

Mieux utiliser les antibiotiques...

**Les propositions de la SPILF
F. Roblot et les autres ...**

C. Pulcini, A. Riché, E. Varon
R. Cohen, F. Trémolieres, B. Gachot
B. Garo, R. Gauzit, JP. Stahl, C. Rabaud

Liens d'intérêts 2011 - 2013

Participation à des congrès internationaux : Abbott,
MSD, Pfizer

Expert rémunéré : GSK, Novartis, Pfizer, Thermo Fischer

Vice présidente de la SPILF

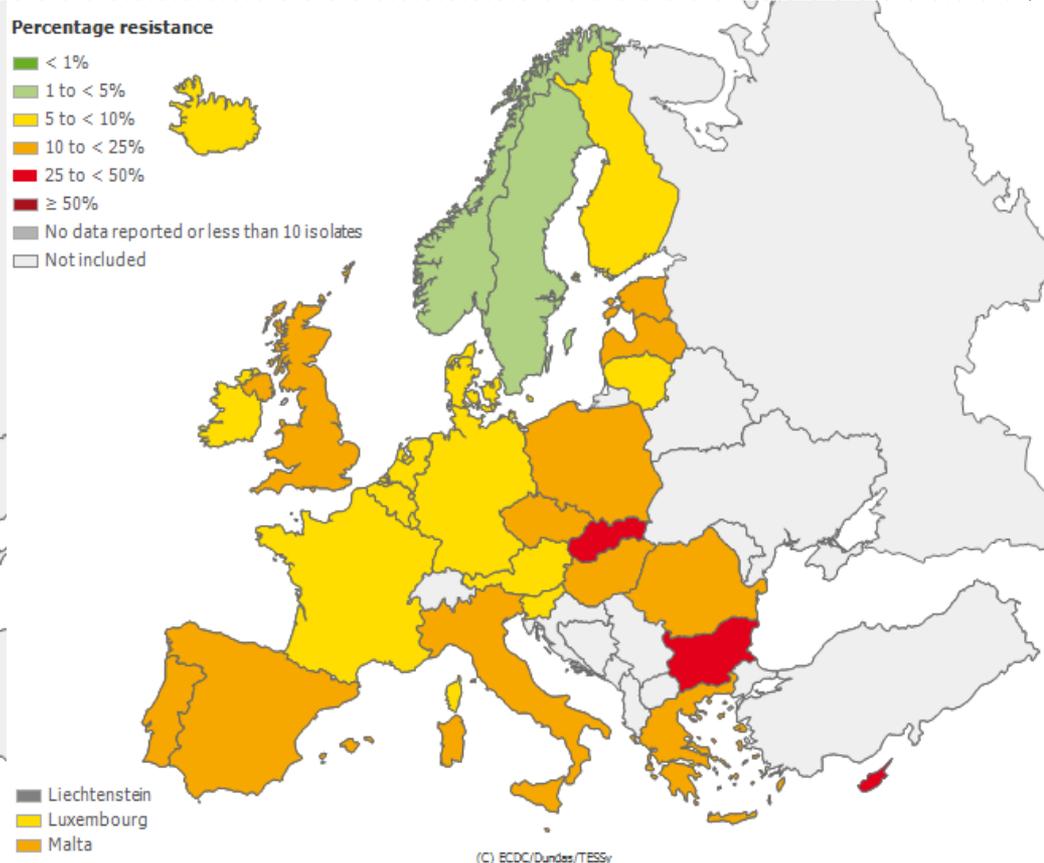
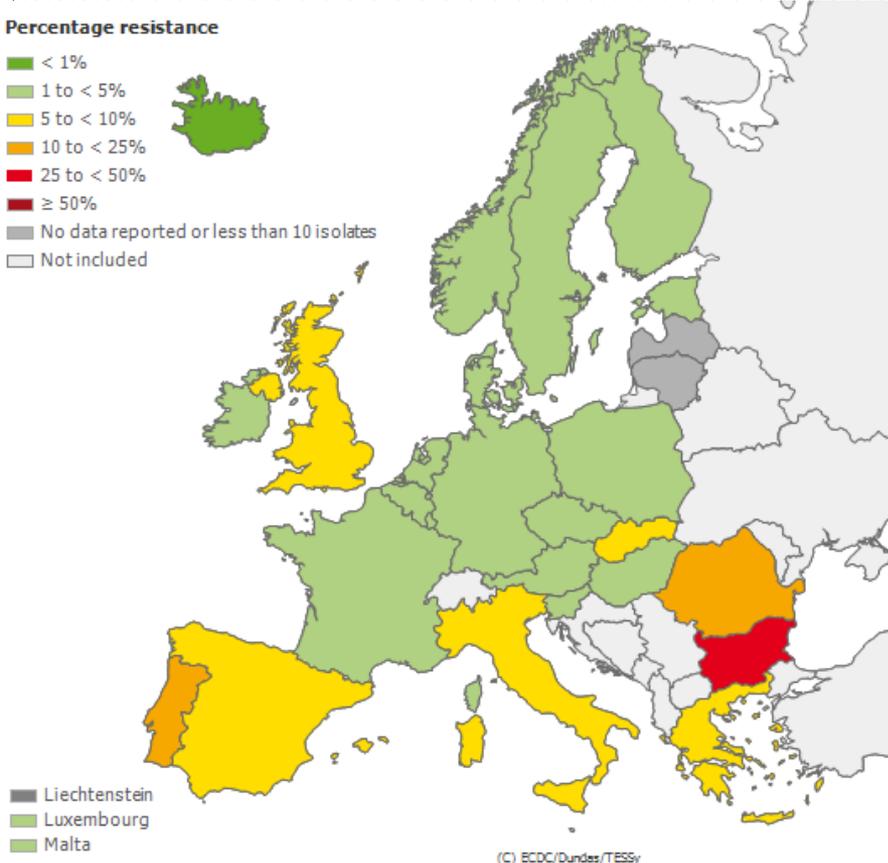


Pourquoi en parler encore ...

E. coli I + R céphalosporines 3 G

2005

2011



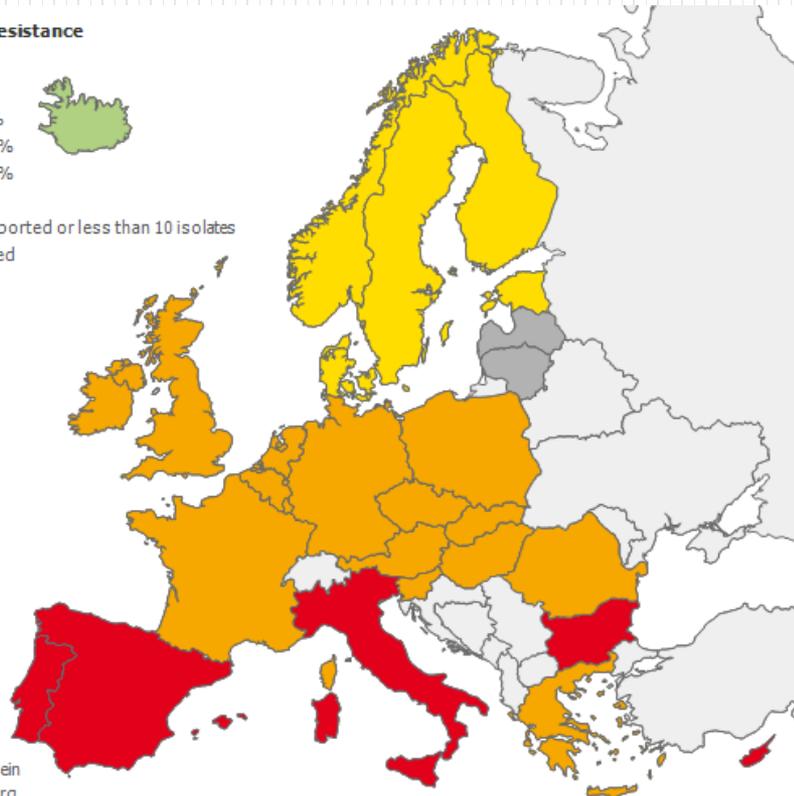
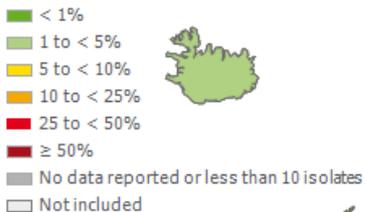
Pourquoi en parler encore ...

E. coli I + R Fluoroquinolones

2005

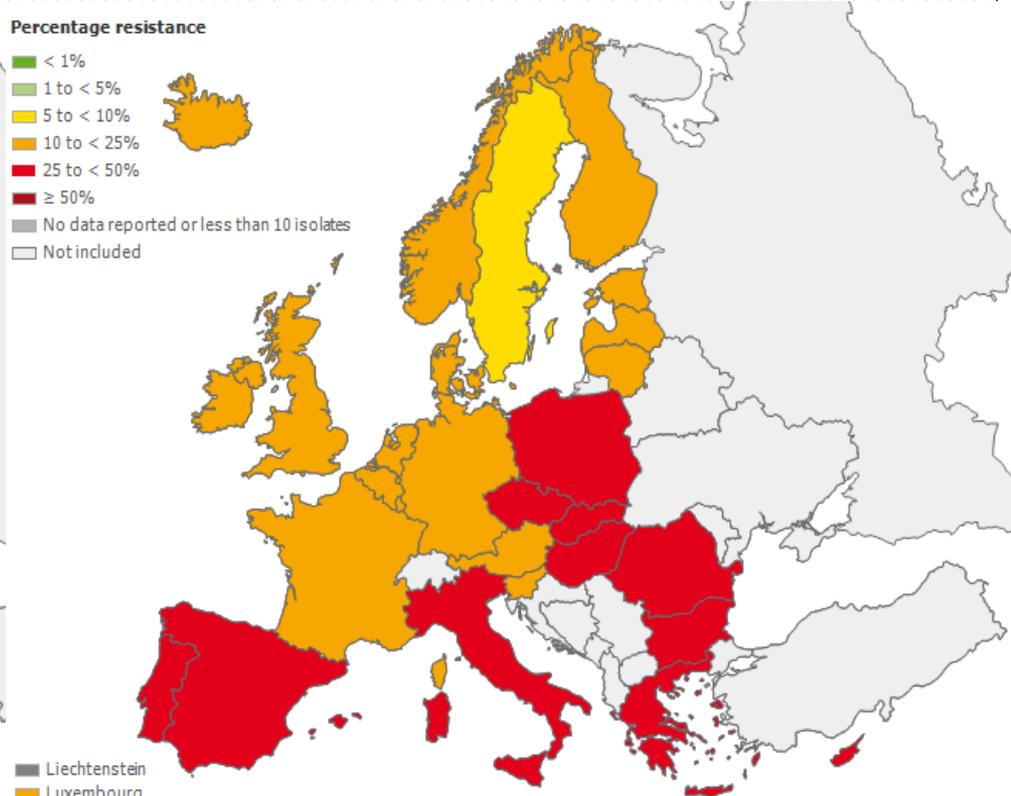
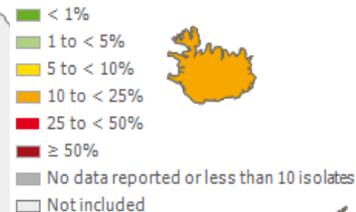
2011

Percentage resistance



(C) ECDC/Dundas/TESSy

Percentage resistance



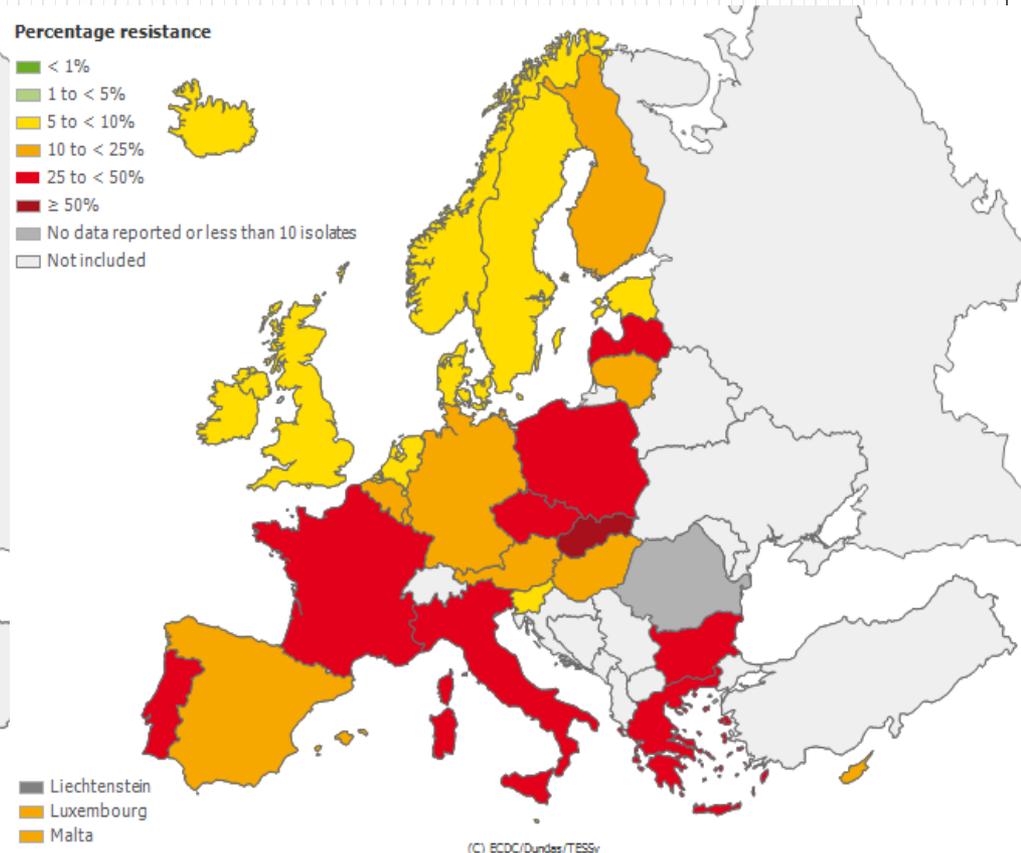
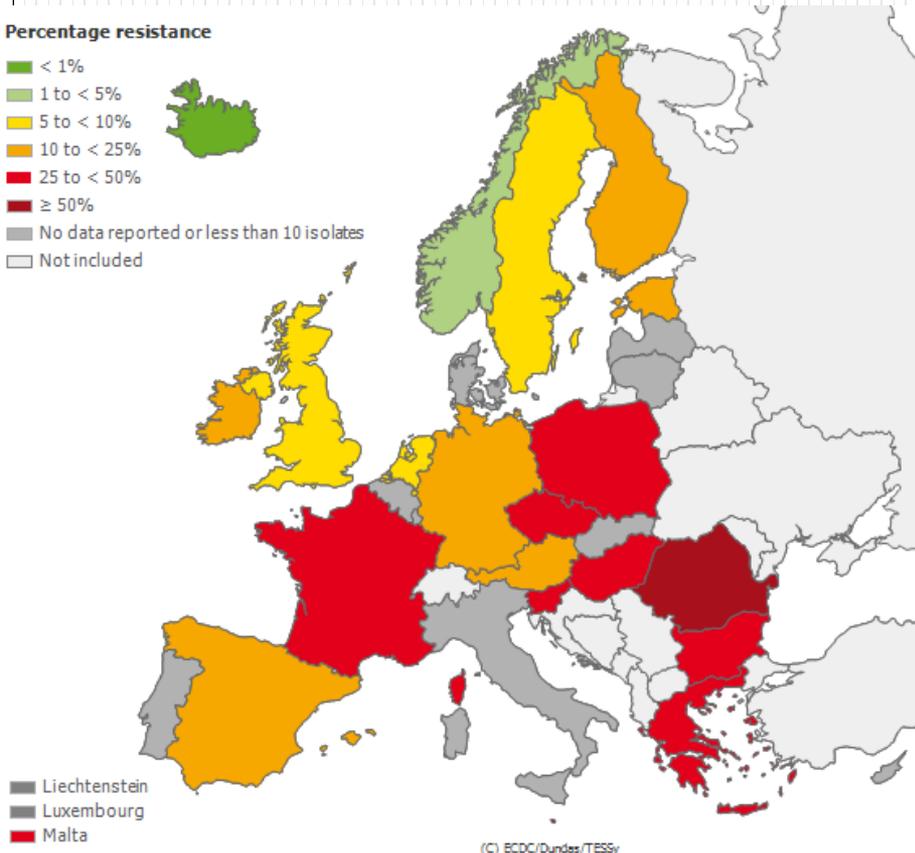
(C) ECDC/Dundas/TESSy

Pourquoi en parler encore ...

P. aeruginosa I+R Fluoroquinolones

2005

2011

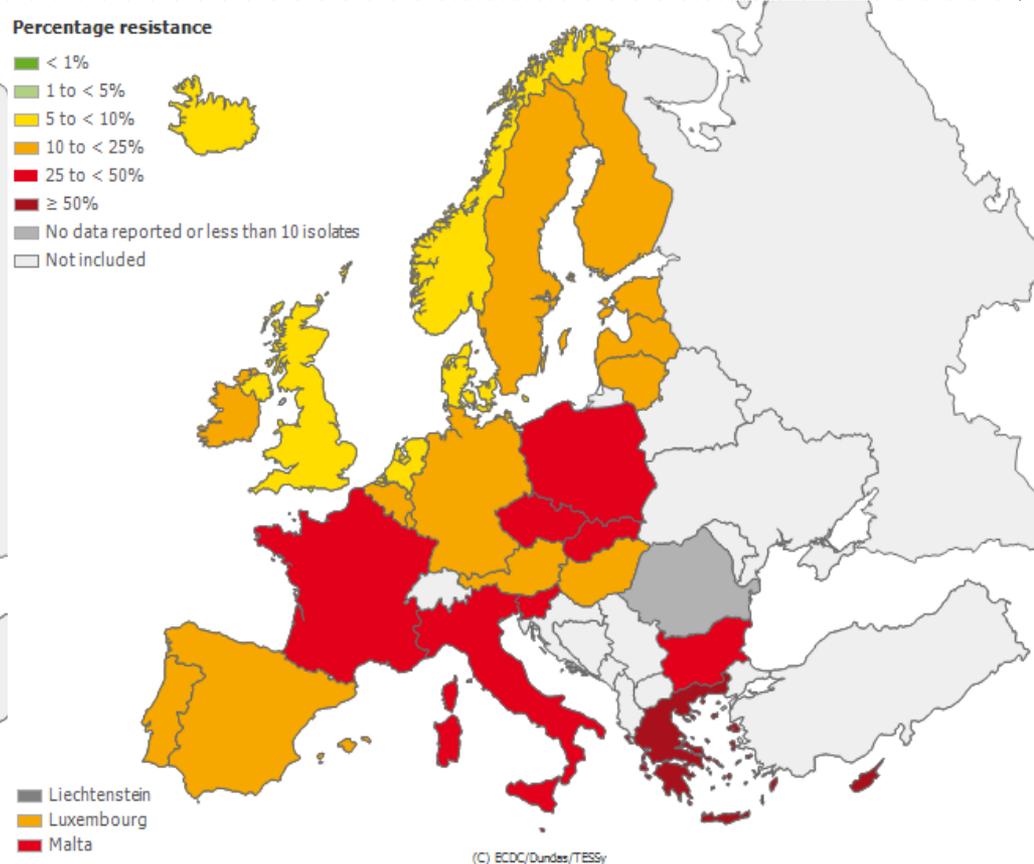
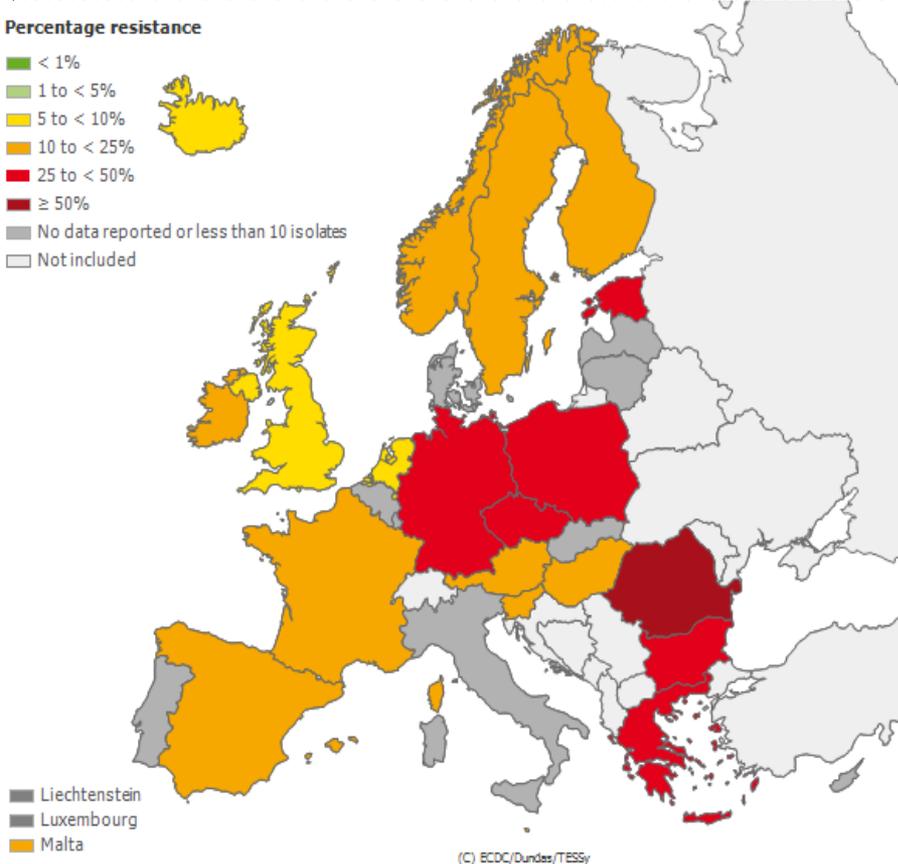


Pourquoi en parler encore ...

P. aeruginosa I+R carbapénèmes

2005

2011



Pourquoi en parler encore ??

Etat des lieux de la résistance en France...

Tableau 2.1 - *Escherichia coli* : sensibilité aux antibiotiques

Table 2.1 - *Escherichia coli*: susceptibility to antibiotics (réseau REUSSIR, 2008)

Antibiotique/Antibiotic	Nombre total de souches/ Total strains	Nombre de souches/N strains			% de souches/% strains		
		S	I	R	S	I	R
Amoxicilline	36750	18520	301	17929	50,4	0,8	48,8
Céfalotine	36908	24793	8017	4098	67,2	21,7	11,1
Céfotaxime	36906	35153	595	1158	95,3	1,6	3,1
Gentamicine	36908	35012	202	1694	94,9	0,5	4,6
Amikacine	36908	36449	133	326	98,8	0,4	0,9
Cotrimoxazole	36914	27905	329	8680	75,6	0,9	23,5
Fluoroquinolones	36900	31804	519	4577	86,2	1,4	12,4

Pourquoi en parler encore ??

Etat des lieux de la résistance en France...

Tableau 2.4 - *Enterobacter aerogenes* : sensibilité aux antibiotiques

Table 2.4 - *Enterobacter aerogenes*: susceptibility to antibiotics (réseau REUSSIR, 2008)

Antibiotique/Antibiotic	Nombre total de souches/ Total strains	Nombre de souches/ <i>N strains</i>			% de souches/% strains		
		S	I	R	S	I	R
Amoxicilline + clavulanate	1046	0	0	1046	0,0	0,0	100,0
Céfalotine	1046	0	0	1046	0,0	0,0	100,0
Céfotaxime	1046	620	244	182	59,3	23,3	17,4
Gentamicine	1046	1009	11	26	96,5	1,1	2,5
Amikacine	1046	915	64	67	87,5	6,1	6,4
Cotrimoxazole	1046	844	16	186	80,7	1,5	17,8
Fluoroquinolones	1046	723	19	304	69,1	1,8	29,1

Etat des lieux des consommations en ville

Figure n°3 : Évolution de la consommation des antibiotiques en ville



Source : Afssaps

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

Consommation en ville en France / autres pays européens

Tableau n°U : Comparaison des consommations antibiotiques de ville dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

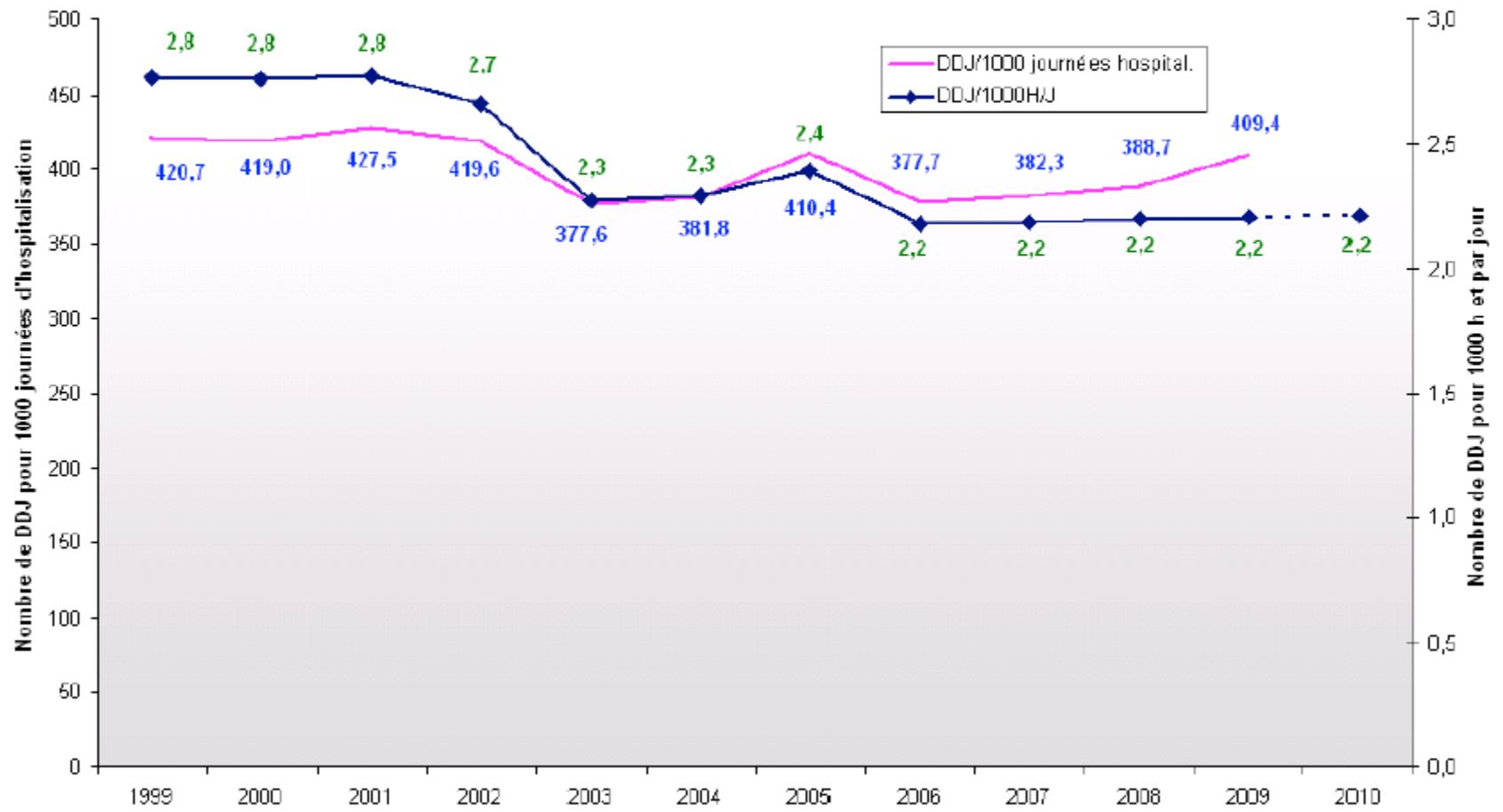
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Allemagne (données ESAC)	13,6	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9
Belgique (données ESAC)	26,2	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5
Bulgarie (données ESAC)	15,1	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6
Espagne (données ESAC)	20,0	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7
France (données Afssaps)	34,3	33,4	33,0	32,2	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6
Grèce (données ESAC)	30,7	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6
Italie (données ESAC)	24,5	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7
Pays-Bas (données ESAC)	10,0	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4
Pologne (données ESAC)	22,2	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6
République tchèque (données ESAC)	18,6	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4
Royaume Uni (données ESAC)	14,8	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3
Suède (données ESAC)	15,8	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9

Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et Afssaps (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données pour 32 pays.

Etat des lieux des consommations à l'hôpital

III. I Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers

Figure n° 8 : Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital



Consommation hospitalière en France / autres pays européens

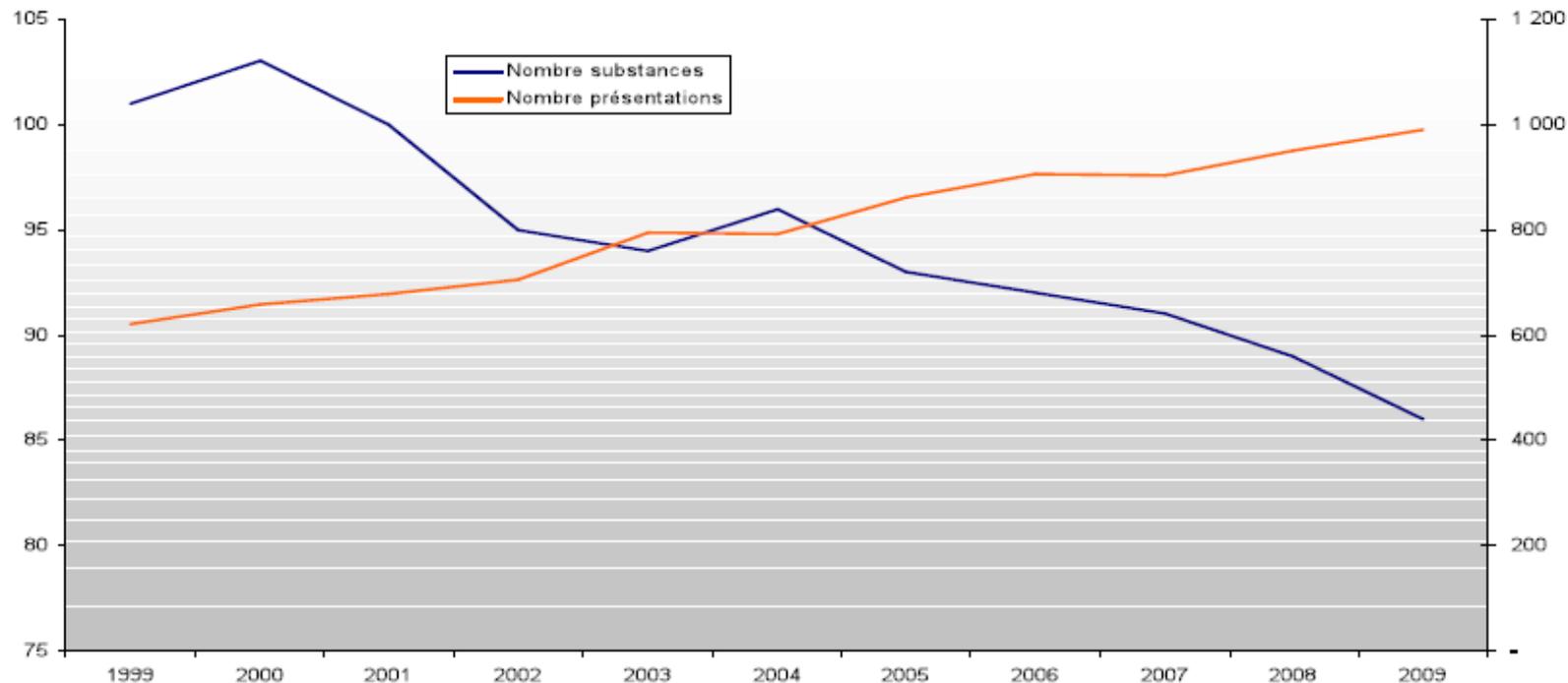
Tableau n° VI : Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)

	2006	2007	2008	2009
Belgique (données ESAC)		1,9	1,7	
Danemark (données ESAC)	1,7	1,8	1,7	1,8
Finlande (données ESAC)	3,5	3,2	3,3	3,2
France (données Afssaps)	2,2	2,2	2,2	2,2
Grèce (données ESAC)				3,3
Italie (données ESAC)		1,5	2,3	
Lettonie (données ESAC)		3,5	3,0	2,2
Luxembourg (données ESAC)	2,1	2,2	2,1	2,2
Roumanie (données ESAC)				2,6
Russie (données ESAC)	2,1	2,2	1,9	1,8
Suède (données ESAC)	1,5	1,4	1,5	1,5

Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et Afssaps (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données 2009 pour 20 pays.

Etat des lieux des commercialisations

Figure n°2 : Évolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France



Source : Afssaps

Au cours de la période, le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France a diminué de 15%, passant de 101 à 86.

Ce solde négatif résulte de l'arrêt de commercialisation de vingt-cinq substances, alors que **seules dix nouvelles substances (ou associations de substances) ont été commercialisées** (la liste de ces substances est présentée en annexe I).

Les propositions de la SPILF

Mesures « collectives »

- **Surveiller**
 - SPA ...
 - RAISIN
- **Alerter**
 - AC2BMR
 - Plan ...
- **Former**
 - ODPC

Mesures « individuelles »

- **Evaluer**
 - EPP, APP, DPC, ICATB
 - Évaluation de l'antibiothérapie à 48 - 72 H
- **Rationaliser**
 - Prescrire moins
 - Prescrire mieux (posologie et durée)
 - Prescrire autrement

18 Novembre 2012
COMMUNIQUE DE PRESSE

DE LA SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE A
L'OCCASION DE LA JOURNEE EUROPEENNE
DE SENSIBILISATION AU JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont *destinés à traiter des infections bactériennes qui n'évoluent pas spontanément vers la guérison*. Toute antibiothérapie exerce une pression de sélection. Dans la grande majorité des cas, les antibiotiques ne créent pas la résistance mais sélectionnent les souches résistantes, en particulier au sein des flores commensales. Plus les souches résistantes sont fréquentes au sein de cette flore et plus le risque de sélection lié à l'antibiothérapie est marqué. Distinguer des antibiotiques plus ou moins sélectionnant est une gageure. Les principaux leviers pour limiter l'évolution de la résistance sont :

- Tout d'abord et avant tout réduire le nombre de prescriptions
- Raccourcir les durées de traitement
- Respecter les posologies (doses suffisantes et rythme d'administration adapté aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques)
- Veiller au respect de la réévaluation systématique à 48 -72 heures

1- Prescrire moins : Les antibiotiques sensibles

Fréquence de sélection des mutants résistants
Type de mécanisme de résistance induit
Concentrations *in vitro* subinhibitrices
Activité sur la flore anaérobie

Fréquence de mutants résistants

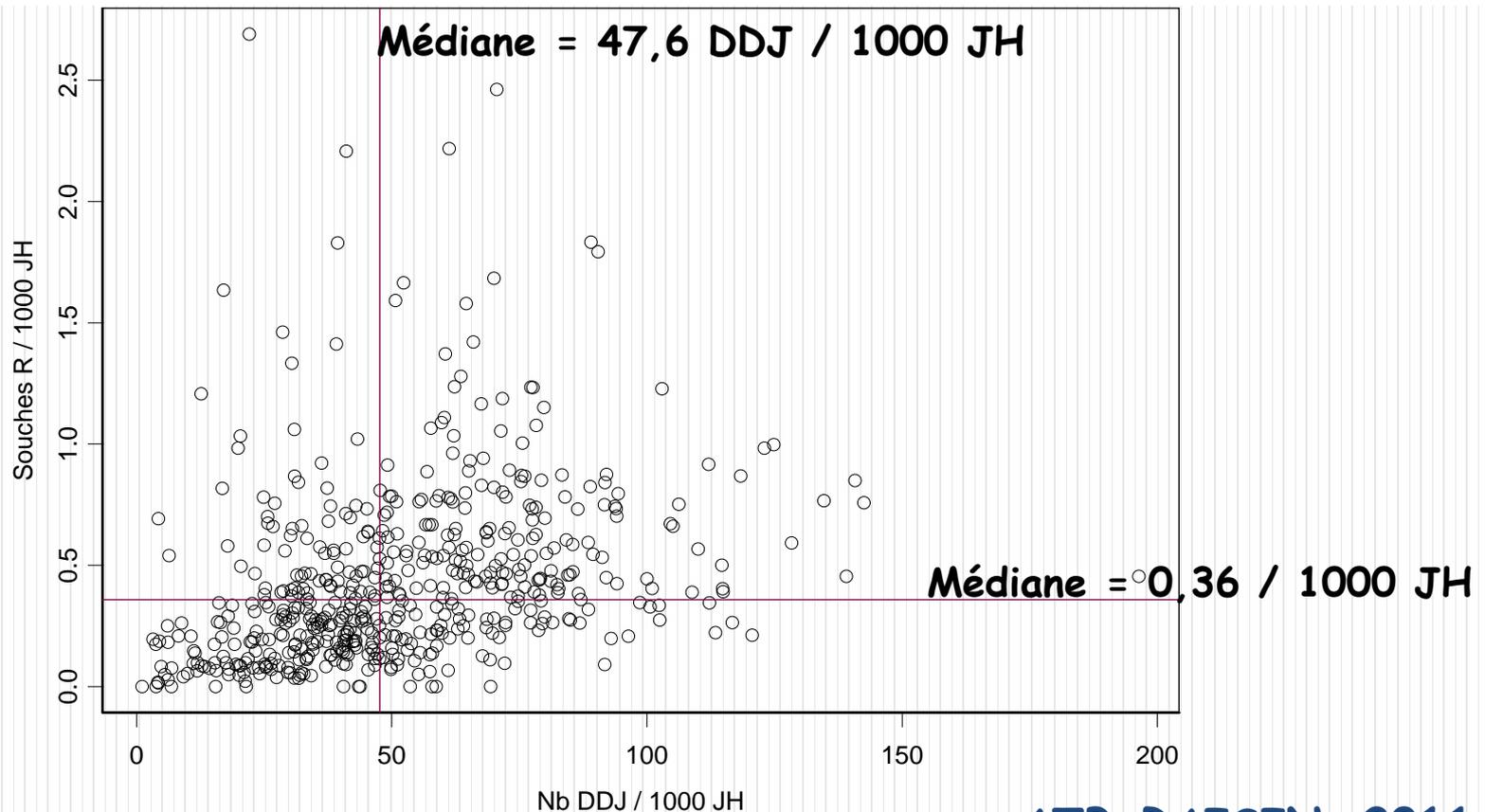
- monothérapie
- acide fusidique
- colistine
- daptomycine
- fosfomycine
- quinolones
- rifampicine
- tigécycline



Usage à limiter
Associations

Consommations et résistances dans les établissements de santé

Consommation de fluoroquinolones et incidence des SARM (N=546)



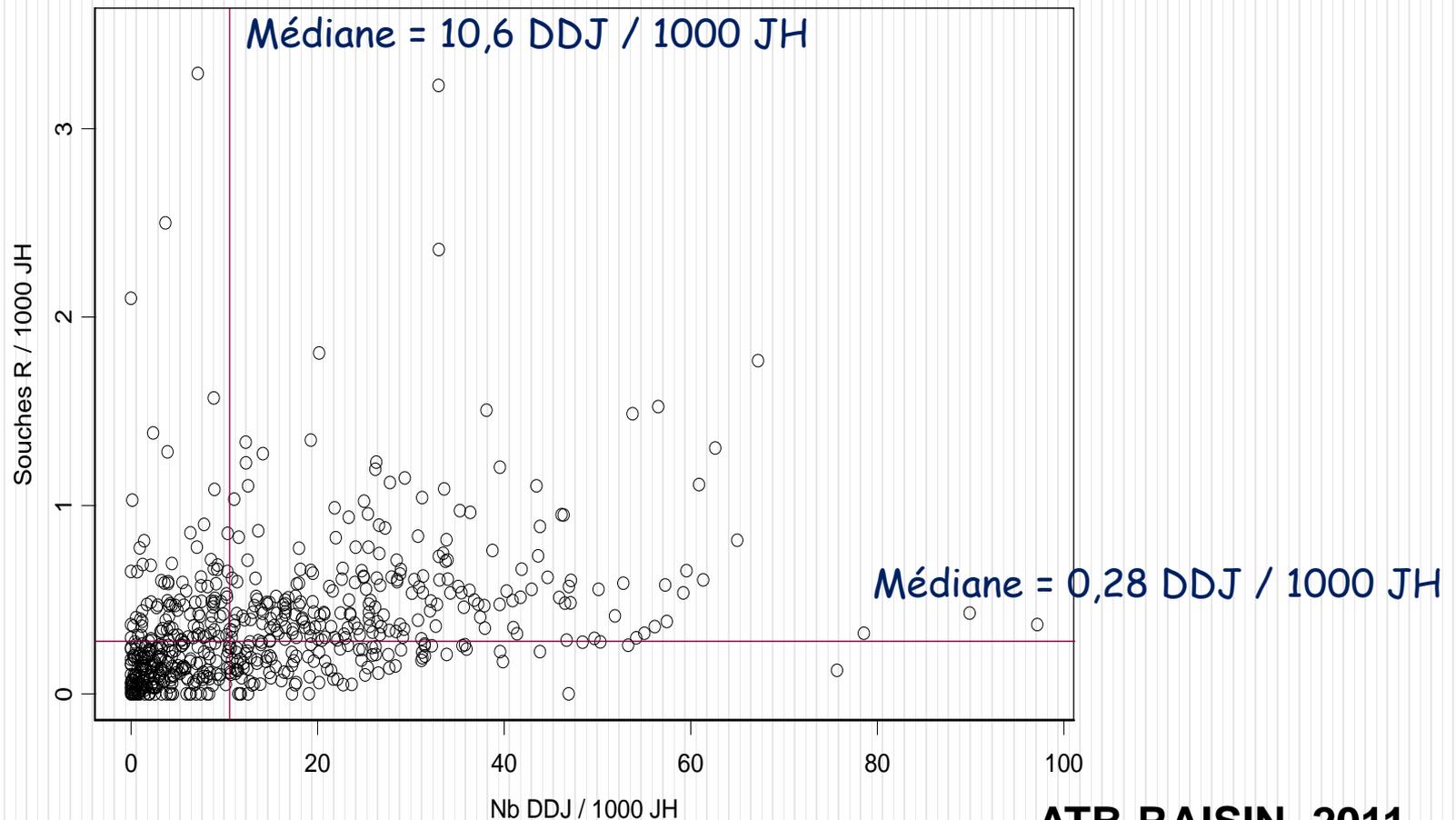
Type de mécanisme de résistance induit

- **Impasse thérapeutique**
 - BLSE et céphalosporines
 - Carbapénémases et carbapénèmes ou céphalosporines
 - Modification des porines et carbapénèmes
- **Multirésistance** ou résistances associées
(gènes de résistance sur les mêmes plasmides, transposons, intégrons)
 - FQ et BLSE ou carbapénémases
 - C3G ou carbapénèmes et résistance aux FQ
 - Macrolides et résistance aux tétracyclines
 - Tétracyclines et résistance aux macrolides

Usage à limiter

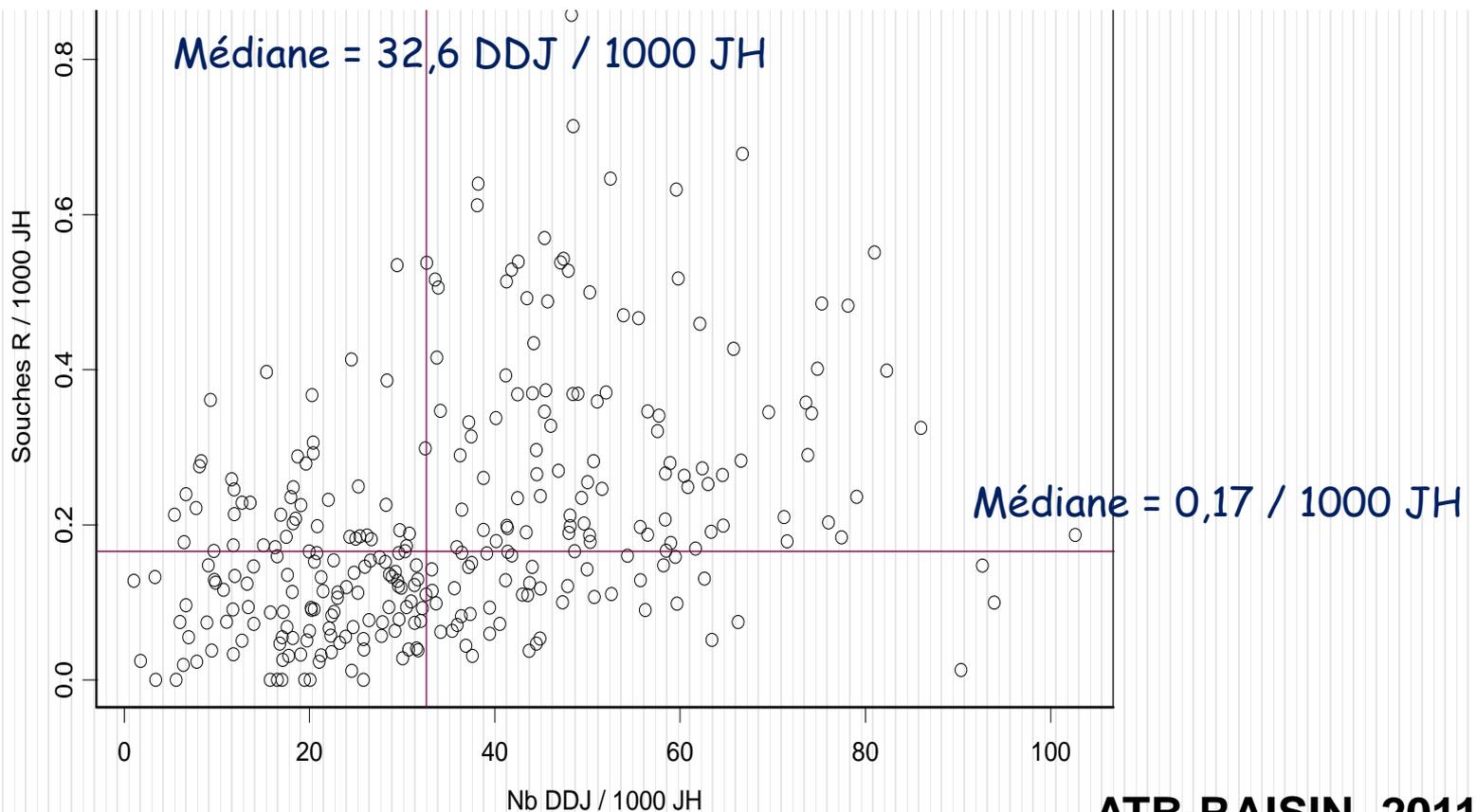
Consommations et résistances

Consommation de ceftriaxone et incidence des souches d' *E. coli* résistantes au céfotaxime/ceftriaxone (N=643)



Consommations et résistances

Consommation de C3G et incidence des souches d'*Enterobacter cloacae* résistantes au céfotaxime (N=296)



Profil pharmacocinétique concentrations *in situ* subinhibitrices

- azithromycine : demi vie longue
- céphalosporines orales (y compris C3G) : biodisponibilité médiocre
- pénicilline M per os : biodisponibilité médiocre
- tigécycline : index thérapeutique étroit, concentrations sériques maximales proches CMI

Usage à limiter

Activité sur les espèces bactériennes jouant un rôle de barrière (activité anti anaérobies)

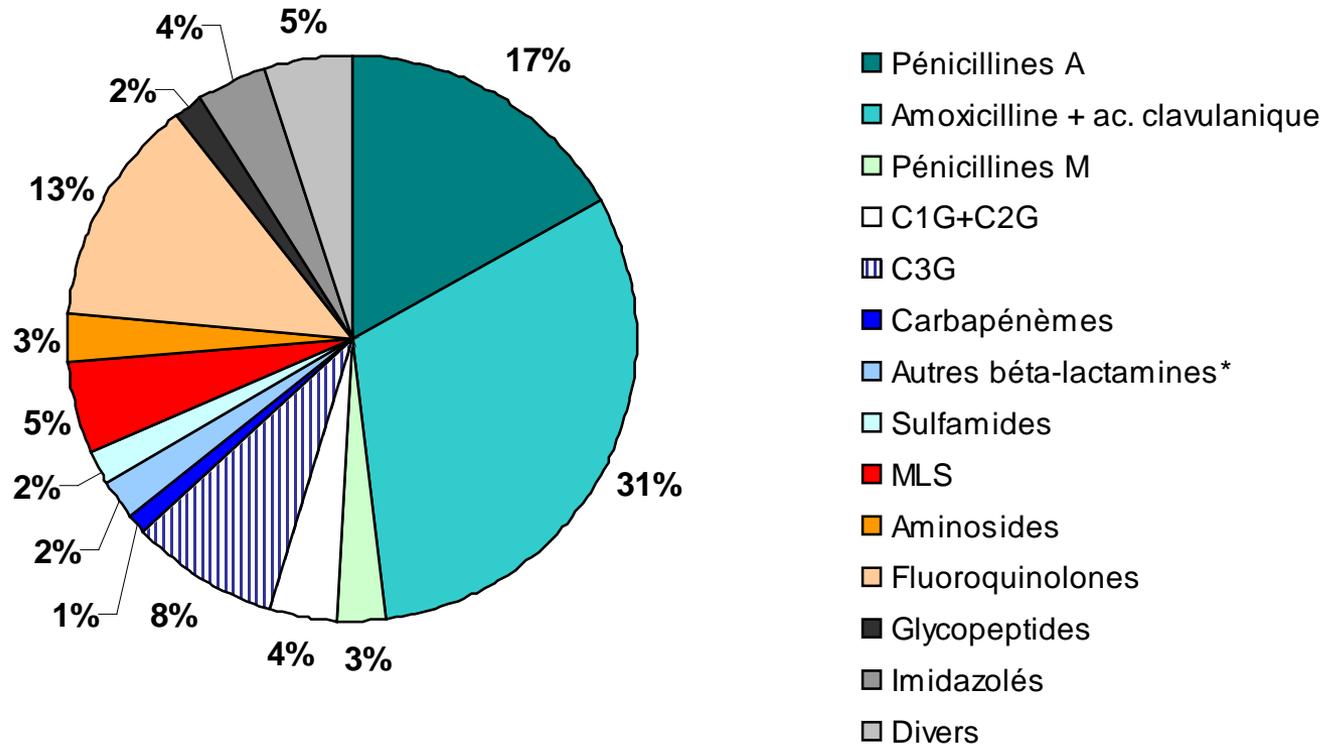
- amoxicilline - acide clavulanique
- pipéracilline - tazobactam
- ticarcilline - acide clavulanique
- carbapénèmes
- clindamycine
- imidazolés
- phénicolés

Usage à limiter

Oui... mais

Prescriptions d'antibiotiques en ES (ATB-RAISIN, 2008-2011)

Distribution des familles d'antibiotiques à visée systémique,
tous établissements confondus (N= 1 262)



*Autres bêta-lactamines : Pénicillines G, V, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, mezlocilline, pipéracilline, pipéracilline tazobactam, ticarcilline, témocilline, ticarcilline ac clavulanique et aztréonam.

Principales prescriptions en ville

Tableau n°11 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville et. Comparaisons 1999-2009

Classe ATC	Part dans la consommation 1999	Part dans la consommation 2009
J01A - Tétracyclines	9,0%	11,4%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	51,1%	54,3%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	36,5%	30,4%
dont J01CR - Association de pénicillines	12,6%	21,9%
J01D - Autres bêtalactamines	14,0%	10,0%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	5,3%	0,3%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	5,3%	3,2%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	3,8%	6,5%
J01E - Sulfamides et triméthoprième	1,5%	1,4%
J01F - Macrolides	16,5%	14,0%
J01G - Aminosides	0,2%	0,2%
J01M - Quinolones	5,5%	6,8%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	2,0%	1,9%
Total	100,0%	100,0%

Source : Afssaps

Evolution des prescriptions en ville

Tableau n°1 : Évolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques

Classe ATC							% variation
	1999	2002	2005	2007	2008	2009	moyenne annuelle
J01A - Tétracyclines	3,1	3,4	3,4	3,3	3,4	3,4	0,9%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	17,5	16,3	14,4	15,0	14,7	16,1	-0,8%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	12,5	9,1	7,7	8,1	8,2	9,0	-3,2%
dont J01CR - Association de pénicillines	4,3	6,4	6,1	6,3	6,0	6,5	4,2%
J01D - Autres bêtalactamines	4,8	3,7	3,2	3,0	2,5	3,0	-4,8%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	1,8	0,6	0,2	0,1	0,1	0,1	-26,2%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	1,8	1,4	1,3	1,0	0,8	0,9	-6,4%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	1,3	1,7	1,7	1,9	1,7	1,9	4,0%
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	-2,2%
J01F - Macrolides	5,7	5,2	4,5	4,1	4,1	4,1	-3,1%
J01G - Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,0%
J01M - Quinolones	1,9	2,1	2,2	2,2	2,1	2,0	0,5%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	0,7	0,8	0,6	0,5	0,5	0,6	-2,2%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	34,3	32,0	28,9	28,6	28,0	29,6	-1,4%

Source : Afssaps

1 - Prescrire moins les antibiotiques sensibles...en résumé

- Fréquence de mutants résistants

- FQ

- Type de résistance induite

- cép

- car

- FQ

- Prof

- C3

- azi

- pénicilline m orale

- Activité anti anaérobies

- amoxicilline - acide clavulanique

azithromycine
céphalosporines orales « 3^{ème} G »
FQ
± amoxicilline - acide clavulanique

2- Prescrire mieux ATBT à dispensation contrôlée

Antibiotiques à usage hospitalier

Moins de prescriptions

Durées+ courtes

Infections documentées

Situations particulières (signes de gravité)

Contexte épidémiologique

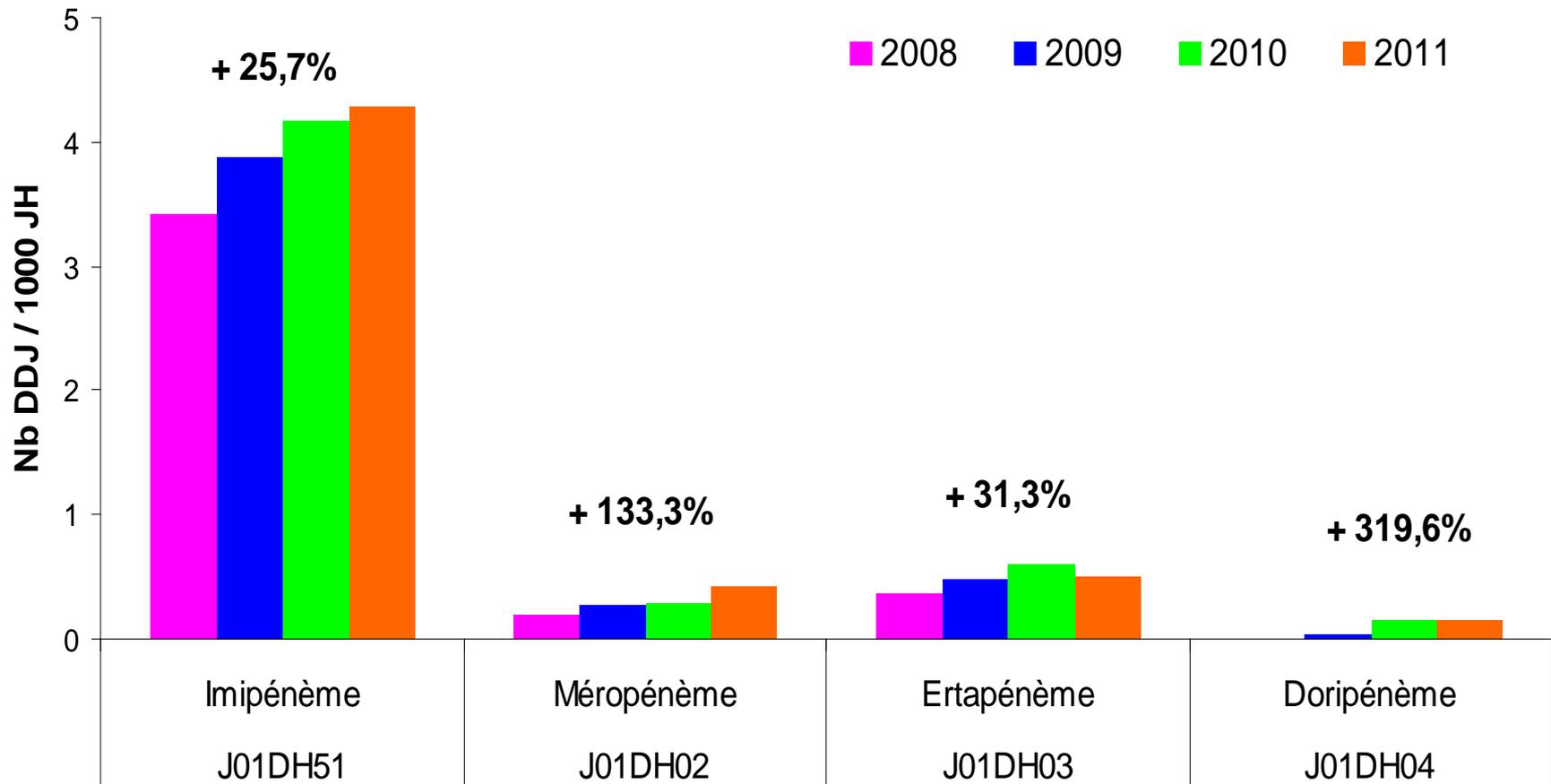
2- Prescrire mieux dispensation contrôlée

- **Entérobactéries et BLSE**
 - aminosides > 72 h
 - carbapénèmes
 - Colistine
 - tigécycline
- **SARM**
 - glycopeptides
 - daptomycine
 - linézolide
 - tigécycline
- *C. difficile*
 - fidaxomycine (traitement de réserve, coût)

Avis d'un référent
Prescription
informatisée

Evolution de la prescription des carbapénèmes

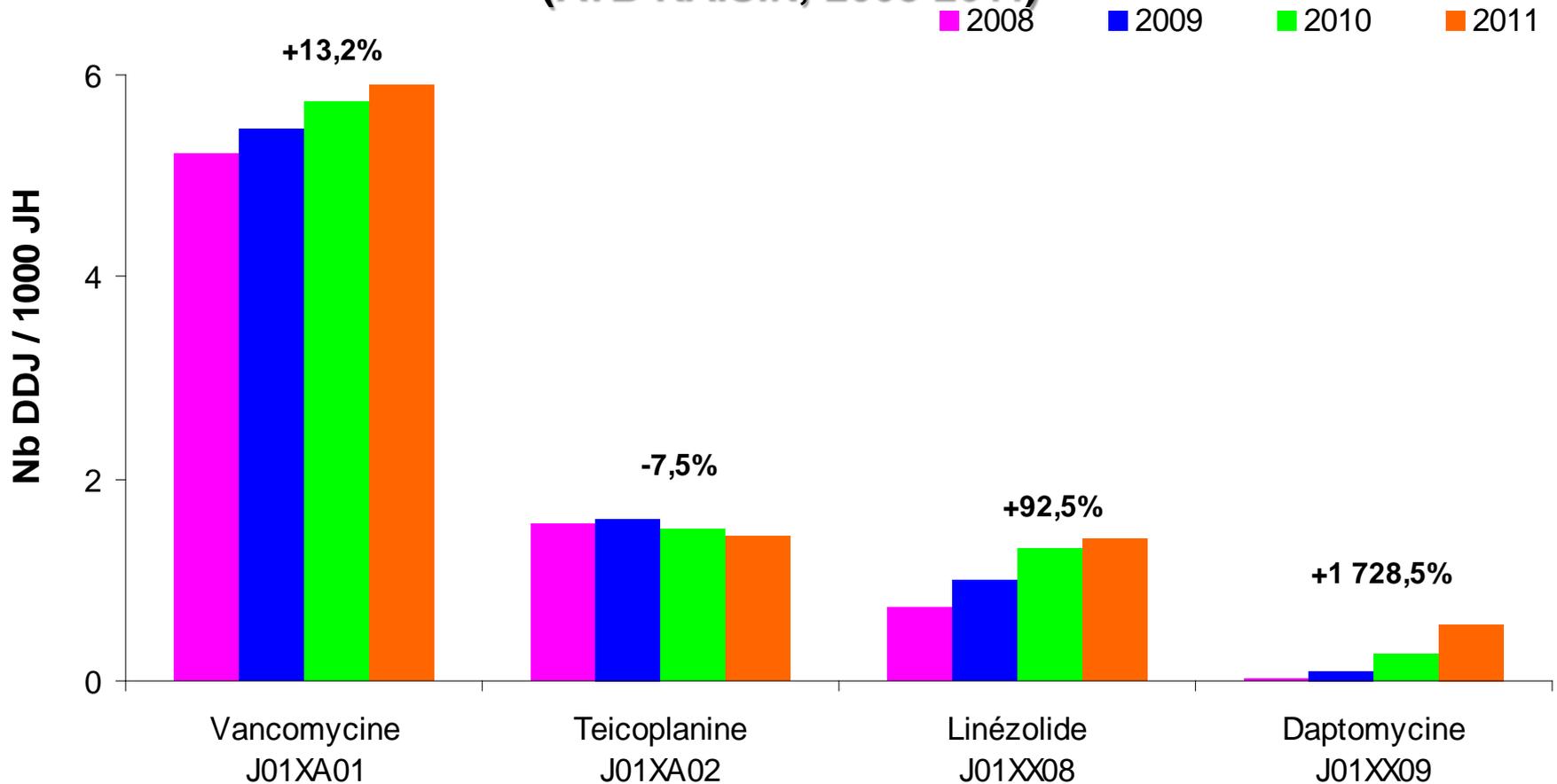
DDJ / 1000 JH (taux globaux), cohorte de 614 ES, 2008 à 2011
(ATB-RAISIN, 2008-2011)



Evolution de la prescription des antistaphylococciques

DDJ / 1000 JH (taux globaux), cohorte de 614 ES, 2008 à 2011

(ATB-RAISIN, 2008-2011)



3- Prescrire plus souvent...

Alternatives

vis-à-vis de bactéries résistantes

Épargne des molécules inductrices de
mécanismes de résistance

Prescrire plus souvent...

ATBT	Cibles	Molécules « épargnées »	Indications
pivmécillinam	entérobactéries	FQ, aminosides, carbapénèmes	infections urinaires
témocilline	entérobactéries	pénèmes, FQ, aminosides	
TMP-SMZ	entérobactéries SAMS, SARM	FQ glycopeptides	infections urinaires (prostatites) IOA
spectinomycine	<i>N. gonorrhoeae</i>	C3G	urétrites et cervicites
nitrofurantoïne	Entérobactéries (BLSE)	FQ, C3G	cystites
fosfomycine IV	Entérobactéries <i>S. aureus</i>	glycopeptides FQ, pénèmes	associations IOA, méningites.....
thiamphénicol	Gram + (SARM) anaérobies	amoxicilline - acide clavulanique, autres ...	abcès cérébraux, pulmonaires ...

4- Prescrire dans « les règles de l'art »...
cas particulier de la colistine

Colistine

- Indications limitées
 - antibiotique « de réserve »
- Infections documentées
 - situations « d'impasse thérapeutique »
- Posologies adaptées et optimisées
 - concentrations sériques
- DDS
 - limitée voire proscrite
- Usage vétérinaire
 - limité voire proscrit

En pratique....

- Limiter
 - azithromycine, C3G, FQ (\pm amox-acide clavulan
 - en ville, aux urgences, dans les services
- Contrôler
 - carbapénèmes, colistine, tigécycline, antiSARM, fidaxomycine
 - référent ++
 - prescription informatisée
- Réactualiser
 - épargne de certaines classes
- Rationaliser
 - médecine vétérinaire



Les moyens ??...

- Mesures éducatives
 - DPC
 - APP...
- Mesures restrictives
 - concernant les prescriptions
 - concernant les prescripteurs ...
 - à l' hôpital
 - en ville....

