

Confrontation consommations/résistances: Utile ou sans intérêt pour MON hôpital ?

JR Zahar
IV^{eme} JARI – Institut Maurice Rapin
Paris; 11-Décembre 2014

Préambule

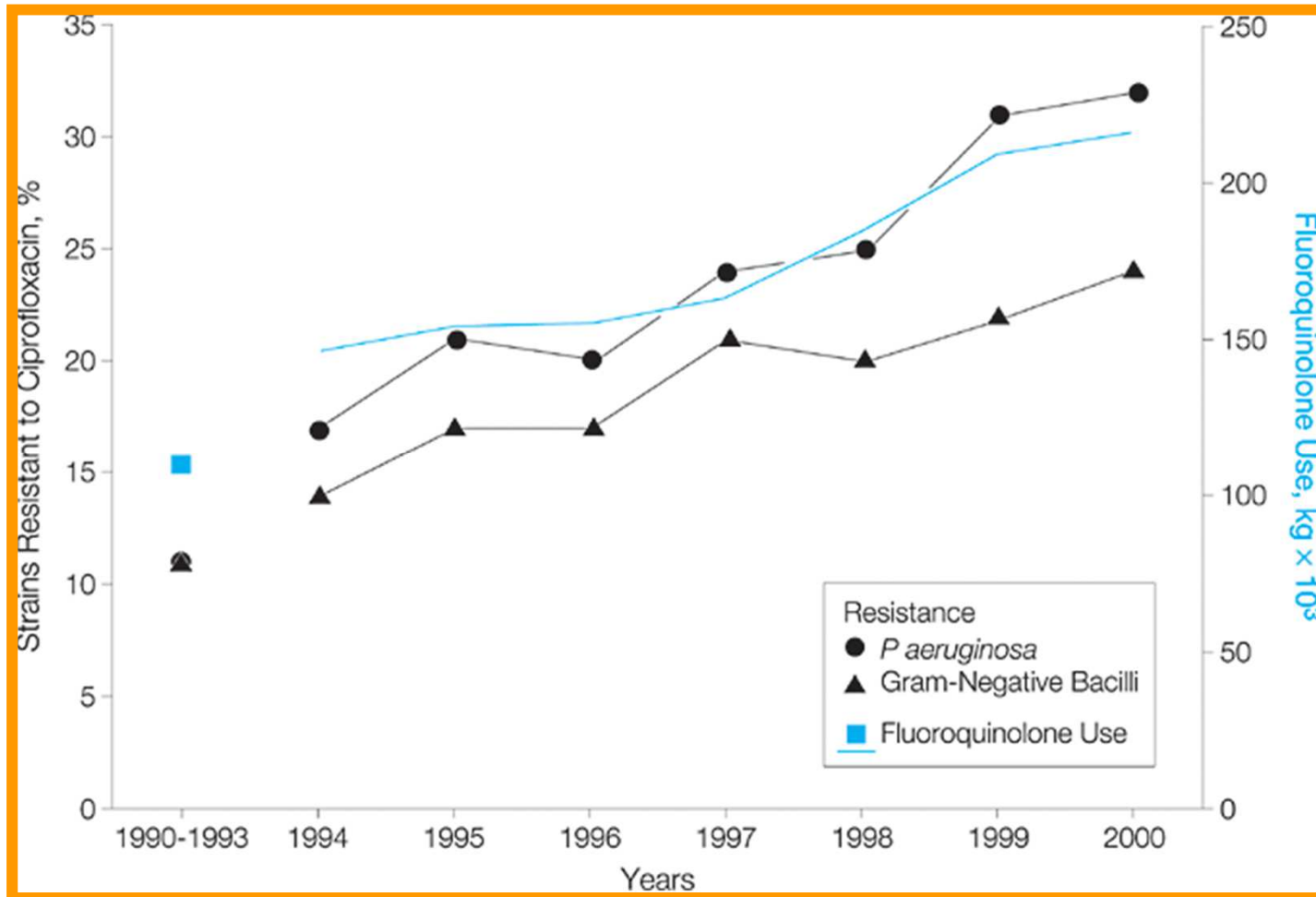
- Il existe une relation **certaine** entre « consommation antibiotique » et « émergence de résistance »
- L'émergence de la résistance post antibiotique est le résultat
 - D'émergence « de novo »
 - Par mutation ou induction enzymatique
 - De sélection de résistance
 - Pré existante à la prescription antibiotique
 - Par acquisition de gènes de résistance
 - Par transmission

Préambule

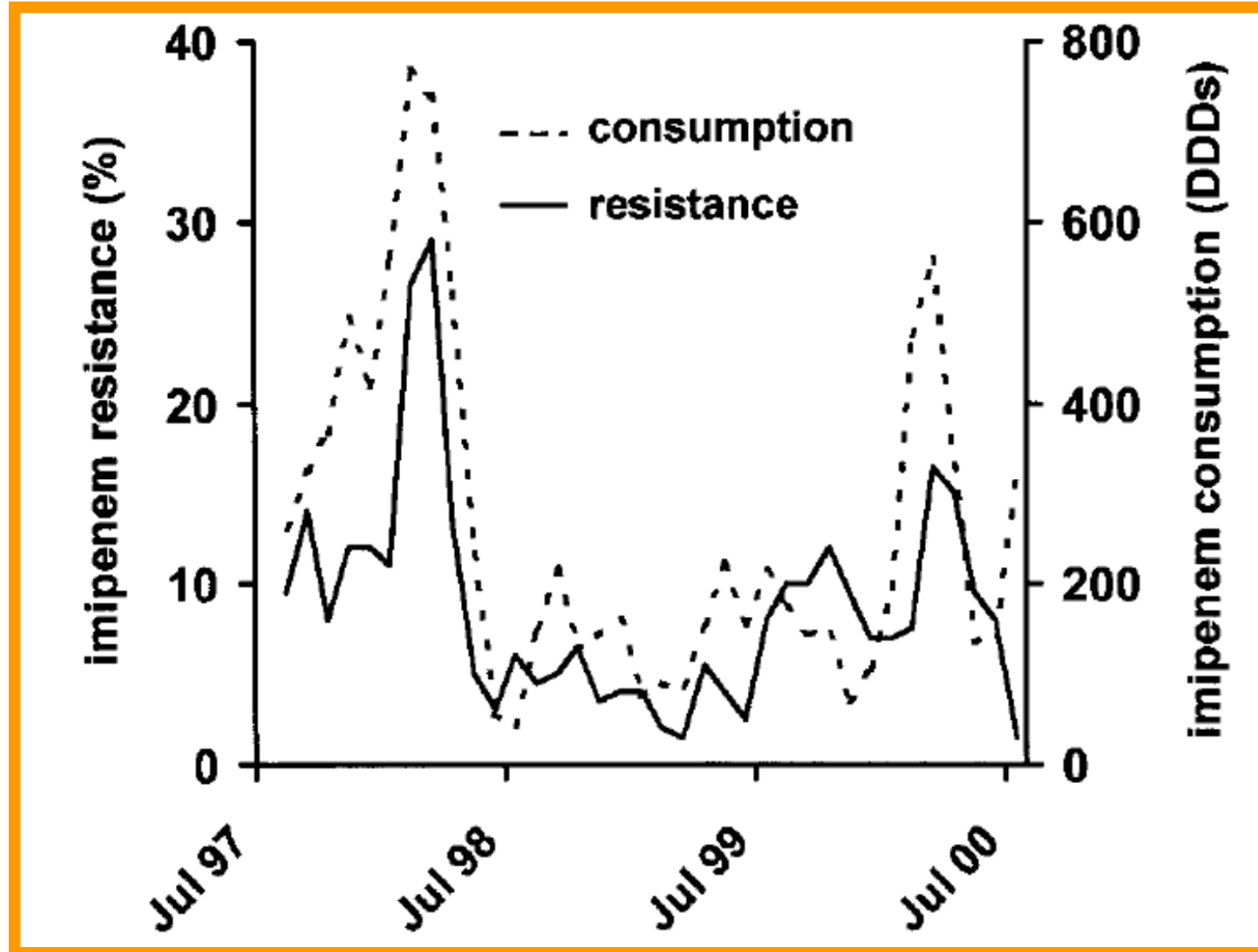
- Étude prospective observationnelle
- 129 patients avec bactériémie à *Enterobacter sp* inclus

	Enterobacter multi-R	p
Any antibiotic	36/103 (35%) vs 1/26 (4%)	0.002
Third generation cephalosporin (Y/N)	22/32 (69%) vs 14/71 (20%)	0.001

Préambule



Préambule



OUI, Mais !!

La résistance dans mon hôpital c'est aussi

- De la pression de colonisation

Merrer *et al*, ICHE 2000
Bonten *et al*, Crit Care 2012

- De la transmission maunportée

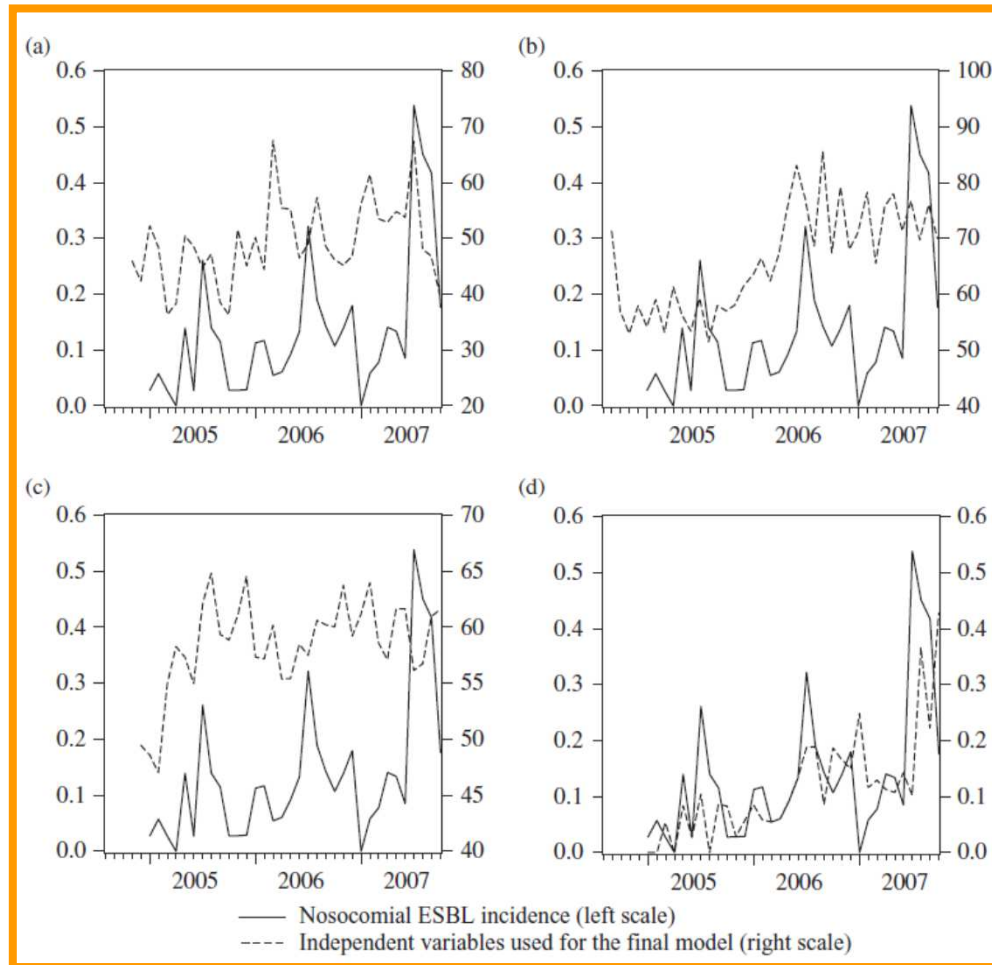
Olson *et al*, J Inf Dis 1984
Pena *et al*, AAC 2007
Bertrand *et al*, ICM 2009

- Transfert de gène de (multi) résistance

Paterson *et al*, Clin Inf Dis 2006
Bonten *et al*, Clin Inf Dis 2001

Antibiotique vs Transmission?

C3G



FQ

HDM

Pression de colonisation

Ce que je cherche dans **Mon** hôpital

- Maîtriser la surconsommation d'une classe antibiotique

- Corréler la consommation d'une molécule avec l'émergence de résistance
 - À cette molécule ?
 - Due à un mécanisme spécifique ?
 - Les deux ?

Quelles molécules - Quelles espèces ?

- Les études ne prennent pas en compte les facteurs de confusion?

Schechner *et al*, CMR 2013

- Elles identifient les facteurs associés à l'infection à BMR

Ben Ami *et al*, CID 2006

- Elles ne prennent pas en compte le gold standard qui est la colonisation

Oostdjik *et al*, JAMA 2014

Quelles molécules – Quelles espèces?

- Au sein d'une même classe antibiotique, les conséquences ne semblent pas être équivalentes ?

Michéa-Hamzehpour *et al*, Drugs 1988

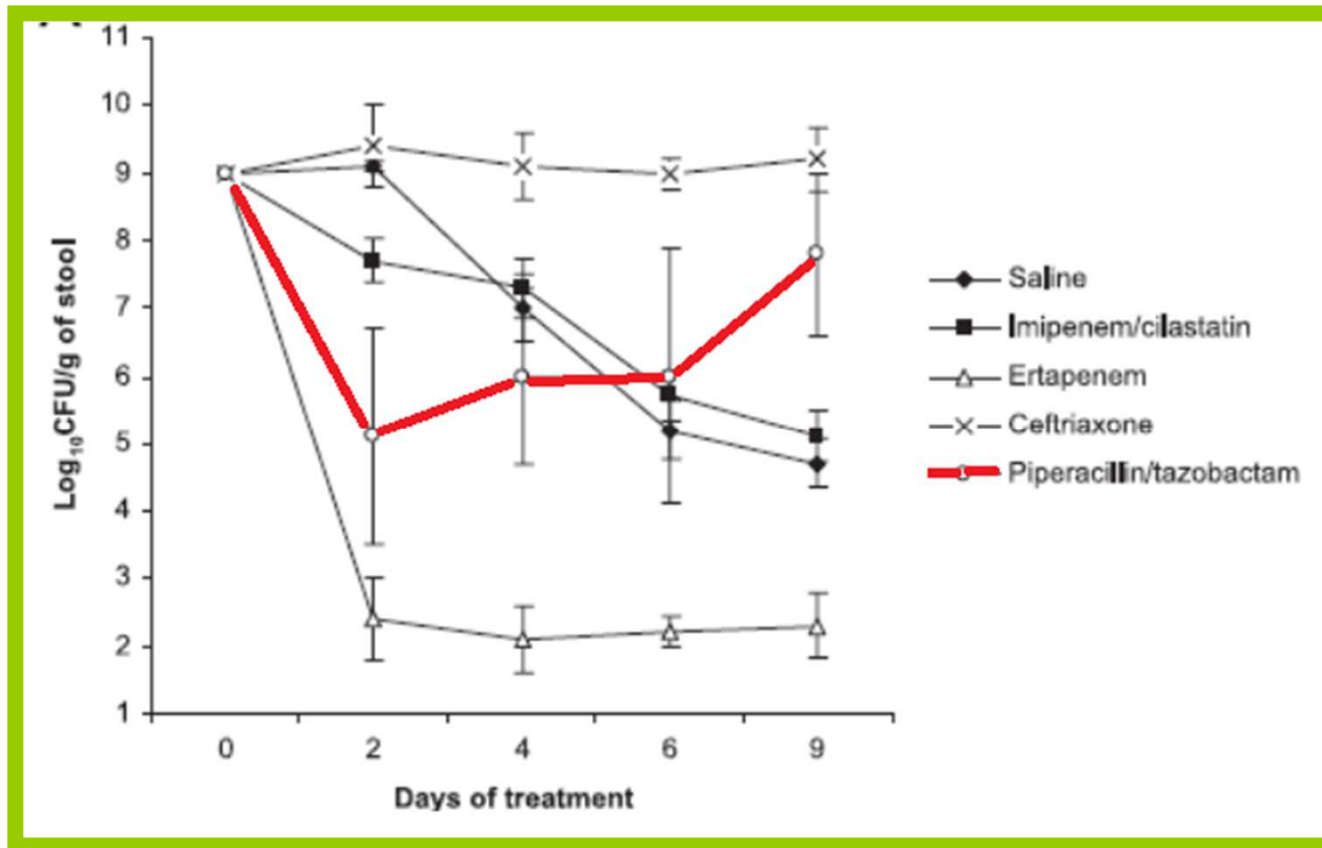
Acar , Clin Inf Dis 1988

Weber *et al*, Emerg Inf Dis 2000

- Pour un même antibiotique, la concentration et le « temps » d'observation semblent avoir un rôle

Fantin *et al*, J Inf Dis 2009

Effects of Imipenem-Cilastatin, Ertapenem, Piperacillin-Tazobactam, and Ceftriaxone Treatments on Persistence of Intestinal Colonization by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Mice[▽]



CMI mg/l

1

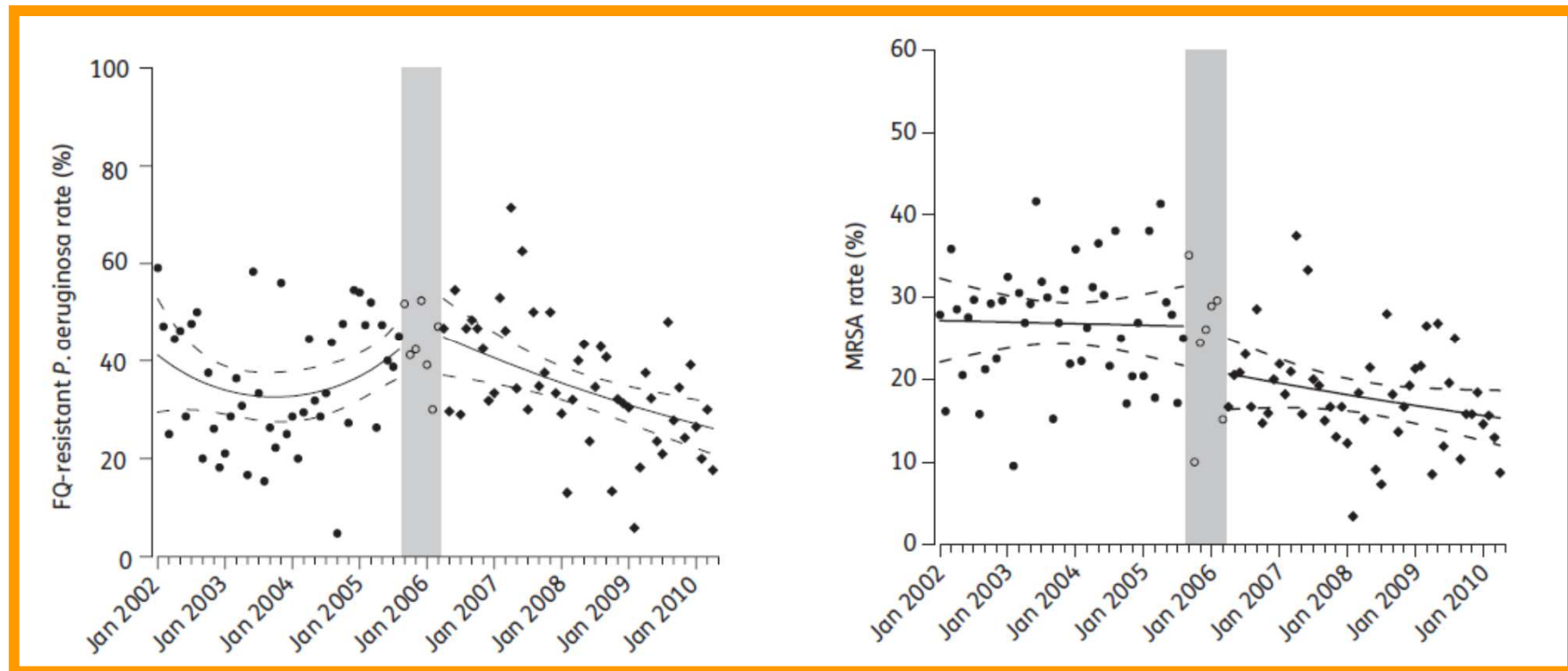
0.25

4

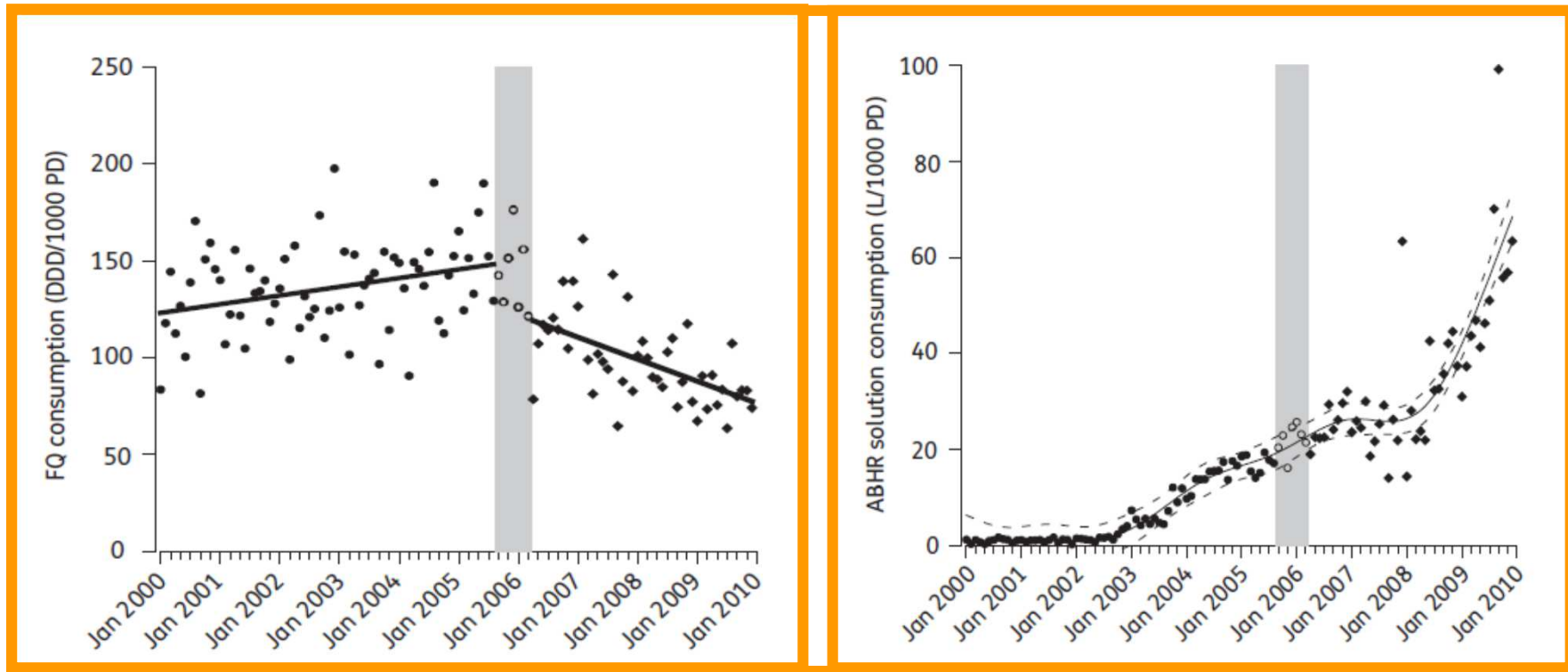
4

Alors les données de mon hôpital sont elles
interprétables ?

Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study



Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study





Available online at www.sciencedirect.com

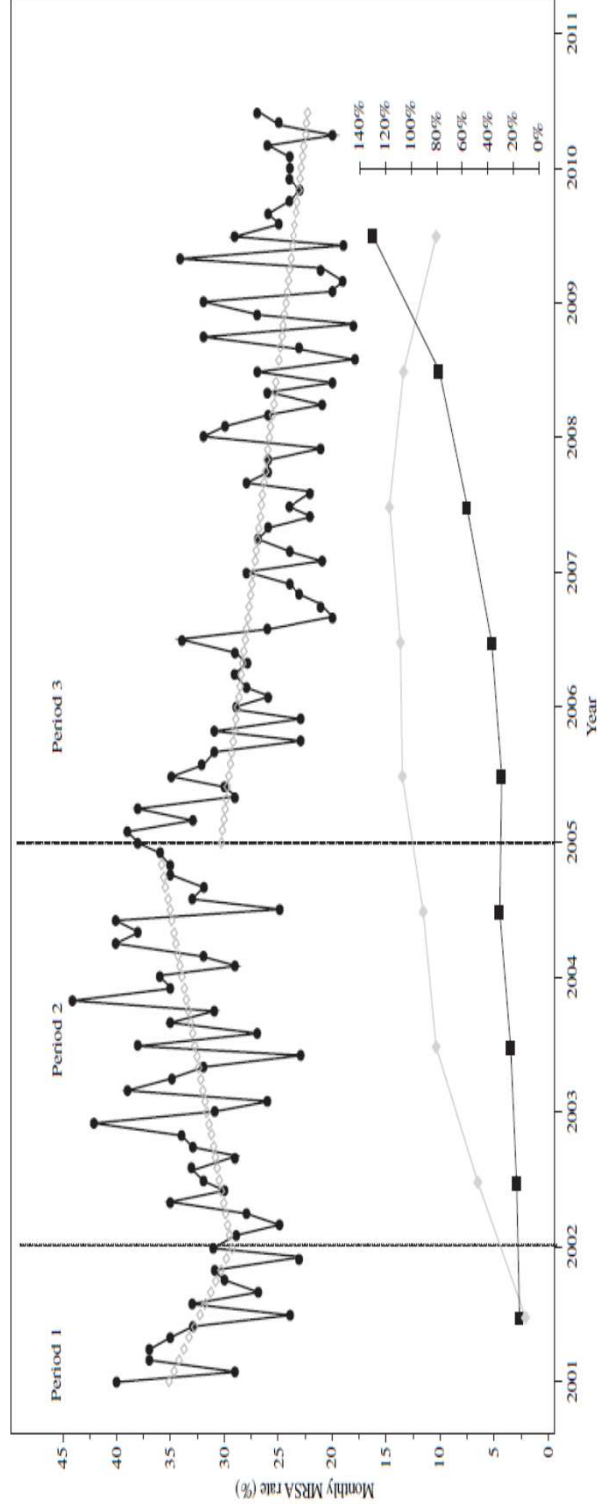
Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin



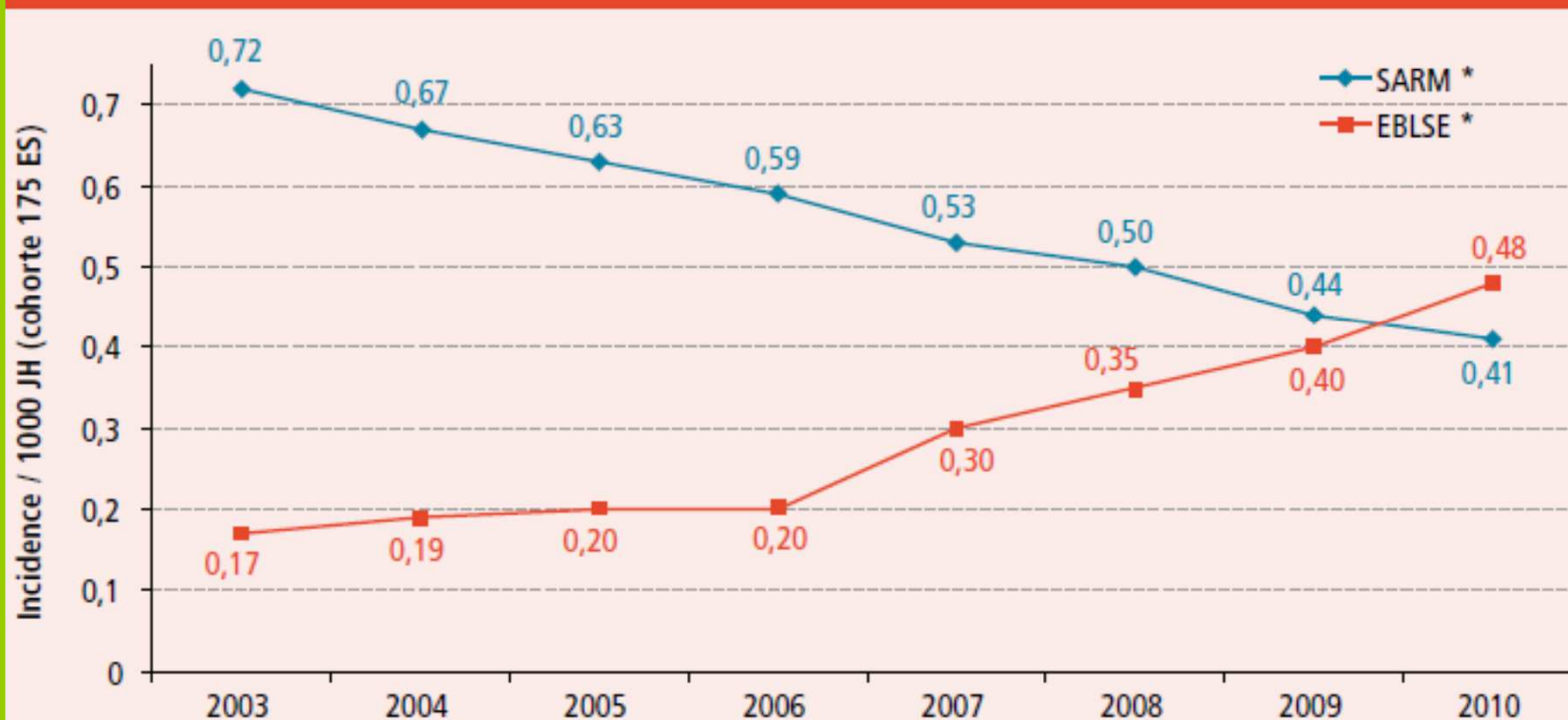
Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis

J.-J. Parienti^{a,b,*}, V. Cattoir^c, P. Thibon^d, G. Lebouvier^e, R. Verdon^b, C. Daubin^f,
D. du Cheyron^f, R. Leclercq^b, P. Charbonneau^f



Données françaises

Figure 3 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 175 établissements) entre 2003 et 2010, France / Figure 3 Incidence density of MRSA and ESBLE per 1,000 patient-days (175 healthcare facilities cohort) between 2003 and 2010, France



* $p < 10^{-3}$ (test de régression de Poisson).

La prescription des glycopeptides baissent elles dans vos hôpitaux ?

- **OUI**
- Avez-vous regardé les autres anti SARM (daptomycine, Zyvoxid, tous les glycopeptides ?

- **NON**
- Avez-vous regardé les indications des glycopeptides dans votre hôpital?

EX: l'incidence des SARM ne justifie pas la prescription de glycopeptides ?

- La prescription des glycopeptides
 - Concerne les SARM, les SCN, les infections à entérocoques
 - Les patients neutropéniques

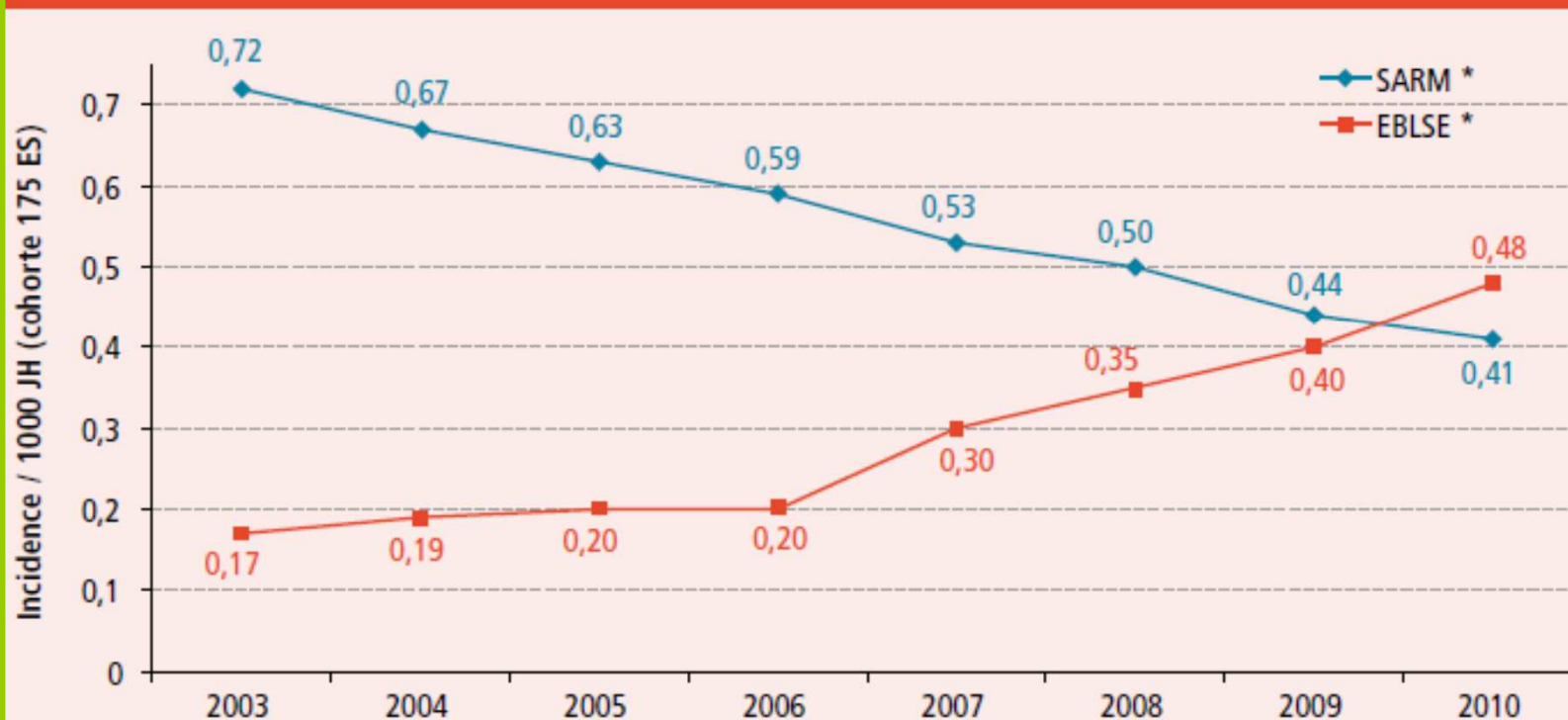
Taieb *et al*, MMI 2009

Lafaurie *et al*, MMI 2011

- Les glycopeptides ne sont pas les seules molécules « anti SARM » !!!
- Et il y en a d'autres « cachées »

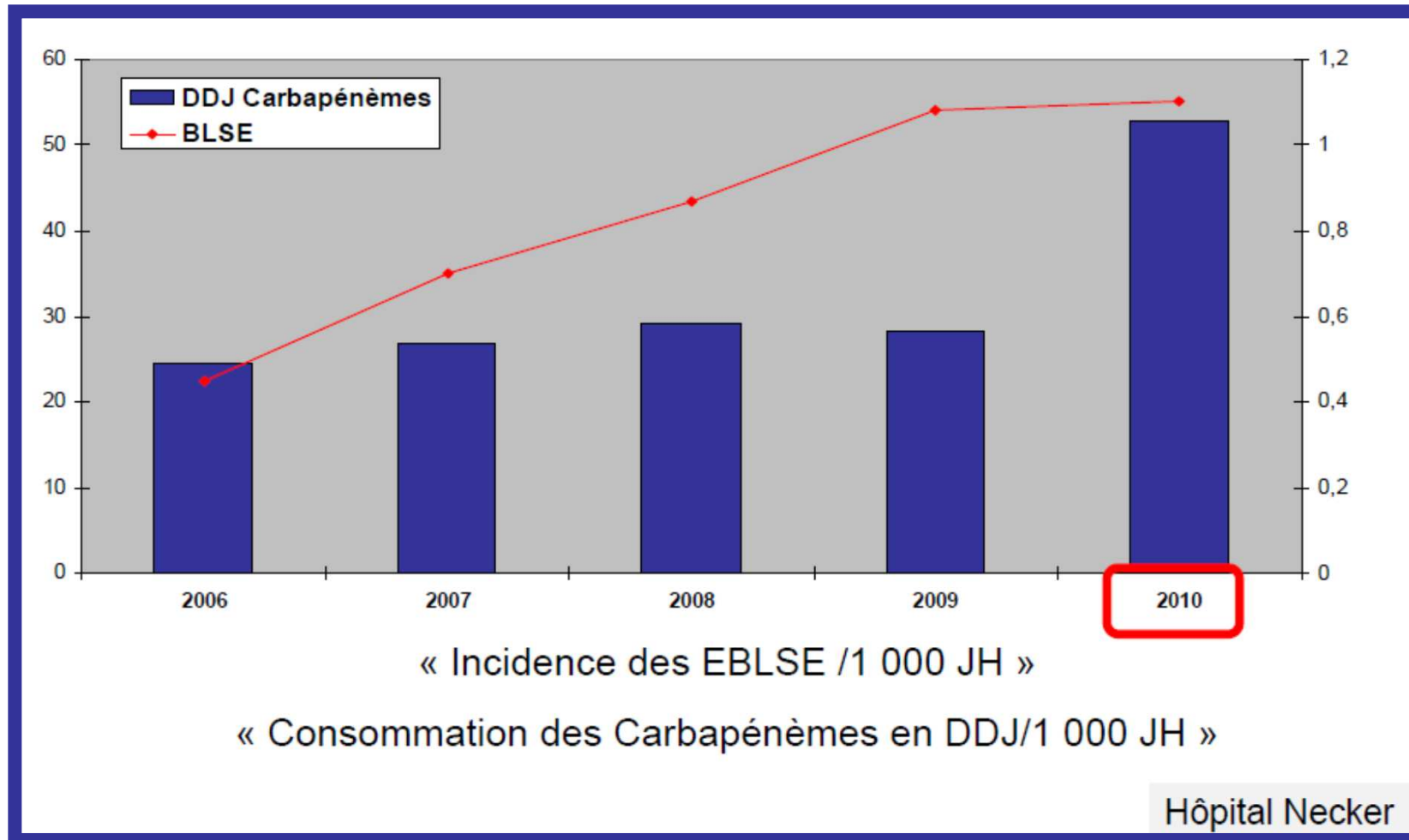
Données françaises

Figure 3 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 175 établissements) entre 2003 et 2010, France / Figure 3 Incidence density of MRSA and ESBLE per 1,000 patient-days (175 healthcare facilities cohort) between 2003 and 2010, France



* $p < 10^{-3}$ (test de régression de Poisson).

Conséquences de l'endémie



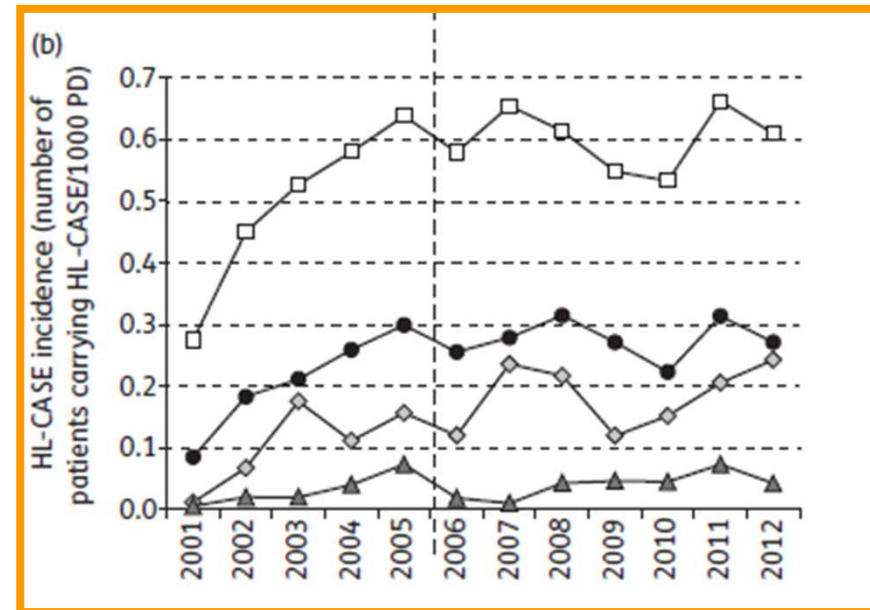
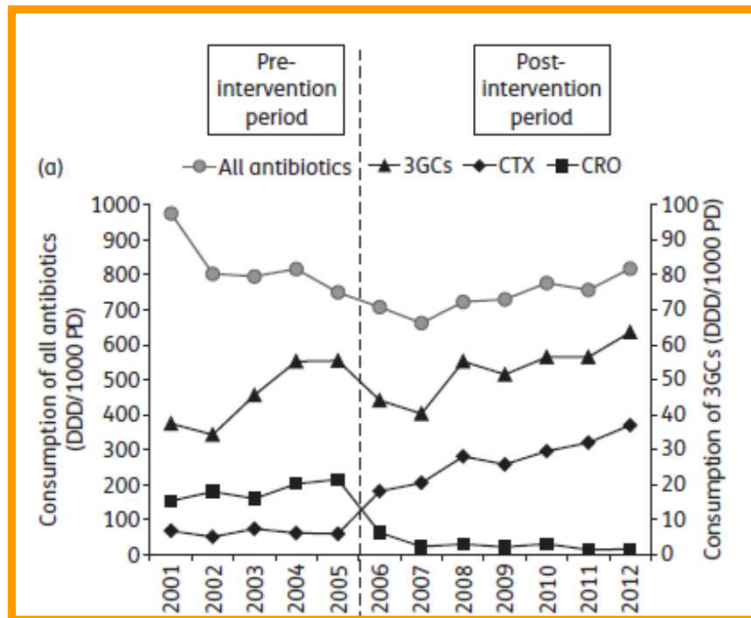
Les carbapénèmes augmentent !

**Je n'en vois pas les conséquences !!!
Quelles conséquences ?**

- *Pseudomonas aeruginosa* ?
 - Il faut d'abord une acquisition
 - Dépend donc de la population étudiée
 - Hors, réanimation, hématologie, néonatalogie ...
 - Puis une sélection
- Entérobactéries Carba R (imperméabilité, Enzymatique)
 - Réversible et rare
 - Rare (...au moins pour l'instant)
- *Stenotrophomonas maltophilia*?
 - Bactérie de « fin de vie »

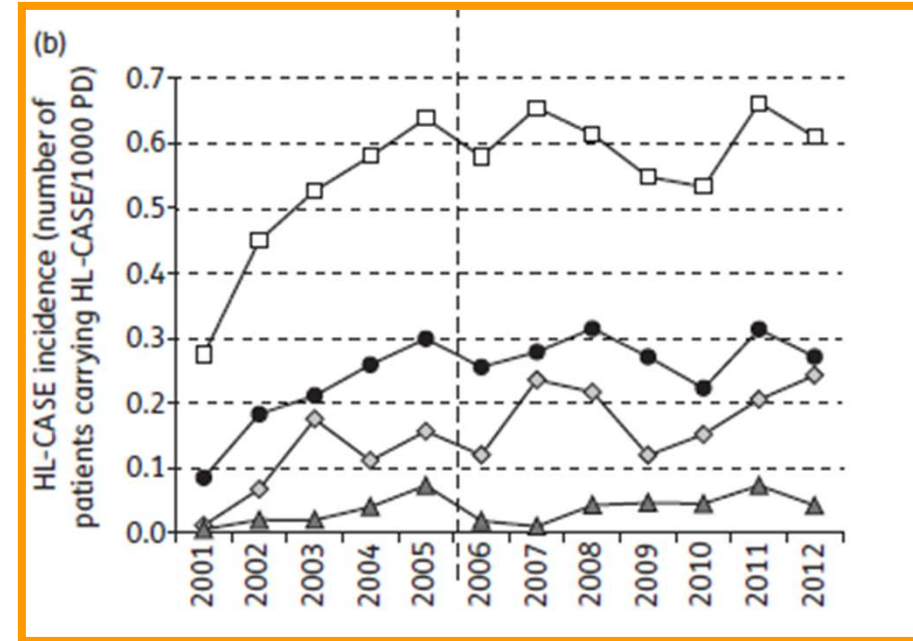
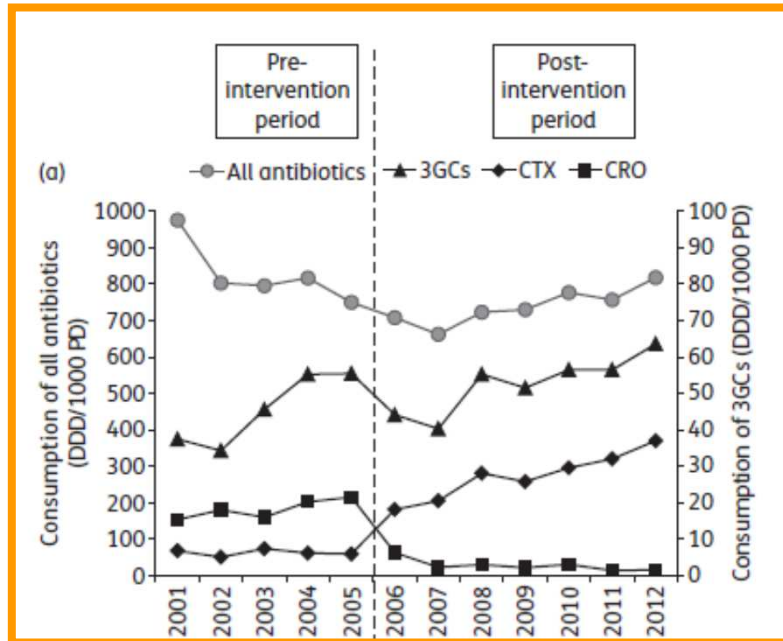
Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis¹⁻⁵, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7}, L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴



Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis¹⁻⁵, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7}, L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴



Antibiotic consumption ^a	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
all antibiotics	976	803	796	817	750	708	662	723	730	777	757	818
all aminopenicillins	311	325	399	421	381	365	356	365	378	361	355	375
all 3Gcs	37.4	34.3	45.6	55.3	55.5	44.1	40.3	55.3	51.5	56.5	56.5	63.6
ceftriaxone	15.3	18.0	16.0	20.2	21.5	6.3	2.2	3.0	2.2	3.0	1.4	1.5
cefotaxime	6.8	5.0	7.3	6.1	5.9	18.1	20.5	28.1	25.8	29.6	32.0	37.0
carbapenems	5.3	6.9	5.5	7.5	7.6	6.0	6.0	11.1	17.1	24.6	19.1	25.5

Des facteurs confondants oubliés!

- La part de transmission manuportée

- 12.8% (réanimation pédiatrique))

- 6.8% à $\leq 25\%$

Von Baum *et al*, CMI 2004

Nijssen *et al*, Int Care Med 2010

- 17% à 22% (modèles mathématiques)

Bootsma *et al*, Am J Epidemiol 2007

- Les autres classes antibiotiques

Nijssen *et al*, Int Care Med 2010

Thiebault *et al*, JAC 2012

Kim *et al*, AAC 2003

Epidemiological Risk Factors for Isolation of Ceftriaxone-Resistant versus -Susceptible *Citrobacter freundii* in Hospitalized Patients

Peter W. Kim,^{1,2*} Anthony D. Harris,^{1,2} Mary-Claire Roghmann,^{1,2} J. Glenn Morris, Jr.,¹
Arjun Strinivasan,³ and Eli N. Perencevich^{1,2}

TABLE 3. Multivariable analysis of risk factors for CRCF

Risk factor	Estimate ^a	Standard error ^b	P value	OR (95% CI)
Imipenem	2.01	0.92	0.03	7.5 (1.2–45.4)
Broad-spectrum cephalosporins	1.93	0.69	0.005	6.9 (1.8–26.7)
Vancomycin	1.11	0.45	0.01	3.0 (1.2–7.4)
Piperacillin-tazobactam	0.94	0.45	0.03	2.6 (1.1–6.2)
Hospital length of stay >6 days	1.27	0.53	0.02	3.6 (1.3–10.2)
ICU stay	0.96	0.44	0.03	2.6 (1.1–6.2)

Des facteurs confondants oubliés!

- La part de transmission manuportée

- 12.8% (réanimation pédiatrique))

- 6.8% à $\leq 25\%$

Von Baum *et al*, CMI 2004

Nijssen *et al*, Int Care Med 2010

- 17% à 22% (modèles mathématiques)

Bootsma *et al*, Am J Epidemiol 2007

- Les autres classes antibiotiques

Nijssen *et al*, Int Care Med 2010

Thiebault *et al*, JAC 2012

Saskia Nijssen
 Ad Fluit
 David van de Vijver
 Janetta Top
 Rob Willems
 Marc J. M. Bonten

Effects of reducing beta-lactam antibiotic pressure on intestinal colonization of antibiotic-resistant gram-negative bacteria

Table 2 Colonization characteristics

Variable	Period		<i>p</i> -value*
	Baseline	Heterogeneous	

Cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae

Table 5 Antibiotic use during study periods

	Baseline <i>n</i> = 457	Heterogeneous <i>n</i> = 176	Homogeneous <i>n</i> = 135
No. of patients receiving antibiotics	306 (67%)	107 (61%)	97 (72%)
No. of DDD/1,000 patient days		(%Δ to baseline)	(%Δ to baseline)
Amoxicillin-clavulanic acid	326	131 (-60%)*	31 (-91%)*
Ceftriaxone	134	130 (-3%)	55 (-59%)*
Ceftazidime	21	29 (+38%)	9 (-57%)
Piperacillin-tazobactam	38	9 (-74%)	10 (-74%)
Carbapenems	52	60 (+15%)	96 (+54%)
Other beta-lactam antibiotics ^a	283	167 (-41%)	354 (+25%)
Total beta-lactam antibiotics	854	526 (-39%)	555 (-35%)
Aminoglycosides	159	142 (-11%)	91 (-43%)*
Quinolones	150	129 (-14%)	514 (+243%)*

Et les EBLSE – Que de « bizarreries » ?

Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units

Table 3. Ecological correlations between antibiotic exposure and acquired colonization with CRE across 10 ICUs, ColoRea study

Antibiotic exposure	Any CRE		ESBL-producing CRE		Non-ESBL-producing CRE	
All	0.42	(0.23)	0.73	(0.016)	-0.05	(0.88)
β -Lactams	0.47	(0.17)	0.70	(0.025)	0.05	(0.88)
Penicillins (J01C)	0.20	(0.58)	0.42	(0.23)	0.12	(0.75)
aminopenicillins	0.58	(0.082)	0.53	(0.12)	0.20	(0.58)
carboxy/ureidopenicillins	-0.20	(0.58)	-0.05	(0.88)	-0.12	(0.75)
aminopenicillin + β -lactamase inhibitor	0.41	(0.24)	-0.16	(0.65)	0.62	(0.054)
carboxy/ureidopenicillin + β -lactamase inhibitor	0.12	(0.75)	0.22	(0.53)	0.16	(0.65)
Cephalosporins (J01D)	0.47	(0.17)	0.55	(0.098)	-0.07	(0.85)
third/fourth-generation cephalosporins	0.27	(0.45)	0.53	(0.12)	-0.21	(0.56)
carbapenems	0.55	(0.098)	0.65	(0.043)	0.09	(0.80)

Y a t'il d'autres substances « inductrices », cachées ?

- Les métaux lourds
- Les biocides
- Les IMAO.....

Deux situations différentes

- **Avant, la résistance c'était:**
 - Vierge de toute résistance
 - et
 - La prise d'une molécule à fort potentiel d'induction ou de mutation
 - Des conditions cliniques particulières
- **Aujourd'hui la résistance c'est:**
 - Adieu la virginité, nous sommes tous porteurs de M, X ou PDR
 - Avec des co résistances (et de plus en plus)
 - Quel que soit l'antibiotique

Que faut-il faire?

- Suivre l'épidémiologie de la résistance
 - Pour mieux cibler les antibiothérapies probabilistes
 - L'objectif est individuel
- Suivre les consommations des classes antibiotiques
 - À l'échelon de l'hôpital et des services « forts » consommateurs
 - Le coupler à des évaluations des prescriptions « at the bedside »
- Participer à des réseaux nationaux ou régionaux
- Arrêter de perdre son temps à essayer de corrélérer ce qui ne l'est pas

LA TOMATE : UNE
VALEUR-SÛRE...

