

Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Pr Jérôme ROBERT
Bactériologie-Hygiène
Pitié-Salpêtrière
ONERBA

Faut-il surveiller la résistance aux antibiotiques ?

Oui !

Surveillance !

- Recueil
 - Systématique
 - Continu (plusieurs années)
 - Analyse
 - Interprétation
 - Diffusion des résultats
- => C'est du travail !
- => Personnes - Temps - Moyens

Données !

- Ne manquent pas,
 - en particulier au laboratoire de bactériologie
 - Mais aussi à la pharmacie pour la consommation des antibiotiques
 - Mais aussi dans les dossiers cliniques pour les traitements prescrits

- MAIS
 - Pas toujours informatisées
 - Pas croisées entre elles
 - Pas toujours de qualité

Questions ?

- Quels sont les pré-requis pour faire un réseau ?
- Pourquoi participer à un réseau de surveillance de la résistance ?

Travail en réseau

➔ **Travail en groupe = parler le même langage !!**



Travail en réseau

➔ Travail en groupe = qui fait quoi ??



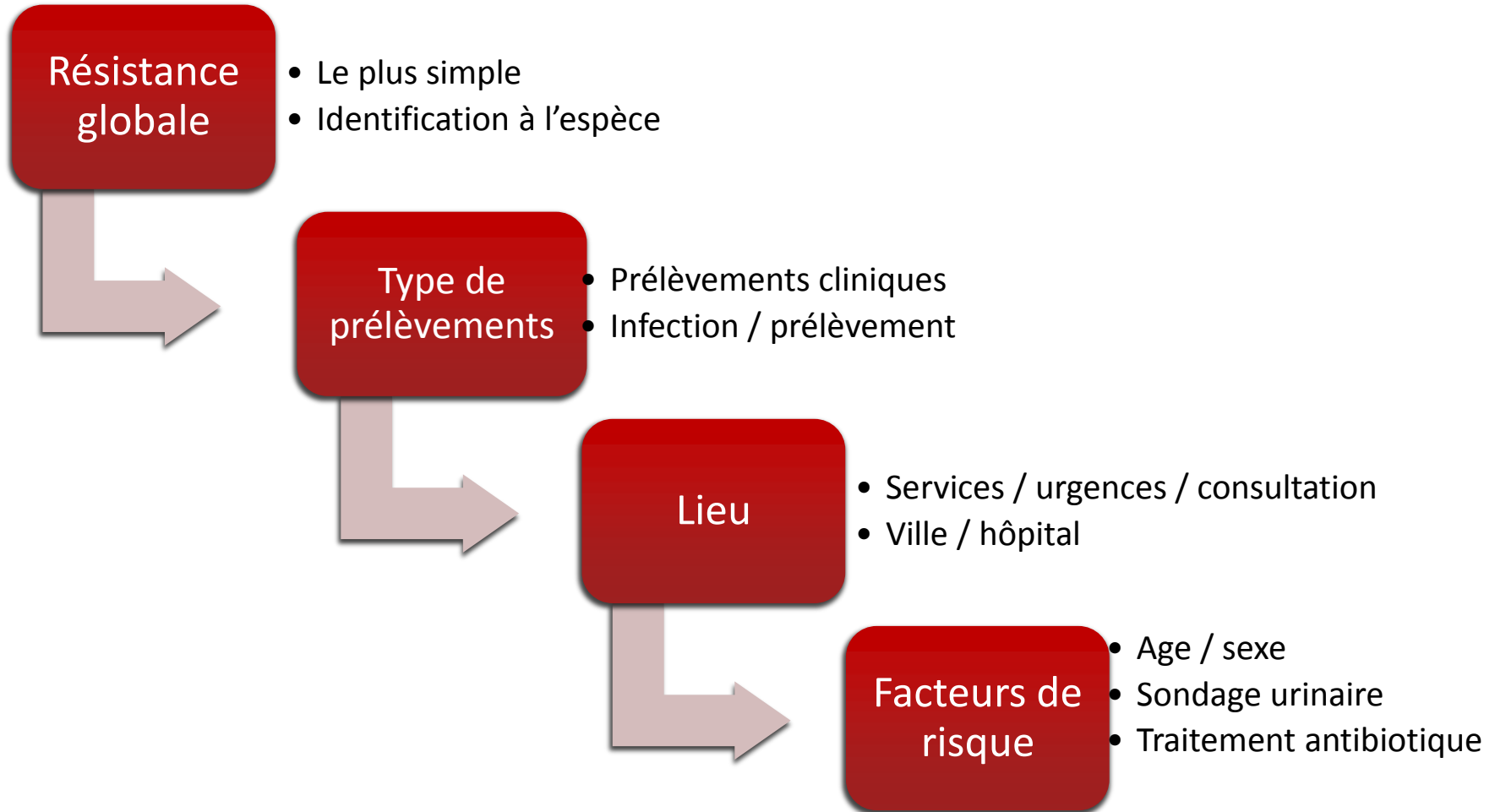
Travail en réseau : pourquoi moi ?

- Consolider ou mettre en place une surveillance locale
- Augmenter le dénominateur pour les espèces ou les infections peu fréquentes
- Se comparer avec les autres
- Formation continue
- Echanges avec les collègues
- Valorisation du travail local
- Pression extérieure : obligation réglementaire !

Par définition

- Tous les laboratoires participants
 - Utilisent le même référentiel pour définir la résistance
 - CA-SFM
 - EUCAST
 - NCCLS
 - S'assurent qu'il est bien appliqué

Que veut-on surveiller ?

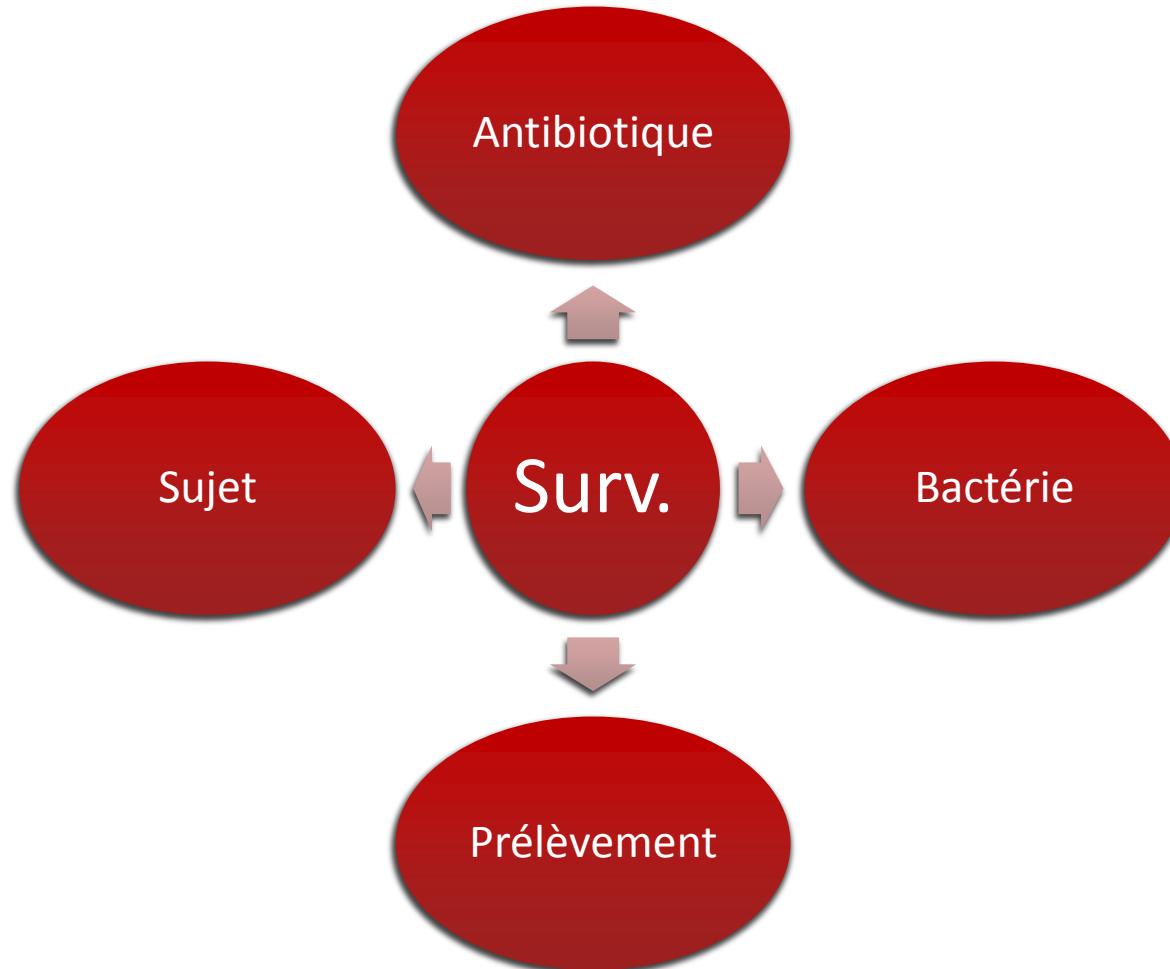


Recommandations méthodologiques



Données minimales communes

Surveillance en réseau



Données communes : le sujet

- Patient / Animal
- **Utile pour les analyses stratifiées**
 - Age
 - Sexe
 - Date d'entrée dans l'établissement / le service
 - Service / Unité d'hospitalisation ou de résidence (Ville / Maison de retraite / Maison médicalisée)
- **Anonymiser la base de données**

Données communes : le prélèvement

- Thésaurus minimal admis par tous
- **Date de prélèvement**

- Sites de prélèvement **univoques**
 - Sang = hémoculture
 - Liquides : LCR, ascite, plèvre
 - Urines (à l'exception du matériel de sondage)
 - Dispositif intra-vasculaire - cathéter (périphérique, central, chambre implantable, artériel, ...)

Données communes : le prélèvement

- Sites de prélèvement **moins univoques**
 - Respiratoire
 - Pus profond
 - Prélèvement superficiel
 - Autres

- **Exclure les prélèvements pour recherche de bactérie nommément désignée**

Données communes : la bactérie

- Classification hiérarchisée (taxonomie)
- Identification au niveau de l'espèce
- Parfois, biotype (*Haemophilus*) ou sérotype (*Salmonella*, pneumocoque, ...)

Données communes : les antibiotiques

- Variable selon les espèces
- Liste du minimum commun : par exemple première liste du CA-SFM
 - Même abréviation

Données communes

- Pour toutes des variables
 - Un mot - un nom - un concept COMMUN
 - THESAURUS

Données communes : exemple du service

- **Urgences** (lits porte)
- Maternité -Gyneco.Obst.
- **Pédiatrie** (y compris mucoviscidose)
- **Médecine** (dialyse et gériatrie de court séjour compris)
- **Hémato-oncologie**
- **Chirurgie**
- **Réanimation** et Soins intensifs (y compris brûlés et Réanimations pédiatriques)
- **Moyens et longs séjours** (y compris soins de suite, soins de longue durée, rééducation)

Données communes : le laboratoire

- Identifiant du laboratoire
- Caractéristiques du laboratoire ou de l'établissement de soins
 - Aigu / Rééducation
 - Nombre de lits / d'admissions

Recommandations méthodologiques

Types d'information à rassembler et à analyser

Type d'information

- Quel que soit le type d'information, les résultats de sensibilité pour un antibiotique donné sont à considérer
 - Au sein de la même famille pour évaluer la résistance croisée
 - Comparativement aux antibiotiques des autres familles pour évaluer la résistance associée (co-résistance) et multirésistance

Quatre types d'informations : les différences

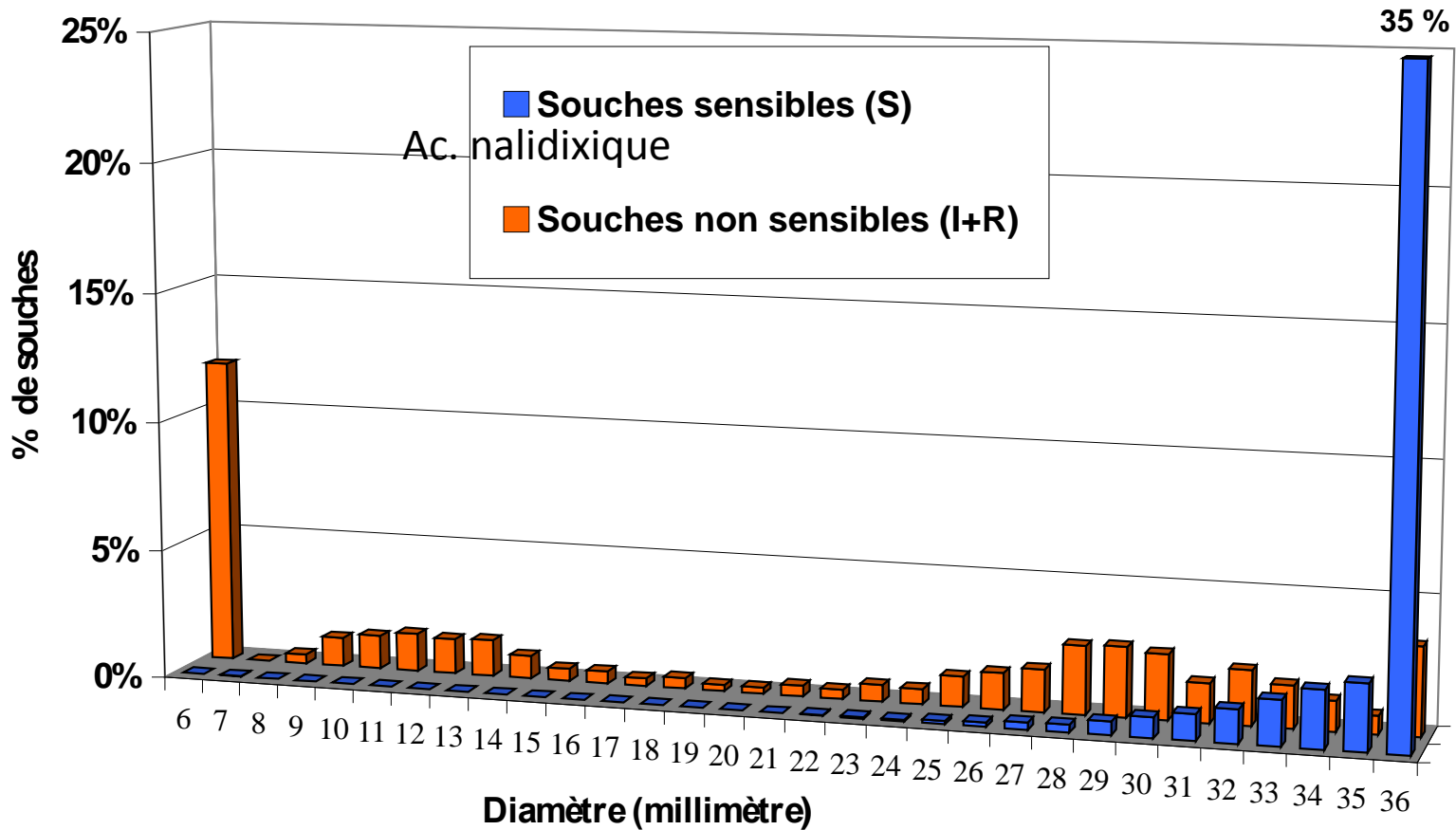
- Différences sur
 - le mode de présentation les
 - principes de recueil,
 - les contraintes pour les laboratoires qui participent

Information de type 1

- **Analyse des sous-populations** de souches au sein d'une espèce bactérienne selon leur sensibilité
 - Distribution des diamètres d'inhibition
 - Distribution des CMI
- Analyse stratifiée en fonction des mécanismes de résistance
- Utilisation
 - Breakpoint épidémiologique
 - Etablissement des concentrations critiques
 - Détecter précocement des souches de comportement anormal qui ne seraient pas mises en évidence par S-I-R

Information de type 1

Diamètre des souches de *E. coli* vis-à-vis de la ciprofloxacine



Information de type 1 : recueil

- Enquête rétrospective ou prospective => données de routine
- Enquête prospective => données spécifiques
- Reposant sur les laboratoires capables de collecter des données quantitatives

Information de type 2

- **Fréquence de la résistance acquise** au sein d'une espèce bactérienne = statistiques globales de résistance
- Analyse stratifiée en fonction de facteurs pertinents
 - Ville/hôpital
 - Prélèvement
 - Structure (type d' hôpital, ...)
 - Activité médicale (type de service, ...)
- Utilisation : adaptation aux normes européennes pour la définition
 - Du spectre d'activité (RCP)
 - Des indications cliniques (RCP)

Information de type 2 : recueil

- Enquête rétrospective ou prospective => données de routine
- Enquête prospective => données spécifiques
- Reposant sur les laboratoires capables de collecter des données sur les facteurs jugés pertinents si on veut faire une analyse stratifié

Sensibilité (%) aux antibiotiques de E. coli (tous prélèvements)

ATB	nombre Souches	% souches		
		S	I	R
Amoxicilline	16212	55,0	2,0	43,0
Amox+clav	16212	66,0	21,0	13,0
Céfotaxime	16212	99,0	0,5	0,5
Gentamicine	16212	96,5	0,5	3,0
Céfépime	11952	99,5	0,4	0,1

Information de type 3

- **Fréquence de la résistance acquise** au sein d'une espèce bactérienne
 - **dans le cadre d'infections définies et documentées**
 - En tenant compte de facteurs épidémiologiques pertinents (antécédent de traitement antibiotique, d' hospitalisation, ...)
- Pour dégager des profils de probabilité d'activité pour chaque antibiotique
- Utilisation
 - Aide à la prescription probabiliste individuelle
 - Recommandations locales
 - Conférence de consensus, décisions sanitaires, ...

Information de type 3 : recueil

- Enquête prospective => informations cliniques ou épidémiologiques spécifiques
- Enquête rétrospective (données de routine) => informations non disponibles au laboratoire, sauf pour certains prélèvements (LCR, hémocultures)
- Reposant sur les laboratoires capables de collecter des informations spécifiques => collaboration bactériolo-clinique

Sensibilité (%) aux antibiotiques de *E. coli* responsable de bactériémies

Antibiotique	Total	Comm.	Nosocomial
	(n=610)	(n=438)	(n=167)
Amoxicilline	42	44	37
Amox+clav	52	51	47
Cefotaxime	99	99	98
Gentamicine	98	99	96
A. nalidixique	87	89	80
Ciproloxacine	93	94	89

(Réseau Ile de France 2002)

Information de type 4

- **« Fréquence » des bactéries multirésistantes**
 - dans les prélèvements cliniques
 - Caractéristiques épidémiologiques (ville/hôpital, ...)
 - Différents indicateurs (% dans espèce, incidence, ...)

- Utilisation
 - Evaluation des politiques de prévention
 - Bon usage des antibiotiques
 - Décisions sanitaires, ...

Information de type 4 : recueil

- Enquête rétrospective et prospective => données de routine
- Enquête prospective => informations cliniques spécifiques (infections nosocomiales)

- Reposant sur les laboratoires capables
 - De collecter des information sur l'activité médicale (nombre d'admission, ...)
 - de collecter des informations sur les infections => collaboration bactério-clinique

Incidence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Type étab.	Taux d'incidence	
	0/00 Jours	% admis
Total	0,70	
Court séjour	0,77	0,64
Réanimation	1,78	
SSR-SLD	0,55	

(Collégiale Microbiologie Hop. Paris 2004)

Les différents types d'information : une difficulté croissante

- ➔ **Simple :** % de sensibilité au sein de l'espèce
(% SARM parmi *S.aureus*)
- ➔ **Moyen** % de sensibilité au sein de l'espèce pour
certains types de prélèvements ou services
(% de sensibilité de *E.coli* aux FQuinolones
dans les hémocultures en réanimation)
Distribution des diamètres ou CMI
- ➔ **Complexe** % de sensibilité au sein de l'espèce pour
certains types d'infections
(% de sensibilité de *E.coli* aux FQuinolones
dans les infections urinaires nosocomiales)
- ➔ **Très complexe** Incidence, prévalence de la résistance dans
une situation épidémiologique précise
(Incidence des bactériémies à SARM acquise
en réanimation pour 100 admissions)

Recommandations méthodologiques

**Assurer et contrôler la qualité des
données**

Assurance qualité - Formation

- Distinguer différents niveaux de qualité :
 - technique : valeurs obtenues (diamètres d'inhibition, CMI...)
 - interprétation : S-I-R...
 - pertinence : échantillon (taille, choix...), méthode d'analyse.

- Assurance qualité : Trois types de contrôles.
 - Contrôles de qualité internes (technique)
 - Contrôles de qualité externes (technique/interprétation)
 - Contrôles de vraisemblance (comptable)

- Formation :
 - Partie intégrante de l'assurance qualité

Contrôle de qualité interne (CQI)

➤ Recommandations disponibles :

➤ GBEA (préconise CQI)

➤ CA-SFM : 4 souches sauvages de référence

techniques

résultats attendus

➤ permettent de quantifier le niveau de sensibilité

➤ ne permettent pas de reconnaître et quantifier la résistance acquise

Contrôle de qualité interne (CQI)

➤ A compléter par :

- Analyse des résultats obtenus en routine pour les souches de phénotype
 - sauvage appartenant aux principales espèces (*E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*...) : histogrammes des diamètres/CMI, à comparer avec ceux des souches de référence.
- Souches dûment caractérisées combinant plusieurs marqueurs de résistance
 - pour reconnaître et quantifier la résistance acquise
 - à commander à des CNR,
 - par exemple :
 - E. coli* : TEM-1, KGTN, R à sulf., cyclines, quinolones,...
 - S. aureus* : Oxa (hétérogène), MLS, R aux quinolones...

Contrôle de qualité externe (CQE)

- Réglementaires : Surveillance nationale de la qualité
 - Souches envoyées à > 4000 laboratoires français

- A organiser au sein du réseau
 - Couplé avec formation continue à l'intérieur du réseau, les deux étant des parties indissociable de la démarche qualité du réseau.
 - CQE : axés sur la résistance acquise, en priorité les “grands classiques” :
 - β -lactamines, aminosides, quinolones chez les bacilles à Gram-
 - oxacilline, MLS glycopeptides chez les cocci à Gram +

Contrôle de qualité externe (CQE)

➤ Etapes du CQE

- Etape “d’entraînement” pour les laboratoires du réseau : envoi de souches-test avec les résultats attendus.

- Etape “en aveugle” : . envoi de souches-test de résultats inconnus
 - restitution des résultats
 - formation..

Contrôle de vraisemblance

- Essentiel pour la qualité des données des réseaux.
 - “Etude de cohérence des données recueillies par les laboratoires correspondants d’ un réseau, qui permet de s’ assurer que les principes de base de participation au réseau ont été appliquées” (Réseau REUSSIR).

- Distinguer 2 niveaux :
 - interne à chaque laboratoire du réseau, avant envoi du fichier au centre coordinateur : nombre de dossiers, caractère complet des dossiers...
 - au centre coordinateur, pour chaque fichier reçu :
 - nombre “attendu” de dossiers pour une période X pour un nombre de lits Y (ex. 1 S.aureus/an/aigu/an,
 - nombres attendus de “dossiers” en se servant comme référence du fichier du même laboratoire lors d’ une enquête précédente.

Contrôle de vraisemblance : expériences des réseaux de l'ONERBA

➤ REUSSIR (1996, 24 centres)

- exclusion des données des centres pour lesquels le recueil n' est pas exhaustif (mois incomplets ou manquants) (n = 3)
- identification de centres ayant mal codé :
 - *Pasteurella* au lieu *Pseudomonas* (n = 2)
 - prélèvements pulmonaires tous codés “protégés” (n = 2)
 - % anormal de prélèvements ORL (n = 1)
 - absence de cathéter (n = 2)

➤ AP-HP (1996-1997, 36 centres)

- rectification du nombre de souches *S. aureus* (n = 2)
- rectification du nombre d' admissions (n = 10)

-> incidence après rectifications de 0,9 => 1/100 admissions.

Répartition (%) par espèces des souches isolées de bactériémies

Espèce	1997 (n=715)	1998 (n=699)	1999 (n=834)	2000 (n=1463)	2001 (n=1495)
<i>E. coli</i>	28	30	31	34	34
<i>P. mirabilis</i>	2	2	1	2	3
<i>K. pn.</i>	3	4	4	3	4
<i>K. oxytoca</i>	2	1	2	1	1
<i>E. cloacae</i>	4	2	2	3	3
...					

Formation


Recommandations méthodologiques

Formation

- Indispensable ++ au départ
 - Au thésaurus
 - Aux objectifs
 - Aux méthodes
 - Aux procédés techniques

- Indispensable dans le suivi
 - Nouveaux membres
 - Nouveaux mécanismes de résistance
 - Modifications des objectifs - enquêtes ponctuelles
 - Aide des CQI et CQE
 - Aide des réunions annuelles

Surveillance de la résistance



Problème 1

Données qualitatives

Constitution de la base de données

Laboratoire 1

ATB	nombre Souches	% souches		
		S	I	R
Amoxicilline	16212	55,0	2,0	43,0
Amox+clav	16212	66,0	21,0	13,0
Céfotaxime	16212	99,0	0,5	0,5
Gentamicine	16212	96,5	0,5	3,0

Laboratoire 2

ATB	nombre Souches	% souches		
		S	I	R
Amoxicilline	16212	55,0	2,0	43,0
Amox+clav	16212	66,0	21,0	13,0
Céfotaxime	16212	99,0	0,5	0,5
Gentamicine	16212	96,5	0,5	3,0

Laboratoire 3

ATB	nombre Souches	% souches		
		S	I	R
Amoxicilline	16212	55,0	2,0	43,0
Amox+clav	16212	66,0	21,0	13,0
Céfotaxime	16212	99,0	0,5	0,5
Gentamicine	16212	96,5	0,5	3,0



Base de données

Constitution de la base de données

Laboratoire 1

	espece	Date_prel	procedure	PEN	OXA	AMP	GEH	KAH	CHL	T
1	Enterococcus faecalis	2014/12/16 171200	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
2	Enterococcus avium	2014/06/27 120000	MB_HC_SGT	S	R	S	I	R	R	R
3	Enterococcus faecalis	2014/05/22 153000	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
4	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
5	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
6	Enterococcus durans	2014/12/22 144600	MB_DIG	S	R	S	I	I	S	R

Laboratoire 2

	espece	Date_prel	procedure	PEN	OXA	AMP	GEH	KAH	CHL	T
1	Enterococcus faecalis	2014/12/16 171200	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
2	Enterococcus avium	2014/06/27 120000	MB_HC_SGT	S	R	S	I	R	R	R
3	Enterococcus faecalis	2014/05/22 153000	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
4	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
5	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
6	Enterococcus durans	2014/12/22 144600	MB_DIG	S	R	S	I	I	S	R

Laboratoire 3

	espece	Date_prel	procedure	PEN	OXA	AMP	GEH	KAH	CHL	T
1	Enterococcus faecalis	2014/12/16 171200	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
2	Enterococcus avium	2014/06/27 120000	MB_HC_SGT	S	R	S	I	R	R	R
3	Enterococcus faecalis	2014/05/22 153000	MB_URI	S	R	S	I	I	S	R
4	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
5	Enterococcus faecalis	2014/07/31 181000	MB_CAR	S	R	S	I	R	R	R
6	Enterococcus durans	2014/12/22 144600	MB_DIG	S	R	S	I	I	S	R

Base de données

Données qualitatives

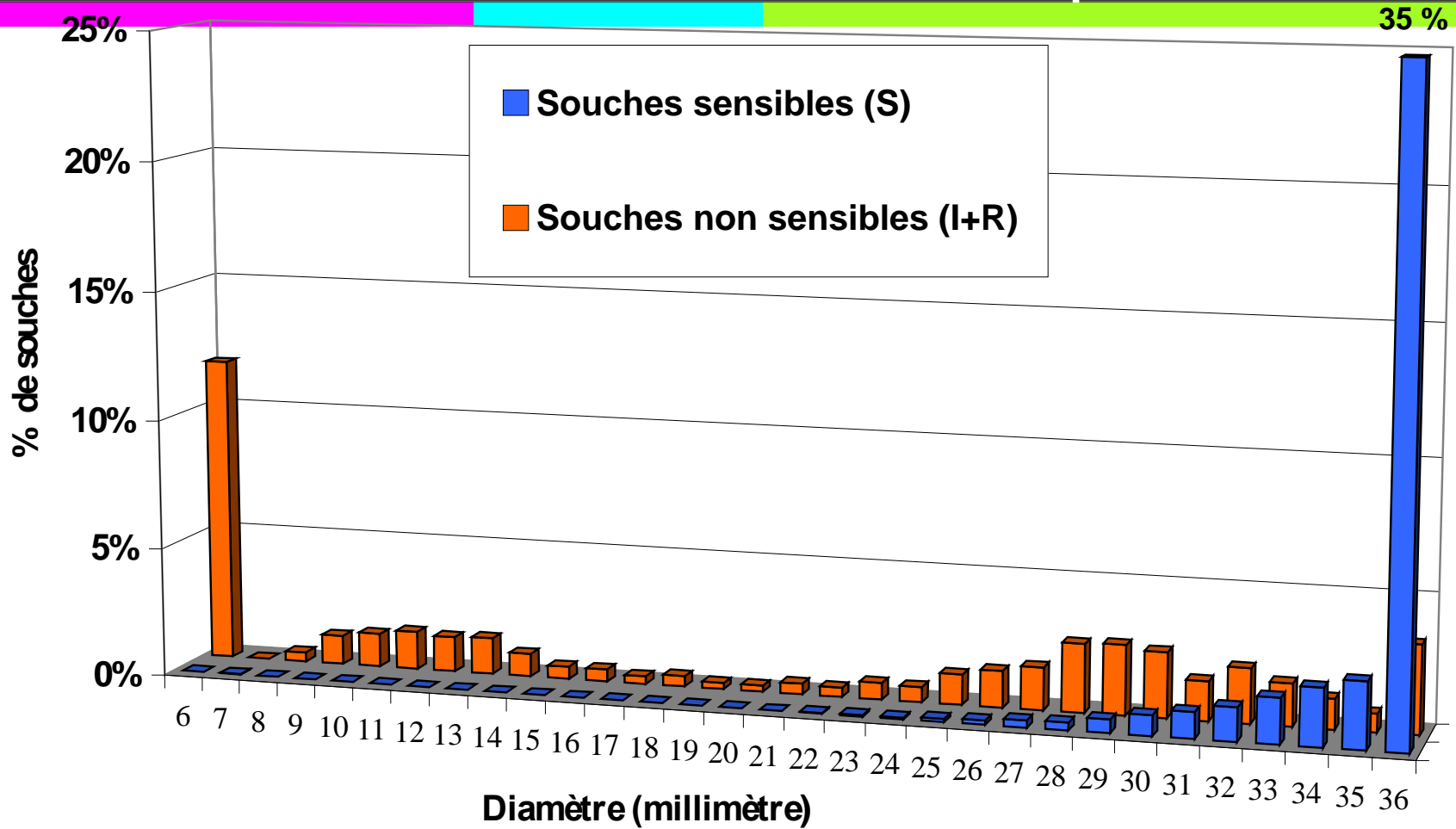
- S-I-R
 - Selon quelles définitions (CA-SFM, CLSI, autre, ...)
 - Ne permet pas de corriger les résultats en cas de modification des définitions

- Stockage de données plus spécifique ?
 - B-lactamase + chez *Haemophilus*
 - Présence de *mecA* chez *S. aureus*
 - Suspicion de BLSE (double disque, ...)

Données qualitatives

- Utiliser des données quantitatives (dia/CMI) quand les concentrations critiques ne séparent pas bien les populations
- Utiliser des marqueurs indirect de mécanisme de résistance
 - Sensibilité à l'acide nalidixique / sensibilité aux fluoroquinolones pour les entérobactéries

Information de type 1 : données quantitatives



Surveillance de la résistance



Problème 2

Gestion des « doublons »

Gestion d'un doublon

- ➔ Définition : isolat de même espèce isolée à plusieurs reprises chez un même patient

Gestion des doublons

- Impact des doublons sur le taux de résistance de *E. coli* au triméthoprime (Turku, Finlande 1982-84)
- Basé sur le rang d'isolement

	% de résistance avec doublons		P
	Inclus	Exclus	
Comm.	9,8	9,2	>0,10
Nosoc.	28,6	22,5	<0,05

(Huovinen, JAC, 1985 ; 16 : 443)

Gestion des doublons

- **Sensibilité aux antibiotiques des doublons**
(France, Réanimations, 1990-91)
- Basé sur le **rang d'isolement**

	% de résistance Souches		P
	Initiales	Suivantes	
<i>E.coli</i> / Ampic	48	63	<0,01
<i>K.pn</i> / Céfotax.	30	59	<0,01
<i>E.cloacae</i> / Pipé	36	62	<0,05

(Jarlier, Intensive Care Med, 1996 ; 22 : 1057)

Gestion des doublons

- **Impact de la définition du doublon** sur le taux de SARM (%)
- Basé sur le rang d' isolement

Critère	% SARM
Tout	33
1er ; Un épisode / 7 Jours	27
1er ; Un épisode / 30 Jours	23
1er ; Un isolat / patient	21

Gestion des doublons

- **Impact de la définition du doublon** sur les taux de résistance (%) - Hôpital Pitié-Salpêtrière 1997
- Basé sur le **profil de sensibilité (antibiogramme)**

Espèce (n)	Antibiotique	% de doublons	% résistance	
			Db. inclus	Db. exclus
<i>E.coli</i> (5253)	Ac. nalidixique	20	13	11
<i>P.aeruginosa</i> (2154)	Ciprofloxacine	43	51	46
<i>S.aureus</i> (3684)	Oxacilline	48	36	29

Gestion des doublons


- **Impact de la définition du doublon** sur les taux de résistance (%)
- **Rang d'isolement** ou **profil de sensibilité** ?

Méthode	Critère	Automatisation	Adapté à	
			Surveillance résistance	Comptage d'évènements
Rang	Unique	+++	+	- *
Profil S.	Multiple	+	+	+

* Événements ne pouvant être comptés

- sélection de mutant au cours du traitement
- Isolement successifs de différents isolats d'une même espèce

Surveillance de la résistance



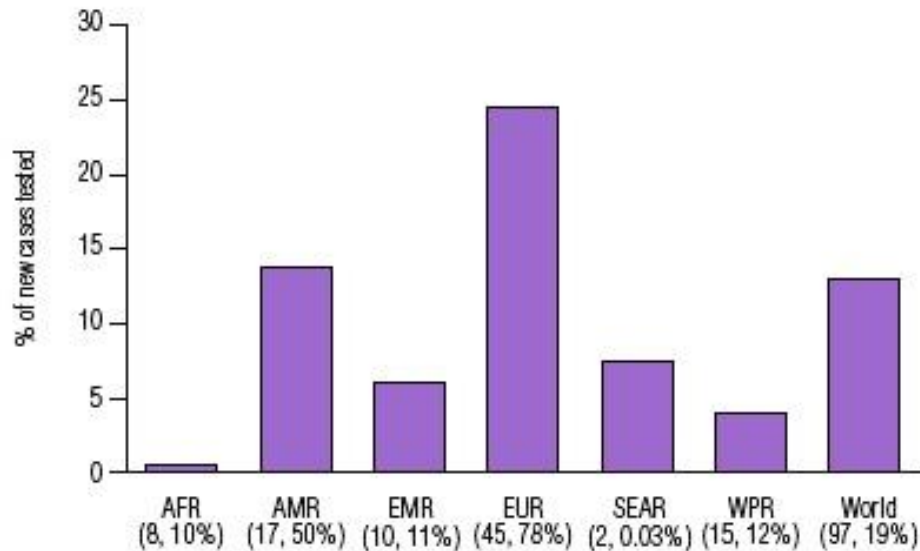
Problème 3

Sélection des souches testées

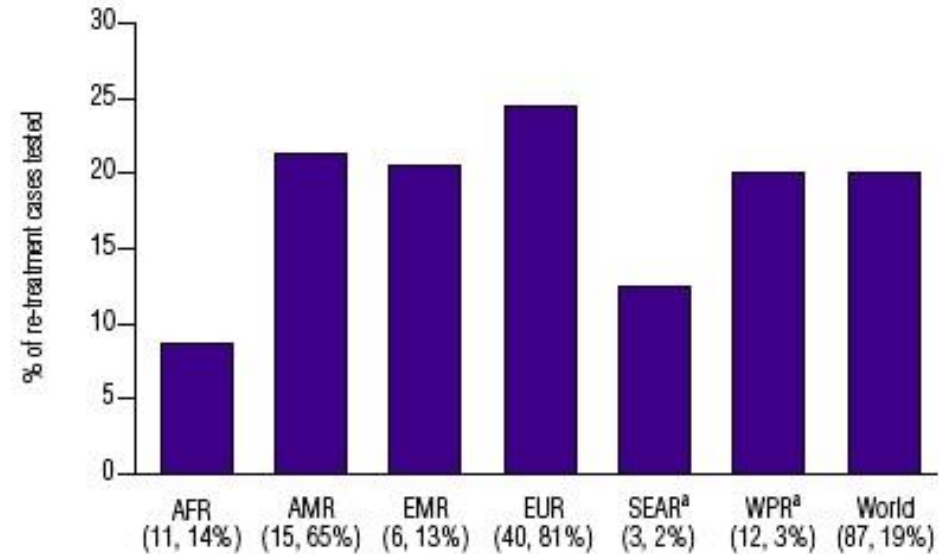
Tuberculose : % de cas avec tests de sensibilité aux antituberculeux

FIGURE 2.13

Diagnostic DST for new and re-treatment cases by WHO region, 2006. Numbers under bars represent the number of countries reporting data followed by the percentage of total estimated cases of MDR-TB accounted for by reporting countries.



R1



^a Data from India and China excluded because testing of only 26 (India) and 10 (China) re-treatment cases was reported.

R2

Infections traitées généralement sans faire de prélèvement

- Angine à streptocoque A
 - Que représentent les prélèvements ORL positifs à streptocoque A

- Infections urinaires non compliquées – cystites
 - Traitement de première intention sans antibiogramme
 - Que représentent les E. coli isolés des urines en ville dans les infections urinaires ?
 - Cystites simples
 - Cystites compliquées
 - Rechutes / échecs de traitement
 - Pyélonéphrite
 - Femme enceinte

Surveillance

