

Nouveautés dans le rendu des antibiogrammes : Sensible Forte Posologie et antibiogrammes ciblés



*Laurène Deconinck, SMIT Bichat
Emilie Rondinaud, Bactériologie Bichat
Séminaire BUA en consultation d'urgence
26/09/2024*

Cas clinique n°1

- Patient de 56 ans, BPCO sévère post-tabagique
- Décompensation respiratoire sur surinfection bronchique
- Dossier médical informatisé : colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiogramme	1 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI E-Test (mg/l)
Technique : DIFFUSION	DIFFUSION
CASFM/EUCAST 2019 V2	
Ticarcilline	S
Ticarcilline + ac. clavulanique	S
Pipéracilline	S
Pipéracilline + tazobactam	S
Ceftazidime	S
Aztréonam	S
Céfépime	S
Imipénème	S
Méropénème	S
Gentamicine	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S

Et si l'antibiogramme montre...

Antibiogramme	1 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Ticarcilline	SFP
Ticarcilline + ac. clavulanique	SFP
Piperacilline	SFP
Piperacilline + tazobactam	SFP
Ceftazidime	SFP
Aztreonam	SFP
Cefepime	SFP
Imipenème	SFP
Meropenème	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacin	SFP
Ciprofloxacine	SFP

Cas clinique n°1 (suite)

- Le patient refuse d'être hospitalisé et rentre à domicile sous amoxicilline-acide clavulanique
- Revu à 48h avec les résultats de son ECBC
- ECBC positif à *Haemophilus influenzae*

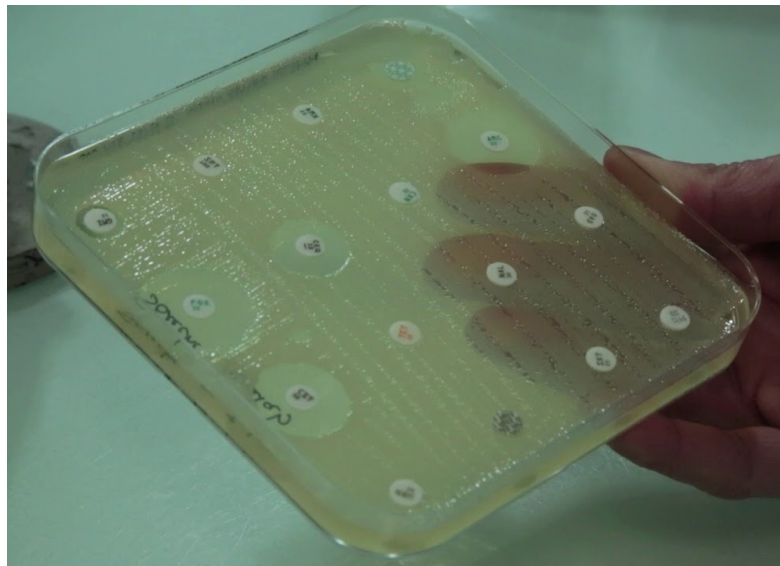
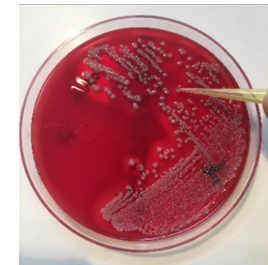
Antibiogramme	1 : <i>Haemophilus influenzae</i> CMI E-Test (mg/l)
Technique : DIFFUSION	DIFFUSION
CASFM/EUCAST 2019 V2	
Ampicilline	S
Amoxicilline	S
Amoxicilline + ac. clavulanique	S
Céfotaxime	S
Tétracycline	S
Acide nalidixique	S
Ofloxacine	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	S

Et si l'antibiogramme montre...

Antibiogramme	1 : <i>Haemophilus influenzae</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	SFP
Amoxicilline + ac. clavulanique	SFP
Cefotaxime	S
Tetracycline	S
Doxycycline	S
Minocycline	S
Acide nalidixique	S
Ofloxacin	S
Moxifloxacin	S
Levofloxacin	S
Ciprofloxacin	S
Trimethoprim + sulfaméthoxazole	S

L'antibiogramme en pratique

- **J+1 : Identification sur culture**
- **J+2 : Antibiogramme / Interprétation**

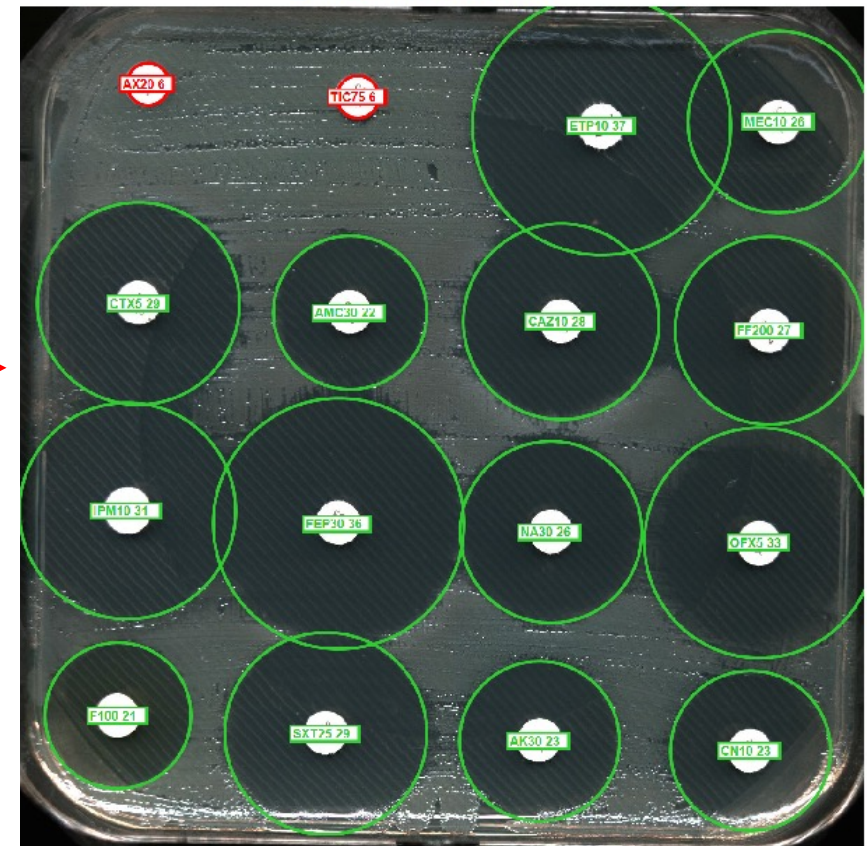


L'antibiogramme en pratique

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Les <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines (ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, piperacilline, piperacilline-tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire. Les souches catégorisées « résistantes » [...] à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) de préférence.							
Ampicilline	8 ¹	8 ¹		10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}	
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹		20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ²	8 ²		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ²	32 ²		20-10	16 ^B	16 ^B	
Ticarcilline (dépistage)	8	8		75	23	23	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ²	16 ²		75-10	23	20	
Pipéracilline	8	8		30	20	20	
Pipéracilline-tazobactam	8 ³	8 ³	16	30-6	20	20	19
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		30	20 ^C	17 ^C	
Témocilline (autres infections), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16		30	50 ^C	17 ^C	
Mécillinam per os (cystites), <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 ⁴	8 ⁴		10	15 ^C	15 ^C	



Germe identifié : *Escherichia coli*

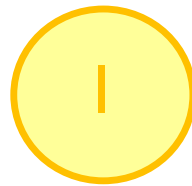


Les anciennes catégorisations jusqu'en 2019

CASFM = Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
Référentiel harmonisé avec le référentiel européen (EUCAST)

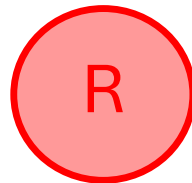


Sensible : forte probabilité de succès thérapeutique



Intermédiaire :

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation



Résistant : forte probabilité d'échec thérapeutique

Diapositive : Dr Nathalie Grall

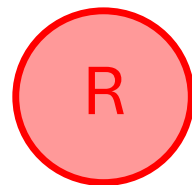
Les nouvelles catégorisations



Sensible à posologie standard : forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard



Sensible à forte posologie : forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection



Résistant : forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

Couples ATB-bactérie SFP obligatoires

Species	Agent	S≤	R>
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin and Piperacillin-tazobactam	0.001	16
	Ticarcillin and ticarcillin-clavulanic acid	0.001	16
	Cefepime	0.001	8
	Ceftazidime	0.001	8
	Aztreonam	0.001	16
	Imipenem	0.001	4
	Ciprofloxacin	0.001	0.5
	Levofloxacin	0.001	1
E. coli	Temocillin	0.001	16
	Cefazoline	0.001	4
	Cefuroxime	0.001	8
S. maltophilia	Trimethoprimsulfa	0.001	2
Acinetobacter	Doripenem	0.001	2
	Ciprofloxacin	0.001	1
Staphylococci	Ciprofloxacin	0.001	1
	Levofloxacin	0.001	1
Streptococcus A,B,C & G	Levofloxacin	0.001	2
S. pneumoniae	Cefaclor	0.001	0.5
	Levofloxacin	0.001	2
Haemophilus	Amoxicillin oral and Amoxicillin-clavulanic acid, oral	0.001	2

Diapositive : Dr Nathalie Grall

Apparition de la « ZIT »

ZIT : **zone d'incertitude technique** (= Area of Technical Uncertainty (ATU) de l'EUCAST)

Mesure de sensibilité soumise à des **variations** :

- Variabilité systématique : importance normes, standardisation et contrôles qualité
- Variabilité aléatoire : lecture des disques 3-4 mm et CMI 1 dilution

Pour certains couples bactérie-antibiotique la zone entre S/SFP/R est **étroite** et compromise par la variabilité

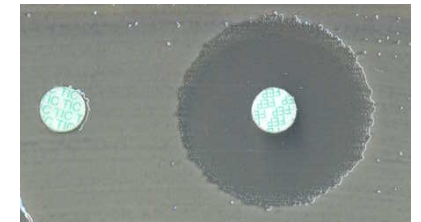
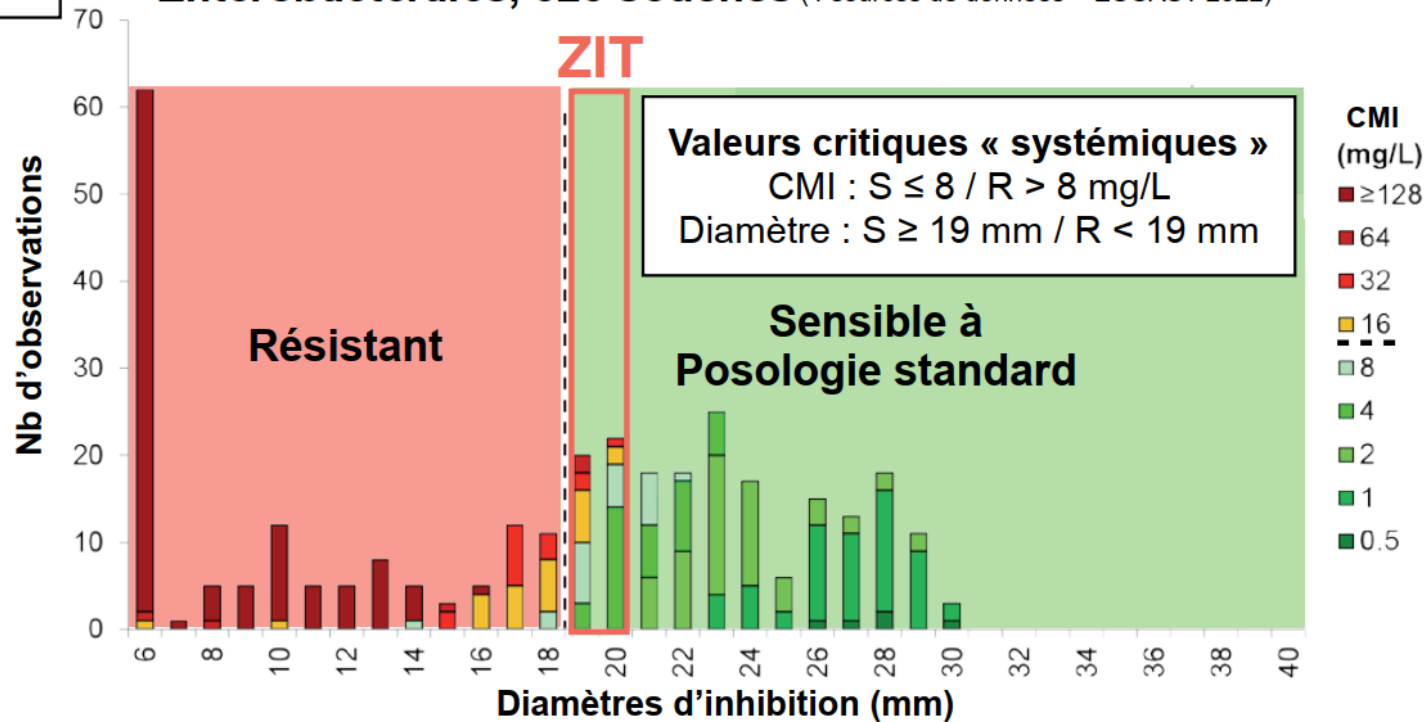
La ZIT n'est pas une catégorisation mais une **alerte**

→ **En pratique : réalisation d'une CMI (mais il y a aussi des ZIT !) si besoin et s'il y a peu d'alternatives sur l'antibiogramme**

Illustration de l'intérêt d'une ZIT...

A

Amoxicilline-acide clavulanique 20-10 µg vs CMI
Enterobacterales, 325 souches (4 sources de données – EUCAST 2022)

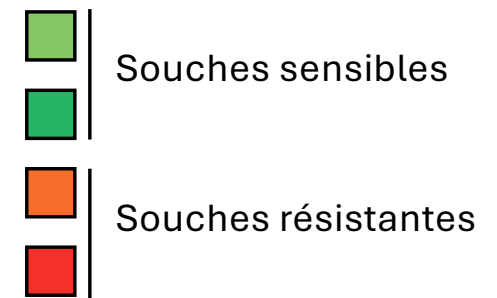
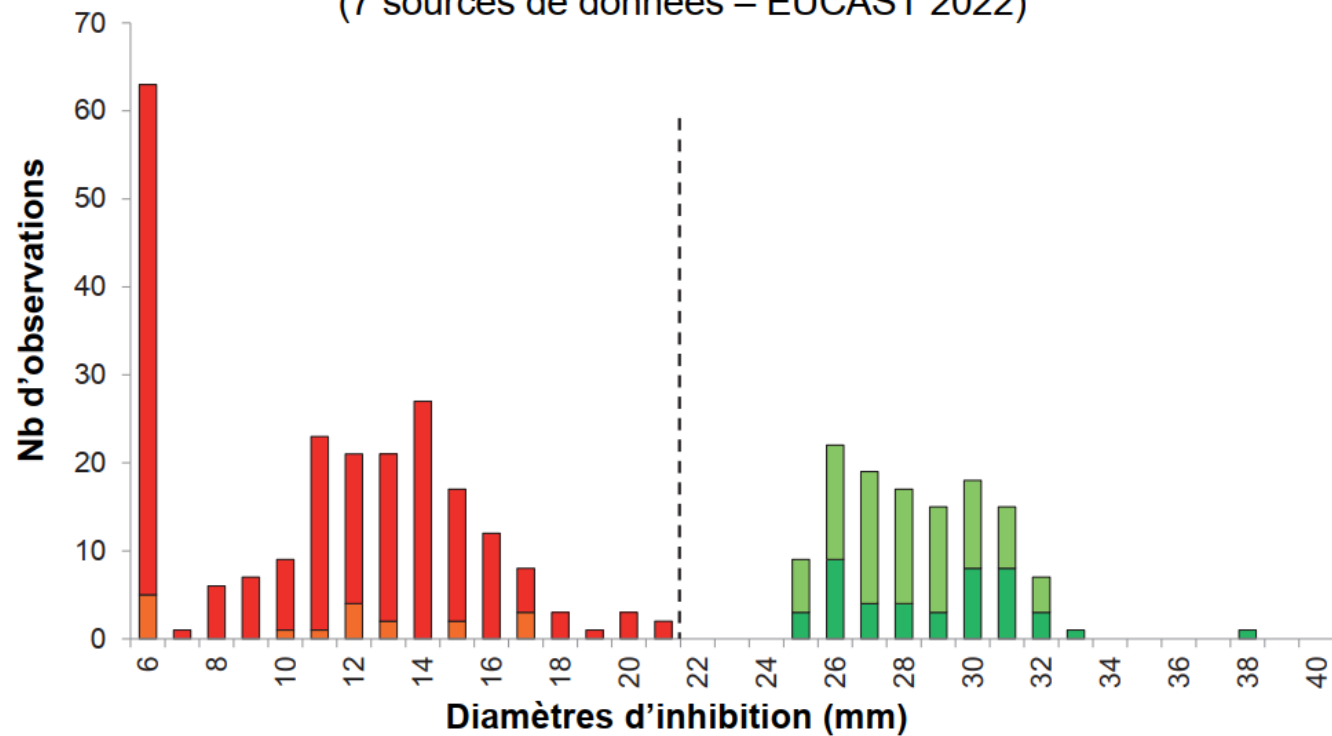


Diapositive : Dr Nathalie Grall

... ou non

A

Céfoxitine 30 µg vs CMI
***S. aureus*, 287 souches**
(7 sources de données – EUCAST 2022)



Cas particulier du *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Catégorisation en 2019	Catégorisation en 2022
Ticarcilline	S *	SFP
Ticarcilline-ac.clavulanique	S *	SFP
Pipéracilline	S *	SFP
Pipéracilline-tazobactam	S *	SFP
Ceftazidime	S *	SFP
Céfépime	S *	SFP
Aztréonam	S *	SFP
Imipénème	S *	SFP
Méropénème	S	S
...		
Ceftolozane-tazobactam	S	S
Ceftazidime-avibactam	S	S

* CA-SFM 2019 : concentrations critiques valables uniquement pour les fortes posologies

Diapositive : Dr Nathalie Grall

Conséquences : risque de mésusage ATB?

- Etude observationnelle rétrospective multicentrique
- Antibiothérapie de 291 infections à *Pseudomonas aeruginosa*
- Avant et après nouveau rendu d'ATBgramme
- **Méropénème et ceftolozane-tazobactam : 10,8% vs 1,2% (p<0,001) x10!**

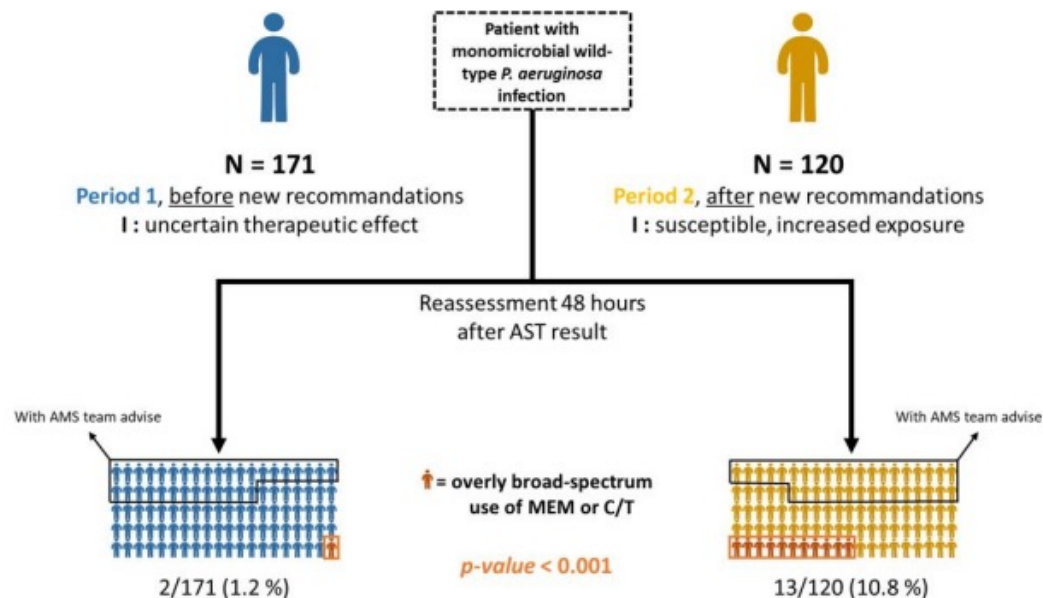


Figure 1. Overly broad-spectrum antimicrobial therapy according to period and AMS advice. MEM, meropenem; C/T, ceftolozane/tazobactam.

Conséquences : risque de mésusage ATB?

- Etude observationnelle rétrospective monocentrique
- Antibiothérapie de 264 infections à *Pseudomonas aeruginosa*
- Avant et après nouveau rendu d'ATBgramme
- **Méropénème : 3,4% vs 30,2% (p<0,001) x10!**

Table 2
Unadjusted risk factors associated with meropenem prescription

	Overall (n = 264)	No meropenem prescription (n = 224)	Meropenem prescription (n = 40)	Univariable OR [95% CI]	P-Value
Study period after new EUCAST criteria (%)	116 (43.9)	81 (36.2)	35 (87.5)	12.3 [5.07- 37.11]	<0.001
Age > 65 years (%)	152 (58.0)	135 (60.3)	18 (45.0)	0.54 [0.27- 1.06]	0.074
Male sex (%)	168 (63.6)	140 (62.5)	28 (70.0)	1.4 [0.69-3.00]	0.365
SARS-CoV-2 infection (%)	8 (3.0)	6 (2.7)	2 (5.0)	1.91 [0.27- 8.66]	0.438
Cystic fibrosis (%)	13 (4.9)	9 (4.0)	4 (10.0)	2.65 [0.69- 8.63]	0.12
Immunosuppression (%)	51 (19.3)	41 (18.3)	10 (25.0)	1.49 [0.65- 3.20]	0.325
History of ESBL infection/colonisation (%)	5 (1.9)	4 (1.8)	1 (2.5)	1.41 [0.07- 9.85]	0.761
Associated <i>P. aeruginosa</i> bacteraemia (%)	34 (12.9)	30 (13.4)	4 (10.0)	0.72 [0.20- 1.96]	0.557
Sepsis or septic shock (%)	57 (21.6)	45 (20.1)	12 (30.0)	1.7 [0.78- 3.55]	0.164
Rapidly or ultimately fatal disease (%)	132 (50.0)	110 (49.1)	22 (55.0)	1.27 [0.65- 2.51]	0.493
Healthcare associated infection (%)	143 (54.2)	115 (51.3)	28 (70.0)	2.21 [1.09- 4.72]	0.032
Gram-negative rod coinfection (%)	73 (27.7)	57 (25.4)	16 (40.0)	1.95 [0.96- 3.91]	0.061
IDs consult after susceptibility testing (%)	87 (33.0)	79 (35.3)	8 (20.0)	0.46 [0.19- 1.00]	0.063
Low respiratory tract infection (%)	104 (39.4)	80 (35.7)	24 (60)	2.7 [1.35- 5.7]	0.004
Targeted antibiotic therapy					
Empiric therapy continued (%)	137 (51.9)	126 (56.3)	11 (27.5)	Ref.	
Switch of antibiotic therapy (%)	52 (19.7)	40 (17.9)	12 (30.0)	2.7 [1.40- 8.38]	0.007
Start of antibiotic therapy (%)	75 (28.4)	58 (25.9)	17 (42.5)	2.9 [1.47- 7.62]	0.004

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; ESBL: Extended-Spectrum Beta Lactamase producing Enterobacteriaceae; IDs Infectious Diseases specialist; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus 2.

En pratique, on prescrit quelle dose?



ANNEXE 7

Posologie standard et forte posologie :
propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

- A partir de modèle PK/PD

En pratique, on prescrit quelle dose?



- **Ne tient compte que de l'antibiogramme**
- Attention au **site de l'infection** : méningite, endocardite, IOA...
- Attention au **poids** : obésité
- Attention aux autres situations nécessitant l'utilisation de fortes posologies : choc septique, neutropénie, grossesse...

En pratique, on prescrit quelle dose?



- **Ne tient compte que de l'antibiogramme**
- Attention aux situations nécessitant une diminution de posologie : insuffisance rénale, insuffisance hépatique...

Exemples

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie
Céfotaxime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 à 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h
		Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 12 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie
Lévofloxacine	0,5 g <i>per os</i> toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,5 g par voie iv toutes les 12 h

Exemples

- Posologies différentes **selon les modalités d'administration**
 - Plus faible posologie nécessaire si administration prolongée ou continue

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min

Exemples

- Posologies différentes **selon la bactérie**

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie
Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h
		Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfépime (infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h
		Administration continue : 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min

Exemples

- Parfois **posologie standard = forte posologie...** en France!

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Amoxicilline <i>per os</i>	1 g <i>per os</i> toutes les 8 h	1 g <i>per os</i> toutes les 8 h
Amoxicilline-acide clavulanique <i>per os</i>	[1 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique] <i>per os</i> toutes les 8 h	[1 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique] <i>per os</i> toutes les 8 h



Sensible Forte Posologie

À RETENIR!

- **Utilisation possible** de cet ATB sur cette bactérie **sous réserve d'utiliser des fortes posologies**
- Couples bactérie-ATB toujours SFP : **cas particulier du *Pseudomonas aeruginosa***
- Parfois plus fortes posologies selon le site de l'infection
- Parfois plus fortes posologies selon le poids (AbxBMI)
- Pour certains ATB, la posologie dépend du mode d'administration
- Pour certains ATB, posologie standard en France = forte posologie

Cas clinique n°2

- Patiente de 65 ans, rein unique, diabète
- Brûlures mictionnelles intenses, pas de fièvre, pas de douleur lombaire
- ECBU déjà réalisé en ville

Antibiogramme	1 : <i>Escherichia coli</i>	CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V	
CASFM/EUCAST 2023 V1	V	
Amoxicilline	S	
Amoxicilline + ac. clavulanique	S	
Amoxicilline + ac. clavulanique (si cystite)	S	
Ticarcilline	S	
Mecillinam	S	
Cefotaxime	S	
Ceftazidime	S	
Cefepime	S	
Ertapénème	S	
Imipénème	S	
Gentamicine	S	
Amikacine	S	
Acide nalidixique	S	
Ofloxacine	S	
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	S	
Nitrofuranes	S	
Fosfomycine	S	

Et si l'ECBU montre...

Antibiogramme	1 : <i>Escherichia coli</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	S
Mecillinam	S
Trimethoprim + sulfamethoxazole	S
Nitrofuranes	S
Fosfomycine	S

Cas clinique n°3

- Patiente de 35 ans
- Douleur lombaire fébrile avec signes fonctionnels urinaires
- BU positive
- Retour à domicile sous lévofloxacine

- Revue à 48h : amélioration clinique
- Résultats de l'ECBU

Antibiogramme	1 : <i>Escherichia coli</i>	CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V	
CASFM/EUCAST 2023 V1	V	
Amoxicilline	S	
Amoxicilline + ac. clavulanique	S	
Amoxicilline + ac. clavulanique (si cystite)	S	
Ticarcilline	S	
Mecillinam	S	
Cefotaxime	S	
Ceftazidime	S	
Cefepime	S	
Ertapénème	S	
Imipénème	S	
Gentamicine	S	
Amikacine	S	
Acide nalidixique	S	
Ofloxacine	S	
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	S	
Nitrofuranes	S	
Fosfomycine	S	

Et si l'ECBU montre...

Antibiogramme	1 : <i>Escherichia coli</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	S
Trimethoprim + sulfamethoxazole	S

L'antibiogramme ciblé, qu'est-ce que c'est ?

- **Ne rendre que les molécules recommandées pour traiter l'infection identifiée**
- Objectif : favoriser la prescription des molécules rendues
 - ⇒ Améliorer l'efficacité
 - ⇒ Diminuer la consommation des ATB critiques = à fort impact écologique
 - ⇒ Diminuer l'émergence de résistances bactériennes



Pourquoi ce changement ?

- **Forte consommation ATB en France**

- Notamment en ville
- Pour les IU : 22% des prescriptions ATB (Etienne C et al. Presse Medicale. 2015)

Prescriptions d'antibiotiques de 2012 à 2022
pour 1 000 habitants et par an



Sources : Données SNDS. Analyse Santé publique France

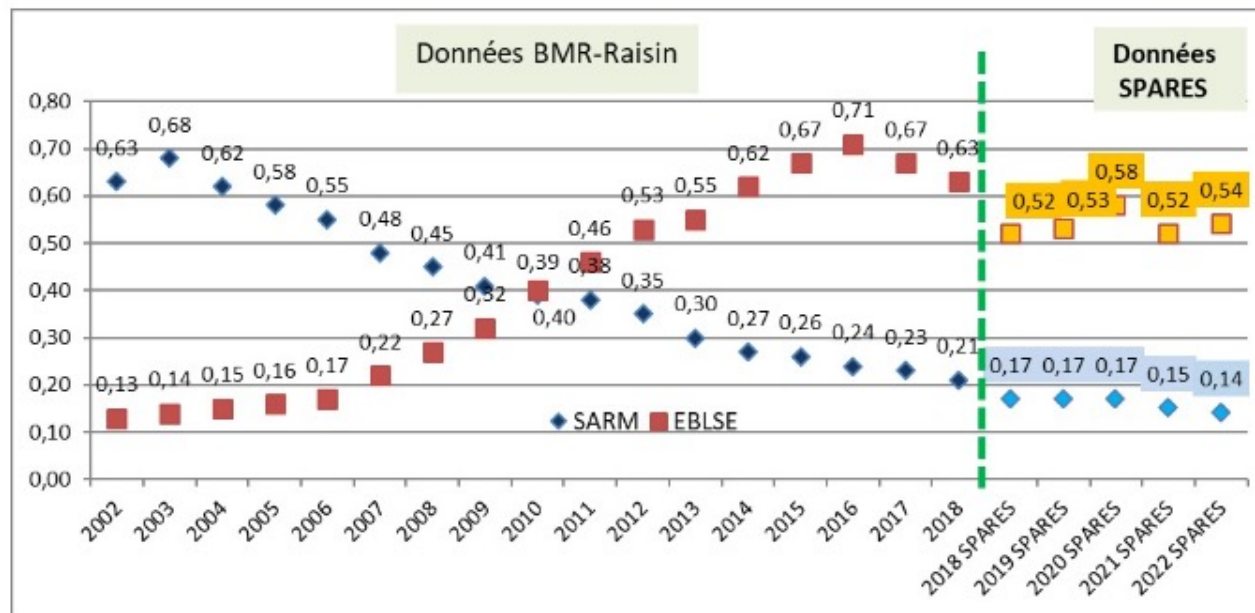


Pourquoi ce changement ?

- Forte consommation ATB en France
 - Notamment en ville
 - Pour les IU
- **Prescription ATB souvent inappropriée : 33%** (*Etienne C et al. Presse Medicale. 2015*)

Pourquoi ce changement ?

- Forte consommation ATB en France
- Prescription ATB souvent inappropriée
- Lien consommation ATB et **résistances bactériennes**



Pourquoi ce changement ?

- Forte consommation ATB en France
 - Prescription ATB souvent inappropriée
 - Lien consommation ATB et résistances bactériennes
 - **Antibiorésistance = enjeu de santé publique**
- ⇒ Stratégie nationale 2022-2025



Impact du rendu de l'ATBgramme sur l'ATBthérapie ?

- Etude canadienne, en ville, données de bases médicales
- 113 780 ECBU traités par ATB : patients > 65 ans, 2014-2017, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*
- **Hétérogénéité des rendus**

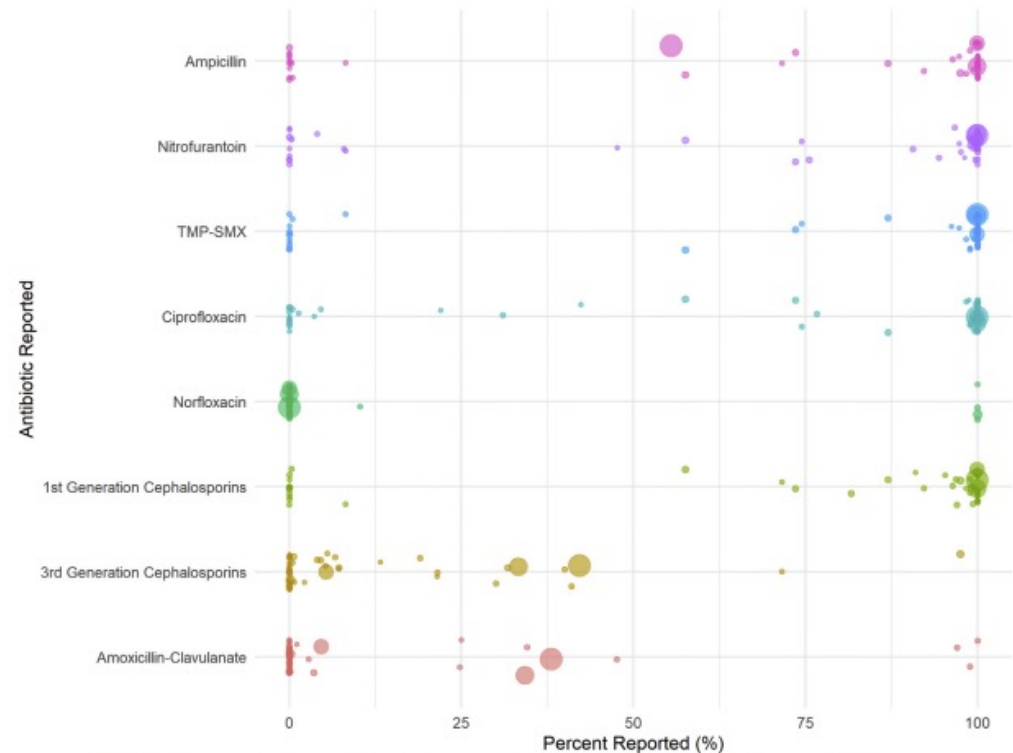


Fig. 2. Variation in antibiotic susceptibility reporting across laboratories in Ontario. TMP-SMX, trimethoprim–sulfamethoxazole.

Impact du rendu de l'ATBgramme sur l'ATBthérapie ?

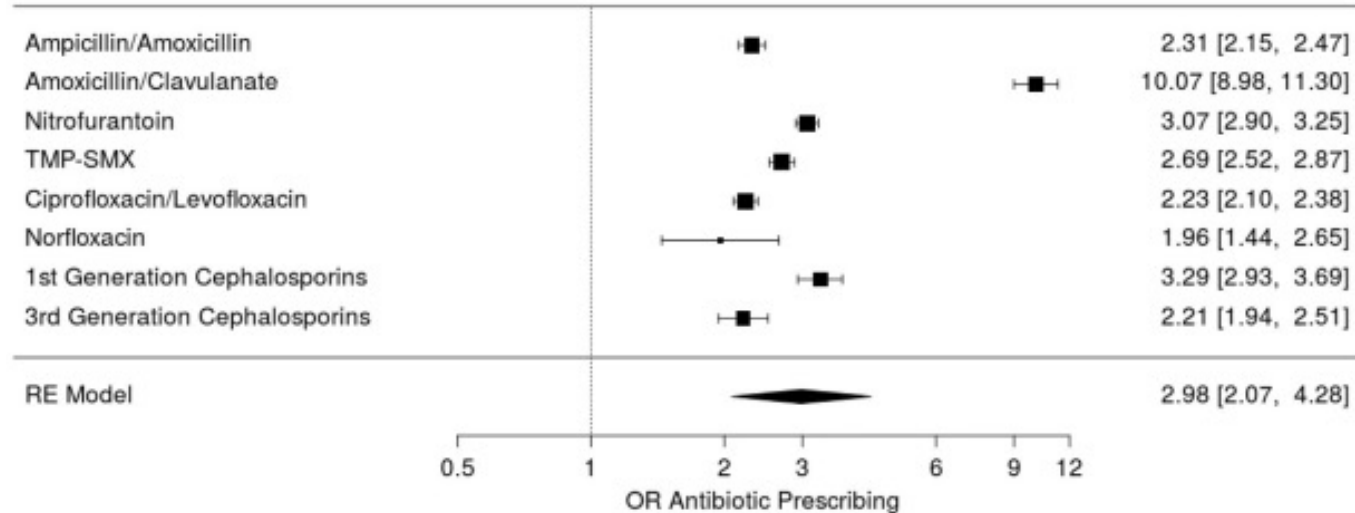


Fig. 3. Patient-level antibiotic susceptibility reporting and association with directed antibiotic prescribing. TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

- **Association entre rendu d'ATBgramme et prescription**
- Association même sur ATB probabiliste!



Langford B, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021

Quels ATB favoriser ? Quels ATB épargner ?

- **Recommandations SPILF/HAS de prise en charge des infections urinaires communautaires 2017, 2021 et 2024**

Choix et durées
d'antibiothérapies : cystite aiguë
simple, à risque de complication
ou récidivante, de la femme

Validée en novembre 2016

Mise à jour en juillet 2021 et juil. 2024

Choix et durées
d'antibiothérapies :
pyélonéphrite aiguë de la
femme

Validée en novembre 2016

Mise à jour en juil. 2021



Quels ATB favoriser ? Quels ATB épargner ?

- Recommandations SPILF/HAS
- **Liste des ATB critiques** : ANSM 2015, actualisation SPILF 2022

Tableau 1 : Antibiotiques pouvant être prescrit par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé

Groupe I Molécules à utilisation préférentielle	Groupe II Molécules à indication restreintes
Pénicillines - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline - Amoxicilline - Pivmécillinam - Cloxacilline - Oxacilline	Pénicillines - Amoxicilline/ac. clavulanique
Macrolides et apparentés - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine - Spiramycine, Spiramycine/métronidazole - Clindamycine - Pristinamycine	Céphalosporines - Céfadroxil, céfalexine - Céfaclor, Céfuroxime-axétil - Cefixime, Cefpodoxime-proxétil - Ceftriaxone

Cyclines - Doxycycline, Tétracycline, Minocycline	Fluoroquinolones - Ciprofloxacine, lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine
Aminoglycosides • Gentamicine, Tobramycine	Macrolides et apparentés • Azithromycine
Anti-anaérobies - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole	Divers - Acide fusidique - Thiamphénicol - Rifabutine, Rifampicine
Divers - Fosfomycine-trométamol - Nitrofurantoïne - Sulfadiazine - Cotrimoxazole, Triméthoprime	

Quels ATB favoriser ? Quels ATB épargner ?

- Recommandations SPILF/HAS
- Liste des ATB critique
- **Alerte ANSM sur les quinolones 2018**



LEUR UTILISATION PEUT ÊTRE RESPONSABLE D'EFFETS INDÉSIRABLES RARES MAIS GRAVES, PARFOIS DURABLES, INVALIDANTS ET POTENTIELLEMENT IRRÉVERSIBLES, EN PARTICULIER :

- ◇ Tendinopathies, douleurs musculaires et troubles de la marche; neuropathies périphériques;
- ◇ Troubles neuro-psychiatriques;
- ◇ Troubles cardiovasculaires : anévrisme et dissection aortique, régurgitation et/ou insuffisance des valves cardiaques, troubles du rythme;
- ◇ Photosensibilisation.

**FLUOROQUINOLONES :
à ne prescrire que
pour des infections sévères**

Mise en place en pratique

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SFM

Spil4

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION Antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte (à partir de 12 ans).

Validé par le Collège le 5 octobre 2023

- **ECBU**
- **Femme adulte**
- Rendu :
 - **ATB recommandés en première intention et à spectre étroit**
 - **ATB résistants**
- Selon :
 1. **Contexte clinique**
 2. **Résistances de la bactérie**
- **ATBgramme complet toujours disponible sur demande**



Exemple : cystite à risque de complication

- **Traitement différé à privilégier [2024] : traitement adapté à l'antibiogramme**

Par ordre de préférence et selon l'antibiogramme :

1^{re} intention	amoxicilline : 1g 3 fois par jour pendant 7 jours
2^e intention	pivmécillinam : 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours
3^e intention	nitrofurantoïne* : 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours

* Nitrofurantoïne : contre-indication en cas d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire < 45 ml/min ou de traitements itératifs.



- Rendus : amoxicilline, pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine, triméthoprim
- Non rendus : **ATB critiques** = fluoroquinolones

	Au moins une de ces molécules de 1 ^{re} intention sensible (*)	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention ET amoxicilline-acide clavulanique ET céfixime
Amoxicilline			
Pivmécillinam			
Fosfomycine-trométamol			
Nitrofurantoïne			
Triméthoprim (1)			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (1)			
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)			
Céfixime		(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)			
Témocilline			
Céfoxitine			
Pipéracilline-tazobactam			
Ceftazidime			
Céfépime			
Aztréonam			
Amikacine, gentamicine			
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)			(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)			(C)

Exemple : pyélonéphrite aigüe

- **Traitement de relais:** (désescalade fortement recommandée pour la molécule active avec le spectre le plus étroit).
 - Par ordre de préférence :
 - amoxicilline : 1 g 3 fois par jour pendant **10 jours** ;
 - cotrimoxazole : 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant **10 jours** ;
 - amoxicilline-acide clavulanique : 1g 3 fois par jour pendant **10 jours** ;
 - ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour ou lévofloxacine 500 mg 1 fois par jour **ou** ofloxacine 200 mg 2 fois par jour pendant **7 jours** ;
 - céfixime : 200 mg 2 fois par jour pendant **10 jours** ;
 - ceftriaxone : 1 g à 2 g par jour pendant **7 jours** ;
 - En présence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu : se référer aux recommandations de la SPILF de 2018.



- Non rendus :
 - **ATB réservés aux cystites** : pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine et triméthoprime
 - **ATB critiques** : fluoroquinolones, carbapénèmes
 - *Cas particulier : céfépime et non céfotaxime pour les entérobactéries du groupe 3*

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprine-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Triméthoprine-sulfaméthoxazole				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime et ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

Et en l'absence de renseignement ?

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique : les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4^e mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

(1) L'indication des molécules suivantes est limitée au traitement des cystites : pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol et triméthoprim.

(2) Si le triméthoprim-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprim seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

Certazone				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

Qu'en pensez-vous ?

	General practitioners	Laboratory professionals
Opinion about selective reporting of AST	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Very favourable opinion ✓ Efficient to improve the appropriateness of AB prescriptions ✓ Clear and simple ✓ Provided by biologists (trusted professionals) <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Some reservations about its usefulness/ effectiveness (doubts about the ABR threat, GPs' role in ABR, and feeling that this can be an obstacle to their freedom of prescription) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable opinion ✓ Useful to improve antibiotic prescription practices ✓ Clear and concise ✓ Value their profession
Perceived impact on practices*	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Some GPs did not feel impacted in their practices ⊗ Some GPs think it is a challenge to change older GPs' practices <ul style="list-style-type: none"> ✓ Other GPs improved their prescription practices 	
Perceived constraints	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Not (or moderately) constraining <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Main constraint: call for the complete reporting ⊗ Not adapted to all clinical cases 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Low additional workload <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Main constraint: call for the complete reporting ⊗ Not adapted to all clinical cases
Generalisation	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable to the scale-up at national level ✓ Favourable to the extension to other bacteria, to other samples, to other prescribers/settings ✓ Facilitators: better information 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable to the scale-up at national level ✓ Favourable to the extension to other bacteria, to other samples ✓ Facilitators: better information of GPs, better training of laboratory professionals, better training of GPs (antibiotic treatments and resistance), adherence of all French laboratories

Figure 1. Thematic results of acceptability to GPs and laboratory professionals. * Not explored in the interview guide for laboratory professionals. AB, antibiotic; ABR, antibiotic resistance.

Qu'en pensez-vous ?

	General practitioners	Laboratory professionals
Opinion about selective reporting of AST	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Very favourable opinion ✓ Efficient to improve the appropriateness of AB prescriptions ✓ Clear and simple ✓ Provided by biologists (trusted professionals) <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Some reservations about its usefulness/ effectiveness (doubts about the ABR threat, GPs' role in ABR, and feeling that this can be an obstacle to their freedom of prescription) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable opinion ✓ Useful to improve antibiotic prescription practices ✓ Clear and concise ✓ Value their profession
Perceived impact on practices*	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Some GPs did not feel impacted in their practices ⊗ Some GPs think it is a challenge to change older GPs' practices <ul style="list-style-type: none"> ✓ Other GPs improved their prescription practices 	
Perceived constraints	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Not (or moderately) constraining <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Main constraint: call for the complete reporting ⊗ Not adapted to all clinical cases 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Low additional workload <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Main constraint: call for the complete reporting ⊗ Not adapted to all clinical cases
Generalisation	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable to the scale-up at national level ✓ Favourable to the extension to other bacteria, to other samples, to other prescribers/settings ✓ Facilitators: better information 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Favourable to the scale-up at national level ✓ Favourable to the extension to other bacteria, to other samples ✓ Facilitators: better information of GPs, better training of laboratory professionals, better training of GPs (antibiotic treatments and resistance), adherence of all French laboratories

Figure 1. Thematic results of acceptability to GPs and laboratory professionals. * Not explored in the interview guide for laboratory professionals. AB, antibiotic; ABR, antibiotic resistance.

Est-ce que ça marche ?

Est-ce que ça marche ? En France (1)

- 4 vignettes : 2 cystites à risque de complication, 1 PNA, 1 IUM
- 2 groupes de médecins généralistes (131) : ATB ciblés pour vignettes 1 et 2 vs 3 et 4
- **Augmentation de l'adéquation aux recommandations pour 3 vignettes sur 4**

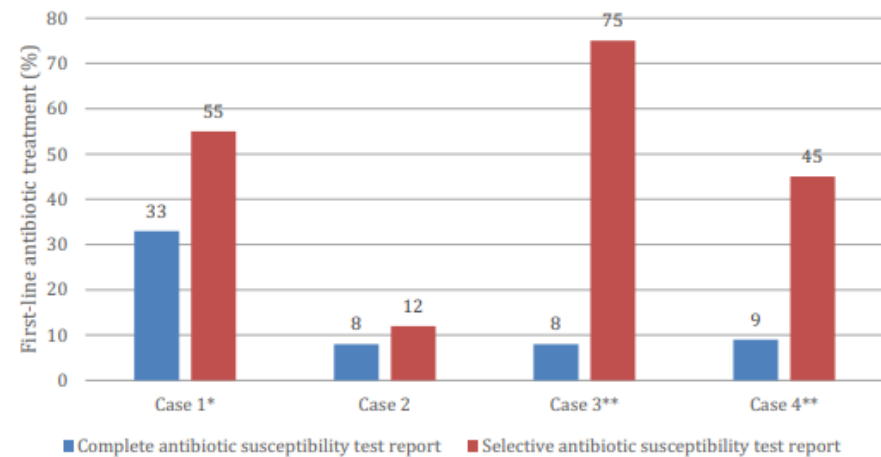


Fig. 1. Effect of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on appropriateness of targeted prescriptions (compliance with first-line targeted antibiotic therapy in the 2014 national guidelines, $n = 131$).

* $P = 0.01$.

** $P = 0.001$.

Est-ce que ça marche ? En France (1)

- 4 vignettes : 2 cystites à risque de complication, 1 PNA, 1 IUM
- 2 groupes de médecins généralistes (131) : ATB ciblés pour vignettes 1 et 2 vs 3 et 4
- Augmentation de l'adéquation aux recommandations pour 3 vignettes sur 4
- **Diminution de la prescription de amoxicilline-acide clavulanique, FQ et C3G**

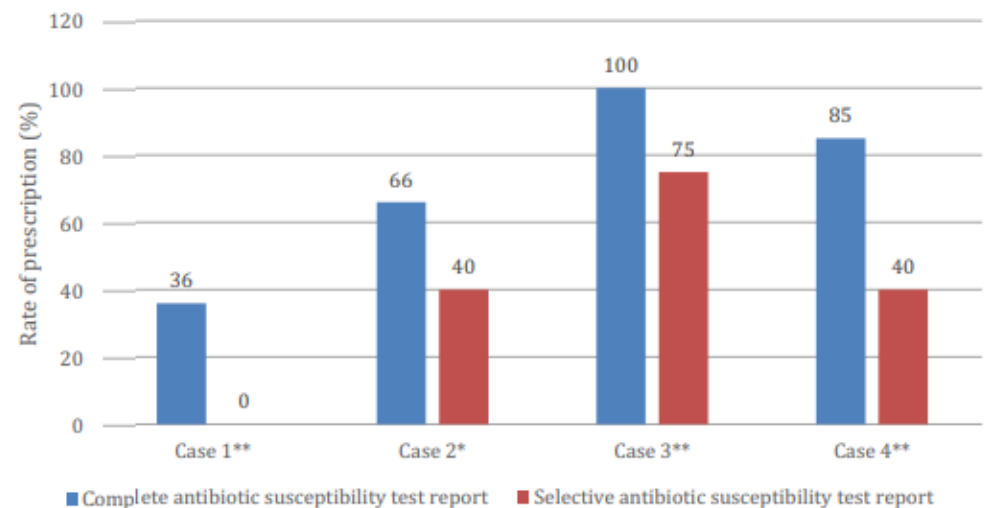


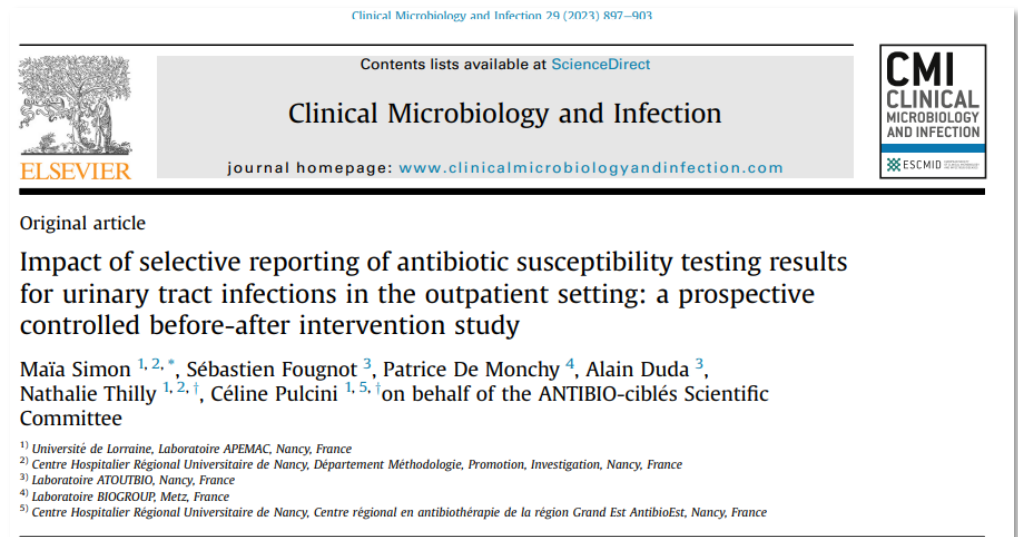
Fig. 2. Prescriptions of broad-spectrum antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins and fluoroquinolones) according to type of antibiotic susceptibility test reporting ($n = 131$).

* $P = 0.01$.

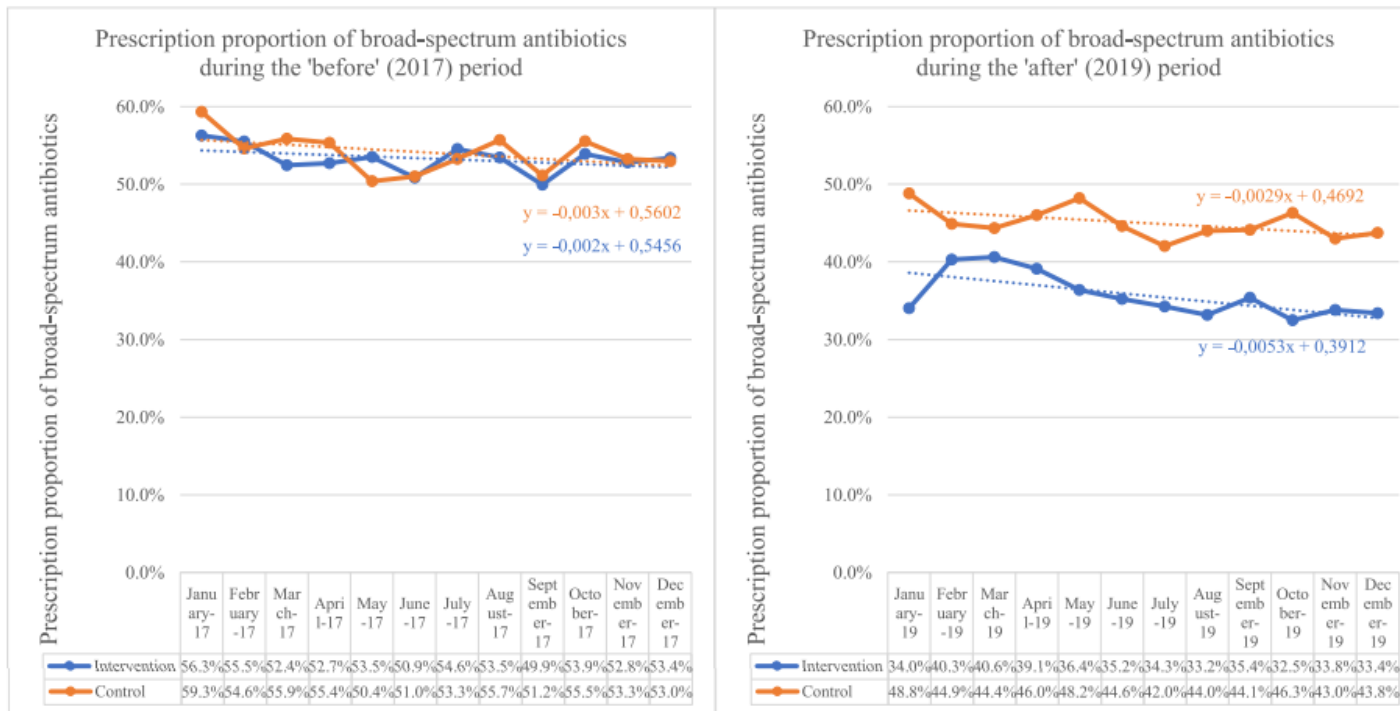
** $P < 0.001$.

Est-ce que ça marche ? En France (2)

- Essai prospectif multicentrique
- Avant-après
- 2 groupes de laboratoires :
 - 2017 : ATB complets
 - 2019 : ATB complets vs ATB ciblés
- 42 956 ECBU positifs à *E. coli*
- Données assurance maladie
- **Prescriptions ATB à fort impact écologique** : amoxicilline-acide clavulanique, C3G, quinolones dans les 15 jours après l'ECBU
- **Effets délétères** : consultations ou hospitalisations dans les 30 jours après l'ECBU



Est-ce que ça marche ? En France (2)



- Diminution plus importante de la prescription des ATB critiques avec ATB ciblés (-17,6% vs -9%)
- C3G ++ (-8,5 vs -0,1%)
- Pas d'effet délétère
- 1,2% de demandes d'ATBgramme complet par les cliniciens

Simon M, et al. Clin Microbiol Infect. 2023

Antibiogramme ciblé

À RETENIR!

- **ATBgramme ciblé = aide à la juste prescription ATB**
- **Infections urinaires de la femme adulte**
- **Bien préciser le tableau clinique** quand on prescrit un ECBU
- ATBgramme complet toujours disponible sur appel

Merci de votre attention !



laurene.deconinck@aphp.fr

emilie.rondinaud@aphp.fr



Les différentes ZIT retenues par l'EUCAST

Enterobacterales

Amoxicillin clavulanic acid (systemic)
Piperacillin-tazobactam
Ceftaroline
Ciprofloxacin

Staphylococcus spp.

Cefoxitin (*S. epidermidis*)
Ceftaroline (*S. aureus*, pneumonia and non-pneumonia)
Ceftobiprole (*S. aureus*)
Amikacin (*S. aureus*)

Pseudomonas spp.

Piperacillin
Piperacillin-tazobactam
Ceftazidime-avibactam (*P. aeruginosa*)
Colistin (MIC only)

Haemophilus influenzae

Piperacillin-tazobactam (PBP3 mutations)
Cefepime (PBP3 mutations)
Cefotaxime (PBP3 mutations)
Cefpodoxime (PBP3 mutations)
Ceftriaxone (PBP3 mutations)
Cefuroxime (iv and oral, PBP3 mutations)
Imipenem (PBP3 mutations)

Est-ce que ça marche ? A l'étranger

- A l'hôpital
- Arrêt du rendu de la ciprofloxacine sur l'ATBgramme des entérobactéries si sensibles aux autres antibiotiques
- Evolution des consommations ATB et des résistances

Est-ce que ça marche ? A l'étranger

- **Diminution des ATB critiques :**
ciprofloxacine 39 DDJ/1000JH
(IC 95% 35,0-44,0) vs 87
DDJ/1000JH (IC 95% 83,7-91,2)

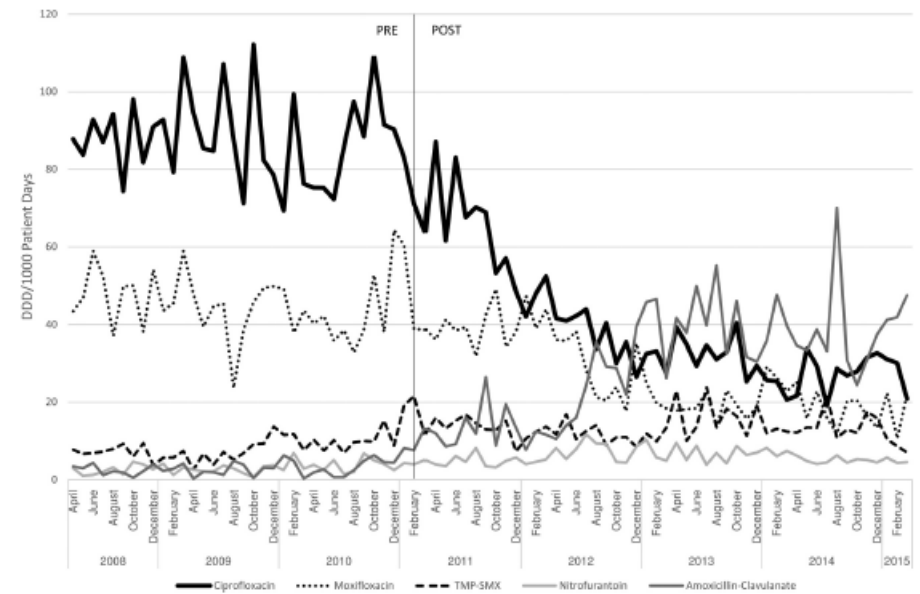


FIG 1 Antimicrobial utilization before and after ciprofloxacin selective reporting.

Est-ce que ça marche ? A l'étranger

- **Diminution des ATB critiques :**
ciprofloxacine 39 DDJ/1000JH (IC 95% 35,0-44,0) vs 87 DDJ/1000JH (IC 95% 83,7-91,2)
- **Diminution de l'ATB résistance :**
diminution *E. coli* résistants à la ciprofloxacine

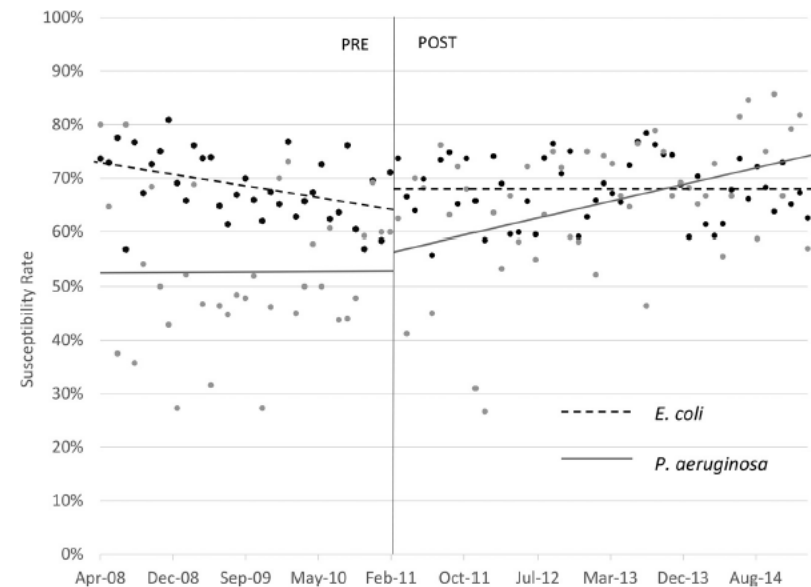


FIG 2 *E. coli* and *P. aeruginosa* susceptibility to ciprofloxacin before and after selective susceptibility reporting.