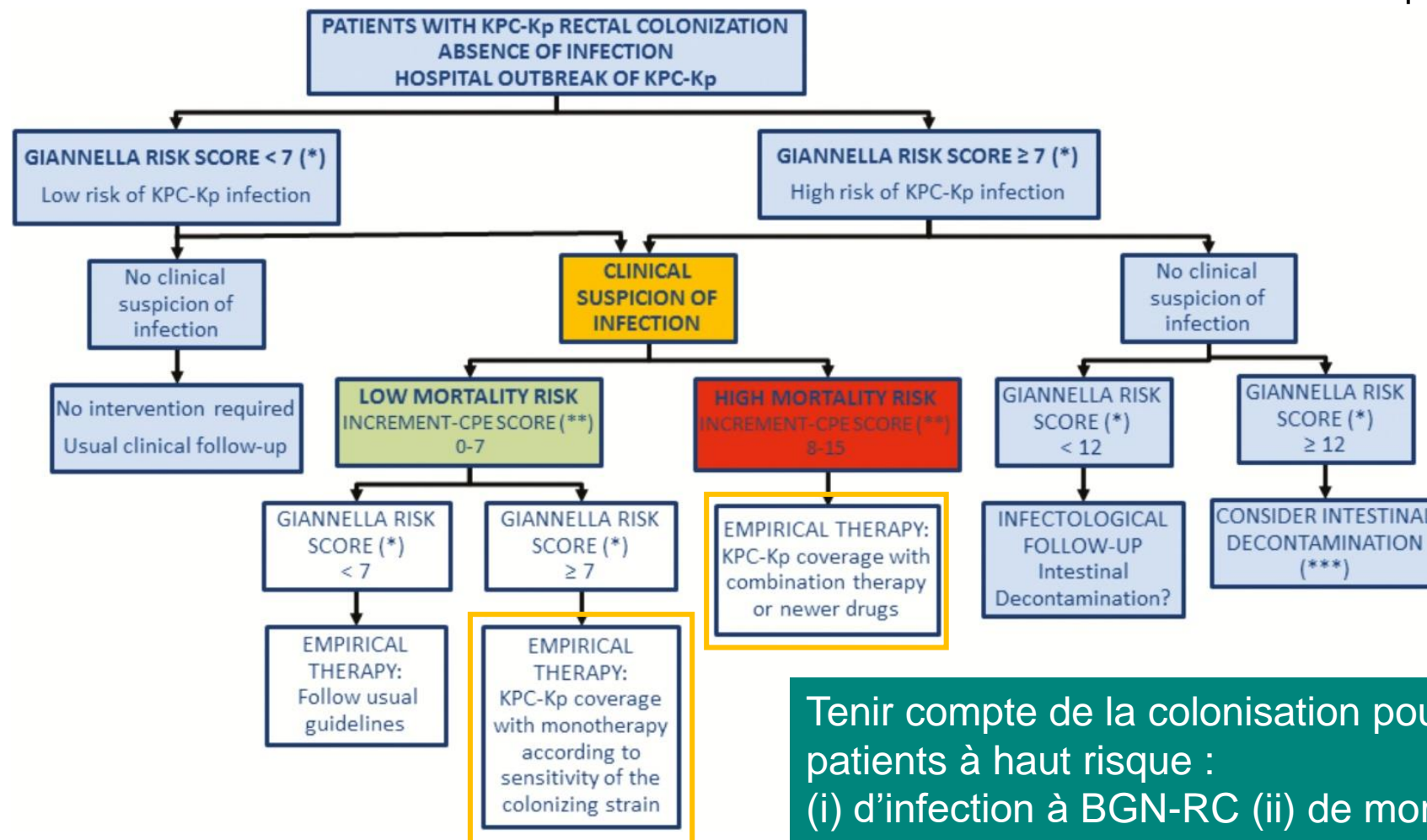
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

94 patients colonisés KPC-Kp

Combinaison de :

- Giannella risk score = risque d'infection
- INCREMENT-CPE score = risque de mortalité à 30

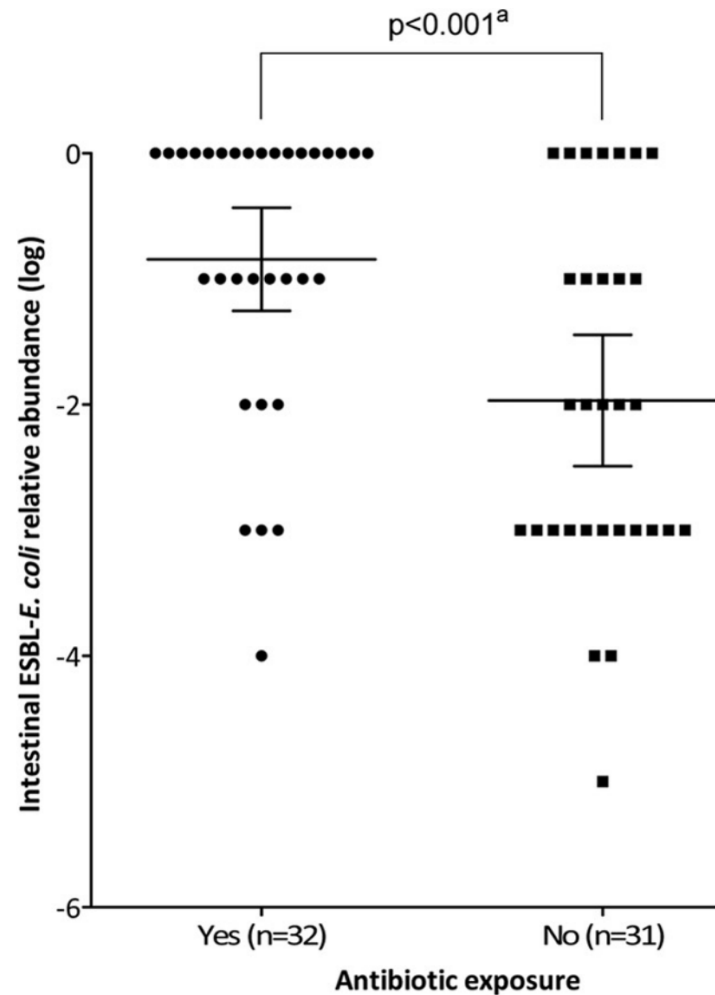


Tenir compte de la colonisation pour les patients à haut risque :  
(i) d'infection à BGN-RC (ii) de mortalité



Vers une approche  
plus personnalisée ?

# Portage et infections urinaires à *E. coli* BLSE



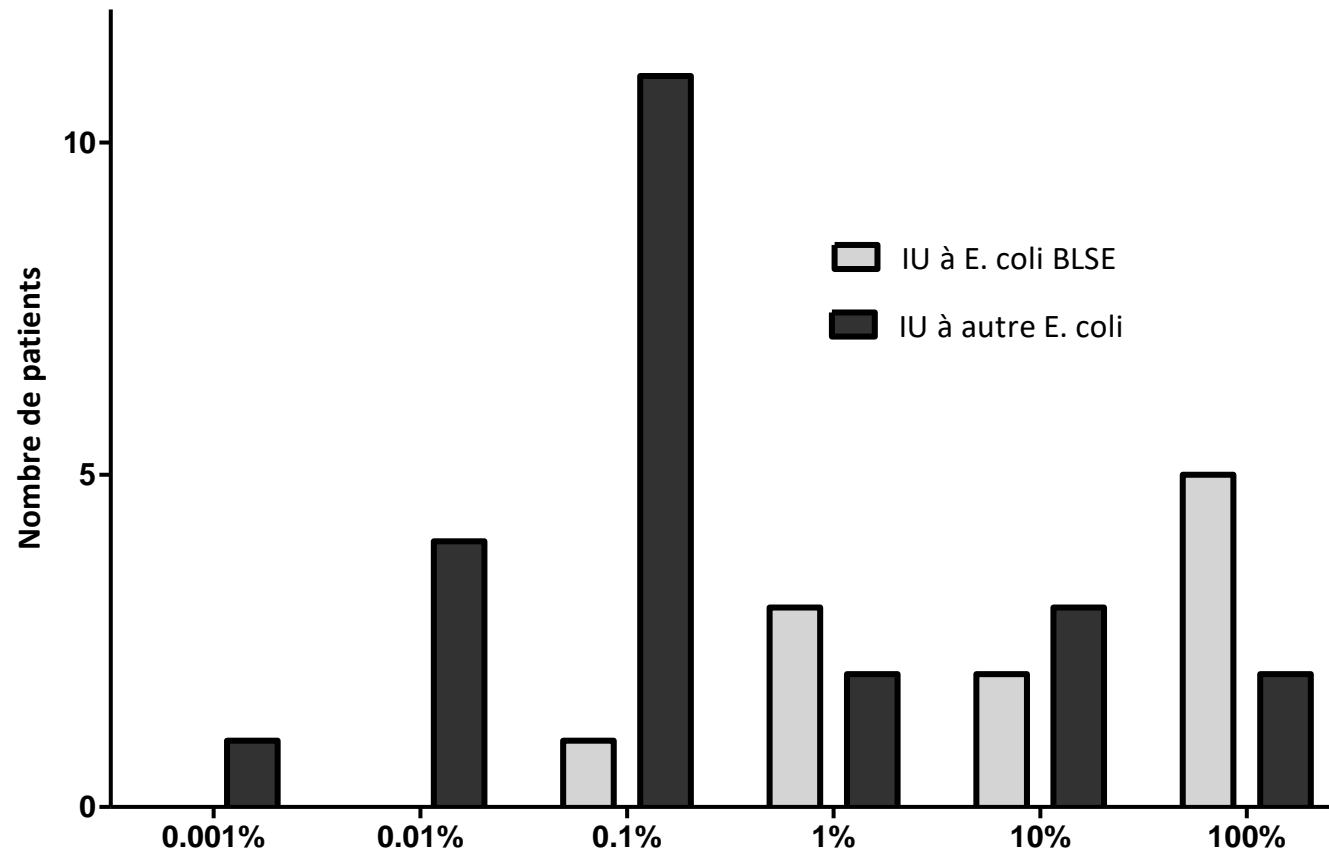
Abondance relative intestinale  
en *E. coli* BLSE =

$\frac{[ E. coli \text{ BLSE } ]}{[ \text{Total bacilles Gram négatif } ]}$

Abondance relative intestinale en *E. coli* BLSE  
augmente avec la prise d'antibiotiques.

# Portage et infections urinaires à E. coli BLSE

- Abondance relative plus élevée chez les femmes ayant eu une infection urinaire à E. coli BLSE.



Diapo E Ruppé

# Relative faecal abundance of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales and its impact on infections among intensive care unit patients: a pilot study

B. Pilmis<sup>a,b,c,\*</sup>, A. Mizrahi<sup>c,d</sup>, G. Péan de Ponfilly<sup>d</sup>, F. Philippart<sup>e</sup>, C. Bruel<sup>e</sup>, J.-R. Zahar<sup>f,g</sup>, A. Le Monnier<sup>c,d</sup>

## Etude prospective

24 patients hospitalisés en réanimation:

- Colonisation rectale à E-BLSE
- Infection à E-BLSE ou non E-BLSE

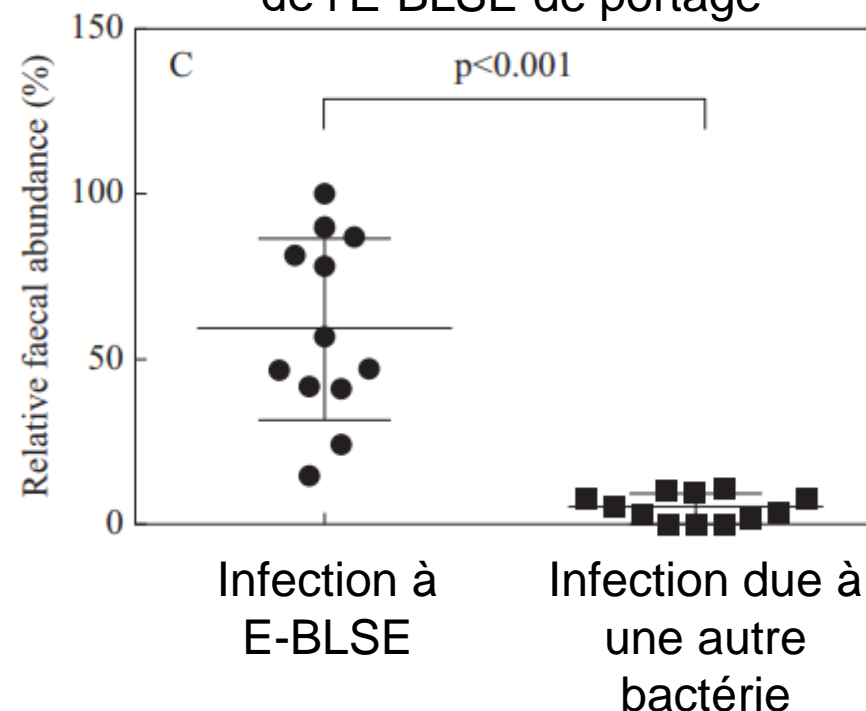
### Characteristics of patients

Characteristics	Total (N = 24)
Age (years), median (range)	69 (58–84)
Sex ratio (male/female)	0.71
Risk factors for ESBL-PE colonization	
Travel in endemic region <3 months	2 (8.3%)
Antibiotic therapy $\leq$ 3 months	11 (45.8%)
Urinary catheter	7 (29.1%)
ESBL-PE colonization	
<i>Escherichia coli</i>	16 (66.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (20.8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (12.5%)
ESBL relative abundance value	
10–100%	13 (54.2%)
1–10%	7 (29.2%)
0.1–1%	2 (8.3%)
0.01–0.1%	0
0.001–0.01%	2 (8.3%)
Source of infections	
Urinary tract infection	10 (41.6%)
Respiratory tract infection	9 (37.5%)
Intra-abdominal infection	3 (12.5%)
Catheter-related infection	1 (4.2%)
Soft and skin tissue infection	1 (4.2%)
Infections related to ESBL-PE	12 (50%)

ESBL-PE, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales.

Journal of Hospital Infection 2021

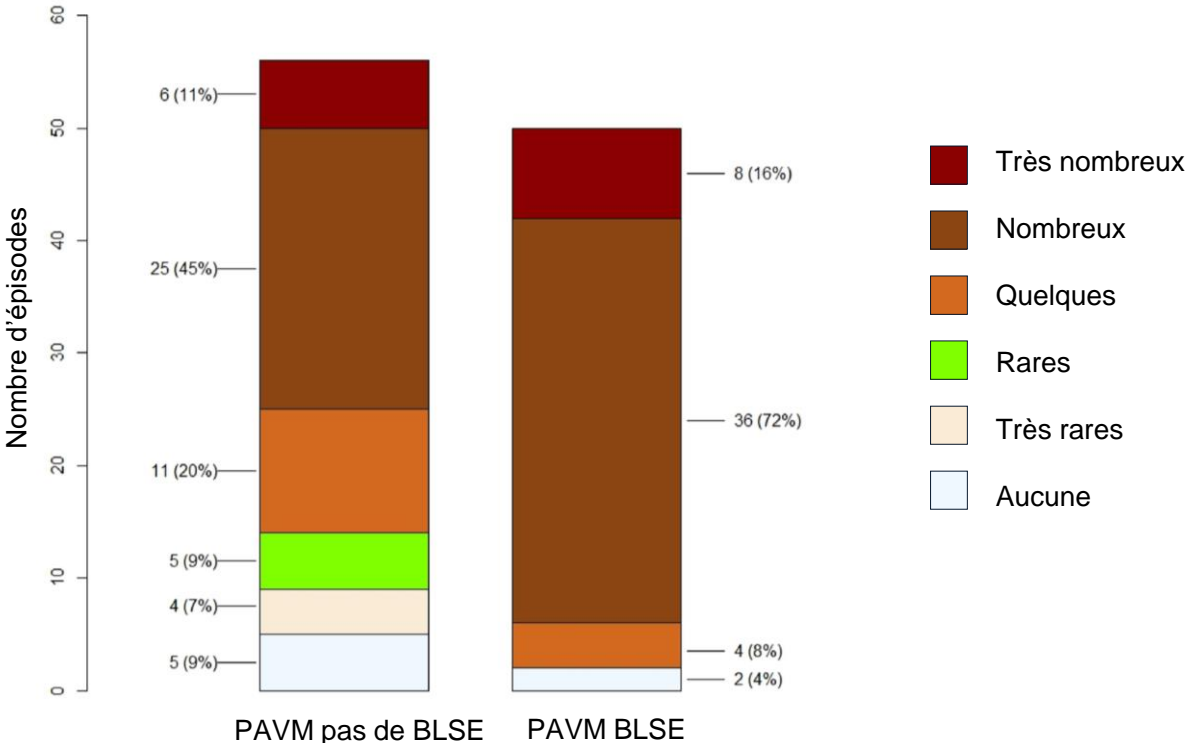
## Abondance fécale relative de l'E-BLSE de portage



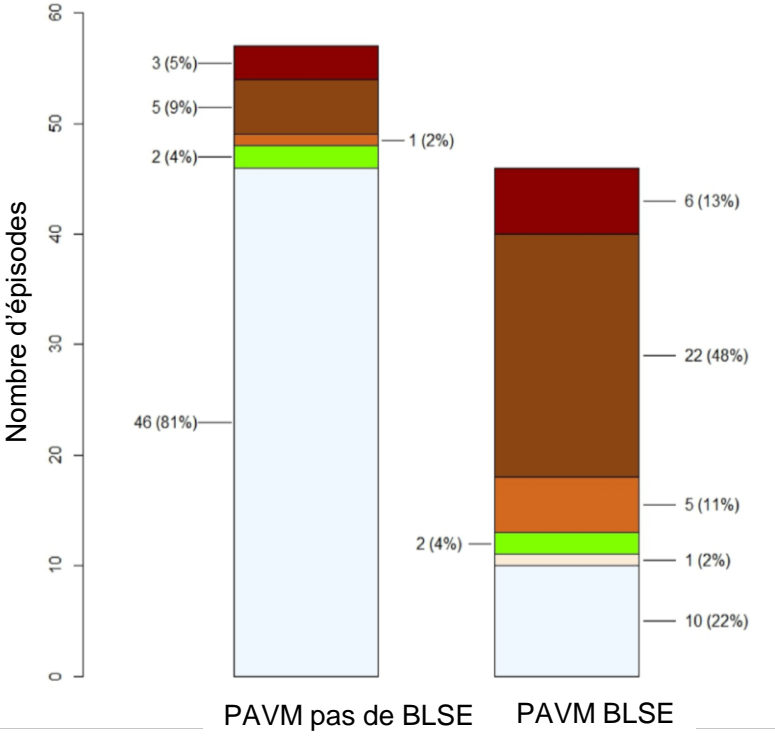
→ Nécessité d'évaluation d'algorithmes décisionnels  
→ Quid des EPC?

# Semi-quantification des entérobactéries BLSE et pneumonies

Semi-quantification intestinale des entérobactéries BLSE



Semi-quantification oropharyngée des entérobactéries BLSE



# Quels autres impacts de la multirésistance?

« Dommages collatéraux »

- Allongement de la durée de séjour
- Augmentation du risque de rechute, de séquelles
- Exposition prolongée à des antibiotiques à large spectre
- Perte de chances liée à l'absence de transfert vers une unité d'aval
- Effets secondaires de l'isolement
- Augmentation des coûts de la prise en charge

*Ohannessian Crit Care Med 2018*

*Ben-David CMI 2012*

*Birgand ICHE 2014*

## 41 découvertes d'ERV ou EPC dans 3 hôpitaux parisiens 28 cas isolés and 13 épidémies 20 ERV, 19 EPC, 5 les deux

### Coûts:

- Perte de revenus
- Personnel
- Analyses microbiologiques
- Précautions complémentaires



€30,900 par épisode  
€8,700 par cas

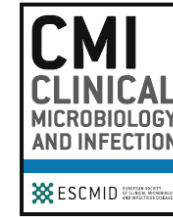
Coût moyen	Total N=41	1 seul cas identifié dès l'admission N=14	1 seul cas identifié >48h après admission N=14	1 cas secondaire N=6	≥2 cas secondaires N=7
Coût total de l'épisode (k€)	<b>30.9</b>	<b>4.44</b>	<b>11.4</b>	<b>14.8</b>	<b>136.5</b>
Coût par cas (k€)	<b>8.7</b>	<b>4.44</b>	<b>11.4</b>	<b>7.7</b>	<b>12.8</b>



Systematic review

Patient care experience with utilization of isolation precautions:  
systematic literature review and meta-analysis<sup>☆</sup>

R. Nair<sup>1,2</sup>, E.N. Perencevich<sup>1,2</sup>, M. Goto<sup>1,2</sup>, D.J. Livorsi<sup>1,2</sup>, E. Balkenende<sup>1,2</sup>, E. Kiscaden<sup>3</sup>,  
M.L. Schweizer<sup>1,2,\*</sup>



Perceptions des patients moins bonnes sur : gestion de la **douleur**, **explications** de l'équipe médicale et paramédicale, **réponses aux appels**

Mesures objectives : **moins de visites au lit**, plus courtes, **moins d'examens cliniques**

Letter to the Editor

Infection control procedures for extensively drug-resistant bacteria  
and related adverse effects: the experience at the Lyon University  
Hospitals from 2011 to 2017

S. Gerbier-Colomban<sup>1</sup>, C. Dananché<sup>1,2</sup>, E. Marion<sup>1</sup>, T. Bénet<sup>1,2</sup>, C. Dupieux<sup>3,4</sup>,  
O. Dauwalder<sup>3,4</sup>, J. Bryant<sup>2</sup>, P. Vanhems<sup>1,2,\*</sup>

**Transfert à domicile** plutôt qu'en SSR (8% des patients)

**Refus d'admission dans une unité spécialisée** (7% des patients) ayant contribué au décès

Probablement moins vrai en réanimation

- Estimation de la mortalité liée à l'antibiorésistance est à ce jour imprécise et se confronte à des difficultés méthodologiques mais :
  - ▶ Globalement en augmentation
  - ▶ A l'avenir ?
  - ▶ Le portage en lui-même est associé à un pronostic plus défavorable
  
- **Multiples effets délétères de la multirésistance**
  - ▶ Pronostic : morbi/mortalité
  - ▶ Durées de séjour, coûts, désorganisation des unités de soins
  - ▶ Effets « secondaires » de l'isolement sur la prise en charge des patients
- Mieux vaut prévenir que guérir (surtout quand on est à cours de ressources thérapeutiques...)
  
- **Pas encore de score simple pour prédire l'infection chez les porteurs**
  - ▶ Apport des techniques microbiologiques (diagnostic rapide, quantification...)