

Journées médicales 2018 du GERICCO - Quimper



Antibiogramme ciblé dans les infections urinaires

Pr. Vincent CATTOIR

Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, CHU de Rennes

CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire « Entérocoques »)

Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM)

LE CONTEXTE



Consommation d'antibiotiques en France

EN SANTÉ HUMAINE EN VILLE



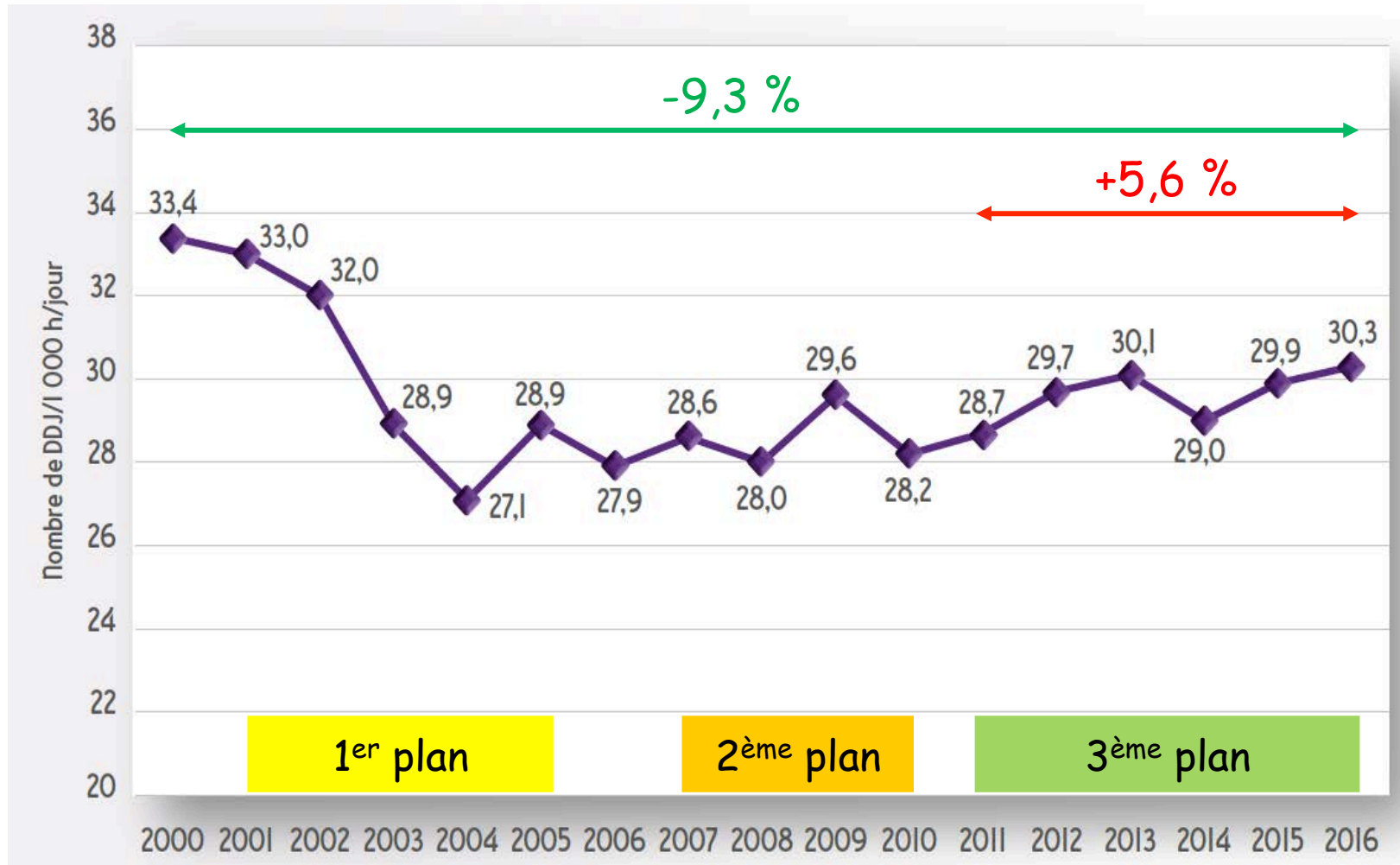
70 % des prescriptions par médecins généralistes

EN SANTÉ HUMAINE EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ (HÔPITAUX ET CLINIQUES)





Consommation d'antibiotiques en ville





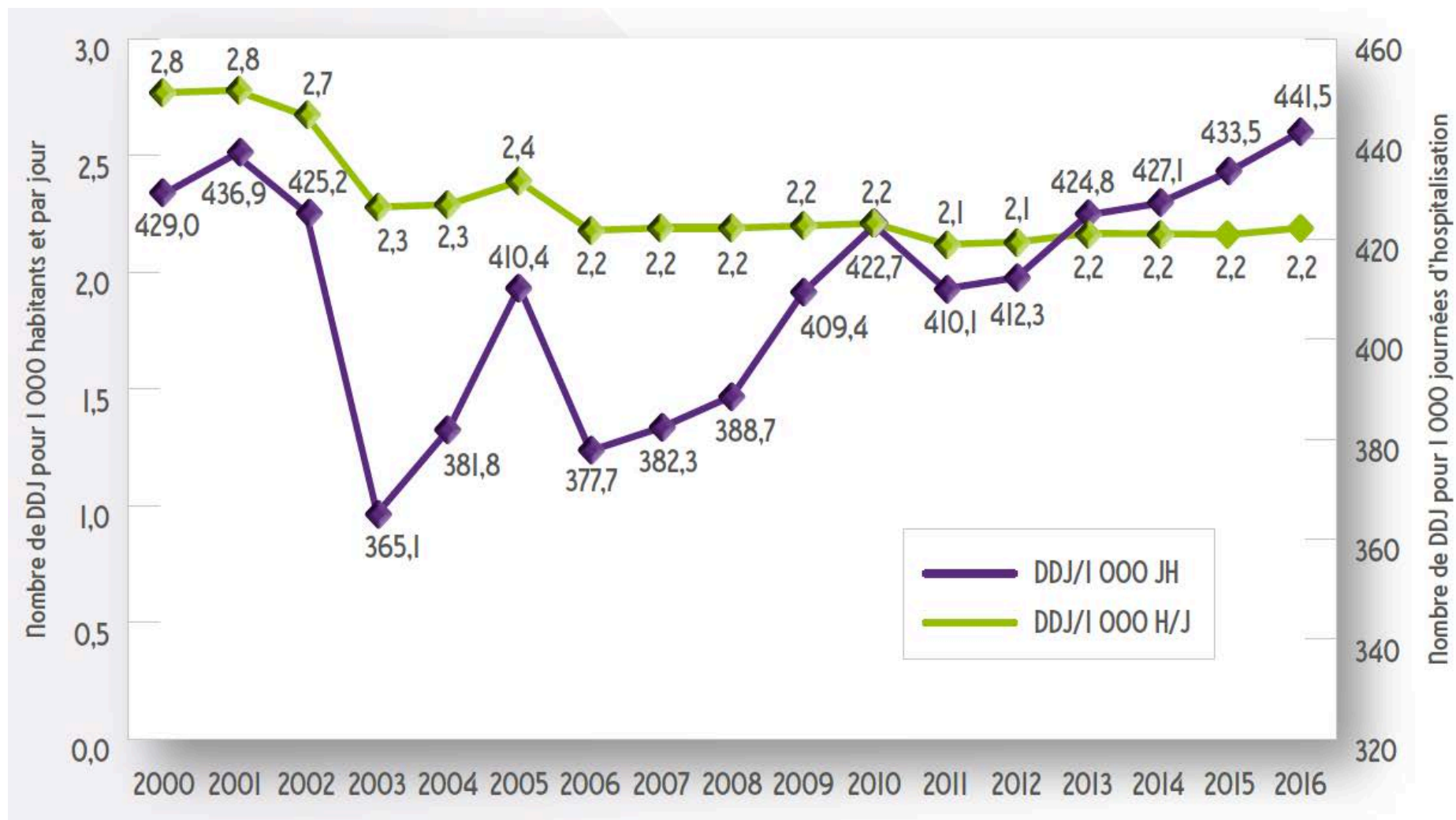
Consommation d'antibiotiques en ville

Pays	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2015	2016
Allemagne	13,6	12,7	13,0	13,6	14,5	14,9	14,9	14,6	14,3	14,1
Belgique	25,3	23,8	22,7	24,2	27,7	28,4	29,8	28,4	29,3	27,5
Bulgarie	20,2	17,3	16,4	18,1	20,6	18,2	18,5	21,2	21,4	19,8
Chypre	n.d.	n.d.	n.d.	31,9	33,7	31	29,7	26,1	31,1	33,0
Espagne	19,0	18,0	18,5	18,7	19,7	20,3	20,9	21,6	22,2	23,0
France	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	29,0	29,9	30,3
Grèce	31,7	32,8	33,0	41,1	45,2	39,4	31,9	34,0	36,1	36,3
Italie	24,0	24,3	24,8	26,7	28,5	27,4	27,6	27,8	27,5	26,9
Pays-Bas	9,8	9,8	9,7	10,8	11,2	11,2	11,3	10,6	10,7	10,4
Pologne	22,6	21,4	19,1	n.d.	20,7	21	19,8	22,8	26,2	24,0
Royaume-Uni	14,3	14,8	15,0	15,3	17,0	18,6	20,1	20,9	20,1	19,6
Suède	15,5	15,2	14,5	15,3	14,6	14,2	14,1	13,0	12,3	12,0

3^{ème} rang



Consommation d'antibiotiques à l'hôpital



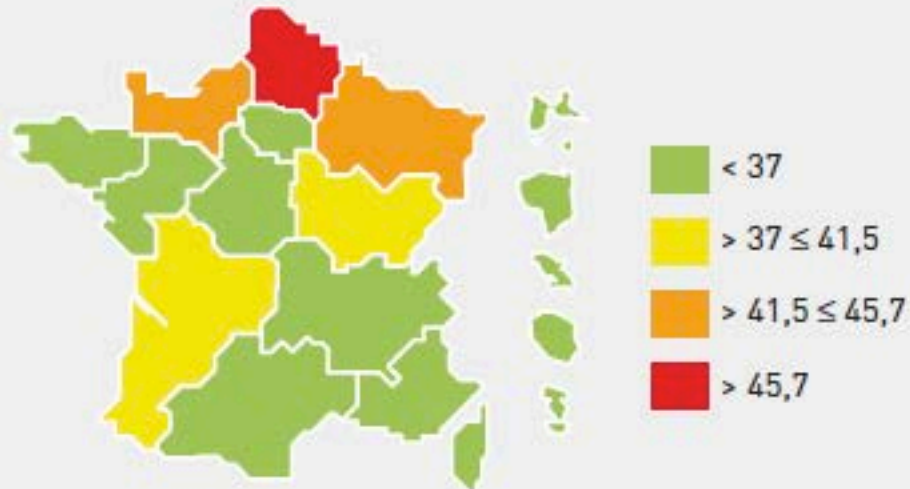


Répartition régionale de la consommation

EN VILLE

Prescription d'antibiotiques /100 patients de 16 à 65 ans sans affection de longue durée (ALD), décembre 2016

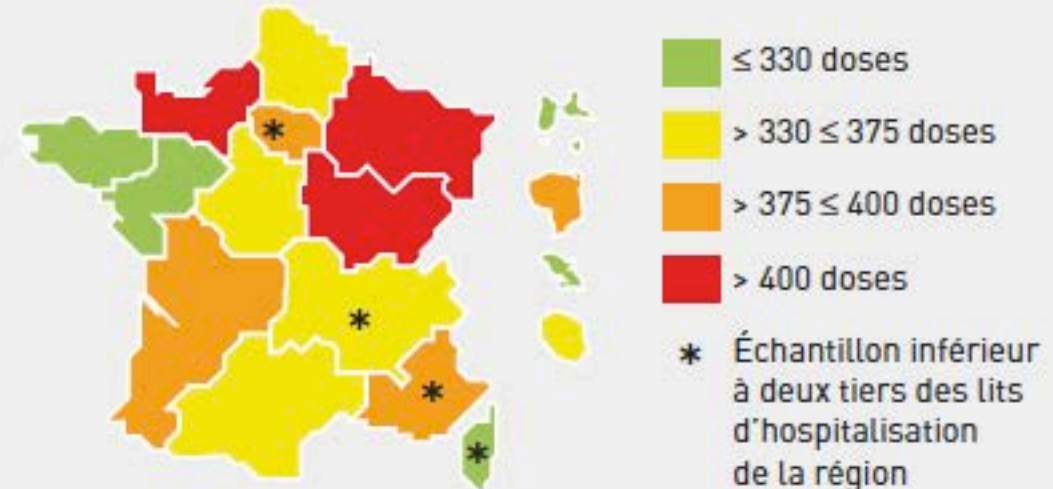
Source : Assurance maladie



EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

Consommation totale d'antibiotiques par région en nombre de doses /1 000 journées d'hospitalisation (données préliminaires 2016, taille et composition de l'échantillon variables selon les régions)

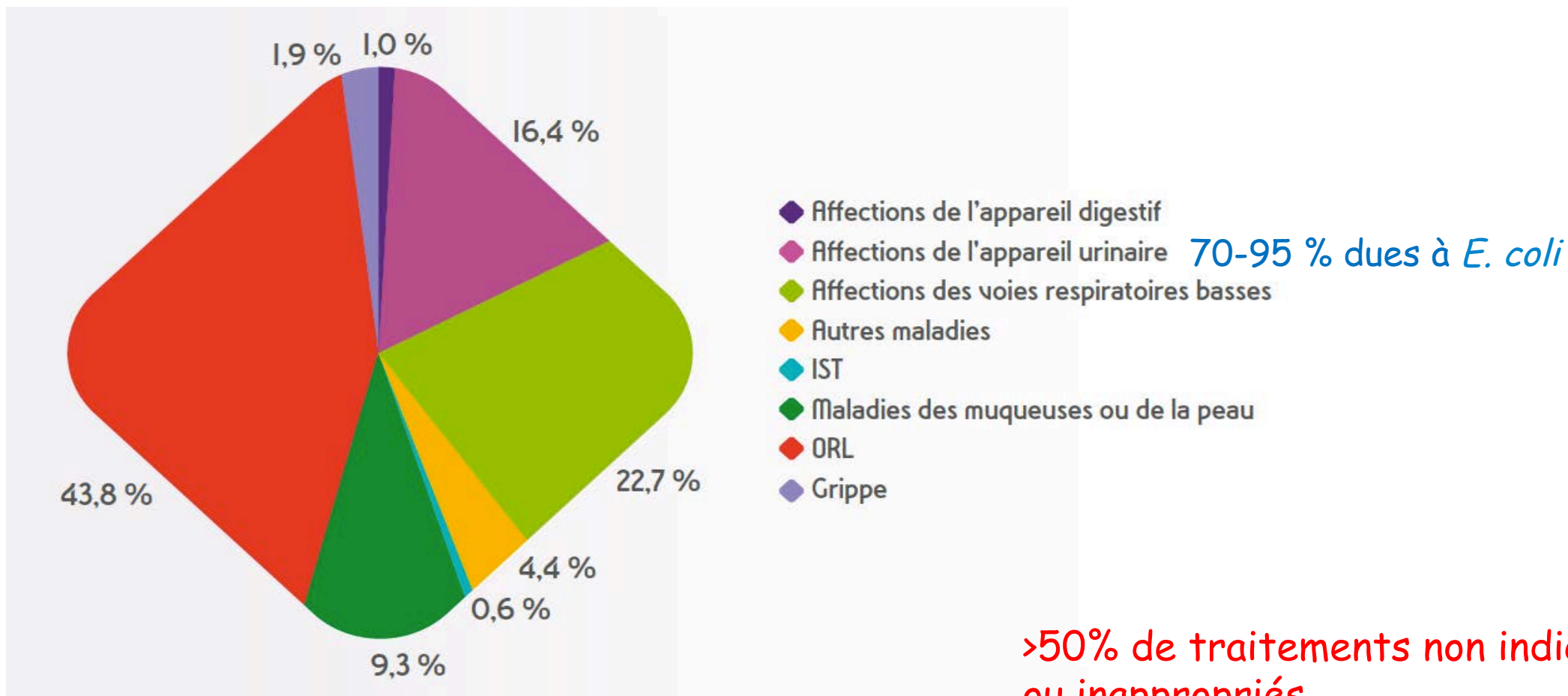
Source : réseau ATB-Raisin via Raisin / Santé publique France



→ Disparité importante entre régions



Motifs de prescription des antibiotiques en ville



Durée moyenne = 9,2 jours (médiane = 6 jours)



Antibiotiques critiques

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline*

* *Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

35 % de la consommation des antibiotiques en 2016

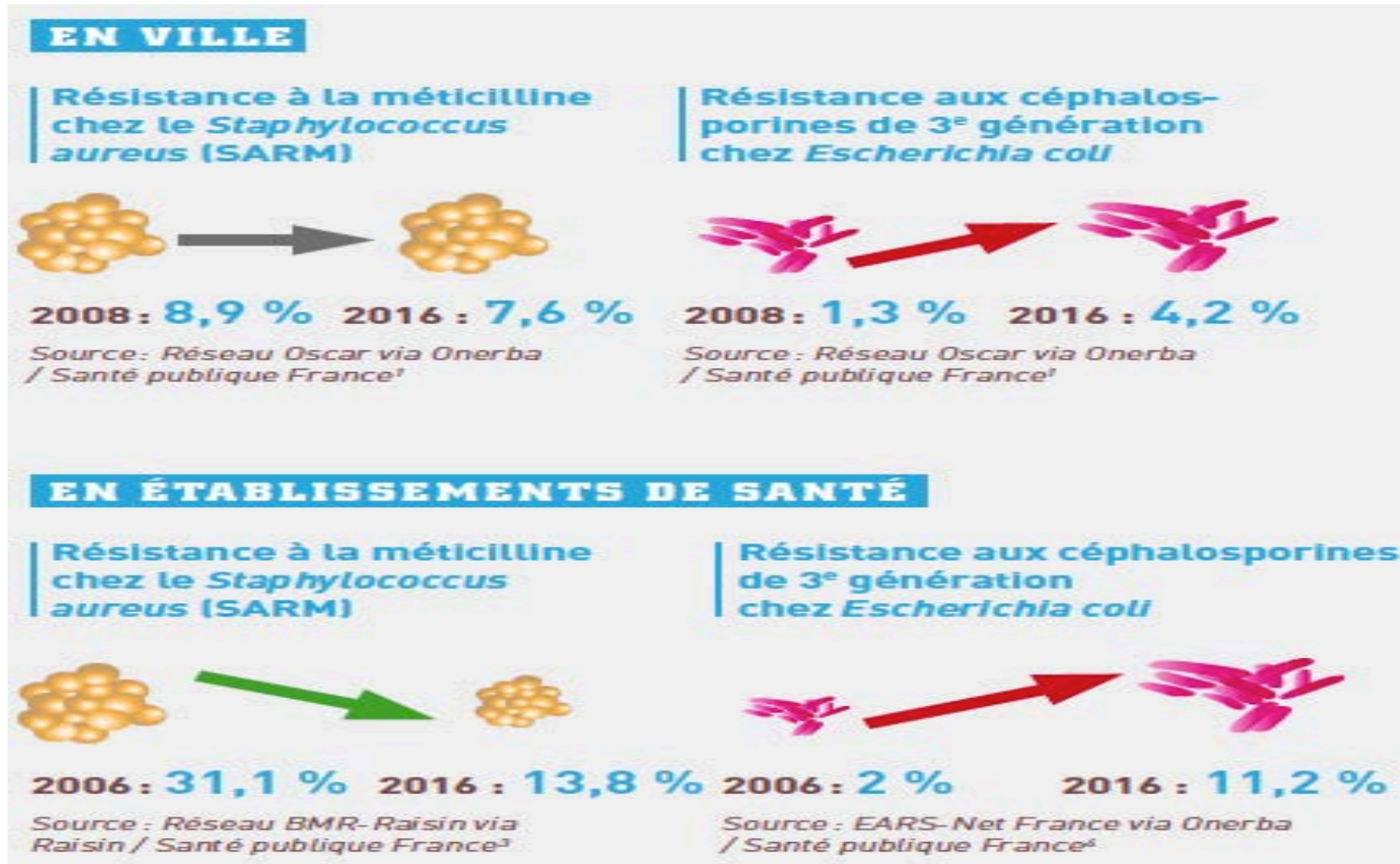


Evolution en France entre 2006 et 2016

	EN VILLE	EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
CÉPHALOSPORINES DE 3 ^E ET 4 ^E GÉNÉRATIONS	-8,9 % ↓	+28,3 % ↑
FLUOROQUINOLONES	-30,5 % ↓	-32,2 % ↓
PÉNICILLINES	+35,3 % ↑	+5,5 % ↑

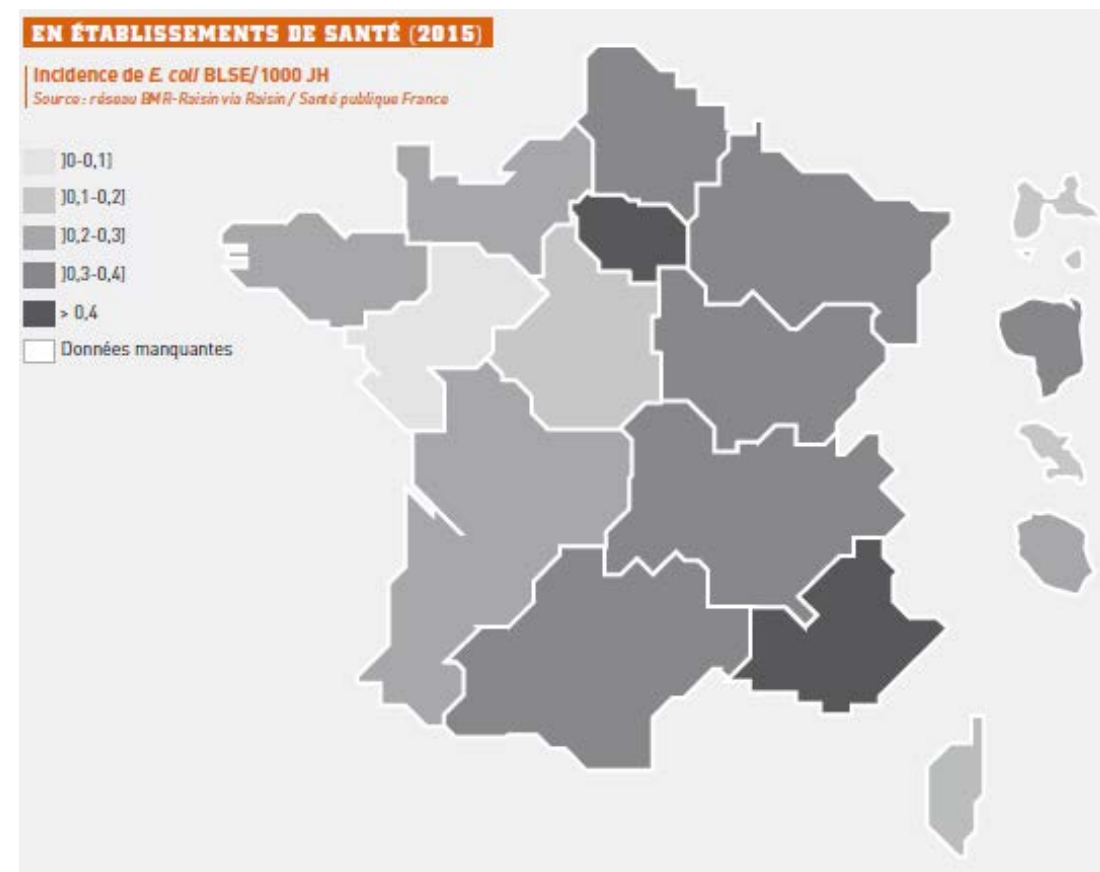
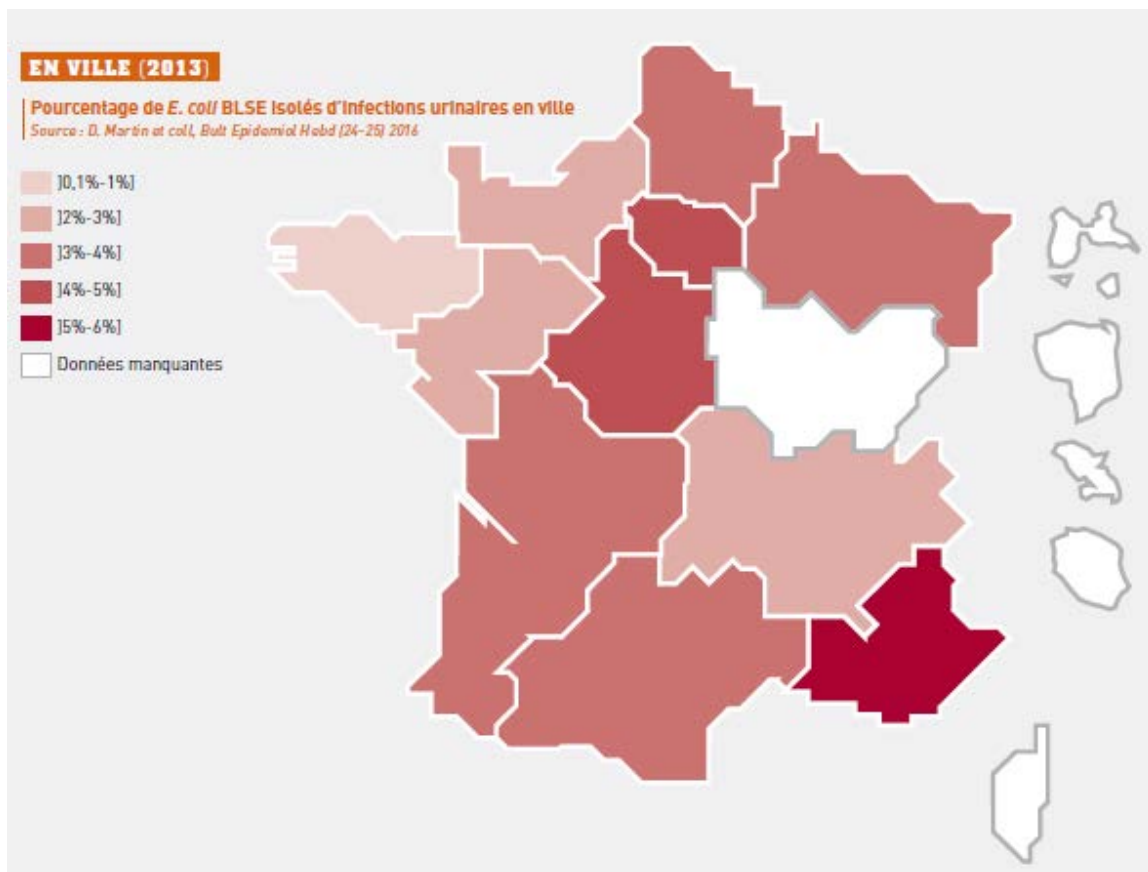


Evolution de la résistance aux antibiotiques en France





Prévalence d'*E. coli* BLSE en France



→ Disparité importante entre régions



Résistance chez *E. coli* dans les IU communautaires

PREVALENCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	Fosfomycine-trométamol Nitrofurantoïne Aminosides	population générale population générale population générale
≈ 5 %	C ₃ G et aztréonam	population générale
< 10 %	Ciprofoxacine, lévofloxacine Pivmécollinam	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-clav Pivmécollinam Ciprofoxacine, lévofloxacine TMP et cotrimox (SMX-TMP)	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites cystite à risque de complication IU à risque de complication cystites simples
> 20 %	Amoxicilline Amoxicilline-clav TMP et cotrimox (SMX-TMP)	population générale population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines IU à risque de complication



Bilan de la résistance aux antibiotiques en France



158 000 infections
à bactéries
multirésistantes
en France



12 500 décès liés
à une infection
à bactéries
multirésistantes
en France



Entre 71 et 441
millions d'euros de
surconsommation
d'antibiotiques
en France



Une recherche et
des financements
pour la lutte contre
l'antibiorésistance
peu coordonnés



Aucun nouvel
antibiotique avec
un nouveau
mécanisme d'action
n'a été développé
depuis 20 ans



L'augmentation
des résistances
est liée en grande
partie à la pollution
et aux activités
humaines



Lettre de mission (22 déc. 2014)

Le groupe de travail devra proposer pour chacun de ces trois axes stratégiques au moins une action phare (éventuellement déclinée en sous actions), très concrète, de faisabilité étayée et de nature à crédibiliser l'ambition du gouvernement de réduire de 25% la consommation d'antibiotiques d'ici la fin 2016. Ces propositions doivent s'articuler avec les actions en cours de finalisation comme la mise en place du pilotage régional de l'antibiothérapie reposant sur le suivi local des consommations et des résistances, les travaux sur le développement par les éditeurs de logiciels métiers et la finalisation des recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM) permettant la généralisation des antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires.



Antibiogramme ciblé

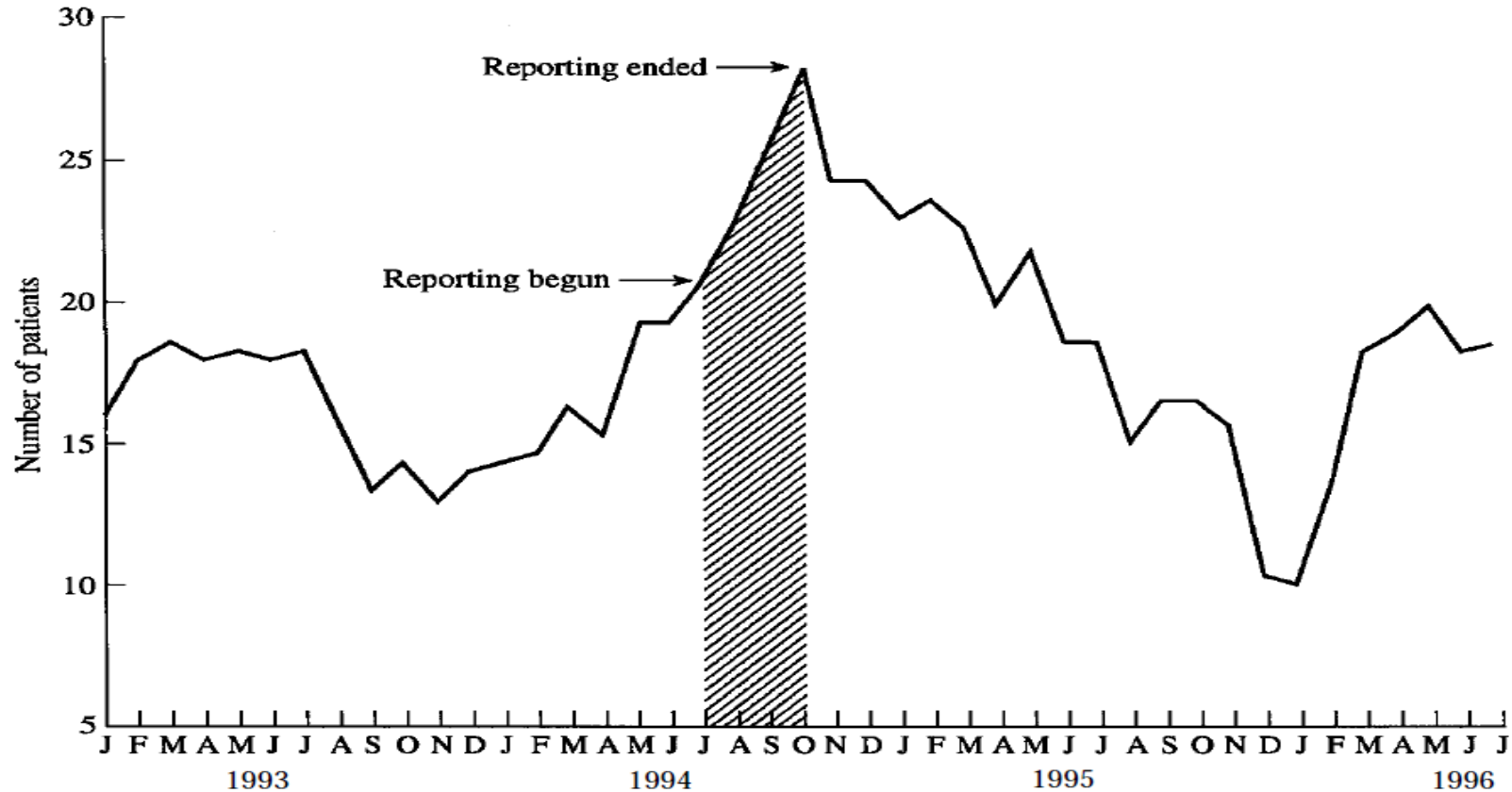
Pour infections urinaires à *Escherichia coli*

- ✓ Rendu partiel du résultat de l'antibiogramme
- ✓ Prend en compte la pathologie urinaire, le sexe et l'âge du patient ainsi que le phénotype de résistance
- ✓ But : « Epargner les antibiotiques critiques »
- ✓ Plus de conformités aux recommandations, plus de prescriptions d'ATB à spectre étroit, plus d'optimisation de la réévaluation à 48-72 h, plus de sensibilisation pour un bon usage des antibiotiques

LES ETUDES



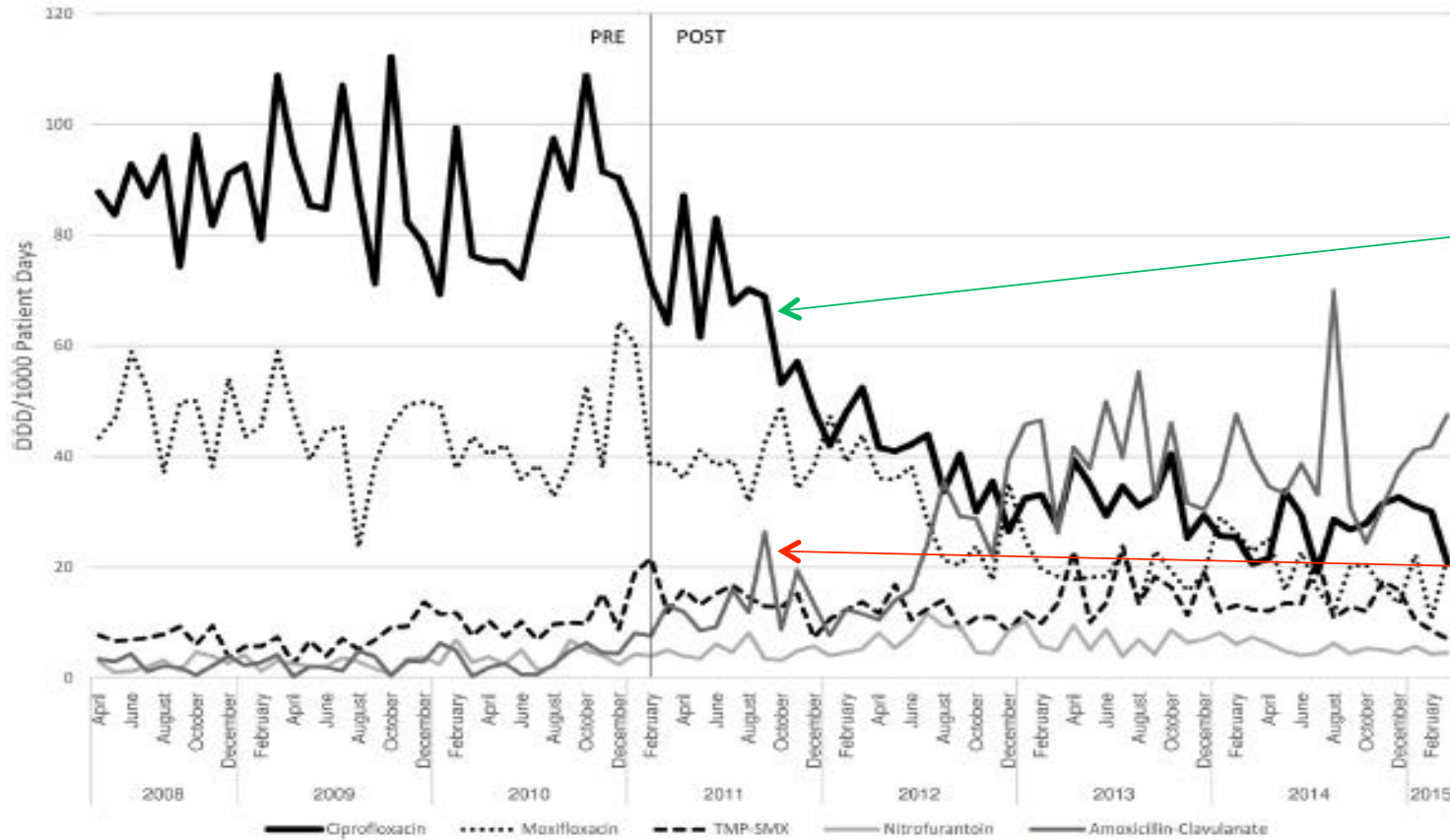
Impact des antibiogrammes sur les prescriptions



→ Favorisent la prescription des molécules rendues (même si inadaptées)



Impact des antibiogrammes sur les prescriptions



Réduction immédiate et conservée de l'utilisation de ciprofloxacine jusqu'à M24 (P <0,001)

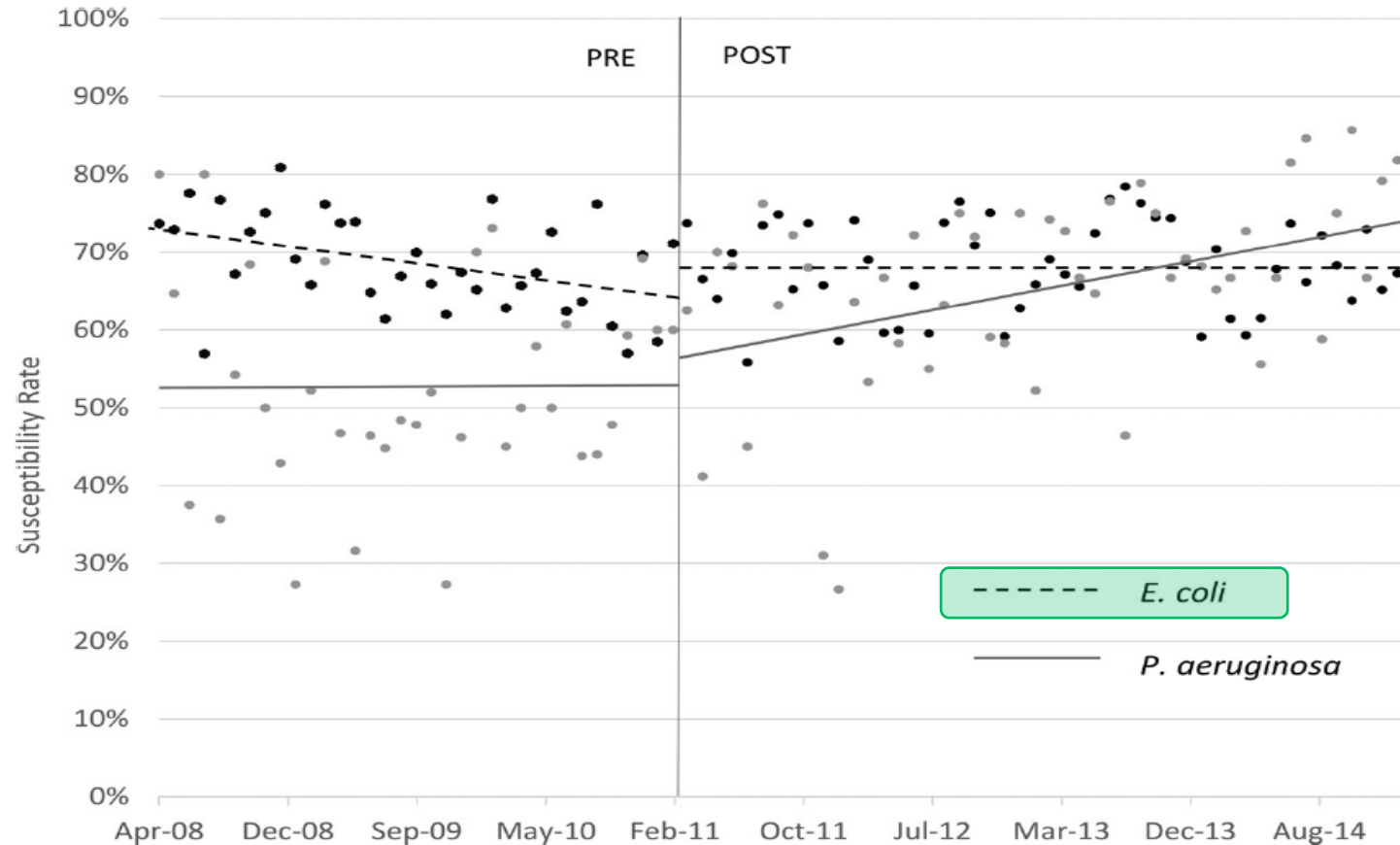
Augmentation collatérale de l'utilisation de co-amoxiclav à partir de M6 (P <0,027)

FIG 1 Antimicrobial utilization before and after ciprofloxacin selective reporting.

➔ Limitent la prescription des molécules non rendues



Impact des antibiogrammes sur les prescriptions



Sensibilité plus importante que prévue à M12 ($P < 0,05$)

➔ Peuvent faire varier la tendance de sensibilité aux antibiotiques



Recommendations IDSA/SHEA

XV. Should ASPs Work With the Microbiology Laboratory to Perform Selective or Cascade Reporting of Antibiotic Susceptibility Test Results?

Recommendation

16. We suggest selective and cascade reporting of antibiotics over reporting of all tested antibiotics (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Comment: Although data are limited that demonstrate direct impact of those strategies on prescribing, some form of selective or cascaded reporting is reasonable. After implementation, ASPs should review prescribing to ensure there are no unintended consequences.



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets

Etude comparative multicentrique randomisée (IMG de Nice, Saint Etienne et Dijon) - janvier à mars 2012

Randomisation en 2 groupes :

- Antibiogramme complet (25 ATB)
- Antibiogramme ciblé (2 à 4 ATB) :
 - F : AMX, NFT et FOS + AMC si AMX-R
 - H : SXT et OFX

4 cas cliniques d'infections urinaires (sondage internet) :

- Cystite aiguë compliquée à *E. coli* sauvage
- Cystite aiguë compliquée à *E. coli* producteur de pénicillinase HN
- PNA simple à *E. coli* nal-R
- Prostatite aiguë à *E. coli* producteur de pénicillinase BN

Critère de jugement : antibiothérapie conforme aux recommandations 2008



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets

Table 3 Characteristics of respondents (N=326)

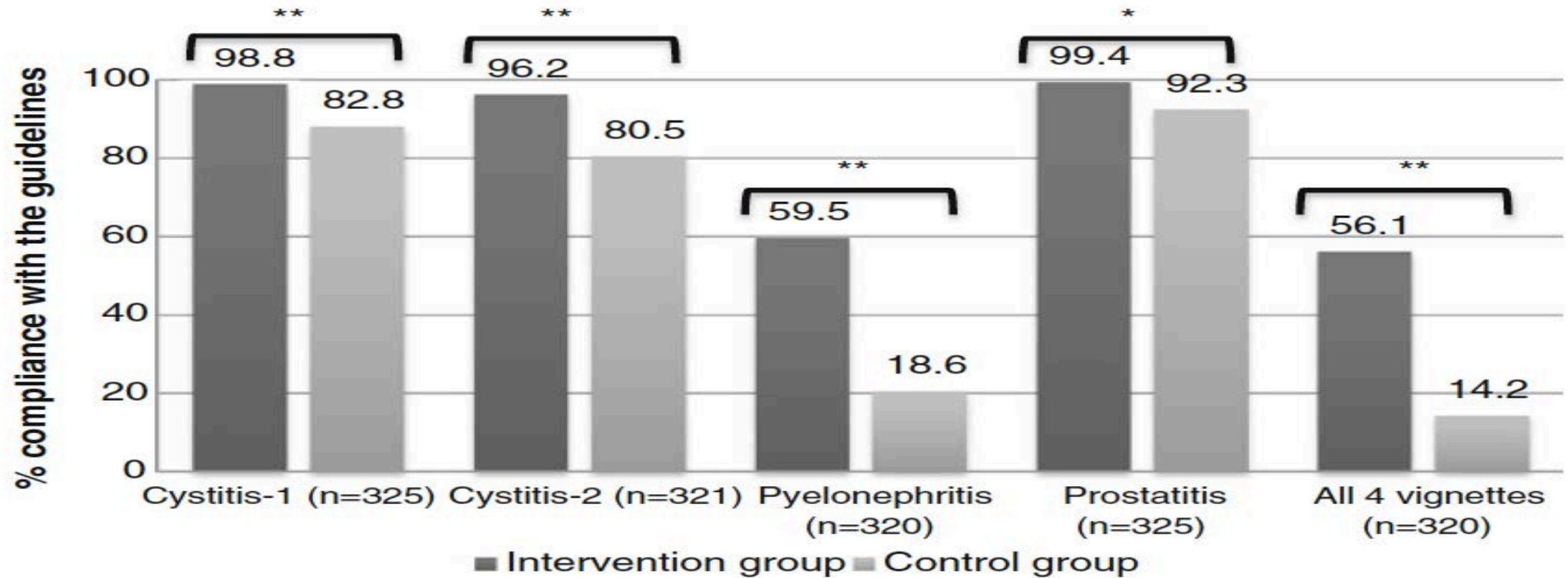
Variable	Intervention group, n/N (%)	Control group, n/N (%)	p-value
Female resident	106/157 (67.5)	116/169 (68.6)	0.83
Postgraduate year of study			
1st	49/157 (31.3)	56/169 (33.1)	0.70
2nd	58/157 (36.9)	67/169 (39.6)	0.91
3rd	50/157 (31.8)	46/169 (27.3)	0.44
Current or prior training with a GP	90/157 (57.3)	103/168 (61.3)	0.71
Feeling at ease when interpreting antibiotic susceptibility data			
Not at all at ease	3/157 (1.9)	4/169 (2.4)	0.98
Not really at ease	58/157 (36.9)	59/169 (34.9)	0.69
Rather at ease	90/157 (57.4)	99/169 (58.6)	0.71
Very much at ease	6/157 (3.8)	7/169 (4.1)	0.84
Awareness of national UTI guidelines	113/156 (72.4)	114/168 (67.9)	0.31
Knowledge of first-line empiric antibiotic therapy in cystitis	128/155 (82.6)	143/169 (84.6)	0.47
Knowledge of first-line empiric antibiotic therapy in pyelonephritis	142/157 (90.4)	145/169 (85.8)	0.19

38 %

70 %



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets



- Amélioration de traitements conformes (+7 à +41 %)
- Moins de prescriptions de céfixime et fluoroquinolones



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets

Etude comparative monocentrique randomisée (MG de Lorraine) - juillet à octobre 2015

Randomisation en 2 groupes :

- Antibiogramme complet (25 ATB)
- Antibiogramme ciblé (4 à 6 ATB) :
 - ATB choisis selon le sexe et le phénotype de résistance
 - ATB de 1^{er} choix + alternatives si allergie

4 cas cliniques d'infections urinaires (sondage internet) :

- Cystite aiguë à risque de complication à *E. coli* sauvage
- Cystite aiguë à risque de complication à *E. coli* producteur de pénicillinase
- PNA simple non grave à *E. coli* nal-R et producteur de pénicillinase
- IU masculine à *E. coli* FQ-R

Critère de jugement : antibiothérapie conforme aux recommandations 2014



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets

	Group A n = 64	Group B n = 67	P ^a
Men (%)	62.5	67.2	0.57
Age (years (mean ± SD))	48.4 ± 11.3	50.7 ± 10.0	0.23
Area of practice (%):			
Rural	26.6	23.9	0.38
Semi-rural	23.4	34.4	
Urban	50.0	41.8	
Time in medical practice years (mean ± SD)	19.6 ± 10.9	20.0 ± 11.2	0.82
Type of practice (%):			
Solo	48.4	41.8	0.41
Group	51.6	58.2	
Comfortable with AST results (%):			
No, not really	9.4	3.0	0.30
Yes, somewhat	78.1	82.1	
Yes, very	12.5	14.9	
Needs training about AST results (%)	21.9	23.9	0.78
Has already contacted an infectious diseases specialist or clinical microbiologist to help interpret AST results (%):			0.15
Never	34.4	50.7	
Rarely	40.6	32.8	
Sometimes/often	25.0	16.4	

94 %
23 %



Comparaison antibiogrammes ciblés vs. complets

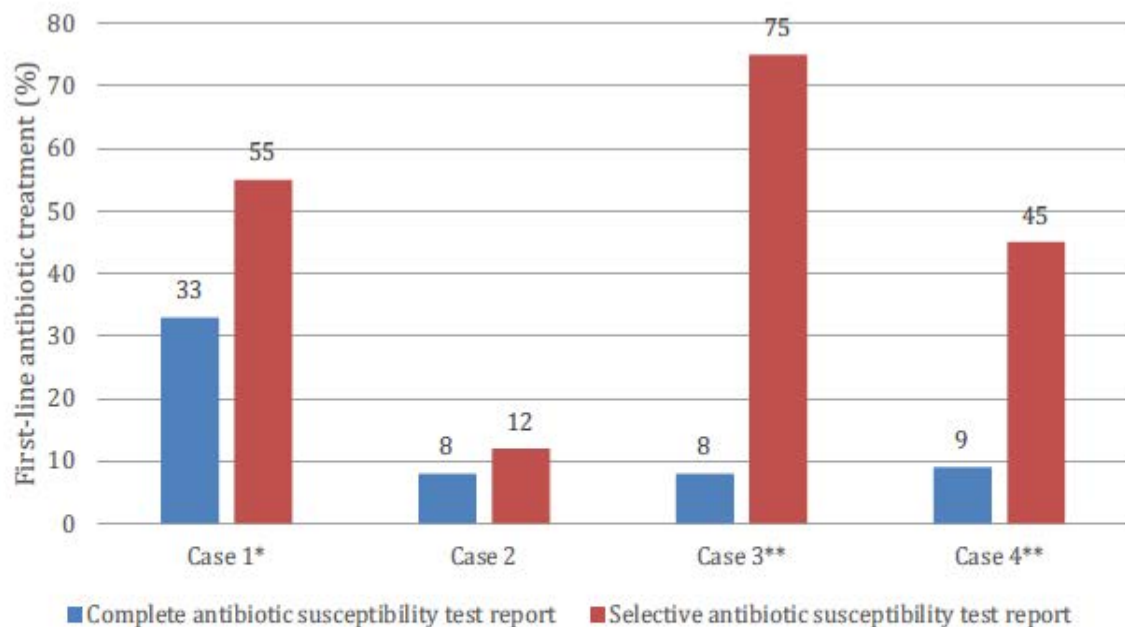


Fig. 1. Effect of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on appropriateness of targeted prescriptions (compliance with first-line targeted antibiotic therapy in the 2014 national guidelines, $n = 131$).

* $P = 0.01$.

** $P = 0.001$.

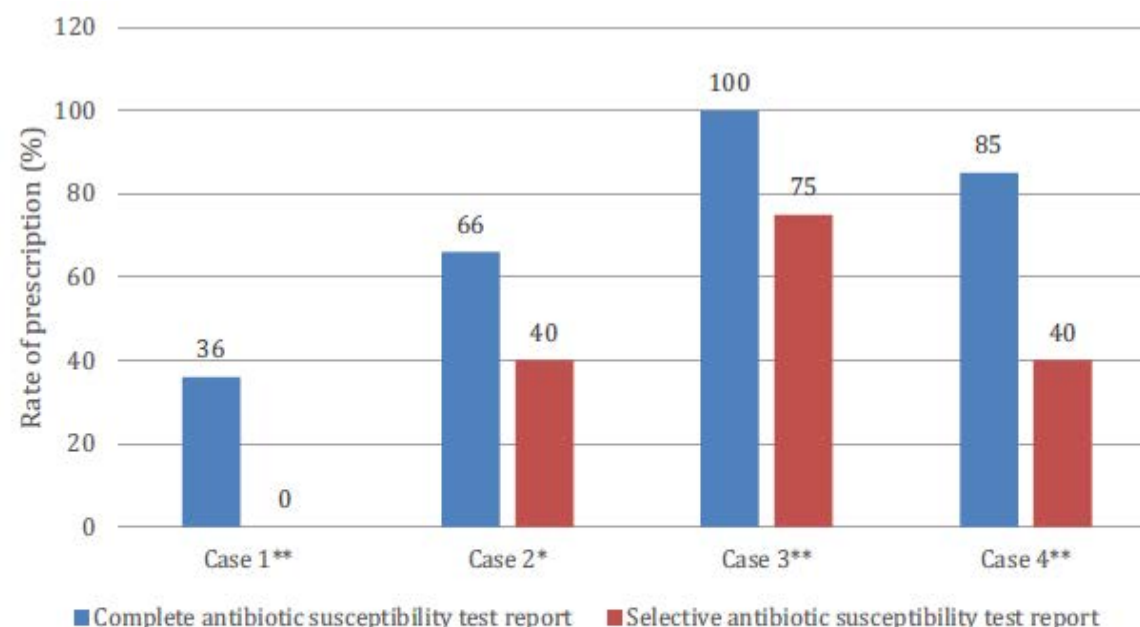


Fig. 2. Prescriptions of broad-spectrum antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins and fluoroquinolones) according to type of antibiotic susceptibility test reporting ($n = 131$).

* $P = 0.01$.

** $P < 0.001$.

- Amélioration de traitements conformes (sauf Cas 2)
- Moins de prescriptions d'ATB à large spectre

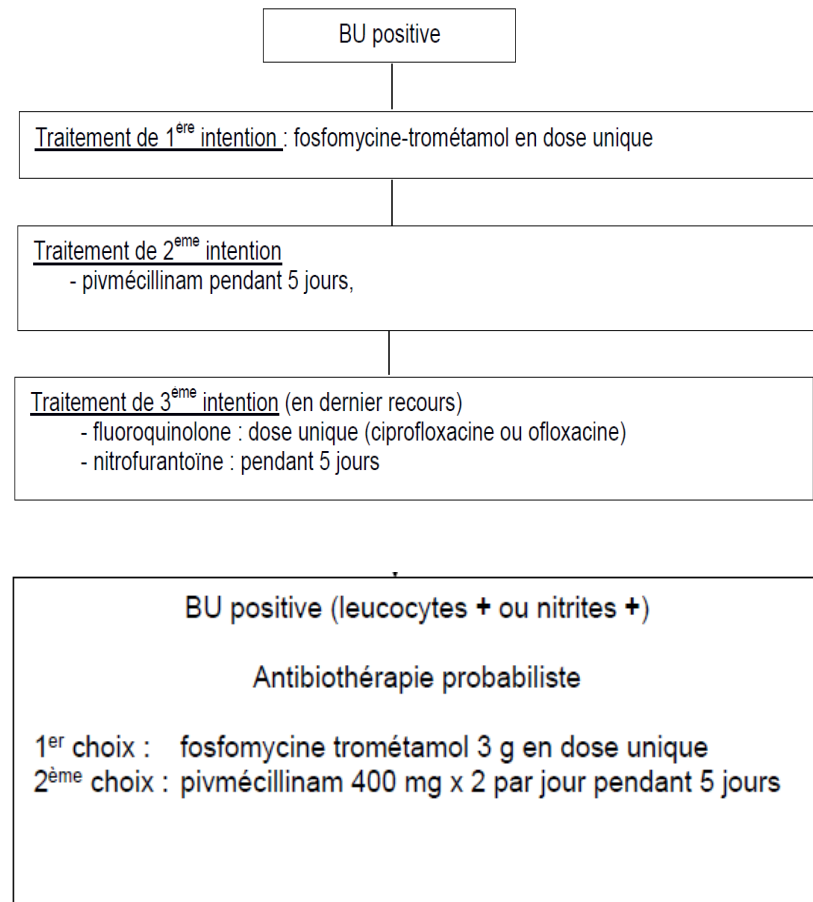
LA PRATIQUE



Recommandations CA-SFM : Femme adulte (≥ 16 ans)

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline/ ac. clavulanique	-	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime/ceftriaxone*	+	+	+
Aztréonam*	+	+	+
Gentamicine*	+	+	+
Amikacine*	+	+	+
Fosfomycine	+	+	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+ (si R)
Fluoroquinolones*	+	+	+
Nitrofuranes	+	+	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Ticarcilline/ ac. clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline/tazobactam	-	-	+
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

Cystite simple



2015

2017



Recommandations CA-SFM : Femme adulte (≥16 ans)

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline/ ac. clavulanique	-	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime/ceftriaxone*	+	+	+
Aztréonam*	+	+	+
Gentamicine*	+	+	+
Amikacine*	+	+	+
Fosfomycine	+	+	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+ (si R)
Fluoroquinolones*	+	+	+
Nitrofuranes	+	+	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Ticarcilline/ ac. clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline/tazobactam	-	-	+
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

Cystite à risque complication

Antibiotique selon les résultats de l'antibiogramme :

- 1^{er} amoxicilline
- 2^{ème} pivmécillinam
- 3^{ème} nitrofurantoïne
- 4^{ème} triméthoprime
- 5^{ème} amoxicilline-acide clavulanique
ou céfixime
ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, ofloxacine)
ou TMP-SMX
- 6^{ème} fosfomycine-trométamol sur avis d'expert

2015

antibiothérapie d'emblée adaptée à l'antibiogramme :

- 1^{er} choix : amoxicilline
- 2^{ème} choix : pivmécillinam
- 3^{ème} choix : nitrofurantoïne
- 4^{ème} choix : fosfomycine trométamol
- 5^{ème} choix : triméthoprime (TMP)

2017



Recommandations CA-SFM : Femme adulte (≥ 16 ans)

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline/ ac. clavulanique	-	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime/ceftriaxone*	+	+	+
Aztréonam*	+	+	+
Gentamicine*	+	+	+
Amikacine*	+	+	+
Fosfomycine	+	+	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+ (si R)
Fluoroquinolones*	+	+	+
Nitrofuranes	+	+	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Ticarcilline/ ac. clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline/tazobactam	-	-	+
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

* Uniquement en cas de pyélonéphrite

PNA sans signe de gravité

Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme

(hors BLSE ; si BLSE : cf tableau correspondant) :

amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)

amoxicilline-acide clavulanique

fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine ou lévofloxacine)

céfixime

TMP-SMX

2015

Evolution clinique favorable = adaptation et relais oral selon
antibiogramme :

- amoxicilline

- à défaut :

- amoxicilline-acide clavulanique

- ciprofloxacine ou levofloxacine

- céfixime

- cotrimoxazole (SMX-TMP)

- si EBLSE : cf Table 4

2017



Recommandations CA-SFM : Homme adulte (≥ 16 ans)

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline/ ac. clavulanique	-	+	+
Céfotaxime/Ceftriaxone	+	+	+
Aztreonam	+	+	+
Fluoroquinolones ^o	+	+	+
Cotrimoxazole ^o	+	+	+
Gentamicine	+	+	+
Tobramycine	+	+	+
Amikacine	+	+	+
Nitrofuranes	-	-	-
Céfixime	-	-	-
Pivmécillinam	-	-	+
Fosfomycine	-	-	+
Ticarcilline	-	-	+
Ticarcilline/ ac. clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline/tazobactam	-	-	+
Céfadroxyl ou céfalexine	-	-	-
Céfuoxime	-	-	-
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

^o A privilégier pour le relai oral (bonne diffusion prostatique)

IU masculine

En relais (si EBLSE, cf tableau spécifique)
Traitements à privilégier (même pour une souche multi-sensible)
 - fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)
 - ou TMP-SMX
Autres possibilités
 - amoxicilline
 - C3G parentérale
 - aztréonam

2015

	Entérobactéries non BLSE	Entérobactéries BLSE
1 ^{er} choix	ciprofloxacine ou lévofloxacine	ciprofloxacine ou lévofloxacine
2 ^{ème} choix	cotrimoxazole (TMP-SMX)	cotrimoxazole (TMP-SMX)
3 ^{ème} choix	céfotaxime ou ceftriaxone	céfoxitine ou pipéracilline-tazobactam ou témocilline
4 ^{ème} choix		imipénème méropénème ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

2017



Recommandations CA-SFM : Enfant (<16 ans)

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline* ou Ampicilline*	+	+	+
Amoxicilline/ ac. clavulanique*	-	+	+
Mécillinam	-	-	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime (ou ceftriaxone)	+	+	+
Aztréonam**	-	-	-
Gentamicine	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Amikacine	+	+	+
Fosfomycine	-	-	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+
Ciprofloxacine	+	+	+
Nitrofuranes	-	-	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Ticarcilline	-	-	+
Ticarcilline/ ac. clavulanique	-	-	-
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline/tazobactam	-	-	+
Céfadroxyil ou céfalexine	-	-	-
Céfuroxime	-	-	-
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline**	-	-	-
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

Commentaires à rendre avec l'antibiogramme :

Le biologiste ne dispose pas d'éléments cliniques fiables permettant de savoir s'il s'agit d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë.

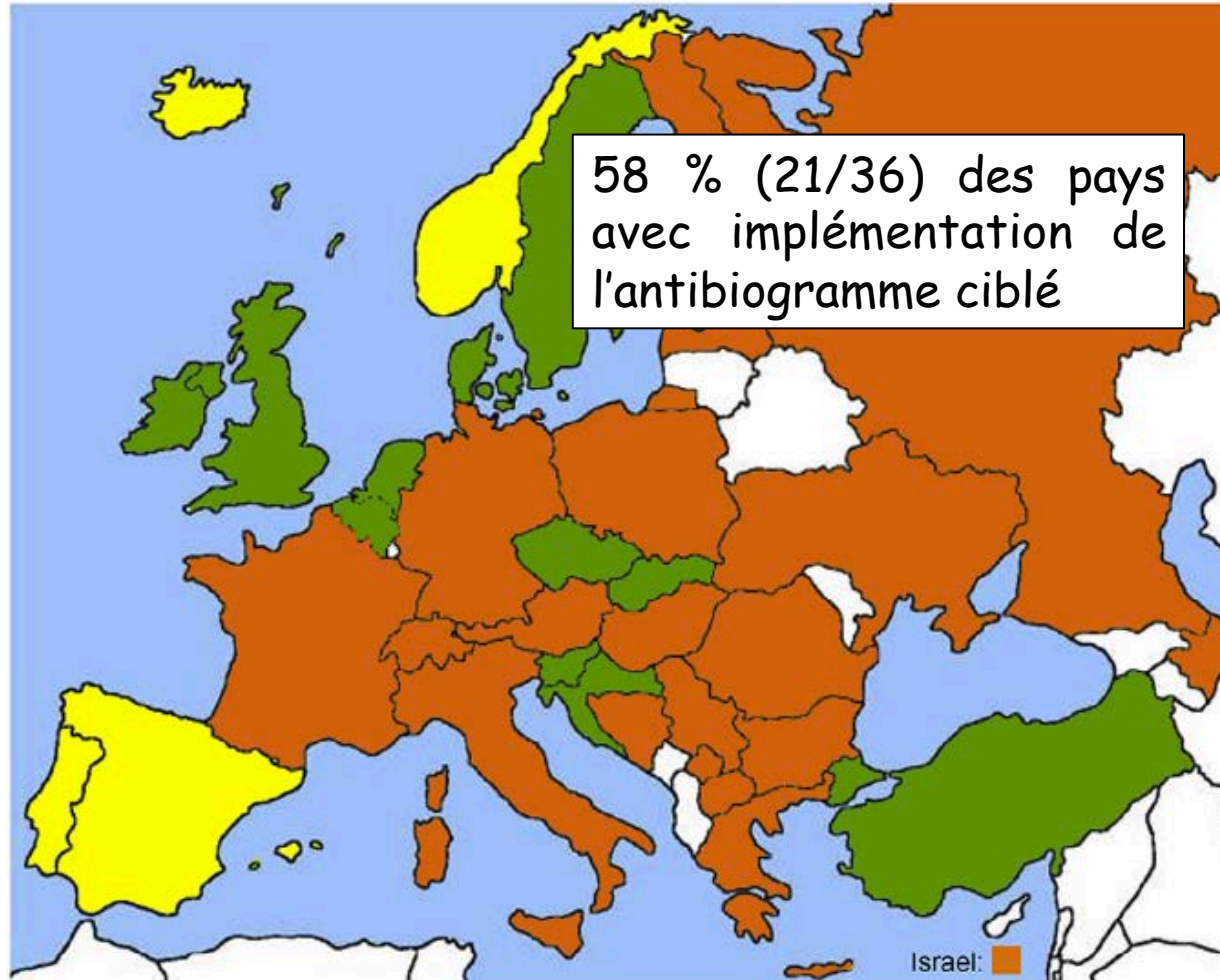
Dans la pyélonéphrite aiguë de l'enfant, les antibiotiques recommandés en relai sont par ordre de préférence :

1. Cotrimoxazole
2. Céfixime
3. Amoxicilline
4. Ciprofloxacine
5. Association amoxicilline/ac. clavulanique + céfixime sur avis d'expert

* Recommandés dans le TTT *per os* des cystites



Antibiogramme ciblé en Europe



Vert : bien implanté ; jaune : partiellement implanté ; orange : non implanté

Principales barrières à l'implémentation :

Barriers related to guideline/recommendation factors

- Lack of national or international guidelines on AST results selective reporting
- Lack of agreement
- Difficult applicability to complicated cases

Complex implementation in areas with high MDR bacteria prevalence

- ### Barriers related to the individual healthcare professional
- Lack of awareness, familiarity and engagement
 - Lack of physicians trained in clinical microbiology

Lack of capability

- ### Barriers related to professional interactions
- Lack of communication

Barriers related to incentives and resources

- Lack of human resources

Lack of dedicated IT

- Lack of regular supply of laboratory materials

Barriers related to capacity for organisational change

- Lack of priority
- Other more basic priorities

Barriers related to social, political and legal factors

- Significant economic constraints on healthcare budget
- Lack of recognition by the reimbursement system
- Lack of collaboration from the private system



Conclusions



↑ consommation des ATB en ville
↑ résistance chez *E. coli* (BLSE)

Bénéfice de l'antibiogramme ciblé démontré



↓ utilisation des $C_{3/4}G$ et FQ
Taux encore faible en ville

Difficultés d'implémentation
(manque des données cliniques fournies aux laboratoires)

Application en situation réelle avec évaluation de l'impact (PREPS en cours)