



**Journée OUTCOMEREA**

**Vendredi 4 décembre 2015 - Paris**

**OUTCOMEREA**  
Promotion et Développement de la Recherche  
et de l'Enseignement en Réanimation

# **Mortalité, morbidité et consommation de carbapénèmes induites par la colonisation et les infections à entérobactéries productrices de BLSE chez les patients de réanimation**

**François Barbier (francois.barbier@chr-orleans.fr), Cécile Pommier, Maïté Garrouste-Orgeas, Carole Schwebel, Stéphane Ruckly, Anne-Sylvie Dumenil, Virginie Lemiale, Bruno Mourvillier, Christophe Clec'h, Michaël Darmon, Virginie Laurent, Guillaume Marcotte, Bertrand Souweine, Jean-Ralph Zahar, Jean-François Timsit**

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016*

# Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli

Étienne Ruppé<sup>1</sup>, Paul-Louis Woerther<sup>2</sup> and François Barbier<sup>3\*</sup>

## Résistance aux $\beta$ -lactamines chez les bacilles à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales

Réseau de surveillance	INICC	SENTRY	EARS-NET	ANSRPRG
<b>Pays</b>	International	International	Europe	Asia
<b>Année(s)</b>	2004-2009	2009-2011	2013	2009
<b>Environnement</b>	Réanimation	Réanimation	Hôpital	Hôpital
<b>Type d'IN</b>	ILC / PAVM	Tous	Bactériémie	Pneumonies
<b><i>Escherichia coli</i></b>				
<b>C3G / C4G (EBLSE)</b>	<b>67%</b>	<b>13%</b>	<b>5 - 40%</b>	-
Carbapénèmes	4%	1%	0 - 3%	-
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>				
<b>C3G / C4G (EBLSE)</b>	<b>72%</b>	<b>19%</b>	<b>0 - 70%</b>	<b>43%</b>
Carbapénèmes	7%	4%	0 - 59%	2%
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>				
Carbapénèmes	45%	30%	3 - 60%	30%
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>				
Carbapénèmes	63%	57%	-	67%

# Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli

Étienne Ruppé<sup>1</sup>, Paul-Louis Woerther<sup>2</sup> and François Barbier<sup>3\*</sup>

## Résistance aux $\beta$ -lactamines chez les bacilles à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales

Réseau de surveillance	INICC	SENTRY	EARS-NET	ANSRPRG
<b>Pays</b>	International	International	Europe	Asia
<b>Année(s)</b>	2004-2009	2009-2011	2013	2009
<b>Environnement</b>	Réanimation	Réanimation	Hôpital	Hôpital
<b>Type d'IN</b>	ILC / PAVM	Tous	Bactériémie	Pneumonies
<b><i>Escherichia coli</i></b>				
C3G / C4G (EBLSE)	67%	13%	5 - 40%	-
<b>Carbapénèmes</b>	<b>4%</b>	<b>1%</b>	<b>0 - 3%</b>	-
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>				
C3G / C4G (EBLSE)	72%	19%	0 - 70%	43%
<b>Carbapénèmes</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>	<b>0 - 59%</b>	<b>2%</b>
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>				
<b>Carbapénèmes</b>	<b>45%</b>	<b>30%</b>	<b>3 - 60%</b>	<b>30%</b>
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>				
<b>Carbapénèmes</b>	<b>63%</b>	<b>57%</b>	-	<b>67%</b>

## Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis

Wouter C. Rottier<sup>1\*</sup>, Heidi S. M. Ammerlaan<sup>1,2</sup> and Marc J. M. Bonten<sup>1,3</sup>

**Table 3.** Effects of method of adjustment on ORs

	No. of analyses	No. of patients	aOR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	P value <sup>a</sup>
All studies <sup>b</sup>	15	7682	1.52 (1.15–2.01)	32	
Adjustments for intermediates					
none	2	398	2.87 (1.57–5.26)	0	0.07
inadequate empirical therapy or sepsis severity	6	1340	2.11 (1.41–3.16)	37	
inadequate empirical therapy and sepsis severity	10	6981	1.39 (1.01–1.92)	30	
Adjustment for inadequate empirical therapy <sup>c</sup>					
no	5	1435	2.77 (2.13–3.60)	0	<0.001
yes	12	7229	1.37 (1.04–1.82)	22	

**Phénotype BLSE : facteur indépendant de surmortalité  
dans les bactériémies à Enterobacteriaceae**

*15 études dans la méta-analyse : une seule conduite en réanimation*

# Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study

Marie-Laurence Lambert, Carl Suetens, Anne Savey, Mercedes Palomar, Michael Hiesmayr, Ingrid Morales, Antonella Agodi, Uwe Frank, Karl Mertens, Martin Schumacher, Martin Wolkewitz

*Lancet Infect Dis* 2011; 11: 30–38

	Hazard ratio for ICU deaths (95% CI)		Excess length of stay in ICU (days)
	Time-adjusted	Fully adjusted	Time-adjusted
<b>Exposure</b>			
<i>Escherichia coli</i> (C3G sensitive)	3.4 (2.9–4.1)	1.7 (1.5–2.1)	7.7
<i>Escherichia coli</i> (C3G resistant)	6.1 (4.1–9.2)	2.5 (1.6–3.8)	6.1
<b>Ratios of hazard ratios: resistant vs sensitive</b>			
<i>Escherichia coli</i>	1.8 (1.2–2.8)	1.4 (0.9–2.3)	..

## ***E. coli* 3GC-S versus 3GC-R**

**Hazard ratio for ICU discharge, dead or alive [95% CI] : 1.03 [0.76-1.40]**

# EBLSE : IMPACT CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION?

- **Infections à EBLSE :**
  - Données essentiellement limitées à *E. coli* et/ou aux bactériémies
  - Impact global sur la mortalité et la durée de séjour (DDS) en réanimation : pas de donnée multicentrique
- **Colonisation à EBLSE (flore digestive +++):**
  - Étape préalable à l'infection
  - Impact des mesures d'isolement sur le pronostic ?
- **Conséquences écologiques de la surconsommation de carbapénèmes** (diffusion de la résistance aux carbapénèmes)

Shorr. *Crit Care Med* 2009; 37: 1463

Razazi et al. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1769

Zahar et al. *Intensive Care Med* 2013; 39: 2153

Armand-Lefevre et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488

Ruppé et al. *Ann Intensive Care* 2015; 5:21

# OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

**Mesurer les effets de la colonisation et des infections à EBLSE sur la mortalité à J28, la durée de séjour en réanimation et la consommation de carbapénèmes chez les patients de réanimation**

# MÉTHODOLOGIE (1)

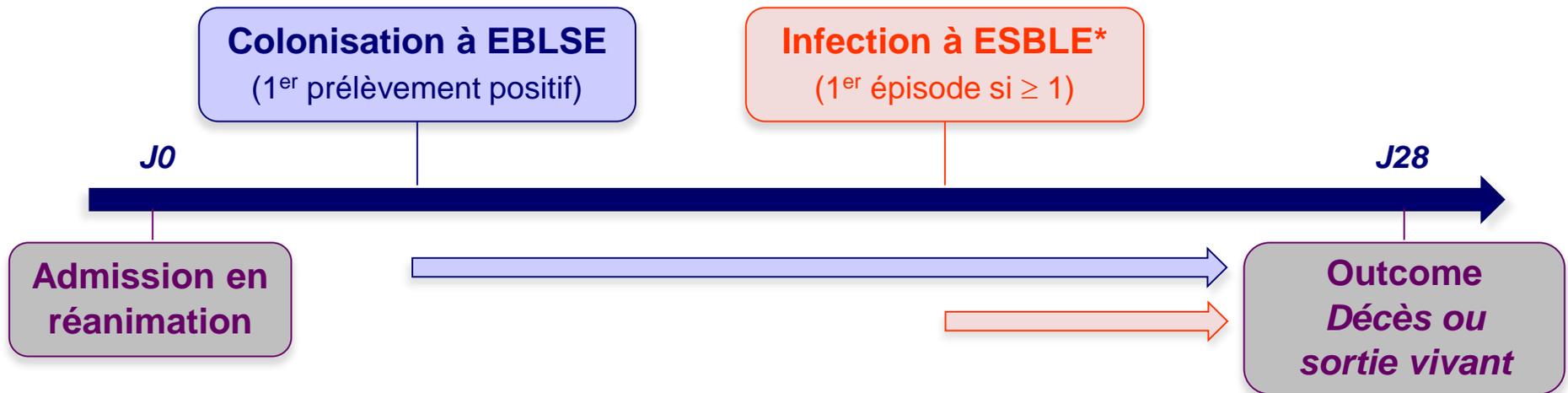
- **Base de données prospective multicentrique OUTCOMEREA**
- **Population d'étude:** patients admis dans 17 services de réanimation sur la période 1996-2013
- **Recueil prospectif:** type d'admission et caractéristiques du séjour en réanimation incluant les données microbiologiques, les infections importées et acquises, la consommation d'antibiotiques, la durée de séjour et la mortalité à court terme
- **Colonisation à EBLSE, importée ou acquise en réanimation:**
  - Définie par  $\geq 1$  prélèvement positif : écouvillon rectal (admission puis hebdomadaire), ECBU et/ou prélèvement superficiel sur site opératoire
  - Mesures d'isolement pour les patients colonisés (protocole local)

# MÉTHODOLOGIE (2)

**Impact de la colonisation à EBLSE avec et sans infection à EBLSE sur la mortalité à J28 et la durée de séjour en réanimation: modèle cause-spécifique analysant le décès et la sortie vivant de réanimation avant J28 comme évènements compétitifs (ajustement sur co-variables fixées et temps-dépendantes)**

Lau et al. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 244

Bailly et al. *Intensive Care Med* 2015 (e-pub)



\*Les patients infectés sans colonisation préalablement documentée ont été considérés comme colonisés à partir du jour précédant l'infection.

# MÉTHODOLOGIE (3)

**Impact de la colonisation à EBLSE avec et sans infection sur la consommation de carbapénèmes pendant le séjour en réanimation**

## **Patients colonisés, sans infection à EBLSE**

(nb de jours de traitement / nb de jours entre le 1<sup>er</sup> prélèvement positif et le décès ou la sortie de réanimation) x 1000

## **Patients avec infection(s) à EBLSE**

(nb de jours de traitement / nb de jours entre la 1<sup>ère</sup> infection et le décès ou la sortie de réanimation) x 1000

## **Patients non colonisés**

(nb de jours de traitement / durée totale du séjour en réanimation) x 1000

Comparaison entre les 3 groupes : modèle linéaire à effets mixtes

# RÉSULTATS (1)

**16734 patients inclus**

Âge, médiane, 63 [49 - 75] ans

Sexe masculin, 61%

Score de MacCabe  $\geq 1$ , 45%

Admission pour motif médical, 76%

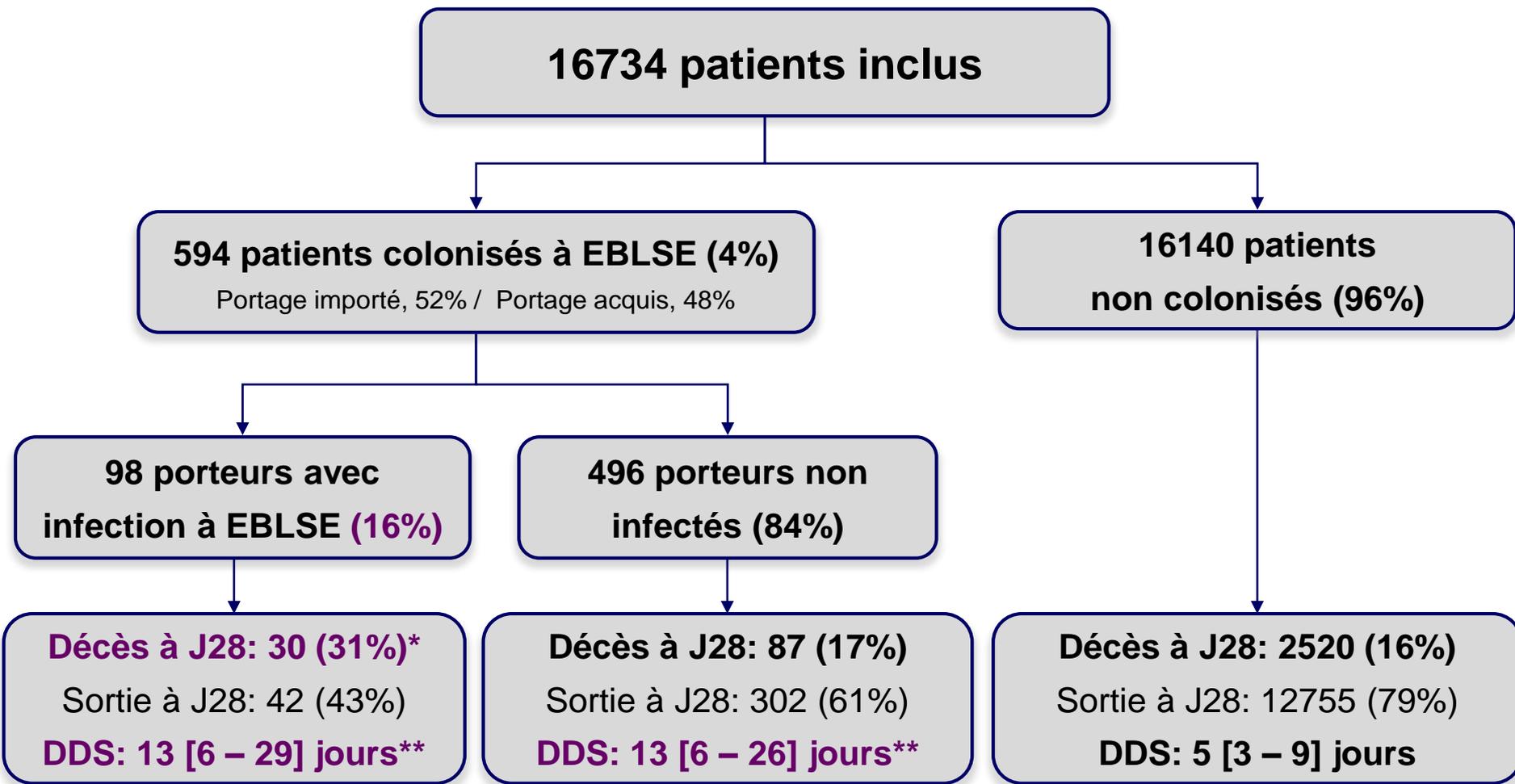
IGS II à l'admission, 40 [28 - 55] points

Ventilation mécanique, 51%

Vasopresseurs, 37%

Épuration extra-rénale, 10%

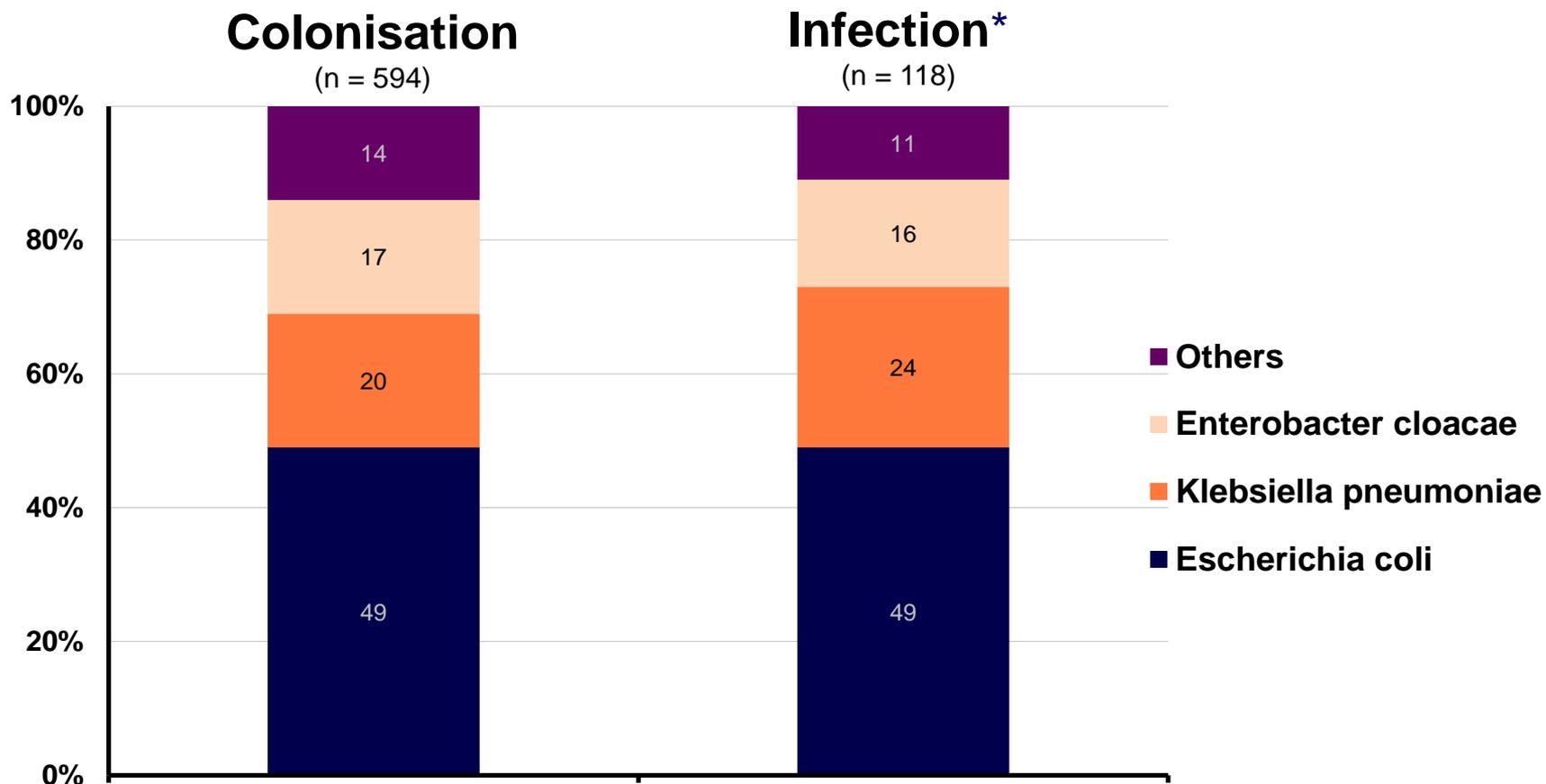
# RÉSULTATS (1)



**Retard à l'antibiothérapie adéquate ( $\geq 24$  heures)  
pour 58 patients (59%) avec 1<sup>ère</sup> infection à EBLSE**

# RÉSULTATS (2)

## Souches d'EBLSE : distribution par espèces



\*Pneumonies, n = 43; bactériémies, n = 39; infections associées aux cathéters, n = 18; infections profondes de site opératoire, n = 13; infections urinaires, n = 5

# RÉSULTATS (3)

## Impact de la colonisation et des infections à EBLSE sur la mortalité à J28 et la durée de séjour: Modèle cause-spécifique (risques compétitifs)

	Décès en réanimation avant J28			Sortie vivant avant J28		
	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>
<b>Pas de colonisation</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Colonisation sans infection</b>	<b>0,91</b>	<b>0,72 – 1,14</b>	<b>0,39</b>	<b>0,62</b>	<b>0,55 – 0,70</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Infection</b>	<b>1,82</b>	<b>1,23 – 2,70</b>	<b>0,003</b>	<b>0,56</b>	<b>0,43 – 0,73</b>	<b>&lt;0,0001</b>

aCSHR, adjusted cause-specific hazard ratio; IC 95% intervalle de confiance à 95%

Ajustement sur les caractéristiques *baseline* (comorbidités, type d'admission, IGS II et défaillances d'organes à l'admission) et temps-dépendantes (SOFA et décisions de LATA)

# RÉSULTATS (3)

**Impact de la colonisation et des infections à EBLSE sur la mortalité à J28 et la durée de séjour:**

**Modèle cause-spécifique (risques compétitifs)**

	Décès en réanimation avant J28			Sortie vivant avant J28		
	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>
Pas de colonisation	1	-	-	1	-	-
Colonisation sans infection	0,91	0,72 – 1,14	0,39	0,62	0,55 – 0,70	<0,0001
Infection	1,82	1,23 – 2,70	0,003	0,56	0,43 – 0,73	<0,0001

**Colonisation à EBLSE sans infection:** pas d'impact sur la mortalité à J28 mais effet indépendant sur l'allongement de la DDS (sortie retardée)

# RÉSULTATS (3)

**Impact de la colonisation et des infections à EBLSE sur la mortalité à J28 et la durée de séjour:**

**Modèle cause-spécifique (risques compétitifs)**

	Décès en réanimation avant J28			Sortie vivant avant J28		
	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>	aCSHR	IC 95%	<i>p</i>
Pas de colonisation	1	-	-	1	-	-
Colonisation sans infection	0,91	0,72 – 1,14	0,39	0,62	0,55 – 0,70	<0,0001
Infection	1,82	1,23 – 2,70	0,003	0,56	0,43 – 0,73	<0,0001

**Infection à EBLSE: impact indépendant sur la mortalité à J28 et l'allongement de la DDS (sortie retardée)**

# RÉSULTATS (4)

**Impact de la colonisation et des infections à EBLSE sur la consommation d'antibiotiques au cours du séjour en réanimation**

Classe d'antibiotiques	Nb de jours de traitement pour 1000 jours-patient			<i>p</i>
	Pas de colonisation	Colonisation sans infection	Infection	
<b>Carbapénèmes</b>	<b>69</b>	<b>241</b>	<b>627</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>BL-IBL</b>	<b>220</b>	<b>103</b>	<b>123</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fluoroquinolones</b>	<b>114</b>	<b>87</b>	<b>108</b>	<b>0,89</b>

BL-IBL, bêta-lactamine + inhibiteur de bêta-lactamases

**La colonisation sans infection est associée à une augmentation massive de la consommation de carbapénèmes**

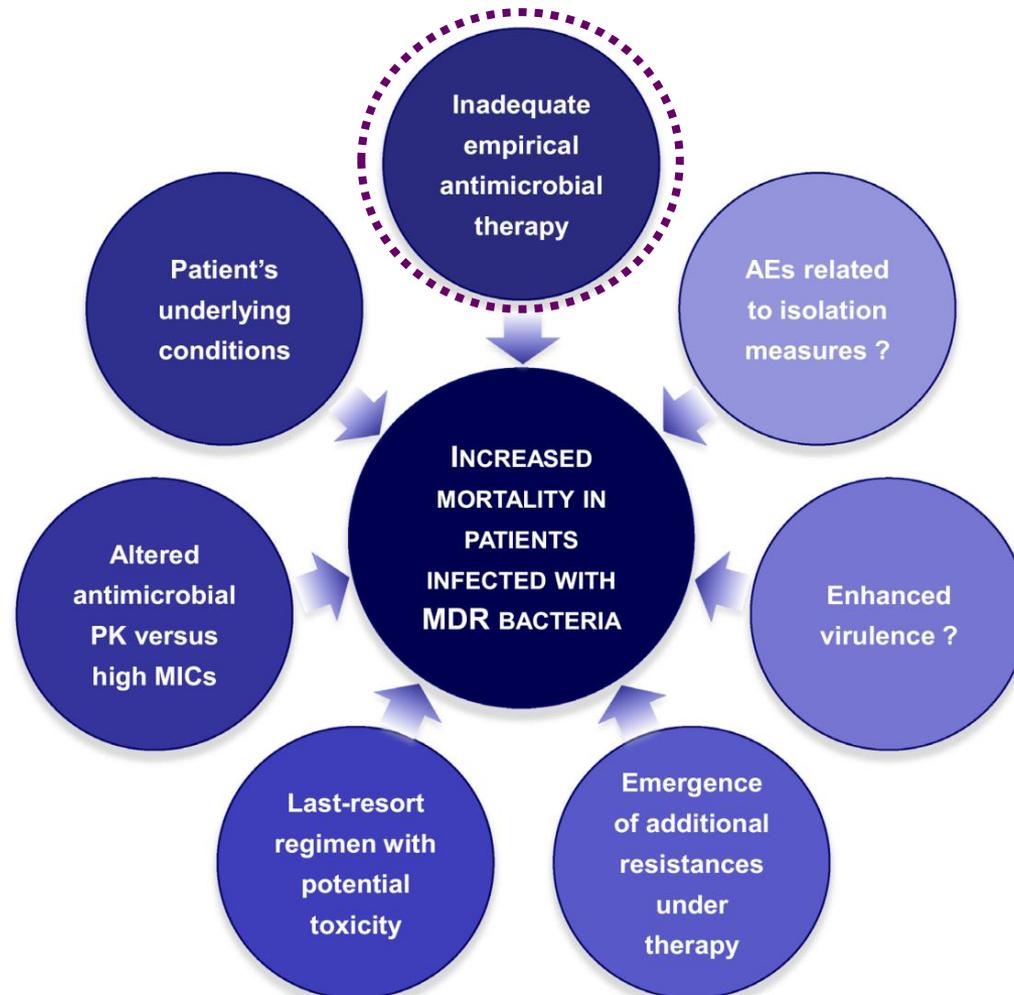
# CONCLUSIONS

---

- 1. Infection à EBLSE chez les patients de réanimation : facteur indépendant de surmortalité à J28 (aCSHR 1,81, IC95% 1,23 – 2,70)**
2. Colonisation à EBLSE sans infection : pas d'impact mesurable sur la mortalité à J28 (aCSHR 0,92, IC95% 0,72 – 1,14)
3. Colonisation à EBLSE (avec ou sans infection) : impact indépendant sur la DDS (augmentation cause-spécifique)
4. Infections à EBLSE et colonisation sans infection : augmentation massive de l'exposition aux carbapénèmes pendant le séjour

François Barbier  
Thiago Lisboa  
Saad Nseir

## Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients



# CONCLUSIONS

---

- 1. Infection à EBLSE chez les patients de réanimation : facteur indépendant de surmortalité à J28 (aCSHR 1,81, IC95% 1,23 – 2,70)**
- 2. Colonisation à EBLSE sans infection : pas d'impact mesurable sur la mortalité à J28 (aCSHR 0,92, IC95% 0,72 – 1,14)**
3. Colonisation à EBLSE (avec ou sans infection) : impact indépendant sur la DDS (augmentation cause-spécifique)
4. Infections à EBLSE et colonisation sans infection : augmentation massive de l'exposition aux carbapénèmes pendant le séjour

J. R. Zahar  
M. Garrouste-Orgeas  
A. Vesin  
C. Schwebel  
A. Bonadona  
F. Philippart  
C. Ara-Somohano  
B. Misset  
J. F. Timsit

## **Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events**

*« After careful adjustment of confounders, errors in anticoagulant prescription, hypoglycaemia, hyperglycaemia and MDRO VAP were more frequent in isolated patients. »*

# CONCLUSIONS

---

- 1. Infection à EBLSE chez les patients de réanimation : facteur indépendant de surmortalité à J28 (aCSHR 1,81, IC95% 1,23 – 2,70)**
- 2. Colonisation à EBLSE sans infection : pas d'impact mesurable sur la mortalité à J28 (aCSHR 0,92, IC95% 0,72 – 1,14)**
- 3. Colonisation à EBLSE (avec ou sans infection) : impact indépendant sur la DDS (augmentation cause-spécifique)**
- 4. Infections à EBLSE et colonisation sans infection : augmentation massive de l'exposition aux carbapénèmes pendant le séjour**

Keyvan Razazi  
Lennie P. G. Derde  
Marine Verachten  
Patrick Legrand  
Philippe Lesprit  
Christian Brun-Buisson

## Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

**Table 4** Adjusted odds ratio for ESBL acquisition among 212 patients staying in ICU for 5 days or more

Predictor	Odds ratio	[95 % CI]
Age > 75 years	6.3	[2.17–18.6]
Male gender	3.5	[1.03–11.7]
Colonization pressure <sup>a</sup>	1.3	[1.18–1.49]
3GC within past 3 months	4.8	[1.52–15.0]
B-lactam + inhibitor within past 3 months	3.5	[1.22–10.1]

3GC third generation cephalosporin

<sup>a</sup> Colonization pressure is expressed as mean (daily number of colonized patients/beds occupied)  $\times$  number of days in ICU prior to ESBL colonization

Keyvan Razazi  
Lennie P. G. Derde  
Marine Verachten  
Patrick Legrand  
Philippe Lesprit  
Christian Brun-Buisson

## Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

**Table 4** Adjusted odds ratio for ESBL acquisition among 212 patients staying in ICU for 5 days or more

### Augmentation de la DDS induit par la colonisation

(obstacles organisationnels retardant le transfert?)

Predictor	Odds ratio	[95 % CI]
Age > 75 years	6.5	[2.17–18.6]
Male gender	3.5	[1.03–11.7]
Colonization pressure <sup>a</sup>	1.3	[1.18–1.49]
3GC within past 3 months	4.8	[1.52–15.0]
$\beta$ -lactam <sup>b</sup> number within past 3 months	3.5	[1.21–10.1]

### Augmentation de la pression de colonisation

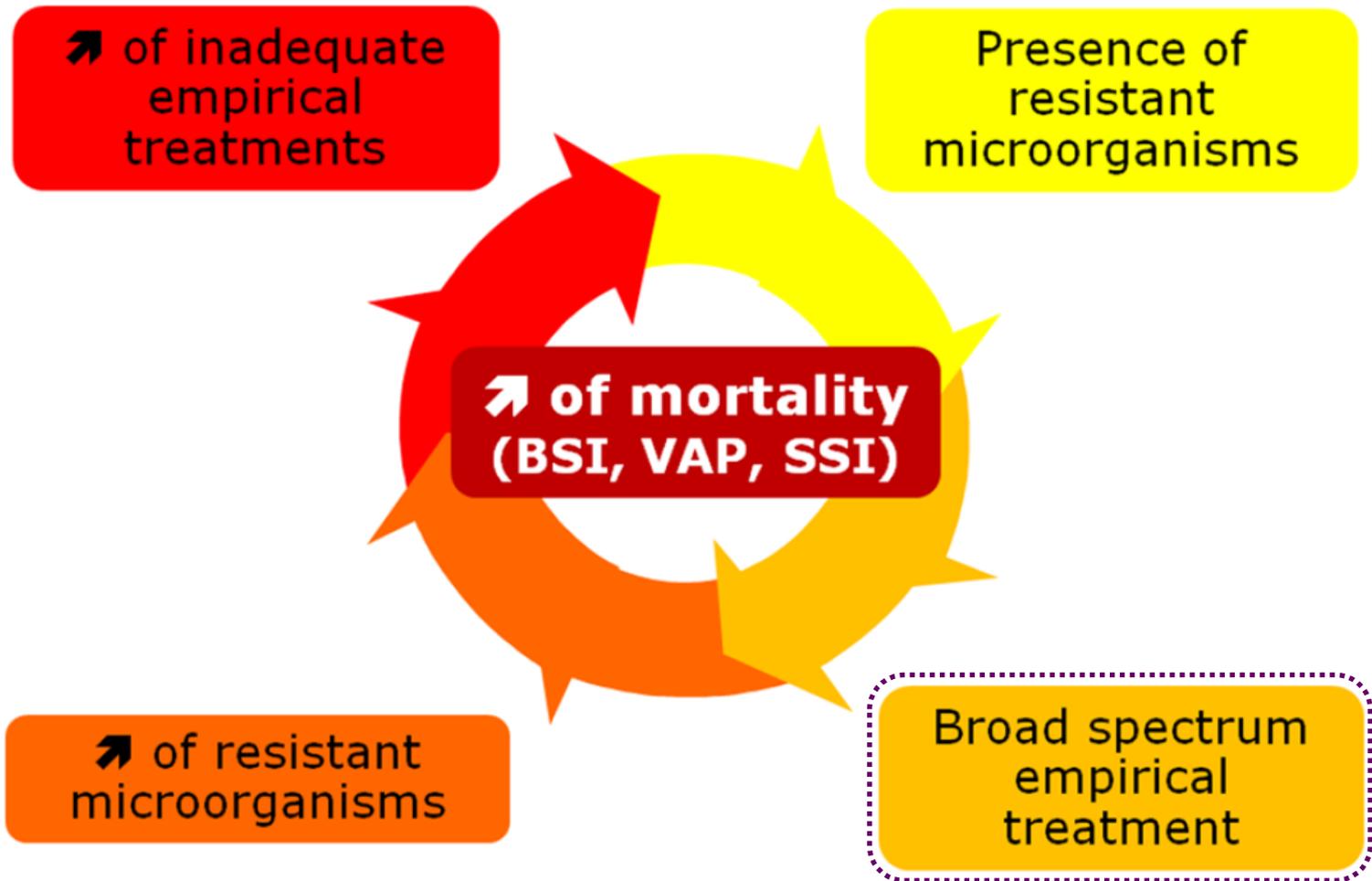
### Augmentation du risque de diffusion locale des EBLSE

(colonized patients/beds occupied)  $\times$  number of days in ICU prior to ESBL colonization

# CONCLUSIONS

---

- 1. Infection à EBLSE chez les patients de réanimation : facteur indépendant de surmortalité à J28 (aCSHR 1,81, IC95% 1,23 – 2,70)**
- 2. Colonisation à EBLSE sans infection : pas d'impact mesurable sur la mortalité à J28 (aCSHR 0,92, IC95% 0,72 – 1,14)**
- 3. Colonisation à EBLSE (avec ou sans infection) : impact indépendant sur la DDS (augmentation cause-spécifique)**
- 4. Infections à EBLSE et colonisation sans infection : augmentation massive de l'exposition aux carbapénèmes pendant le séjour**



Bassetti et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 776-795

## Réduire la pression de sélection par les carbapénèmes?

- **Nouvelles options pour les infections sévères à EBLSE**  
*Associations beta-lactamine / inhibiteur de beta-lactamases ?*
- **Évaluer le risque d'infection chez les patients colonisés**  
*Densité de colonisation?*
- **Nouveaux outils pour l'identification rapide des EBLSE dans les prélèvements cliniques?**

Harris et al. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 475

Ruppé & Andremont. *Front Microbiol* 2013; 4: 129

Ruppé et al. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 21

Bassetti et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 776-795