

L'antibiogramme "ciblé" selon les nouvelles recommandations du CA-SFM : un masque pour ouvrir les yeux des cliniciens



Journée régionale des référents en antibiothérapie de Normandie

6 juillet 2017

Dr Marie Pancher-Lory - CH de Flers

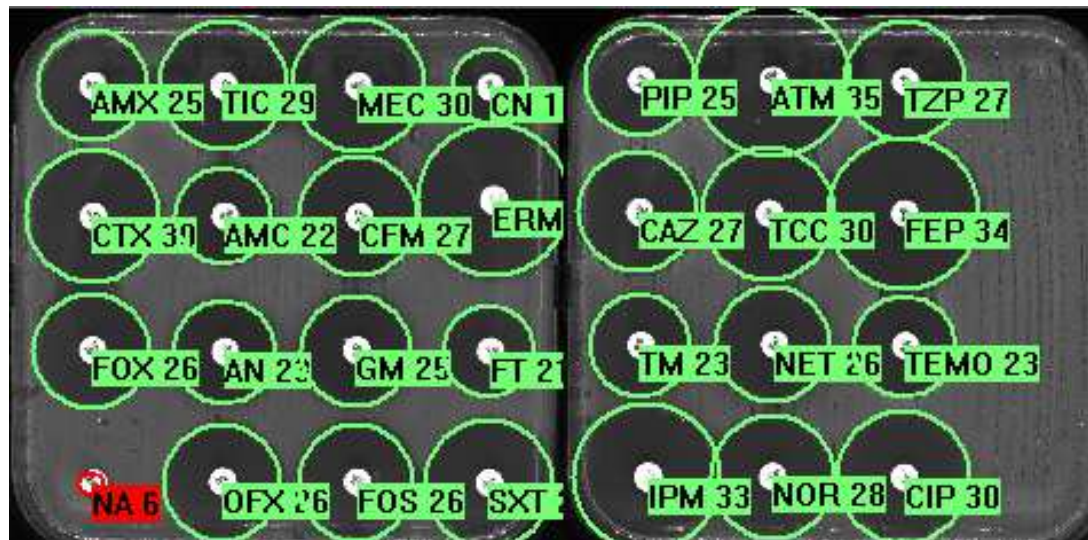


Cas clinique

- *Sexe : homme*
- *Age : 45 ans*
- *Tableau clinique : IU avec fièvre*

→ *ECBU réalisé – Ttmt probabiliste par Oflocet instauré*

Eléments : 10^5 / mL – Hématies : 10^3 /mL – Culture : 10^6 UFC E. coli



Cas clinique (2)

- Q1- Sondage : recevez-vous un antibiogramme complet au niveau de votre établissement dans le cadre d'une infection urinaire?
 - Q2- De quels antibiotiques avez-vous besoin?
 - a) Tous ceux testés
 - b) Fluoroquinolones, Bactrim
 - c) Amoxicilline, C3G, aztréonam
 - d) Mécillinam, fosfomycine, Nitrofurantoïnes, augmentin, céfixime
- b+c
- Q3 – Maintenez-vous l'Oflocet?

L'antibiogramme



- ✓ Détermine pour la bactérie identifiée la sensibilité à une série d'antibiotiques selon l'espèce identifiée +/- le site de l'infection

- ✓ Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM-EUCAST) = recommandations relatives:
 - aux conditions de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques par diffusion en gélose,
 - aux valeurs des diamètres et concentrations critiques des antibiotiques.
 - aux antibiotiques à tester (liste standard et complémentaire)

- ✓ Choisir un **antibiotique** pour initier un traitement

- ✓ Vérifier si traitement adapté (**réévaluation**)

- ✓ Suivi **épidémiologique**

Doit-on faire ou rendre un antibiogramme?



- ✓ Dépend du **germe**
- ✓ Dépend du **site du prélèvement**
- ✓ Dépend du **contexte clinique**
- ✓ Peut dépendre des **exigences des cliniciens**
- ✓ Peut dépendre des **pratiques du laboratoire / du biologiste**
- ✓ **Ne doit pas** dépendre de la demande **du patient**

Pourquoi cibler les antibiotiques?



- ✓ **Emergence de la résistance** : Augmentation constante des résistances notamment chez les entérobactéries (Céphalosporinases dérégulées + BLSE) liée en partie à l'utilisation massive d'antibiotiques à large spectre
- ✓ Eviter les **prescriptions non adaptées**
- ✓ Diminuer la **pression de sélection (microbiote)**
- ✓ Accompagner les prescripteurs au **bon usage des antibiotiques**

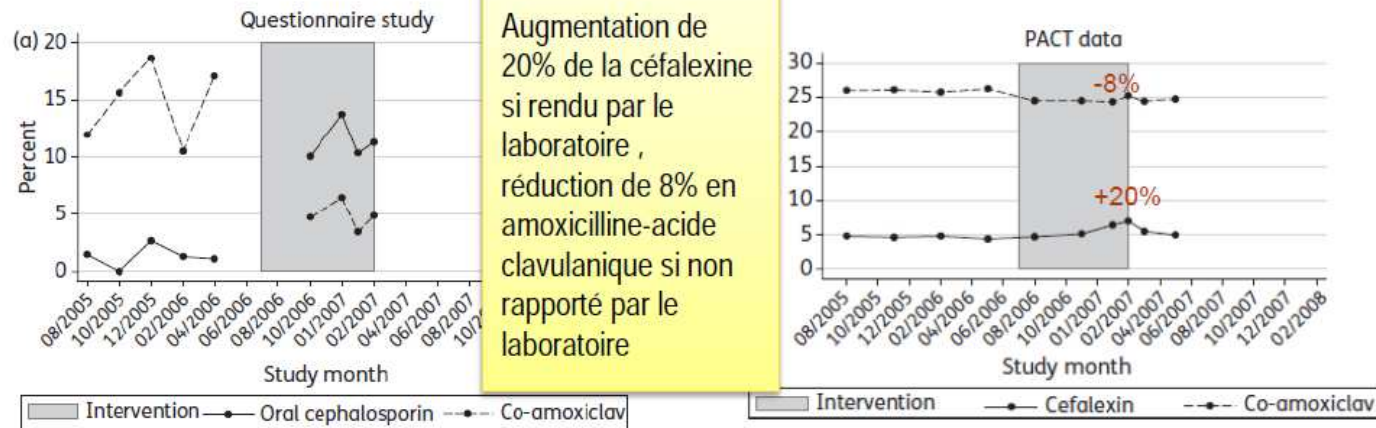
Quelle relation entre la liste des antibiotiques rendus sur l'antibiogramme et les antibiotiques prescrits?

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 1396–1404
doi:10.1093/jac/dkr088 Advance Access publication 11 March 2011

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections?

Clodna A. M. McNulty^{1*}, Gemma M. Lasseter¹, André Charlett², Andy Lovering³, Rebecca Howell-Jones⁴, Alasdair MacGowan³ and Mike Thomas⁵



McNulty, C.A.M, Lasseter, G.M., Charlett, A., et al. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66(6): 1396–1404

→ Les antibiotiques rendus sur l'antibiogramme sont plus prescrits

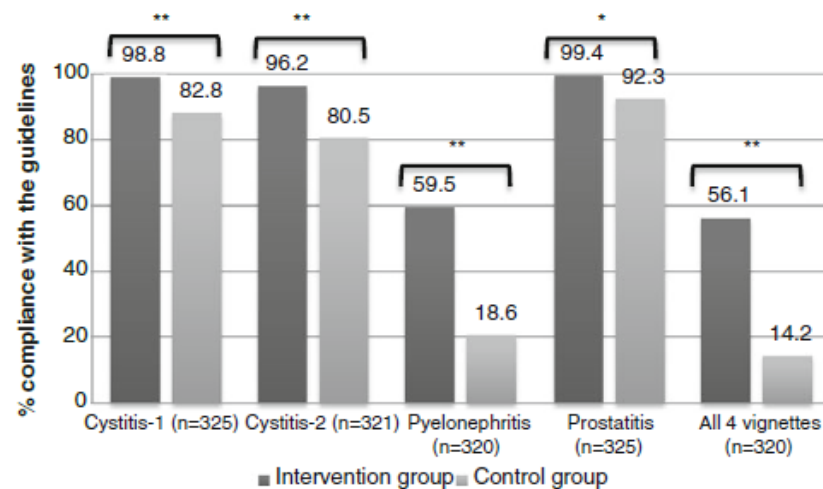
Principe et rôles de l'antibiogramme ciblé



- **Agir sur la liste des antibiotiques composant l'antibiogramme rendu au clinicien → rendre les molécules les plus pertinentes** (antibiogramme ne doit plus être une simple **liste d'antibiotiques** avec la **mention S, I ou R**)
- Simplifier le choix de la prescription : **choisir rapidement l'antibiotique** adapté au contexte conformément aux recommandations
- Orienter le clinicien afin de **limiter** l'utilisation des antibiotiques critiques
- Optimiser la réévaluation de l'antibiothérapie à 48-72h
- **Support d'échange** entre **cliniciens et biologistes** = **prestation de conseil** en bactériologie (exigence post analytique selon la norme 15 189)

Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study

Fig. 1 Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility data on the appropriateness of intended documented antibiotic prescriptions in the four vignettes. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$. All analyses were adjusted on the university (Dijon, Nice or Saint-Etienne)



Coupat, C., Pradier, C., Degand, et al., *eur J clin microbiol Infect Dis*, 2013. 32:627-636

- 1ère étude pour évaluer l'influence des antibiogrammes ciblés sur le choix de l'antibiothérapie pour les infections urinaires
- Réduction des prescriptions de céfixime et quinolones
- Prescription plus conformes aux recommandations (Afssaps 2008)

Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study

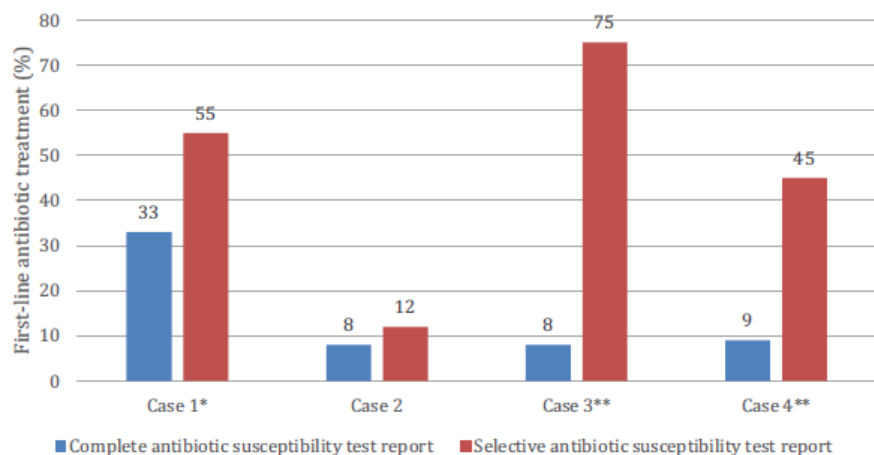


Fig. 1. Effect of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on appropriateness of targeted prescriptions (compliance with first-line targeted antibiotic therapy in the 2014 national guidelines, $n = 131$).

* $P = 0.01$.

** $P = 0.001$.

Case 1: Acute complicated cystitis due to *Escherichia coli* susceptible to multiple antibiotics.

Case 2: Acute complicated cystitis due to *E. coli* with a penicillinase.

Case 3: Acute uncomplicated non-severe pyelonephritis due to *E. coli* with a penicillinase and resistant to nalidixic acid.

Case 4: Male urinary tract infection due to fluoroquinolone-resistant *E. coli*.

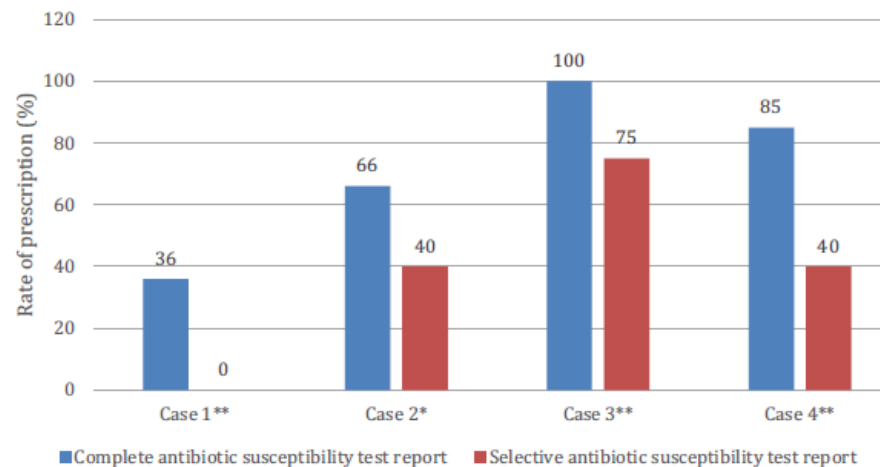


Fig. 2. Prescriptions of broad-spectrum antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins and fluoroquinolones) according to type of antibiotic susceptibility test reporting ($n = 131$).

* $P = 0.01$.

** $P < 0.001$.

Case 1: Acute complicated cystitis due to *Escherichia coli* susceptible to multiple antibiotics.

Case 2: Acute complicated cystitis due to *E. coli* with a penicillinase.

Case 3: Acute uncomplicated non-severe pyelonephritis due to *E. coli* with a penicillinase and resistant to nalidixic acid.

Case 4: Male urinary tract infection due to fluoroquinolone-resistant *E. coli*.

Loic Bourdellon, Nathalie Thilly, Sebastien Fougnot, Celine Pulcini, Sandrine Henard [Int J Antimicrob Agents](#). 2017 May 31

L'antibiogramme ciblé, une cause nationale?

- Recommandation HAS depuis avril 2008 → ATBgramme ciblé

- 2015



Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes

INSTRUCTION N°DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en oeuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé

Date d'application : immédiate

Annexe n°6

Actions prioritaires dans le secteur des soins de ville

Prioriser les actions à partir de la liste d'antibiotiques « critiques » établie par l'ANSM et des bactéries les plus génératrices de résistances

Pour la médecine de ville, trois antibiotiques (ou familles d'antibiotiques), particulièrement générateurs de résistances bactériennes², sont plus spécifiquement concernés par les actions d'information, de sensibilisation, de suivi des consommations à mettre en place :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
- les céphalosporines de 3^{ème} génération, orales ou injectables, et, notamment la ceftriaxone ;
- les fluoroquinolones.

Selon les préconisations de la HAS, il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante.

Il n'y a pas lieu de banaliser la prescription de céphalosporines qui favorise l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.

Il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolone suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire.

Engager des actions spécifiques sur la réévaluation de l'antibiothérapie

La réévaluation de l'antibiothérapie est nécessaire en fonction des résultats de la culture bactérienne et de l'antibiogramme quand celui-ci a été demandé par le prescripteur. Quand

les résultats de l'antibiogramme le permettent une désescalade doit être envisagée. Celle-ci consiste à choisir, d'après l'antibiogramme, l'antibiotique efficace, ayant le spectre le plus étroit possible.

Des travaux sont en cours pour proposer à termes des antibiogrammes ciblés pour toutes les infections urinaires à *E.coli* qui nécessitent un examen cyto-bactériologique des urines. Le principe de l'antibiogramme ciblé est défini comme un antibiogramme rendu au prescripteur avec une liste courte d'antibiotiques testés. Tout le panel d'antibiotiques reste testé en fonction du germe. Le choix des antibiotiques à rendre est fait à la phase post analytique. L'antibiogramme complet est disponible sur demande du prescripteur auprès du laboratoire de biologie médicale. L'objectif est de permettre une juste utilisation des antibiotiques pour épargner les céphalosporines de 3^{ème} génération, les fluoroquinolones, et l'amoxicilline-acide clavulanique, antibiotiques particulièrement générateurs de résistance.

Pour les réévaluations complexes, un avis doit préférentiellement être pris auprès d'un référent en infectiologie, ou d'un centre de conseil en antibiothérapie.

**LE POINT SUR****RISQUES INFECTIEUX**

La mise en place d'antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli*

Les infections urinaires sont une des principales causes de prescriptions d'antibiotiques¹, notamment les antibiotiques critiques, qui comprennent les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes ainsi que les antibiotiques de dernier recours.

Leur maîtrise, en termes de prescription et de consommation, est indispensable pour lutter contre les résistances bactériennes. La mise en place des antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli* y participe.

→ La mise en œuvre des antibiogrammes ciblés

Pour faciliter et améliorer la prise en charge de vos patients souffrant d'infection urinaire et lutter contre l'antibiorésistance, le ministère chargé de la Santé a donc demandé au Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) de proposer et de diffuser, aux laboratoires de biologie médicale, un cahier des charges pour la mise en œuvre d'antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli*.

Ce cahier des charges a été diffusé aux laboratoires en mars 2017 par le biais des recommandations annuelles du CA-SFM². La pratique des antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires n'est pas une mesure obligatoire. Elle se mettra progressivement en place dans les laboratoires de biologie médicale qui souhaitent participer à la lutte contre l'antibiorésistance.

Et ailleurs en Europe?

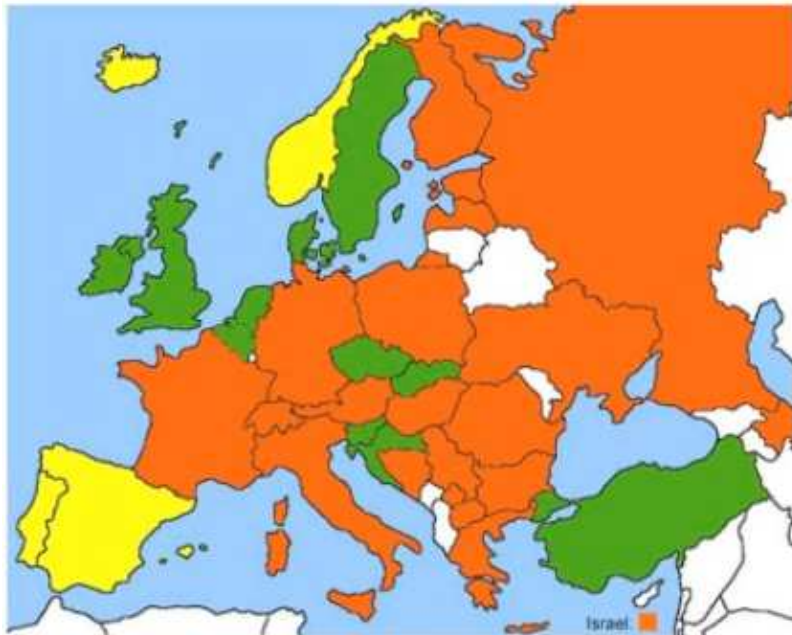


Fig. 1.

Implementation of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in Europe and Israel ($n = 36$ participating countries). Green: well implemented, i.e. part of daily practice in the majority of microbiology laboratories, at least in some clinical situations; yellow: partially implemented, i.e. applied at a regional, or even supraregional, level, but not in the majority of laboratories; and orange: only local initiatives or not implemented. In Slovakia and Slovenia, selective reporting is well implemented only in the outpatient (community) setting.

Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey
Céline Pulcini et al., [International Journal of Antimicrobial Agents](#)
Volume 49, Issue 2, February 2017, Pages 162–166

Antibiogramme ciblé



- Cibler antibiotique sur le germe (CA-SFM)
- Cibler antibiotique selon le site du prélèvement
- Cibler antibiotique en fonction du sexe
- Cibler antibiotique en fonction de l'âge
- Cibler antibiotique sur des signes cliniques
- Cibler antibiotique en fonction du contexte et/ou épidémiologie
- Cibler antibiotique sur les recommandations (SPILF 2014, ...)



Mise en application

Bactérie + site prélèvement



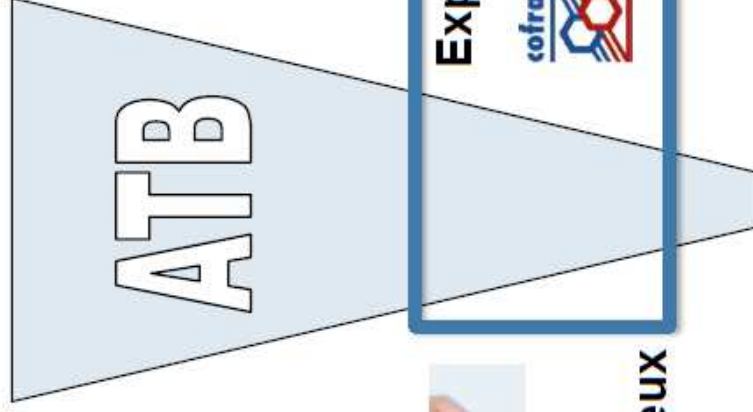
Sexe/Age



Signes cliniques



Contexte infectieux



Technique &
Expert middleware



Règle CA-SFM



Expertise bactériologique



Expertise médicale



ANTIBIOCLIC

Antibiothérapie personnalisée en soins primaires





Erreurs à ne pas faire

- Laisser croire qu'un antibiotique peut marcher car rendu SENSIBLE
- Rendre des antibiotiques non adaptés à la situation clinique :
infection urinaire chez l'homme, ATB non adaptés pendant la grossesse, pédiatrie, antibiotiques non recommandés par société savante ou testés pour détecter un phénotype mais non utilisables (acide nalidixique)



Dans les faits

- CASFM 2017 v1.0 : infections urinaires à *E. coli* (p.119-122) / SPILF 2014
- Large panel testé = mécanisme de résistance : ensemble des résultats disponibles sur demande du médecin
- Traitement de 1^{ère} et 2^{ème} intention avec une alternative aux bêtalactamines

CH de Flers : AntibioGramme BG-

AMO 20 AMO 20	TIC 75 TIC 75	MEC 10 MEL 10	CXN 30 CL 30
Amoxicilline	Ticarcilline	Méccillinam	Céfalexine
CTX 5 CTX 5	AMC 30 AMC 30	FIX 5 CFM 5	ETP 10 ETP 10
Céfotaxime	Amox+acide clav.	Céfixime	Ertapénème
FOX 30 FOX 30	AKN 30 AK 30	GMN 10 CN 10	NFE 100 FT 100
Ampicilline	Amikacine	Gentamicine	Nitrofurantoïne
NAL 30 NA 30	OFX 5 OFX 5	FOS 200 FOS 200	SXT 25 SXT 25
Acide nalidixique	Ofloxacin	Fosfomycine	Triméthoprime/Sulfaméthoxazole

PIL 30 PRL 30	ATM 30 ATM 30	PPT 36 TZP 36	
Pipéracilline	Aztréonam	Pipéracilline/Tazobactam	
CAZ 10 CAZ 10	TCC 85 TIM 85	FEP 30 FEP 30	
Ceftazidime	Ticarcilline/ac. clav.	Céfépime	
TOB 10	NET 10	TEM 30 TEM 30	
Tobramycine	Nétilmicine	Témocilline	
IPM 10 IPM 10	NXN 10 NOR 10	CIP 5 CIP 5	
Imipénème	Norfloxacin	Ciprofloxacine	

ECBU- Femme adulte > 15 ans au CH de Flers



- Amoxicilline, si R, ajouter Augmentin
- Pivmecillinam
- Céfixime *
- Céfotaxime *
- Gentamicine, Amikacine*
- Fosfomycine-trométamol (avis expert cystite compliquée)
- *Ac. Nalidixique si R*, ofloxacine * (ciprofloxacine si grossesse)
- Nitrofurantoïne
- cotrimoxazole * (pas durant 2 premiers mois de grossesse)
 - * CASFM 2017 : En cas de pyélonéphrite + Aztréonam (allergie)

- Si résistance, élargissement du panel avec céfoxitine, autres β -lactamines et carbapénèmes (CASFM : témocilline)
- En cas de BLSE, si Céfotaxime S sur l'antibiogramme, CMI réalisée en systématique

ECBU- Homme adulte > 15 ans



- *Ac. Nalidixique* si R, ofloxacine
- Cotrimoxazole
- Céfotaxime
- Gentamicine, Amikacine
- Amoxicilline

Si résistance, élargissement du panel avec céfoxitine, autres β -lactamines et carbapénèmes (CASFM : témocilline)

En cas de BLSE, si Céfotaxime S sur l'antibiogramme, CMI réalisée en systématique

Enfant < 15 ans



- Amoxicilline
- Augmentin
- Cotrimoxazole (> 1 mois)
- Céfixime
- Céfotaxime
- Gentamicine, Amikacine
- *Ac. Nalidixique si R*, ciprofloxacine

Si résistance, élargissement du panel avec céfoxitine, autres β -lactamines et carbapénèmes (CASFM 17 : témocilline, pas aztréonam)

En cas de BLSE, si Céfotaxime S sur l'antibiogramme, CMI réalisée en systématique

Les difficultés



- ATB au cas par cas
- Avoir tous les renseignements cliniques
- Choix des molécules et du panel
- Recommandations sociétés savantes pas toujours existantes + CASFM
- Logiciel informatique à paramétrer / pas toujours adapté

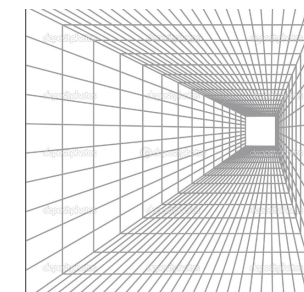
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{AB}	19 ^B
Amoxicilline-acide clavulanique(cystites)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{AB}	16 ^B

Conclusion



- Antibiogrammes ciblés = **bon usage des anti-infectieux + épargne** des C3G, FQ, AUG, carbapénèmes = Prestation de conseil
 - Recueil des **renseignements cliniques indispensable** pour réaliser un antibiogramme ciblé
 - Au laboratoire, pas simple à mettre en place : réflexion sur le panel, paramétrage logiciel +/- compliqué :
 - Choisir les bonnes molécules (cf recommandations et avis infectiologues)
 - Middlewares de bactériologie devront intégrer les données cliniques pour automatiser le ciblage des antibiotiques
- **Dialogue clinico-biologique indispensable : validation en Commission des Antibiotiques**
- Possibilité de libérer secondairement d'autres molécules ou d'ajouter des compléments
 - **Evaluer l'impact** : % réévaluation, épargne molécules critiques, morbi-mortalité, épidémiologie

Perspectives : Aller encore plus loin ?



- Mettre des conclusions ciblées, rendre les ATB par ordre de recos
- Etendre l'antibiogramme ciblé à d'autres types d'infections :

Staphylocoques:

Exemples de panels pour les Staphylocoques

<i>S. aureus</i> et infection cutanée : Oxacilline +/- acide fusidique et pristinamycine	
<i>S. saprophyticus</i> et infection urinaire : Oxacilline, furadantine, fluoroquinolones, triméthoprim + sulfaméthoxazole	
<i>Staphylococcus</i> et hémocultures : antibiogramme complet auquel on ajoute la détermination de CMI par E-tests pour la teicoplanine et la vancomycine	

Entérocoques:

Exemples de panels pour les Entérocoques

Urine s: Ampicilline, norfloxacine, vancomycine, gentamicine, nitrofurane, bactrim	
Hémoculture et infections profondes : Antibiogramme complet	

Soignez votre écologie, adoptez l'antibiogramme adapté. Poster JN1. T. Gueudet

Table 2
Other examples of selective reporting of antibiotic susceptibility test results.

Clinical situation	Reported antibiotics ^a
Skin and soft-tissue infections (streptococci, MSSA)	Cloxacillin, erythromycin, SXT
Streptococcal pharyngitis	Penicillin, erythromycin
Sputum: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin, erythromycin, tetracycline
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin, erythromycin, tetracycline
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicillin, AMC, erythromycin, tetracycline
Stools: <i>Salmonella</i> spp. and <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp.	Amoxicillin, ciprofloxacin, SXT Ciprofloxacin, erythromycin, tetracycline
Gonorrhoea	Penicillin, ceftriaxone
Infections in hospitalised patients: Gram-negative, non-carbapenem R (Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> and <i>Burkholderia cepacia</i>	Do not report carbapenems, tigecycline SXT
Staphylococci non-methicillin R and enterococci non-ampicillin R	Do not report glycopeptides, linezolid, daptomycin, tigecycline
Asymptomatic bacteriuria	Hide all results, except in pregnant women and before invasive urological procedures

MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; R, resistant.

^a For a susceptible isolate.

Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey
Céline Pulcini et al., *International Journal of Antimicrobial Agents* Volume 49, Issue 2, February 2017, Pages 162–166

Merci pour votre attention

marie.pancher@ch-flers.fr

Table 1

Examples of selective reporting of antibiotic susceptibility test results for a wild-type (–susceptible) *Escherichia coli* isolated in a urine sample^a

Antibiotic	BE	CZ	DK	EE	EL	HR	IE	IT	PL	PT	SE	TR	UK
Ampicillin/ amoxicillin	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Amoxicillin/ clavulanic acid	X	X		X	X	X			X				X
Pyrimicinam			X		X								
Temocillin	X												
Piperacillin/ tazobactam	X												
Cefadroxil	X									X			X
Cefalexin	X	X		X	X	X							X
Cefuroxime	X	X		X	X	X							X
Cefaclor					X								
Ceftime						X							
Ceftriaxone	X												
Ceftazidime				X									
Trimethoprim			X				X		X	X			X
Sulfamethizole		X											
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	X	X		X	X	X	X	X	X	X			X
Ciprofloxacin	X			X	X	X		X	X	X	X		
Norfloxacin				X	X	X							
Gentamicin	X			X	X	X		X				X	
Amikacin	X			X	X	X		X					
Nitrofurantoin	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fosfomycin	X							X	X	X	X	X	X

BE, Belgium; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; EE, Estonia; EL, Greece; HR, Croatia; IE, Ireland; IT, Italy; PL, Poland; PT, Portugal; SE, Sweden; TR, Turkey; UK, United Kingdom.

^a All examples (except Turkey) represent locally implemented reporting policies and none can be considered as representative of a national standard.