

Conséquences du mésusage des antibiotiques

Dr Sandrine HENARD

Service des maladies infectieuses, CHU Nancy

Journée régionale d'infectiologie,
Nancy, 8 octobre 2011



Les antibiotiques, une classe à part...

- Classe thérapeutique qui a le plus grand nombre de :
 - prescripteurs
 - prescriptions
 - molécules/combinaisons
- Multiplicité des situations cliniques/germe/molécule
- Particularité : les résistances bactériennes
- Évolution rapide des connaissances, oblige une mise à jour permanente



Le mésusage...

- Prescription inutile
- Administration retardée pour les infections sévères
- ATB à large spectre utilisés trop souvent
- ATB à spectre étroit utilisés de façon incorrecte
- Posologies inférieures ou supérieures
- Durée du traitement trop courte ou trop longue
- Traitement non adapté à la bactériologie et/ou à l'évolution clinique
- Absence de réévaluation à 48h-72h

Conséquences du mésusage

- Échec du traitement (morbidité/mortalité)
- Toxicité
- Sélection des résistances

Échecs de traitement

- Taux d'échec = Nb tt donnés/nb d'échecs
- Paradoxe : peu d'échecs apparents car
- Plus on traite:
 - D' infections virales
 - D'infections bactériennes bénignes évoluant fréquemment spontanément vers la guérison
- Moins on a de taux d'échec
- Mais cela n'est pas vrai pour les infections sévères

Toxicité

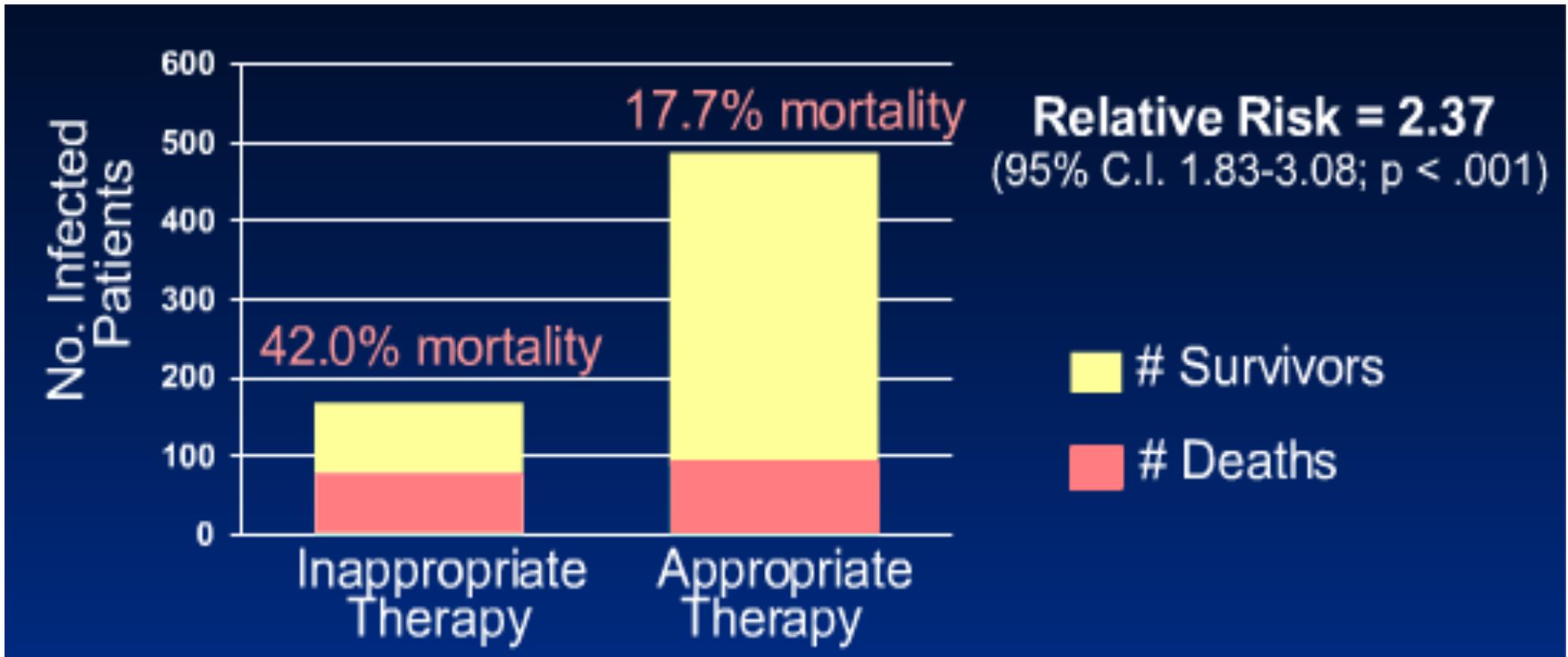
- Effets secondaires
 - Beta-lactamine et Allergie/Tb dig/convulsions/clostridium
 - Aminoglycosides et Néphrotoxicité /ototoxicité
 - Sulfamides et Hypersensibilité/myelosuppression
 - Quinolones et Cartilage/tendinites/photosensibilisation
 - Glycopeptides et Nephrotoxicité
 - ...
- Interactions
 - Induction/inhibition enzymatique

Les résistances bactériennes

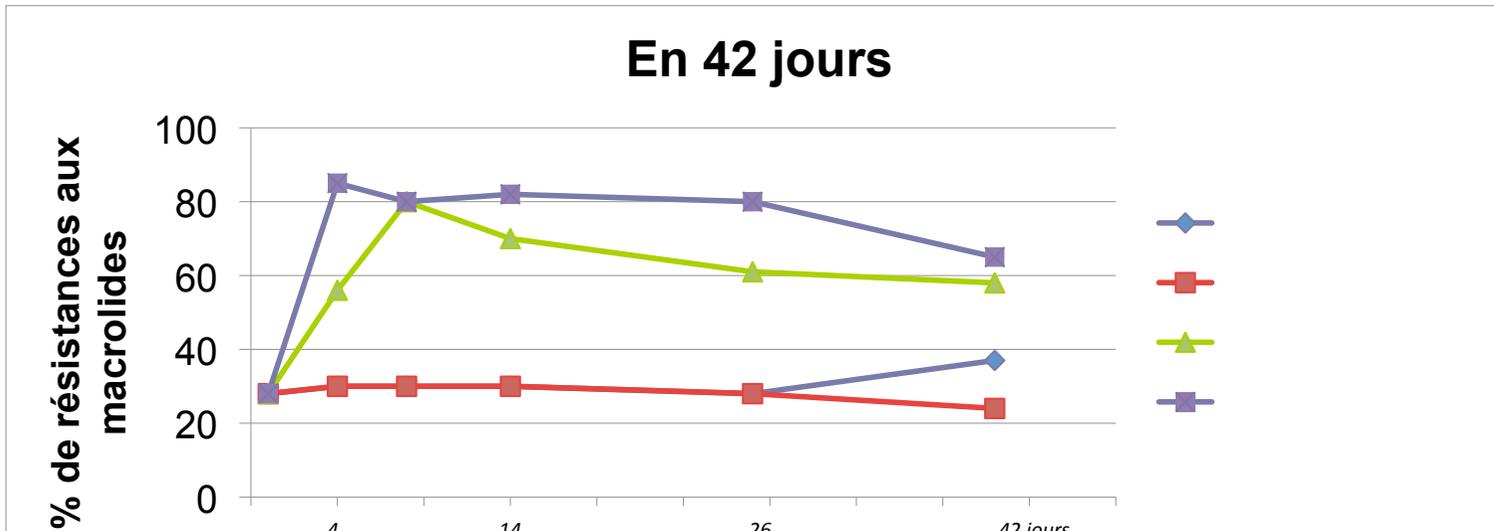
- o Contexte : En Europe, 25.000 patients décèderaient chaque année d'une infection à BMR qui n'a pas pu être traitée
- o Aucune prescription n'est sans risque / Toutes les prescriptions d'antibiotiques jouent un rôle sur la résistance
- o Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur : les résistances bactériennes sont l'affaire de tous

Impact des résistances bactériennes en clinique

- Ce qui tue les patients, c'est le retard à la mise en route d'un traitement adapté
- 1 heure de retard => augmentation de mortalité de 7,6%

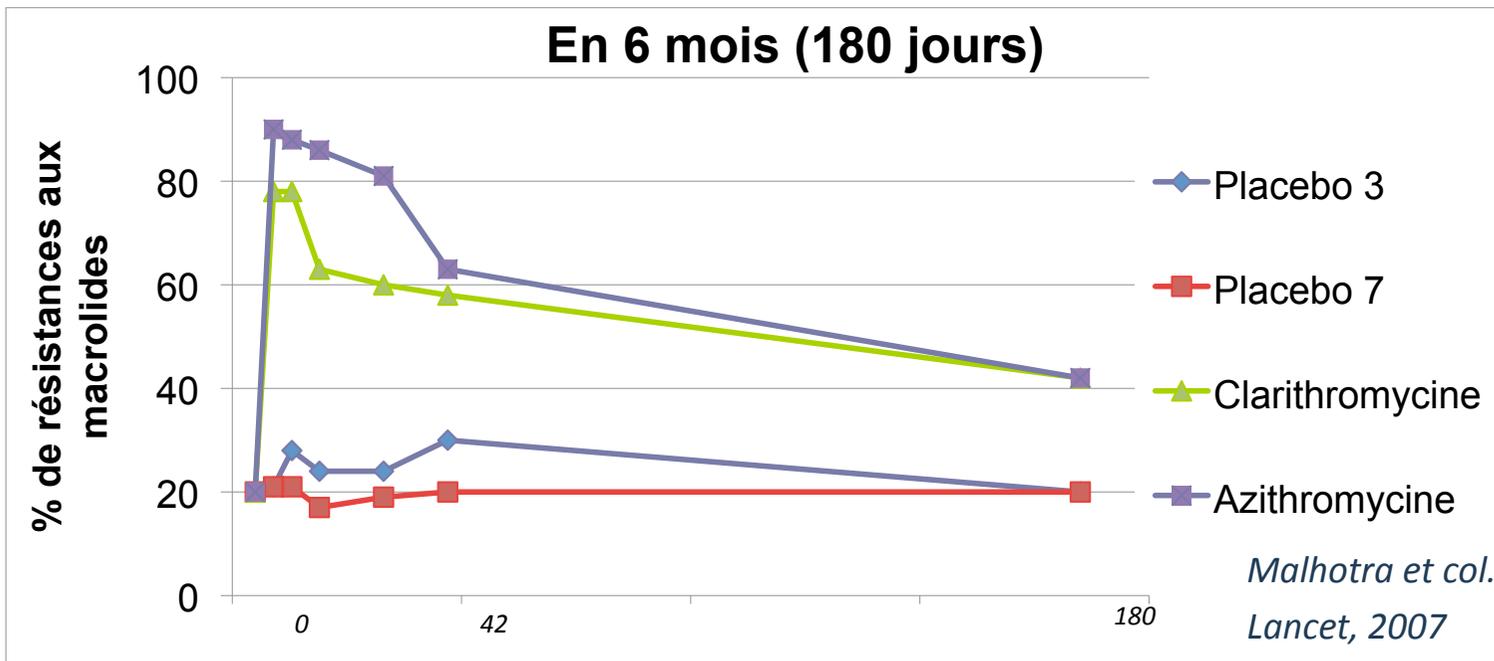


Impact obligatoire des antibiotiques : un risque écologique incontournable



Le taux moyen de streptocoques Mac-R présents avant antibiotiques est de 28%

L'utilisation de Clar et de Azi donne lieu à une forte augmentation de la résistances des streptocoques qui persiste jusqu'au 6^{ème} mois ($p \leq 0.01$)



La consommation de macrolides est la principale cause d'émergence de résistance aux macrolides

PSDP et usage des pénicillines - ESAC

Goossens et al., Lancet 2005

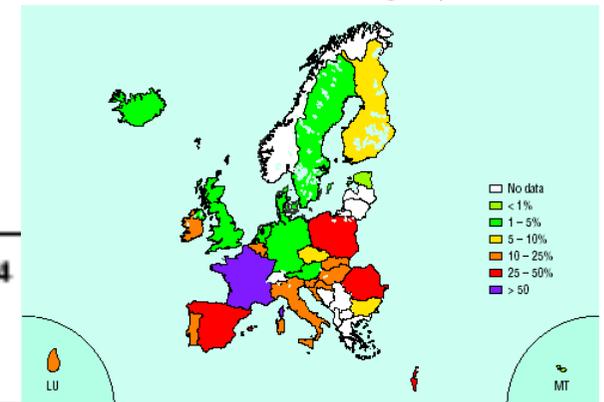
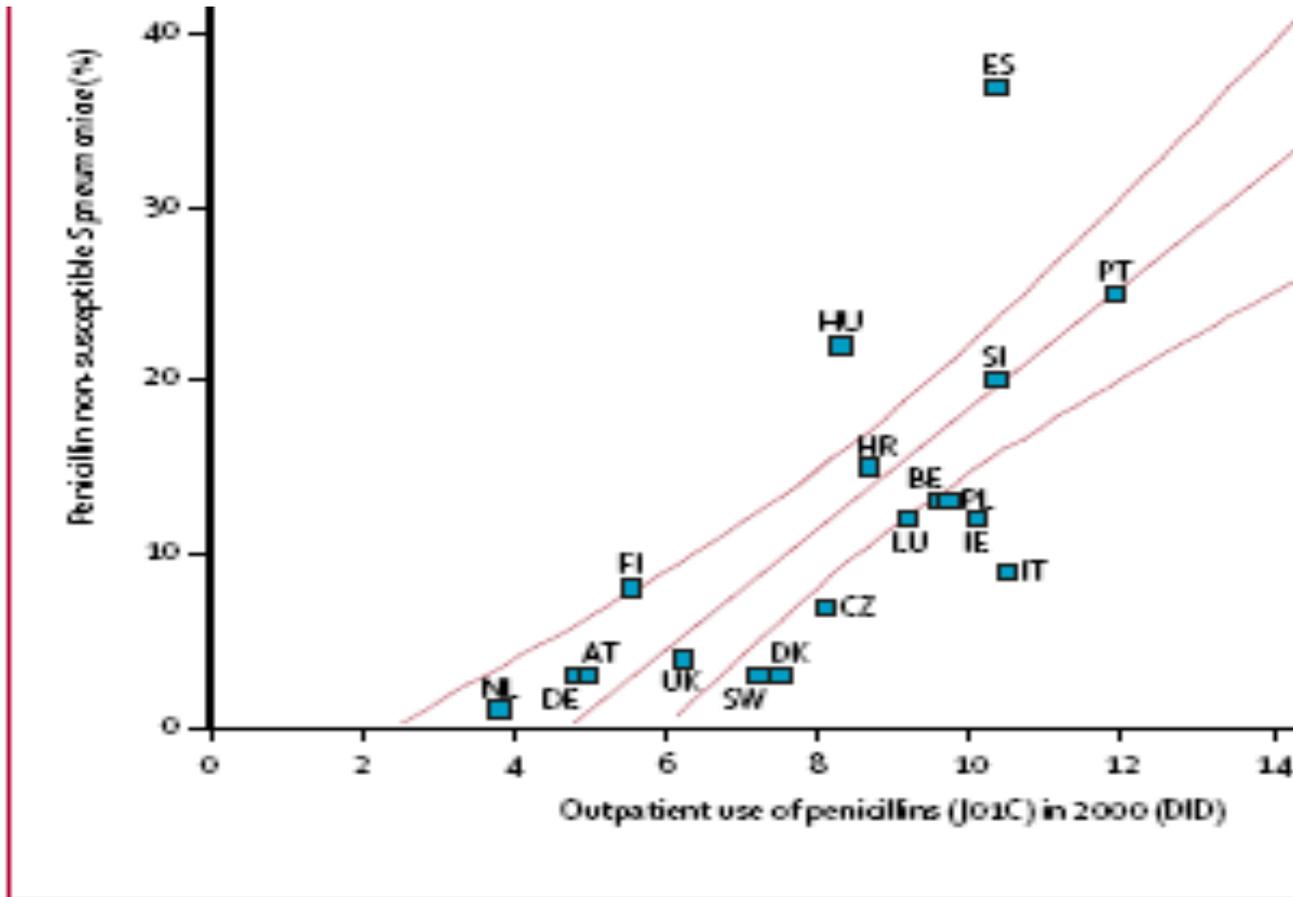
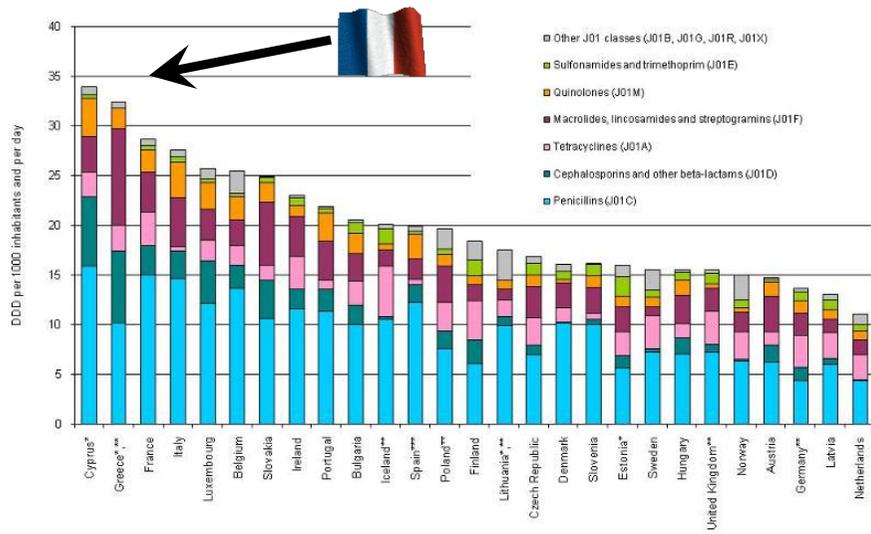


Figure 5.1. *Streptococcus pneumoniae*: invasive isolates non-susceptible to penicillin (PNSP) in 2002.

Case-control-control study to determine risk factors for clinical samples positive for CTX-M-producing *Escherichia coli* in inpatients in 10 hospitals of the Paris area (66 cases)

Independent variable	OR (95% CI)	P
comparison with controls 1		
Hospitalized in the preceding 6 months	4.09 (1.51-11.05)	0.005
Antibiotic receipt in the month preceding the current hosp.	3.20 (1.13-9.03)	0.03
comparison with controls 2		
Collective housing	17.15 (1.93-152.18)	0.01
Mechanical ventilation, urine drainage or intra vascular devices during the preceding 6 months	3.59 (1.45-8.88)	0.006

M.H. Nicolas-Chanoine. Case-control-control study to determine risk factors for clinical samples positive for CTX-M-producing Escherichia coli in inpatients in 10 hospitals of the Paris area

Les pathogènes en cause

- **ESKAPE** : these pathogens effectively “escape” the effects of antibacterial drugs

Enterococcus faecium

Staphylocoque aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter species

Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance
in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE

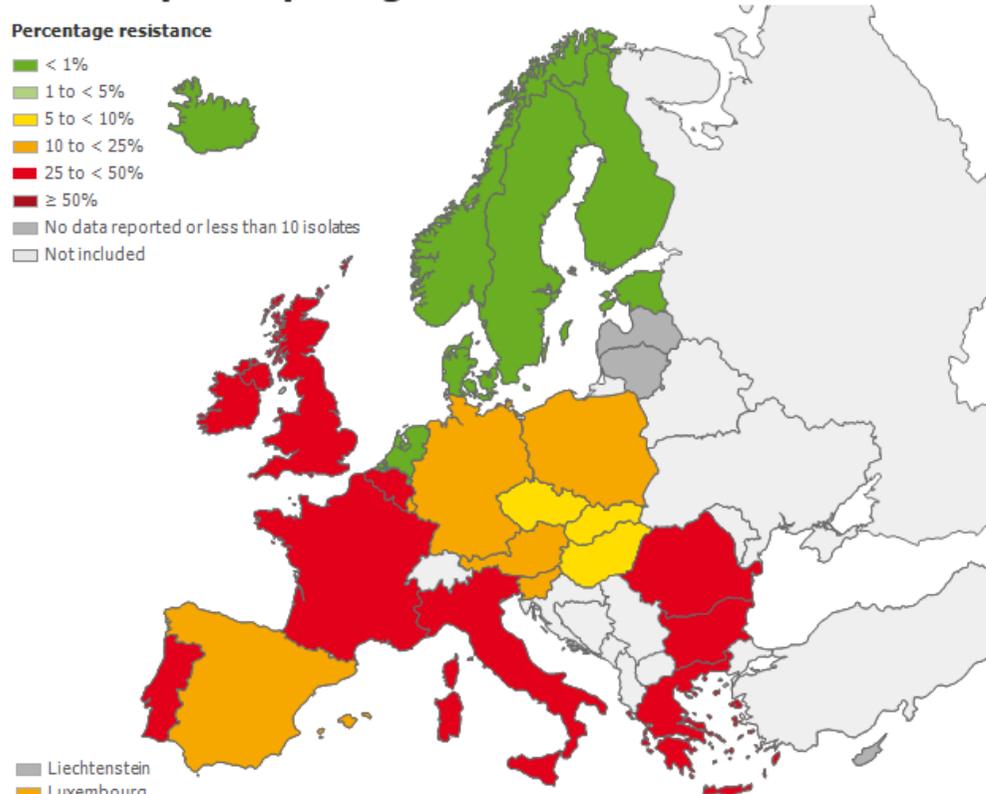
Staphylocoque aureus résistant à la Métilcilline



Proportion of Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in participating countries in 2002

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundes/TESSy

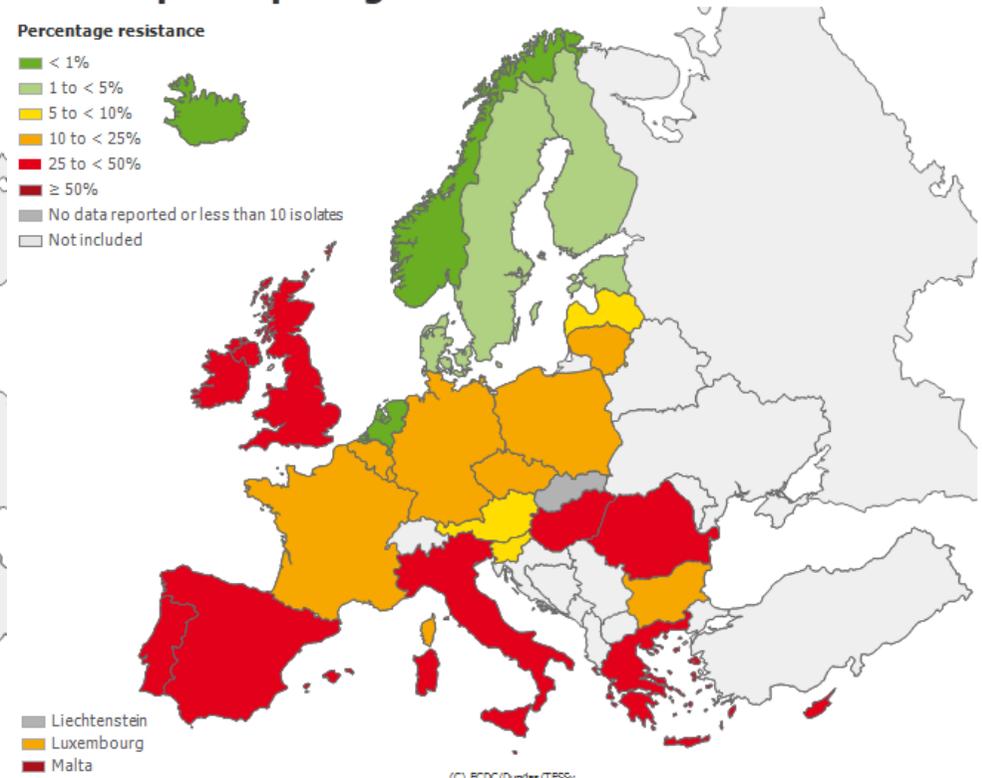
2002 : 32,95%



Proportion of Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in participating countries in 2009

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



(C) ECDC/Dundes/TESSy

2009 : 22,75%

Enterocoque faecium résistant à la vancomycine

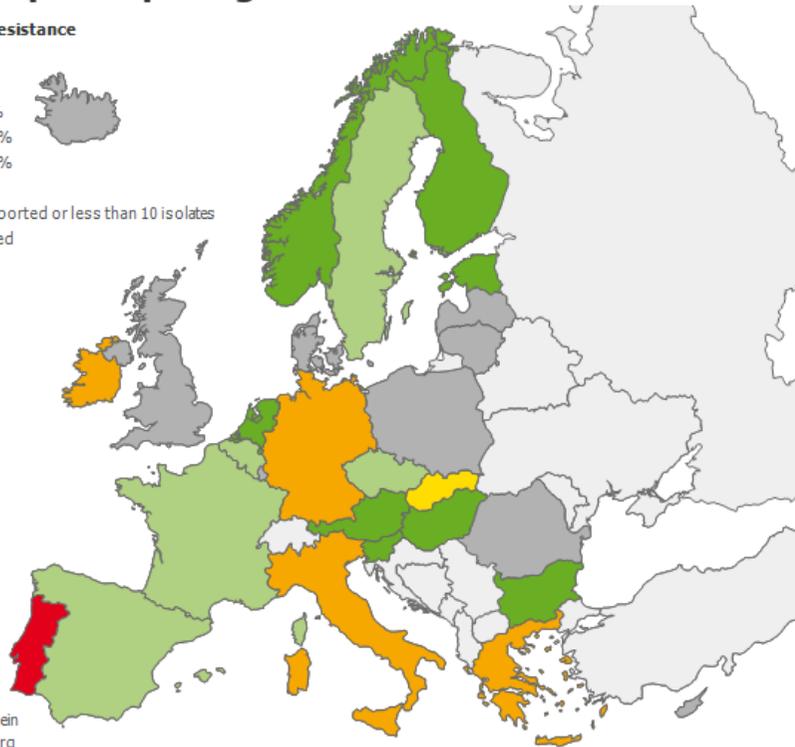


Proportion of Vancomycin (R) resistant *Enterococcus faecium* isolates in participating countries in 2004

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



(C) ECDC/Dundes/TESSy

2004 : 4,97%

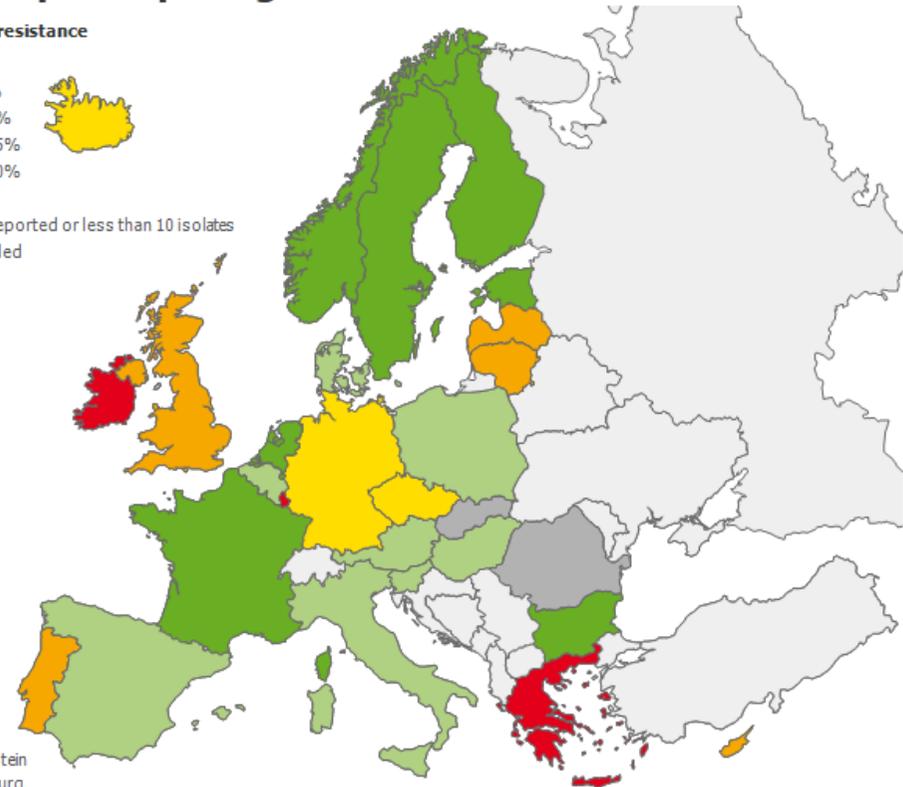


Proportion of Vancomycin (R) resistant *Enterococcus faecium* isolates in participating countries in 2009

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

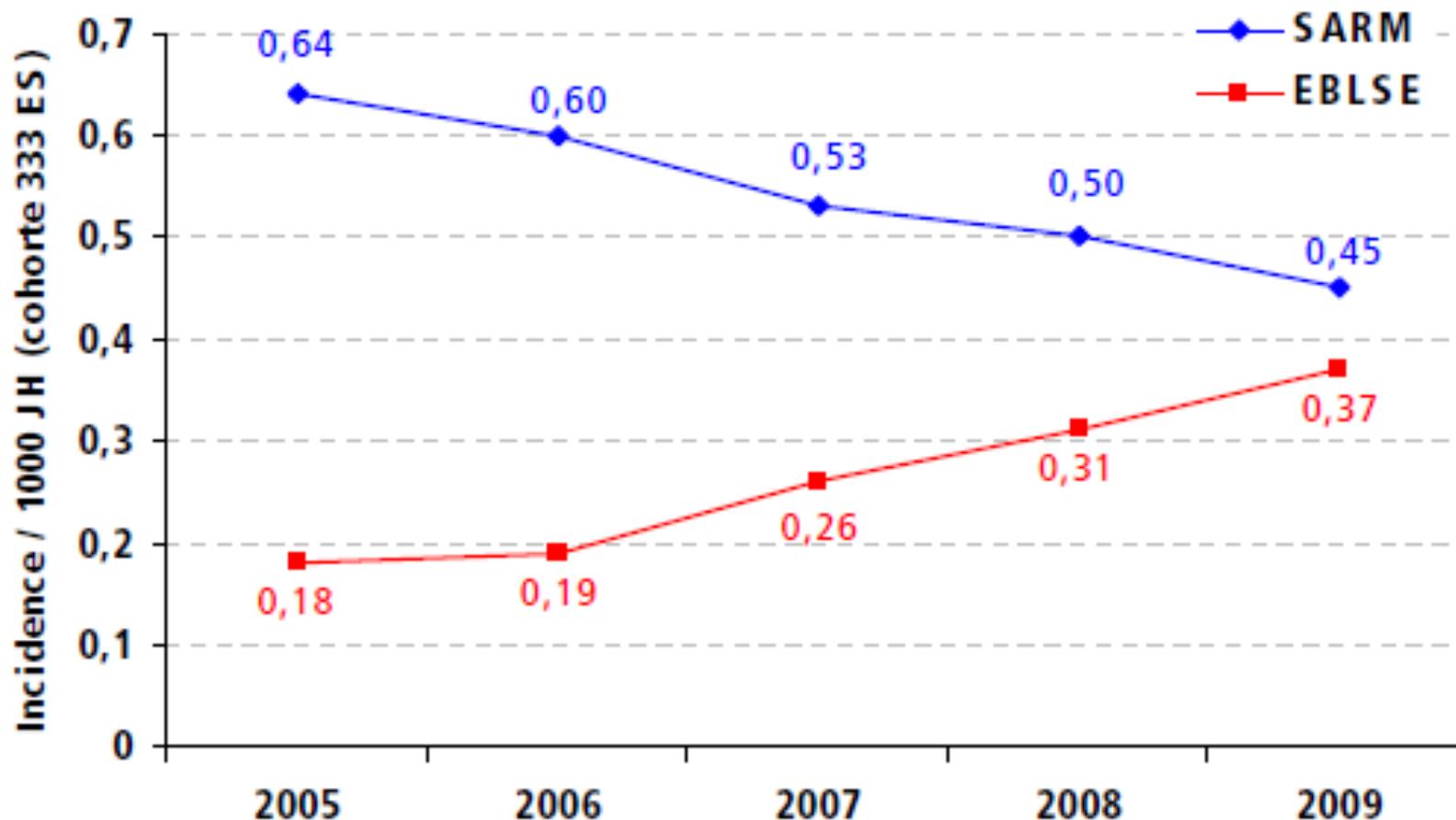


(C) ECDC/Dundes/TESSy

2009 : 0,85%

European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

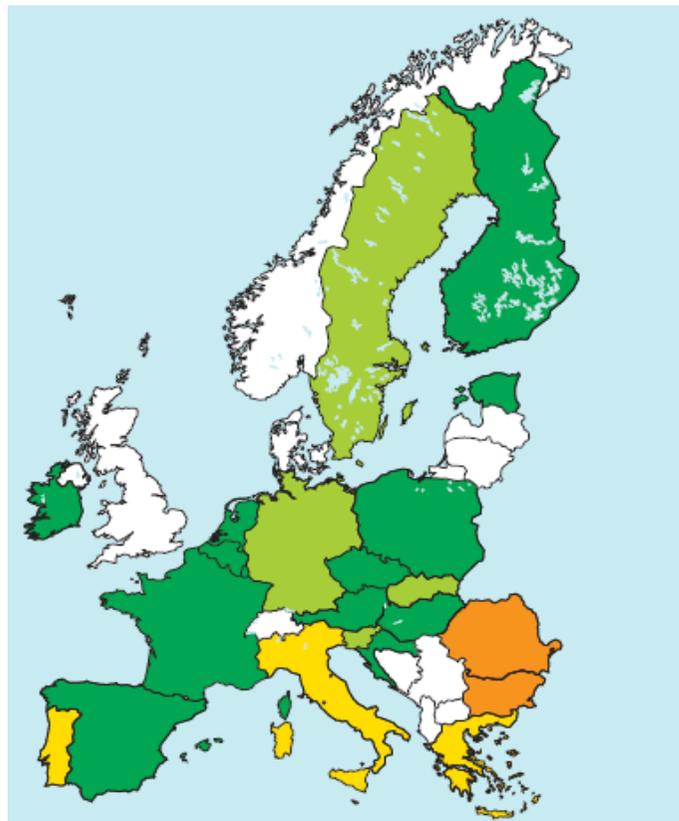
Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH



En communautaire : multiplication de la prévalence par 10 entre 2006 et 2011

chez des personnes en bonne santé à Paris : 0,6 % à 6,1 %

E coli résistant aux C3G



2003 : < 1%



2009 : 6,7%

Non-visible countries
Luxembourg
Malta

European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

le cauchemar de l'été 2010...

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

*Lancet Infect Dis
Sept 2010*

Emergence of metallo- β -lactamase NDM-1-producing multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia

Laurent Poirel,¹ Emilie Lagrutta,¹ Peter Taylor,² Jeanette Pham,²

and Patrice Nordmann^{1*}

*AAC
Sept 2010*

CDC Home



Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Detection of *Enterobacteriaceae* Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase --- United States, 2010

Juin 2010

Klebsiella pneumoniae

Ampicilline	R	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R	>= 32
Ticarcilline	R	>= 128
Céfalotine	R	>= 64
Céfoxitine	I	<= 4
Céfotaxime	R	>= 64
Ceftazidime	R	>= 64
Imipénème	I	2
Ertapénème	R	4
Tobramycine	R	>= 16
Gentamicine	R	>= 16
Amikacine	S	<= 2
Nétilmicine	R	8
Acide nalidixique	R	>= 32
Ofloxacine	R	>= 8
Ciprofloxacine	R	>= 4
Nitrofurantoïne	R	256
Triméthopriime+sulfaméthoxazole	R	>= 320

Klebsiella pneumoniae



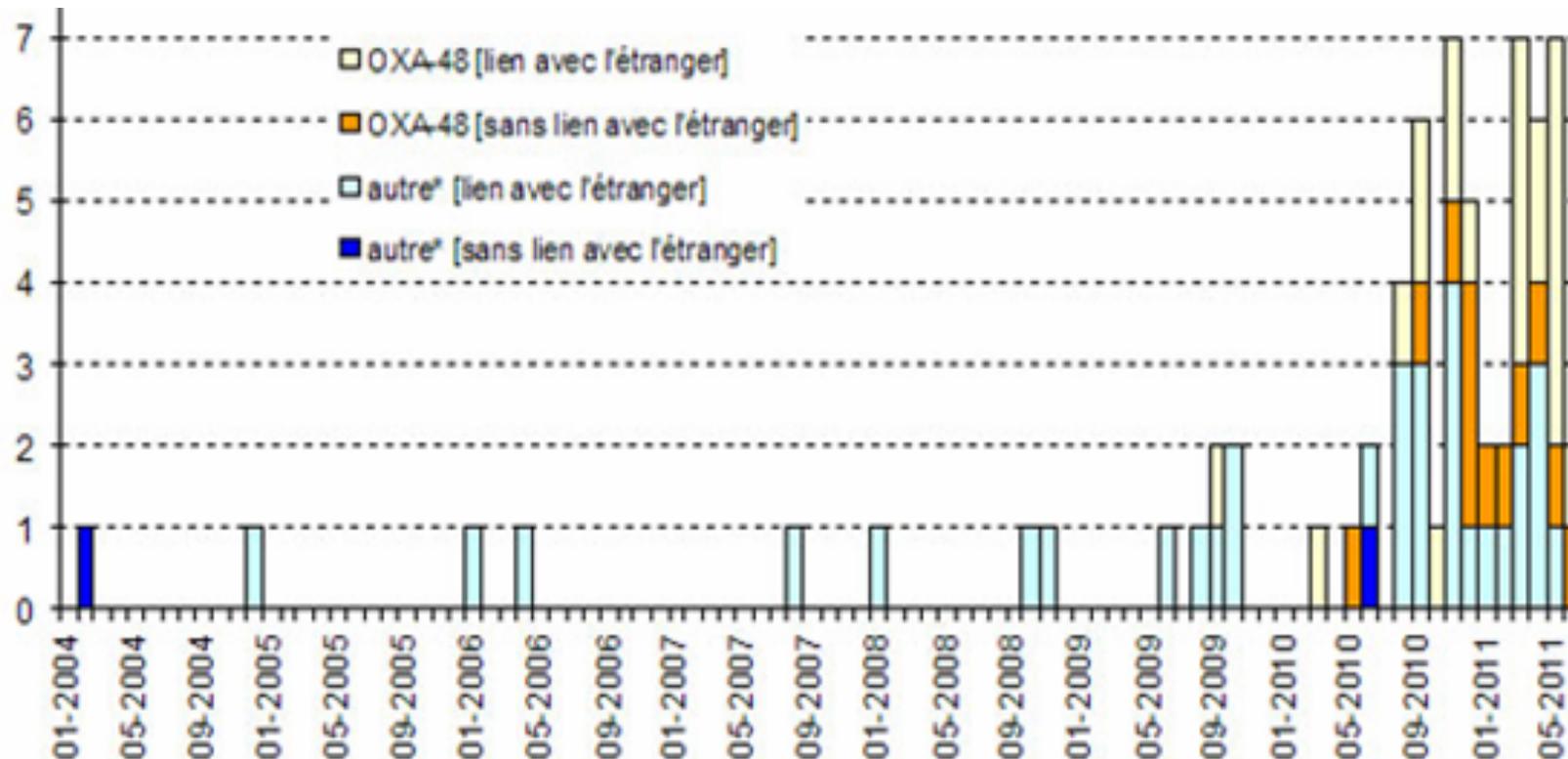
Ampicilline	R	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R	>= 32
Ticarcilline	R	>= 128
Céfalotine	R	>= 64
Céfoxitine	I	<= 4
Céfotaxime	R	>= 64
Ceftazidime	R	>= 64
Imipénème	I	2
Ertapénème	R	4
Tobramycine	R	>= 16
Gentamicine	R	>= 16
Amikacine	S	<= 2
Nétilmicine	R	8
Acide nalidixique	R	>= 32
Ofloxacine	R	>= 8
Ciprofloxacine	R	>= 4
Nitrofurantoïne	R	256
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	R	>= 320

BLSE

OXA-48

Résistances
associées à
d'autres classes

Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)

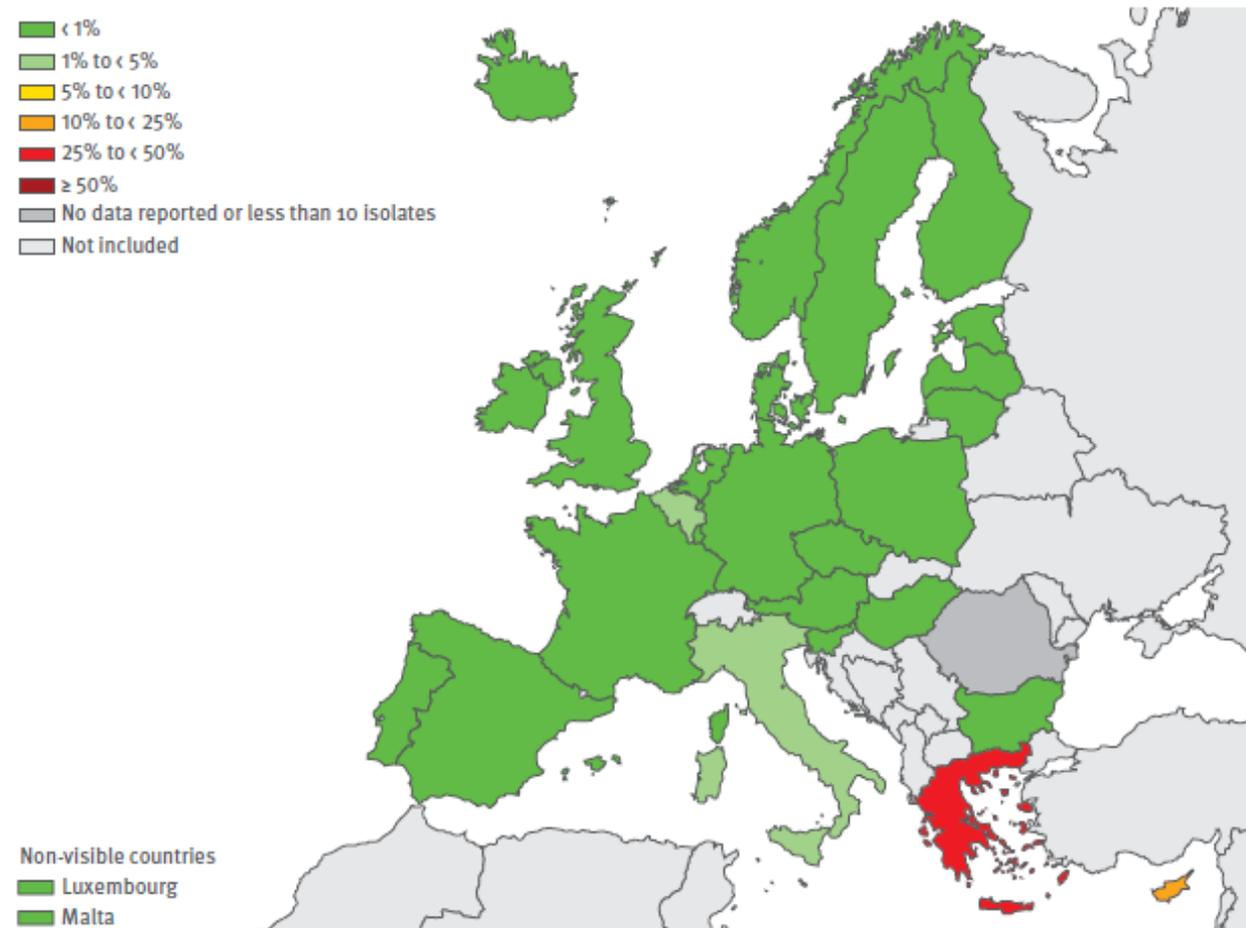


Nombre d'épisodes impliquant des EPC en France entre 2004 et 2011, selon le type de mécanisme. Bilan du 23 juin 2011 (N=67).

Au total 193 patients identifiés dont 56 (29%) infectés et 131 (70%) colonisés. Un lien avec un séjour à l'étranger retrouvé pour 53 (79%) des 67 épisodes.

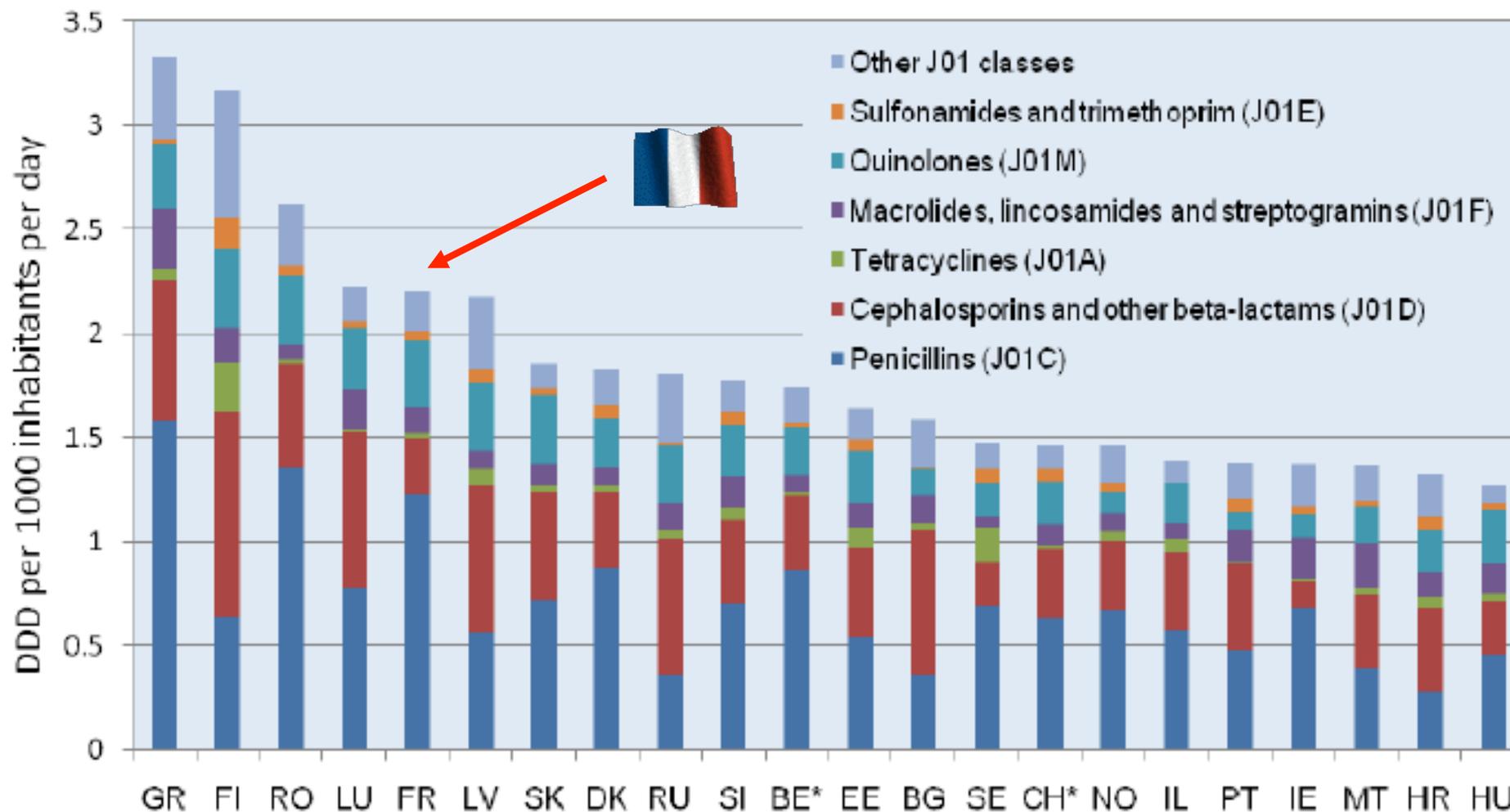
Klebsiella pneumoniae résistant aux carbapénèmes

Figure 5.25: *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive Isolates resistant to carbapenems In 2009

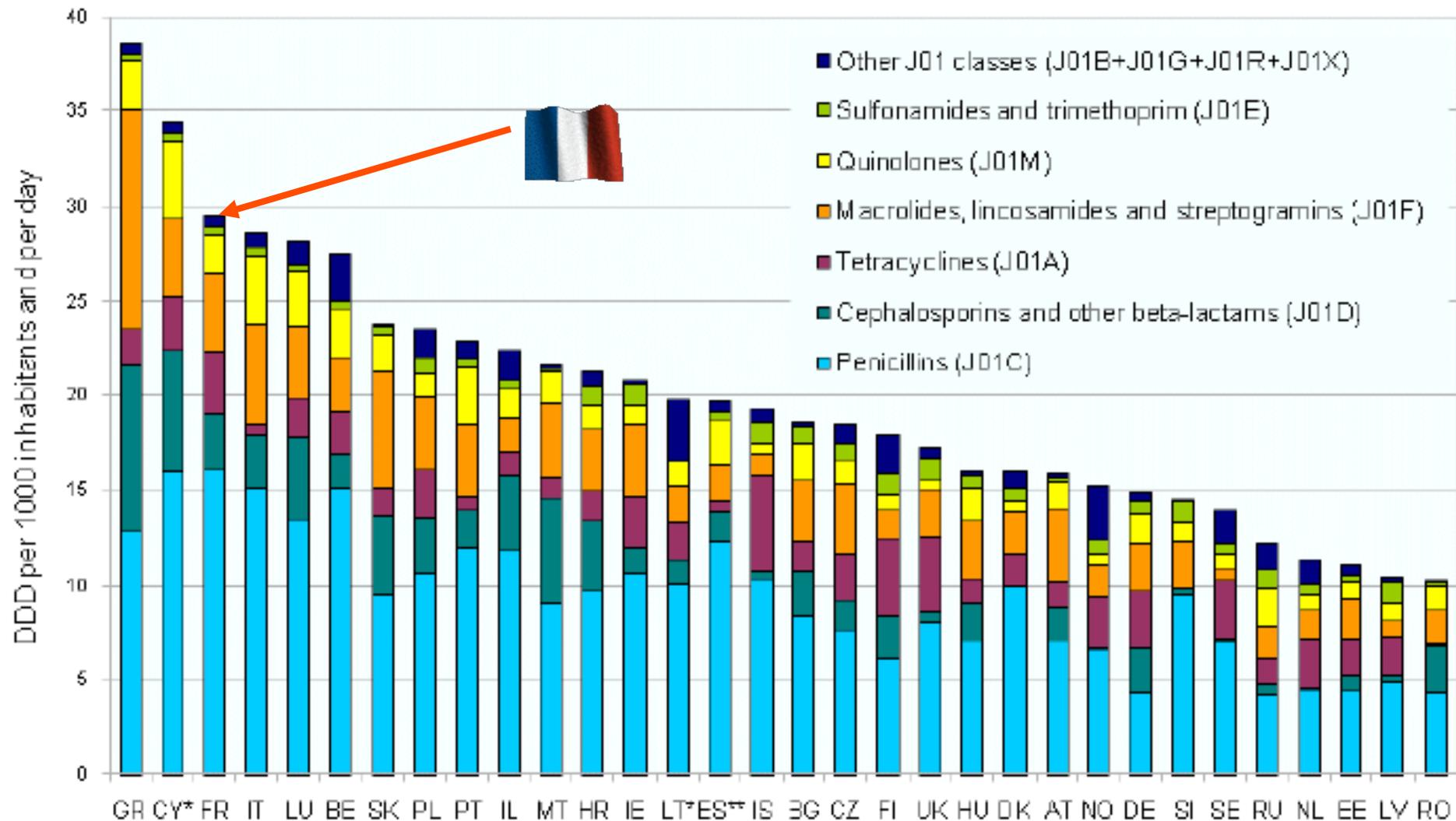


European Antimicrobial Resistance Surveillance system (EARS)

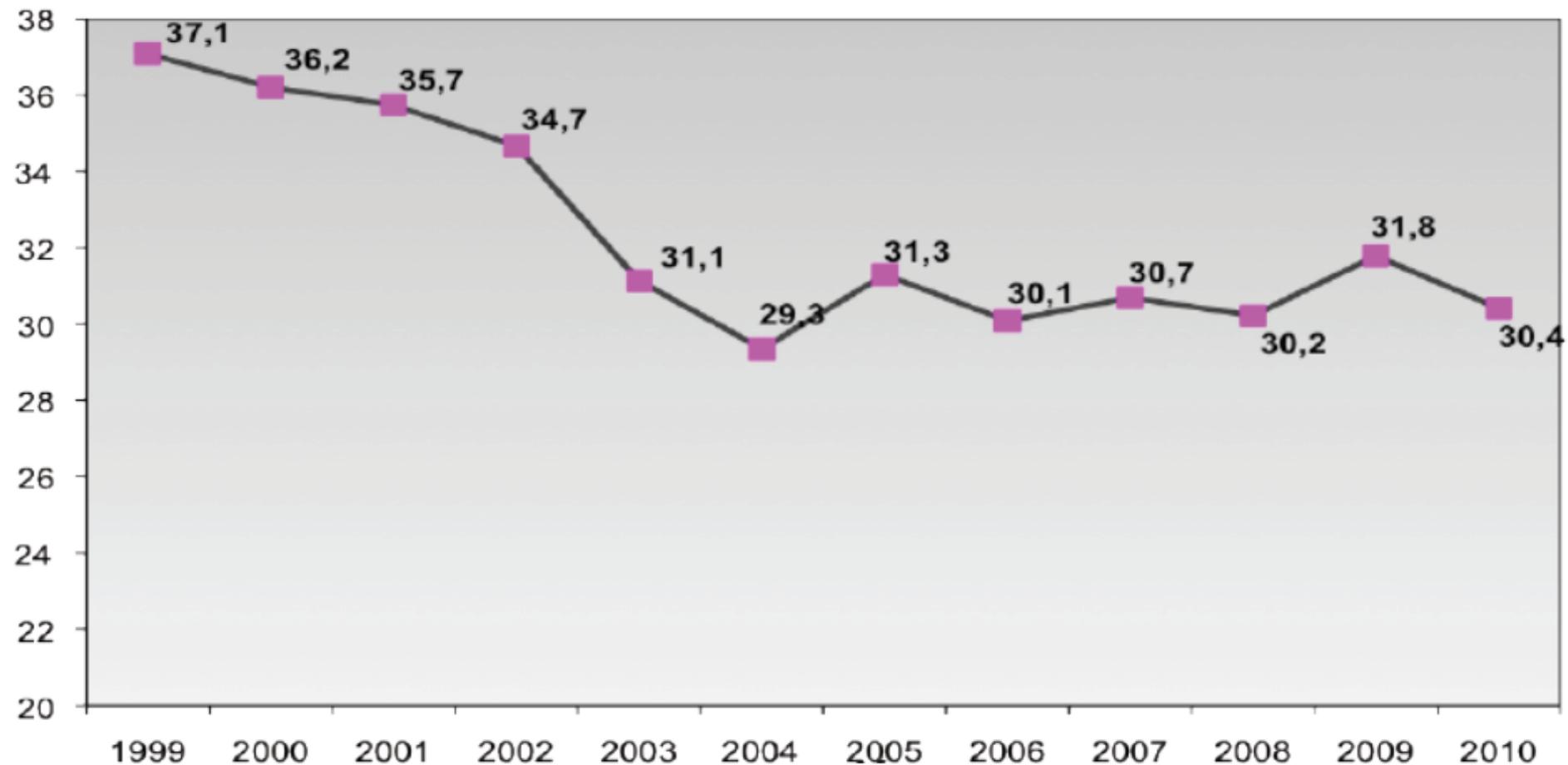
Consommation hospitaliere d'antibiotiques en 2009



Consommation communautaire d'antibiotiques en 2009



Évolution de la consommation d'antibiotiques en France, 1999-2010



Sur le plan quantitatif, la consommation a diminué de 16% en 10 ans, mais une nouvelle tendance à la hausse semble se dessiner...

Les antibiotiques de nos jours...

- Quasiment aucune nouvelle molécule active contre les BGN multi-résistants
- Les ATB n'intéressent plus les firmes pharmaceutiques
 - Maladies infectieuses = aiguës, donc durée de traitement limitée, peu rentable
 - Nouvelles résistances inéluctables
 - Les professionnels de santé limitent les prescriptions
- Retour à l'ère pré-antibiotique ?

(Boucher HW et al Clin Inf Dis 2009;48:1-12)

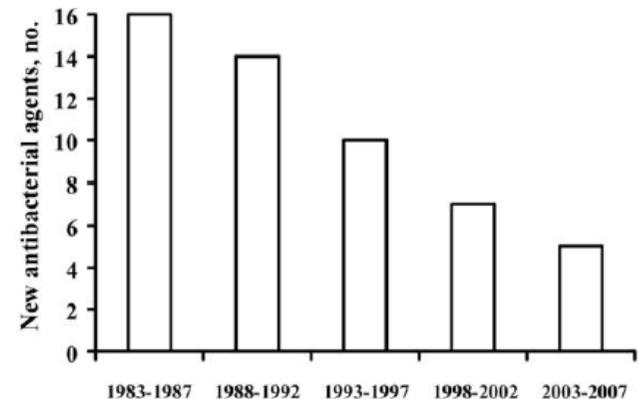
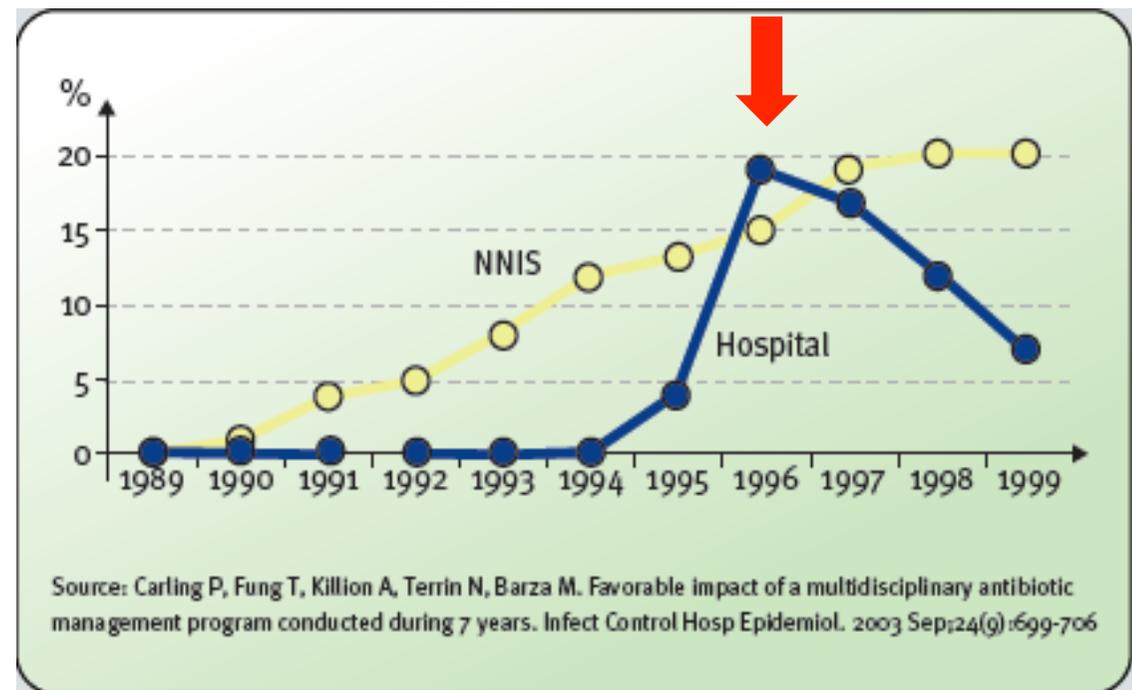


Figure 1. New antibacterial agents approved in the United States, 1983–2007, per 5-year period [2, 3].

Les bénéfices d'un meilleur usage des antibiotiques

- Le bon usage des antibiotiques permet de limiter la sélection et l'émergence de bactéries résistantes

Taux d'entérocoques résistants à la Vancomycine dans les hôpitaux avant et après la mise en place d'un programme de bon usage des antibiotiques (NHSN, anciennement réseau NNIS)



Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003543.

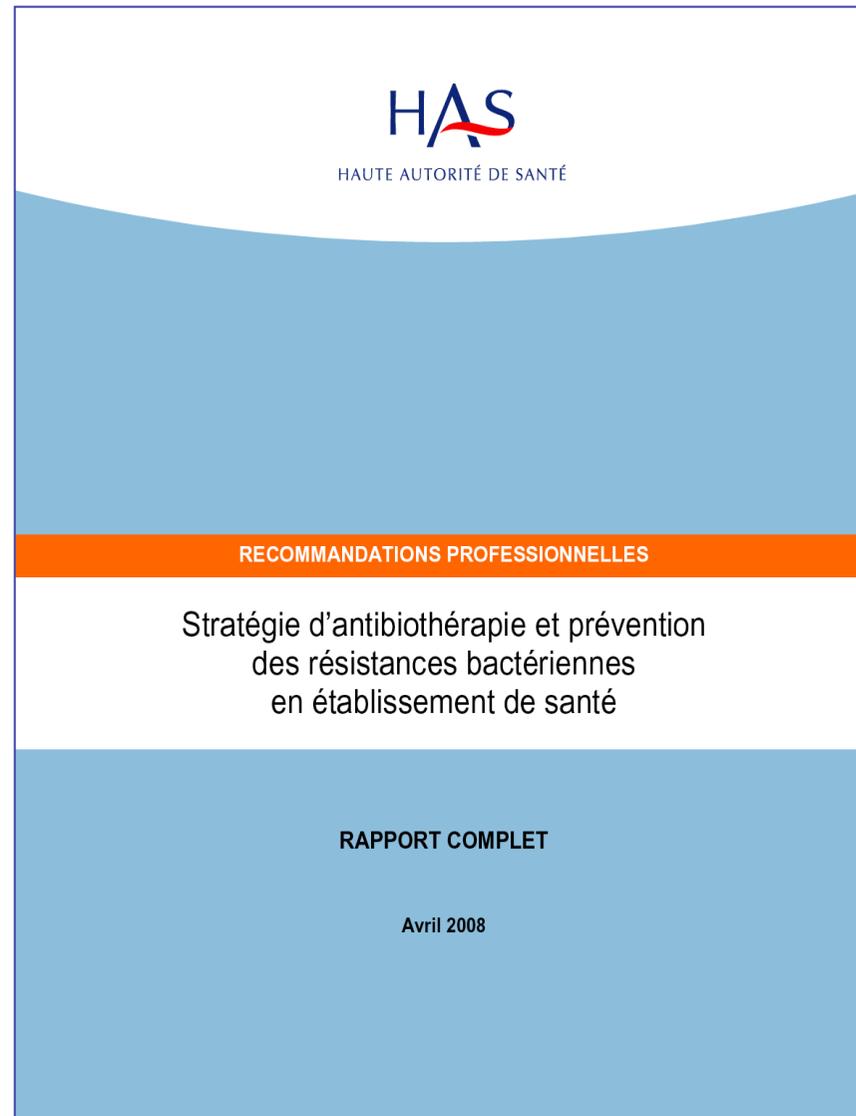
Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Sep;46(9):2920-5.

Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Sep;24(9):699-706.

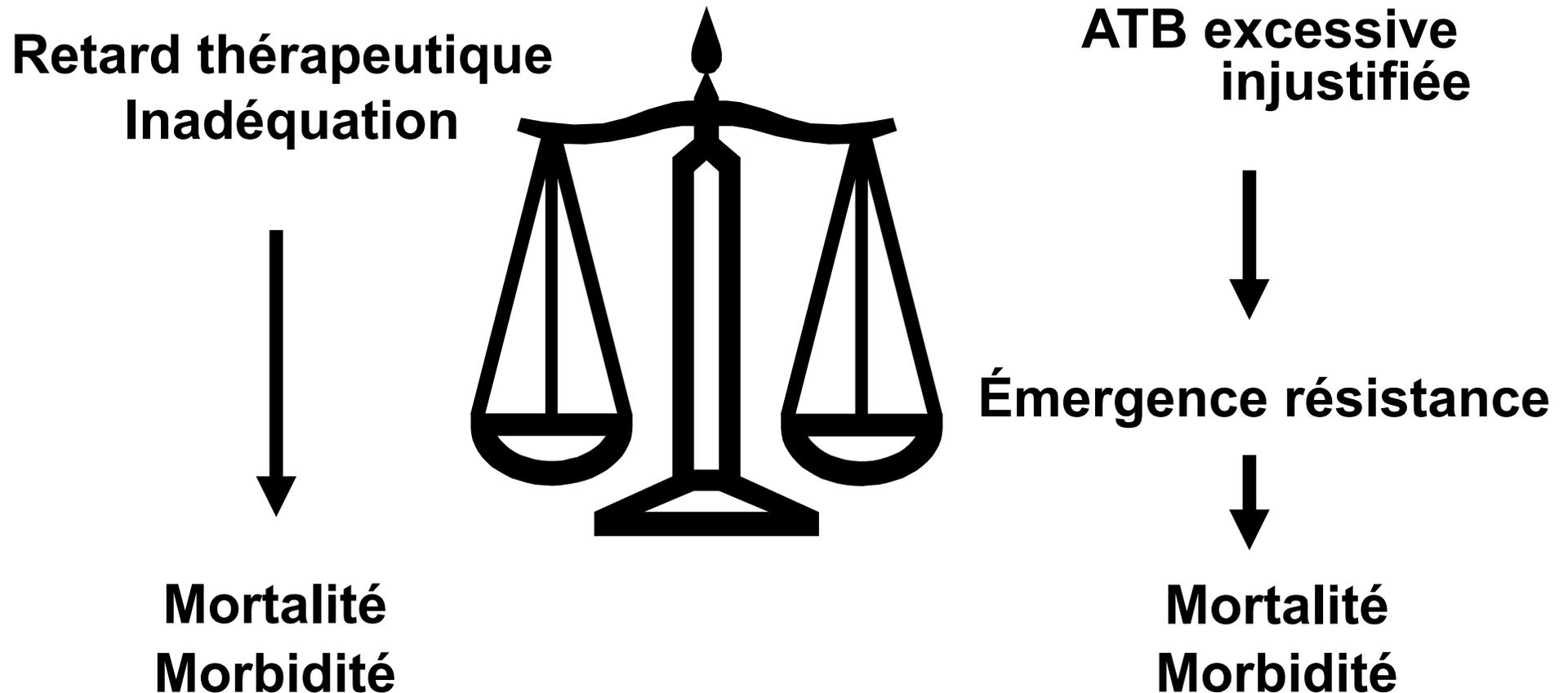
Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother.*

De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, Van Den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet.* 2000;355(9208):973-8.

le bon usage des antibiotiques, oui... mais comment en pratique?



Une antibiothérapie est elle nécessaire ?



Les principes de l'antibiothérapie

- L'infection n'est pas la seule cause des fièvres
- Toutes les infections ne sont pas bactériennes
- Il faut essayer de documenter l'infection
- La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas synonyme d'infection (colonisation)
- !! Choix de la molécule : selon le site, le micro-organisme suspecté, son niveau de résistance, le terrain du patient

Les principes de l'antibiothérapie

- Utiliser des posologies suffisantes
- Réévaluation à 48-72 heures
- Respecter les durées de traitement recommandées (de + en + courtes)
- Les antibiotiques \neq antipyrétiques !!
- Le risque de sélection de résistance existe à l'échelle individuelle et pas seulement collectif

Les acteurs du bon usage

- **Prescripteur**
- **Clinicien référent en infectiologie**
- **Équipe opérationnelle en infectiologie (EOI)**
- **Microbiologiste**
 - diagnostic - alerte - suivi des résistances
- **Équipe opérationnelle en hygiène hospitalière (EOHH)**
 - Prévention de la transmission croisée
- **Pharmacien**
- **Acteurs institutionnels (CAI, COMEDIMS...)**

Autres mesures à associer

Surveillance de la consommation

- Plusieurs systèmes de recueil, mais au final des bases hétérogènes



Analyse comparée des bases de données nationales et interrégionales de consommation d'antibiotiques hospitalières

- Intérêt d'un seul outil de recueil et d'un retour aux prescripteurs



Limiter le risque de transmission

- précautions standard et complémentaires
- signalement des BMR/BHR
- hygiène des mains +++



La vaccination

- **Personnels soignants**
 - pour diminuer le risque de transmission aux patients
 - pour éviter de contracter la maladie
 - vis à vis des infections les plus fréquentes : grippe, coqueluche, varicelle, rougeole...
- **Patients à risque**
 - pneumocoque, grippe...
- **Population générale**
 - selon les recommandations



Autres axes à développer

- Sauvegarder les vieilles molécules menacées de disparition
- Améliorer les procédures de diagnostic pour limiter les traitements inutiles
- Inciter la recherche et le développement de nouvelles molécules anti-infectieuses
- Augmenter le prix des antibiotiques, attention à l'effet pervers des « génériques »

Conclusion

- « la survenue d'infections intraitables par des antibiotiques n'est plus une simple menace mais une réalité »
- « .. les nécessités d'usage et de protection de ce « **bien durable** » que sont les antibiotiques »
- « La conjonction de ce déficit en nouvelles molécules et de l'évolution de la résistance bactérienne, autant à l'hôpital que dans la communauté (avec des frontières de plus en plus difficiles à cerner) s'apparente à un « **état d'urgence** »