

# Comment améliorer les prescriptions AB en réduisant la prescription d'examens microbio ?

Exemple des ECBU systématiques chez les transplantés rénaux

05/10/2021

DES/DESC Maladies Infectieuses – Bon Usage des Antibiotiques

David Lebeaux (david.lebeaux@aphp.fr)



**AP-HP. Centre  
Université  
de Paris**

Unité Mobile  
d'Infectiologie  
Hôpital Européen  
Georges Pompidou



**Université  
de Paris**

INSERM  
UMRS 1138



# Monsieur X, 64 ans

---

- Transplanté rénal il y a 6 mois sur néphroangiosclérose
- Sous prednisone/tacrolimus/ mycophénolate mofétil
- Pas de complication infectieuse à ce jour
- Vient consulter au SMIT en semi-urgence pour fièvre à 39° sans frissons + brûlures mictionnelles
- PA=115/70, FC=95/min
- BU : Leuco +++/Nitrites+
- Créatininémie : 140 (VS 110)  $\mu\text{mol/l}$

# Monsieur X, 64 ans, Q1

---

- Vous prélevez un ECBU et des hémocultures
- Quelle antibiothérapie proposez-vous (QRU) ?
  - C3G (ceftriaxone ou céfotaxime, en fonction de vos politiques locales)
  - Méropénème
  - C3G + amikacine
  - Lévofloxacine
  - Cotrimoxazole

# Monsieur X, 64 ans, Q2

---

- Vous prélevez un ECBU et des hémocultures
- N'écoulant que votre courage, vous avez débuté en hospitalisation du céfotaxime IVL
- L'ECBU identifie un *E. coli* cotrimoxazole-R mais sauvage par ailleurs
- Quel relai antibiotique proposez-vous (QRU) ?
  - Amoxicilline
  - Lévofloxacine
  - Ceftriaxone

# Monsieur X, 64 ans, Q3

---

- Vous prélevez un ECBU et des hémocultures
- N'écouterant que votre courage, vous avez débuté en hospitalisation du céfotaxime IVL
- L'ECBU identifie un *E. coli* cotrimoxazole-R mais sauvage par ailleurs
- Vous optez pour un relai vers une fluoroquinolone (lévofloxacine)
- Quelle durée d'antibiothérapie proposez-vous ?

# Monsieur X, 64 ans, Q4

---

- Vous prélevez un ECBU et des hémocultures
- N'écoutez que votre courage, vous avez débuté en hospitalisation du céfotaxime IVL
- L'ECBU identifie un *E. coli* cotrimoxazole-R mais sauvage par ailleurs
- Vous optez pour un relai vers une fluoroquinolone (lévofloxacine)
- Vous prescrivez un traitement de 14j
- Votre externe vous demande quand planifier l'ECBU de contrôle.
- Vous proposez (QRU) :
  - Dans 7j
  - Dans 14j
  - Dans un mois
  - Seulement si signes cliniques d'infection urinaire

# Monsieur X, 64 ans, Q5

---

- Vous laissez rentrer Monsieur X sans ordonnance d'ECBU (car vous avez lu la biblio en pièce-jointe de la séance de DES/DESC)
- Deux semaine plus tard, son transplanteur vous appelle pour vous incendier : il vous dit que tout le monde le fait et que cela fait partie des protocoles de services
- Selon vous, quelle proportion des transplanteurs recherchaient systématiquement cette bactériurie asymptomatique en 2017 ?

# Enquête internationale menée en 2017

---

- Evaluation des pratiques « bactériurie asymptomatique après greffe rénale : diagnostic et traitement »
- 244 réponses (25 pays)
- 72% des « transplantateurs » recherchent systématiquement la bactériurie asymptomatique après greffe rénale
- Seuls 6% déclarent ne jamais la traiter

Pratique ancienne, ancrée dans les habitudes.  
Comme tout projet d'AST en transplantation, pas de modification  
solitaire des pratiques, sans validation d'équipe

# La croisade....

---

- Un peu traumatisé par l'échange, vous décidez de monter un staff pour convaincre l'équipe de transplantation d'abandonner cette pratique
- Quels sont les éléments-clés de cette discussion ?

# Les enjeux de l'AST en greffe d'organe

---

- Des patients gérés par les transplantateurs
  - Quelle place pour l'infectiologue/microbiologiste/hygiéniste/pharmacologue ?



- Des patients plus fragiles ?
- Craintes :
  - du retard thérapeutique ?
  - de la durée insuffisante ?
- Iatrogénie des anti-infectieux ?
  - Emergence/diffusion de la résistance ?
  - *C. difficile* ?

# Les enjeux de l'AST en greffe d'organe

---

- Des patients gérés par les transplantateurs
  - Quelle place pour l'infectiologue/microbiologiste/hygiéniste/pharmacologue ?



- Des patients plus fragiles ?

- Craintes :

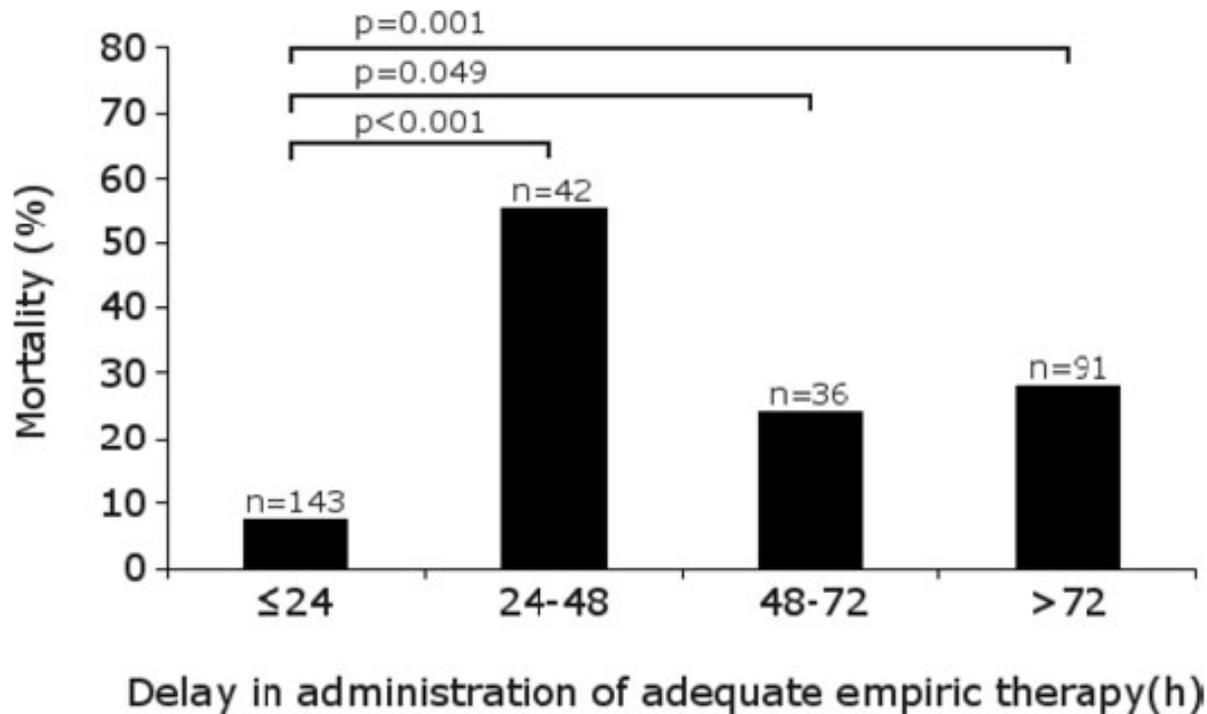
- du retard thérapeutique ?
- de la durée insuffisante ?

- Latrogénie des anti-infectieux ?

- Emergence/diffusion de la résistance ?
- *C. difficile* ?

# Impact du retard à l'antibiothérapie active

- Etude de cohorte rétrospective (rein, foie, poumon) 2002-2004
- 169/312 antibiothérapies « inadéquate »
- Environ 40% de MDR
- Aucune information sur la fréquence du choc



# Impact du retard à l'antibiothérapie active

- Etude de cohorte rétrospective (rein, foie, poumon) 2002-2004
- 169/312 antibiothérapies « inadequate »
- Environ 40% de MDR
- Aucune information sur la fréquence du choc

**Table 6:** Multivariable logistic regression analysis predicting hospital mortality

Predictor	Odds ratio	95% CI		p-Value
		Lower	Upper	
IET (1 h increment)	1.012	1.006	1.018	<0.001
APACHE II score (1 point increment)	1.255	1.163	1.336	<0.001
Previous antibiotic use	3.562	1.509	8.406	0.004
ICU-acquired infection	6.273	2.793	14.090	<0.001

APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; CI = confidence interval; ICU = intensive care unit; IET = inadequate antibiotic therapy.

# Impact du retard à l'antibiothérapie active

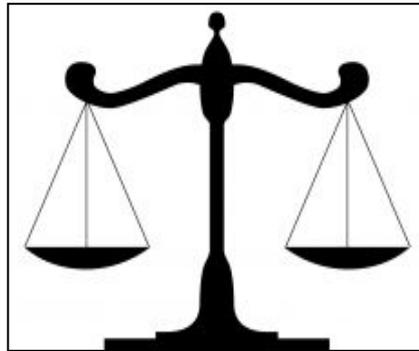
---

- Etude de rétrospective 2006
- 366 patients transplantés, 114 patients ont eu 208 infections (bactériennes ou fongiques)
- Mortalité J28
  - si antibiothérapie « inadéquate » à H24 = 14%
  - si antibiothérapie « adéquate » à H24 = 2% (p=0,03)

# Les enjeux de l'AST en greffe d'organe

---

- Des patients gérés par les transplantateurs
  - Quelle place pour l'infectiologue/microbiologiste/hygiéniste/pharmacologue ?



- Des patients plus fragiles ?
- Craintes :
  - du retard thérapeutique ?
  - de la durée insuffisante ?
- Latrogénie des anti-infectieux ?
  - Emergence/diffusion de la résistance ?
  - *C. difficile* ?
  - Toxicité rénale/hématologique ?

# Transplantés exclus des études sur durées courtes

**Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial**

*Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman*

**Comparison of Ciprofloxacin (7 Days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 Days) for Acute Uncomplicated Pyelonephritis in Women**  
A Randomized Trial

**Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study**

*Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins*

**JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#) | LESS IS MORE**

**Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia**  
A Multicenter Randomized Clinical Trial

**Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial** ID = 5%

*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group\**

**Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection** CTC = 6%

*R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans, C.H. Cook, P.J. O'Neill, J.E. Mazuski, R. Askari, M.A. Wilson, L.M. Napolitano, N. Namias, P.R. Miller, E.P. Dellinger, C.M. Watson, R. Coimbra, D.L. Dent, S.F. Lowry,\* C.S. Cocanour, M.A. West, K.L. Banton, W.G. Cheadle, P.A. Lipsett, C.A. Guidry, and K. Popovsky*

# Les enjeux de l'AST en greffe d'organe

---

- Des patients gérés par les transplantateurs
  - Quelle place pour l'infectiologue/microbiologiste/hygiéniste/pharmaco ?



- Des patients plus fragiles ?
- Craintes :
  - du retard thérapeutique ?
  - de la durée insuffisante ?

- latrogénie des anti-infectieux ?
  - Emergence/diffusion de la résistance ?
  - *C. difficile* ?

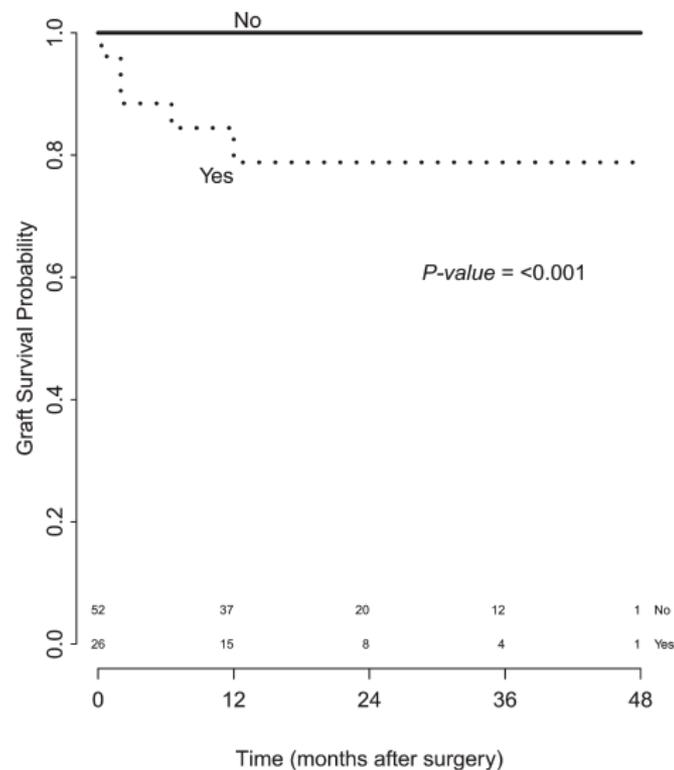
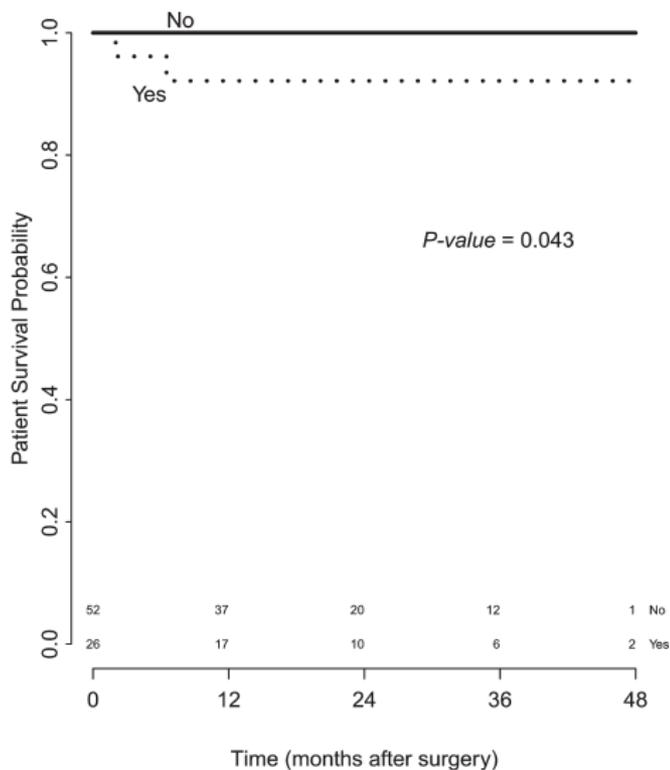
# Transplantation et multi-résistance

---

- Incidence de 3 à 10% d'infection à CR *K. pneumoniae* après transplantation (pays endémiques)
- Site infecté en fonction de l'organe transplanté
  - IU si rein
  - Pneumonie si poumon
  - Intra-abdo et bactériémie si foie
- Impact pronostique +++

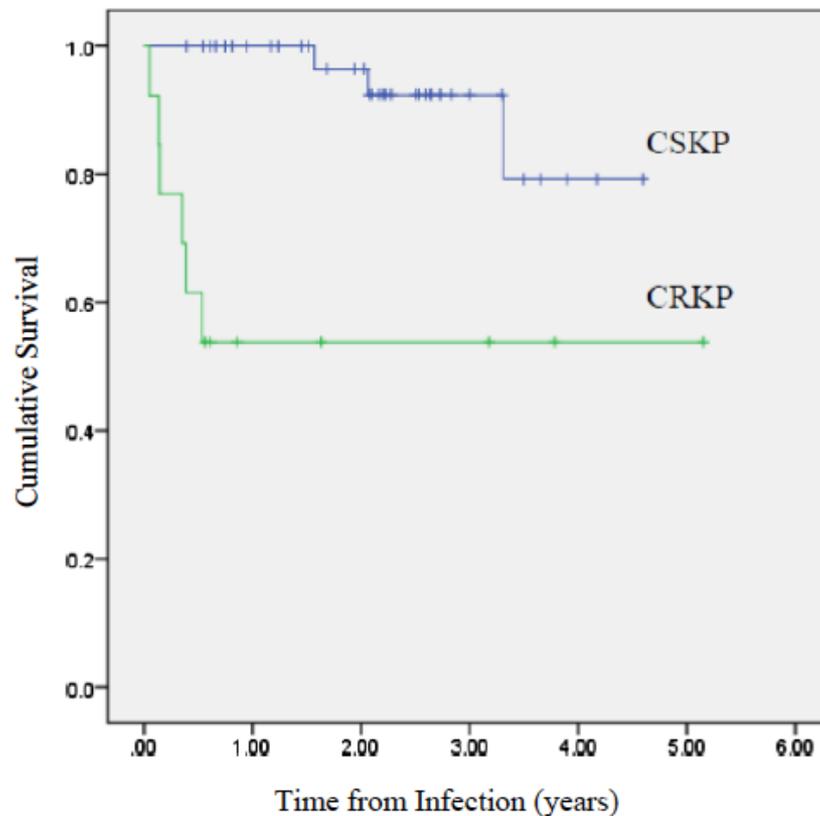
# Transplantation et multi-résistance : pronostic

- Etude rétrospective, cas-témoins, transplantés rénaux, Italie
- Cas (n=26) = infections à C-Resistant *K. pneumoniae* (2010-2014)
- Témoin (n=52) = transplantés non infectés



# Transplantation et multi-résistance : pronostic

- Etude rétrospective, cas-témoins, transplantés rénaux, NY, USA
- Cas (n=13) = infections à C-Resistant *K. pneumoniae* (2006-2010)
- Témoin (n=39) = infections à C-Susceptible *K. pneumoniae*



# Transplantation et multi-résistance : pronostic

- Etude rétrospective cas-témoins transplantés rénaux, NY, USA

- Cas (n=13)

- Témoin (n=39)

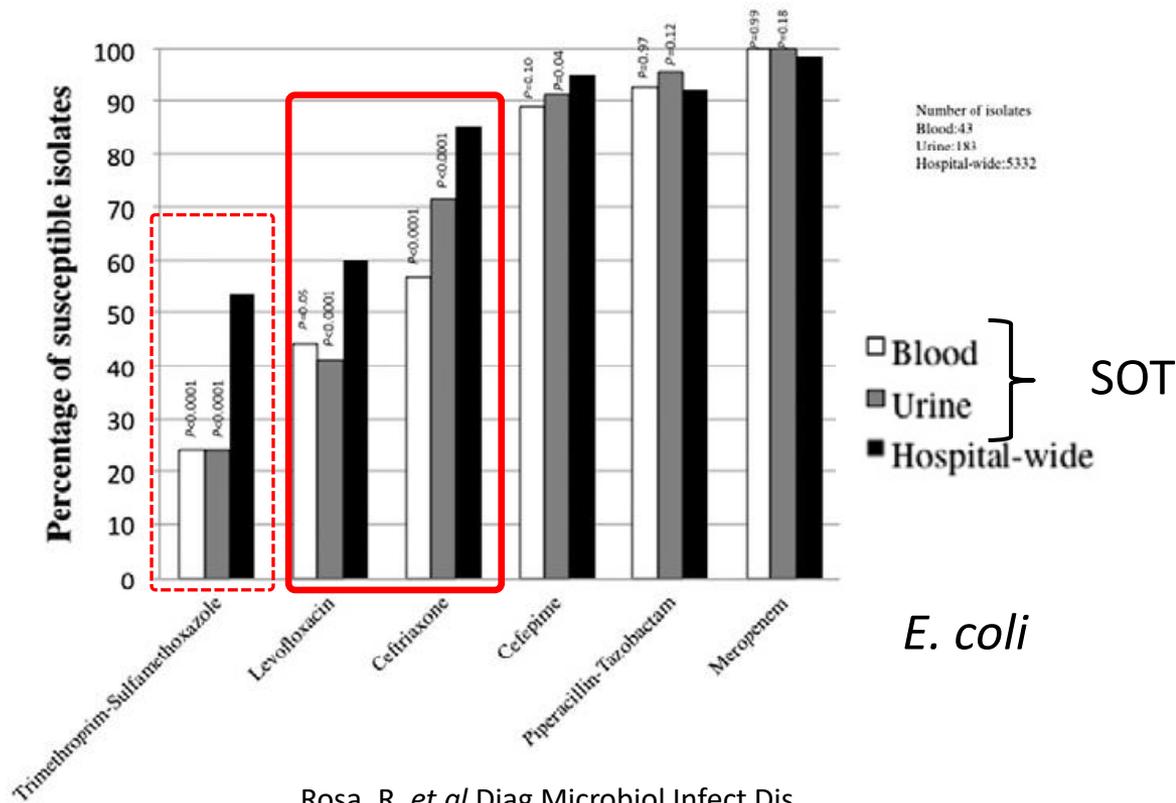
	Cases <sup>1</sup> N = 13 No. (%)	Controls <sup>2</sup> N = 39 No. (%)	P-value
Need for source control	6 (46)	3 (8)	<b>0.005</b>
Managed inpatient	13 (100)	22 (56)	<b>0.005</b>
Death	6 (46)	3 (8)	0.005
Recent antibiotics	12 (92)	17 (44)	<b>0.003</b>
β-lactam+ β-lactamase inhibitor	8 (62)	9 (23)	<b>0.01</b>
3rd/4th generation cephalosporin	6 (46)	4 (10)	<b>0.01</b>
Quinolones	9 (69)	6 (15)	<b>&lt;0.001</b>
Aminoglycosides	3 (23)	5 (13)	0.40
Carbapenem	4 (31)	1 (3)	<b>0.01</b>
Monobactam	2 (15)	0	0.06
Two or more antibiotic classes	10 (77)	8 (21)	<b>&lt;0.001</b>

2006-2010)

*iae*

# Les patients transplantés ont-ils plus de résistance ?

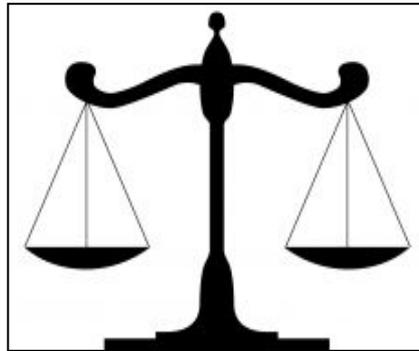
- Etude rétrospective, 1 centre hospitalier en Floride
- 2013-2014
- Comparaison des antibiogrammes des bactéries isolées chez des patients transplantés VS tout l'hôpital (exclusion écouvillons)



# Les enjeux de l'AST en greffe d'organe

---

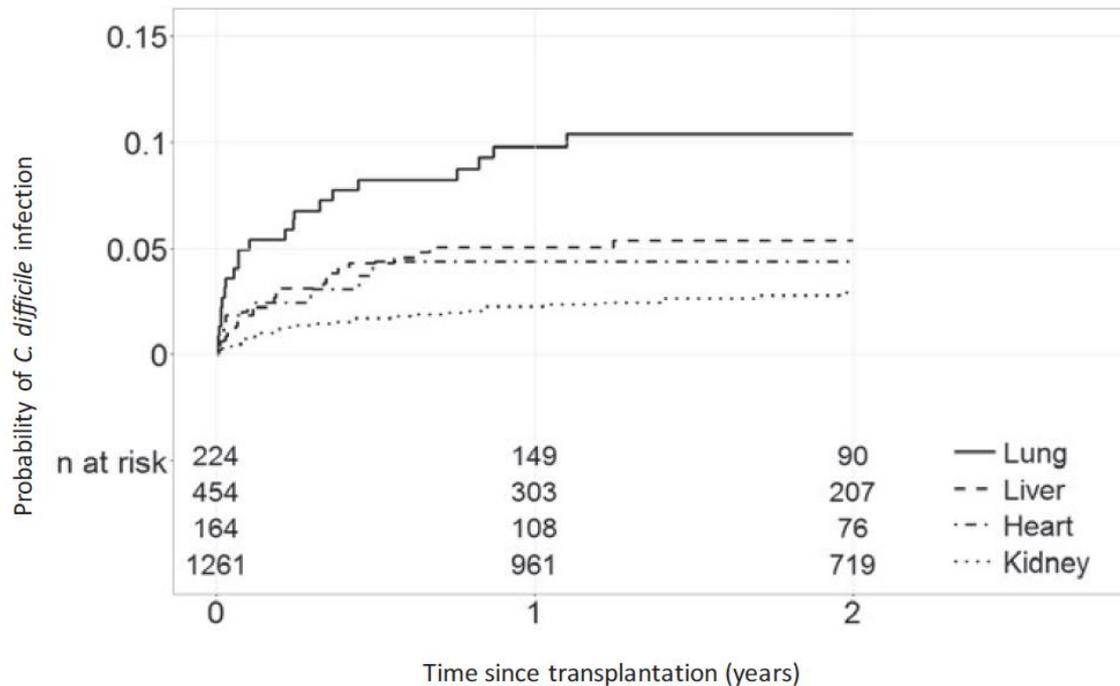
- Des patients gérés par les transplantateurs
  - Quelle place pour l'infectiologue/microbiologiste/hygiéniste/pharmaco ?



- Des patients plus fragiles ?
- Craintes :
  - du retard thérapeutique ?
  - de la durée insuffisante ?
- Iatrogénie des anti-infectieux ?
  - Emergence/diffusion de la résistance ?
  - *C. difficile* ?

# Impact de l'infection à *C. difficile*

- Cohorte suisse des transplantés (STCS) = 2154 patients
- Etude cas (n=87)-témoins (n=174) 2008-2013
- Incidence = 0,47/10000 patients/jour



# Impact de l'infection à *C. difficile*

---

- Cohorte suisse des transplantés (STCS) = 2154 patients
- Etude cas (n=87)-témoins (n=174) 2008-2013
- Facteurs de risque :
  - Infection dans les 3 mois précédent la CDI (OR=2,82 [1,29-6,19])
  - Antibiothérapie dans les 3 mois précédent la CDI (OR=4,51 [2,03-10])

# Impact de l'infection à *C. difficile*

---

- Cohorte suisse des transplantés (STCS) = 2154 patients
- Etude cas (n=87)-témoins (n=174) 2008-2013
- Facteurs de risque :
  - Infection dans les 3 mois précédent la CDI (OR=2,82 [1,29-6,19])
  - Antibiothérapie dans les 3 mois précédent la CDI (OR=4,51 [2,03-10])
- CDI = facteur de risque de perte du greffon  
→(OR=2,24 [1,15-4,37])

# Lutte contre les antibiothérapies « inutiles »

---

- Exemple de la bactériurie asymptomatique après greffe rénale
- Fréquente : 17 à 51% (1-2)
- $\frac{3}{4}$  des médecins la recherchent (3)
- Seuls 6% déclarent ne jamais la traiter (3)
- Littérature médiocre à ce jour (4)

→ Etude BiRT (Julien Coussement) (5) :

- Essai randomisé contrôlé, 15 centres de transplantation
- 198 greffés rénaux ( $\geq 18$  ans,  $\geq 2$  mois post-greffe), bactériurie asymptomatique
- Randomisation: antibiotiques (10 jours) vs. Abstention
- Critère de jugement : infection urinaire symptomatique (suivi: 12 mois)

1-Fiorento, *et al* Kidney Int 2010

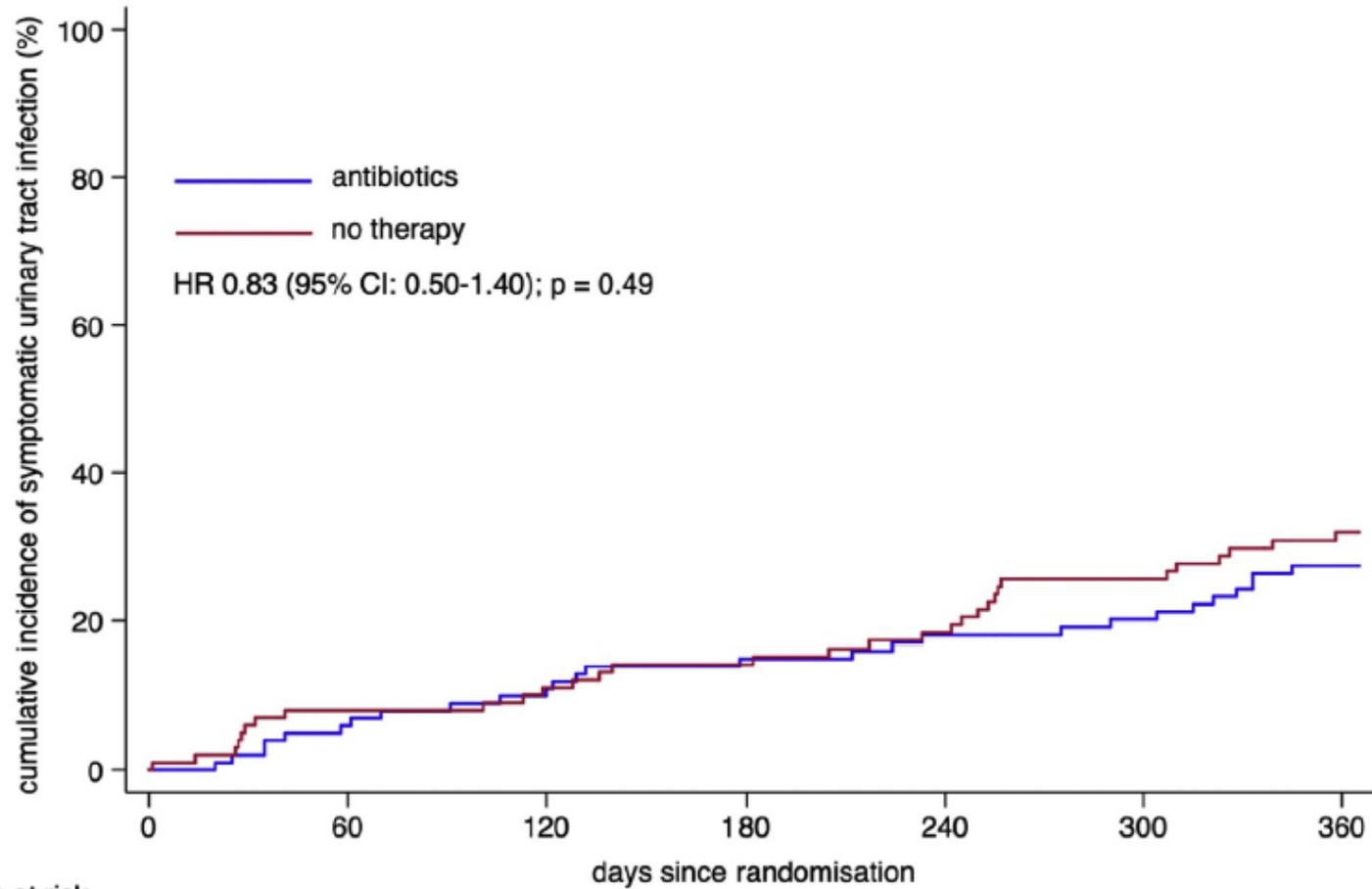
2-Greenet *et al* Eur J Clin Microb Infect Dis 2012

3-Coussement, J. *et al* Nephrol Dial Transplant 2018

4-Coussement, J. *et al* Cochrane Database of Systematic Reviews 2017

5-Coussement, J. *et al* Clin Micro Infect 2021

# Lutte contre les antibiothérapies « inutiles »



Patients at risk

antibiotics	100	94	90	85	80	77	66
no therapy	99	91	86	83	79	72	60

• Mortalité et rejet = idem

# Conclusions, l'AST en transplantation

---

- Enjeux majeurs (mortalité, résistance, *C. difficile*, ...)
- Impose multidisciplinarité (microbiologie, hygiène, chirurgie) + liant humain (visites, staff communs) avec l'équipe de transplantation
  - **Ne pas modifier les pratiques seul, sans validation de l'équipe**
- Reconnaître la « fragilité » des patients mais introduire les risques liés aux mésusages des antibiotiques dans ces populations
- Proposer/participer à des projets collaboratifs d'évaluation des pratiques
- Abandon des ECBU systématique chez le greffé rénal = illustration de ces enjeux +++

# Pour que la mayonnaise prenne.....

## A Handshake From Antimicrobial Stewardship Opens Doors for Infectious Disease Consultations

