



Dans le contexte épidémiologique des EPC en 2016, quels conseils antibiotiques?

Sylvain Diamantis
Melun



Conseil antibiotique: Deux objectifs

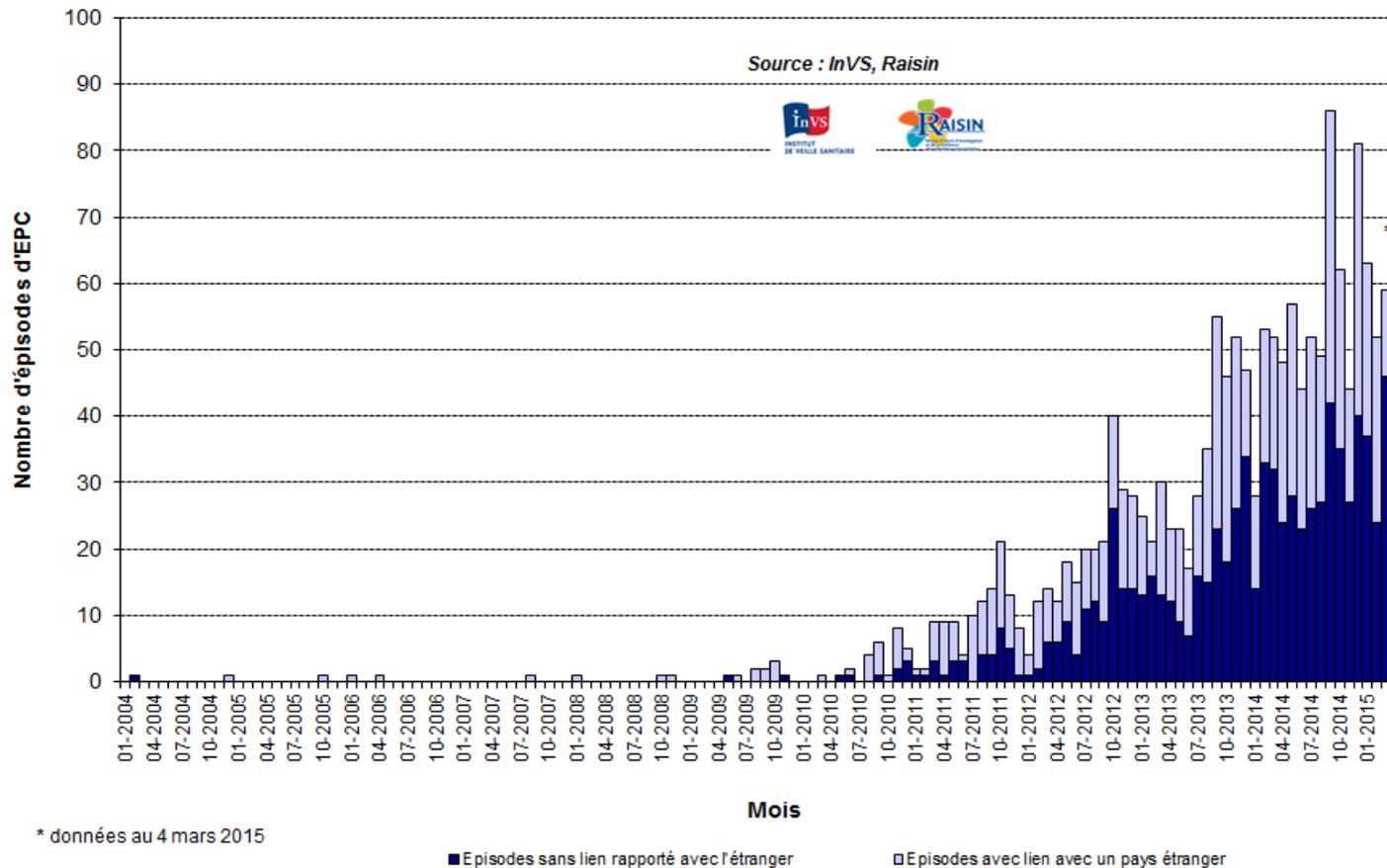
1. Objectif individuel : Traiter efficacement
2. Objectif collectif: Prévenir l'émergence et la dissémination des BHR

Plan

- Quel place de l' antibiotic stewardship dans le contexte épidémiologique des EPC en 2016?
- Le conseil antibiotique dans les recommandations existantes
- Impact écologique des antibiotiques, analyse de données existantes:
 - Le point de vue du microbiologiste
 - Le point de vue du réanimateur
- **Antibiotique stewardship**
- **Expérience de terrain**
 - Réanimation Melun
- **Proposition de stratégie**

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par mois de signalement

Bilan au 4 mars 2015 (N= 1625 épisodes)



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par bactéries

Bilan au 4 mars 2015 (N= 1625 épisodes)

Bactérie	Episodes dans lesquels la bactérie est impliquée	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1002	62
<i>Escherichia coli</i>	514	32
<i>Enterobacter cloacae</i>	199	12
<i>Citrobacter freundii</i>	74	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	38	2
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	29	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	26	2
<i>Proteus</i>	9	<1
<i>Serratia</i>	9	<1
<i>Morganella morganii</i>	6	<1
<i>Providencia</i>	4	<1
<i>Enterobacter autres</i>	4	<1
<i>Raoultella</i>	4	<1
<i>Salmonella</i>	3	<1
Autres espèces	1	<1
Total des épisodes	1625*	**



* 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 246 épisodes

** Total supérieur à 100% car plusieurs bactéries associées dans 1256 épisodes

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par mécanisme

Bilan au 4 mars 2015 (N= 1625 épisodes)

Mécanisme de résistance	Episodes dans lesquels le mécanisme est impliqué	
	Nb d'épisodes	% des épisodes
OXA-48 et OXA-48 like	1257	77
NDM-1 ou NDM (sans précision)	215	13
KPC	105	6
VIM	77	5
IMI	9	<1
IMP	5	<1
GES-6	1	<1
Total des mécanismes	1625*	**



* 2 mécanismes de résistance associés dans 44 épisodes

** Total supérieur à 100% car deux mécanismes de résistance associés dans 44 épisodes

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, sans lien avec un pays étranger* et type de carbapénémases

Bilan au 4 mars 2015 (N= 819 épisodes)

- 819 épisodes sans voyage du cas index à l'étranger
(pas de voyage retrouvé ou pas de voyage signalé)

	Carbapénémase							Total
	OXA-48 like	NDM	VIM	KPC	IMI	IMP	GES-6	
Aucun lien identifié avec l'étranger	667 (2010)	68 (2010)	52 (2004)	30 (2010)	8 (2011)	3 (2004)	1 (2012)	819 *
	81%	8%	6%	4%	1%	<1%	<1%	100% *

* deux mécanismes associés dans dix épisodes

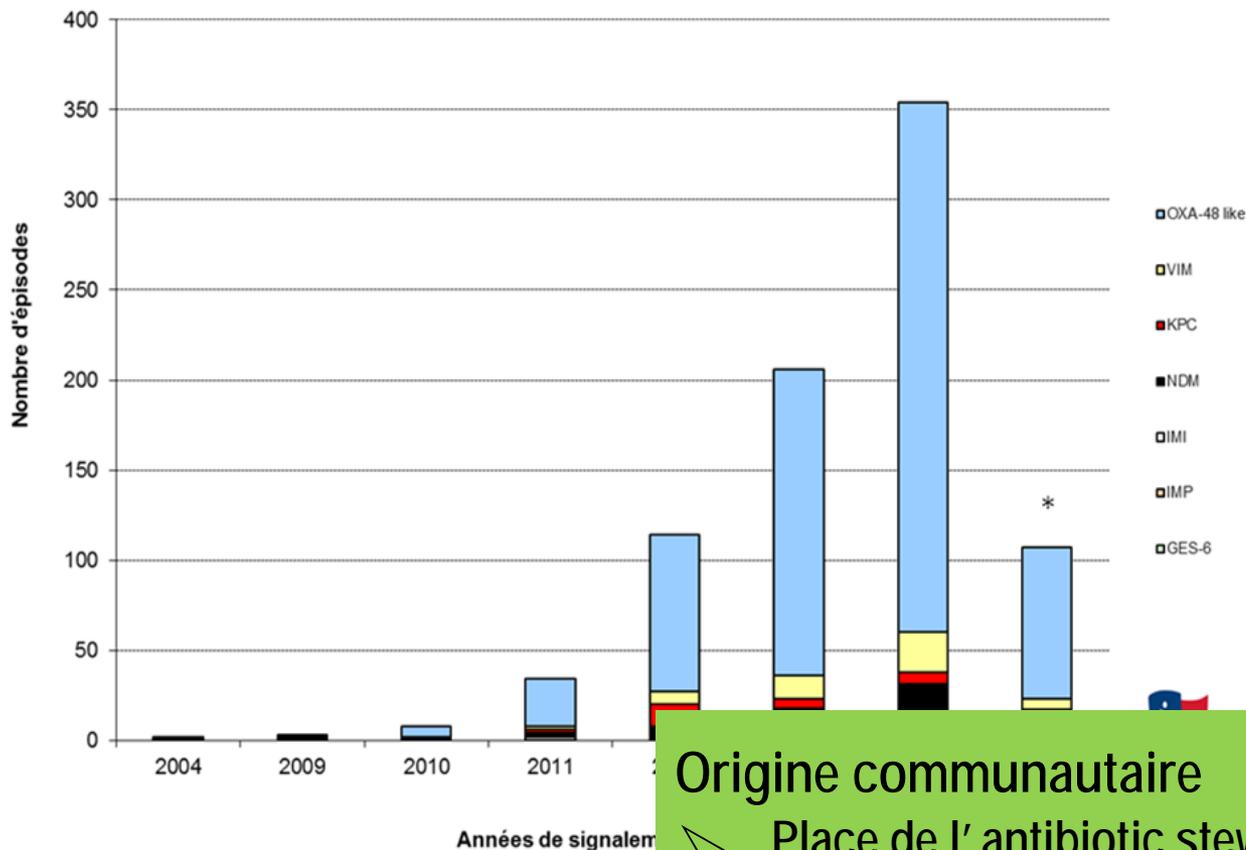


- 667 épisodes (81%) sans voyage du cas index à l'étranger impliquent le mécanisme OXA-48

* Lien avec l'étranger : hospitalisation ou voyage sans hospitalisation du cas index à l'étranger

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, sans lien avec un pays étranger* et type de carbapénémases, par année de signalement

Bilan au 4 mars 2015 (N= 819 épisodes)



* Données au 4 mars 2015

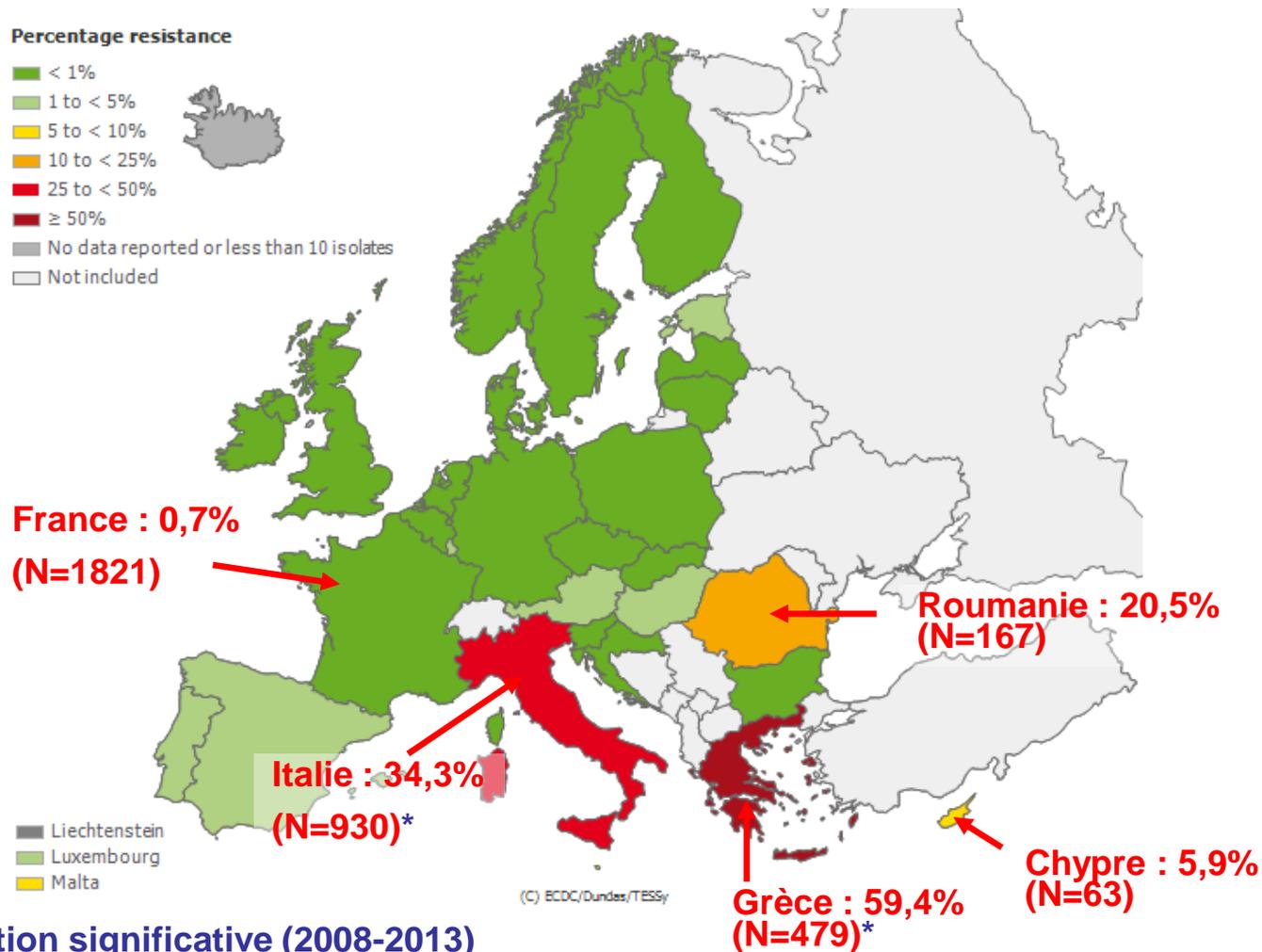
Origine communautaire

- Place de l'antibiotic stewardship en ville
- Mise en échec des stratégies d'hygiène hospitalière habituel :
- Place de l'antibiotic stewardship à l'hôpital

* Lien avec l'étranger : hospital index à l'étranger

Mise en perspective avec la situation internationale

K. pneumoniae : proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2013



* Augmentation significative (2008-2013)

Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

Place de l'antibiothérapie au décours d'une épidémie d'EPC . Etat des lieux en France 2015

- 1625 épisodes recensés concernant 2836 patients
 - 574 (21%) infectés
 - 2179 (79%) colonisés
- 1 à 148 cas par épisode
- Survenue de cas secondaires : 194 épisodes (12%)
 - Dans ces épisodes :
 - Nombre moyen de cas : 7 cas
 - Nombre médian de cas : 3 cas
- Type d'infection:
 - infections urinaires (47%)
 - bactériémies (20%)
 - pneumopathies (14%)
- Type de colonisation:
 - digestives (76%): portage
 - urinaires (26%)
 - pulmonaires (4%)

-Contrôle complet grâce aux mesures d'hygiène

-Problème du portage > l'infection



Place de l' antibiotic stewardship pour diminution de l'acquisition d'un portage

Le conseil antibiotique dans les recommandations existantes

BMR

En france :

- F** **Réseau Inter-Clin 66.** Patients identifiés BMR/BHRe : information aux médecins traitants. 2015/12, 4 pages.
- F** **Arlin Poitou Charentes, Omedit, ARS Poitou-Charentes.** La résistance des bactéries aux antibiotiques. Plaquette usager. 2015/11, 5 pages.
- R** **Arlin Auvergne.** Kit BMR pour les établissements médico-sociaux. 2015/06, 30 pages.
- F** **CClin Paris-Nord.** Vous êtes porteur d'une bactérie émergente hautement résistante aux antibiotiques (BHRe). 2014/09, plaquette.
- F** **CClin Paris-Nord.** Accueil d'un résident porteur ou ancien porteur de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) en établissements médico-sociaux (EMS). 2014/09, 2 pages.
- F** **CClin Paris-Nord.** Votre enfant est porteur d'une BMR. 2014/09, plaquette.
- R** **HCSP.** Conduite à tenir lors d'épisodes de cas groupés d'infections cutanées suppuratives liées aux souches de SARM Co. 2014/07, 48 pages.
- R** **CNR.** Note technique : détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénèmase. 2014/01, 13 pages.
- F** **Arlin Nord Pas de Calais.** Information sur les bactéries multi résistantes (BMR) pour le patient et sa famille. Arlin Nord Pas de Calais, ARS Nord Pas de Calais, CISS, URPS. 2013, 2 pages.
- F** **Arlin Auvergne.** Maîtrise du risque infectieux lors des transports sanitaires. 2013/03, 2 pages.
- F** **CClin Paris-Nord.** Conduite à tenir pour l'élimination des excréta. 2013, 2 pages.
- F** **CClin Ouest.** Précautions spécifiques BHRe (Patients infectés ou colonisés). 2013, 2 pages.
- R** **HCSP.** Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). 2013, 79 pages.

HCSP 2010 BLSE: conseil antibiotique

Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée, retenir le spectre **le moins "sélectionnant"** possible est conceptuellement intéressant. La réflexion est très large, englobant l'ensemble des prescriptions puisque, quel que soit l'organe ciblé, l'antibiothérapie peut modifier la flore digestive (y compris pour les schémas administrés par voie parentérale pour toutes les molécules à sécrétion digestive). Or, notamment pour des raisons de biodisponibilité, les recommandations françaises actuelles font une large place aux pénicillines A comparativement aux pénicillines V et M, y compris pour cibler des infections n'impliquant pas des infections à bactéries à Gram négatif : antibiothérapie par amoxicilline des angines à streptocoques (selon les données d'un TDR), des érysipèles, des pneumopathies présumées à pneumocoques... D'autres pays ont retenu de s stratégies différentes, avec par exemple une bien plus large utilisation des pénicillines V et M et des macrolides dans des pays d'Europe du Nord connaissant une moindre prévalence globale de l'antibiorésistance. Il y a là sans doute un important champ de recherche et d'évaluation.

« Cet impact a deux conséquences :

- du point de vue collectif, il est important de **réduire les volumes globaux d'antibiotiques, en particulier ceux avec activité anti-anaérobie impactant sur la flore commensale digestive ;**
- au niveau individuel, il est impératif de **limiter les antibiothérapies au strict minimum** chez les patients porteurs de BHRe pour limiter leur multiplication ».

 **HCSP.** Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). 2013, 79 pages.

Recommendations

Epidemic setting

Strong recommendation: Implement an antimicrobial stewardship programme. Plan interventions of restriction of antibiotic usage to reduce the spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (moderate level of evidence)

Recommendations

Endemic setting

Strong recommendation: Implement an antimicrobial stewardship programme to reduce the spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (moderate level of evidence)

BMR

En france :

- F** Réseau Inter-Clin 66. Patients identifiés BMR/BHRe : information aux médecins traitants. 2015/12, 4 pages.
- F** Arlin Poitou Charentes, Omedit, ARS Poitou-Charentes. La résistance des bactéries aux antibiotiques. Plaquette usager. 2015/11, 5 pages.
- R** Arlin Auvergne. Kit BMR pour les établissements médico-sociaux. 2015/06, 30 pages.
- F** CClin Paris-Nord. Vous êtes porteur d'une bactérie émergente hautement résistante aux antibiotiques (BHRe). 2014/09, plaquette.
- F** CClin Paris-Nord. Accueil d'un résident porteur ou ancien porteur de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) en établissements médico-sociaux (EMS). 2014/09, 2 pages.



S'assurer que le médecin traitant est informé du portage BHRe de son patient et de la nécessité d'un usage approprié de l'antibiothérapie

- F** CClin Ouest. Précautions spécifiques BHRe (Patients infectés ou colonisés). 2013, 2 pages.
- R** HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe). 2013, 79 pages.

Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé

- « Définir quel devrait être le traitement antibiotique le plus adapté au profil de résistance de la souche impliquée, en cas de survenue d'infection »
- « Limiter l'utilisation des antibiotiques afin de diminuer la pression de sélection, facteur de risque majeur d'émergence des ERV »

09/10/2006 Ministère de la santé

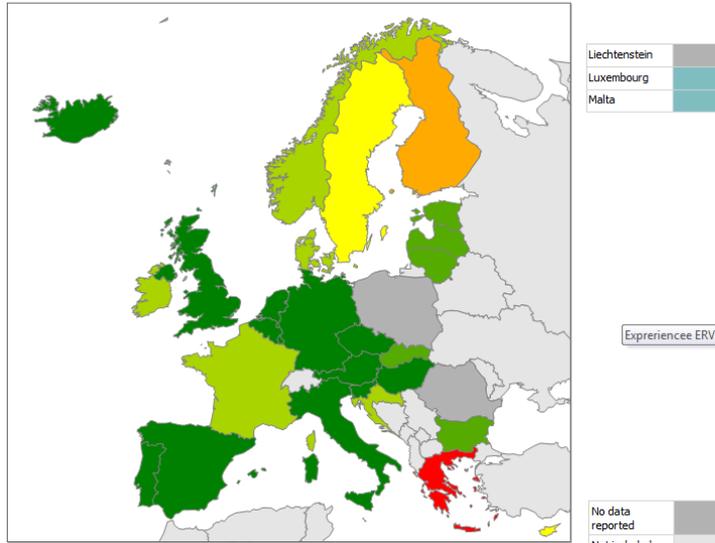
Quel conseil antibiotique?

- **Retenir le spectre le moins « sélectionnant »**
- **Réduire les volumes globaux d'antibiotiques, en particulier ceux avec activité anti-anaérobie**
- **Limiter les antibiothérapies au strict minimum**
- **Implémenter une politique d'antibiotique stewardship**
- **Informers le médecin traitant et conseiller un usage approprié des antibiotiques**

Impact écologique des antibiotiques

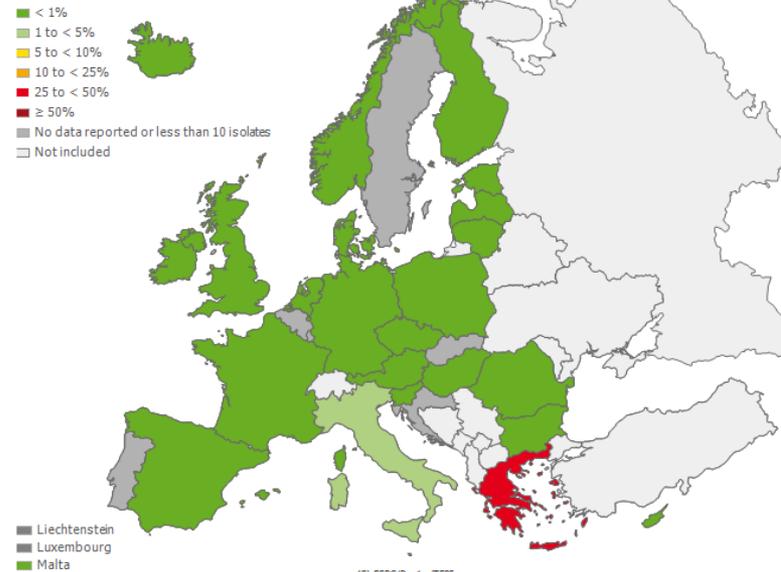
Geographical distribution of the consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006

Consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006



Proportion of Carbapenems Resistant (R+I) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2006

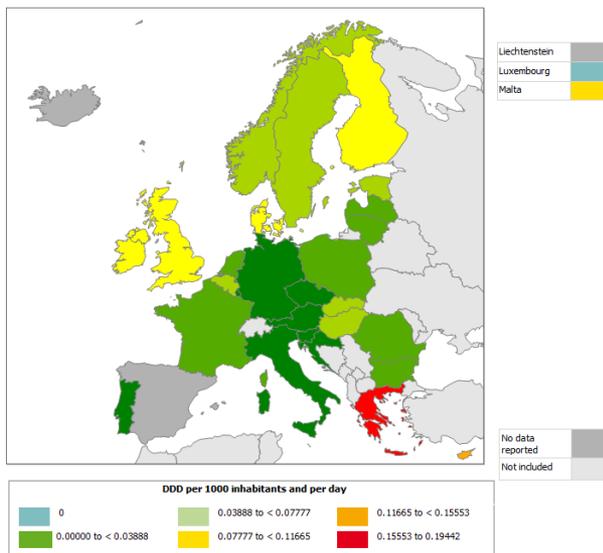
percentage resistance



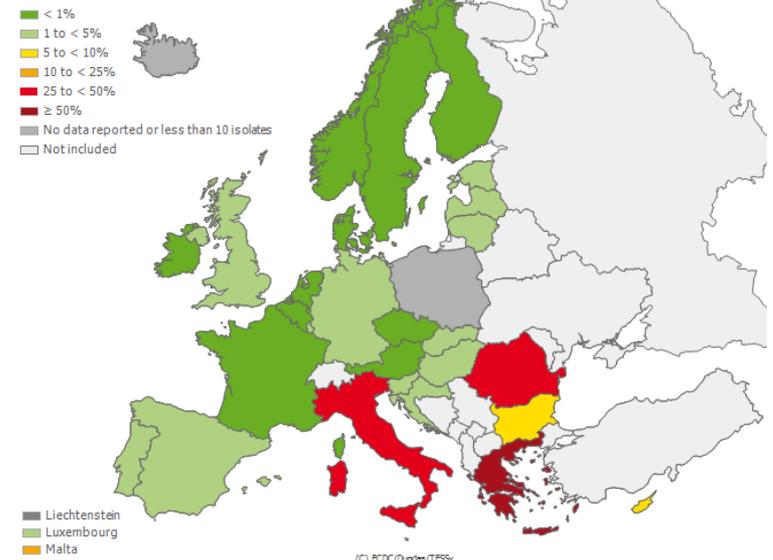
(C) ECDC/Dunies/TESSy

Consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

2014

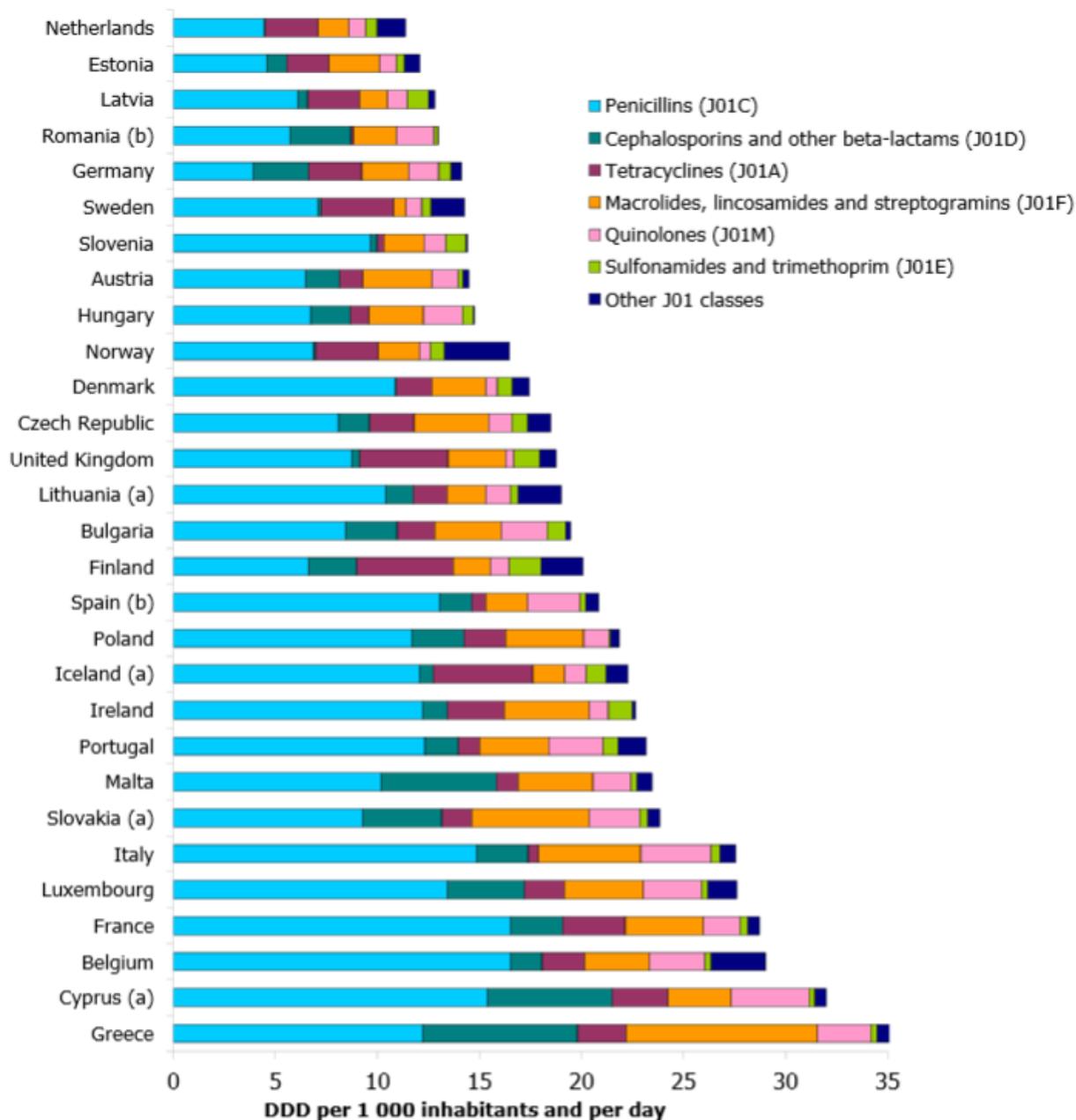


Percentage resistance



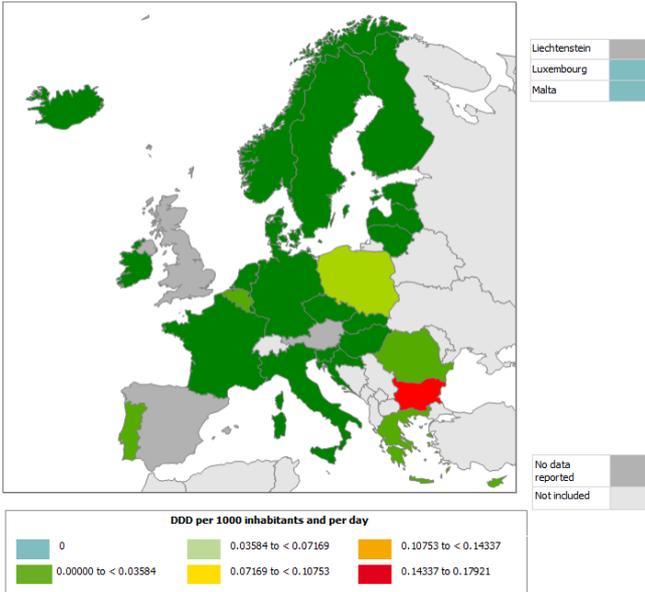
(C) ECDC/Dunies/TESSy

Figure 3.1. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2011, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day



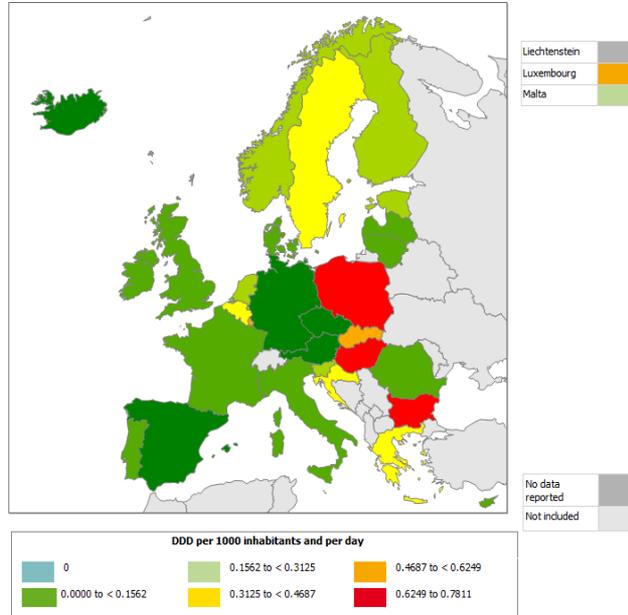
Geographical distribution of the consumption of Imidazole Derivatives (ATC group J02AB) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

Consumption of Imidazole Derivatives (ATC group J02AB) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014



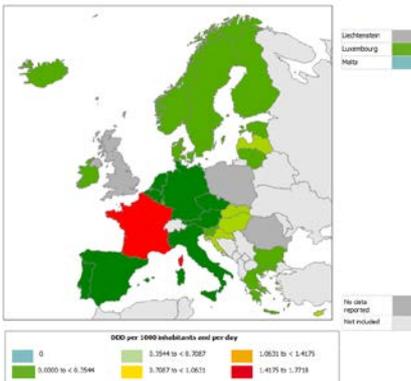
Geographical distribution of the consumption of Lincosamides (ATC group J01FF) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

Consumption of Lincosamides (ATC group J01FF) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014



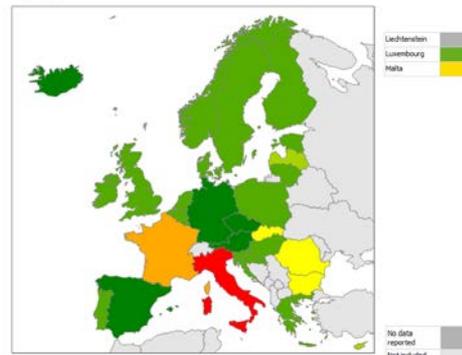
Geographical distribution of the consumption of Third-Generation Cephalosporins (ATC group J01DD) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006

Consumption of Third-Generation Cephalosporins (ATC group J01DD) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006



Geographical distribution of the consumption of Third-Generation Cephalosporins (ATC group J01DD) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

Consumption of Third-Generation Cephalosporins (ATC group J01DD) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014



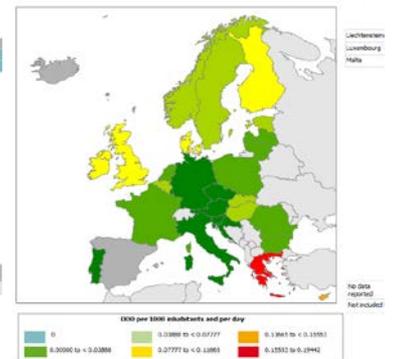
Geographical distribution of the consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006

Consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2006

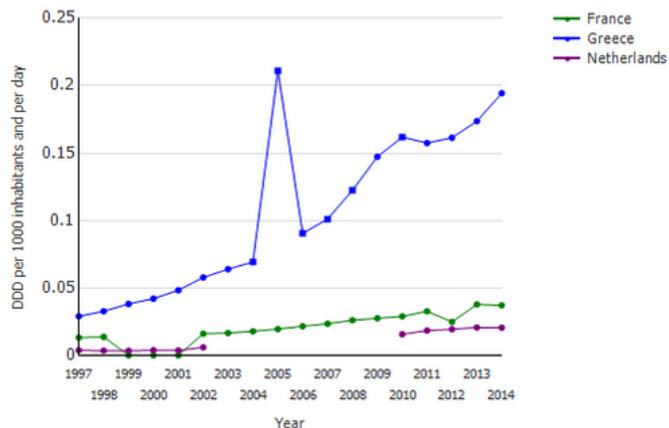


Geographical distribution of the consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

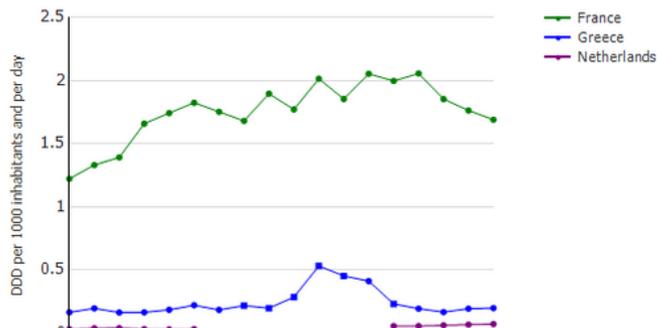
Consumption of Carbapenems (ATC group J01DH) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014



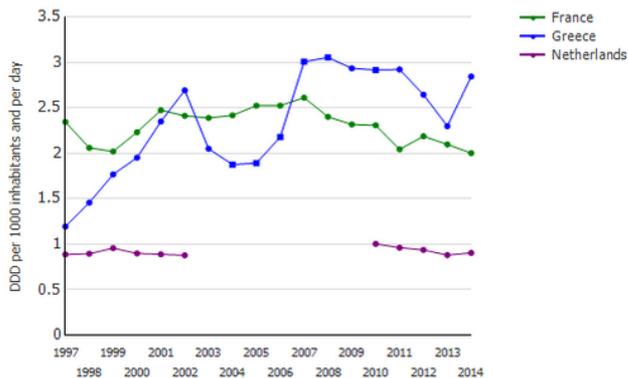
Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01DH (carbapenems) in the community and hospital sector in Greece, France and Netherlands from 1997 to 2014



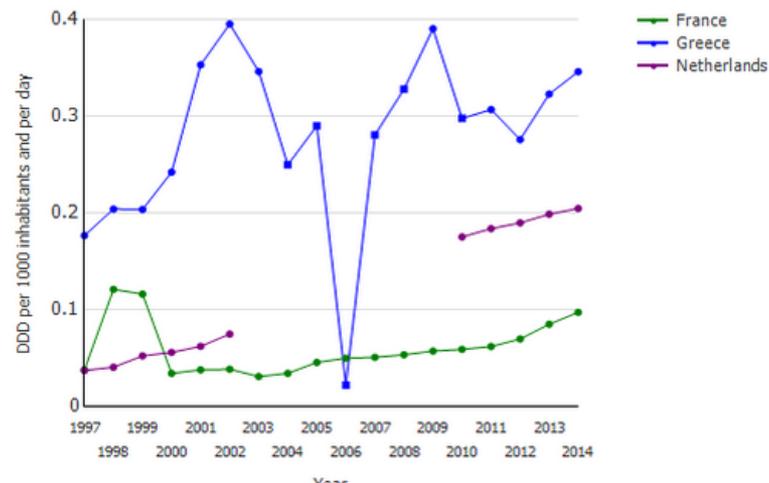
Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01DD (third-generation cephalosporins) in the community and hospital sector in Greece, France and Netherlands from 1997 to 2014



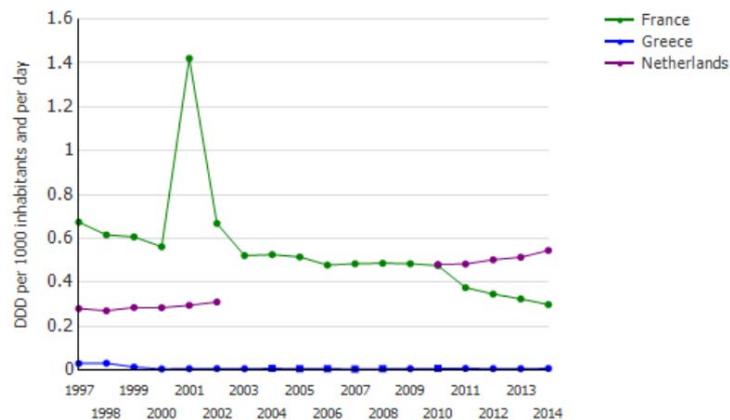
Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01M (quinolone antibacterials) in the community and hospital sector in Greece, France and Netherlands from 1997 to 2014



Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01FF (lincosamides) in the community and hospital sector in Greece, France and Netherlands from 1997 to 2014



Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01CF (beta-lactamase resistant penicillins) in the community and hospital sector in Greece, France and Netherlands from 1997 to 2014



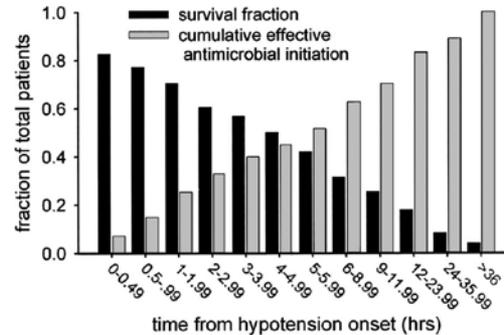
Impact écologique des antibiotiques

Réanimation

Principe de l'antibiothérapie

- Antibiothérapie INAPPROPRIÉE OU RETARDEE associée à une surmortalité du choc septique

Leibovici L, J Intern Med 1998, Harbarth S. Am J Med 2003, Kumar A, Crit Care Med 2006



- Utilisation empirique d'antibiothérapies à large spectre recommandée

Dellinger RP, Crit Care Med 2013

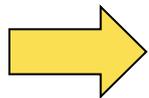
- La consommation excessive d'antibiotiques favorise l'émergence de résistances bactériennes

Singh N. Crit Care Med 2000, Leone M. Crit Care Med 2008

Théorie de la désescalade en réanimation

- Définition US:
 1. Débuter une antibiothérapie empirique large spectre
 2. Changer le traitement :
 - changer un antibiotique pour un autre dont le spectre est plus étroit
 - arrêter une des molécule du traitement empirique
 3. raccourcir la durée de traitement

Leone M Critical Care Medicine 2007 ,Kollef MH.Critical Care Medicine 2006



« There is no adequate, direct evidence as to whether de-escalation of antimicrobial gents is effective and safe for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock »

Silva BNG, Cochrane Database Syst Rev 2013

Description and validation of a **spectrum score** method to measure antimicrobial de-escalation in healthcare associated pneumonia from electronic medical records data. *Madaras-Kelly BMC ID 2015*

Table 3 Ordinal susceptibility scores for antimicrobial-organism pairs included in the spectrum score

	Anti-MRSA*				βL- Inhibitors**				Carbapenems & aztreonam***			Cephalosporins****			
	Vanc	Lzld	Tig	Dapto	Ceftar	Pip/Taz	Tic/Clav	Amino-BLI	PSA Carb	Erta	Aztr	1st Gen Ceph	2nd Gen Ceph	3rd Gen Ceph	PSA Ceph
Gram positive organisms															
<i>Staphylococcus aureus</i>	4†	4†	4†	4†	4κ	2¥	2¥	2¥	2¥	2¥	0I	2¥	2¥	2¥	2¥
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4†	4†	4κ	0Ψ	4κ	3¥	3¥	3¥	4†	4†	0I	3†	3†	4†	4†
<i>Enterococcus faecalis</i>	4†	4†	4†	4†	0¥	4†	4κ	4†	4†	0κ	0I	0¥	0¥	0¥	0¥
<i>Enterococcus faecium</i>	4†	4†	4†	4†	0¥	1†	1κ	1†	0†	0κ	0I	0¥	0¥	0¥	0¥
Gram negative organisms															
<i>Escherichia coli</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	3†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
<i>Klebsiella spp.</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
Other Enterobacteriaceae	0I	0I	3†	0I	3κ	4†	4†	2†	4†	4†	4†	1†	2†	4†	4†
<i>Enterobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	3κ	4†	3†	0†	4†	4†	4†	0†	1†	4†	4†
<i>Citrobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	3†	4†	4†	4†	2†	3†	4†	4†
<i>Serratia spp.</i>	0I	0I	4†	0I	3κ	4†	4†	0†	4†	4†	4†	0†	0†	4†	4†
<i>Morganella spp.</i>	0I	0I	2†	0I	3κ	4†	3†	0†	4†	4†	4†	0†	0†	4†	4†
<i>Proteus spp.</i>	0I	0I	1†	0I	4κ	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
<i>Providencia spp.</i>	0I	0I	2†	0I	0Ψ	4†	4†	0	4†	4†	4†	0†	2†	4†	4†
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0I	0I	0I	0I	0I	4†	4†	0I	4†	1†	4†	0I	0I	0†	4†
<i>Acinetobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	0κ	3†	3†	3†	3†	0κ	0†	0Ψ	0Ψ	1†	3†
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	0I	0I	3†	0I	0κ	3†	2†	0I	0†	0κ	0†	0Ψ	0Ψ	0†	1†
<i>Haemophilus influenzae</i>	0I	0κ	4κ	0I	4κ	4¥	4Ψ	4†	4†	4κ	4κ	3Ψ	4†	4†	4†
<i>Bacteroides spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	4†	3Ω	4†	4†	4¥	0I	0I	0I	1†	0I
Other organisms															
Atypical organisms	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I
<i>Legionella spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I
<i>Mycoplasma spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I
	Penicillins*****				Miscellaneous*****										
	Amino PCN		Semi Synth PCN		PSAFQ	NON-PSAFQ	Amik	Gent or Tobra	Macro	Clinda	Tetra	TMP/SMX	Metro	Colistin	
Gram positive organisms															
<i>Staphylococcus aureus</i>	0†	2†	2†	3†	4†	4†	1†	3†	4†	4†	0I	0κ			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3†	3¥	4†	4†	0κ	0κ	3†	4†	3†	3†	0I	0κ			



Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach . *Madras Kelly ICHE 2016*

Prototype Spectrum Score Values for Individual Antibiotic Regimens

Antibiotic group	Spectrum score
Aminoglycosides	
Amikacin	35.50
Gentamicin, tobramycin	35.50
β-lactamase inhibitors	
Ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate	29.50
Piperacillin/tazobactam	42.25
Ticarcillin/clavulanate	40.50
Carbapenems	
Ertapenem	30.25
Imipenem, meropenem	41.50
Cephalosporins	
Cefazolin, cephalexin	19.25
Cefuroxime	23.50
Ceftriaxone, cefotaxime	25.25
Ceftazidime/cefepime	33.25
Ceftaroline	26.00
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacin, levofloxacin	39.75
Moxifloxacin	36.25
Glycopeptides/lipopeptides	
Vancomycin	13.00
Daptomycin	14.25
Macrolides/lincosamides	
Azithromycin, clarithromycin	12.25
Clindamycin	10.75
Penicillins	
Ampicillin, amoxicillin	13.50
Nafcillin, oxacillin	4.25
Tetracyclines	
Tetracycline, doxycycline	38.75
Tigecycline	49.75
Miscellaneous	
Aztreonam	21.50
Colistin, polymyxin B	34.00
Linezolid	18.00
Metronidazole	4.00
Trimethoprim/sulfamethoxazole	33.50

NOTE. Maximal theoretical score for any antibiotic regimen in 60.

Attribution d'un score à chaque antibiothérapie prescrite en fonction de son spectre permettant:

- Comparaison du spectre de deux antibiothérapies
- Mesure de la désescalade antibiotique

Ne prend pas en compte les conséquences écologiques sur les flores, seulement le spectre antimicrobien

➤ Perception de la désescalade variable suivant les pays et dépend de l'épidémiologie de la résistance

Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Weiss CMI 2015*

- Réduire le spectre de l'antibiothérapie
- Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie

➔ Réduction du potentiel sélectionnant

Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Piperacilline-Ticarcilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

Rôle démontré des céphalosporines dans la sélection de BLSE

Ben-Ami et al., CID 2009, Kaier et al. JAC 2009

Effet des uréido-carboxypénicillines/inhibiteurs de betalactamase sur la flore anaérobie des microbiotes

Sullivan et al. Lancet Inf Dis 2001, Perez et al. AAC 2011

Impact écologique des antibiotiques

Bactériologie

Théorie de la désescalade: microbiologie

Définition

- Diminuer la pression de sélection exercée inutilement par les antibiotiques sur les bactéries des microbiotes de l'hôte

ET

- Conserver l'efficacité du traitement

POUR

- éviter la colonisation par des bactéries multirésistantes
 - éviter l'augmentation du niveau de cette colonisation

**Préservation de l'effet barrière du microbiote
Résistance à la colonisation**

3

PL Woerther 2015

La résistance a la colonisation

408

D. VAN DER WAAIJ AND OTHERS

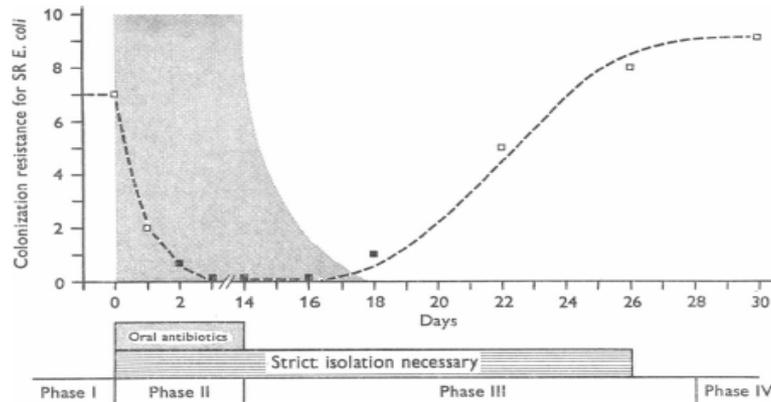


Fig. 1. Colonization resistance of mice to *Escherichia coli* in phases I-IV. Twenty mice per group. □, CR ≥ 2 ; ■, CR < 2 .

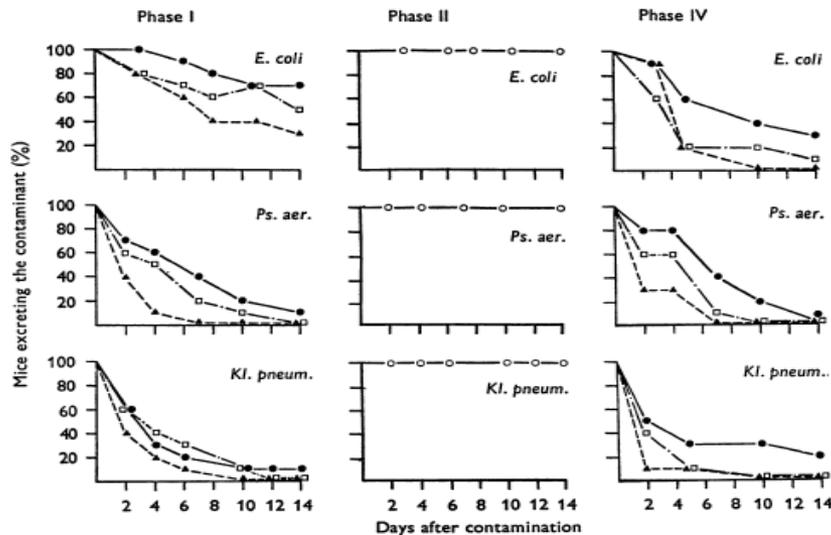


Fig. 2. Percentage of mice excreting *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* at different intervals after oral contamination in phase I, II and IV. Oral dose: ●, 10^9 ; □, 10^7 ; ▲, 10^5 ; ○, 10^3 . Mice were contaminated 2 days after the onset of antibiotic treatment.

Processus aboutissant a l'élimination des organismes introduits par voie orale

Van der Waaij *et al.*, J. Hyg., Camb 1971

According to their spectrum, antibiotics exert various quantitative effects on the intestinal microbiota.

Antibiotic active on anaerobic bacteria but inactive on enterobacteria (metronidazole, clindamycin)¹⁻²

Antibiotic active on enterobacteria but inactive on anaerobic bacteria (levofloxacin, cotrimoxazole)³⁻⁴

Antibiotic active on both anaerobic bacteria and enterobacteria (Augmentin[®])

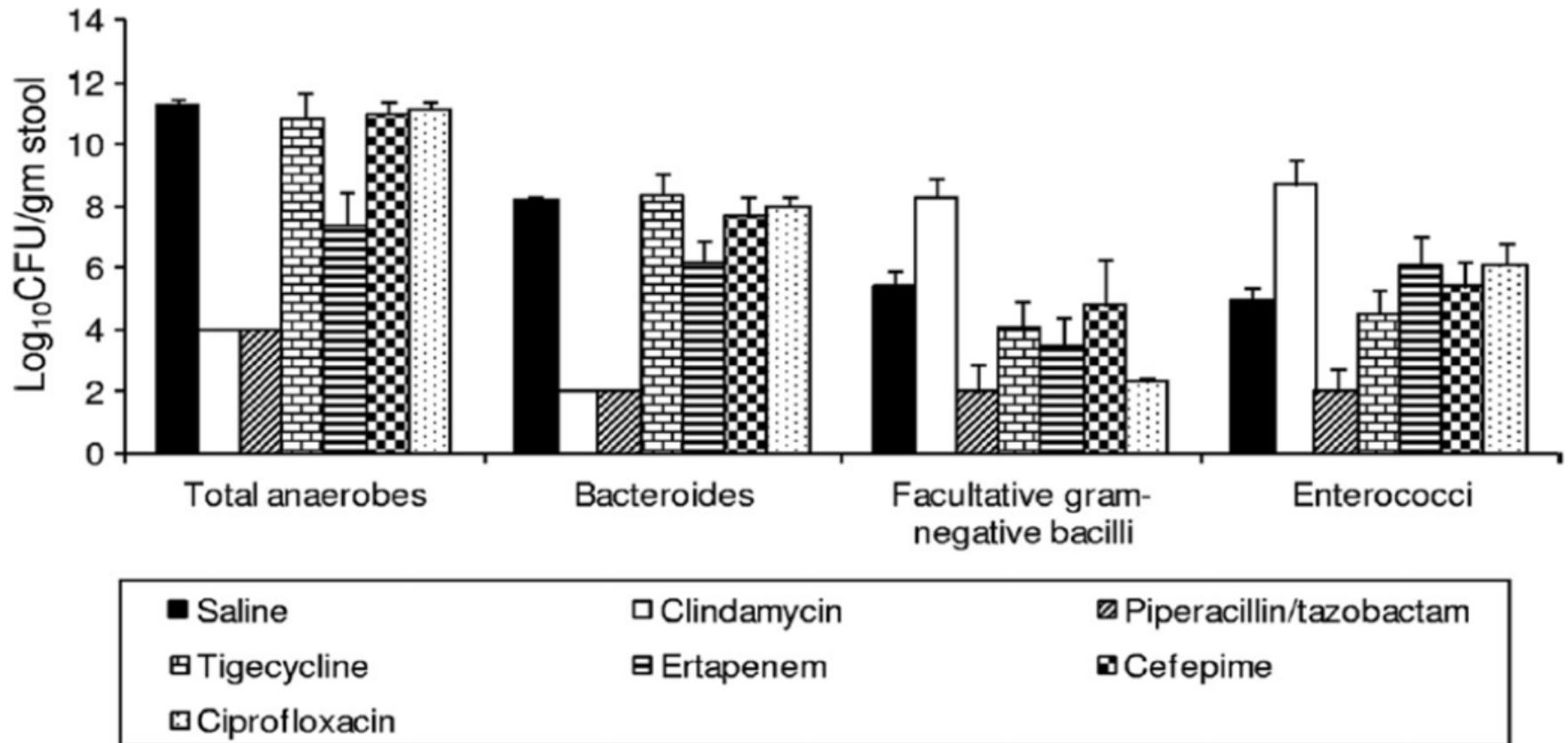
Density of colonization \neq Relative abundance

 *Strictly anaerobic bacteria*
DC : density of colonization; RA : relative abundance

 *Susceptible enterobacteria*

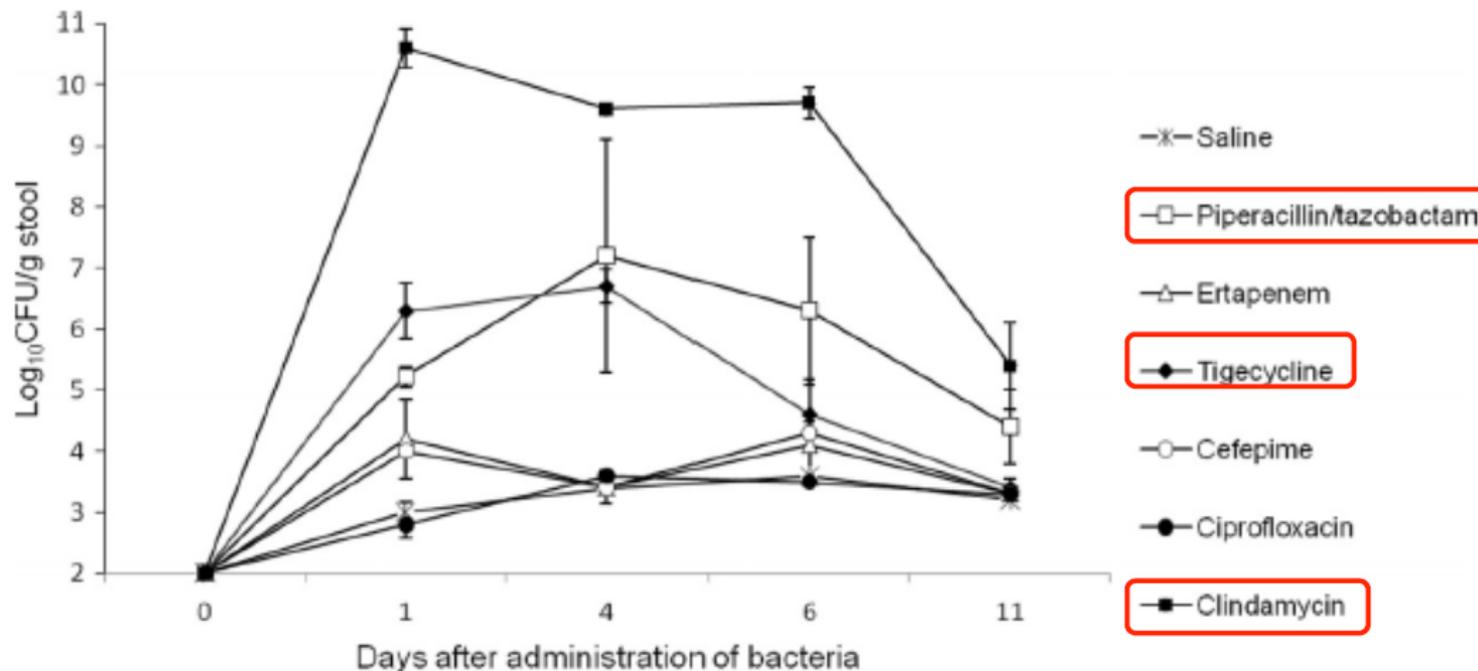
 *Resistant enterobacteria*

Effets différentiels des antibiotiques sur la colonisation par Kp KPC: modèle murin



Perez *et al.*, AAC 2011

Effets différentiels des antibiotiques sur la colonisation par Kp KPC: modèle murin



Antibiotic	MIC (µg/ml)	Interpretation ^c
Piperacillin-tazobactam	512	R
Tigecycline ^{a,b}	3	I
Ertapenem	4	I (R) ^d
Ciprofloxacin	≥32	R
Cefepime	16	R
Gentamicin	1	S
Polymyxin E ^a	1.5	S
Imipenem	2	S (R) ^d
Meropenem	1	S (R) ^d

Les antibiotiques qui perturbent la microflore intestinale anaérobie et dépourvues d'activité significative contre KPC-Kp favorisent la colonisation par cet organisme

Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. Armand Lefevre AAC 2013

TABLE 2 Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with intestinal colonization of imipenem-resistant Gram-negative bacilli^a

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR ^b	Univariate P ^c	Multivariate OR ^d
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
Antibiotic treatments					
Exposure time to antibiotics, days [median (range)]	11.5 (0–51)	9.0 (0–37)		0.84	
Penicillin exposure	8 (22.2)	16 (44.4)	0.4 (0.1–1.1)	0.08	0.3 (0.1–0.8)
Penicillin and β-lactamase inhibitor exposure	17 (47.2)	20 (55.6)	0.7 (0.3–2.0)	0.64	
Cephalosporin exposure	20 (55.6)	17 (47.2)	1.4 (0.5–3.9)	0.64	
Imipenem exposure	28 (77.8)	14 (38.9)	5.4 (1.8–17.8)	<0.01	
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)
Fluoroquinolone exposure	9 (25.0)	8 (22.2)	1.2 (0.3–4.0)	1.00	
Aminoglycoside exposure	25 (69.4)	21 (58.3)	1.6 (0.6–4.8)	0.46	
Glycopeptide exposure	20 (55.6)	11 (30.6)	2.8 (1.0–8.4)	0.06	
Metronidazole exposure	5 (13.9)	6 (16.7)	0.8 (0.2–3.6)	1.00	
Macrolide exposure	5 (13.9)	3 (8.3)	1.8 (0.3–12.3)	0.71	
Colistin exposure	5 (13.9)	2 (5.6)	2.7 (0.4–30.4)	0.43	

La Cinétique d'apparition est très rapide

Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. Armand Lefevre AAC 2013

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

Species	No. of strains	Resistance mechanisms ^a		MIC (mg/liter) ^b	
		Enzymes	Other	Imipenem	Ertapenem
<i>P. aeruginosa</i>	19		OprD-	6->32	ND
	6	AmpC++	OprD-	16->32	ND
	4		OprD- MexAB efflux ++	24->32	ND
	2	AmpC++	OprD- MexAB efflux ++	24-32	ND
	1	GES-9	OprD-	>32	ND
	4	VIM-2		>32	ND
<i>Enterobacteriaceae</i>					
<i>K. pneumoniae</i>	2	DHA-1	OMP-	24-32	>32
	1	TEM-1 CTX-M15	NP	3	>32
<i>E. aerogenes</i>	1	TEM-24 AmpC++	OMP-	16	>32
<i>E. cloacae</i>	1	SHV-12 AmpC++	OMP-	32	>32
<i>H. alvei</i>	1	AmpC++	NP	4	32
<i>A. baumannii</i>	2			6-12	ND
<i>S. maltophilia</i>	12	Wild type		ND	ND

^a 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.

Mais seulement 5 EPC

Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case–control study.

Variable name	CR (<i>n</i> = 53) mean ± SD or <i>n</i> (%)	CS (<i>n</i> = 53) mean ± SD or <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Prior antibiotic use	24/53 (45.2)	10/53 (18.8)	0.07
anti- <i>Pseudomonas</i> penicillins	25/44 (56.8)	12/44 (27.2)	0.004
second-generation cephalosporins	6/44 (13.6)	4/44 (9.0)	0.72
third-generation cephalosporins	12/44 (27.2)	5/44 (11.3)	0.06
aminoglycosides	9/44 (20.4)	3/44 (6.8)	0.28
quinolones	29/44 (65.9)	12/44 (27.2)	<0.001
metronidazole	11/44 (25.0)	12/44 (27.2)	1.00
clindamycin	6/44 (13.6)	1/44 (2.2)	0.12
glycopeptides	27/44 (61.3)	11/44 (25.0)	<0.001
carbapenems	22/44 (50.0)	10/44 (22.7)	0.01

use of foreign body ($P = 0.04$). The multivariable analysis for matched data showed that prior use of fluoroquinolones [odds ratio (OR) 4.54, 95% OR 1.78–11.54, $P = 0.001$] and antipseudomonal penicillins [OR 2.60, 95% confidence interval (CI) 1.00–6.71, $P = 0.04$] were independent risk factors for CRKp infections.

Falagas ME *et al.*, JAC 2007

Antibiotic Stewardship

Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). Davey P, The Cochrane Library 2013

1. Meta_analyse de 52 ITS: Intervention restrictive vs purement persuasive:
 - Meilleur impact sur l'évolution de la prescription à 1 mois
 - Meilleur impact microbiologique à 6 mois
 - Mais absence de différence significative à 12 et 24 mois
2. Les interventions qui permettent une diminution de la prescription sont associées à une réduction des infections à *Clostridium difficile* et de la colonisation à BLSE, SARM et VRE
3. L'augmentation des traitements efficaces dans les pneumonies sont associées à une réduction de mortalité (risk ratio 0.89, 95% CI 0.82 to 0.97),

Recommandation de la SRLF/SPILF en réanimation

Intensive Care Med (2015) 41:1181–1196
DOI 10.1007/s00134-015-3853-7

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



Cédric Bretonnière
Marc Leone
Christophe Milési
Bernard Allaouchiche
Laurence Armand-Lefevre

**Strategies to reduce curative antibiotic therapy
in intensive care units (adult and paediatric)**



Q3- Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ?

Quel est l'impact de la connaissance de la colonisation sur le choix de l'antibiothérapie initiale ?

1- Ne pas traiter les colonisations

2- PAVM avec signes de gravité: intégrer la colonisation à BMR (Accord faible).

Quand et comment diminuer l'utilisation des pénèmes ?

- traitement probabiliste des infections communautaires : NON
- Eventuellement si : sepsis sévère ou choc septique + atcd colonisation/infection à BLSE ou *P. aeruginosa* caz-R < 3 mois
- traitement probabiliste des IAS : uniquement si > 2 FDR:
 - Prise de C3G, FQ, TZP dans les 3 mois
 - Portage de BLSE, d'un *P. aeruginosa* caz-R < 3 mois
 - Hospitalisation à l'étranger < 12 mois
 - EHPAD/ USLD + SU/gastrostomie
 - Epidémie en cours à BMR + absence d'alternative

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des fluoroquinolones ?

- Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*).
- Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*).
- Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (*Accord fort*) y compris chez l'insuffisant rénal (*Accord faible*).

Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

Tamar F. Barlam,^{1,a} Sara E. Cosgrove,^{2,a} Lilian M. Abbo,³ Conan MacDougall,⁴ Audrey N. Schuetz,⁵ Edward J. Septimus,⁶ Arjun Srinivasan,⁷ Timothy H. Dellit,⁸ Yngve T. Falck-Ytter,⁹ Neil O. Fishman,¹⁰ Cindy W. Hamilton,¹¹ Timothy C. Jenkins,¹² Pamela A. Lipsett,¹³ Preeti N. Malani,¹⁴ Larissa S. May,¹⁵ Gregory J. Moran,¹⁶ Melinda M. Neuhauser,¹⁷ Jason G. Newland,¹⁸ Christopher A. Ohl,¹⁹ Matthew H. Samore,²⁰ Susan K. Seo,²¹ and Kavita K. Trivedi²²

XIII. Should ASPs Implement Interventions to Reduce Antibiotic Therapy to the Shortest Effective Duration?

Recommendation:

We recommend that ASPs implement guidelines and strategies to reduce antibiotic therapy to the shortest effective duration (strong recommendation, moderate-quality evidence)

Expérience de terrain
Réanimation Melun



Chambre de
Commerce
et d'Industrie
de l'Essonne



Chambre de Métiers
et de l'Artisanat
Essonne

Actualité > **Essonne** |

EXCLUSIF. Trois morts à l'hôpital de Massy : alerte à la bactérie tueuse

Contamination. La *Klebsiella pneumoniae*, qui attaque les poumons et les voies respiratoires, a provoqué en juillet le décès de trois patients à l'hôpital privé Jacques-Cartier de Massy (Essonne).

Florian Loisy et Alexandra Echkenazi | Publié le 30.08.2011, 07h00



676 recommandations. Inscription pour voir ce que vos amis recommandent.



La *Klebsiella pneumoniae* est le nom de la bactérie à l'origine de trois décès cet été à l'hôpital de Massy (Essonne). Un microbe connu des médecins mais qui résiste désormais aux antibiotiques. L'établissement a dû rappeler 180 patients pour vérifier qu'ils ne sont pas infectés.

| (LPI/FLORIAN LOISY.)



1 / 2

Antibiotique stewardship en réanimation Melun

Depuis 2010 : Nouvelle équipe d'encadrement et intervention d'un infectiologue extérieur au service.

➤ L'intervention: mise en place d'une politique globale de service,

- Staff bactério-clinique hebdomadaire
- Avis ponctuel au lit du patient
- Surveillance des bactériémies

Antibiotique stewardship en réanimation Melun

Evaluation

Consommation en antibiotiques exprimée en doses définies journalières pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000 J).

Surveillance prospective des résistances de *Pseudomonas aeruginosa*

Analyse rétrospective:

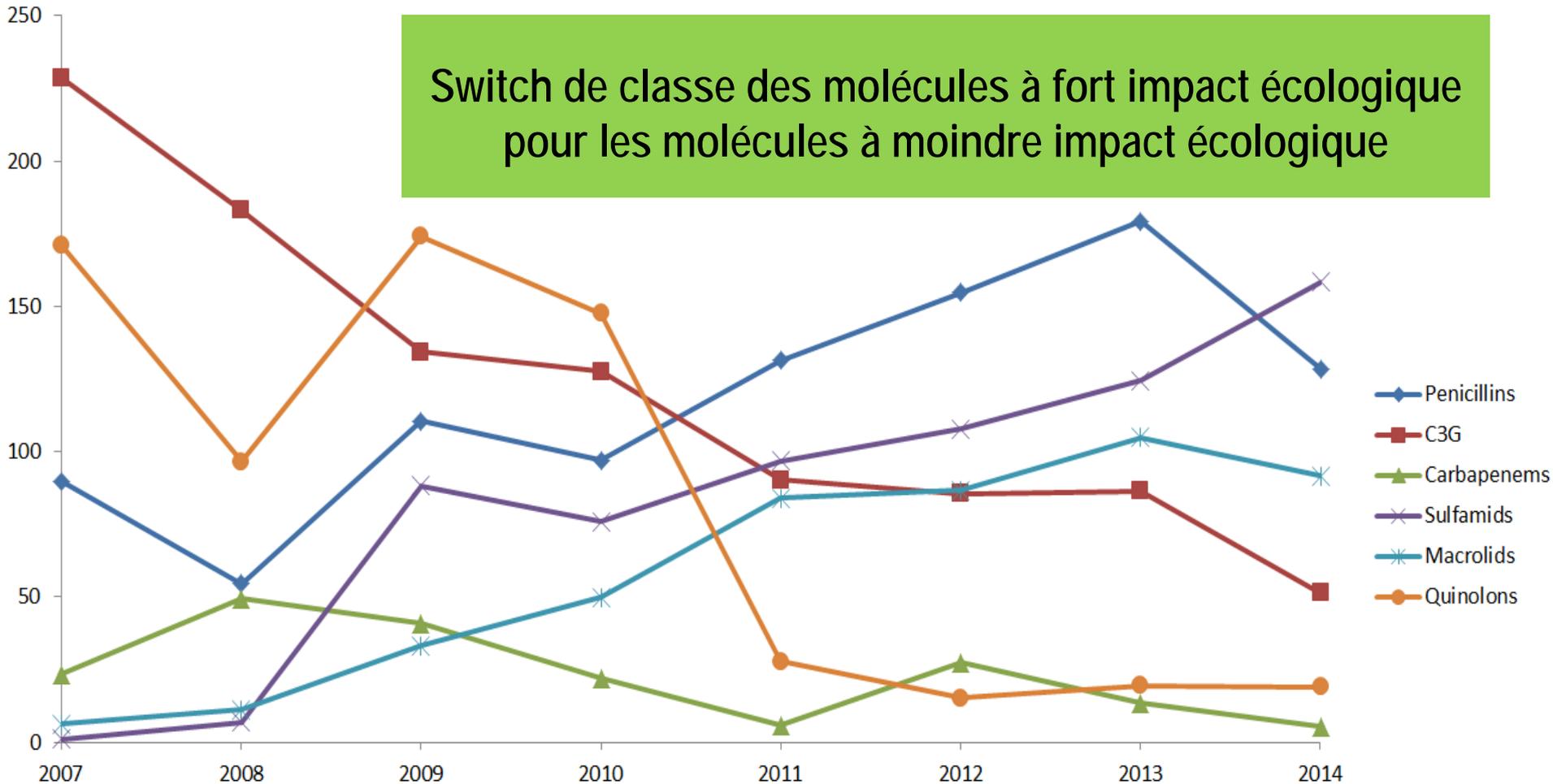
Période avant intervention: 2007-2010

VS

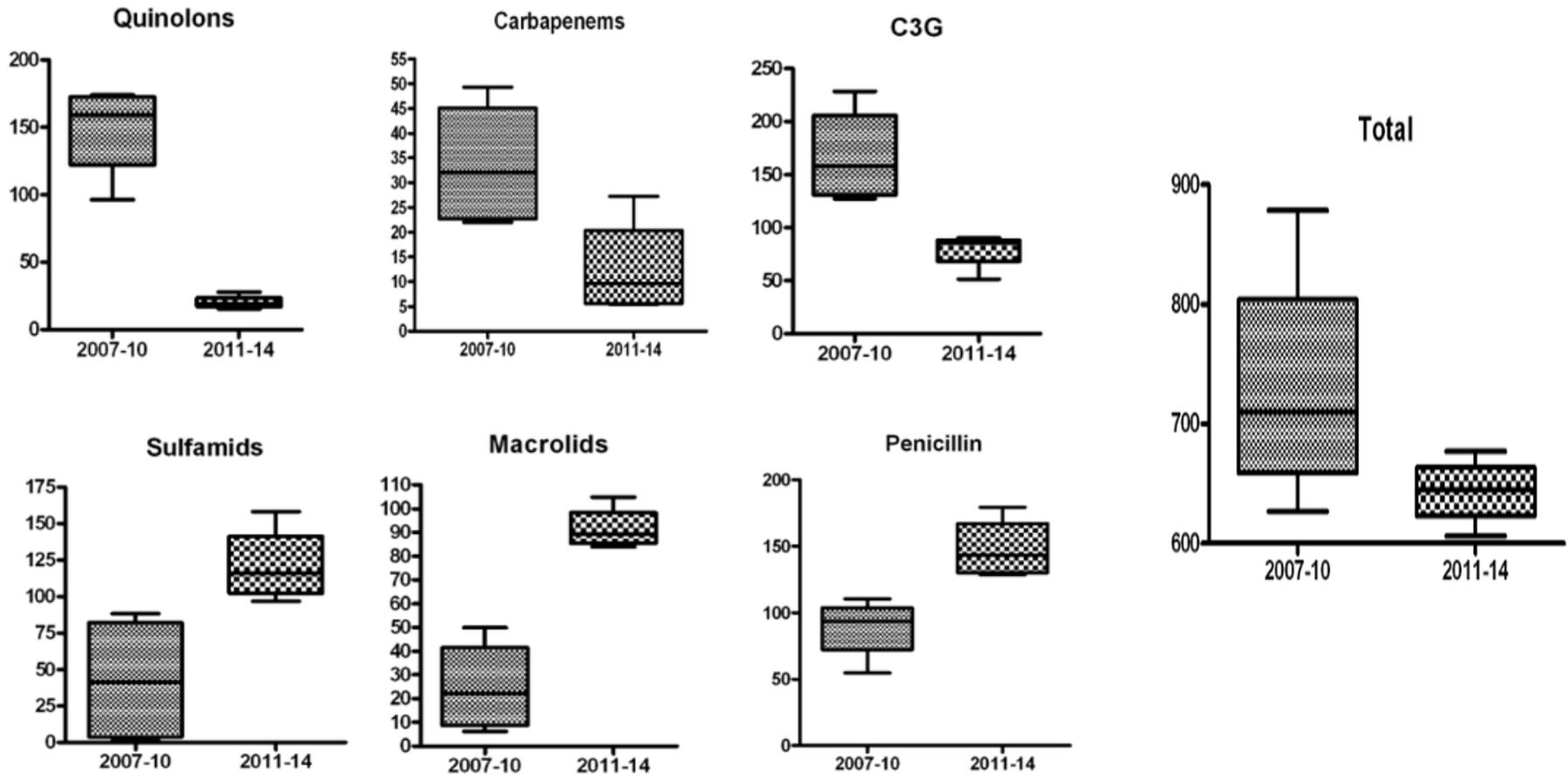
Après intervention: 2011-2014

Antibiotique stewardship en réanimation Melun

Switch de classe des molécules à fort impact écologique pour les molécules à moindre impact écologique



Switch de classe des molécules à fort impact écologique pour les molécules à moindre impact écologique



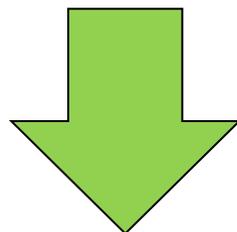
Evolution de la consommation en DDJ/1000 JH moyenne sur la période

	2007-2009	2010-2012	Δ
Quinolones	147	63	-57%
Carbapénèmes	37	18	-51%
C3G	181	100	-45%
Cotrimoxazole	31	93	+190%
Pénicillines	171	251	+47%
Macrolides	50	220	+340%
Totale	924	1001	+8%

	All patients (n=5442)	2007-2010 (n=1939)	2011-2014 (n=3503)	RR	95% CI	<i>p</i> - value
Median age, years	65 (51-78)	66 (51-79)	65 (51.5-78.5)			0,13
Male gender (n [%])	3103 (57)	1054 (54)	2049(58)			< 0.01
Type of ICU stay: medical (n [%])	3899 (77)	1089 (71)	2810 (80)			< 0.01
ICU length of stay	6.2 (5.9-12.3)	9.9 (8.9-12.1)	5.4 (5-6.1)			< 0.01
Clinical characteristics						
renal replacement therapy (n [%])	693 (12.9)	174 (9.3)	519 (14.8)	0.69	0.6- 0.79	< 0.01
invasive mechanical ventilation (n [%])	2449 (45.7)	984 (52.7)	1465 (41.9)	1.36	1.23-1.42	< 0.01
Vasopressors (n [%])	2039 (38)	782 (41.9)	1257 (35.9)	1.17	1.09-1.26	< 0.01
IGS2 at ICU admission	37 (26-51)	35 (25-49)	38(28-52)			< 0.01
Outcome						
in-ICU death, overall	919 (17.5)	300 (16.9)	619 (17.7)			0.06
in-hospital death, overall	1130 (21.09)	377 (20.21)	753 (21.56)			0.13

Résistance du pseudomonas en réanimation

	2007-2010 (n=204)	2011-2014 (n=177)	RR	95% CI	p-value
Piperacillin	96(47%)	23(13%)	1.9	1.65-2.31	< 0.01
Ceftazidim	85(42%)	20(11%)	1.8	1.58-2.19	< 0.01
Imipénèm	78(38%)	31(18%)	1.5	1.3-1.84	< 0.01
Ciprofloxacin	150(74%)	32(18%)	3.0	2.39-3.82	< 0.01
Amikacin	75(27%)	2(1%)	2.2	1.99-2.61	< 0.01



- iatrogénie
- DMS

Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting

Slain d. et al *Critical Care Research and Practice* 2011

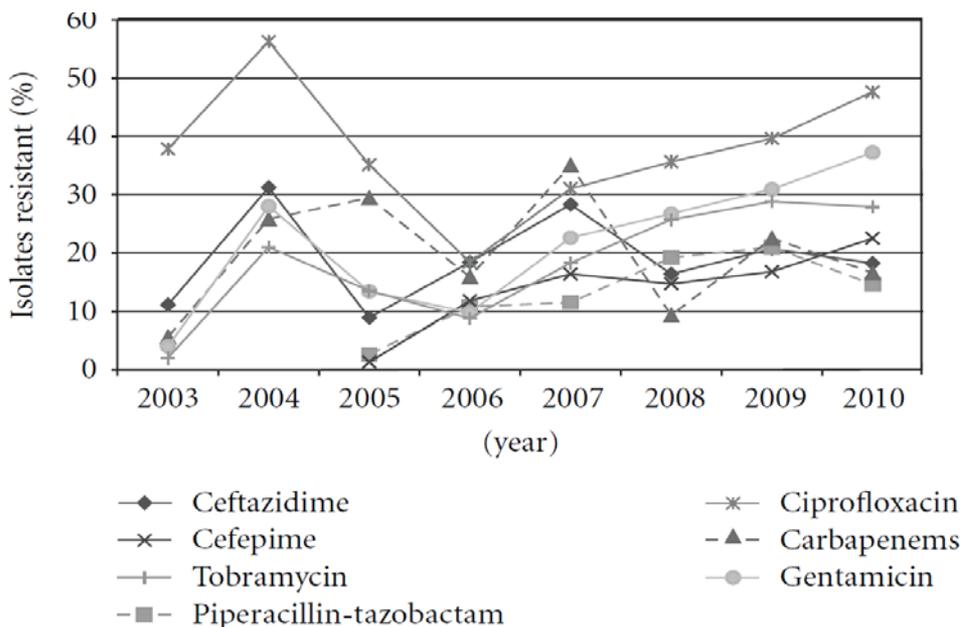
TABLE 1: Intensive care unit anti-pseudomonal antibiotic utilization (2003–2010).

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Cefepime	4.5	4.0	18.5	36.5	68.5 [†]	92.5	36.0	90.5[†]
Ceftazidime	90.5	62.5	53.0	38.0	24.5	39.0	23.5	25.5
Piperacillin-tazobactam	87.0	124.5	127.5	115.5 [†]	97.5	139.0	130.0 [†]	133.0
Carbapenems	30.0	52.5	53.0	60.0	48.5	112.†	88.5	78.5
Ciprofloxacin	192.5	148.0	57.8	25.5	40.0	66.5	48.0	87.0
Gentamicin	10.5	20.5	40.0	26.5	8.5	17.5	10.5	11.0
Tobramycin	1.0	0.5	42.5	56.5	58.0	48.0	35.0	31.0

Data expressed as defined daily dose (DDD) per 1000 patient-days.

The two years with the highest percentage of specific antibiotic use are bolded.

[†]Year with two cycles of this antibiotic in VAP protocol.



- Diminution Cefta et Cipro
- Augmentation carba et cefep

➔ **Echec**
La diminution de l'ensemble des classe d'antibiotique à large spectre semble nécessaire

Conseil antibiotique

Conseil antibiotique

- **ASP pour tout l' hôpital**
- **ASP ciblé pour le secteur épidémique**
- **Réduction globale de la consommation**
- **Restriction des carbapénèmes**
- **Diminution de l'ensemble des molécule à fort impact écologique**
- **Lutte contre les molécules anti anaérobie: clinda, Pipé/tazo, amoxiclav**
- **Lutte contre les bithérapies historique:**
 - amoxiclav/oflo,
 - amoxiclav/flagyl,
 - C3G/flagyl

Proposition de stratégie hospitalière

- Respect des indications des carbapénèmes = quasi suppression de son usage
- Switch :
 - Proposition systématique d' alternative au carbapénèmes
 - Ceftriaxone pour Cefotaxime
 - C3G respiratoire pour amoxiclav ou amox si possible
 - Amoxiclav pour Peni G dans les dermo hypodermite
- Diminution des durées de traitement

Traitement court: Infection urinaire et pulmonaire

Infection urinaire:

- 7 jours: pyélonéphrite aiguë (si fluoroquinolone ou bêta-lactamines injectables)
- 10 jours : pyélonéphrite aiguë si antibiotique autre que fluoroquinolones/bêta-lactamines injectables ou si grave ou à risque de complication ou liée aux soins.
- 14 jours : infection urinaire masculine si cotrimoxazole ou fluoroquinolone ou si liée aux soins

Infection pulmonaires

- 5 jours : exacerbations de BPCO
- 7 jours : pneumonies communautaires.

Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement(3-5jours), cependant les données de la littérature restent encore pauvres

Traitement court: infection intra abdominale

≤ 24 eures :

- - Perforation digestive opérée,
- - Appendicite opérée non perforée,
- - Cholécystite opérée dans les 72h, non compliquée

- 3 jours :

- - Péritonite communautaire localisée opérée ou drainée*
- - Angiocholite drainée
- - Diarrhée aiguë nécessitant une antibiothérapie

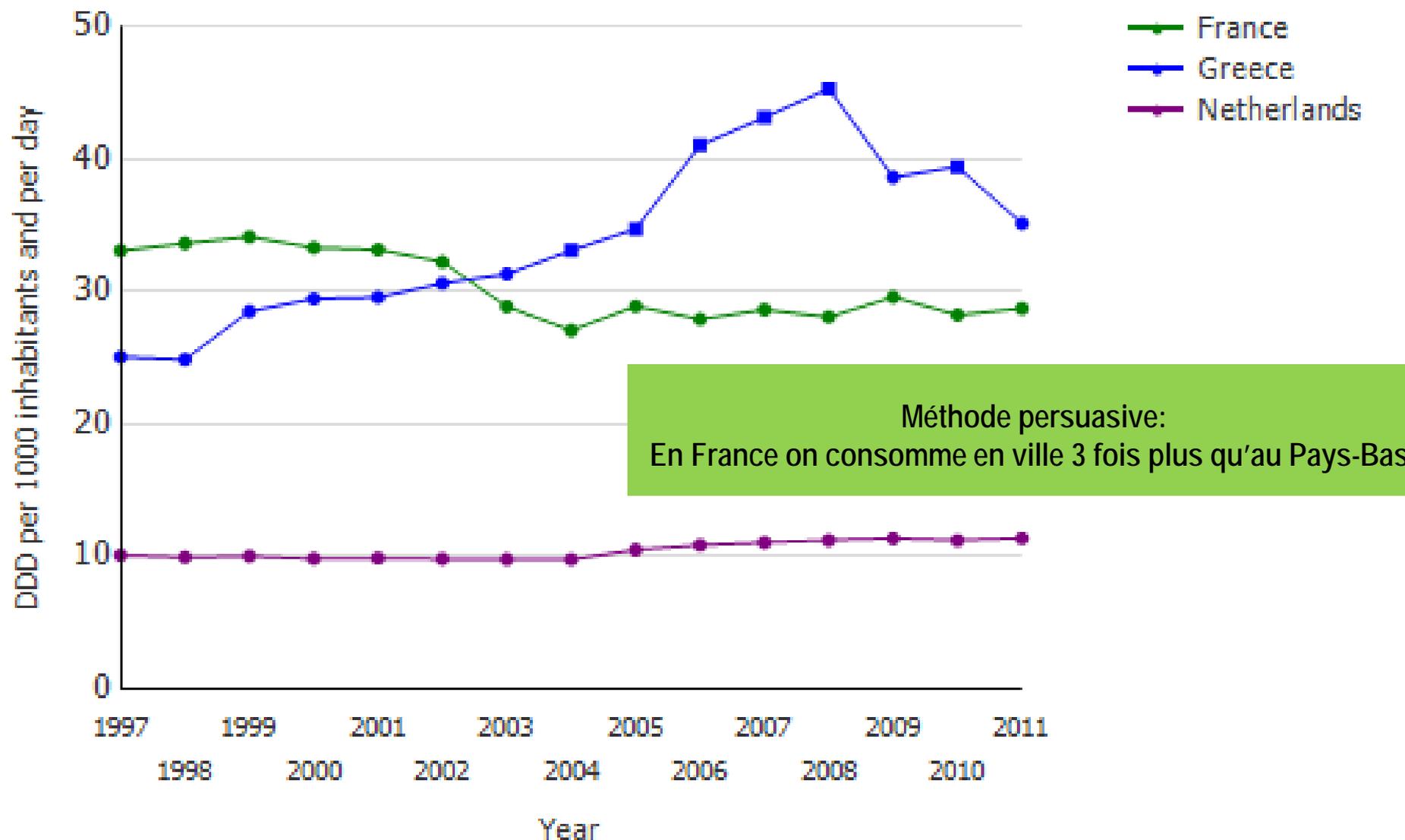
- 4 jours : Péritonite communautaire généralisée opérée ou drainée*

- 5 jours :

- - Infection de liquide d'ascite, communautaire (si céfotaxime)
- - Fièvre typhoïde (si azithromycine)

- 10 jours : Infection à Clostridium difficile toxigène

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2011



Conseil antibiotique pour la ville

Lettre de sortie dans le CRH pour les médecins correspondant

« En l'absence de prise d'antibiotique le portage de BMR peut disparaître dans 6 à 9 mois.

- Chaque prise d'antibiotique doit être particulièrement justifié.
- Vous pouvez joindre directement l'infectiologue aux 0673297324 pour:
 - Valider avec vous la non prescription d'antibiotique
 - Choisir la molécule la moins impactante sur le portage
 - Prendre un rendez en urgence pour votre patient »

Conseil antibiotique pour la ville

Lettre de sortie patient

- « En l'absence de prise d'antibiotique il est possible de perdre la bactérie résistante dans 6 à 9 mois.
- Chaque prise d'antibiotique doit être validé par un médecin spécialisé.
 - Vous pouvez joindre le secrétariat au 0164716042 pour un avis ou un rendez vous urgent
 - Demander à votre médecin de contacter le référent antibiotique de l'hôpital »

Portage BLSE: 3 mois après un voyage et 6 mois après une hospitalisation
Birgand, Am J Infet Control 2013
Ruppe, CID 2015

EN MÉDECINE

Prudence est mère de sûreté

Trop de médecins prescrivent encore des antibiotiques sans raison. Au risque de compromettre la santé future de leurs patients. À chacun de pratiquer la modération.

Le slogan est resté dans les esprits. «*Les antibiotiques, c'est pas automatique*», tout le monde connaît. Malheureusement, les amateurs de vers de mirliton pourraient aujourd'hui ajouter : «*Mais cette phrase n'est pas qu'un gimmick, il faut aussi la mettre en pratique.*» Car, si la première campagne sur ce thème a conduit à une baisse sensible des consommations, la pente remonte inexorablement depuis quelques années (voir graphique ci-dessous). Notre consommation se situe aujourd'hui à 30% au-dessus de la moyenne

En témoignent les résultats stupéfiants de l'enquête menée par *Que Choisir Santé* (voir encadré ci-dessous). Un bon conseil, si votre médecin a tendance à vous prescrire des antibiotiques à tour de bras, changez-en ! Et gardez à l'esprit quelques idées-forces que les campagnes publiques devraient marteler au lieu de se contenter de slogans simplistes : les antibiotiques ne peuvent rien contre les virus, responsables de la plupart des infections courantes (rhinopharyngites, bronchites, angines) ; ils n'agissent pas sur les symptômes de ces maladies



VOISIN/PHANIE

Si votre médecin a tendance à prescrire des antibiotiques à tout bout de champ, changez-en !

bronchite qui traînait et, au bout d'une semaine, vous vous êtes décidé à prendre des antibiotiques. Vous êtes désormais guéri, c'est bien la preuve que vous en aviez besoin ! Eh bien, non. C'est juste la preuve que la toux provoquée par une bronchite peut

miraculeux mais pas omnipotents. Qui en abuse s'expose à une guérison plus difficile si des bactéries vraiment dangereuses passent à l'attaque (voir infographie exemple 3, p. 51). Et, comme le remarque le professeur Andremont : «*Les U*

EN MÉDECINE *Prudence est mère de sûreté*

Trop de médecins prescrivent encore des antibiotiques sans raison. Au risque de compromettre la santé future de leurs patients. À chacun de pratiquer la modération.



Si votre médecin a tendance à prescrire des antibiotiques à tout bout de champ, changez-en!

aujourd'hui ajouter : « Mais cette phrase n'est pas qu'un gimmick, il faut aussi la mettre en pratique ». Car si la première campagne sur ce thème a conduit à une baisse sensible des consommations, la pente remonte inexorablement depuis quelques années (voir graphique ci-dessous). Notre consommation se situe aujourd'hui à 30% au-dessus de la moyenne

antibiotiques a tour de bras, changez-en! Et gardez à l'esprit quelques idées-forces que les campagnes publiques devraient marteler au lieu de contenter de slogans simplistes: les antibiotiques ne peuvent rien contre les virus, responsables de la plupart des infections courantes (rhinopharyngites, bronchites, angines). Ils n'agissent pas sur les symptômes de ces

VOUS

Si votre médecin a tendance à prescrire des antibiotiques à tout bout de champ, changez-en!

Le patient « consommateur » doit impacter son médecin pour une prescription écologique



Merci

08/06/2016

sylvain.diamantis@ch-melun.fr