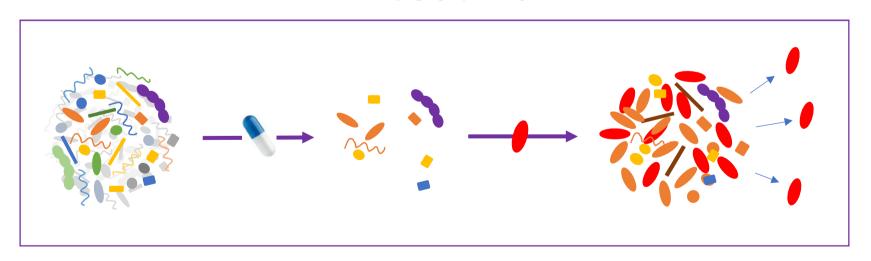




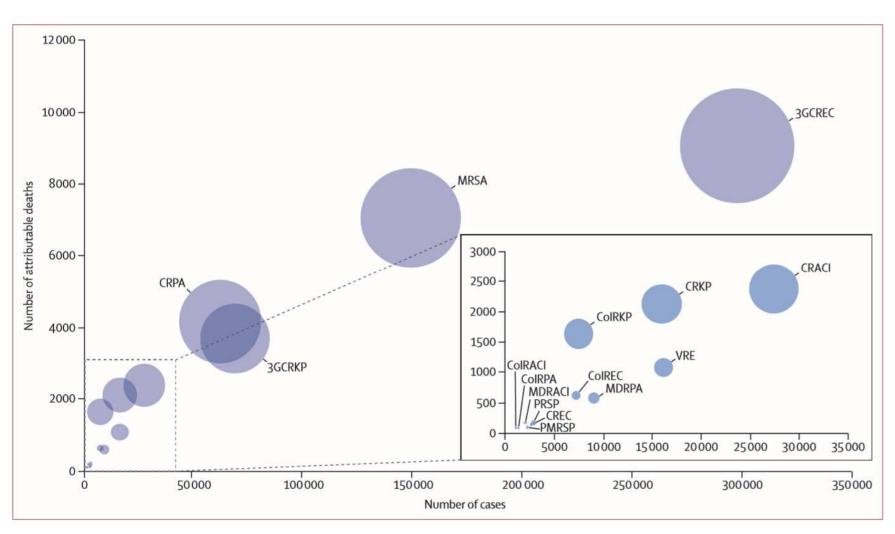


Alternatives aux carbapénèmes: impact sur le microbiote intestinal



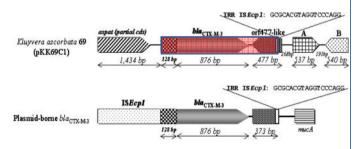
PL Woerther

Infections à bactéries multirésistantes en Europe en 2015: importance des BGN résistants aux céphalosporines de troisième génération



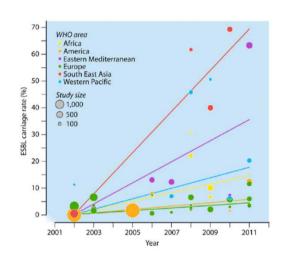
Emergence, dissémination et problème posé par les BGN R aux C3G

Mobilisation du gène bla_{CTX} à partir du chromosome de *Kluyvera* spp.



Ex.: mobilisation de *bla*_{CTX-M-3} à partir de *K. ascorbata*

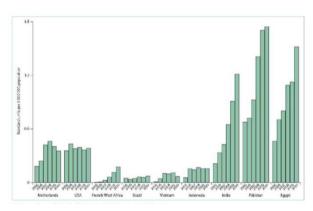
Dissémination





Woerther et al., CMR 2013

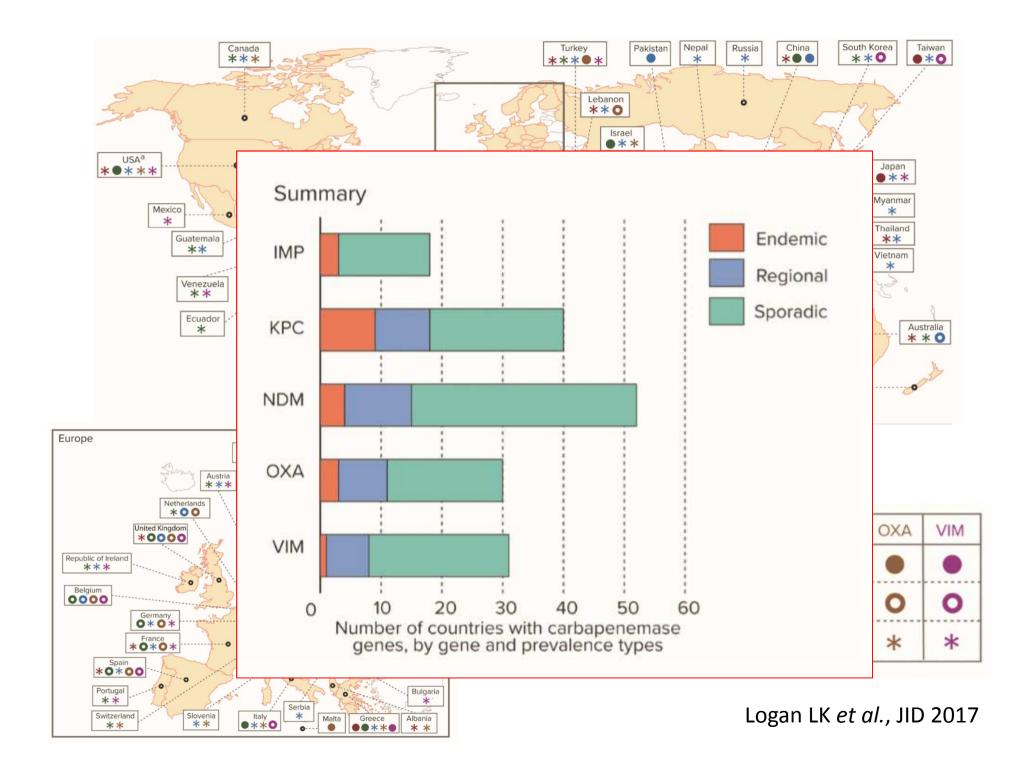
Augmentation des infections et de la consommation en pénèmes





Favorise la dissémination des entérobactéries productrices de carbapénémases?

Laxminarayan et et al., LID 2013





Dans ce contexte, tout accuse les carbapénèmes...

- Utilisation en hausse en raison des infections à BLSE
- Concomitante de l'émergence et de la diffusion des carbapénémases
- Antibiotique puissant à « large spectre »
- Impact sur le **microbiote intestinal** supposé important
- Les entérobactéries productrices de carbapénémase résistent aux carbapénèmes

De quelles données dispose-t-on précisément?

L'exposition à l'imipénème favorise-t-elle la résistance à cet antibiotique?

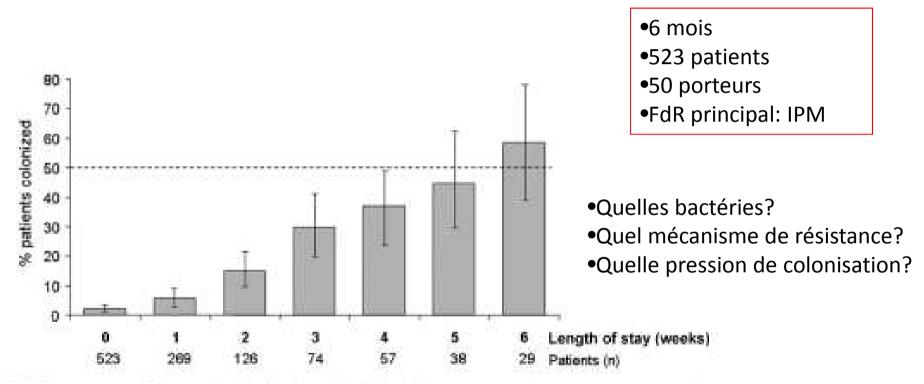


FIG 1 Rates of intestinal colonization by imipenem-resistant gram-negative bacilli in intensive care patients. Bars indicate observed rates ± standard deviation (SD) (error bars).

Quelles bactéries? Quel mécanisme de résistance?

TABLE 1 Mechanisms of resistance and MICs for imipenem and ertapenem of 56 isolated imipenem-resistant Gram-negative bacilli

	No. of	Resistance mechan	isms ^a	MIC (mg/liter)	,
Species	strains	Enzymes	Other	Imipenem	Ertapenem
P. aeruginosa Enterobacteriaceae K. pneumoniae	-> pe	ontexte é ut-on ext	e en dehors de te pidémique de CP rapoler ces résult carbapénèmes su	E ats à	ND ND ND ND ND ND >32 >32
E. aerogenes E. cloacae H. alvei A. baumannii	2	dissémi	nation des CPE?	6–12	>32 >32 32 ND
S. maltophilia	12	Wild type		ND	ND

[&]quot;OprD-, loss of OprD porin; AmpC++, hyperexpression of AmpC chromosomal cephalosporinase; MexAB efflux ++, hyperexpression of MexAB-OprM system efflux; OMP-, loss or reduced expression of outer membrane protein; NP, OMP analysis not performed.

b ND, not determined.

L'hypothèse d'un lien entre consommation de l'imipénème et la résistance à cet antibiotique:

• Est indiscutable dans le cas de l'émergence des BGN non fermentaires résistants à l'imipénème (*P. aeruginosa* IPM-R, *Stenotrophomonas maltophilia*...)

MAIS:

- Bactéries environnementales « en transit »
- Émergence de la résistance par mutations chromosomiques
- Transmission verticale
- Dissémination modeste
- Épidémies de souches limitées

La dissémination des Entérobactéries productrices de carbapénémases suit d'autres mécanismes

	Emergence	Dissémination
Fréquence	rare	++++
Mécanisme	Mobilisation d'un gène d'origine environnementale par un élément génétique	Acquisition facilitée par la baisse de la résistance à la colonisation
Environnement	Ś	Microbiote (humain)
Exposition ATB	3	++
temporalité	Initial	secondaire

Importance de la résistance à la colonisation dans la diffusion des bactéries résistantes

Comment définit-on la résistance à la colonisation?

1. Observation

- ✓ Observation des Dr. Bennett et Wood (1956):
 - ✓ Épidémie d'entérocolite pseudo membraneuse à Staphylocoque dans les élevages de chinchillas
 - ✓ Seuls les « champions » de la colonie sont atteints
 - ✓ Soins de santé particuliers
 - ✓ Nourriture spéciale additionnée d'antibiotiques
 - ✓ La pression de sélection par les antibiotiques induit une diminution de la résistance à la colonisation et une pullulation de bactéries exogènes
- ✓ Des antibiotiques qui favorisent les maladies infectieuses???

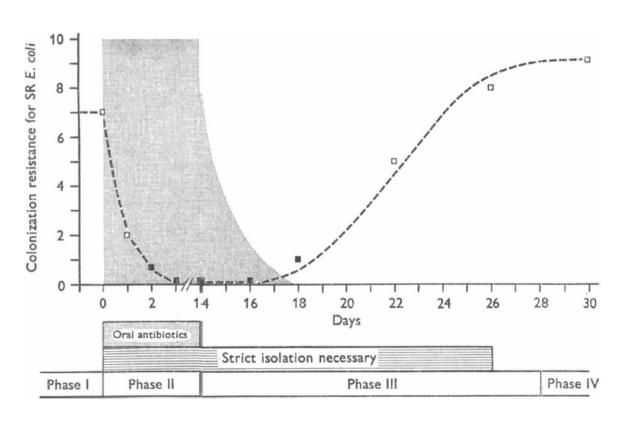


Anecdotique?

Comment définit-on la résistance à la colonisation?

2. Conceptualisation

« Processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale »



RC= log inoculum oral t. q. 50% souris excrétrices

Streptomycine + néomycine

Isolement strict des souris

Récupération de la RC: rôle de la flore anaérobie?

Stratégie de « désescalade antibiotique »

Actuellement, la nécessité de traiter les infections causées par les entérobactéries productrices de BLSE pousse au recours de plus en plus fréquent aux carbapénèmes.

-> rédu intestir Moyen

Principe Sommes-nous bien sûrs que l'impact écologique des carbapénèmes est supérieur à celui des autres antibiotiques?

Objectir:

-> évite

-> éviter la dissémination des Entérobactéries productrices de carbapénémases

TABLE I. Current de-escalation definitions in the literature

De-escalation definition	Judgement method of the spectrum narrowing	Author (ref)	Year	Study design	ICU patient cohort	De-escalati rate
Narrowing spectrum of activity	Predefined: change from imipenem to i) piperacillin-tazobactam or an antipseudomonal cephalosporin in presence of Pseudomonas deruginosa, or ii) a non-antipseudomonal β-lactam in	Alvarez-Lerma [30]	2006	Prospective observational	Nosocomial pneumonia	52%
	absence of P. deruginosa. Antimicrobial therapy ranking (five ranks) according to spectrum against Gram- negative organisms	Kollef [14]	2006	Prospective observational	Ventilator-associated pneumonia (VAP) in severe sepsis or septic shock	22%
	According to the activity against P. deruginoso	Eachempati [31]	2009	Retrospective observational	VAP in surgical patients	55%
	The second secon	Schlu :ter [32]	2010	Retrospective observational	Health-care associated pneumonia	76%
	Not specified	De Waele [6]	2010	Retrospective observational	Prescribed empiric meropenem	42%
	Not specified	Hibbard [33]	2010	Retrospective observational	VAP	78%
	Not specified	Montravers [34]	2011	Prospective observational	Suspected and confirmed infections	8%
	Change from imipenem to any other antibiotic, left to the discretion of the	Kim [35]	2012	Randomised controlled trial	Hospital-acquired pneumonia	25%
Switching from combination to monotherapy + narrowing	Not specified	Leone [36]	2003	Prospective observational	Septic shock	64%
spectrum of regimen	Antimicrobial therapy ranking (four ranks) according to spectrum against	Giantsou [37]	2007	Prospective observational	VAP	40%
	According to the activity against P. gerupingsa	Leone [4]	2007	Prospective observational	VAP	42%
	Not specified	Shirne [38]	2011	Retrospective observational	Confirmed bacteraemia	39%
	Predefined (change from meropenem to any other β-lactam and from ceftazidime, cefepime, or piperacillin- tazobactam to amoxicillin-clavulanic acid or any other type of penicillin) and	Heenen [39]	2012	Retrospective observational	Hospital-acquired severe sepsis (including septic shock)	43%
	Not specified	Garnacho-Montero [40]	2013	Prospective observational	Severe sepsis and septic shock	35%
	Antimicrobial therapy ranking (five ranks) according to spectrum against Gram- negative organisms, as used by Kollef	Shime [41]	2013	Retrospective observational	Confirmed bacteraemia	57%
	Left to the discretion of the senior	Mokett [5]	2014	Prospective observational	Severe sepsis in	44%
	Change from imipenem to any other antibiotic left to the discretion of the	Joffe [42]	2008	Retrospective observational	neutropenic patients VAP	70%
Narrowing spectrum of activity + shortening duration/discontinuing therapy	Predefined:change from imipenem to piperacillin-tazobactam or change from piperacillin-tazobactam to (a) antipseudomonal cephalosporin in presence of P. deruginoso (b) a non- antipseudomonal β-lactam in absence	Rello [25]	2004	Prospective observational	VAP	38%
Switching from combination to monotherapy + narrowing spectrum of	According to the activity and the Activi	Morel [26]	2010	Retrospective observational	Suspected and confirmed infections	45%
activity + shortening duration/discontinuing therapy	amoxicillin) Predefined: change from carbapenem to piperacillin-tazobactam and from piperacillin-tazobactam to cefepime or a third-generation cephalosporin	Joung [27]	2011	Retrospective observational	Nosocomial pneumonia	32%

Problème:

Qu'est-ce qu'une désescalade?

- Non défini
- IPM -> autre ATB
- Selon spectre anti G-
- Selon activité anti-Pyo
- Autre stratégie

Problème:

Quel objectif?

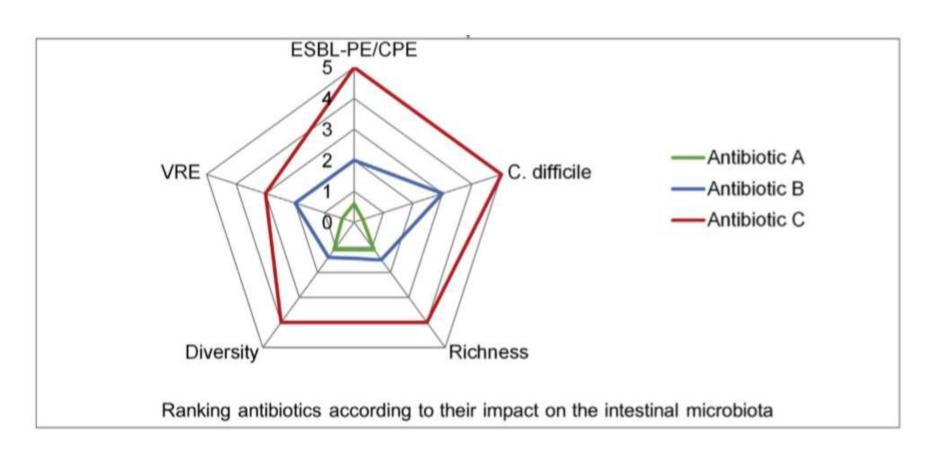
- Efficacité
- Acquisition BMR?
- Impact écologique?

Broad- and narrow-spectrum antibiotics: an unhelpful categorization $Jacques\ Acar$

Clin Microbiol Infect 1997; 3: 395–396

The idea of broad-spectrum agents as broad selectors for microbial resistance, although it has a convincing mechanistic simplicity, has never been documented. Bacteria resistant to an antibiotic (naturally or by an acquired mechanism) are normally selected by the agent or by another agent with a similar spectrum or a similar mechanism of resistance. Recent studies indicate that the emergence of resistance genes, their prevalence in one or more species and their spread (clonally, or as genes) are distinct phenomena. These

Nécessité de redéfinir l'impact des antibiotiques sur le microbiote et le risque associé d'acquisition



Contents lists available at ScienceDirect



International Journal of Antimicrobial Agents



journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Review

Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?

Paul-Louis Woerther a,b,*, Raphaël Lepeule a,1, Charles Burdet c,d,e,1, Jean-Winoc Decousser a,b, Étienne Ruppé c,d,f, François Barbier g

["selection" or "influence" or "impact" or "effect"] and ["colonization" or "carriage" or "microflora" or "flora" or "microbiota"] and ["imipenem" or "ertapenem" or "doripenem" or "meropenem" or "tazobactam" or "avibactam" or "relebactam" or "cefepime" or "cephamycin" or "cefoxitin" or "temocillin"]

(101 -> 28 après abstract reviewing)

+ cross references (8)

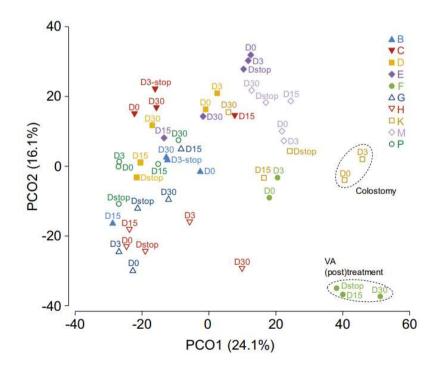
Imipénème

- dérivé semi-synthetique de la thienamycine (Steptomyces cattleya)
- Très large spectre clinique (anti Gram +/-; Aé/Ana)
- Excrétion urinaire quasi exclusive (<1% de la dose dans les selles)
- La plupart des études réalisées chez l'homme n'ont pas montré d'impact significatif sur le microbiote intestinal (culture)
- Une étude montre des modification des bactéries aérobie (streptococci, enterococci et enterobacteria) et anaérobie (bifidobacteria, eubacteria, lactobacilli, clostridia, fusobacteria, and bacteroides) contrastant avec des dosages d'antibiotique faibles dans les selles

Drusano GL *et al.*, Am J Med 1985;78:47-53 Nord CE *et al.*, Rev Infect Dis 1985;7 Suppl 3:S432-4 Welkon CJ *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 1986;29:741-3 Kager L *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 1989;33:204-8

Imipénème

- NGS + culture sélective sur une cohorte multicentrique de 17 patients
- Absence de modification du taux/niveau de portage de BLSE
- absence d'effet de l'imipénème sur les profils taxonomiques observés (variations intra-individuelles < variations inter-individuelles)



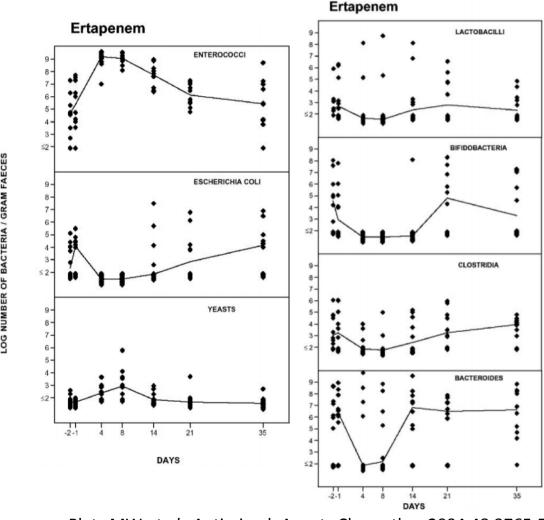
Autres carbapénèmes: l'ertapénème

- Spectre clinique proche de l'imipénème (-P. aeruginosa, A. baumannii)
- Très forte excrétion biliaire
- Modèle murin: ne favorise pas l'acquisition de BMR (KPC, VRE, ESBL) malgré un impact significatif sur le microbiote
- Modèle murin: favorise l'acquisition de levures vs. autres carbapénèmes (tendance)

Pletz MW *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3765-72 (PK/PD) Stiefel U *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2007;51:372-5 (VRE) Perez F *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2585-9 (KPC) Samonis G *et al.*, Med Mycol 2006;44:233-5

Autres carbapénèmes: l'ertapénème

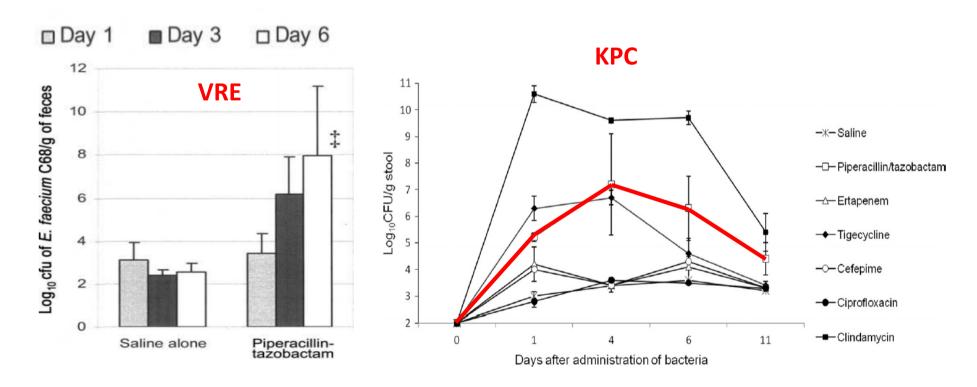
- Chez le volontaire sain, impact majeur observé
- Acquisition de BLSE inférieur au groupe CTX/MTZ pas de différence pour VRE
- Restauration après 3 semaines



Pletz MW *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3765-72 Dinubile MJ *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005)443–449

BL/BLI: pipéracilline/tazobactam

- Excrétion biliaire, forte activité anti-anaérobie
- Modèles murins: favorise l'acquisition des BLSE/KPC/VRE/levures

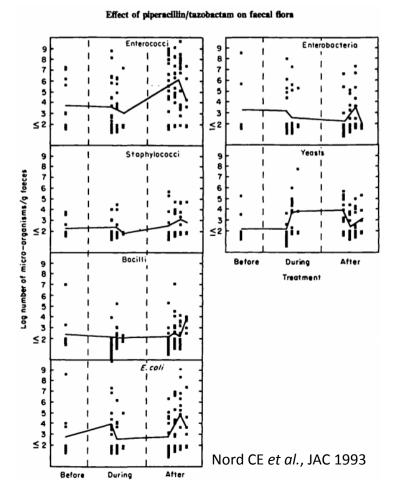


Perez F et al., AAC 2011;55:2585-9 (KPC) Rice LB *et al.*, J Infect Dis 2004;189:1113-8 (VRE) Hoyen CK *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3610-2 (ESBL) Pultz NJ *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3044-5 (ESBL) Pultz NJ *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2005;49:438-40 (ESBL) Donskey CJ *et al.*, JID 1999;180:384-90 (VRE)

BL/BLI: pipéracilline/tazobactam

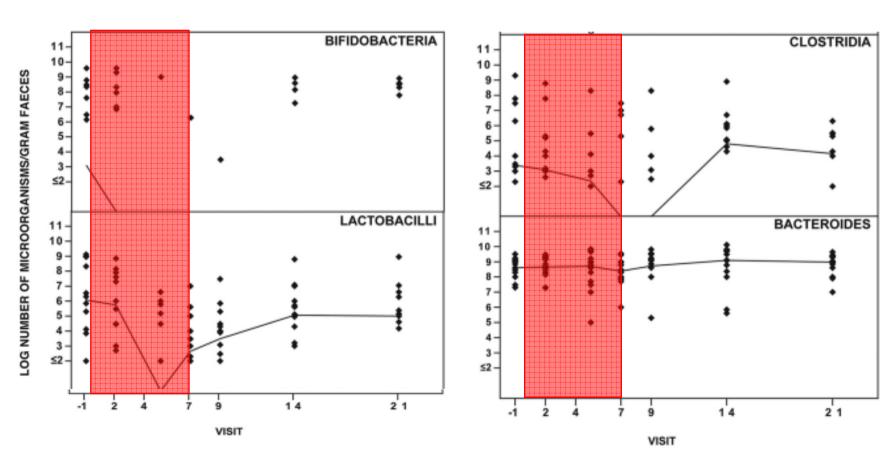
- Chez l'homme, il existe peu d'études:
 - Pas d'étude comparative vs. Imipénème
 - Pas d'étude expérimentale sur le risque d'acquisition chez l'homme de BGN MR
- Mais:
 - Données anciennes sur l'impact
 - Étude de facteurs de risque

Piperacillin-tazobactam	3.69 (1.62-8.40)	0.002
Cefalotin		
Cefazolin		
Ceftriaxone		
Ceftazidime		
Cefepime	2.96 (1.51-5.82)	0.002
Imipenem	3.81 (1.57-9.24)	0.003
Meropenem		
Ertapenem		
Vancomycin		
Linezolid		
Ciprofloxacin	FdR d'acquisition de	VRF
Levofloxacin	arra acquiorition ac	
Clindamycin		



Razazi K *et al.*, Intensive Care Med 2012 Correa AA *et al.*, DMID 2015

Autres BL/BLI: ceftolozane/tazobactam ceftaroline/avibactam



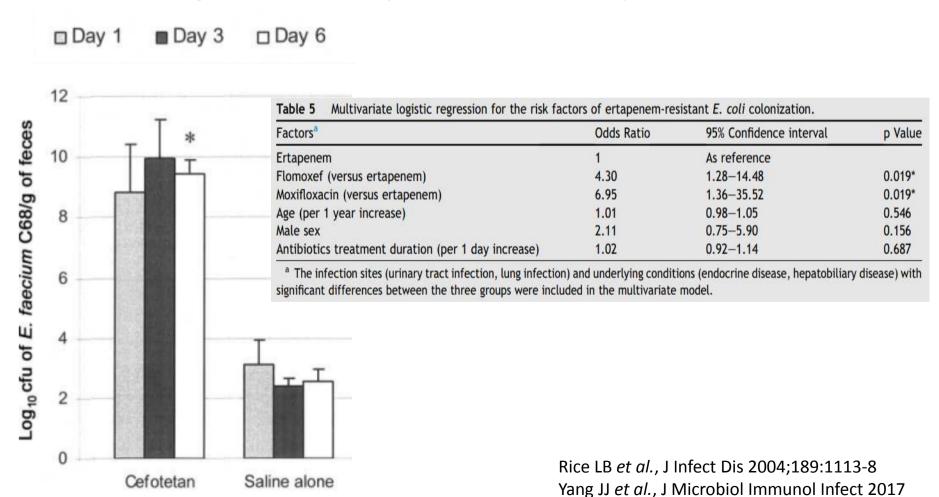
Ceftaroline/avibactam, 600 mg/8h IV pdt 7 jours

Céphamycines

- Bêta-lactamines à forte activité anti-anaérobie
- Céfoxitine, céfotetan, cefmétazole et flomoxef
- Principalement utilisé en **antibioprophylaxie** chirurgicale (forte activité anti-anaérobie)
- Non hydrolysé par les enzymes de la classe A de Ambler: traitement des infections à BLSE

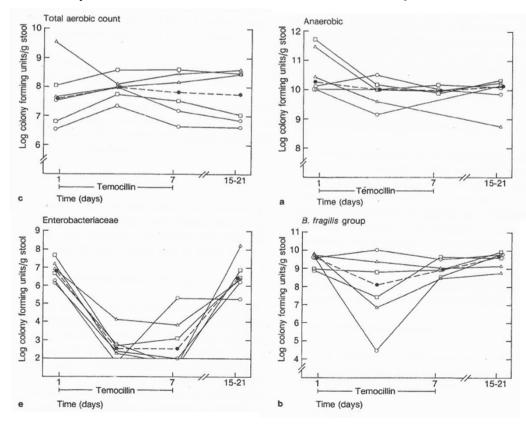
- Modèles murins: favorise l'acquisition des BLSE/KPC/VRE et levures
- Chez l'homme: FdR d'acquisition d'entérobactéries R à l'erta ou aux céphamycines

MAIS : s'agit-il de bactéries productrices de carbapénémases?



Temocilline: impact modéré sur le microbiote

- 6-α-methoxy derivé de la ticarcilline, excrétion principalement urinaire
- Utilisation récente en France (résiste à l'activité hydrolytique des enzymes de la classe A de Ambler)



- Une seule étude disponible sur l'impact de cette molécule
- Semble avoir une activité importante que sur les bactéries aérobie facultatives

Temocilline: impact modéré sur le microbiote

 Comparaison du risque de colite chez le hamster (vs. Cefoxitin et clindamycine)

]	Dosage regimen		No. of		% Hamst	ers with:
Compound	Dose (mg/ kg) × frequency	Route	fatalities/ no. treated (%)	TD ₅₀ in days (range)	Diarrhea and/or hemorrhage and cecal distension	Toxin-positive filtrates
Temocillin	1 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10×1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	100×1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	1×3^{4a}	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10×3^4	s.c.	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	1 × 1	s.c.	2/5 (40)	>10 (2->10)	40	40
	10×1	s.c.	5/5 (100)	3 (2-4)	100	100
	100×1	s.c.	5/5 (100)	6 (3–7)	80	100
	1×3^4	s.c.	5/5 (100)	6 (5–13)	100	100
	10×3^4	s.c.	4/5 (80)	13 (7->20)	80	80
Clindamycin	1 × 1	s.c.	5/5 (100)	5 (4–6)	100	100
Saline		s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
Temocillin	10 × 1	n o	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	10×1	p.o.	5/5 (100)	4 (4–5)	100	100
Clindamycin	1×1	p.o.	4/5 (80)	6 (5->20)	80	80
Saline		p.o.	0/5 (0)	>20	0	0

Review

Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?

Paul-Louis Woerther a,b,*, Raphaël Lepeule a,1, Charles Burdet c,d,e,1, Jean-Winoc Decousser b, Étienne Ruppé c,d,f, François Barbier g

Que savons-nous des facteurs de risque d'acquisition des carbapénémases chez les patients hospitalisés?

Revue des principales études prospectives ayant mesuré les facteurs de risque associés à l'acquisition de carbapénémases

Recherche bibliographique:

Identification des facteurs de risque indépendants d'acquisition d'entérobactéries productrices de carbapénémases

- ✓ Études prospectives
 - ✓ Cas-témoin



8 études (Israël (2); USA (1); Grèce (1); Chine (2); France (1); Espagne (1))

2003 - 2014

Total: 2748 patients

Country and study period	Study design and patient population	Antibiotic-related predictors	Antibiotic-unrelated predictors	Reference
Israel, 2003-2006	Single-center retrospective stud with carbapenem-resistant Kleb patients colonized with carbaper Klebsiella pneumoniae, 59 nonoverall: 18%)	 Any antimicrobial exposure (aOR, 4.4, 95% CI, 1.0-19.2) Fluoroquinolone exposure (aOR, 7.2, 95% CI, 1.1-49.4) 	ional status 4, 95% CI, 4.0-58.6) ssion 4, 95% CI, 1.5-201.9) ital LOS day, 1.08, 95% CI, 1.00-1.17)	[60]
USA, 2006-2008	Two-hospital prospective obserpatients infected and/or coloniza Klebsiella pneumoniae, 863 pat colonized with carbapenem-suspneumoniae (ICU patients, over	quinolone exposure 3.39, 95% CI, 1.50- led-spectrum cephal	ness 1, 95% CI, 2.25-8.25)	[55]
Greece, 2009-2011	Single-center prospective obser admission: 52 patients colonize Klebsiella pneumoniae, 353 not	exposure (aOR, 2.55, 95% CI, 1.18-5.52)	CU stay 5, 95% CI, 1.8-86.8) 05% CI 1.2-31 0)	[58]
			, 95% CI, 1.1-1.4)	
Israel, 2008-2012	Single-center matched case-con with index patients colonized w Enterobacteriaceae: 53 patients 106 controls (ICU patients, over	(aOR 5.2; 95% CI 1.0-26.2) • BL-BLI exposure (aOR 6.7, 95% CI, 1.4-32.9)	ith index patients ≥3 ays , 95% CI, 2.0-48.9) al ventilation , 95% CI, 1.4-11.9) r infection with other MDRO	[56]
China, 2011-2012	Single-center prospective obser- patients colonized with carbapes Enterobacteriaceae, 283 non-ca	 Cephalosporin exposure (aOR, 0.2, 95% CI, 0.1-06) 	; 95% CI, 1.0-7.1) dmission 7, 95% CI, 5.52-611.13) nges	[65]
	overall: ND)	 Vancomycin exposure (aOR, 11.55, 95% CI, 1.15-115.57)), 95% CI, 8.48-248.38) cedures 95% CI, 1.99-34.69)	
France, 2012	Six-hospitals matched case-con infected and/or colonized with o Klebsiella pneumoniae or Enter (carbapenemase-producing strai	• None	95% CI 1.01-1.06) t infection 95% CI 3.04-21.39)	[62]
	OXA-48), 110 controls infected carbapenem-susceptible K. pnen		infection 95% CI, 2.00-12.54)	
Singapore, 2011-2013	Single-center matched case-con infected and/or colonized with c producing Enterobacteriaceae, patients, overall: 15%)	 (aOR, 4.64, 95% CI, 1.53-14.08) Glycopeptide exposure (OR, 5.16, 95% CI, 1.38-19.35) 	central line catheter 95% CI, 1.17-8.33)	[57]
Spain, 2013-2014	Single-center prospective observations colonized with carbaper Enterobacteriaceae, 200 non-ca overall: 8%)	 Any antibiotic use (aOR, 0.20, 95% CI, 0.65-0.62) 	ay ty, 102, 95% CL 1.01-1.03) spital stay 95% CL 1.73-20.68)	[61]

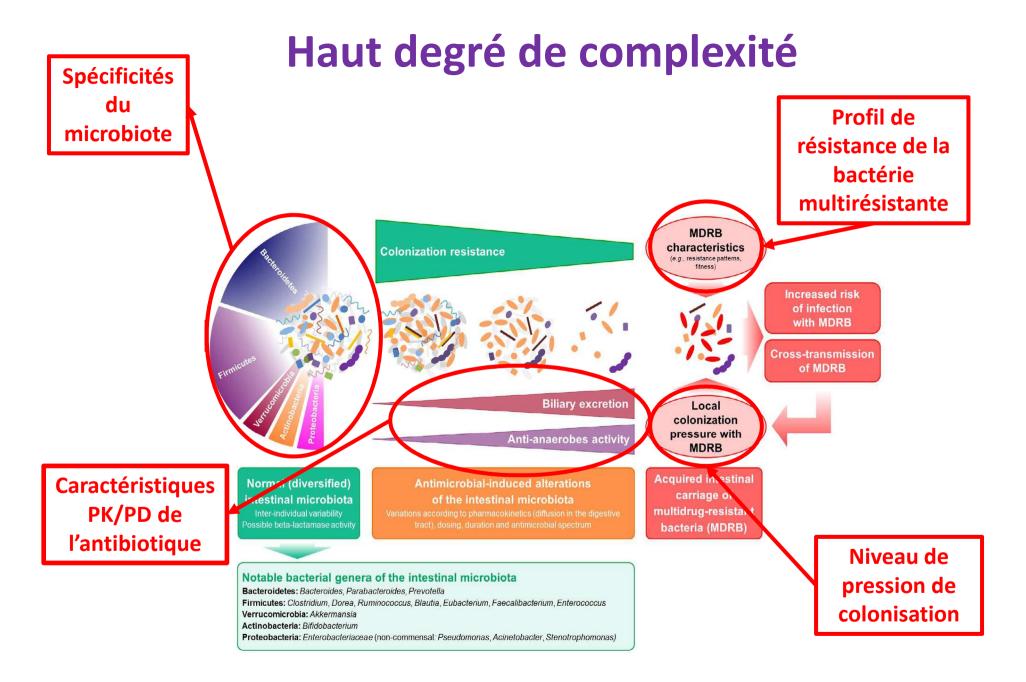
Country and study period	Study design and patient population	Antibiotic-related predictors	Antibiotic-unrelated predictors	Reference
Israel, 2003-2006	Single-center retrospective study: 48 patients colonized with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae, 56 patients colonized with carbapenem-susceptible Klebsiella pneumoniae, 59 non-carriers (ICU patients, overall: 18%)	• Any antimicrobial exposure (aOR, 4.4, 95% CI, 1.0-19.2) • Fluoroquinolone exposure (aOR, 7.2, 95% CI, 1.1-49.4)	 Poor functional status (aOR, 15.4, 95% CI, 4.0-58.6) ICU admission (aOR, 17.4, 95% CI, 1.5-201.9) Prior hospital LOS 	[69]
USA, 2006-2008	Two-hospital prospective observational study: 56 patients infected and/or colonized with KPC-producing Klebsiella pneumoniae, 863 patients infected and/or colonized with carbapenem-susceptible Klebsiella pneumoniae (ICU patients, overall: 23%)	• Fluoroquinolone exposure (aOR, 3.39, 95% CI, 1.50-7.66) • Extended-spectrum cephalosporin exposure (aOR, 2.55, 95% CI, 1.18-5.52)	(aOK per day, 1.08, 95% C1, 1.00-1.17) • Severe illness (aOR, 4.31, 95% CI, 2.25-8.25) • Previous ICU stay	[55]
Greece, 2009-2011	Single-center prospective observational study at ICU admission: 52 patients colonized with KPC-producing Klebsiella pneumoniae, 353 non-carriers	• Carbapenem exposure (aOR 5.2; 95% CI 1.0-26.2) • BL-BLI exposure (aOR 6.7, 95% CI, 1.4-32.9)	(aOR, 12.5, 95% CI, 1.8-86.8) • COPD (aOR 63, 95% CI, 1.2-31.9) • Prior hospital LOS (aOR, 1.3, 95% CI, 1.1-1.4)	[58]
Israel, 2008-2012	Single-center matched case-control study after contact with index patients colonized with KPC-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : 53 patients with acquired carriage, 106 controls (ICU patients, overall: 22%)	• Cephalosporin exposure (aOR, 0.2, 95% CI, 0.1-06)	 Contact with index patients ≥3 ays (aOR, 9.8, 95% CI, 2.0-48.9) Mechanical ventilation (aOR, 4.1, 95% CI, 1.4-11.9) Carriage or infection with other MDRO (aOR, 2.6; 95% CI, 1.0-7.1) 	[56]
China, 2011-2012	Single-center prospective observational study: 20 patients colonized with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, 283 non-carriers (ICU patients, overall: ND)	• Vancomycin exposure (aOR, 11.55, 95% CI, 1.15-115.57)	 Hospital readmission (aOR, 58.07, 95% CI, 5.52-611.13) Sickbed changes (aOR, 45.90, 95% CI, 8.48-248.38) Invasive procedures (aOR, 83.2.95% CI, 199.34.69) 	[65]
France, 2012	Six-hospitals matched case-control study: 55 patients infected and/or colonized with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae or Enterobacter cloacae (carbapenemase-producing strains: 40%, all with OXA-48), 110 controls infected and/or colonized with carbapenem-susceptible K. pneumoniae or E. cloacae	• None	High age (aOR 1.07, 95% CI 1.01-1.06) Concomitant infection (aOR 9.83, 95% CI, 3.04-21.39) Nosocomial infection	[62]
Singapore, 2011-2013	Single-center matched case-control study: 203 patients infected and/or colonized with carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> , 203 controls (ICU patients, overall: 15%)	 Penicillin exposure (aOR, 4.64, 95% CI, 1.53-14.08) Glycopeptide exposure (OR, 5.16, 95% CI, 1.38-19.35) 	(aOR 7.84, 95% CI, 2.00-12.54) • Presence of central line catheter (aOR, 3.12, 95% CI, 1.17-8.33)	[22]
Spain, 2013-2014	Single-center prospective observational study: 87 patients colonized with carbapenamse-producing Enterobacteriaceae, 200 non-carriers (ICU patients, overall: 8%)	 Any antibiotic use (aOR, 0.20, 95% CI, 0.65-0.62) 	 Length of stay (aOR per day, 1.02, 95% CI, 1.01-1.03) Previous hospital stay (aOR, 5.89, 95% CI, 1.73-20.68) 	[61]

Conclusion

- L'acquisition de BMR est essentiellement liée à la diminution de la résistance à la colonisation secondaire à l'exposition aux antibiotiques
- Toute exposition aux antibiotiques est susceptible d'impacter la résistance à la colonisation (activité anti-anaérobie, excrétion biliaire+++)
- La notion de **spectre clinique** ne doit pas être confondue avec l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal
- Seules des données disponibles sont éparses et anciennes
- Il n'existe pas actuellement de données précises permettant de définir précisément des algorithmes de désescalade permettant de limiter au mieux la dissémination des DPE

Que faire?

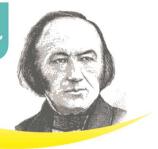
- Besoin d'études comparatives prospectives randomisées
- Patients communautaires et hospitalisés
- Exposés à des degrés variables d'exposition (pression de colonisation)
- Et divers types de BMR (EPC, VRE...)
- Suivi sur le plan de l'acquisition, des modifications de la composition du microbiote et du dosage
- Idéalement tenant compte de la dose, de la durée...













Merci

