

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

Le groupe de travail de la SPILF a défini trois groupes d'antibiotiques :

- les antibiotiques dits « sensibles » dont l'utilisation devrait être limitée
- les antibiotiques pour lesquels la dispensation devrait être contrôlée
- les antibiotiques dont l'utilisation devrait être développée car ils représentent une alternative et permettent l'épargne de molécules « sensibles »

I- Certains antibiotiques ont des profils plus inquiétants et doivent être considérés comme « sensibles »:

1. Par la fréquence élevée de mutants : (en particulier lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie)

- Fosfomycine
- Rifampicine
- Quinolones
- Acide fusidique
- Daptomycine
- Colistine
- Tigécycline

2. Par le type de résistance induite qui peut conduire

a. à une impasse thérapeutique : (alternatives thérapeutiques rares ou absentes)

- BLSE et Céphalosporines
- Carbapénémases et carbapénèmes, céphalosporines
- Modification des porines et Carbapénèmes

b. à une «multirésistance» ou résistances associées (les gènes de résistance à différentes familles d'antibiotiques se trouvant sur les mêmes plasmides, transposons ou intégrons)

- Fluoroquinolones et BLSE, carbapénèmases et inversement : céphalosporines de 3ème génération ou carbapénèmes et résistance aux fluoroquinolones
- Macrolides et résistance aux tétracyclines ; tétracyclines et résistance aux macrolides.

3. Par leur profil pharmacocinétique qui peut favoriser, parfois de façon prolongée, la présence de concentrations sub-inhibitrices *in situ*.

- Azithromycine en raison de sa demi-vie prolongée
- Céphalosporines orales (y compris de 3ème génération) en raison de leur biodisponibilité médiocre
- Pénicilline M par voie orale, en raison de la biodisponibilité médiocre
- Tigécycline en raison des caractéristiques pharmacodynamiques, de l'index thérapeutique étroit (concentrations sériques maximales très proches des concentrations minimales inhibitrices)

4. Par leur action sur les espèces bactériennes qui jouent un rôle de barrière (activité anti-anaérobies). Ils facilitent ainsi l'implantation de bactéries potentiellement résistantes

- Amoxicilline + acide clavulanique
- Pipéracilline + tazobactam
- Ticarcilline + acide clavulanique
- Carbapénèmes
- Imidazolés
- Phénicolés
- Clindamycine

En résumé : compte tenu des volumes de prescription connus ou présumés en ville ainsi qu'à l'hôpital et des données ci-dessus, les molécules à considérer comme « sensibles » et dont la prescription devrait être limitée sont :

Les céphalosporines orales, les fluoroquinolones, l'azithromycine et dans un moindre degré l'association amoxicilline + acide clavulanique.

II- Antibiotiques à dispensation contrôlée :

La dispensation contrôlée concerne les antibiotiques dont la prescription relève de l'avis d'un référent, pour l'initiation comme pour la prolongation du traitement. Il s'agit d'antibiotiques à usage principalement hospitalier.

Ces antibiotiques devraient être réservés au traitement de patients infectés par des bactéries dotées d'un mécanisme de résistance identifié (infections documentées) ou à certaines situations cliniques particulières avec contexte épidémiologique spécifique (signes de gravité et facteurs de risque de colonisation par des bactéries productrices de BLSE).

1. vis à vis des entérobactéries + BLSE :

- carbapénèmes

- colistine
- tigécycline
- aminosides pour une durée > 72 heures

2. vis à vis des SARM

- glycopeptides (vancomycine et téicoplanine)
- daptomycine
- linézolide
- tigécycline

3. vis à vis de *C. difficile*

- fidaxomycine : cette molécule a un faible impact sur la flore digestive. Cependant son efficacité en cas d'échec des traitements de référence et son coût élevé justifient de la préserver et d'en limiter l'utilisation.

III- Antibiotiques dont les indications et le positionnement devraient être actualisés :

Certains antibiotiques (anciens et nouveaux) dont l'utilisation est actuellement limitée, pourraient être plus souvent prescrits car :

- ils représentent une alternative vis à vis de certaines bactéries résistantes
- et permettent d'épargner certaines classes d'antibiotiques inducteurs de mécanismes de résistance préoccupants

1. Pivmécillinam :

- pour la prise en charge des infections urinaires, qui permettrait l'épargne des pénèmes, des fluoroquinolones et des aminosides.
- Cet antibiotique n'est actuellement pas remboursé ce qui contribue à limiter son utilisation.

2. Témocilline :

- antibiotique actuellement en ATU, permettrait l'épargne des pénèmes, des fluoroquinolones et des aminosides

3. TMP-SMZ : (cotrimoxazole)

- actif vis à vis de certaines souches de SAMS ou SAMR et certains bacilles à Gram négatif
- peut permettre d'épargner les molécules actives sur ces bactéries, en particulier les fluoroquinolones

4. Spectinomycine :

- pourrait permettre d'épargner les céphalosporines de 3^{ème} génération pour la prise en charge des urétrites et cervicites à *Neisseria gonorrhoeae*

5. Nitrofurantoïne :

- active sur la plupart des souches d'entérobactéries, y compris les souches productrices de BLSE.
- Son utilisation dans le traitement des cystites permettrait d'épargner les fluoroquinolones. Compte tenu de la toxicité hépatique de cette molécule en cas d'utilisation prolongée ou répétée, elle ne devrait être utilisée qu'en 2^{ème} ligne pour le traitement de ces cystites.

6. Fosfomycine IV :

- active sur certaines souches de bacilles à Gram négatif et sur certaines souches de *S. aureus* (y compris certaines souches résistantes à la méticilline)
- en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, sous réserve de l'utiliser dans le cadre d'une association d'antibiotiques, permet d'épargner les glycopeptides dans certains cas, les fluoroquinolones et les pénèmes.

7. Dans certaines circonstances, le thiamphénicol :

- actif vis à vis de nombreuses espèces à Gram positif en particulier les SAMR et de certains bacilles à Gram négatif
- peut permettre d'épargner les molécules actives sur ces bactéries

IV- La colistine occupe une place à part :

1. sa prescription doit être limitée et relever de l'avis d'un médecin référent
2. son utilisation doit être limitée aux infections documentées dues à des bactéries sensibles
3. la mesure des concentrations sériques par spectrométrie de masse (ou HPLC) permet d'adapter au mieux les posologies et d'optimiser son utilisation
4. son utilisation dans les décontaminations digestives sélectives (DDS) devrait être sinon proscrite, du moins limitée
5. l'utilisation en médecine vétérinaire devrait être limitée.

Pour ces deux dernières indications il existe des alternatives.

V- En conclusion, le groupe de travail de la SPILF suggère que

Parallèlement à la réduction globale de la consommation et au respect des règles de bonnes pratiques (dose et rythme d'administration, réévaluation systématique à 48-72 heures, raccourcissement des durées de traitement), il est souhaitable et (indispensable) de :

1) Limiter les prescriptions d'antibiotiques « sensibles »

- fluoroquinolones
- céphalosporines de 3^{ème} génération
- azithromycine
 - en ville, aux urgences et dans les services hospitaliers

2) S'assurer que les antibiotiques à dispensation contrôlée :

- carbapénèmes
- colistine
- tigécycline
- aminosides pour une durée > 72 heures
- glycopeptides
- daptomycine
- linézolide
- tigécycline
- fidaxomycine
 - ne soient prescrits qu'après accord avec un référent antibiotique qualifié. La prescription informatisée des antibiotiques doit permettre cette validation.

3) Réactualiser le positionnement de certains antibiotiques (anciens et nouveaux) qui doivent permettre d'épargner certaines classes d'antibiotiques sensibles.

4) Limiter l'utilisation de certaines molécules en médecine vétérinaire pour préserver leur efficacité chez l'homme.

- Les antibiotiques considérés comme « sensibles » en médecine humaine le sont également en médecine vétérinaire.

Pour parvenir à limiter le nombre de prescriptions des mesures éducatives nouvelles doivent être proposées.

Des mesures restrictives doivent les accompagner.

Ces mesures doivent être adaptées à la médecine de ville et à l'hôpital.

Toutes les possibilités doivent être envisagées.