

# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



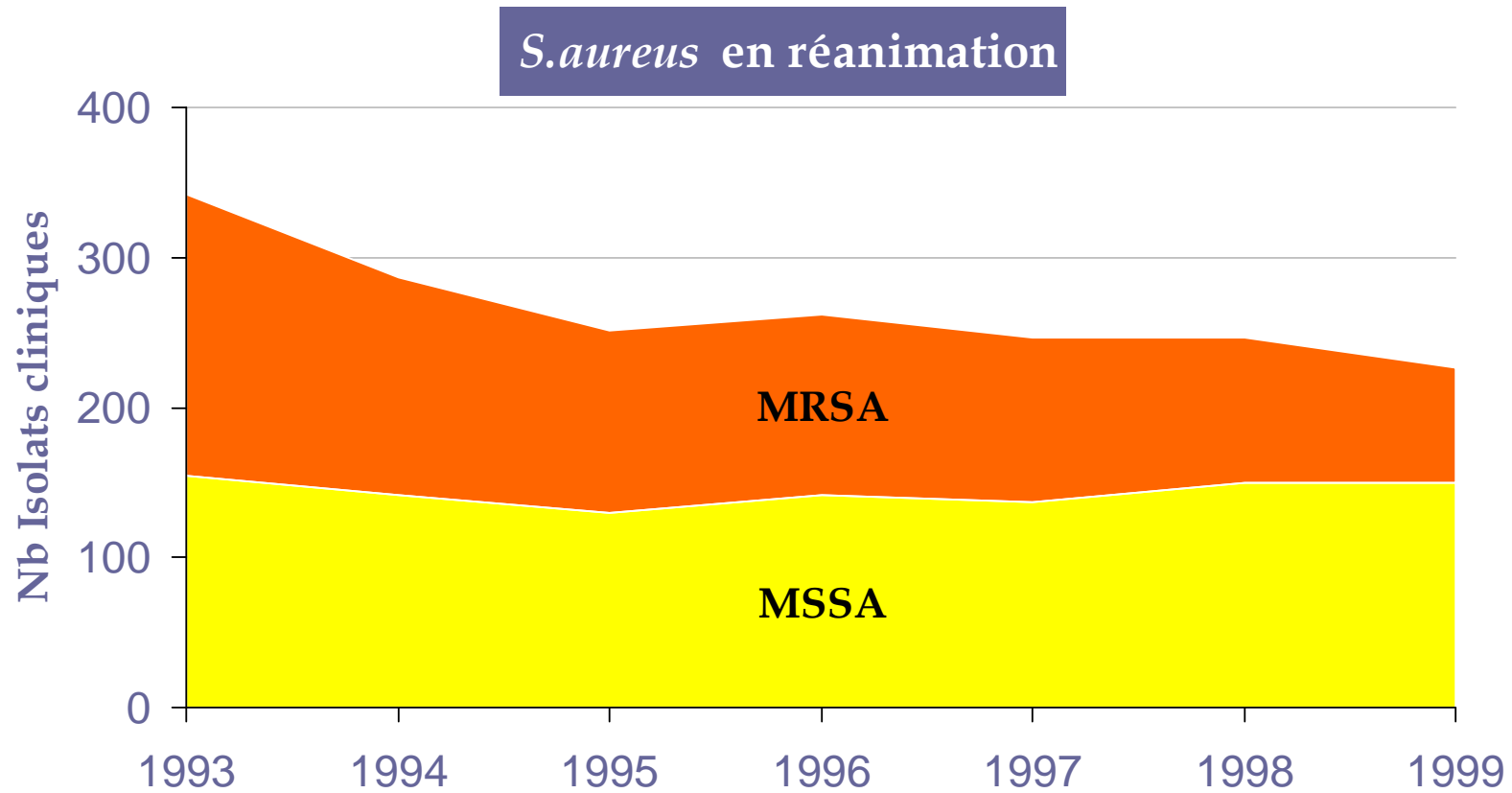
Ch Brun-Buisson

# Champ de la question

---

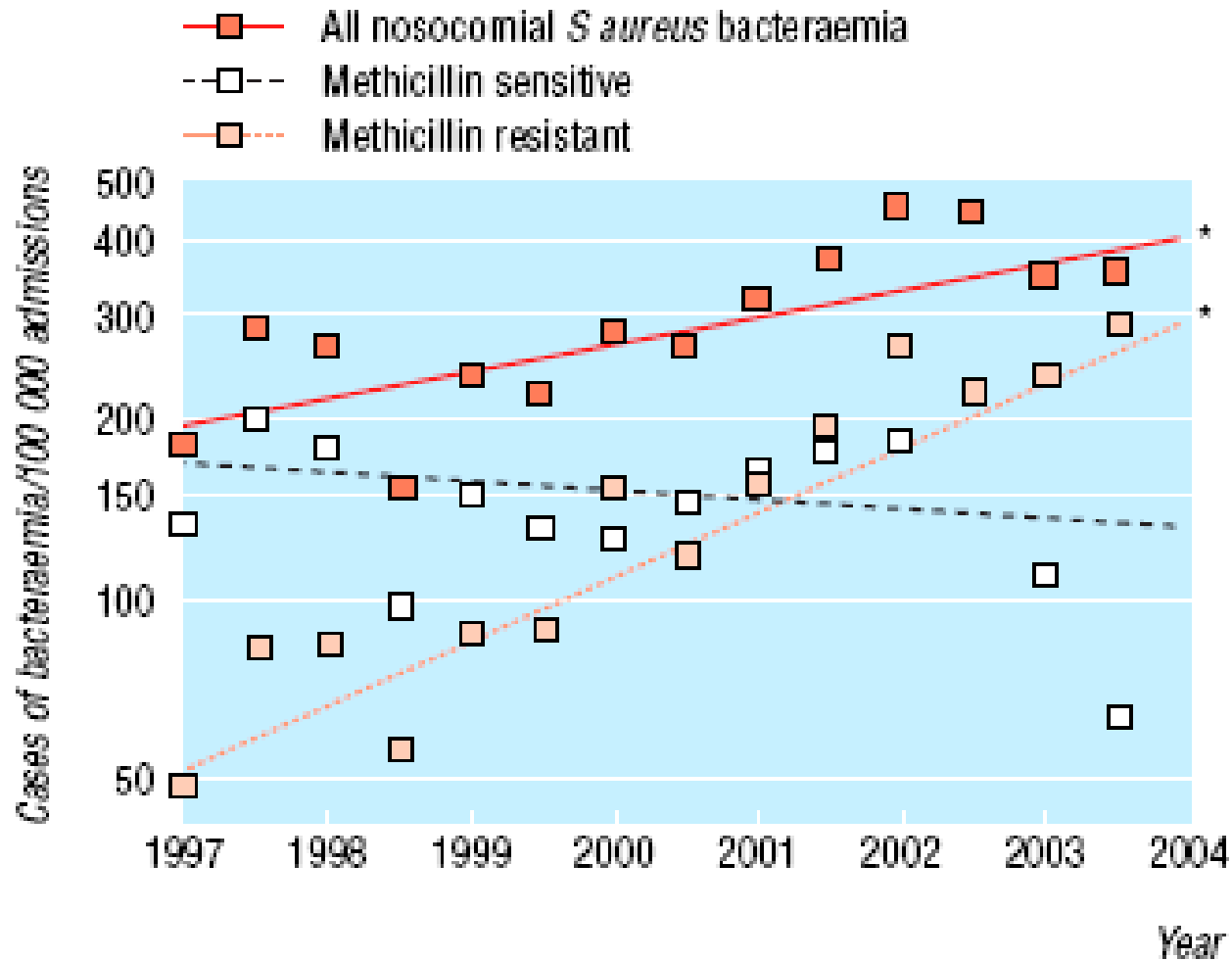
- Prévention « primaire »: cf. SDD
  - et autres essais de prophylaxie (endocardites, péri-opératoire, ...)
  
- Prévention « secondaire », individuelle et collective: prévention et maîtrise de la résistance
  - Politique antibiotique et protocoles de « bon usage »
  - Protocoles de restriction/rotation
  
- Question: Spécificité de la réanimation?

# Prévention des BMR ... et donc des Infections



*Collégiale de Microbiologie AP-HP, Surveillance BMR*

# L'accroissement des taux de SARM est associé à une augmentation des taux d'infection à S.aureus



D.H. Wyllie et al, *BMJ* 2006: Mortality after *S.aureus* bacteraemia in 2 hospitals in Oxfordshire.

# Prévention « secondaire » individuelle et collective: Politique antibiotique et protocoles

---

## *Application à la réanimation:*

- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction
- Alternance/rotation

## Objectifs:

- Utilisation appropriée d'antibiotiques adaptés,
- Réduction de l'exposition aux antibiotiques
- Prévention/Maîtrise de la résistance
- Faciliter le traitement des infections secondaires

# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction
- Alternance/Rotation

# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction
- Alternance/Rotation

# Réévaluation et désescalade

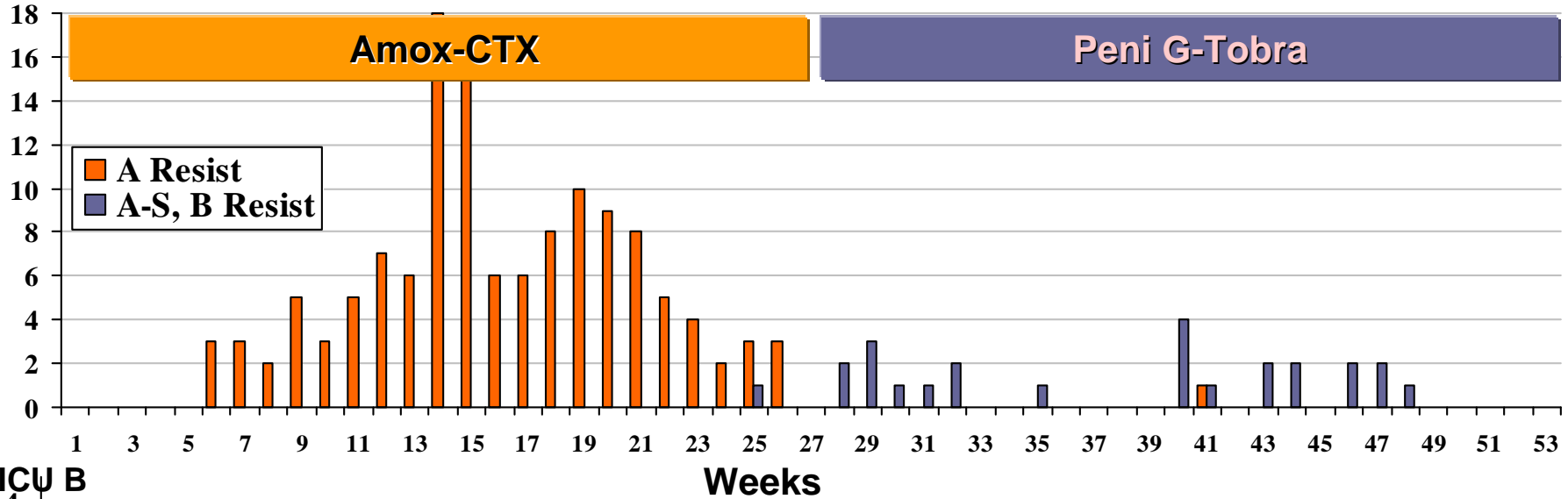
---

- Principe: limiter la durée d'exposition aux antibiotiques à spectre large
- Mise en oeuvre:
  - Réévaluation du traitement et du spectre à 24-48h
  - Nécessite des données microbiologiques
    - Fiables: Prélèvements adéquats
    - effectués avant antibiothérapie
    - et confiance dans les résultats ...
- Applicabilité
- Résultats

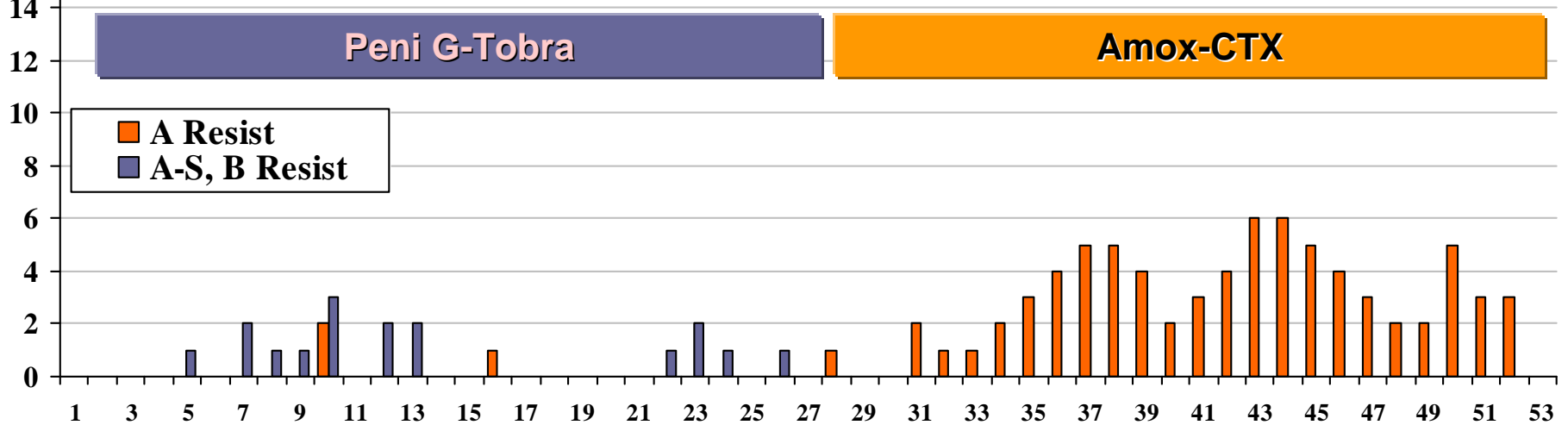
# Broad vs. Narrow Empiric Regimens: Colonization of neonates

*de Man et al, Lancet 2000; 355: 973-78.*

**NICU A**



**NICU B**



# Applicabilité de la désescalade

---

- ❑ Etude prospective observationnelle, 43 mois
  - ❑ 121 épisodes de PAVM
  - ❑ Modification de traitement 56%, dont 31% désescalade
    - 29% si ATQ et 34% si bronchoscopie
    - 47% EOP et 12% LOP
      - *Rello et al, Crit Care Med 2004; 32: 2181-90.*
- ❑ Etude prospective observationnelle, 143 pts
  - ❑ PAVM: comparaison ATQ vs BAL
  - ❑ Désescalade ATQ 21% vs BAL 61%
    - *Giantsou et al, Intensive Care Med 2007; 33: 1533-40.*
- ❑ Etude prospective observationnelle, 3 ans
  - ❑ 107 Choc septiques, 78 documentation microbiologique
  - ❑ Désescalade (J3) 68% (réduction spectre, monothérapie)
    - *Leone et al, Crit Care Med 2003; 31: 462-67.*
- ❑ Etude prospective observationnelle, 3 ans
  - ❑ 115 patients PAVM, application d'un algorithme Tt spectre étroit EOP
  - ❑ Désescalade 26% EOP et 72% LOP (escalade 23%)
    - *Leone et al, Crit Care Med 2007; 35: 379-85*

# Résultats

---

- Meilleur pronostic (DS, Mortalité) lorsque la désescalade est possible
  - *Giantsou et al, Intensive Care Med 2007; 33: 1533-40.*



# La forme ultime de la désescalade: l'arrêt du traitement

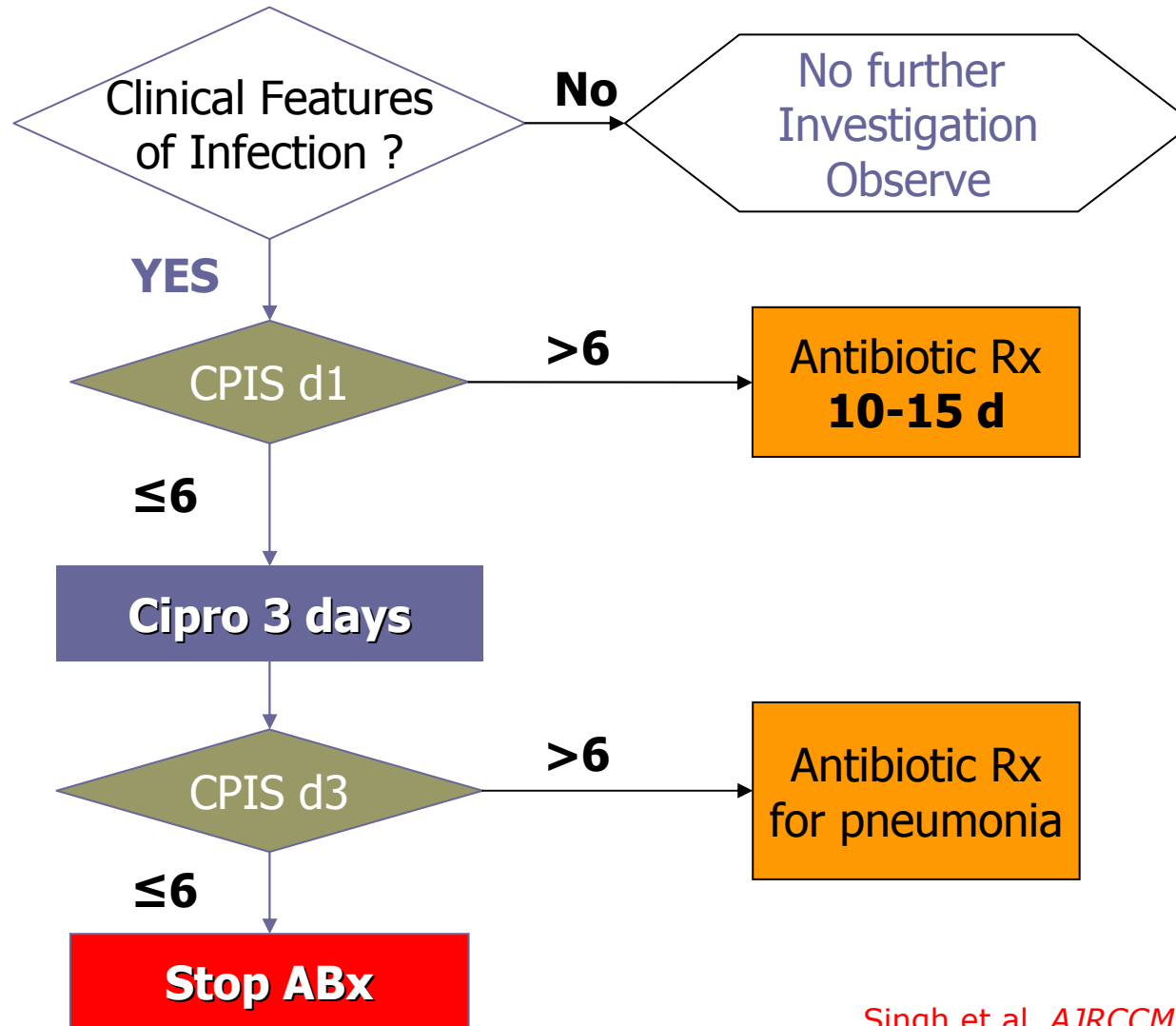
« The Singh & Yu protocol »

Singh et al, *AJRCCM* 2000; 162: 505-11

# Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit

## A Proposed Solution for Indiscriminate Antibiotic Prescription

NINA SINGH, PAUL ROGERS, CHARLES W. ATWOOD, MARILYN M. WAGENER, and VICTOR L. YU



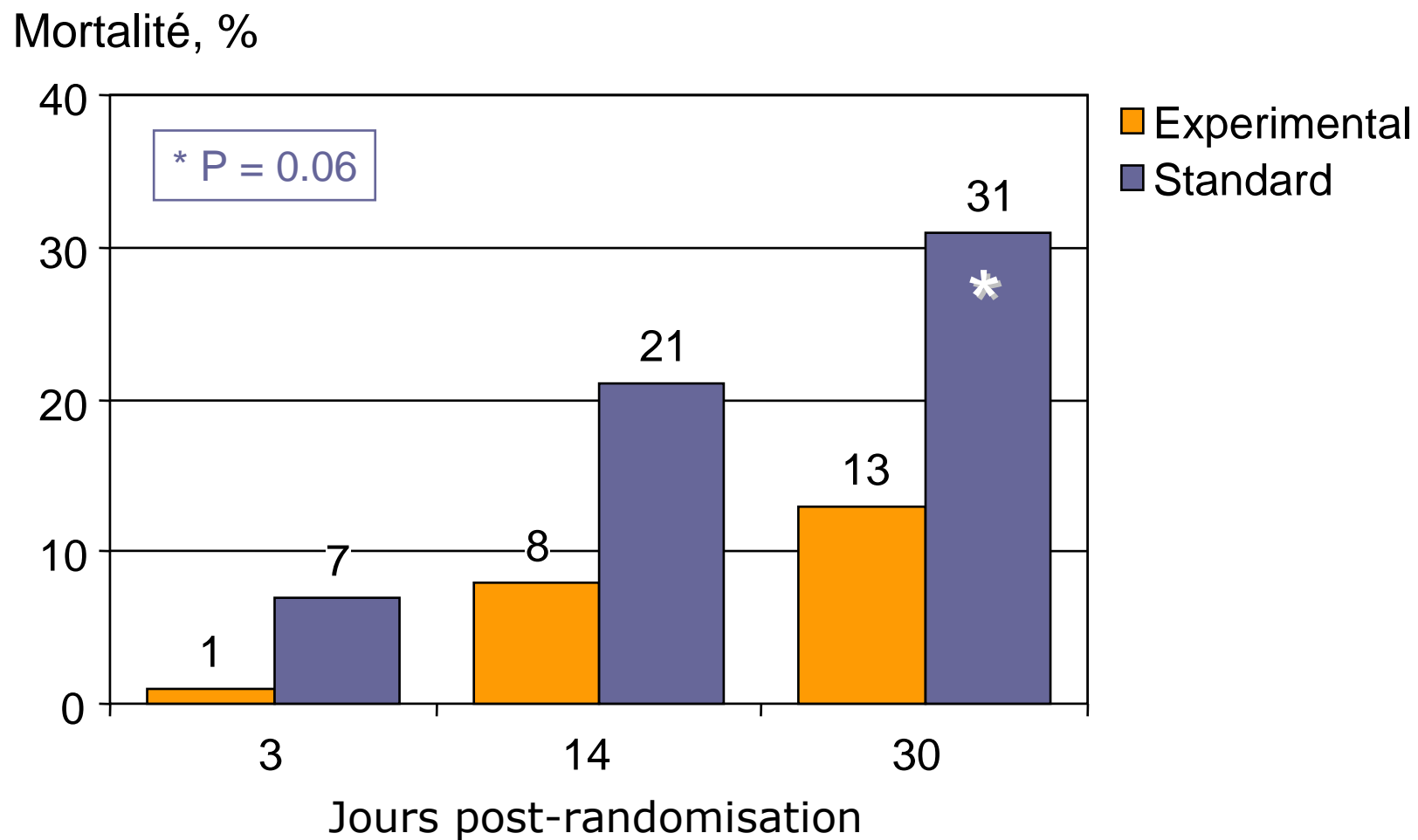
Singh et al, *AJRCCM* 2000; 162: 505-11

## Traitement Empirique et ré-évaluation clinique/arrêt : Antibiotic use and costs & emergence of resistance

	Experimental (n=39)	Standard (n=42)	P value
CPIS	4.8 ± 1.6	4.9 ± 1.8	ns
CPIS >6 à 3j	8 (21%)	9 (23%)	ns
Extrapulm. Inf.	7 (18%)	6 (15%)	ns
<b>Antibiotics &gt;3d</b>	<b>11 (28%)</b>	<b>38 (97%)</b>	<b>0.0001</b>
Duration of AB Rx (w.CPIS ≤6 at 3d)	3	9.8 (4-20)	0.0001
Total costs, US \$	6,482	16,004	0.0001
<b>Emergence of resistance or superinfection</b>	<b>5 (14%)</b>	<b>14 (38%)</b>	<b>0.017</b>
Death			
14d	3 (8%)	9 (21%)	
30d	5 (13%)	13 (31%)	0.06

Singh et al, *AJRCCM* 2000; 162: 505-11

# Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the ICU



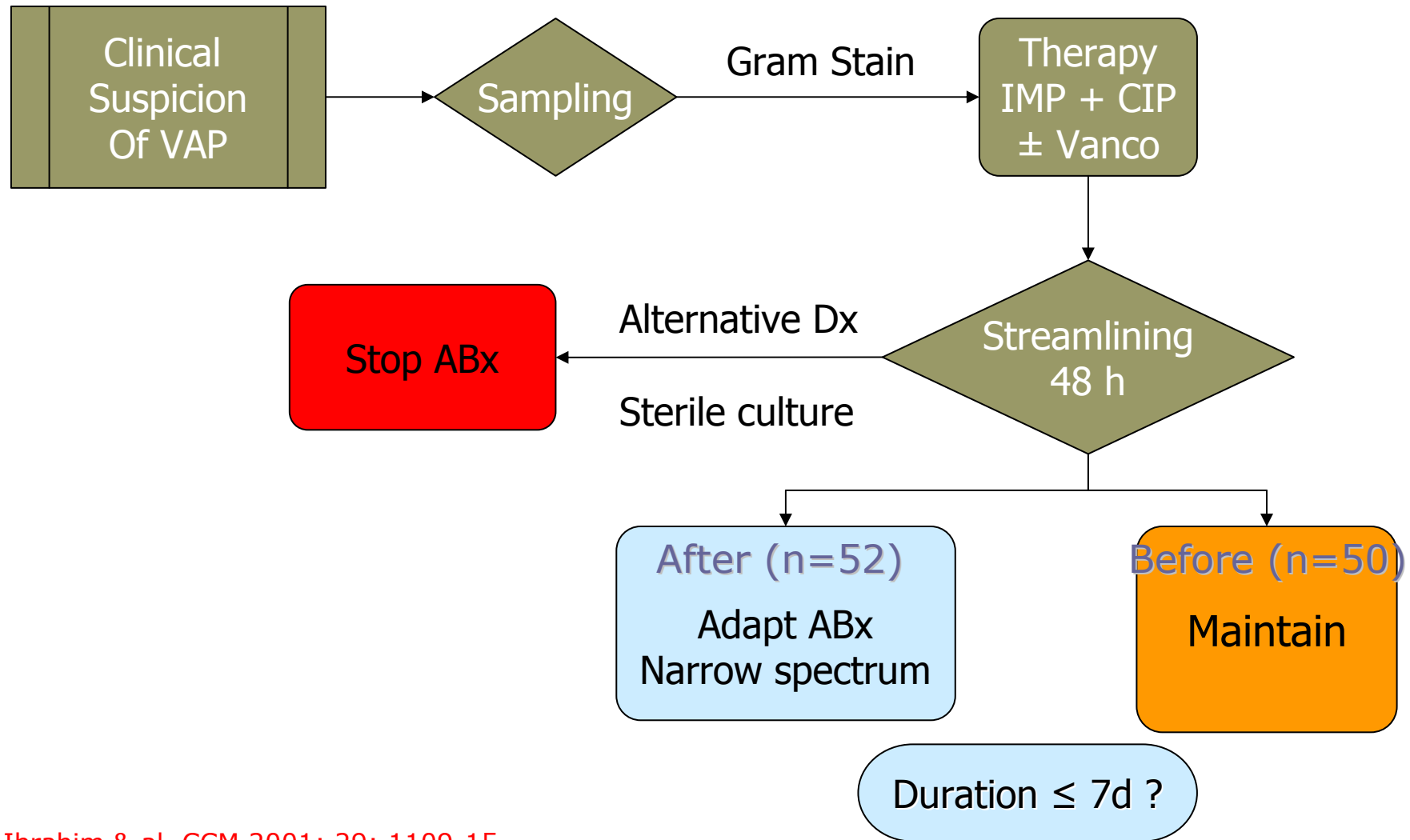
*Singh et al. Am J Respir Crit Care Med 2000*

# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



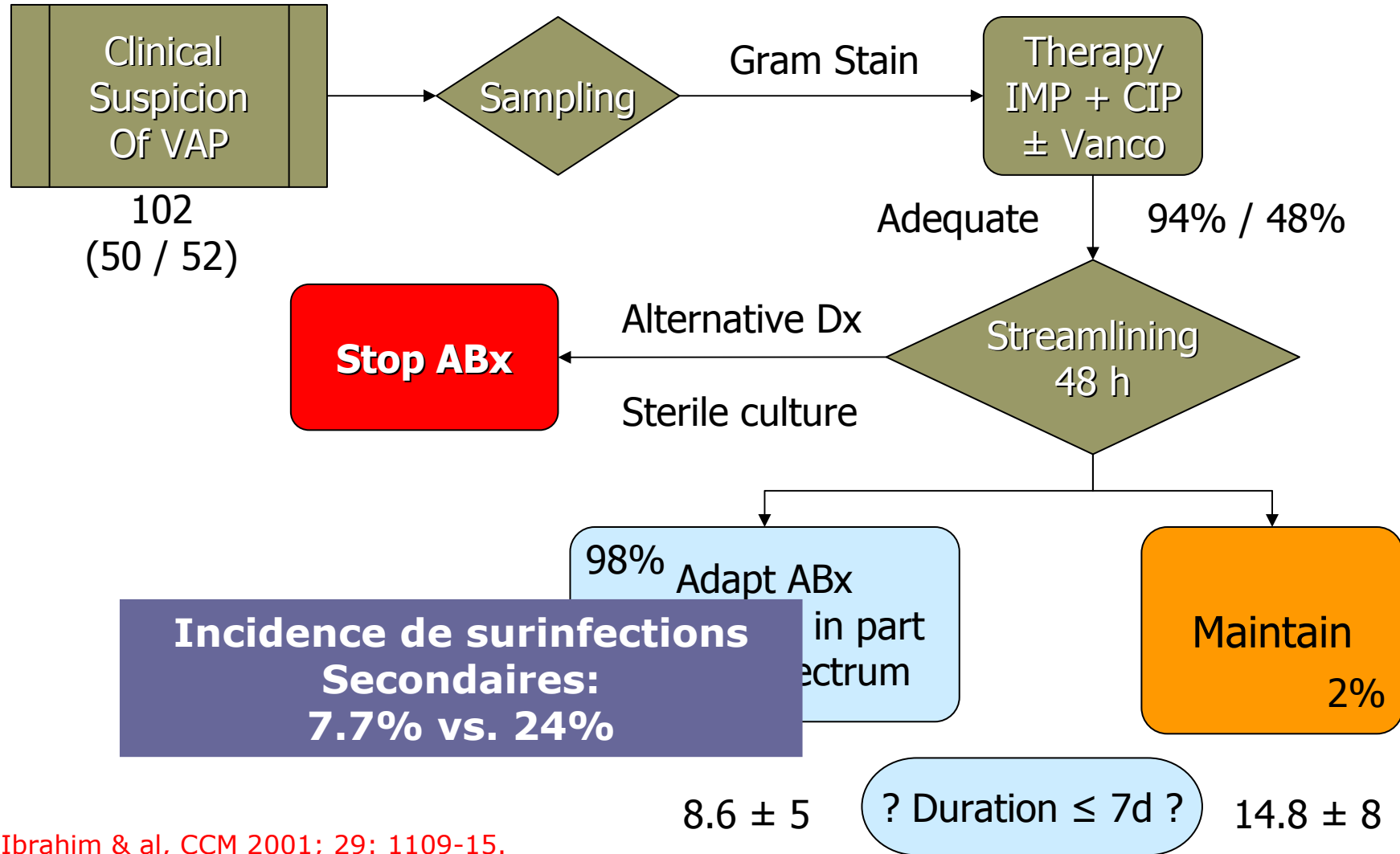
- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction
- Rotation

# A Clinical Guideline for Management of VAP



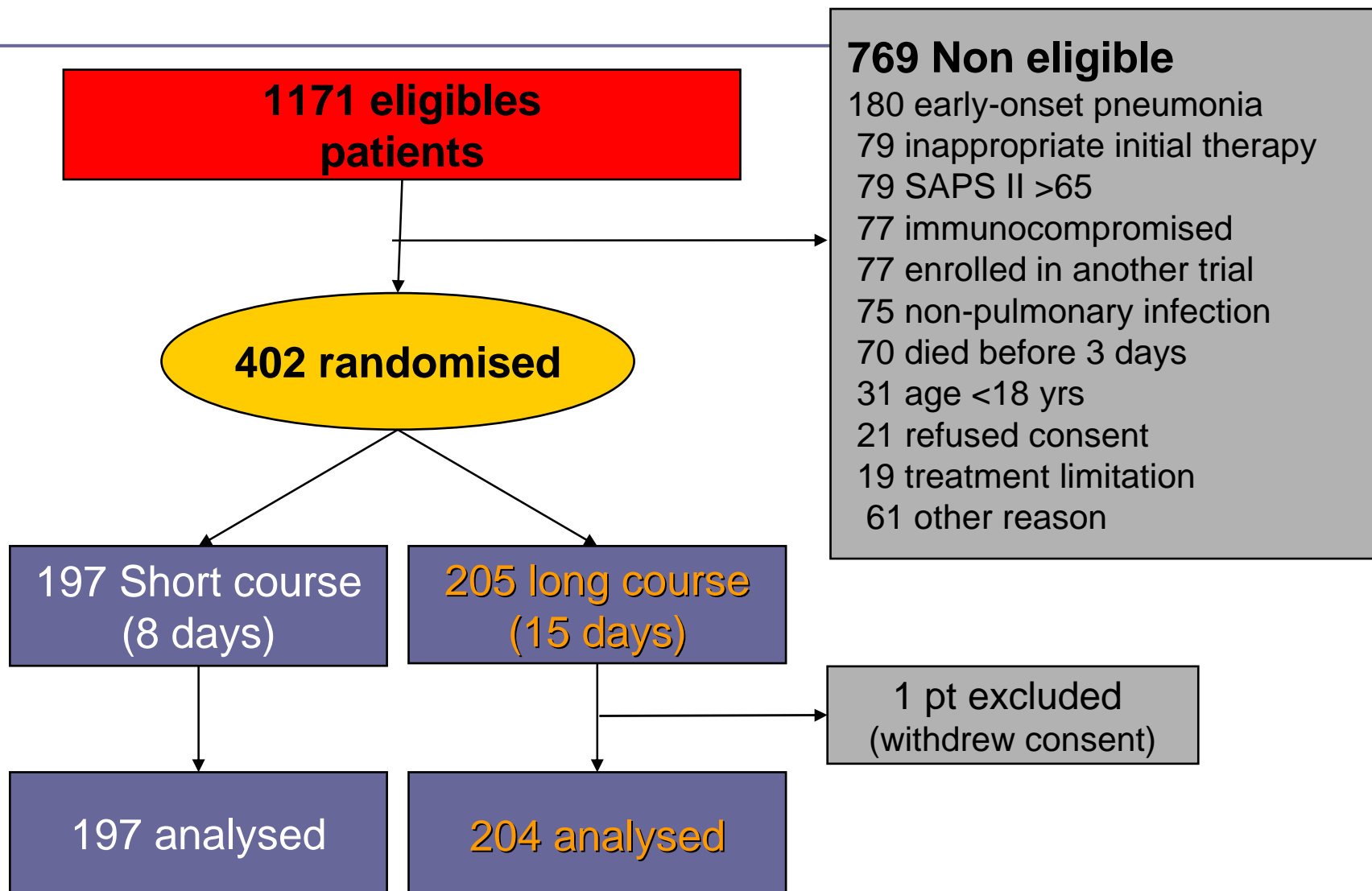
Ibrahim & al, CCM 2001; 29: 1109-15.

# A Clinical Guideline for Management of VAP



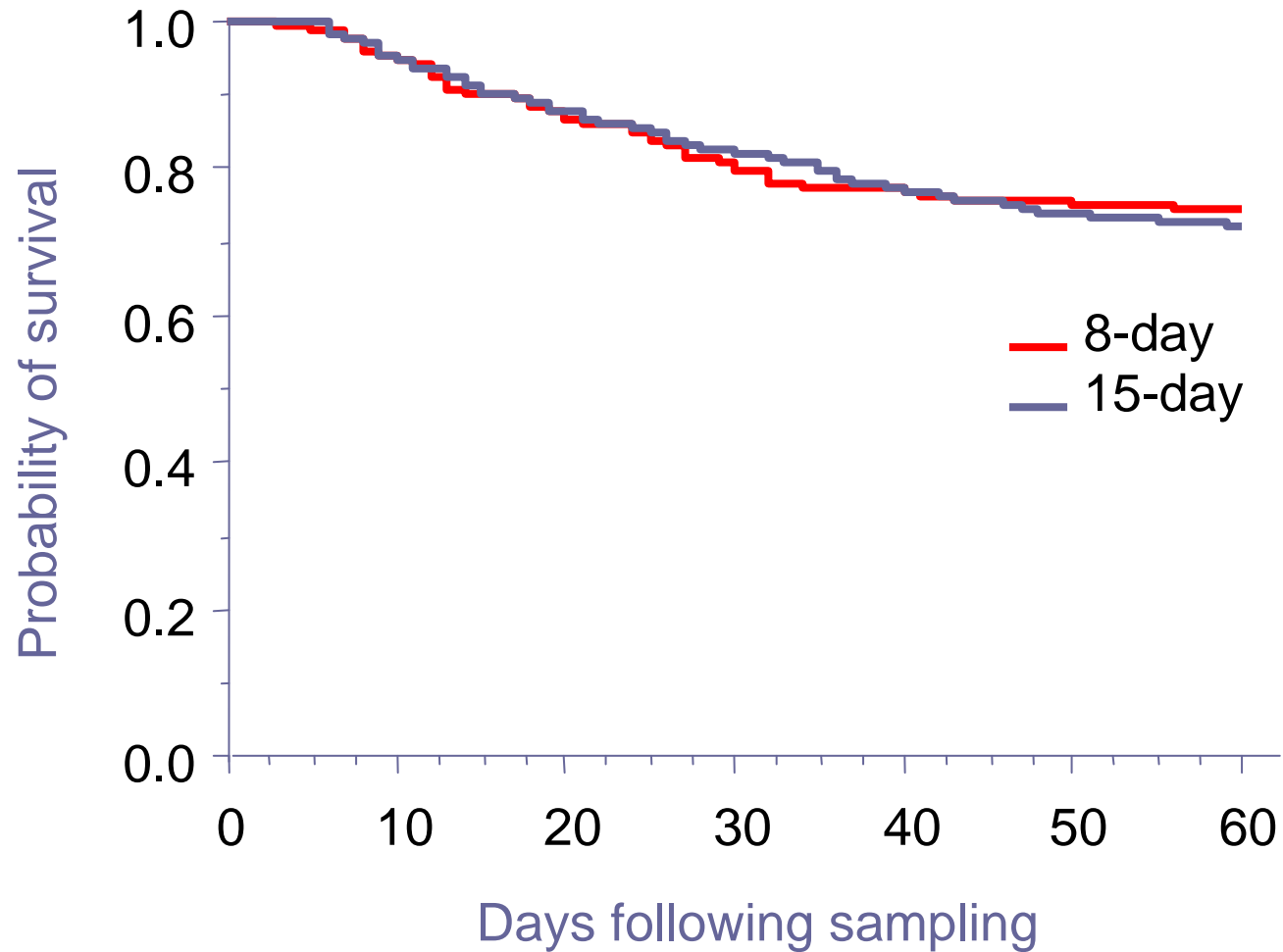
Ibrahim & al, CCM 2001; 29: 1109-15.

# L'essai *Pneuma*



Chastre et al. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.

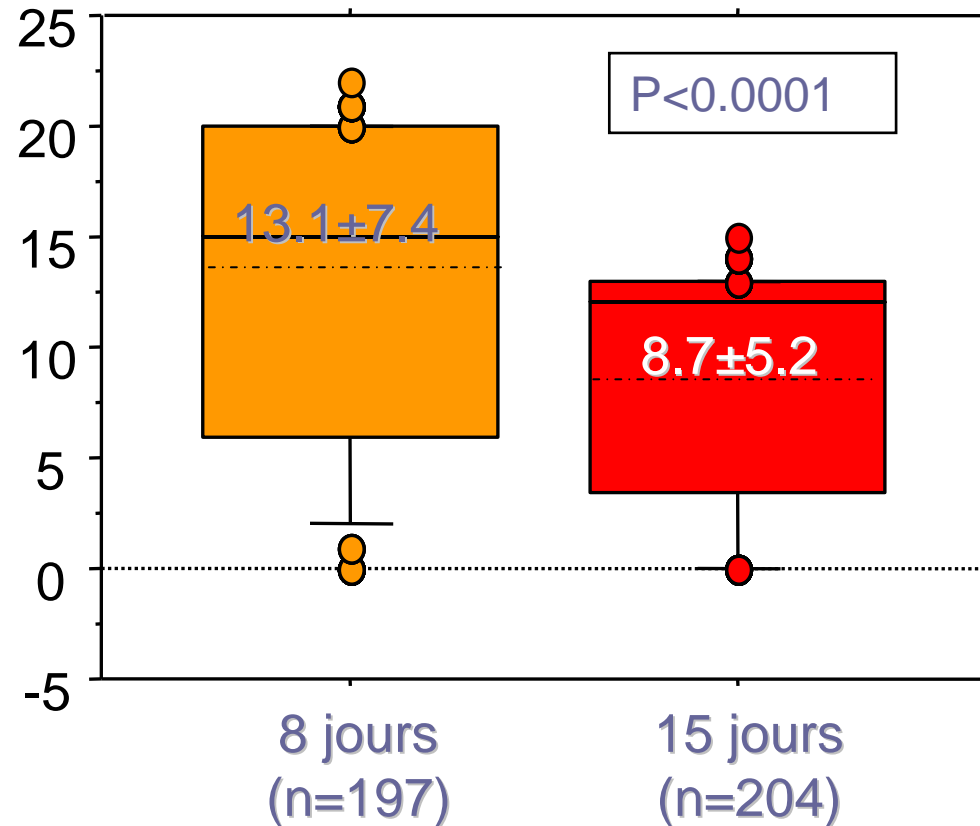
# Probability of survival in patients with VAP according to duration of therapy (N=401)



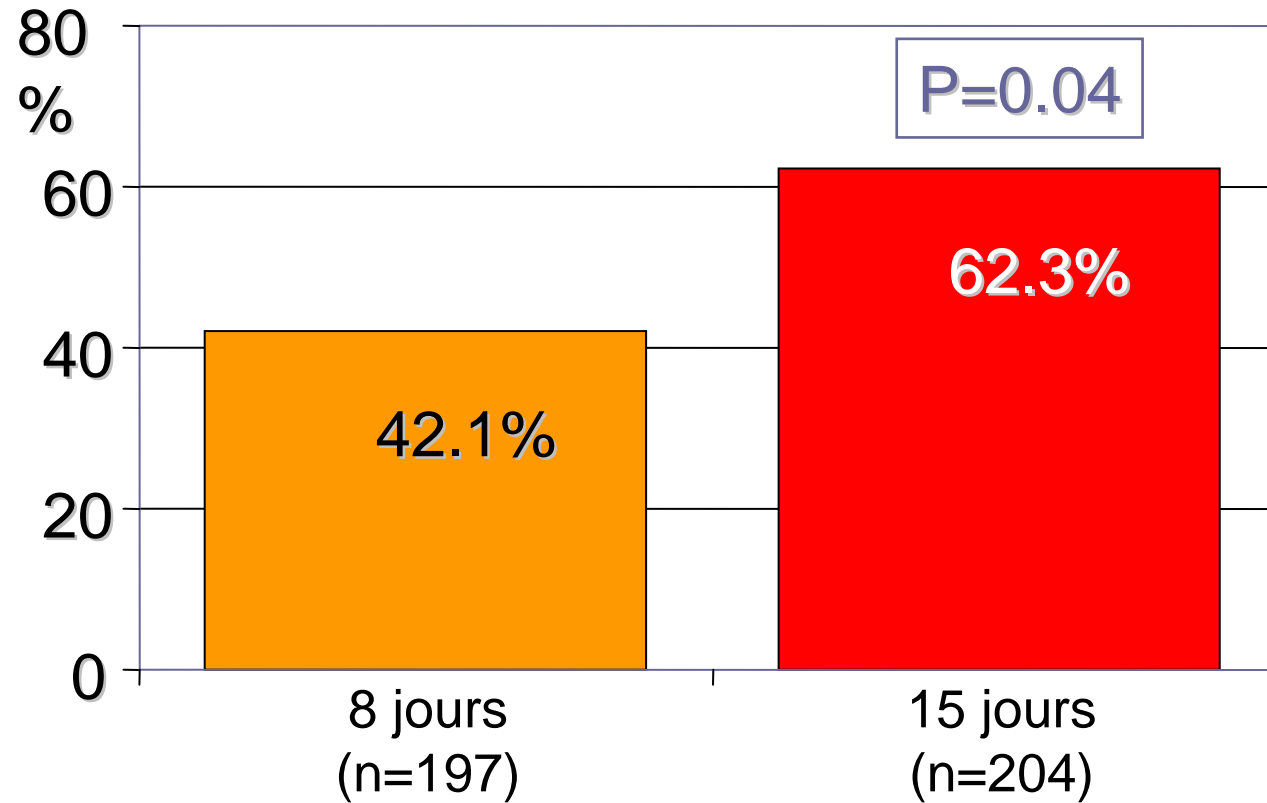
Chastre, Wolff, Fagon & al. *JAMA* 2003

# Jours « vivant sans antibiotique » selon la durée de traitement

Différence moyenne, + 4.4 (95% CI, 3.1 - 5.6) jours



# Emergence de bactérie multirésistante associée à un échec microbiologique



Chastre, Wolff, Fagon & al. *JAMA* 2003

# Antibiotic discontinuation policy: a RCT

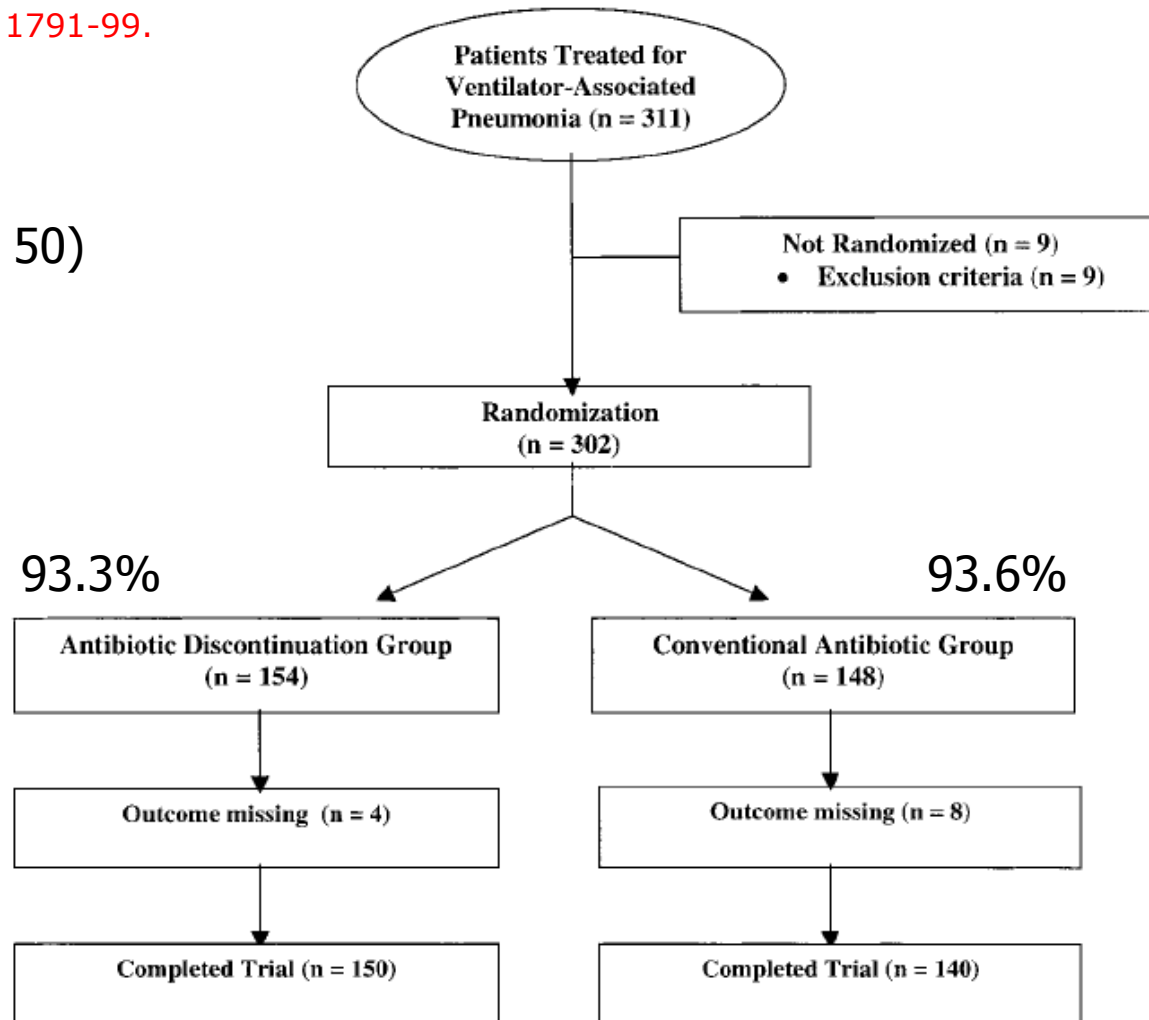
S. Micek & al, *CHEST* 2004; 125: 1791-99.

APACHE II :  $23 \pm 9$  (4 – 50)  
CPIS :  $7.1 \pm 0.9$  (6 – 9)

Adequate AB

Discontinuation recommended: 142

Discontinued <48h: 124



# Antibiotic discontinuation policy: a RCT

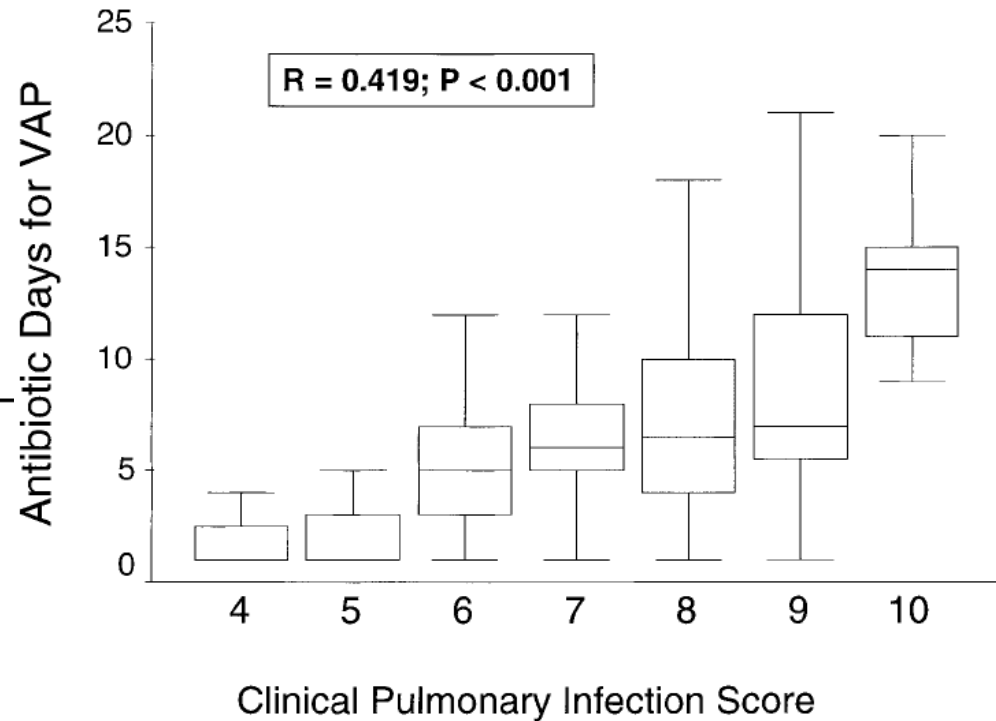
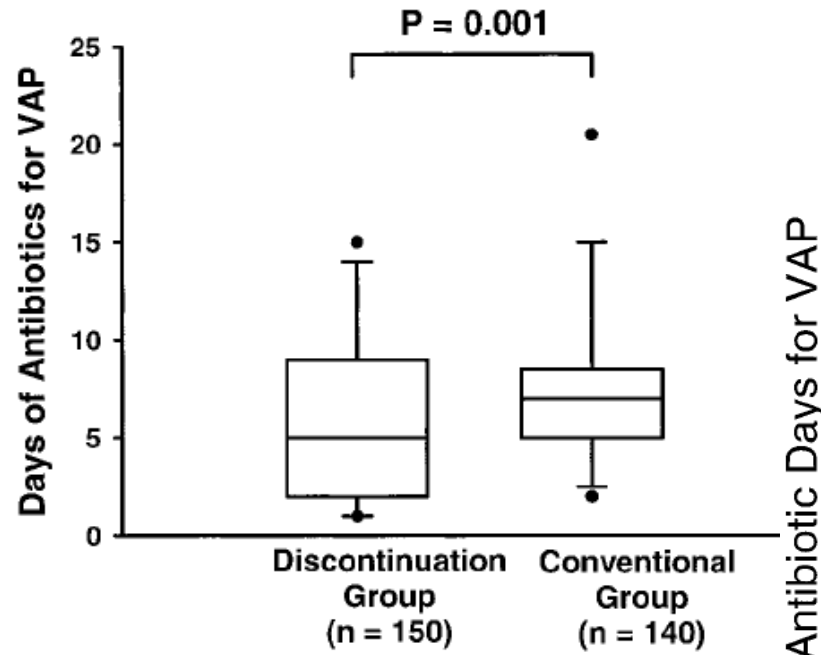
- Durée de traitement des PAVM plus courte dans le groupe « interruption » ( $p < 0.001$ )
  - $6.0 \pm 4.9$  vs.  $8.0 \pm 5.6$  jours
- Taux de Rechutes/surinfections PAVM similaires ( $p = 0.67$ )
  - 26 (17.3 %) interruption group vs. 27 (19.3%) standard group

Outcomes	Discontinuation	Conventional	p Value
	Group (n = 150)	Group (n = 140)	
Hospital mortality	48 (32.0)	52 (37.1)	0.357
Hospital length of stay, d	$15.7 \pm 18.2$	$15.4 \pm 15.9$	0.865
ICU length of stay, d	$6.8 \pm 6.1$	$7.0 \pm 7.3$	0.798
Duration of ventilation, d	$5.4 \pm 5.7$	$5.7 \pm 7.1$	0.649
Subsequent infection	56 (37.3)	46 (32.9)	0.425

\*Data are presented as No. (%) or mean  $\pm$  SD.

S. Micek & al, *CHEST* 2004; 125: 1791-99.

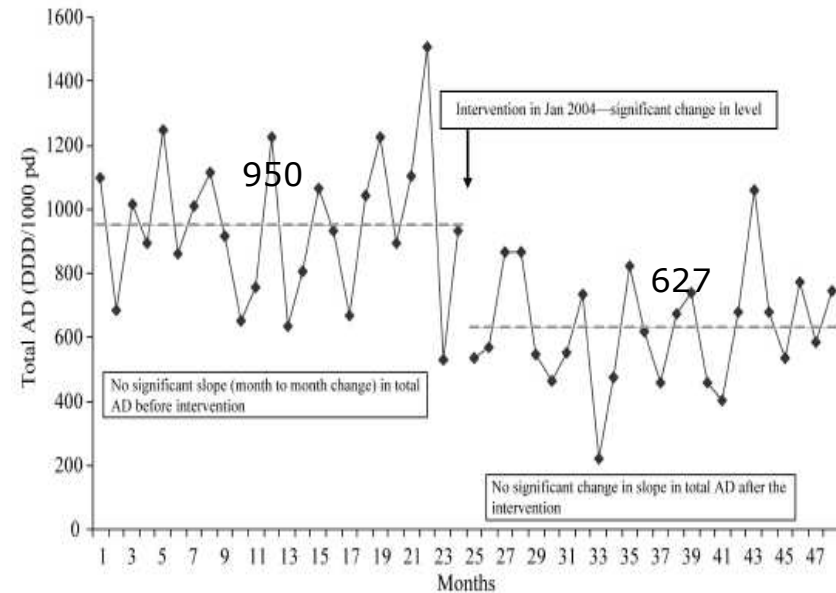
# Antibiotic discontinuation policy: a RCT



S. Micek & al, *CHEST* 2004; 125: 1791-99.

# Réduction des durées de traitement

- NSICU 12 lits
- Nouvelles recommandations durée:
  - EOP & LOP: 14 -> 7j
  - CAP 10-15 -> 5j
  - Restriction carbapenem et imidazoles
  
- Resistance
  - SARM : 8.4% -> 2.9%
  - Kp BLSE: 5% -> 0%
  - PA pip-R: 3.8% -> 6.2%
  - PA imp-R: 5.8% -> 15.2%



- Densité d'incidence des IN
  - PAVM: 7.2 -> 7.6
  - BLC: 0.8 -> 0.4
  - IU: 7.5 -> 8.1

Meyer & al, JAC 2007; 59: 1148-54.

# Réduction des durées de traitement à l'aide de biomarqueurs

Nobre & al, AJRCCM 2007;

- RCT testant un algorithme de prise en charge et durée de traitement des sepsis graves et chocs basé sur le dosage de PCT et son évolution

	PCT (n=39)	Ctr (n=40)	<i>P</i>
PCT inclusion, med	8.4	5.9	0.75
Documentation (bactériémei)	47.5 % (35.9)	53.8 % (27.5)	0.73
Durée Ab, médiane j	6	9.5	0.15
J vv sans Ab	15.3	13.3	0.28
Mortalité 28j	20.5	20	0.82
Rechute	2.6	2.5	0.74
DS réa	4	7	0.02

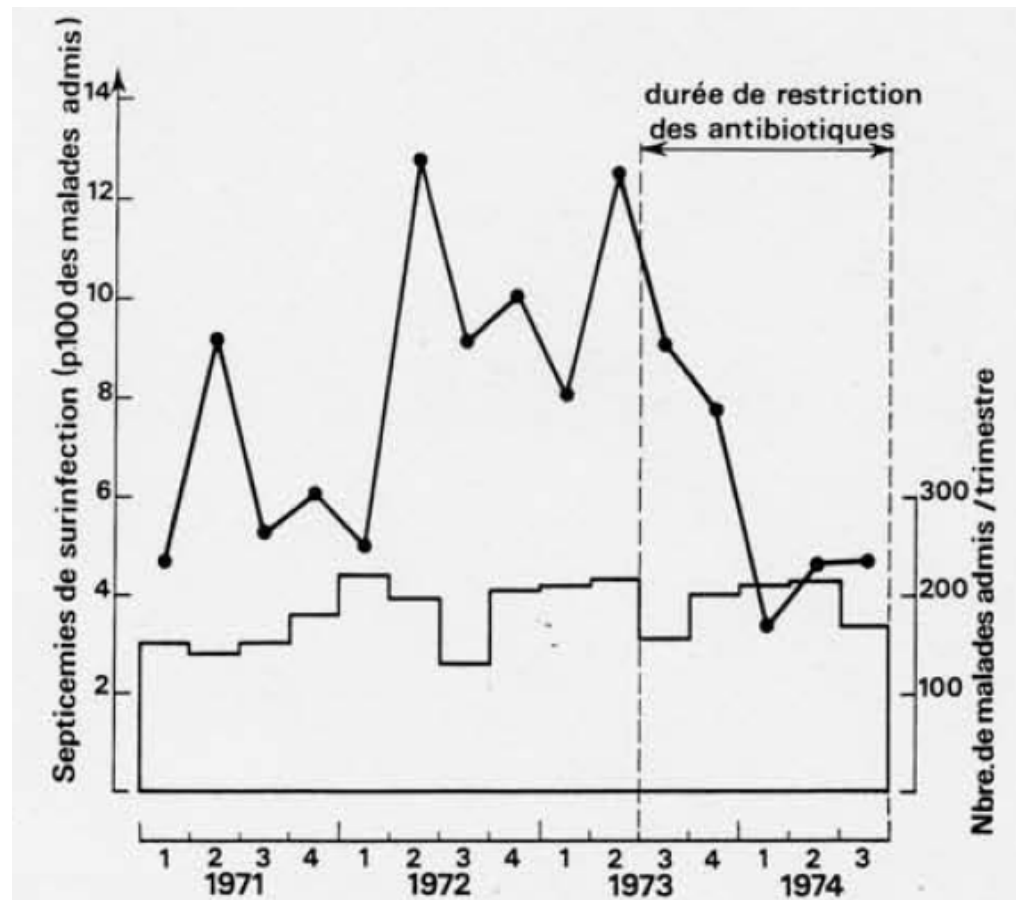
# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction ± Substitution
- Alternance/Rotation

# Les politiques restrictives

## Effet de la restriction des antibiotiques sur l'incidence des bactériémies nosocomiales en réanimation



M. Rapin, J Duval, JR Le Gall & al, *Presse Med* 1975; 4: 483-86.

# Les problèmes des études de type restriction (ou alternance)

---

- Etudes observationnelles longitudinales
  - Le plus souvent pas de groupe contrôle
- Pression d'importation ?
- Fraction liée à la diffusion clonale ?
- Densité d'utilisation globale des antibiotiques ?
- Autres interventions:
  - Politique antibiotique: restriction, interventions, durée, etc...
  - Lutte contre la transmission croisée: isolement, SHA, ...

Njissen & al, CID 2006; 43: 616-23.

# Protocoles d'études

---

	Avant-après	Cohorte prospective	Cross-over, contrôlée
Nb études	14	2	3
Intervention			
Restriction/Substitution	11	0	1
Alternance/cycles	3	2	2
Génotypage	2	1	1
Utilisation Ab	7	1	3
Pression col. Admission	8	2	2
<b>Contrôle trans. croisée</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

---

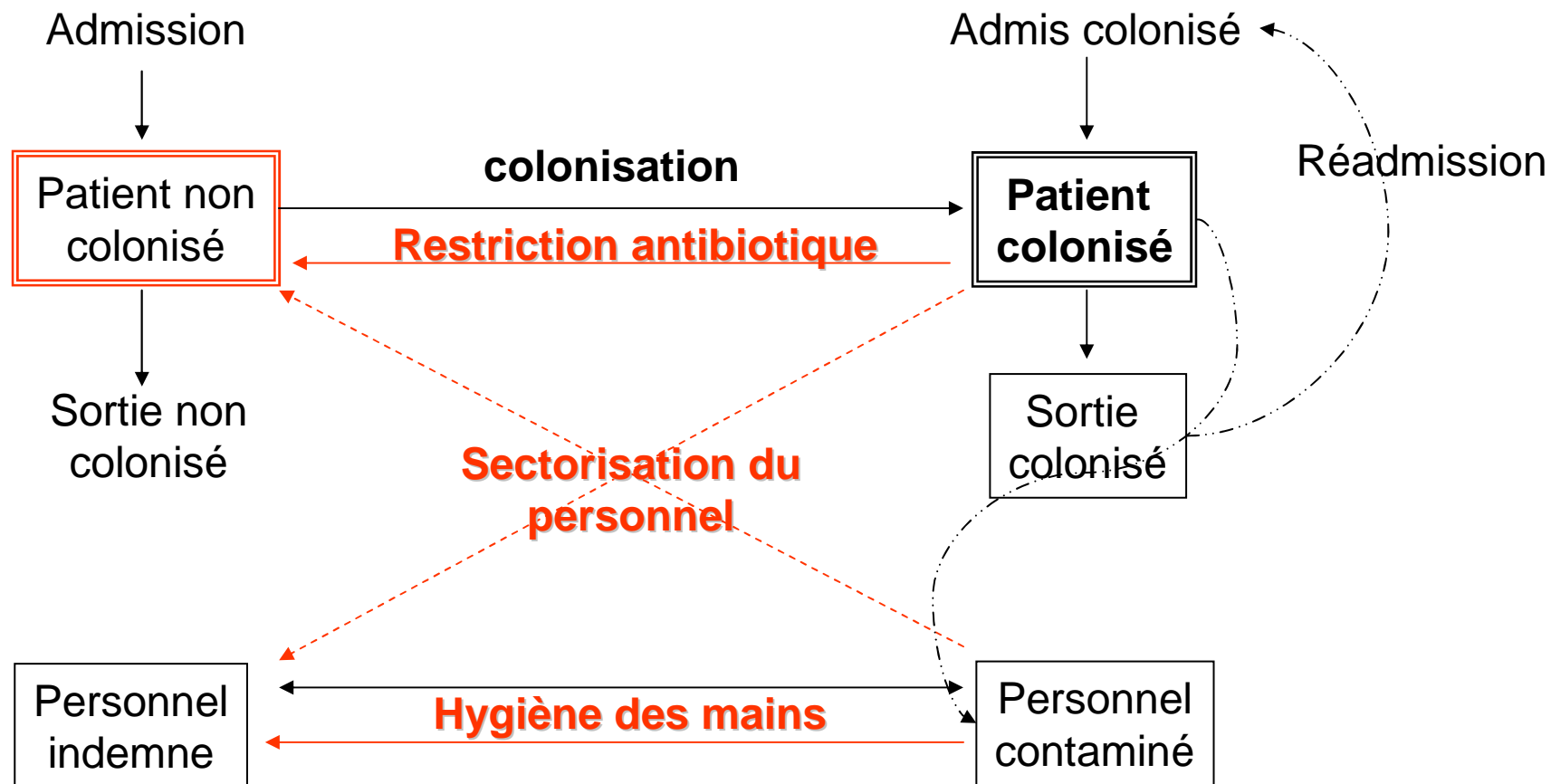
Njissen & al, CID 2006; 43: 616-23.

# Restriction/Substitution de classe et maîtrise des épidémies

---

- *Aminoglycosides*
  - Substitution d'amikacine à la gentamicine (*Gerding et al*)
- *Klebsiella MR*
  - Restriction de céphalosporines (*Rice, Meyer, Landman, Asensio,..*)
  - Substitution de Pip-Tazobactam aux C3 (*Rice*)
- *ERV, SARM*
  - Restriction céphalosporines, vancomycine (*Landman*)
- *Acinetobacter*
  - Restriction céphalosporines, imipenème (*Rahal*)
- *C.difficile*
  - Restriction clindamycine (*Climo*)

# Les déterminants de l'incidence de la résistance



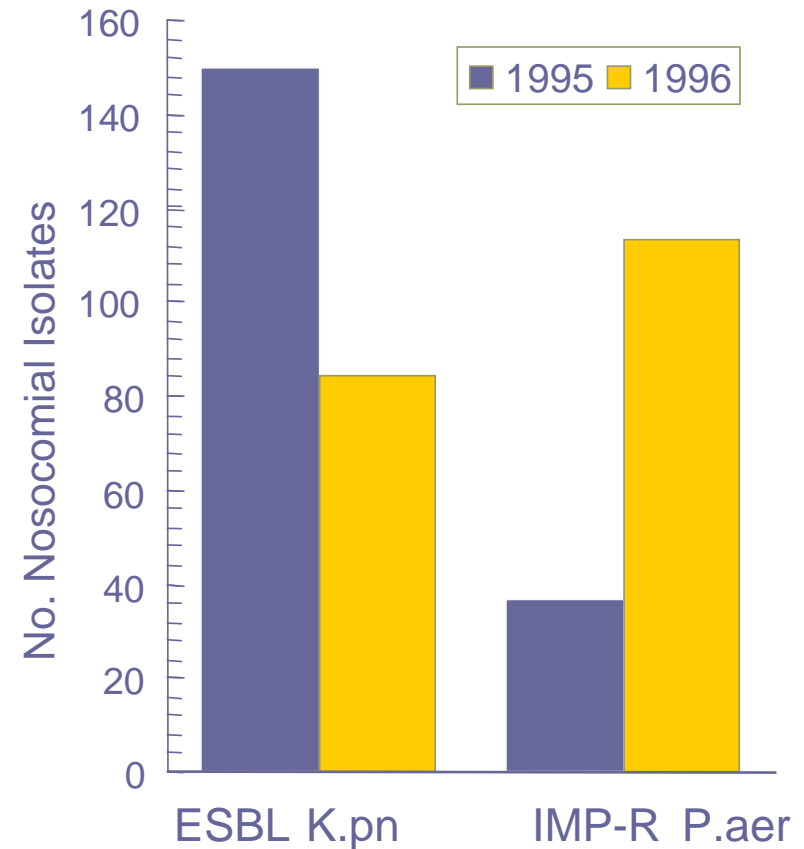
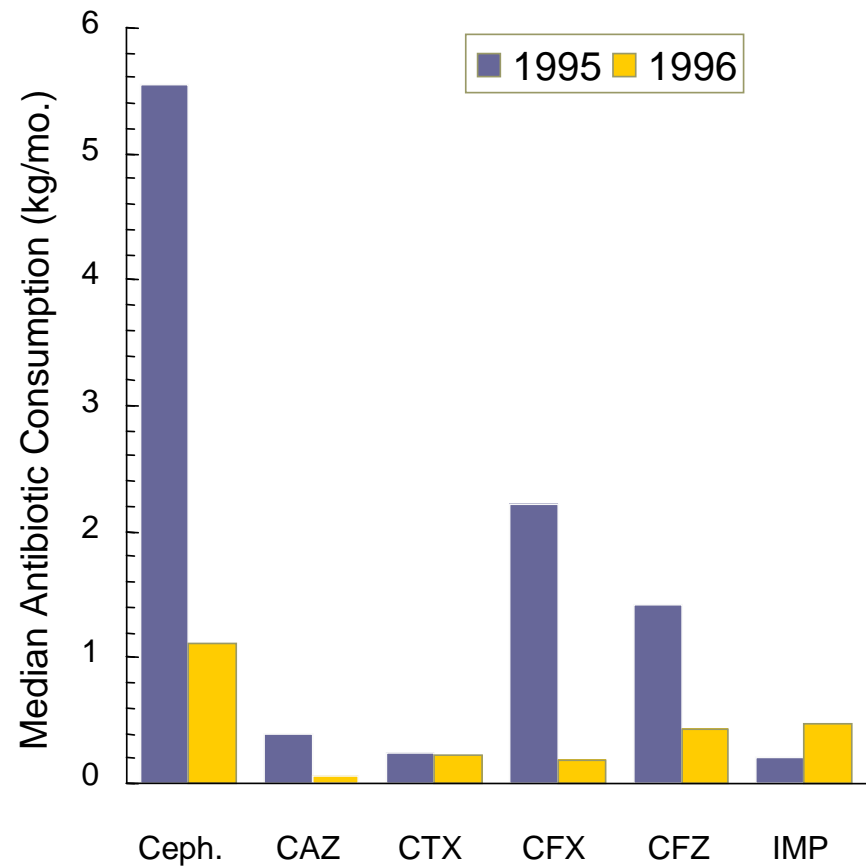
Austin et al, *PNAS* 1999

# Epidémies successives de BGN MR

---

- 1988-90: Extended outbreak of MRKp (ESBL)
  - Ceftazidime restriction and substitution by imipenem
    - Nosocomial Outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation Cephalosporins.
      - *Meyer et al, Ann Intern Med, 1993; 119: 353-58.*
- 1991-92: Outbreak Imipenem-R Acinetobacter
  - Restriction of imipenem
    - Clinical and molecular epidemiology of Acinetobacter infections sensitive only to polymyxinB and sulbactam
      - *Go et al, Lancet 1994; 344: 1329-32*
- 1995-96: Persistent outbreak of MRKp
  - Restriction of cephalosporins
    - Class restriction of cephalosporin use to control cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella
      - *Rahal et al, JAMA 1998; 280: 1233-37*

# Restriction of an antibiotic class: Impact on resistance rates



Rahal et al, *JAMA* 1998; 280: 1233-37

# Antibiotic “Rotation”/Substitution

---

- Etude avant-après
  - 2 périodes de 6-mois (Aug 95-Aug 96)
- Traitement empirique pts suspects de sepsis à BGN post-chirurgie cardiaque
- Traitement Ab post-op: 44.5% vs 42.5% (62% empirique)
- CAZ puis CIP
  - Céphalosporines : 20% vs 7% pts (1.1 vs 0.4 jour)
  - Cipro : 3% vs 19% pts (0.2 vs 1.0 jour)
- BGN-R défini comme résistant à  $\geq 1$  Ab parmi: aminoglycosides, C3G, piperacilline, quinolones, ou carbapenème
  
- NB: Poursuite secondaire (Jul 97-Jun 98) pour examiner le risque d'acquisition de VRE (id avec CAZ ou CIP) (*Puzniak & al, CID 2001*)

Kollef et al, *AJRCCM* 1997; 156: 1040-48

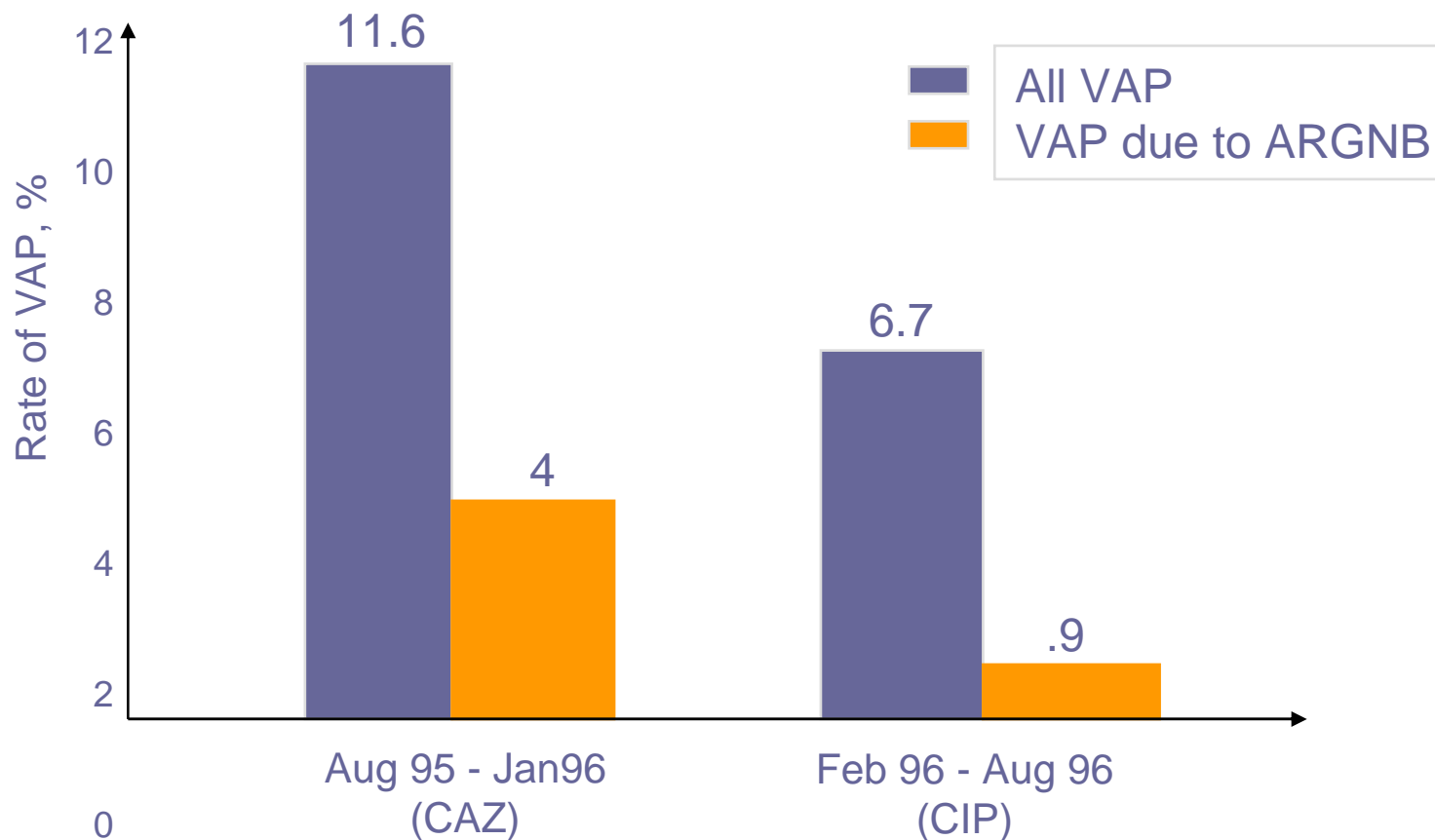
# Antibiotic “Rotation”/Substitution

	Period I (n=353)	Period II (n=327)	P value
VAP*	<b>41 (11.6)</b>	<b>22 (6.7)</b>	0.03
documented	34 (9.6)	18 (5.5)	0.04
due to ARGNB	<b>14 (4)</b>	<b>3 (1)</b>	0.013
BSI	13 (3.7)	11 (3.4)	0.8
due to ARGNB	6 (1.7)	1 (0.3)	0.12
Sepsis	<b>47 (13.3)</b>	<b>30 (9.2)</b>	0.09
Severe sepsis	16 (4.5)	8 (2.5)	0.14
Duration of MV	2.5 ± 4.8	2.4 ± 4.6	0.8
ICU LOS	3.7 ± 5	3.5 ± 4.7	0.7
Hospital mortality	<b>18 (5.1)</b>	<b>26 (8)</b>	0.13

\* Independent variables associated with VAP: Duration MV (OR 1.6/d), Prior empiric antibiotics (OR 2.2), Period I (OR 4.1), Reintubation (OR 3.9)

Kollef et al, *AJRCCM* 1997; 156: 1040-48

## Antibiotic “Rotation”/Substitution in the ICU: effective?



Cependant, augmentation de l'incidence de ERV: 8.5 -> 11.7 p.1000 j-pt (ns)  
(Puzniak & al, *Clin Infect Dis* 2001; 33: 151-57)

Kollef et al, *AJRCCM* 1997; 156: 1040-48

# Restriction



## Restriction globale

# Effets d'une modification du formulaire antibiotique sur la maîtrise des SARM et KpMR

---

- Epidémie d'ERV et *C.difficile* (Quale & al, CID 1996)
- Restriction de prescription (**validation a priori**) de céphalosporines, imipénème, clindamycine, et vancomycine
- Utilisation accrue (**introduction**) de b-lactames + inhibiteurs b-lactamase
- Réduction globale d'utilisation des Ab (-443 DDJ/mo.)
  
- Réduction de l'incidence des ERV (Quale & al, CID 1996)
- Réduction de l'incidence de SARM and MR-Kpneumoniae
- Augmentation de l'incidence d'*Acinetobacter*

Landman et al, CID 1999; 28: 1062-66

## Effet sur les résistances bactériennes de la restriction d'antibiotiques

Ab (g/mo.)	Avant (Jan 93-Avr 95)	Après (Mai 95-Avr 97)	Variation DDJ/mois	P
<b>Céfotaxime</b>	<b>1,432 ±283</b>	<b>164±78</b>	<b>-211</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ceftazidime</b>	<b>677 ±197</b>	<b>229±117</b>	<b>-75</b>	<b>&lt;0.001</b>
Céfazoline			-64	
Clindamycine	594 ±167	108 ±62	-180	<0.001
Vancomycine	588 ±136	313 ±98	-137	<0.001
Imipenème			-23.5	
Gentamicine			-148	
Amp- sulbactam	-	<b>3,326 ±853</b>	<b>277</b>	
Pip- tazobactam	-	<b>1,898 ±761</b>	<b>119</b>	
<b>MRSA (p.1000 adm.)</b>	<b>21.9±8.1</b>	<b>17.2 ±7.2</b>		<b>0.03</b>
<b>MRKp</b>	<b>8.6±4.3</b>	<b>5.7±4</b>		<b>0.02</b>
<b><i>Acinetobacter</i></b>	<b>2.4±2.2</b>	<b>5.4±4</b>		<b>0.02</b>

Landman et al, *CID* 1999; 28: 1062-66.

# Restriction d'une sélection d'antibiotiques: effets sur leur utilisation et les résistances

---

## □ Contexte:

- Hopital 575 lits
- Epidémie d' *Acinetobacter* MR (1993-94), mal maîtrisée

## □ Mise en place d'un contrôle par validation des prescriptions d'une liste d'antibiotiques iv large spectre ('pre-approval' 1/94), avec avis d'infectiologues disponible (24h/24) pour :

- amikacine, ciprofloxacine, ofloxacine
- ticar-clav, piper-tazobactam, aztréonam, imipenème
- fluconazole
- Aucune restriction sur les Ab p.os

White et al, *CID* 1997; 25: 230-39.

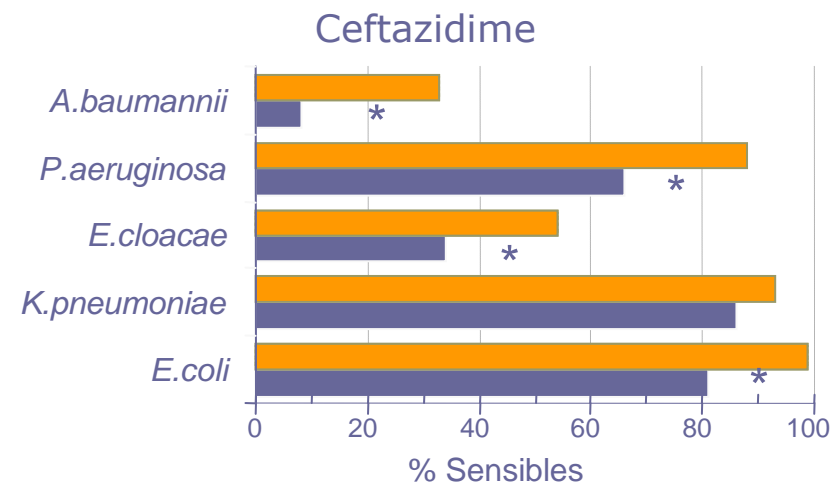
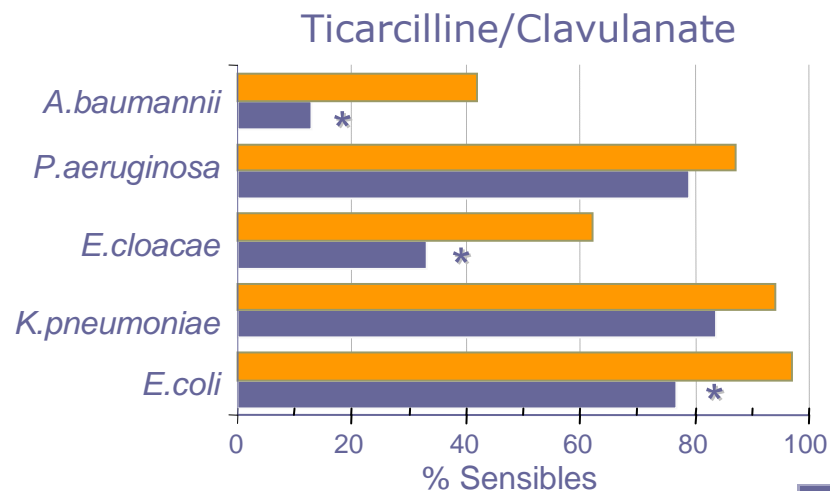
# Restriction d'une sélection d'antibiotiques: effets sur leur utilisation et les résistances

	Preintervention (7/93 - 12/93)	Intervention (7/94 - 12/94)	Diff (%)
<i>Couts des traitements</i>			
AB restreints, US \$	130,302	41,576	- 68%
AB non restreints, US \$	84,004	105,367	+ 25%
Coût/pt.traité	\$18	\$14.4	- 20%
<i>Evolution des résistances (%)</i>			
<i>E.coli TIC-R</i>	23	3	
<i>E.coli CAZ-R</i>	19	1	
<i>Klebsiella AZT-R</i>	15	2	
<i>E. cloacae CAZ-R</i>	66	46	
<i>P. aeruginosa IMP-R</i>	35	17	
<i>A.baumannii CAZ-R</i>	92	33	

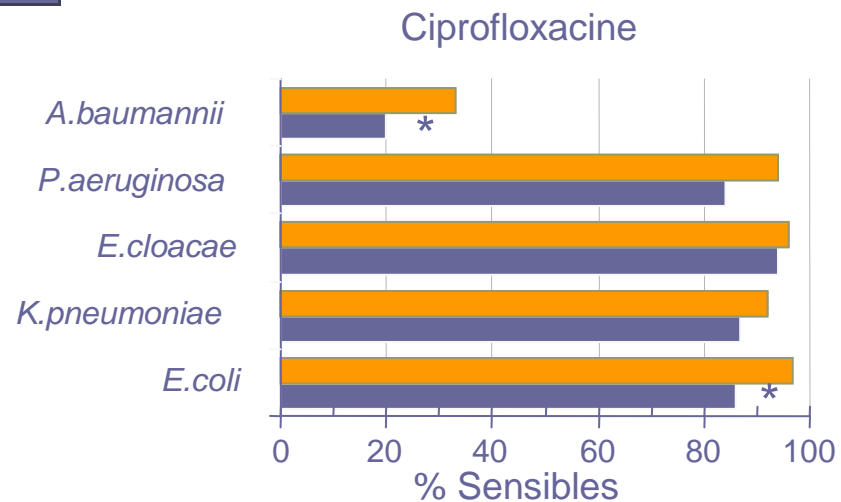
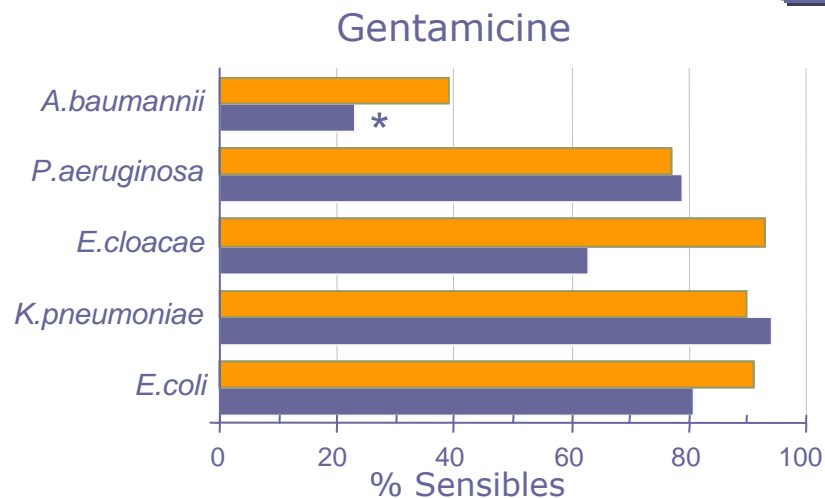
White et al, *CID* 1997; 25: 230-39.

# Effects of restricted access on selected drug/organisms

White et al, *CID* 1997; 25: 230-39



**Réas**



# Impact de Protocoles d'Antibiothérapie sur la Prévention des IN



- Réévaluation et désescalade
- Durée de traitement
- Restriction/Substitution
- Alternance/rotation

# Les principes de l'alternance

---

## □ Principe:

- Restriction alternée de divers (familles) antibiotiques, avec substitution, à intervalles prédéterminés
- Plus un antibiotique est prescrit, plus le risque d'émergence de résistance est grand
- La soustraction de l'exposition à cet antibiotique peut permettre de revenir à un taux de sensibilité normal

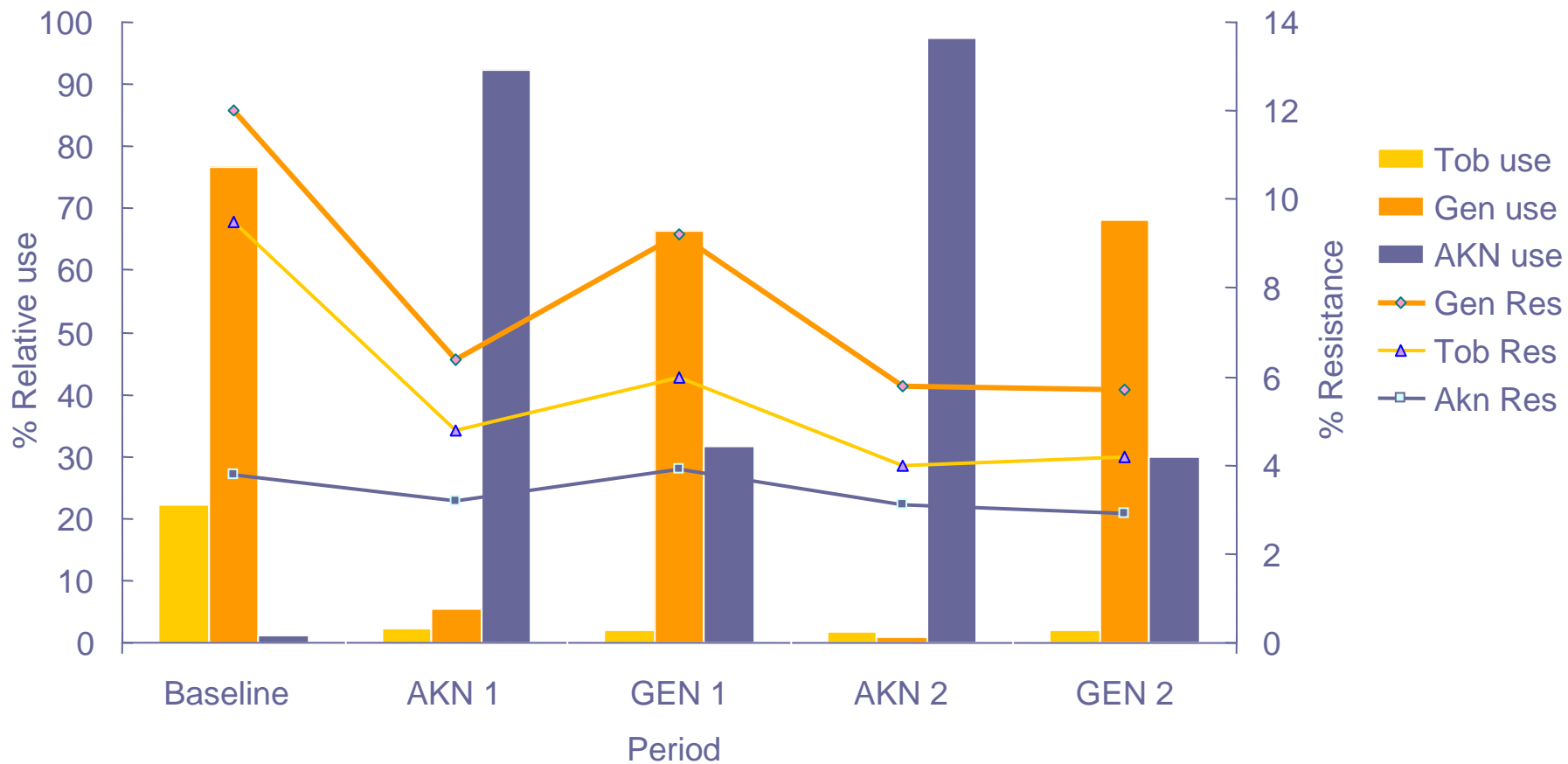
## □ Contre:

- Déterminants de la résistance souvent multiples et croisés
- Persistance des gènes de résistance dans l'environnement

## □ Questions:

- Durée des cycles d'alternance: dépend du couple bactérie/antibiotique et du pool de gènes de résistance présent

# Impact du “Cycling” sur les taux de Résistance: L'exemple des aminosides



Gerding, *ICHE 2000*; 21 (Suppl.1): 129-17

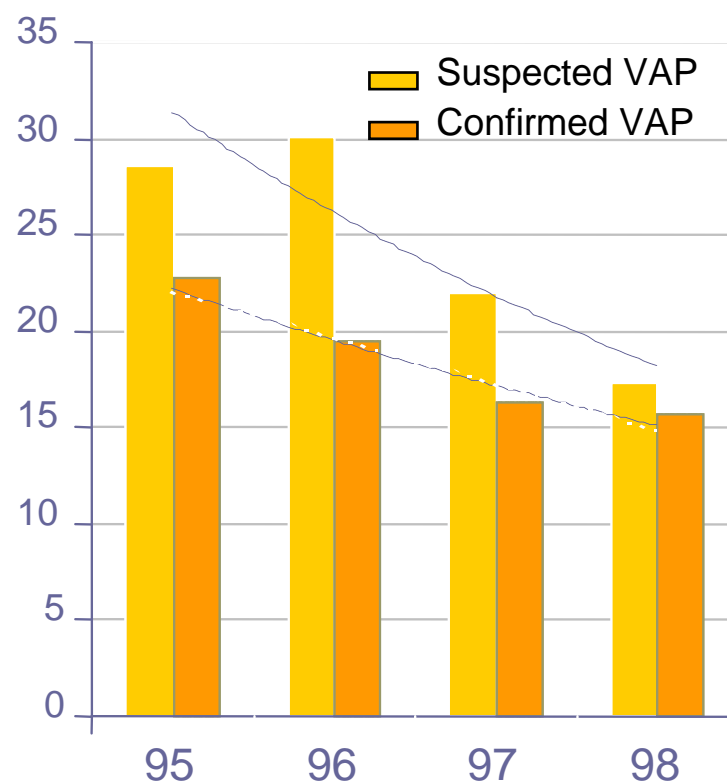
## Rotation (1 mois) et usage restreint des antibiotiques

---

- Avant (Jan 95 - Dec 96)
  - Caz + Cip en traitement empirique usuel des PAVM
- Après (Jan 97 - Dec 98), pour PAVM tardives
  - Eviction de Caz et Cip en traitement empirique
  - Alternance mensuelle :
    - cefepime, pip-taz, imipenème, ticar-clav
    - amikacine, tobramycine, netilmicine, isepamycine

*Gruson et al, AJRCCM 2000; 162: 837-43*

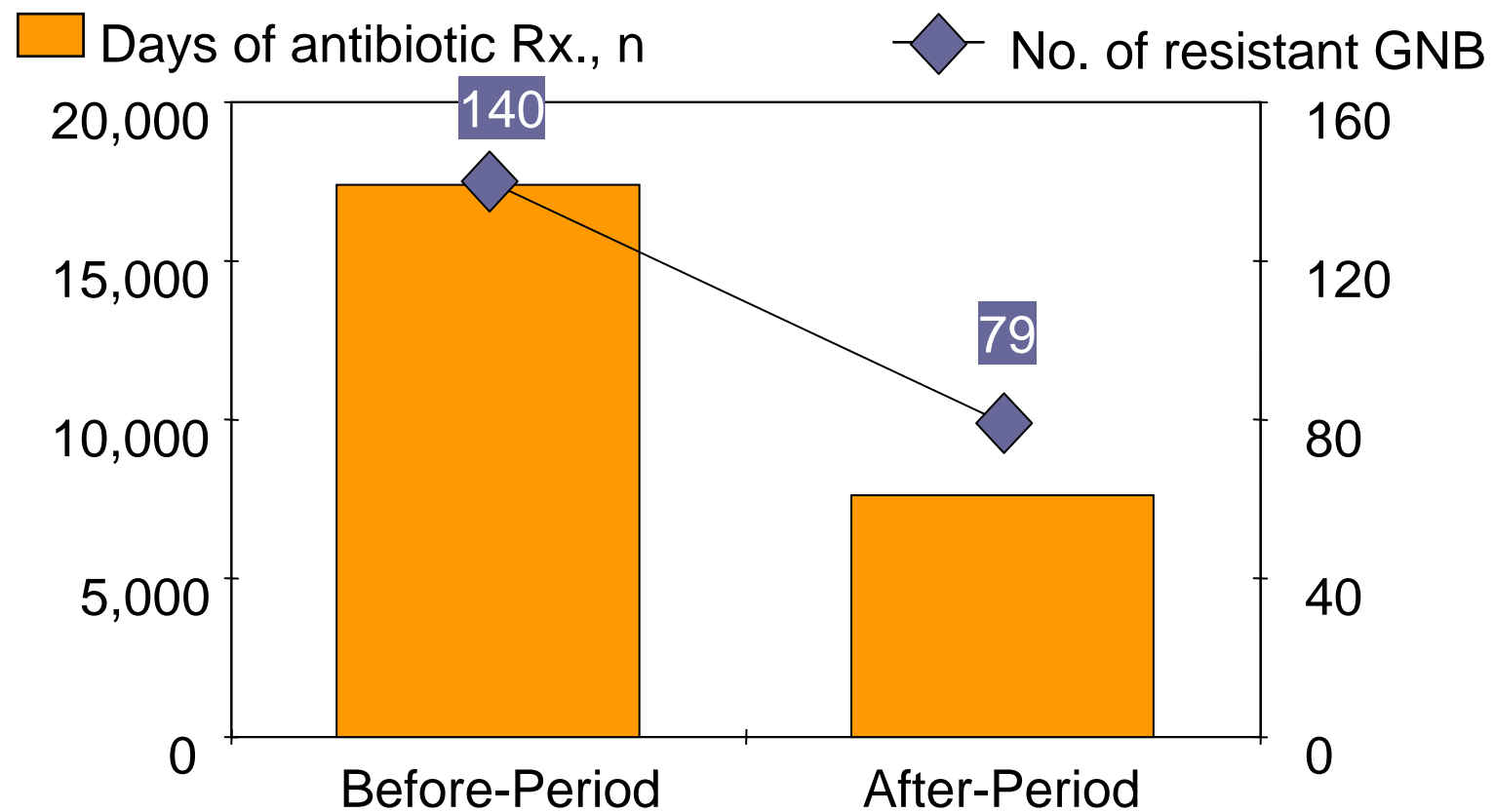
# Rotation (1 mois) et usage restreint des antibiotiques



	Before (n=332)	After (n=229)
<i>P.aeruginosa</i>	62 (18.7)	47 (20.5)
<i>B.cepacia</i>	39 (11.7)	17 (7.4)
<i>S.maltophilia</i>	19 (5.7)	8 (3.5)
<i>A.baumannii</i>	20 (6)	7 (3)
MRSA	40 (12)	34 (14.8)

Gruson et al, AJRCCM 2000; 162: 837-43

## Rotation (1 mois) et usage restreint des antibiotiques



Gruson et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000

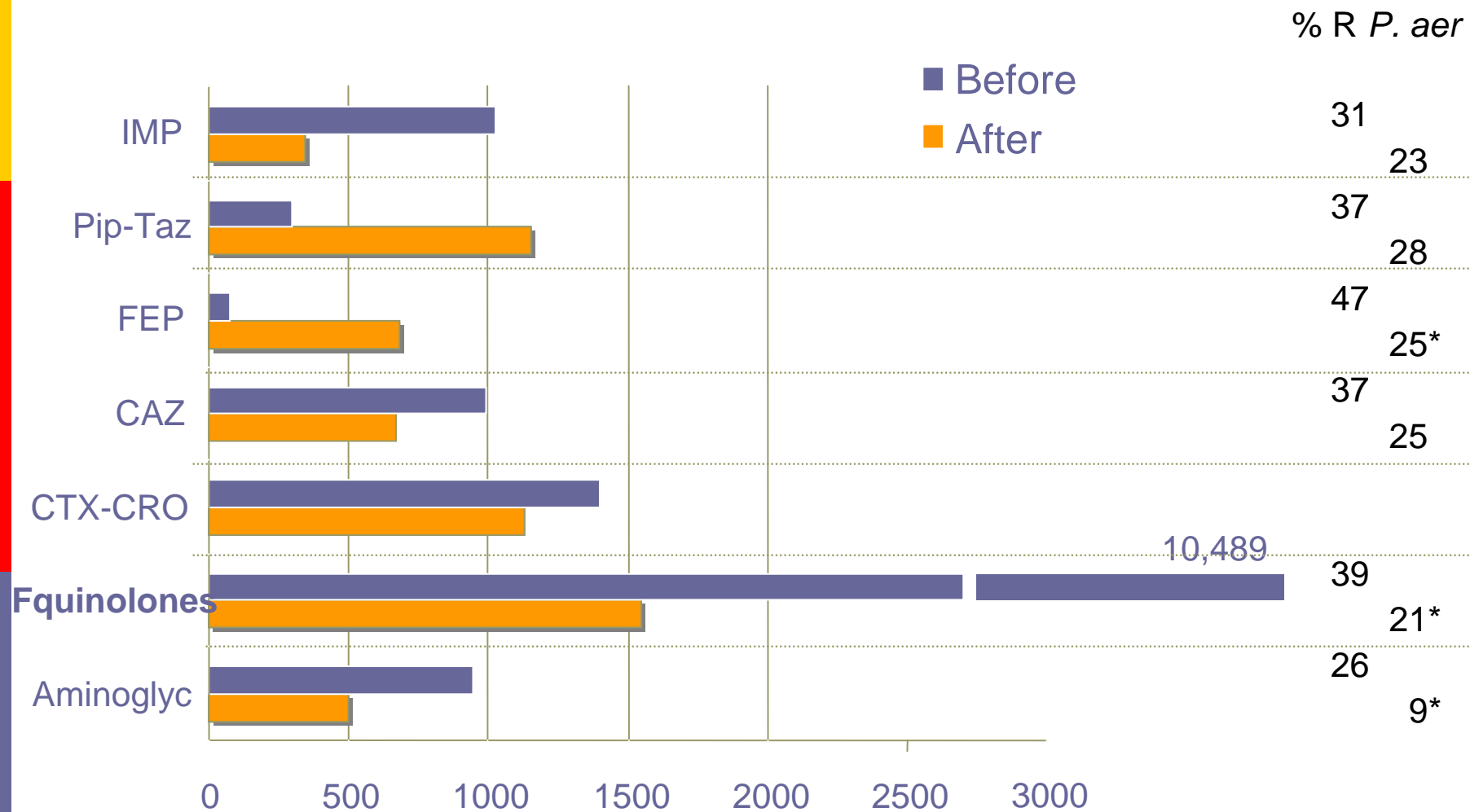
## Rotation (1 mois) et usage restreint des antibiotiques

---

- Avant (Jan 95 - Dec 96)
  - Caz + Cip en traitement empirique usuel des PAVM
- Après (Jan 97 - Dec 98), pour PAVM tardives
  - Eviction de Caz et Cip en traitement empirique
  - Alternance mensuelle :
    - cefepime, pip-taz, imipenème, ticar-clav
    - amikacine, tobramycine, netilmicine, isepamycine
- ET
  - Restriction majeure des quinolones
  - Déescalade selon les données microbiologiques
  - Durée de traitement limitée à 15 j (b-lactam) et 5 j (aminoglycoside)

*Gruson et al, AJRCCM 2000; 162: 837-43*

# Rotation (1 mois) et usage restreint des antibiotiques



Gruson et al, AJRCCM 2000; 162: 837-43

# Poursuite de l'expérience

---

## Cycles

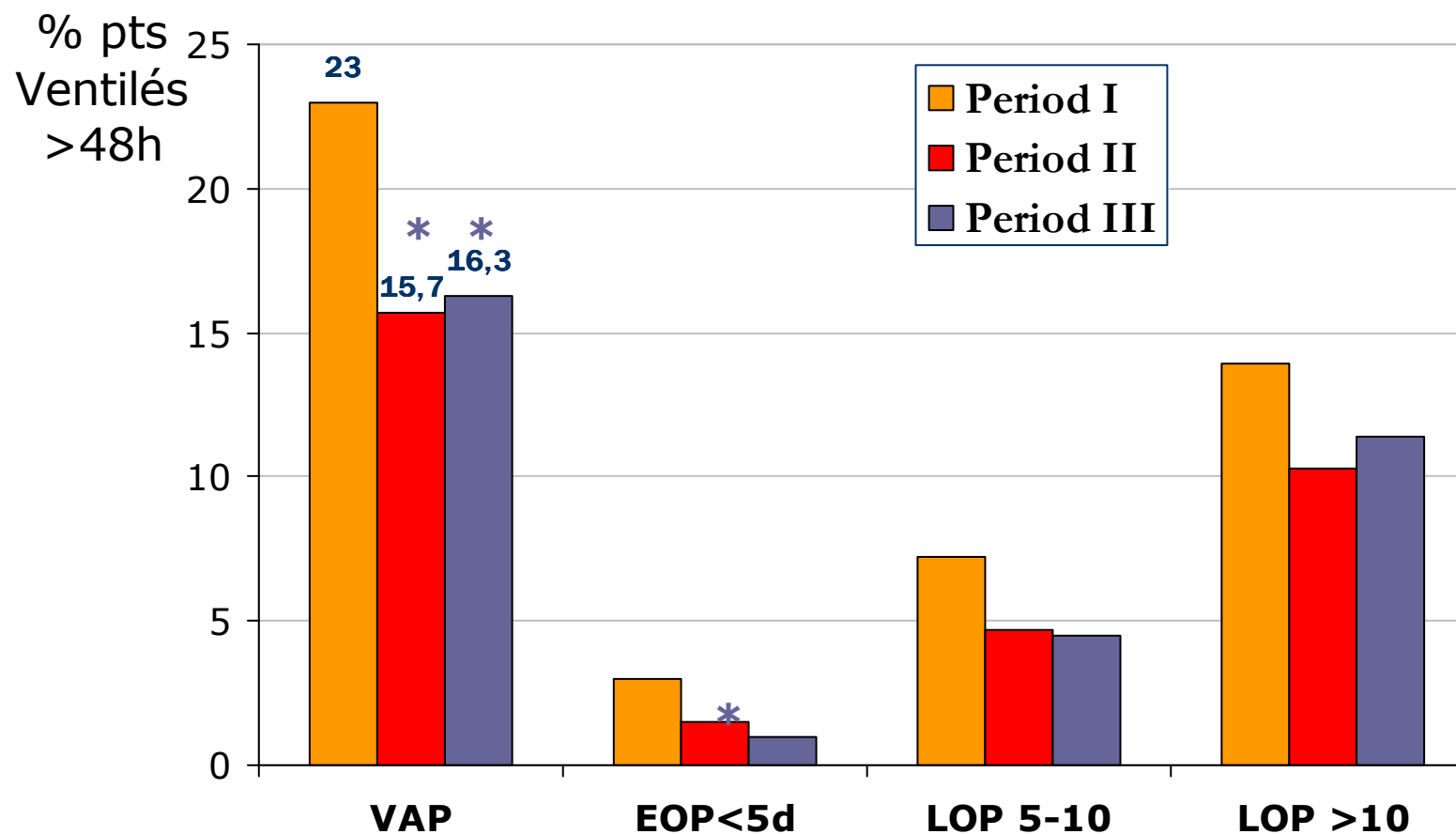
Mois	1	2	3	4	5	6
PAVM précoces*	AMC	CTX	CRO	CFO	AMC?	CTX?
PAVM tardives**	FEP	TAZ	IMP	TCC	CAZ	FEP?

\*  $\pm$  AG ou fosfo; \*\* + AG  $\pm$  Vanco

= « **Mixing** » ?

Gruson et al, CCM 2003

# Incidence des pneumonies



« La rotation des antibiotiques permet d'éviter des PAVM » (?)

Gruson et al, CCM 2003

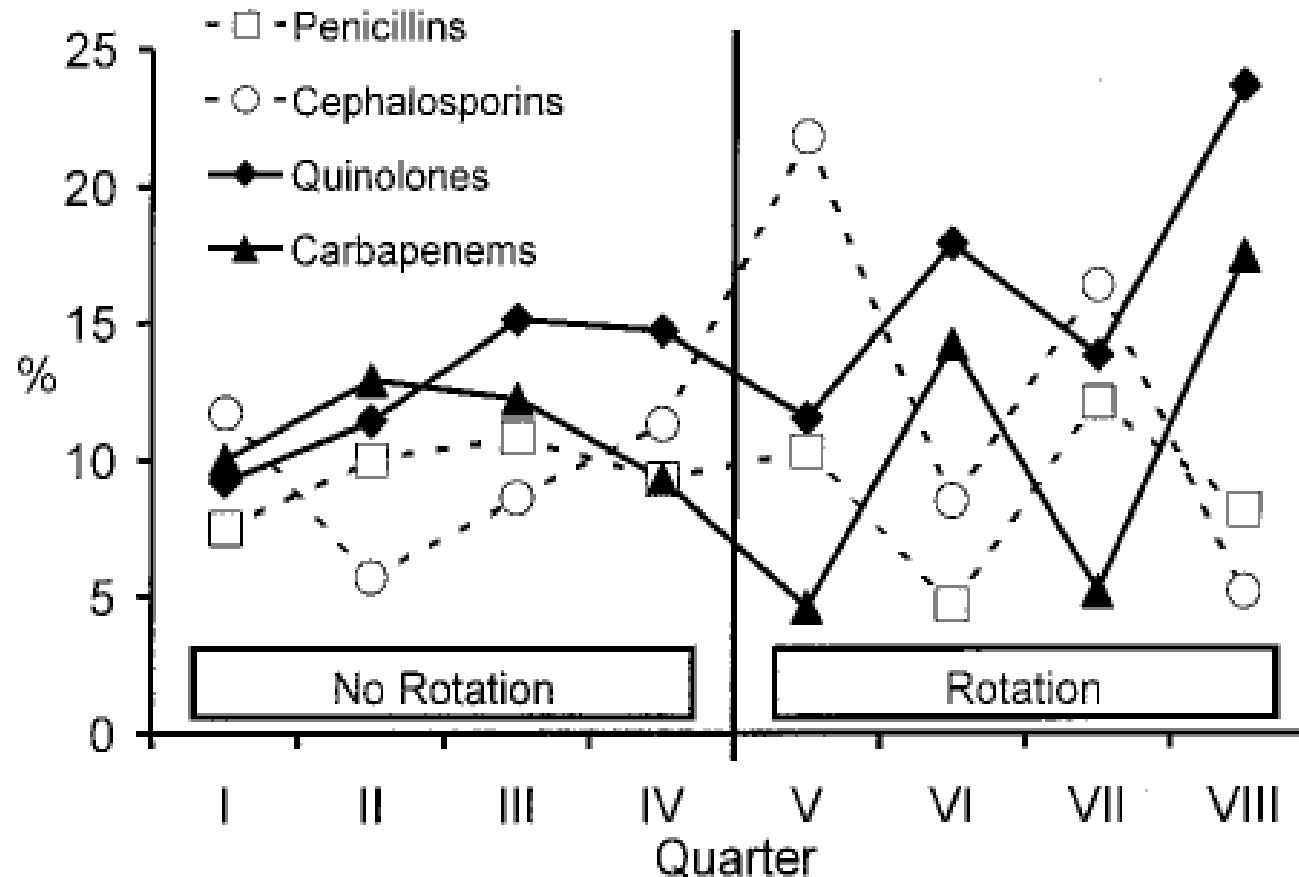
# Alternance (?) trimestrielle d'antibiotiques

---

	<b><i>Pneumonia</i></b>	<b><i>IAS / Sepsis</i></b>
01 - 03	Piperacillin-Clinda	Carbapenem
04 - 06	Piperacillin/tazo	Cefepime+metro
07 - 09	Carbapenem	Cipro-Clinda
10 - 12	Cefepime+clinda	Piperacillin/tazo

*Raymond et al, CCM 2001; 29: 1101-08*

# Alternance trimestrielle d'antibiotiques



Raymond et al, CCM 2001; 29: 1101-08

# Alternance trimestrielle d'antibiotiques

Table 8. Rates of antibiotic resistant organism infections per 100 intensive care unit admissions

Organism	No Rotation	Rotation	<i>p</i>
Gram-positive organisms			
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillin resistant	3.4	1.6	.02
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , oxacillin resistant	7.0	4.6	.05
<i>Enterococcus</i> spp., gentamicin resistant	2.4	0.8	.01
<i>Enterococcus</i> spp., vancomycin resistant	1.6	0.8	.17
Gram-negative organisms <sup>a</sup>			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.4	1.3	.86
<i>Pseudomonas</i> spp.	2.9	1.1	.01
<i>Acinetobacter</i> spp.	3.0	0.5	.0003
<i>Burkholderia cepacia</i>	0.4	0.0	.07
<i>Escherichia coli</i>	0.3	0.0	.14

<sup>a</sup>Gram-negative organisms classified as antibiotic resistant according to study definition.

# Alternance trimestrielle d'antibiotiques

Table 12. Stepwise logistic regression analysis of factors associated with mortality in intensive care unit patients with nosocomial infection

Characteristic	Odds Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i>
Malignancy	10.17	4.11–27.96	.0001
Pulmonary disease	5.72	1.86–18.08	.003
Solid organ transplantation	9.50	2.01–52.21	.006
Increasing age, per year	1.03	1.01–1.06	.02
Increasing APACHE II score <sup>a</sup>	1.06	1.01–1.13	.05
Antibiotic rotation	0.16	0.07–0.35	.0001

<sup>a</sup>Increasing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score, per point.

Mais, introduction of :

- une équipe d'antibiothérapie
- solutions hydro-alcooliques

Raymond et al, CCM 2001; 29: 1101-08

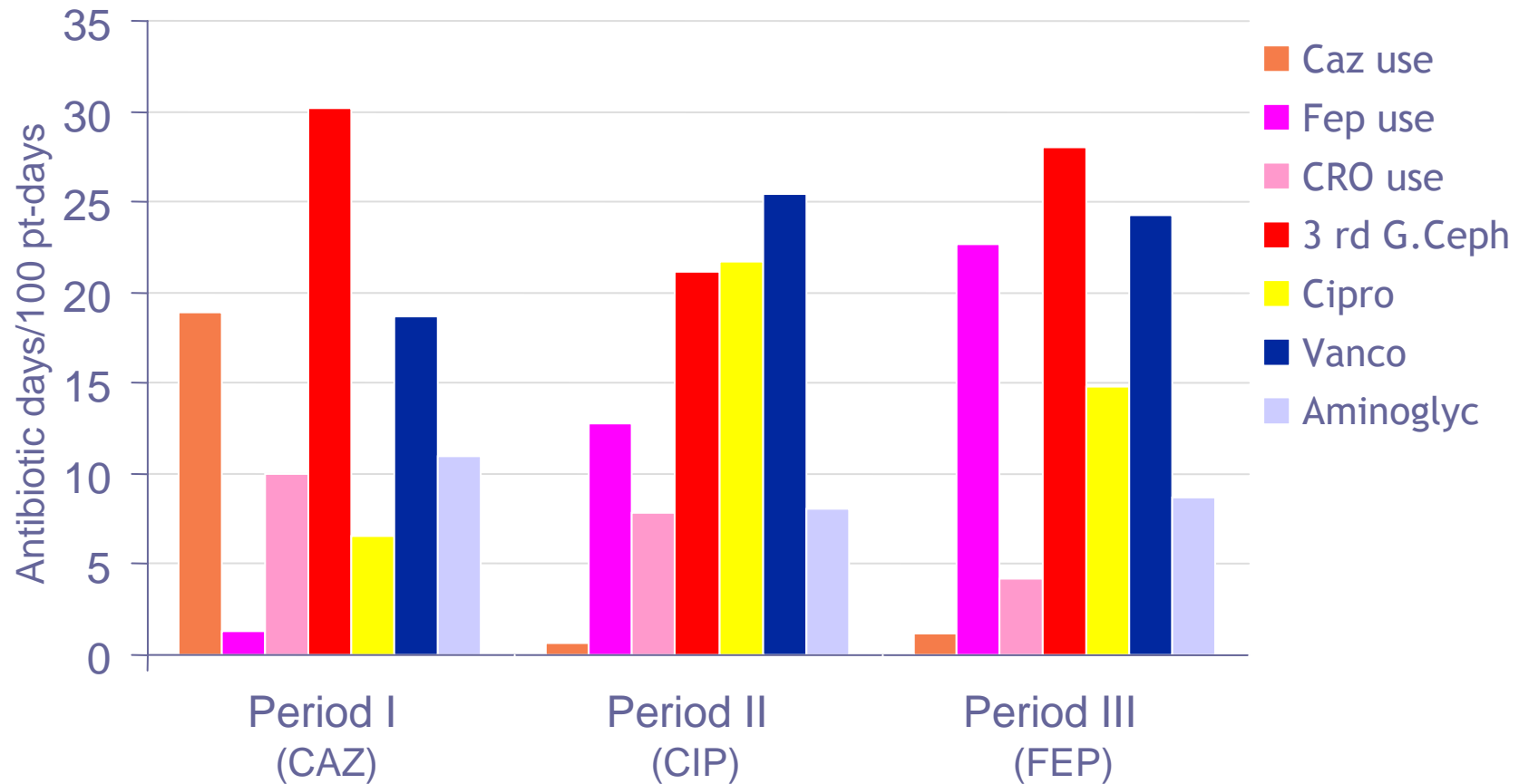
# Rotation (6 mois) des antibiotiques empiriques

	Jul - Dec 97 (n=1323) CAZ	Jan - Jun 98 (n=1243) CIP	Jul - Nov 98 (n=1102) FEP
APACHE II	15.3 ± 7.6	15.7 ± 8	20.7 ± 8.6
Days MV	5.4 ± 7.4	5.9 ± 8.6	6.3 ± 7.9
NBSI	51 (3.9%)	70 (5.6%)*	75 (6.8%)*
VAP	149 (11.3%)	117 (9.4%)	154 (14%)*
Inadequate Rx GNB	4.4%	2.1%*	1.6%*
GNB Resistance			
3 <sup>rd</sup> gen. Cephalosp	2.6*	0.3	0.7
ciprofloxacin	0.2	1.1*	0.4
cefepime	0	0.2	0.9*
Hosp. Mortality	15.6	16.4	16.2

\* p<0.05

Kollef et al, Crit Care Med 2000; 28: 3456-64

# Rotation (6 mois) des antibiotiques empiriques



Kollef et al, Crit Care Med 2000; 28: 3456-64

## Rotation prolongée: 6 cycles de 4 mois (FEP/FQ/IMP/Taz)

Période (nb. de patients)	Contrôle (n=242)	Rotation (n=930)	p
APACHE II, moy. (range)	22.5 (5-47)	23.3 (5 - 45)	0.06
Mortalité en réa, n (%)	38 (16)	198 (21)	0.06
DS moyenne en réa, jours (range)	7.7 (1 - 40)	8.7 (3 - 64)	0.01
Incidence de PAVM, p. 1000 j-pt	6.1	3.0	0.15
Incidence de bactériémies, p. 1000 j-pt	14.9	16.8	0.66
Incidence de BLC, p. 1000 pt-d	12.9	13.9	0.98
Diarrhée à <i>C.difficile</i> , n (%)	16 (7)	69 ( 7)	0.78

Merz et al, AAC 2004 & Warren et al, CCM 2004

## Etudes de Cohorte prospective ou Contrôlées

	Van Loon, 2004	Warren, 2004	De Man, 2000	Martinez, 2006	Toltzis, 2002
Type	Alternance 4 cycles 4m.	Alternance 6 cycles 4 m	Cross-over, 2 NICU	Cross-over, 2 ICUs, 2x 4 mo alternance mensuelle	1 NICU Control vs. cycling mensuel
Ab	Levo/FEP/Levo/TAZ	FEP/CIP/IMP/TAZ	PEN-TOB vs AMX-CTX	FEP-CAZ/CIP/MEM-IMP/TAZ	GEN/TAZ/CAZ
M.Org ciblé	BGN	BGN	BGN	Ps. aeruginosa	BGN
Critère	Tx colonis. ARGNB	Tx colon.+ inf. ARGNB	Tx colonis. ARGNB	Tx. résistance	Tx. Colonis. ARGNB
Ab use	DDD/1000	% pts traités	% j Ab	DDD/1000	j Ab
Génotypage	Oui	Non	Non	Non	Oui
Résultat	Résistance accrue (LVX, TAZ)	Absence d'effet	PEN-TOB > AMX-CTX	Cycling > mixing (FEP)	Pas d'effet

## Une (vraie) expérience d'alternance: Antibiotiques utilisés lors des cycles

- Quatre cycles de 4 mois
- 2 bêta-lactamines (taz/Fep), 1 Quinolone (levo) en traitement empirique des infections à BGN

	Cycle I	Cycle II	Cycle III	Cycle IV
BGN	Lévoflo (± AG)* TMP-S, MER	Cefpirome (± AG)* TMP-S, MER	Lévoflo (± AG)* TMP-S, MER	Pip-Taz (± AG)* TMP-S, MER
S.aureus	Clinda	Flox, Clinda amox	Clinda	Flox, Clinda amox
Enterocoque	Vanco	Vanco si R	Vanco	Vanco si R
Anaerobes	MTZ	MTZ	MTZ	MTZ

\*si *Ps.aeruginosa*

van Loon et al, AJRCCM 2005; 171: 480-87.

# Une (vraie) expérience d'alternance

---

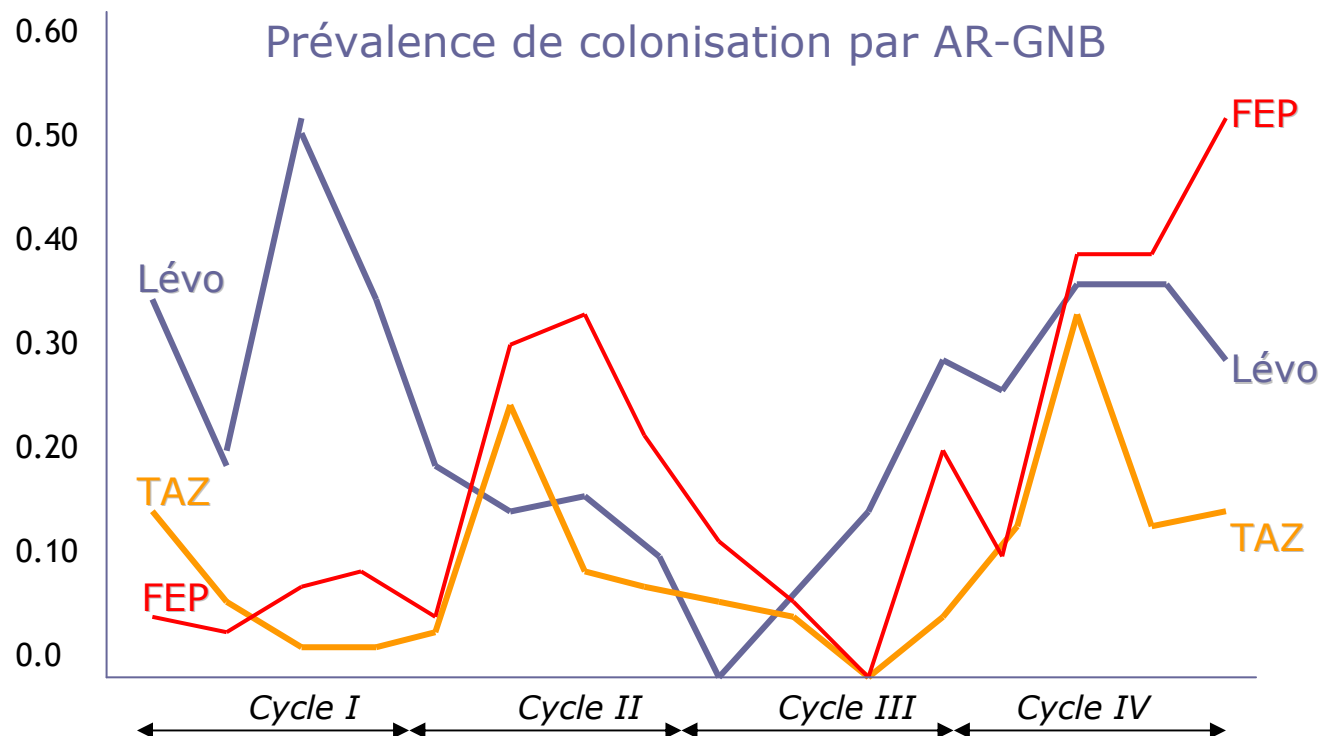
- Quatre cycles de 4 mois
- 2 bêta-lactamines (taz/Fep), 1 Quinolone (levo) en traitement empirique des infections à BGN

Taux d'acquisition de résistance aux antibiotiques cyclés par période

Période	Lévofoxacine	Pipéracillin-tazobactam	Cefpirome
Exposition	19.6*	16.3*	14.8
non-exposition	5.2	9.0	13.3
Risque relatif	3.2 [1.4-7.1]	2.4 [1.2-4.8]	0.9 [0.4-1.7]

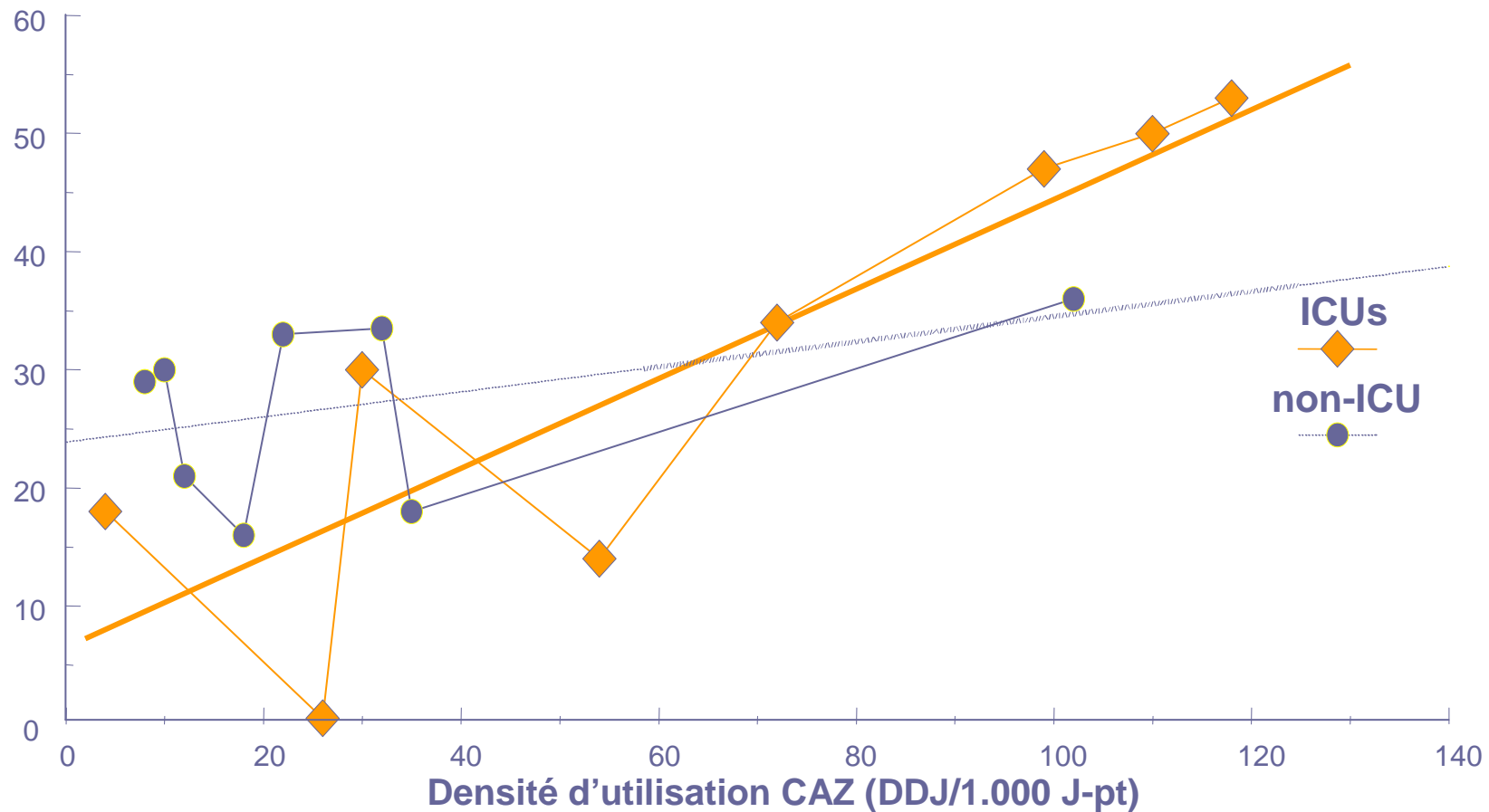
van Loon et al, AJRCCM 2005; 171: 480-87.

# Colonisation par GNB-R durant les cycles



DDJ/1000j	Cycle I <i>Lévo</i>	Cycle II <i>FEP</i>	Cycle III <i>Lévo</i>	Cycle IV <i>Pip-Taz</i>
FQ	221	0	305	28
FEP	0	307	0	0
TAZ	19	8	1	390
Carbapenems	71	104	184	120
Total DDJ	816	851	996	1009

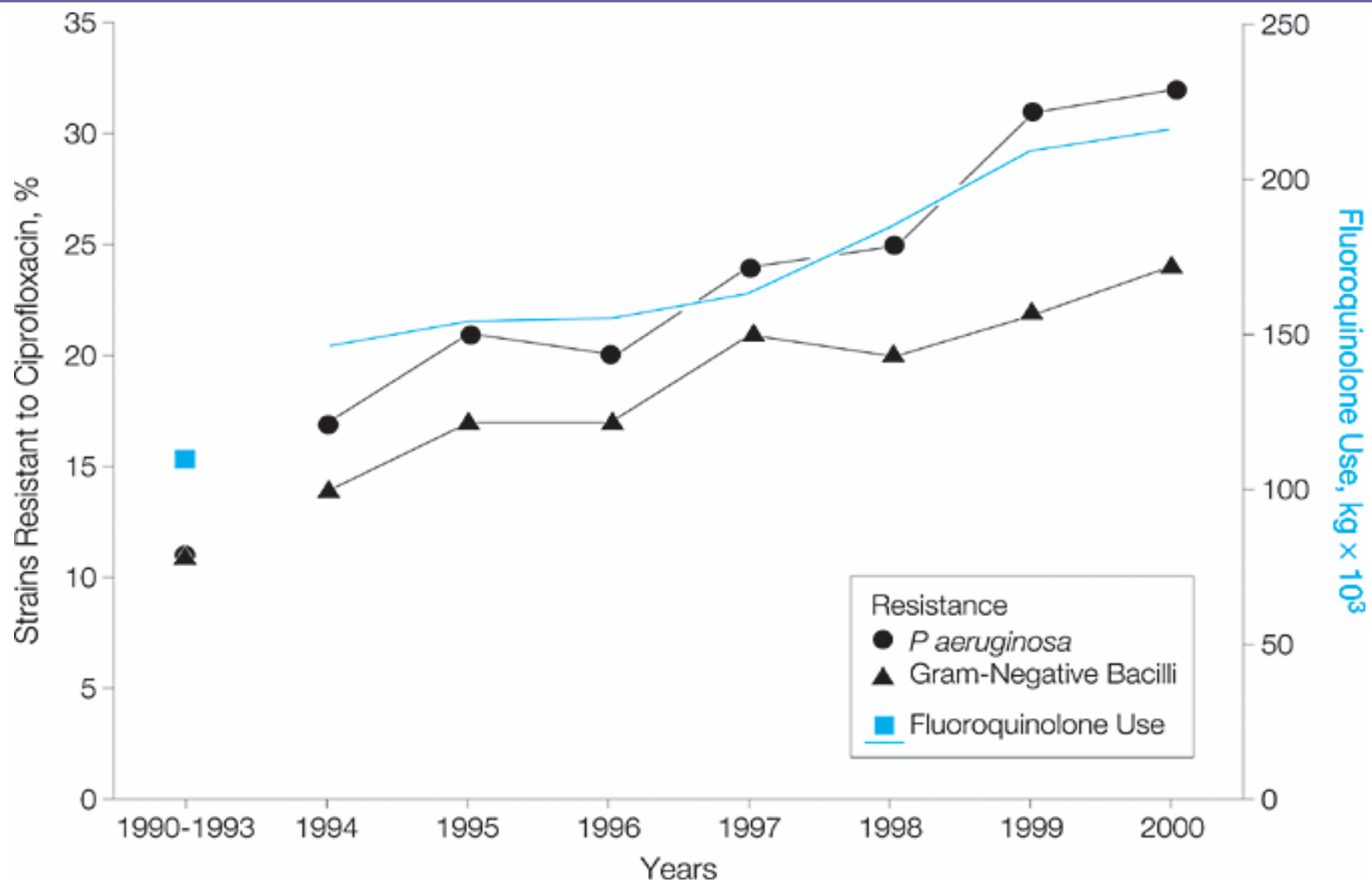
# Utilisation de ceftazidime et résistance c/o *Enterobacter* sp : Réanimation vs. autres unités



The ICARE Project I (94-95)

Monnet et al, *ICHE* 1998; 19:388-94

# Utilisation de Fluoroquinolones et Taux de Résistance des BGN, US ICUs, 1990-2000



Neuhauser et al , JAMA 2003; 289: 885-8

# Rotation « Mixte »

- 3 sous-unités indépendantes du même service
- 3 familles d'antibiotiques alternées pour le traitement empirique des infections courantes
- 3 Cycles de 8 mois

Unité DDJ/1000	A	B	C
Jan 98 – Aug 98	CIP-OFL 171	CAZ-FEP 95	AAC-TAZ 260
Sep 98- Avr 99	AAC-TAZ 172	CIP-OFL 143	CAZ-FEP 169
Mai 99 – Dec 99	CAZ-FEP 93	AAC-TAZ 207	CIP-OFL 102

Damas et al, Intensive Care Med 2006; 32: 67-74

# Rotation « mixte »

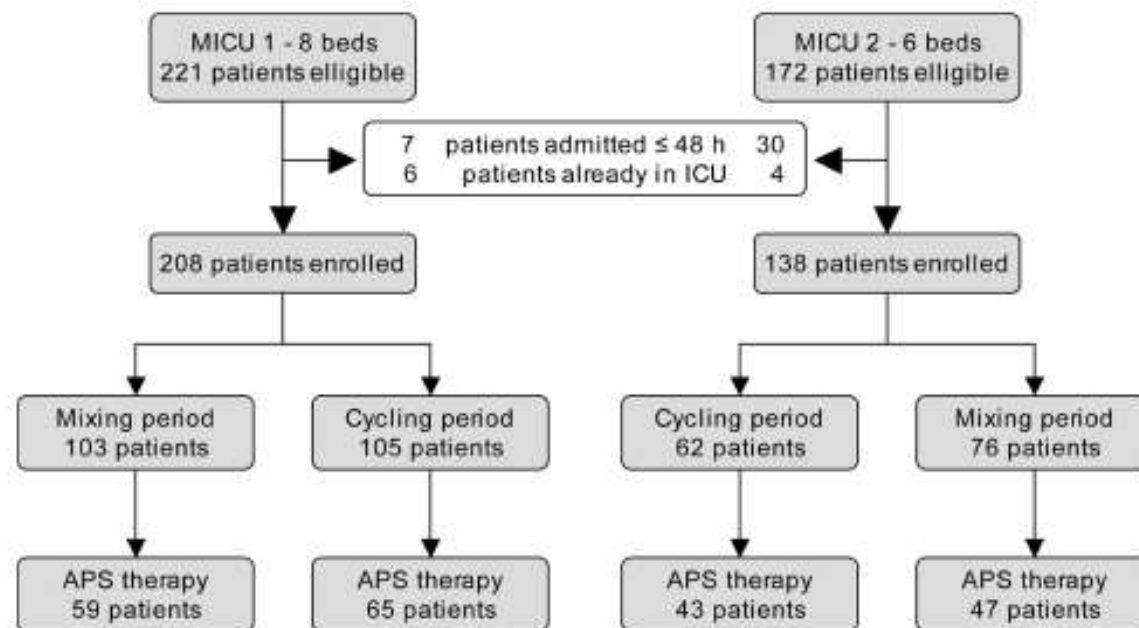
- 3 sous-unités indépendantes du même service
- 3 familles d'antibiotiques alternés pour le traitement empirique des infections courantes
- Analyse regroupée par exposition à chacune des 3 familles

Sensibilité/Période	CAZ-FEP	AAC-TAZ	CIP-OFL
DDJ/1000 (cycle)	118	209	140
Eb inductibles/CTX	<b>55%*</b>	80%	83%
Eb inductibles/Taz	51%	<b>42%*</b>	76%
Ps aeruginosa/Cip	67%	50%	<b>35%*</b>
Ps.aeruginosa/Caz	73%	70%	80%
Ps.aeruginosa/Imp	77%	74%	<b>50*</b>
DDJ/1000 (hors cycle)	32	104	30

Damas et al, Intensive Care Med 2006; 32: 67-74

# Cycling vs. Mixing: un essai en cross-over

- 2 unités du même hôpital
- Cycling et mixing alternés sur 2 périodes de 4 mois
- Alternance mensuelle (cycling) ou par patient (mixing) de céfépime ou ceftazidime, ciprofloxacine, carbapénème, et pipéra-tazo, ± amikacine



Martinez & al, Crit Care Med, 2006; 34: 329-36.

## Cycling vs. mixing: résultats

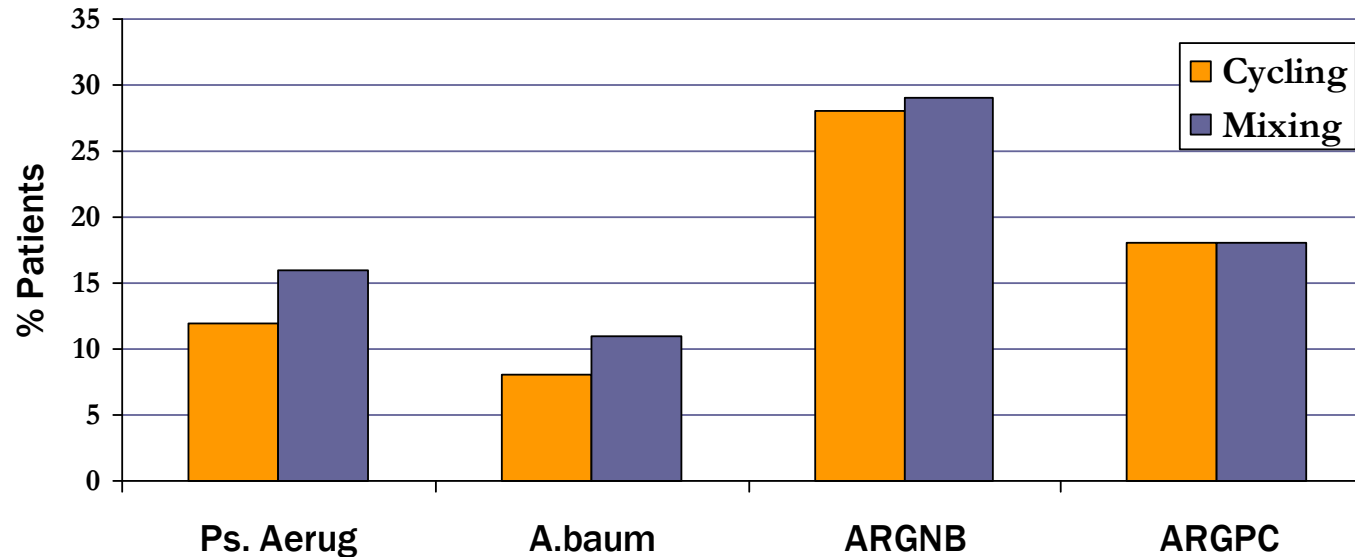
	Mixing (n=179)	Cycling (n=167)	<i>P</i>
LOS ICU	8.8	8.9	
MV	52%	60%	0.1
SAPS II	35	36	0.2
Prior Ab	19%	29%	0.03
ICU-acquired inf.	25%	27%	0.7
VAP	7%	8%	1
Inf PRGNB	10 (6%)	6 (4%)	0.4
Inf ARGPC	10 (6%)	14 (8%)	0.3
Mortality	35 (20%)	55 (31%)	0.01

NB: épidémie *A.baumannii* en début d'étude

Martinez & al, Crit Care Med, 2006; 34: 329-36.

# Cycling vs. mixing: résistances acquises

Martinez & al, Crit Care Med, 2006; 34: 329-36.



Ps.aeruginosa	Cycling	Mixing
FEP-R	5 (3%)	17 (9%)*
CAZ-R	6 (4%)	15 (8%)
IMP-R	3 (2%)	10 (6%)
CIP-R	11 (7%)	15 (8%)

NB: acquisition plus fréquente pendant les cycles de résistance à la ceftazidime, aux carbapénèmes et pénicillines (20 / 179, 11% vs. 9 / 167, 5% ;  $p = .052$ )

# Conclusions (1): alternance

---

- ❑ Proportion d'utilisation des antibiotiques « cyclés » modeste (20 – 50 %)
- ❑ Augmentation régulière de la colonisation par des germes résistants aux Ab alternés pendant leur période d'utilisation, en particulier FQ et C3
- ❑ Pas d'impact évident sur le taux d'infection
- ❑ Durée courte des cycles?
- ❑ Les études 'positives' sont plus souvent du « mixing » que du « cycling », et associées à des co-interventions
- ❑ D'autres études alternance vs. aléatoire sont à faire

## Conclusions (2)

---

- Le « streamlining » est efficace pour réduire l'exposition aux antibiotiques et les résistances
  - Désescalade
  - Durée de traitement
- La restriction transitoire peut contribuer à la maîtrise de certaines épidémies
- L'alternance d'antibiotiques n'a pas fait la preuve de son efficacité
- La grande majorité des études sont soumises à des biais méthodologiques majeurs