



13<sup>èmes</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

13 et 15 juin 2012

Tours

## La Procalcitonine :

Une aide à la juste prescription des antibiotiques ?

### L'Antibiothérapie et ses Enjeux

Pr Christian Chidiac

UCBL1 - UFR Lyon Sud - Charles Mérieux - INSERM U851

Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix Rousse Lyon

[christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)

# Déclaration Publique d'Intérêt

- Participation à groupe de travail :
  - Novartis, Pfizer.
- Intervention dans des symposiums, congrès
  - Gilead, Novartis, Pfizer
- Invitation à congrès, journées scientifiques :
  - Abbott, Astellas, BMS, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

# Enjeu d'Efficacité des Antibiotiques. Analyse Multivariée des Facteurs Pronostiques des Bactériémies

843 épisodes de bactériémies et fongémies, mortalité globale : 17,5%

<b>Facteurs significatifs</b>	<b>RR</b>
Age > 70 ans	1,80
Agents fongiques, entérobactéries autres qu' <i>E. coli</i>	2,27
Origine inconnue, respiratoire , péritonéale, colique	2,86
Néoplasie, SIDA, insuffisance rénale	1,98
État de choc	2,29
Absence de réaction fébrile (T < 37,9°C)	2,04
<b>Antibiothérapie inadéquate à au moins deux évaluations</b>	<b>2,72</b>

**ABT adéquate = Seul facteur accessible au prescripteur**

# Enjeu d'efficacité des Antibiotiques. Analyse Multivariée des Facteurs Pronostiques des Bactériémies

Caractère adéquat (A) ou inadéquat (I) de l'antibiothérapie des bactériémies			Mortalité (%)	RR
Initiale empirique	Après connaissance HC+	Après ATB gramme		
A	A	A	65/620 (10,5%)	1,0
I	A	A	6/45 (13,3%)	1,27
I	I	A	8/31 (25,8%)	2,46
I	I	I	3/9 (33,3%)	3,18

ABT adéquate = Seul facteur accessible au prescripteur

# Enjeu d'efficacité des ABT. Conséquences d'une ABT Inadéquate, Infections Sévères en Réanimation

- Mortalité liée à l'infection
  - ATB adéquate = 17,7%
  - ATB inadéquate = 42,0% (RR = 2,37;  $P < 0,001$ )
- Défaillances viscérales plus nombreuses
  - $2,5 \pm 1,5$  vs  $0,9 \pm 1,4$  ( $P < 0,0001$ )
- Durée de séjour en réanimation majorée
  - $10,2 \pm 10,2$  vs  $7,1 \pm 8,2$  j ( $P < 0,0001$ )
- Durée de ventilation majorée
  - $11,1 \pm 10,6$  vs  $7,6 \pm 9,2$  j ( $P < 0,0001$ )

ABT adéquate = Seul facteur accessible au prescripteur

ABT adéquate = Seul facteur accessible  
au prescripteur

Conséquences

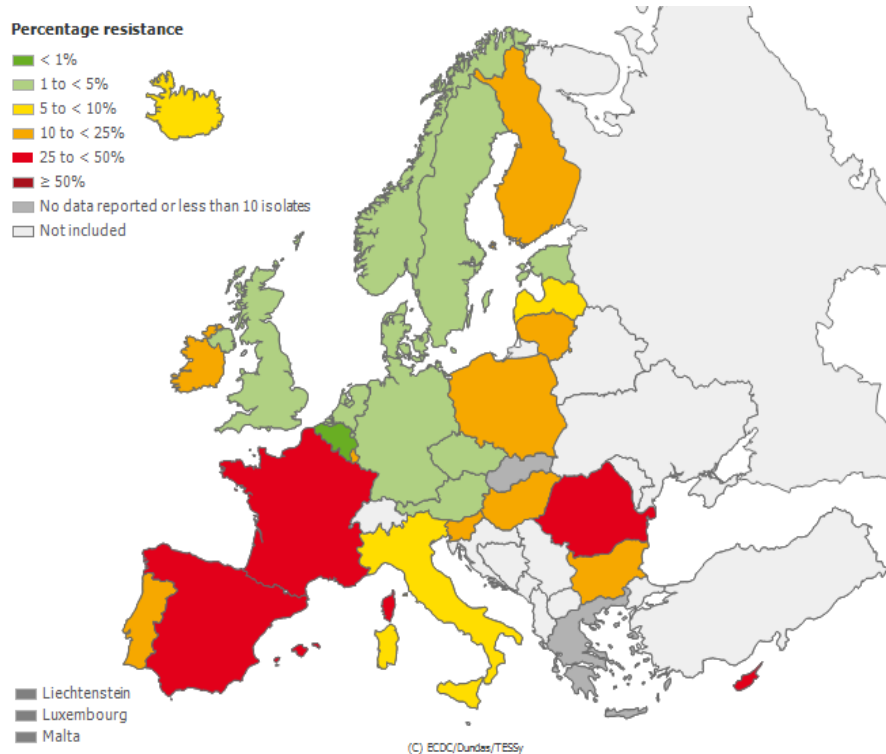
Prescription de TT ABT à Large Spectre

Non Réévaluée Rapidement

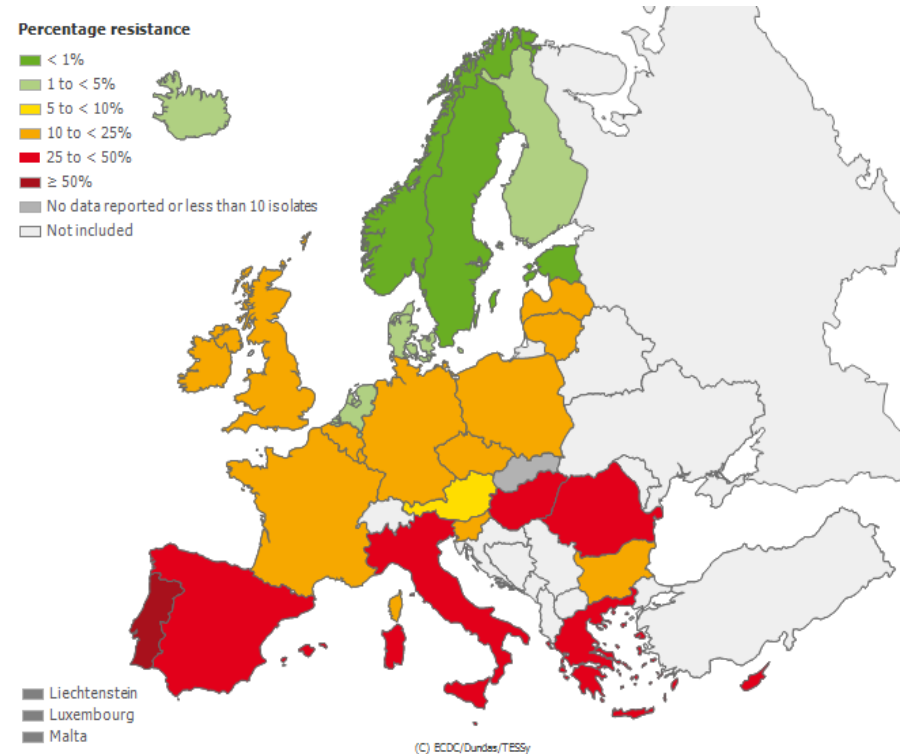
Sélectionnants

# Taux de Résistance de *S. pneumoniae* et *S. aureus* Europe, 2010

Proportion of Penicillins (R+I) Resistant *S. pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2010

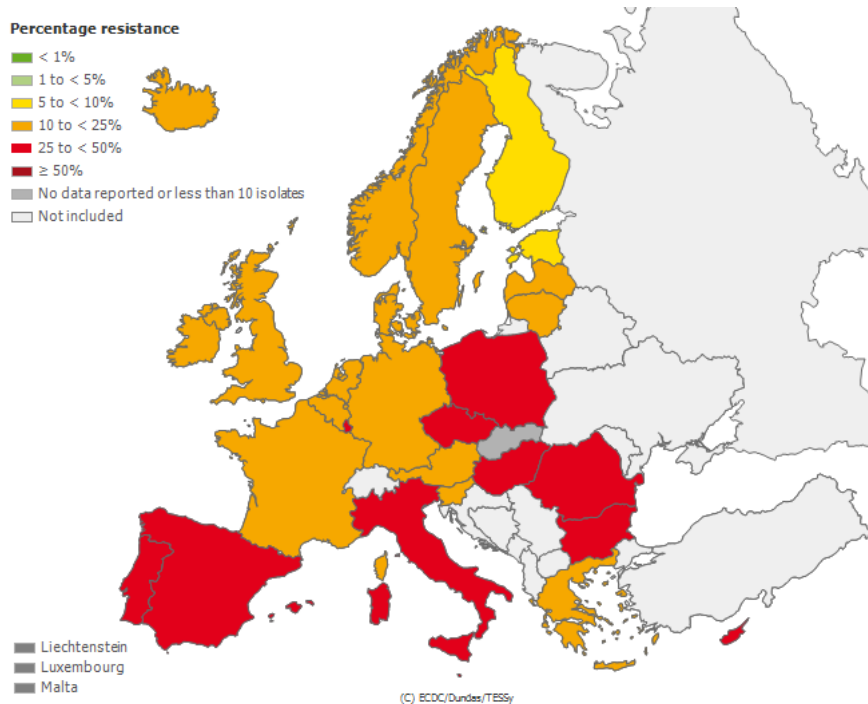


Proportion of Methicillin Resistant *S. aureus* Isolates in Participating Countries in 2010

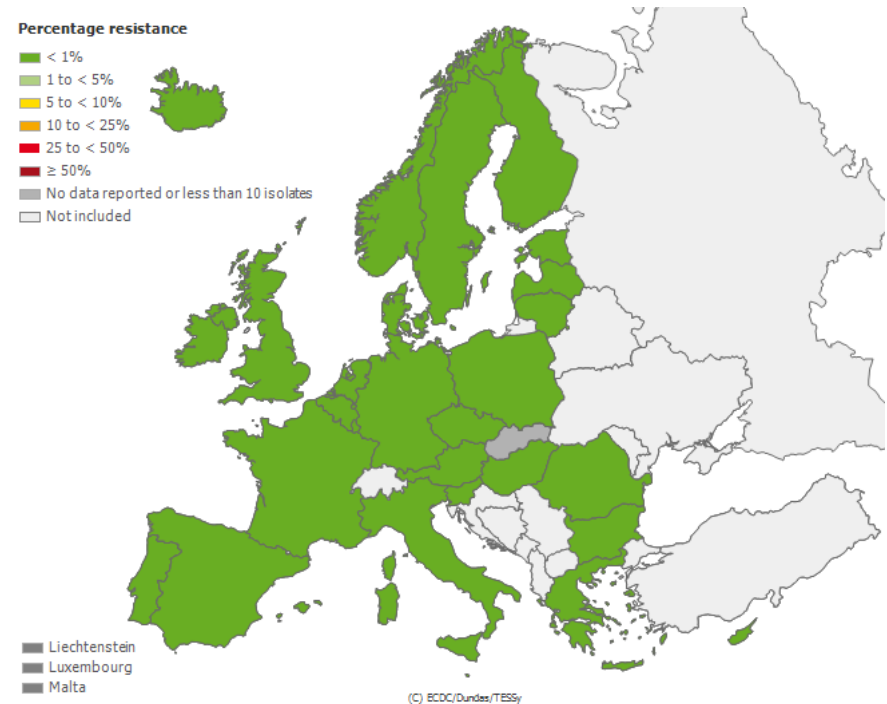


# Taux de Résistance de *E. coli* Europe, 2010

Proportion of Fluoroquinolones (R+I)  
Resistant *Escherichia coli* Isolates in  
Participating Countries in 2010

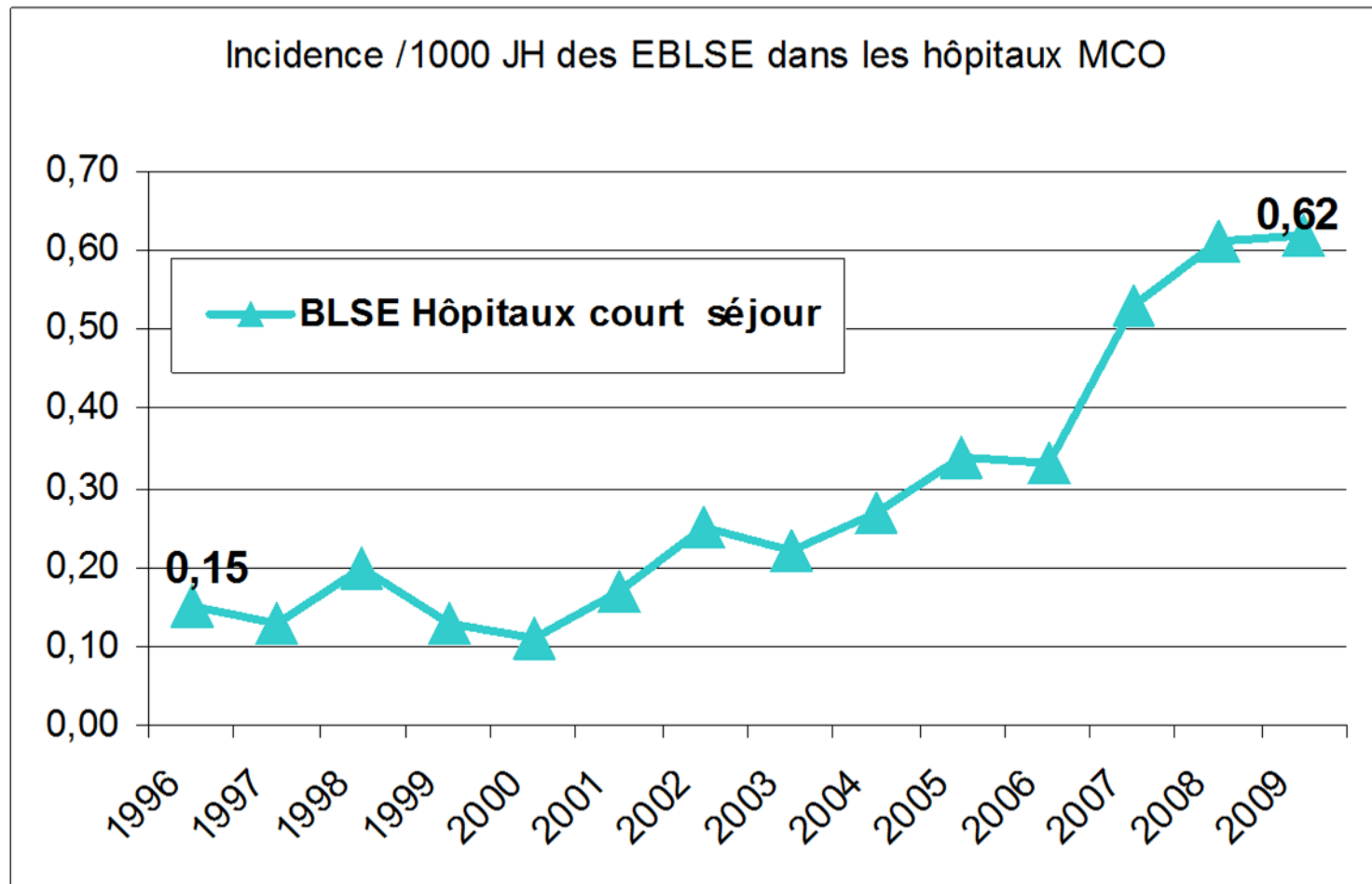


Proportion of Carbapenems (R+I)  
Resistant *Escherichia coli* Isolates in  
Participating Countries in 2010

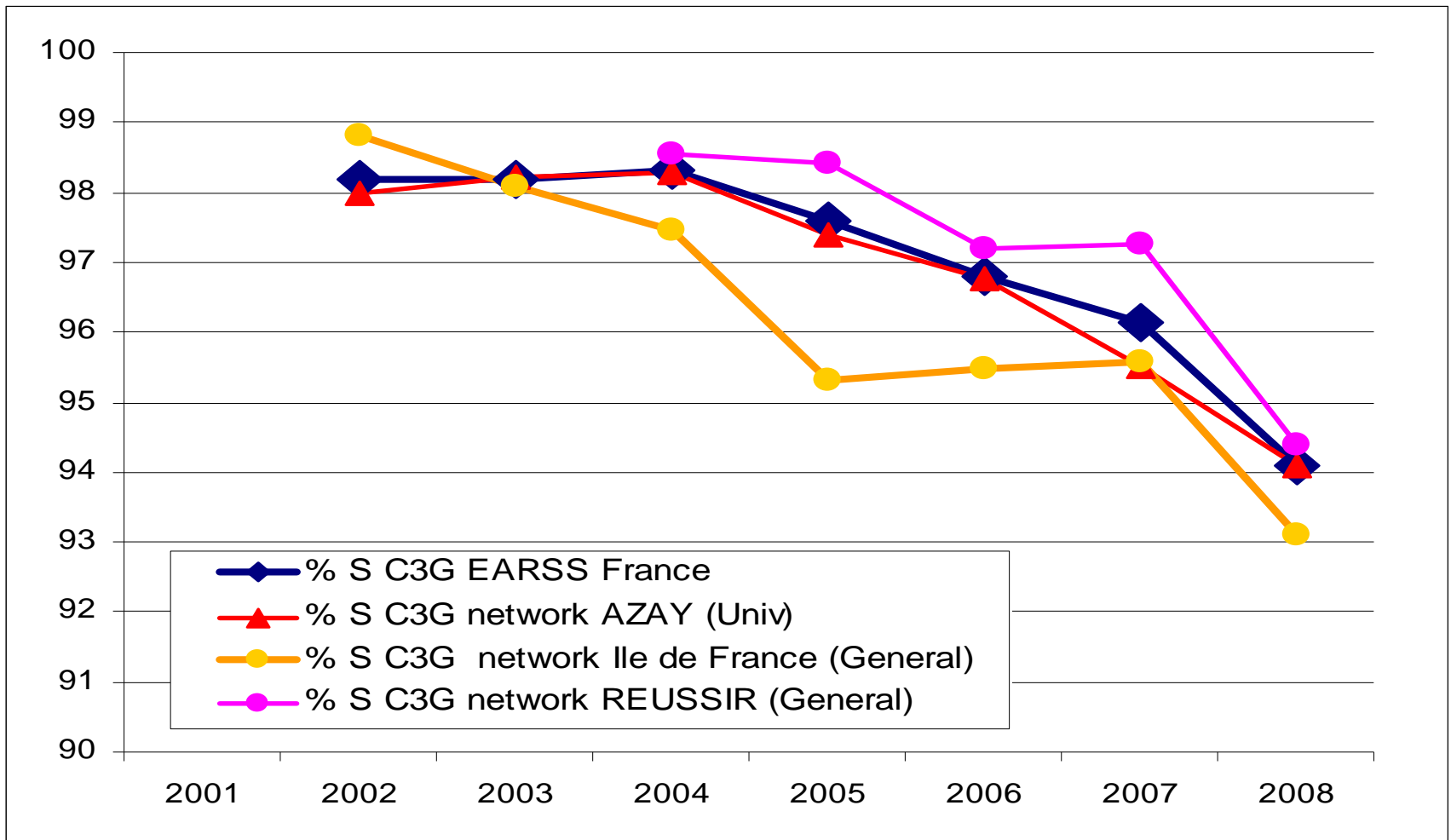




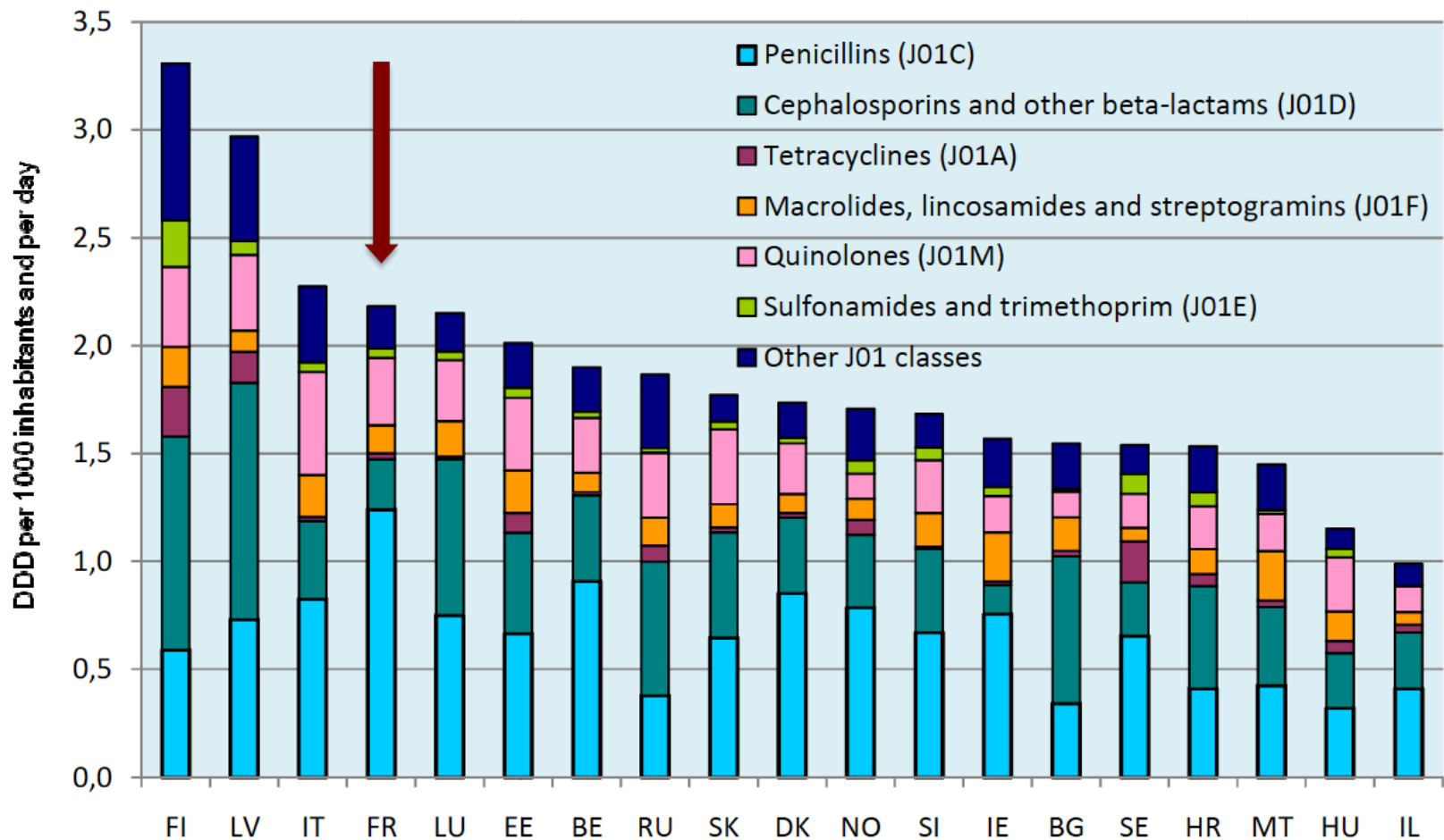
# Évolution de l'Incidence pour 1000 JH des EBLSE dans les Hôpitaux de Court Séjour, France



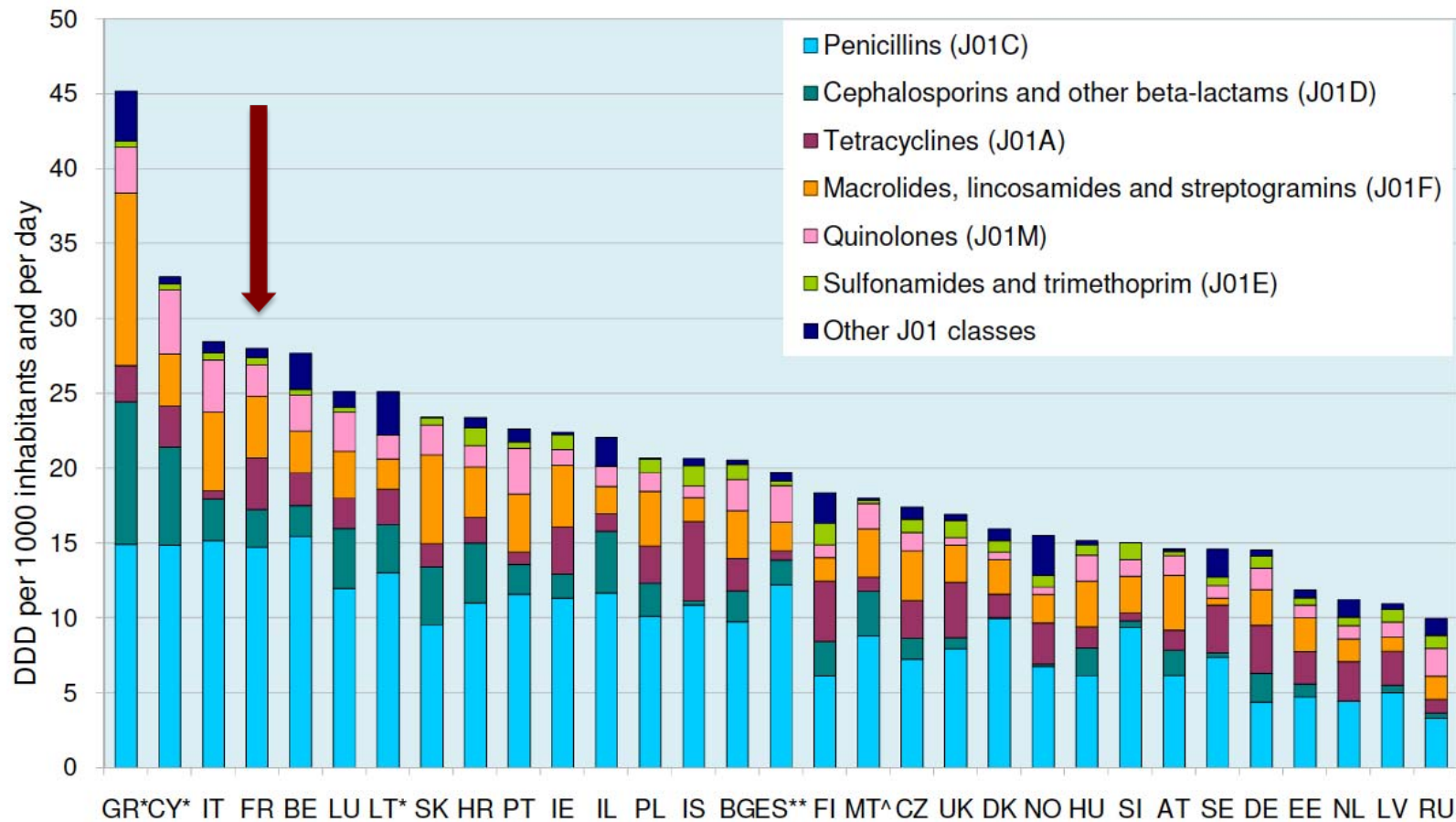
# Sensibilité d' *E. coli* aux C3G (Bactériémies, 2001-08, France)



# Consommations d'Antibiotiques à l'Hôpital dans les Pays de l'UE, en 2008




# Consommations d'Antibiotiques en Ville dans les Pays de l'UE, en 2008

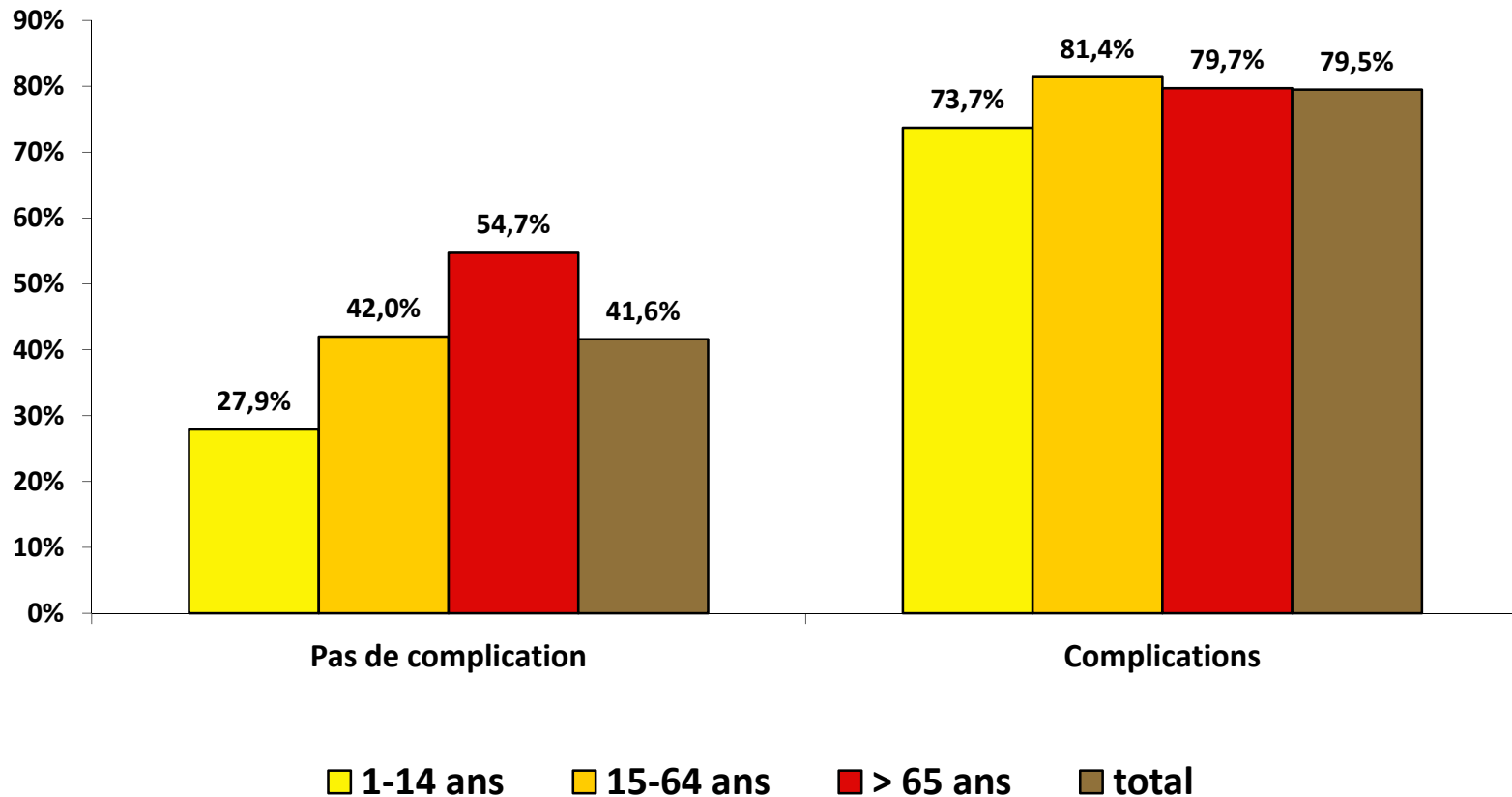


# Grippe de l'Adulte et Prescription d'ABT

Étude observationnelle 1<sup>er</sup> trimestre 1998  
9439 pts avec diagnostic de grippe,  $37,7 \pm 15,3$  ans

	<b>Surinfection</b>	<b>Pas de surinfection</b>
	<b>N = 766</b>	<b>N = 8673</b>
ABT	446 58%	5578 64,3% 
TT symptomatique	281 37%	2814 32,5%
Aucun TT	39 5%	281 3,2%

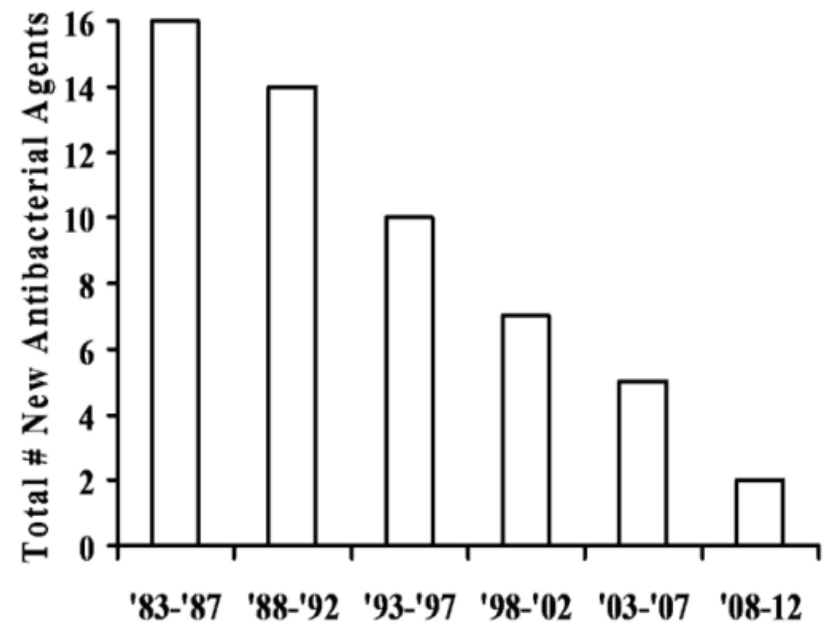
# ABT et Grippe : Prescriptions Selon la Présence de Complications et par Groupe d' Âge (141 293 cas)



# De Moins en Moins d'Anti-Infectieux

- **2009 : 506 phase II et III**
  - 6 antibiotiques
  - 67 oncologie
  - 33 inflammation et douleur
  - 34 maladies métaboliques
- **Pourquoi ?**
  - Maladies chroniques = TT long
  - Plus rentable que 10 j d'ATB

## ATB systémiques autorisés par la FDA



# Un Constat Préoccupant

- Progressions inquiétantes des résistances bactériennes
- Persistance d'une consommation antibiotique à un niveau élevé en France
- Mésusage dans l'utilisation des ABT : ABT inutiles +++
- Un pipe-line vide (ou presque)



Gérer au mieux la pénurie : Utilisation rationnelle des ABT



# Comprendre le Rôle des Antibiotiques dans le Problème de la Résistance?

- Les patients hospitalisés
  - Ont une probabilité élevée de recevoir un antibiotique (1)
    - 26% en médecine et 50% en réanimation
  - Et 50% des antibiothérapies à l'hôpital : inappropriées (2, 3) ;
- Mésusage des ABT à l'hôpital : un des facteurs majeurs du développement des résistances aux ABT (4-6), peut inclure variablement (7) :
  - Les prescriptions inutiles;
  - Les prescriptions différées chez les pts en situation critique;
  - Un spectre trop large, ou trop étroit;
  - Une posologie inappropriée : sous dosage ou surdosage;
  - Une durée d'antibiothérapie trop courte ou trop longue;
  - L'absence d'ajustement du traitement ABT à la réception des résultats microbiologiques.

(1) Ansari F, 2009 ; (2) Davey P, 2005 ; (3) Willemsen I, 2007 ; (4) Singh N, 2000 ;  
(5) Lesch CA 2001; (6) Lepper PM, 2002 ; (7) Gyssens IC, 1992

[http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/ToolkitHospitalPrescribers\\_KeyMessages.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/ToolkitHospitalPrescribers_KeyMessages.aspx)

# Comprendre le Rôle des Antibiotiques dans le Problème de la Résistance?

- Les patients hospitalisés

- Ont une probabilité élevée de recevoir un antibiotique (1)
- et 50% des antibiothérapies à l'hôpital : inappropriées (2, 3);

- Mésusage des ABT à l'hôpital : un des facteurs majeurs du développement des résistances aux ABT (4-6), peut inclure variablement (7) :

- ➔ – Les prescriptions inutiles;
- Les prescriptions différées chez les pts en situation critique;
- Un spectre trop large, ou trop étroit;
- Une posologie inappropriée : sous dosage ou surdosage;
- ➔ – Une durée d'antibiothérapie trop courte ou trop longue;
- L'absence d'ajustement du traitement ABT à la réception des résultats microbiologiques.

(1) Ansari F, 2009 ; (2) Davey P, 2005 ; (3) Willemsen I, 2007 ; (4) Singh N, 2000 ;  
(5) Lesch CA 2001; (6) Lepper PM, 2002 ; (7) Gyssens IC, 1992

[http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/ToolkitHospitalPrescribers\\_KeyMessages.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/ToolkitHospitalPrescribers_KeyMessages.aspx)

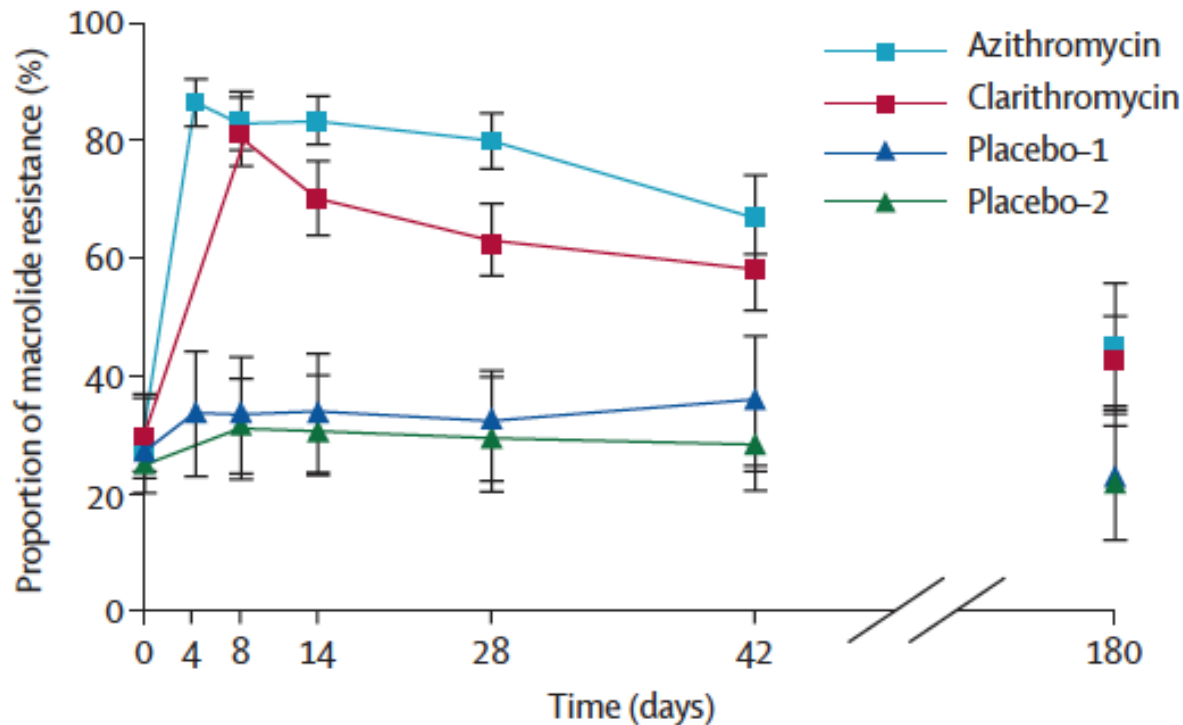
# Comprendre le Rôle des Antibiotiques :

## Les Flores Commensales

- Organisme :  $10^{14}$  bactéries contre  $10^{13}$  cellules eucaryotes
- Plus de 400 espèces différentes
- 3 Réservoirs principaux
  - Tube digestif :  $10^9$  –  $10^{11}$  bactéries/g
    - Plusieurs centaines d'espèces
    - Prédominance des anaérobies (> 99%)
    - Entérobactéries et entérocoque :  $10^8$ /g
  - Sphère ORL :  $10^8$  bactéries/ml
    - Prédominance des anaérobies
    - *Streptococcus viridans* et *S. pneumoniae* : échanges génétiques
  - Peau :  $10^2$  à  $10^5$ /cm<sup>2</sup>
    - Résidents : corynébactéries, staphylocoque coagulase négatif...
      - Source d'infection de cathéter
    - Transitoires : *S. aureus*, *E. coli*...

Tout ABT prescrit agit aussi sur les flores commensales

# Proportion of Macrolide-R *Streptococci* after Macrolide versus Placebo Use in Healthy Volunteers.



- Mean preantibiotic carriage of Mac-R *Streptococci* was **28 %**
- Use of both Clar and Azi resulted in a **huge increase in resistant *Streptococci*** which **persisted for at least 6 months ( $P \leq 0.01$ )**
- Macrolide use is the single most important driver for the emergence of macrolide resistance

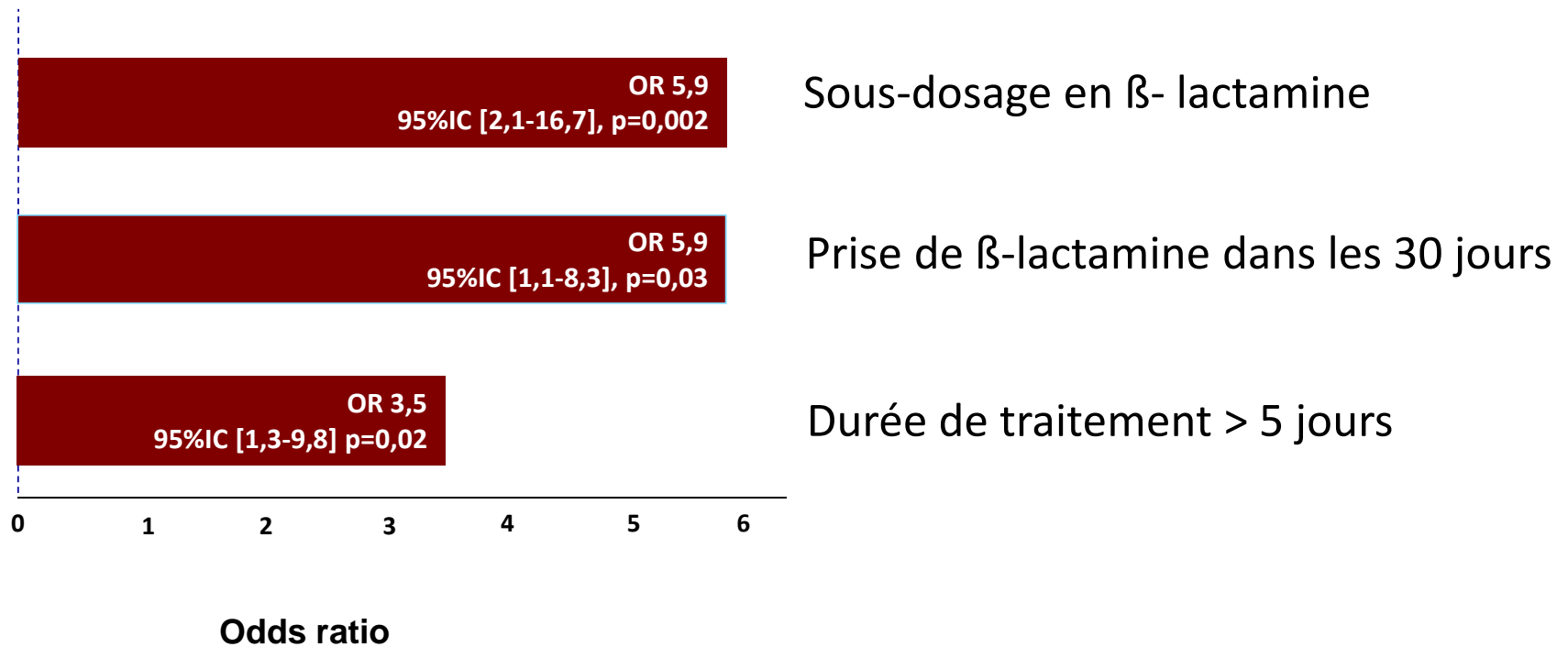
Data shown are for all 204 volunteers followed through to day 42, and for 99 volunteers followed through to day 180

# Exposition à la Ciprofloxacine et Émergence de *S. epidermidis* Multi-R

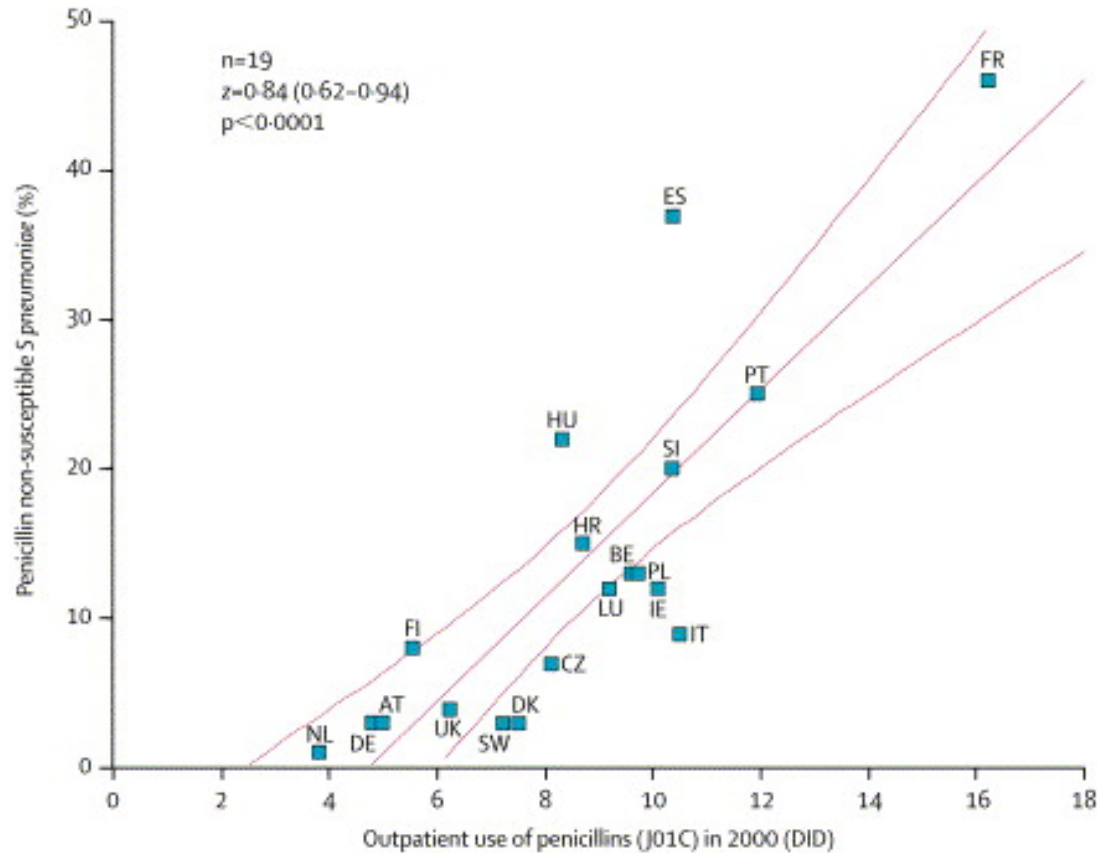
- Etude chez le volontaire sain
  - Administration ciprofloxacine 750 mg x2/j, 7j
  - Surveillance résistance *S. epidermidis* 2 mois après le traitement
  - Prélèvements narines et aisselles
- Résultats :
  - Concentrations sueurs : 2,2, 2,5 et 5,5 mg/L après le 1<sup>er</sup>, 5<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> cp.
  - *S. epidermidis* ciprofloxacine-R (CMI > 4 mg/L) : 7/7 volontaires
  - Aisselles dès J 3
  - Narines dès J 11
  - Souches **multi-R** : méthicilline, érythromycine, gentamicine, sulphonamide et triméthoprime
  - Persistance 37 et 39 jours respectivement

Développement rapide de *S. epidermidis* cutané multi-R après exposition à la ciprofloxacine

# *S. Pneumoniae* Résistant à la Pénicilline chez 941 Enfants de 3 à 6 ans



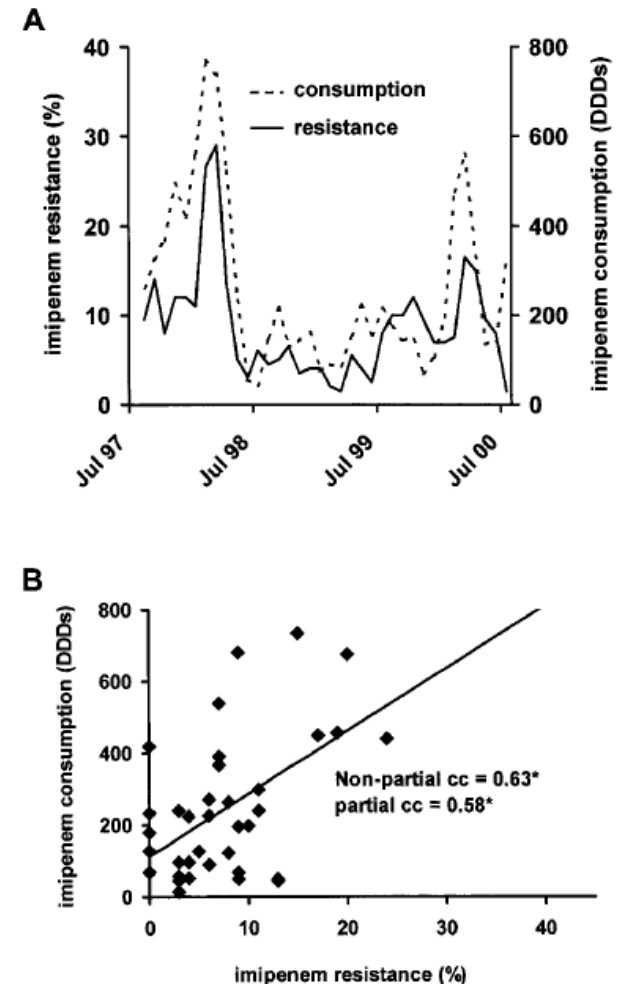
# Pneumocoques Résistant à la Pénicilline et Usage des Pénicillines, 19 Pays Européens



# Corrélation entre Consommation d'Imipénem et Résistance de *P. aeruginosa* aux Béta-Lactamines

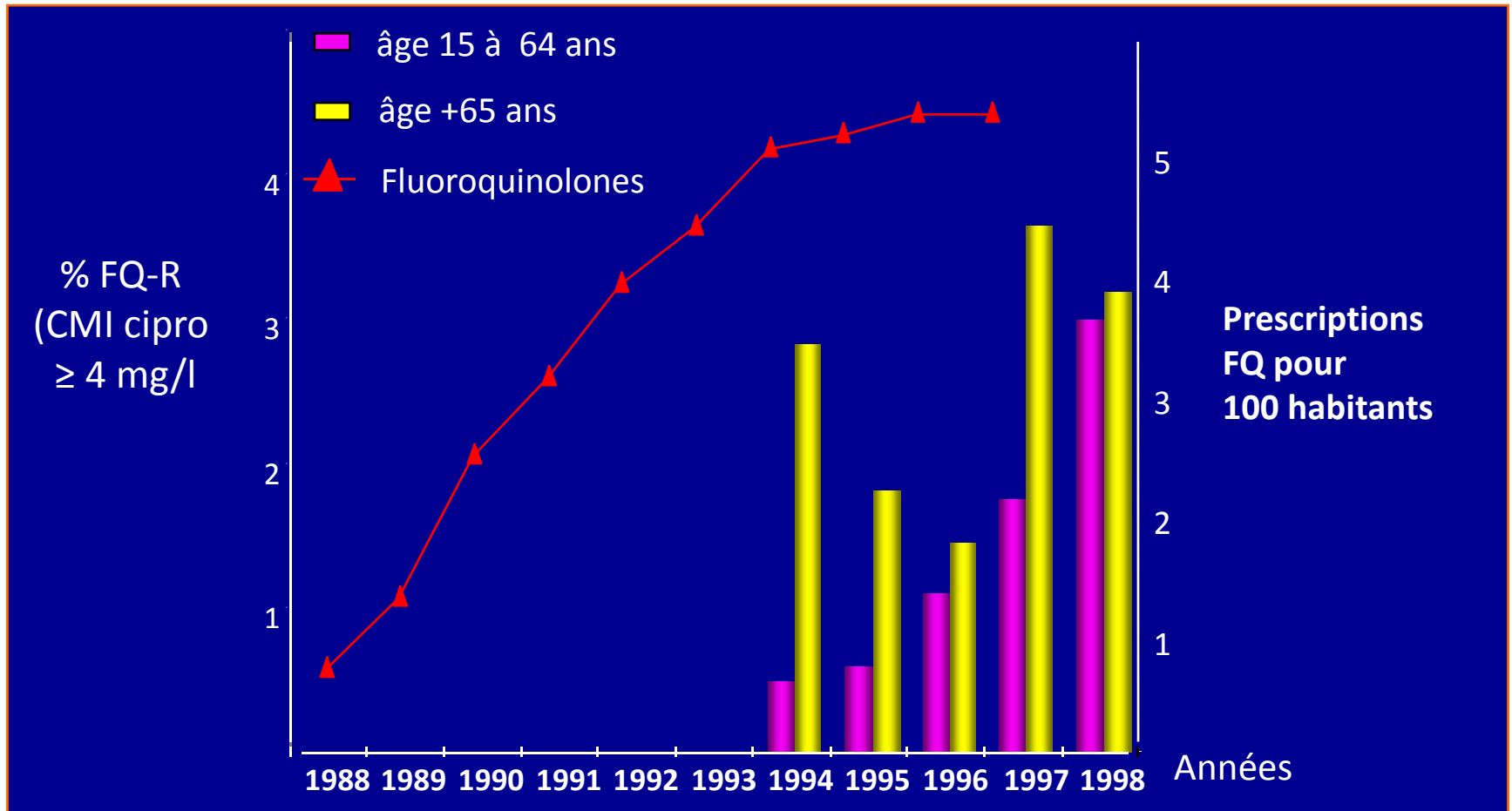
- Etude sur 3 ans 1997-2000
- Memmingen, Allemagne
- Surveillance des consommations ABT anti-*Pseudomonas* (DDD)
- Taux de résistance mensuelle de *P. aeruginosa* corrélés à la consommation d'imipénem le mois précédent pour :
  - Imipénem (cc : 0,63),
  - Pipéracilline-tazobactam (cc: 0,57)
  - Ceftazidime (cc : 0,56)

Périodes d'utilisation intensive d'Imipénem associées à augmentation des résistances



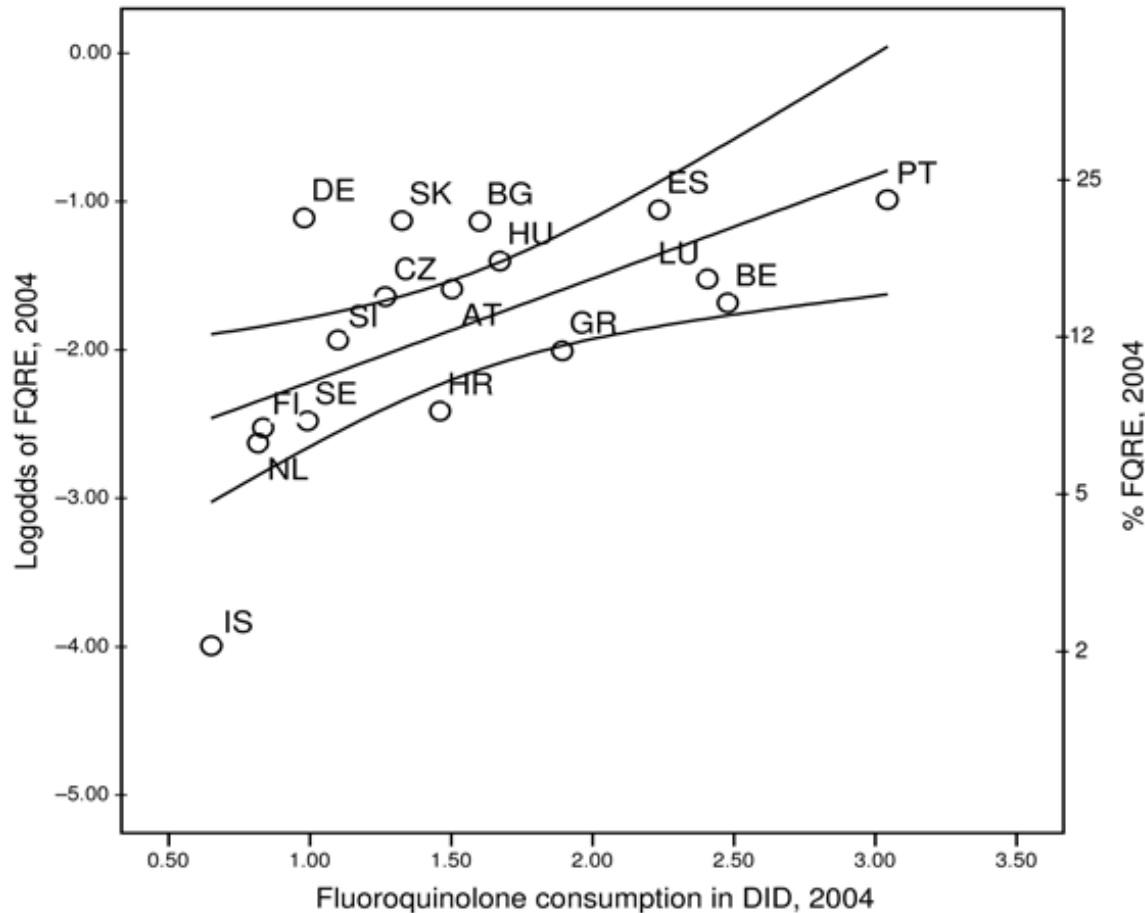


# Fluoroquinolones : Consommation et Résistance chez *S. pneumoniae*, 1988-1998, Canada

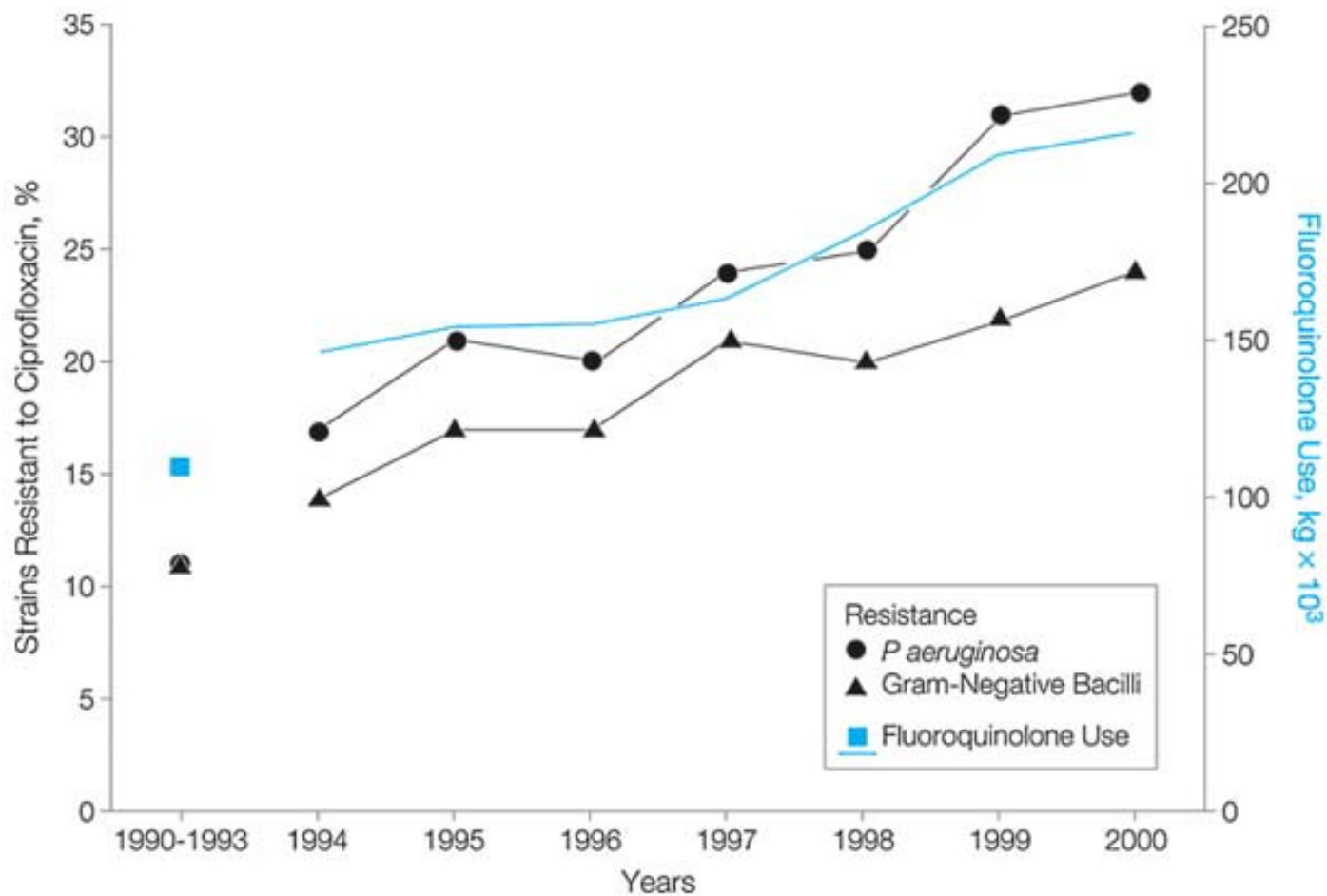


# Occurrence of Fluoroquinolone-R *E. coli* vs FQ Outpatient Consumption

DID, defined daily doses per 1,000 inhabitants



# Fluoroquinolones : Consommation et Résistances chez les BGN, 77 Unités de Réanimation, USA



# Individual Patient-Level Risk Factor Analysis of the Effect of ATB Exposure

- University hospital, Utah
- 35 423 pts
- 1994-98
- Individual-patient-level analyses performed by multivariable proportional hazards regression

Antibiotic exposure	Adjusted effect on resistance to antibiotic		
	HR	95%IC	P
Fluoroquinolone	4,0	(2,5-6,5) <sup>a</sup>	,001
Third generation Cephalosporin	3,5	(2,4-5,1) <sup>b</sup>	<,001
Ampicillin/sulbactam	2,3	(1,2-4,1) <sup>c</sup>	,008
Imipenem	5,7	(3,7-8,7) <sup>d</sup>	<,001

a : burn unit - b : ICU - c : ICU or burn unit - d : ICU or marrow transplant unit

Multivariable cox regression model

# Colonisation Intestinale par *Enterobacteriaceae* Céfotaxime-R en Hématologie/Oncologie

- Étude sur 3 ans
- Unité d'hématologie/oncologie
- 1030 pts screenés
  - Pts <  $10^2$  leucocytes/ $\mu$ L
  - 2 pvts/semaine
- 2009 échantillons fécaux
- 476 pts inclus

Incidence du portage corrélé à l'exposition individuelle au céfotaxime

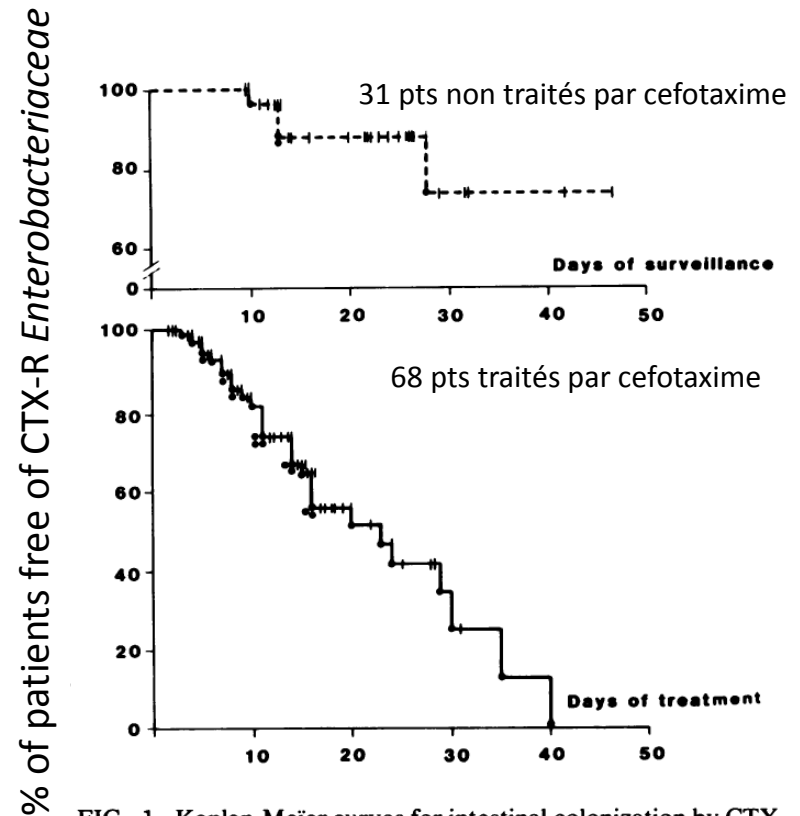


FIG. 1. Kaplan-Meier curves for intestinal colonization by CTX-R strains of *Enterobacteriaceae* in 68 patients exposed to cefotaxime (—) and in 31 patients not exposed (---) in a hematology-oncology unit. Status at the end of the follow-up period: ●, colonized by CTX-R strains of *Enterobacteriaceae*; |, not colonized.

# Effets de l'Antibioprophylaxie Prolongée sur les ISO et la Résistance

- Étude observationnelle de 4 ans
- Surveillance prospective de 2641 pts avec pontage coronarien
- Paramètres étudiés :
  - Durée ABP (< 48h vs > 48h)
  - Survenue ISO
  - *Enterobacteriaceae* cephalosporine-R
  - *Enterococcus* vanco-R

	Pts avec cultures positives (n=426)		
	OR	P	95% CI
Antibioprophylaxie > 48h	1,6	0,027	1,1-2,6
Age > 65 y	1,3	0,022	1,0-1,6
Pontage/chirurgie valvulaire	2,7	0,002	1,4-5,1
ABT après pontage	1,8	0,054	1,0-3,3

Prolongation de l'ABP :  
Inefficace pour prévenir ISO  
Promotion de la résistance

# Multivariable Model of Risk Factors for *C. difficile* Associated Diarrhea\*

\* In Cases (n=30) vs Controls (n=60), Controlling for Days at Risk

Risk factors	OR	95% CI
Fluoroquinolones	<b>12,7</b>	2,6 to 61,6
Cephalosporins	0,4	0,1 to 1,5
Clindamycin	2,2	0,5 to 9,1

# Pourquoi Promouvoir l'Utilisation Prudente des Antibiotiques ?

- L'utilisation « prudente » des antibiotiques peut prévenir

- l'émergence

- la sélection de bactéries résistantes aux ABT

*Davey P, 2005 ; Lepper PM, 2002 ; Carling P, 2003 ; Bradley SJ, 1999 ; De Man P, 2000.*

- La restriction de l'utilisation des antibiotiques a permis de diminuer l'incidence des infections à *Clostridium difficile*

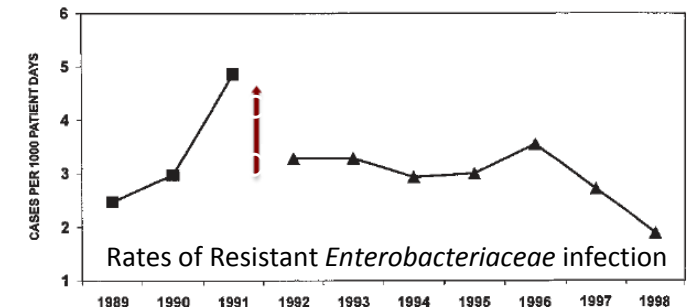
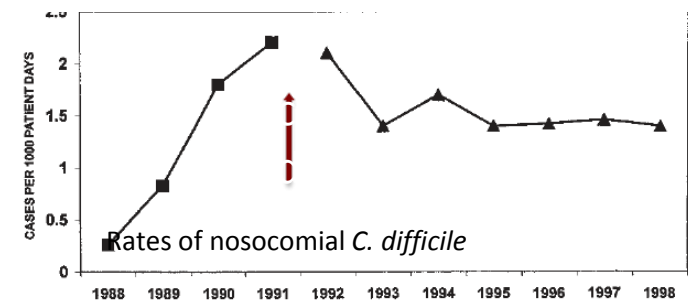
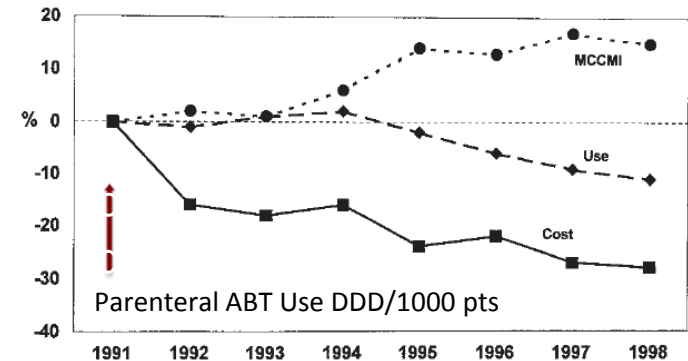
*Davey P, 2005 ; Carling P, 2003 ; Fowler S, 2007.*



# Impact d'une Politique de Restriction de l'Usage des Antibiotiques sur Sept Ans, Boston

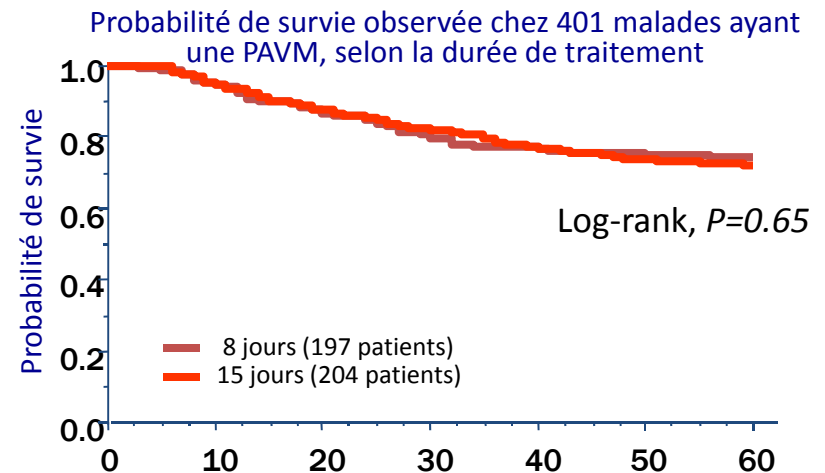
- Carney Hospital affilié à Boston University School et Tufts University schools of Medicine
- 1998-1998
- Surveillance des consommations et monitoring des résistances
- Intervention d'un pharmacien et d'un spécialiste en maladies infectieuses :
  - Arrêt ABT à J3 si infection non confirmée (non ID)
  - Switch large spectre vers spectre étroit
  - Switch IV vers PO

Réduction des ABT IV large spectre de 22% ( $P < .001$ )  
 Réduction Infections Nosocomiales à *C. difficile* ( $P = .002$ )  
 Réduction Infections Nosocomiales à *Enterobacteriaceae*



# Antibiothérapie des Pneumonies sous Ventilation Mécanique : 8 vs 15 j

- Étude Française prospective, randomisée, double insu (jusqu'à J8), 51 USI
- 1999-2002, 197 pts
- Critères d'évaluation à J28 :
  - Décès toutes causes
  - Récurrence infection pulmonaire documentée
  - Journées sans ABT (n)



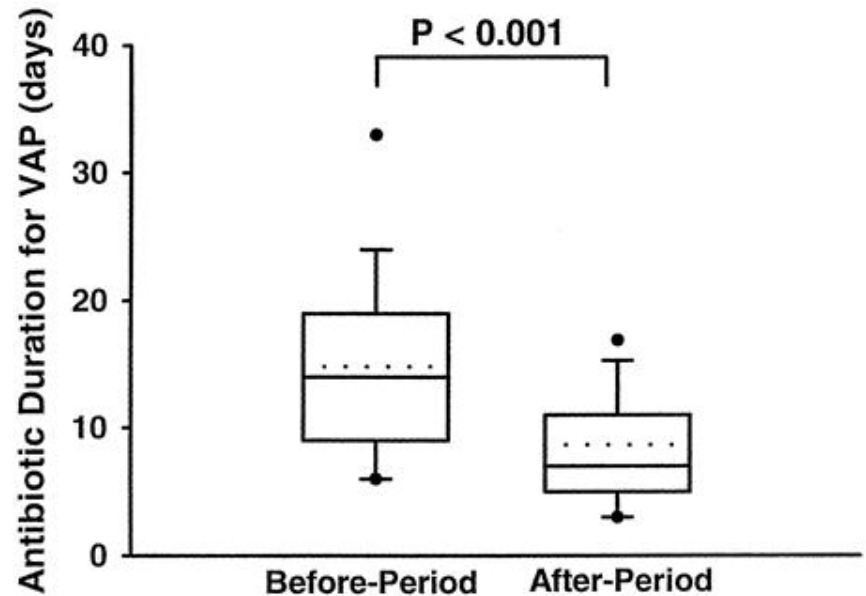
## Réduction de la durée ABT

- Possible
- Sans excès mortalité
- Réduction récurrences infection
- Réduction émergence R

	8 j	15 j	Résultats (diff ; IC95%) ou P
Mortalité %	18,8	17,2	1,6%; -3,7% à 6,9%
Récurrence %	28,9	26,0	2,9%; -3,2% à 9,1%
J sans ABT n	13,1	8,7	$P < 0,001$
Émergence pathogène multi-R %	42,1	62,0	$P = 0,04$

# Effets de l'Application de Recommandations pour le Traitement des VAP

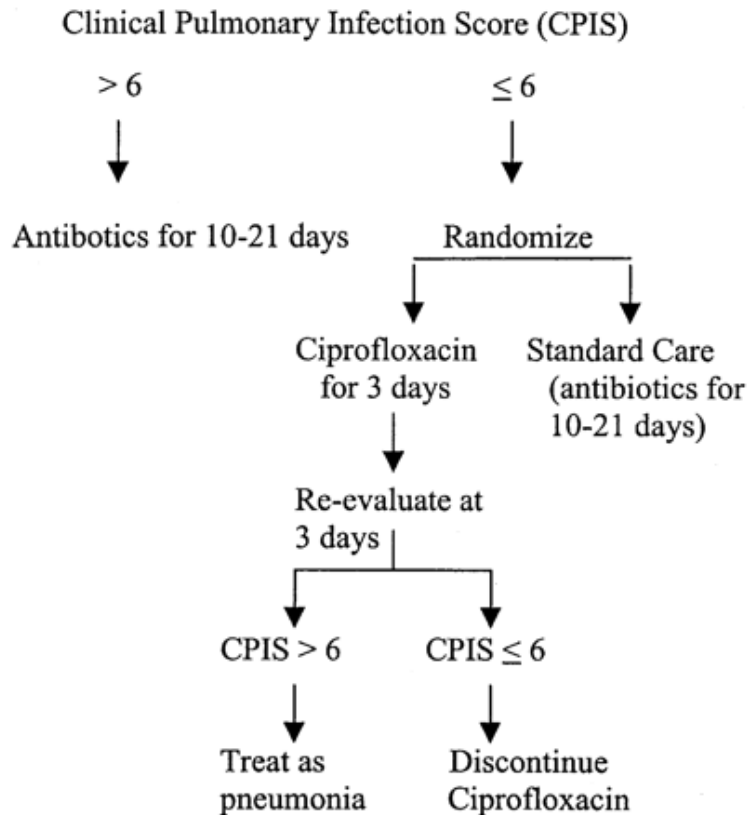
- Étude prospective 1999-2000
- Hôpital universitaire 1000 lits
- St Louis, MO
- Application d'un référentiel local
  - Dirigé contre *P. aeruginosa* et MRSA
  - ABT initiale 24-48h : imipenem + vancomycine + ciprofloxacine
  - Puis ajustement
  - **Et limitation durée ABT à 7 jours**
- **Durée tt ABT avant vs après**
  - $8,6 \pm 5,1$  j vs  $14,8 \pm 8,1$  j,  $P < ,001$



	Avant	Après	P
Mortalité	21 (42%)	27 (51,9%)	,102
Durée hospitalisation en USI, j	$23,1 \pm 17,4$	$21,7 \pm 12,9$	,987
Durée hospitalisation, j	$39,3 \pm 33,1$	$34,2 \pm 26,2$	,379
<b>VAP secondaire</b>	<b>12 (24%)</b>	<b>4 (7,7%)</b>	<b>,03</b>

# Infiltrat Pulmonaire en USI : ABT Oui ou Non ?

## Arrêt du Traitement ABT à J3 en Absence d'Infection



	Exper. group	Standard group	P
ABT continuation > 3j	28% 11/39	90% 38/42	0,0001
Extrapulmonary infection	18% 7/39	24% 6/42	
Length of ICU stay	9,4	14,7	0,04
Death, D30	13% 5/39	31% 13/42	0,06
Antimicrobial resistance and/or superinfections	15% 5/37	35% 14/37	0,017

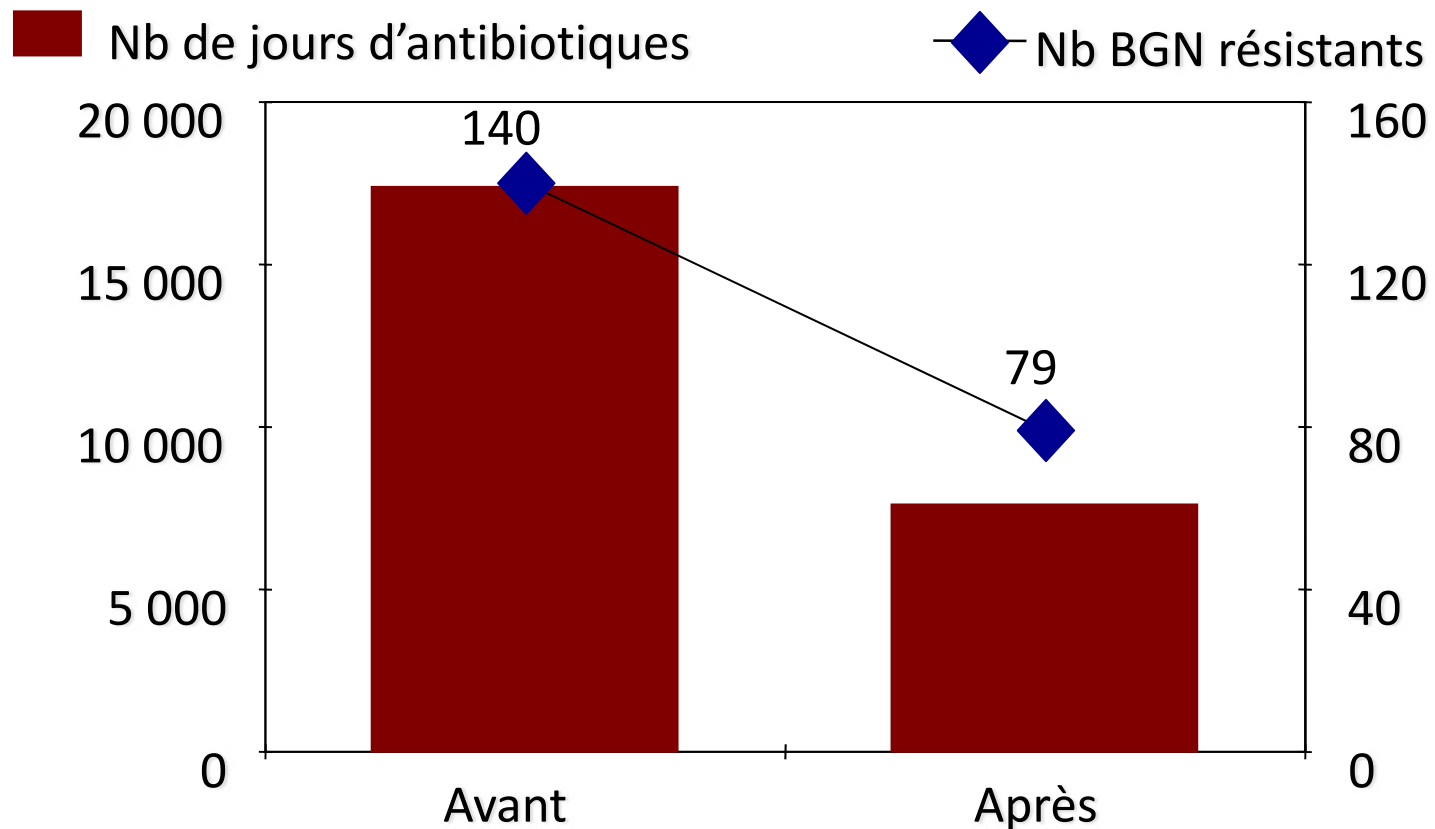
Possibilité dans certains cas de limiter

- Les ABT inutiles
  - L'émergence de Résistance
- Sans préjudice

# Quel Impact Espérer de la Réduction du Nombre de Prescriptions à l'Hôpital ?

3,455 pts admis en USI et en VM sur 4 ans

Programme de restriction (cipro; ceftazidime), rotation, réduction des TT ABT



Gruson D, Am J Respir Crit Care Med 2000;162:837-43

# Comment Promouvoir l'Utilisation « Prudente » des Antibiotiques ? ... Ou le « Bon Usage »

- **Multiples stratégies :**
  - Formation continue, utilisation de recommandations et référentiels, politique de restriction, recours au spécialiste en maladies infectieuses, microbiologiste, pharmacien;
  - Meilleures pratiques de prescription, réduction des résistances (1, 2, 3).
- **Surveillance des résistances et des consommations à l'hôpital :**
  - Information utile pour l'ABT probabiliste des pts sévères (4).
- **Délai d'administration et durée corrects pour l'antibioprophylaxie :**
  - Réduction du risque d'ISO (5) et réduction d'émergence de bactéries résistantes (6).
- **Réduction des durées de traitement pour quelques indications :**
  - Réduction de l'émergence de résistance sans modification de l'efficacité (7, 8-9).
- **Réalisation de prélèvements microbiologiques avant ABT probabiliste :**
  - Adaptation secondaire du traitement et réduction des traitements non nécessaires (10).

(1) Davey P, 2005 ; (2) Carling P, 2003 ; (3) Byl B, 1999 ; (4) Beardsley JR, 2006 ; (5) Steinberg JP, 2009 ; (6) Harbarth S, 2000 ; (7) Singh N, 2000 ; (8) Chastre J, 2003 ; (9) Ibrahim EH, 2001 ; (10) Rello J, 1997 ;

# Quels Leviers de Manœuvre ?

- Réduire ABT inutiles
  - D'emblée
  - Secondairement
- Réduire les durées de traitement
  - Facile pour des infections bénignes
    - Indication ABT discuté
    - OMA, Sinusites, EABPCO
    - Études en schéma courts
  - Plus **difficiles** pour des infections **préoccupantes et fréquentes**

## Recours

- Tests de diagnostic rapide (ex TDR et angine)
- Biomarqueur : Procalcitonine