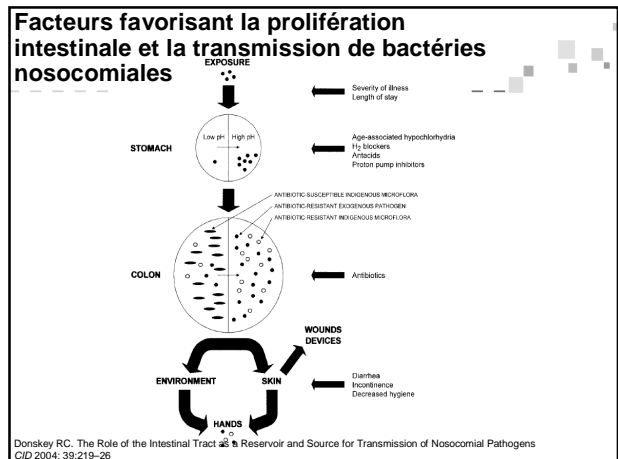

Prévenir les infections à entérocoques résistants aux glycopeptides et à *C. difficile* par une utilisation rationnelle des antibiotiques

Pr M DUPON
 Service de Maladies Infectieuses – Pôle de médecine
 Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex

IMS -Hôpital Xavier Arnoz 04/05/2010



Les entérocoques

- genre *Enterococcus*
- espèces retrouvées chez l'homme : 95%
 - Enterococcus faecalis* plus fréquent 90% mais plus sensible aux antibiotiques
 - Enterococcus faecium* moins fréquent 10% mais plus résistant aux antibiotiques, sélectionné après traitement
- Aéro-anaérobies facultatifs
- Flore normale de l'intestin des hommes et des animaux également présent sur les muqueuses génitales
- Accessoirement dans l'oropharynx et sur la peau
- Résistant aux conditions hostiles
 - retrouvés dans l'environnement, la poussière, sur les végétaux et dans l'eau : témoigne d'une contamination fécale
 - germes peu exigeants : croissance facile sur milieux de culture non enrichis (ordinaire), persistance dans l'environnement
- La majorité des infections à entérocoques sont acquises à partir de la propre flore du patient
- Ces bactéries sont peu virulentes

M Dupon 26/11/09

Type de résistance aux antibiotiques des entérocoques.

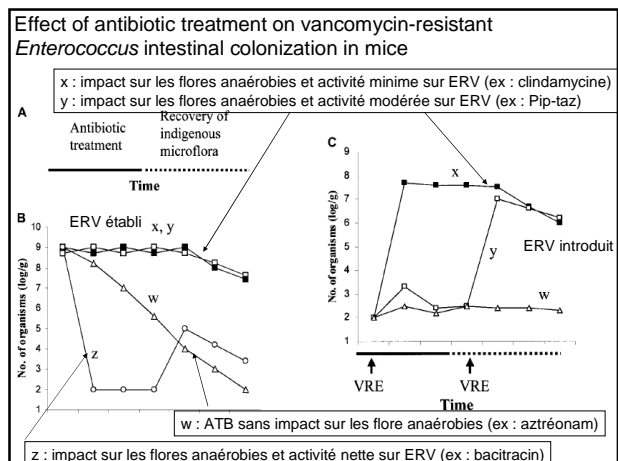
Type de résistance	Antibiotique
Naturelle	céphalosporines aminosides bas niveau clindamycine fluoroquinolones cotrimoxazole
Acquise	bêta-lactamines aminosides haut niveau glycopeptides érythromycine tétracycline rifampicine chloramphénicol acide fusidique

ERV et facteurs de risque

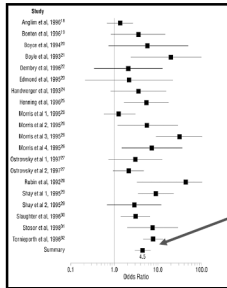
- proximité avec un patient porteur
- présence d'un cathéter central, d'une sonde urinaire, d'une IR
- durée de séjour prolongée
- hospitalisations multiples
- patients âgés ou atteints de pathologies lourdes (transplantés, hémodialysés, etc.)
- plaie chronique (diabétique)
- administration préalable d'une antibiothérapie (C3G, vancomycine, imipénème, anti-anaérobies)

Risk factor value	Point
Previous MRSA within one year	4
Chronic hemodialysis	3
Long-term facility/hospital transfer	3
Exposure to ≥2 antibiotics within 30 days	3
Previous hospitalisation within one year	3
Age > 60 years	2

a point score ≥10, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the prediction rule were 44%, 98%, 81% and 90%, respectively
Tacconelli E., Clin Infect Dis 2004;39:964-70.



Role des antibiotiques

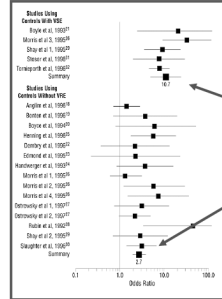


ERV et vancomycine

- 21 études revues par méta-analyse (>10 autres publiées depuis)
- OR (IC95%) brut de la vancomycine pour ERV = 4.5 (3.0 – 6.9)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques

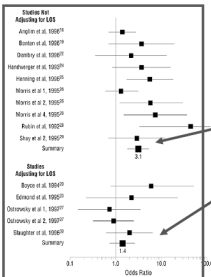


ERV et vancomycine

- Ajustement sur le choix des témoins :
 - Témoins avec ESV: OR= 10.7 (4.8 – 23.8)
 - Témoins non infectés : OR= 2.7 (2.0 – 3.8)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques



ERV et vancomycine

- Ajustement sur la durée de séjour
 - Non : OR= 3.1 (1.8 – 5.3)
 - Oui : OR= 1.4 (0.74 – 2.60)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques

ERV et vancomycine : non !

- 4 ans : 233 et 647 témoins (service, date d'entrée, durée d'exposition) (Carmeli Y, Emerg Infect Dis, 2002)

Facteurs de risque :

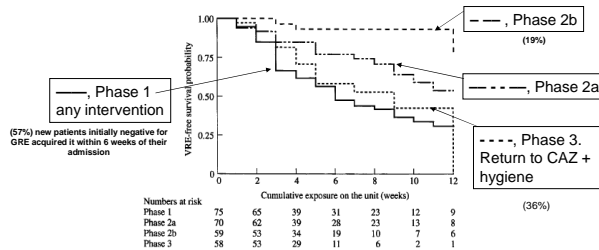
Facteurs de risque :	ORa
- Dg cardiaque :	0.44
- Dg d'infection :	2.9
- Diabète :	2.1
- Transplantation :	2.6
- Path. hépatique :	2.9
- SARM :	3.5
- C. difficile :	2.0

Facteurs de risque :

Facteurs de risque :	ORa
- Pénicillines :	1.0
- C3G :	2.8
- Vancomycine :	0.99
- Métronidazole :	2.1
- Clindamycine :	1.1
- FQuinolone :	1.5
- Impénème :	1.2

The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage

monotherapy with ceftazidime changed to piperacillin/tazobactam for first-line treatment for febrile neutropenic episodes. Intense education programme introduced to improve hygiene



Kaplan-Meier analysis to show probability of remaining free of glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. (GRE) colonization by weeks of exposure on the wards from first date of admission

Bradley S et al; JAC1999) 43, 261-266

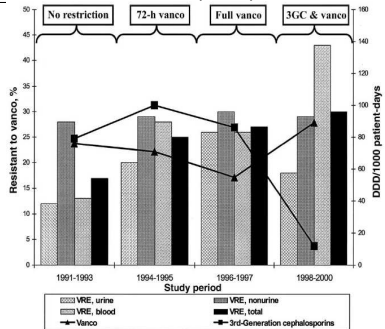
Contrôle de l'ERV par celui des antibiotiques

First author (reference)	Publication yr	Setting	Intervention*	Outcome
Rubin (8)	1992	Pediatric oncology ward	Restriction of iv. vancomycin	Decrease of colonization with VRE
Lan (52)	1995	Hospital	Restriction of oral vancomycin	Decrease of clinical isolates with VRE
Morris (68)	1995	Hospital	Restriction of vancomycin; no restriction of cephalosporins	No significant changes in VRE colonization or infection rates
Bulliveau (5)	1996	Hospital	Restriction of vancomycin	No new VRE outbreaks but no decline in endemic VRE
Ostle (85)	1996	Hospital	Restriction of vancomycin, clindamycin, and broad-spectrum cephalosporins	Decrease in fecal colonization and infections with VRE
Anglin (1)	1997	Hospital	Restriction of vancomycin; enhanced infection control measures; surveillance cultures from high risk patients	Significant decrease in the incidence of VRE acquisition
Lai (5)	1998	Hospital	Restriction of vancomycin	No significant changes; failure of eradication
Bradley (13)	1999	Oncology unit	Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB	Significant decrease in VRE acquisition with increase after restart of ceftazidime use
Montecalvo (65)	1999	Oncology unit	Reduction in several classes of antibiotics	Decreased VRE infection and colonization rate
Smith (39)	1999	Hospital	Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB	Decrease in VRE prevalence
Munzella (59)	2000	Hospital	Ceftazidime-erythromycin versus levofloxacin treatment	Decreased VRE colonization rate
May (60)	2000	ICU	Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB	Eradication of all VRE infections
Nourse (74)	2000	Oncology unit	Restriction of cephalosporins and glycopeptides	Complete eradication of VRE infection and re-emergence

Harbarth S, AAC 2002

Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins

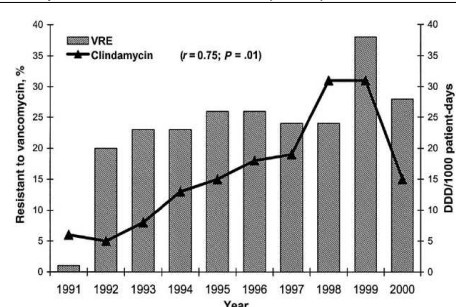
Lautenbach E. et al. CID 2003; 36:440-6



Vancomycin use initially decreased by 23.9% but returned to preintervention levels by the end of the study. C3G use decreased by 85.8%. However, VRE prevalence increased steadily from 17.4% to 29.6% during the 10-year period ($P < .001$). Restricting the use of vancomycin and third-generation cephalosporins had little impact on VRE prevalence.

Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins

Lautenbach E. et al. CID 2003; 36:440-6

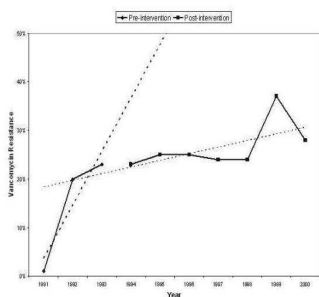


Clindamycin use was significantly correlated with VRE prevalence. The association between clindamycin use and the prevalence of VRE suggests that restriction of this and perhaps other antianaerobic agents might be an important component of future antimicrobial interventions

Lautenbach E. et al. CID 2003; 36:440-6

Biais dans l'interprétation : % d' EVR avant la réduction de l'utilisation de vancomycine

Vancomycin resistance as a % of total enterococci pre- and post-restriction of vancomycin use



Davey P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4.

SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *S. aureus* and *Enterococcus*

IV. Antibiotic Stewardship

1. Avoid inappropriate or excessive antibiotic prophylaxis and therapy. (IB)194,251,347
2. Ensure correct dosage and duration of antibiotic therapy. (IB)348-350
3. Restrict the use of vancomycin (if possible and appropriate for care of the individual patient being treated) to decrease the selective pressure favoring vancomycin resistance. (IB)115,269
4. To prevent the establishment of VRE intestinal colonization, decrease the use of agents with little or no activity against enterococci, such as third-generation and fourth-generation cephalosporins, in patients not known to be VRE colonized (if possible and appropriate for care of the individual patient being treated). (IB)115,267,268,351,352
5. To prevent persistent high-density VRE colonization, decrease the use of antianaerobic agents in patients with known VRE intestinal colonization (if possible and appropriate for care of the individual patient being treated). (II)102,113,159,270

Muto C et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-386

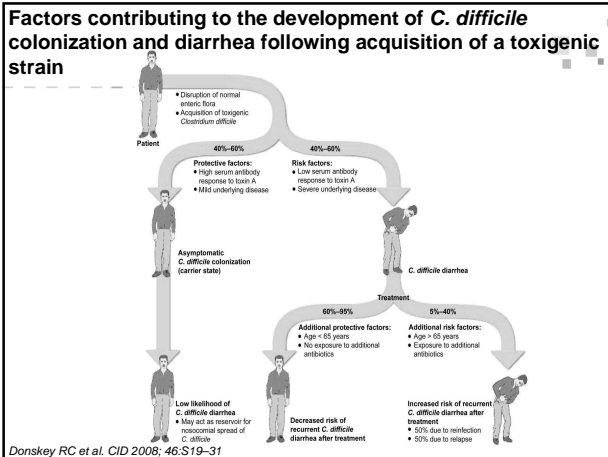
Avis du CTINILS du 6 octobre 2005 relatif à la maîtrise de la diffusion des ERG dans les établissements de santé français

de mettre en place dès à présent, en lien avec la Commission des antibiotiques et le(s) référent(s) antibiotiques des établissements, et dans le cas où ceux-ci ne sont pas encore mis en place, le Comité des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, une politique de restriction raisonnée et efficace portant prioritairement sur l'usage des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), mais également sur l'usage des céphalosporines de 3ème génération, de l'imipénème, des anti-anaérobies, évaluée entre autres par le suivi de l'indicateur de consommation de ces antibiotiques, exprimé en doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation, globalement dans l'établissement, et spécifiquement dans les services à plus haut risque ;

Traitement des infections à ERV (CHU Nancy)

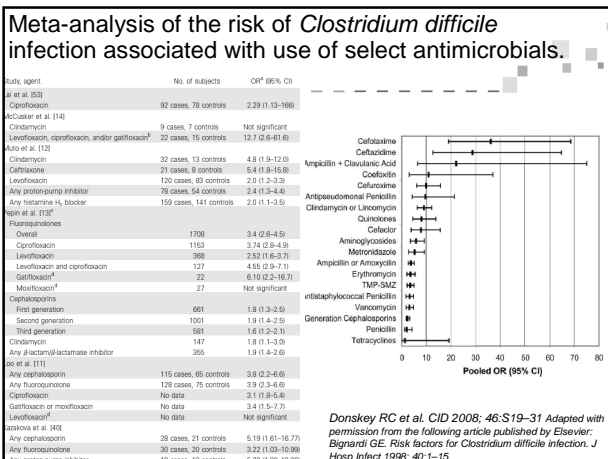
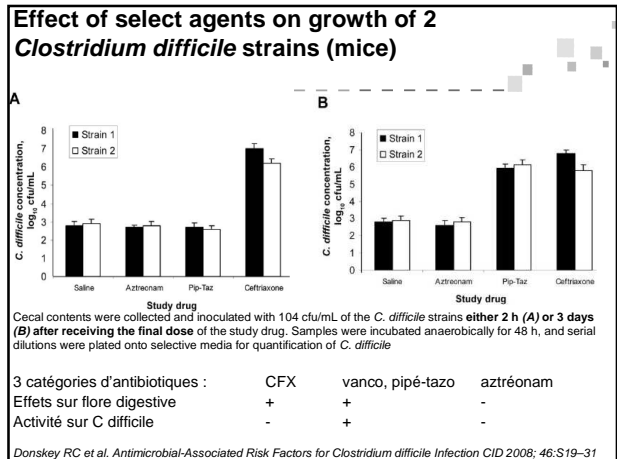
- La mise en place d'une politique raisonnée de l'usage des glycopeptides (Vancomycine, Téicoplanine) et des Céphalosporines de 3ème génération dans tous les établissements concernés par l'épidémie.
- De ne pas traiter les colonisations sans infection par antibiotiques.
- De proposer comme traitement de première intention des rares bactériémies ou des infections urinaires symptomatiques à ERG le Linézolide (Zyvoxid®), antibiotique de la famille des oxazolidinones, sous réserve d'un contrôle hématologique bihebdomadaire et d'une durée de prescription ne dépassant pas 2 à 3 semaines.
- Chez tout patient antérieurement connu comme colonisé par l'ERG de bien peser toute indication d'antibiothérapie devant une fièvre et de ne traiter par antibiotique que les infections bactériennes présumées ou documentées.
- Chez tout patient antérieurement connu comme colonisé par l'ERG justifiant une antibiothérapie, de favoriser l'utilisation des aminopénicillines (Amoxicilline + acide clavulanique), des Uréidopénicillines (Pipéracilline + Tazobactam), des carboxypénicillines (Ticarilline + acide clavulanique) et de limiter chez ces patients l'usage des Glycopeptides, C3G, Imidazolés, FQ, Pénems.
- Chez tout patient antérieurement connu comme colonisé par l'ERG justifiant une antibiothérapie autre qu'une Aminopénicilline ou une Uréidopénicilline de

Avis infectiologue si nécessaire



- ### Facteurs de risque de survenue d'une infection à *Clostridium difficile*
- Antibiothérapie
 - Transmission nosocomiale (promiscuité, densité en soins, pression de colonisation)
 - Age (> 65 ans 80% des cas)
 - Autres
 - Chimiothérapie (métho, cyclophosphamide, 5-FU,...)
 - Facteurs modifiant la motilité intestinale (laxatif, ralentisseurs, anti-acide et inhibiteur pompe protons ?,...)

- ### Physiopathologie : rôle délétère des antibiotiques
- Deux rôles majeurs pour des antibiotiques dans la pathogénie de *C. difficile* :
 - perturbation de la flore colique normale, fournissant une niche pour *C. difficile* pour se multiplier et élaborer des toxines.
 - développement de résistance antibiotique à la clindamycine ou aux fluoroquinolones semble jouer un rôle important dans la maladie (émergence de souche à virulence accrue CD 027)



Antibiotiques impliqués dans la survenue d'une infection à *Clostridium difficile*

Low risk	Medium risk	High risk
Aminoglycosides	Ampicilline and amoxicilline ± a. clavulanique	Clindamycine
Vancomycine	Macrolides	Céphalosporines
Metronidazole	Tétracyclines	
Rifampicine	Fluoroquinolones	
Pénicillines anti-pyocyanique	Co-trimoxazole	
Bacitracine	Chloramphénicol	

Risque augmenté avec durée de prescription, association

d'après Shannon-Lowe, J et al. BMJ 2010;340:c1296 et F Barbut EMC MI 2008 8-038-H-20

Risk of *Clostridium difficile* Infection after Perioperative Antibacterial Prophylaxis before and during an Outbreak of Infection due to a Hypervirulent Strain

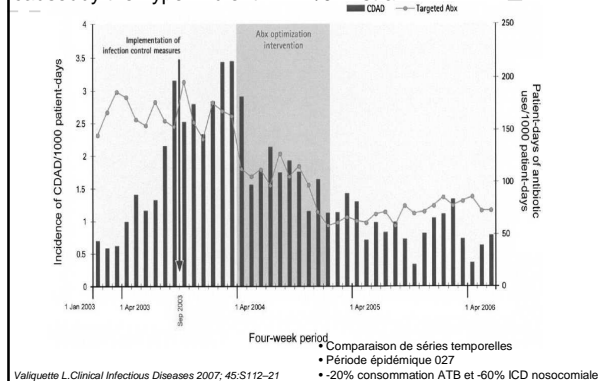
Table 2. Risk of *Clostridium difficile* infection (CDI) according to intensity of antibacterial therapy used during hospitalization.

Variable	No. of surgical procedures	No. of patients who developed CDI	Risk of CDI, no. of cases per 1000 surgical procedures
No antibacterial therapy	389	0	0
Prophylaxis only	5502	40	7.3
Prophylaxis and treatment	2098	55	26.2
Treatment only	378	3	7.9

The risk of CDI was 14.9 cases per 1000 surgical procedures among patients who received PAP only during the period 2003–2005, compared with 0.7 cases per 1000 surgical procedures during the period 1999–2002 ($P < .001$). The independent risk factors associated with CDI in patients given PAP only were older age, administration of cefoxitin (rather than cefazolin) alone or in combination with another drug, and year of surgery. In the context of a large epidemic of CDI associated with the emergence of a novel strain, 1.5% of patients who received PAP as their sole antibiotic treatment developed CDI.

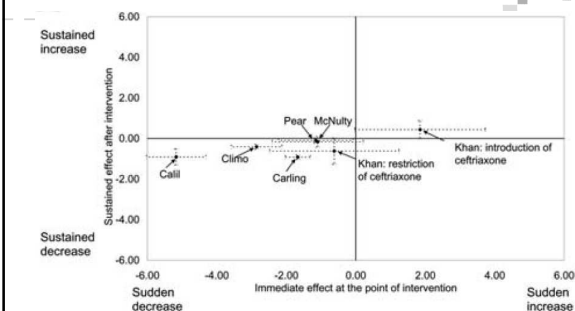
Carignan A et al. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1838–43

Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain



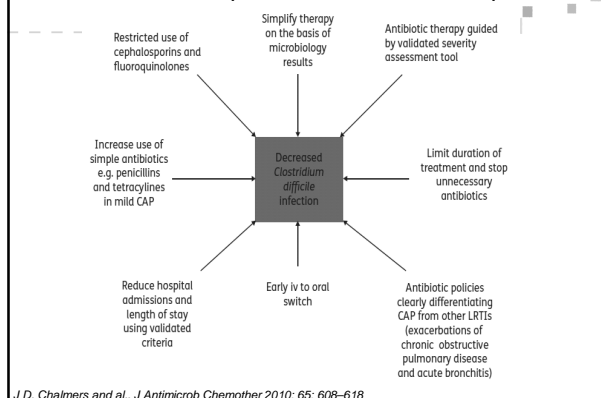
Valiquette L. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:S112–21

Standardized immediate and sustained effects for *Clostridium difficile*-associated diarrhea



Davey P et al. *Systematic Review of Antimicrobial Drug Prescribing in Hospitals. Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 12, No. 2, February 2006

Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the *C. difficile* epidemic



J.D. Chalmers and al. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 608–618

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

C. Antimicrobial Use Restrictions

- 22. Minimize the frequency and duration of antimicrobial therapy and the number of antimicrobial agents prescribed, to reduce CDI risk (A-II).
- 23. Implement an antimicrobial stewardship program (A-II). Antimicrobials to be targeted should be based on the local epidemiology and the *C. difficile* strains present, but restricting the use of cephalosporin and clindamycin (except for surgical antibiotic prophylaxis) may be particularly useful (C-III).

Cohen S et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431–455

Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*

Table 9. Good antibiotic stewardship

Recommendation	Category	Evidence
1 Stop any (non- <i>Clostridium difficile</i>) antimicrobial treatment in a patient with CDAD as soon as possible.	IA	1a [23]
4 Perform good antibiotic stewardship. Antimicrobial prescribing (frequency, duration, and types of agents) should be reviewed as soon as possible, with emphasis on avoiding the use of high-risk agents (e.g. cephalosporins, fluoroquinolones and dindamycin) in at-risk patients. Use these agents only when medically needed.	IB	1a [133], 2b [7,31,135,137,146], 3b [36,50,55,136,138–140,147,148], 4 [32,34,37,38]

Vonberg RP. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 5): 2–20

Avis HCSP relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français; 20/06/08

○ Considérant que :

- La pression de sélection par les antibiotiques, responsable d'une diminution de la résistance à la colonisation qui favorise l'acquisition et l'implantation de *C. difficile* [29,30]. Les antibiotiques incriminés sont les C1G et C2G [31], la clindamycine [32], les macrolides [33], l'amoxicilline + acide clavulanique [34], les FQ [16,31,32,35,36] ;
- Le retrait de l'antibiotique responsable conduit dans 25 % des cas à une guérison en 2 à 3 j ;
- Le traitement antibiotique des porteurs sains de *C. difficile* est inefficace pour éradiquer définitivement cette bactérie du tube digestif [37] ;

○ Recommande:

- Si l'arrêt du traitement antibiotique responsable n'est pas envisageable, substituer par un autre antibiotique plus rarement impliqué dans la survenue d'une diarrhée post-antibiotique (aminoglycosides, sulfamides, macrolides, vancomycine, tétracycline)
- D'actualiser ou de mettre en place sans attendre et de façon pérenne une politique raisonnée de prescription des antibiotiques visant notamment à réduire la prescription des antibiotiques à risque (C1G et C2G, clindamycine, macrolides, l'association amoxicilline + acide clavulanique, fluoroquinolones) [32,46-48], et qui comportera entre autre la mesure de la consommation de ces antibiotiques, exprimée en DDJ pour 1 000 j d'hospitalisation et étudiée de manière rétrospective pour l'année ayant précédé l'épidémie

Facteurs favorisant la prolifération intestinale et la transmission de bactéries nosocomiales

