

Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ?

En milieu hospitalier

et particulièrement en réanimation

Aujourd'hui, au terme de 10-20 ans.

Jean-Pierre Sollet

Réanimation polyvalente, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ



RÉFÉRENDUM

NON

- Question mal posée ?? !!!
- Ce peut être un NON à 54.87%

Comment
sont utilisées les antibiotiques
dans les structures de soins ?

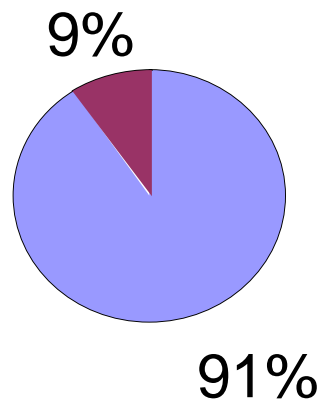
Pression antibiotique

Différence ville / hôpital

Nature et densité de l'exposition aux antibiotiques

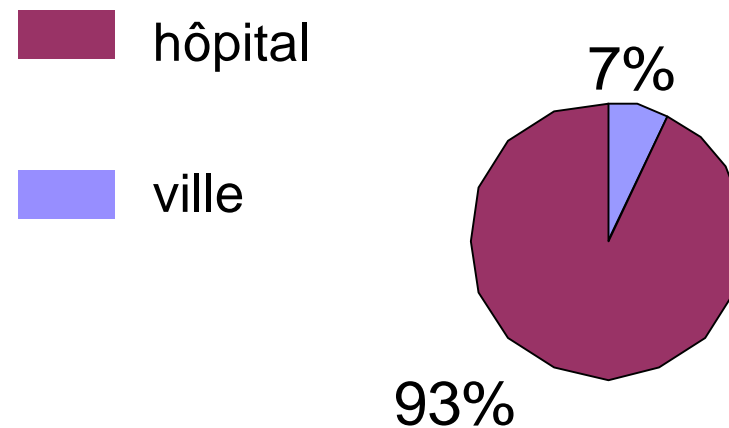
Répartition en 2000

Ville (DDD/1000 hab./jour)
Hôpital (DDD/1000 hab./jour)



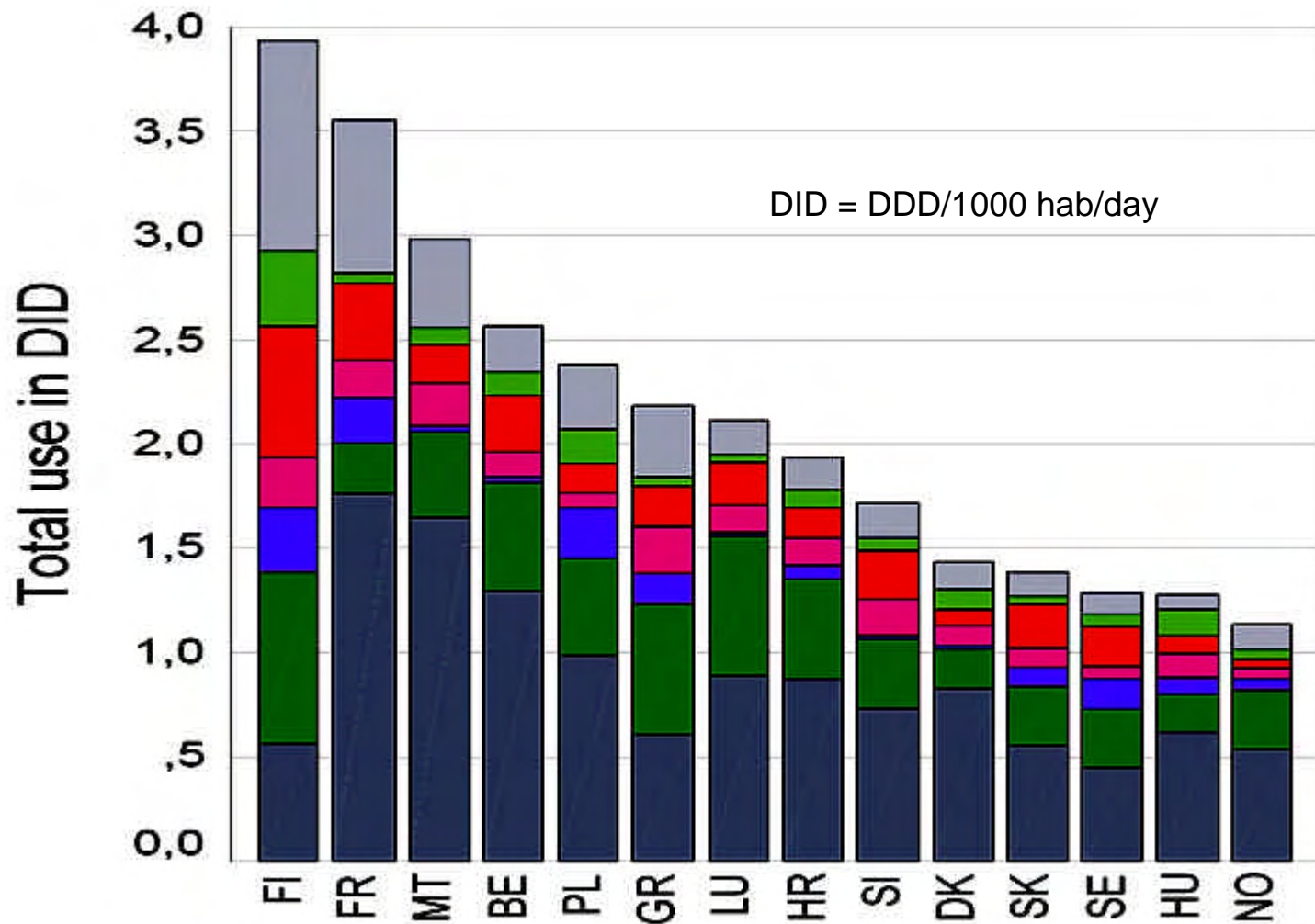
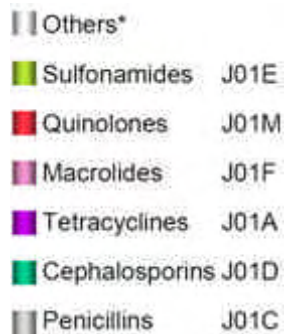
Répartition en 2000

Ville (DDD/1000 hab./jour)/
Hôpital (DDD/1000 journées d'hospitalisation)



Outils de suivi de l'usage des antibiotiques

Antibiotic sales in Europe, en 2001 (Hospital - ESAC)



Inadéquation

Utilisation des antibiotiques dans les structures de soins

- **Cosgrove SE**, (John Hopkins, SHEA no 279, 5 hôpitaux 7 mois)
 - **28,2% d'inadéquation** (12% à 39,4%) à J2-3 394 /1432 traitements,
 - vanco 36,1%, BL/inh Base 30,8%, FQ 23,5%, pénèmes 19,6%, céphalosporines 19,3%.
- **Lautenbach E** (Arch Intern Med. 2003;163:601): urgences et FQ
 - **81%** (81/100) : 53% first ligne, **33% no infection**, 14% abs argument
- **Malcom C** (Arch Intern Med. 2003;163:797): urgences pneumonies et lévo
 - **51%** des 245 prescriptions sont inappropriées selon les recommandations
- **Lacombe K** (Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:6): FQ infection urine
 - **217** prescriptions ; intervention éducation recommandations :
 - diminution de 74% des inadéquations (voie administration, résultats microbiologiques)
- **Dupont C** (JNI. 2005; Abstract B06): amoxicilline acide clavulanique / Ambroise Paré
 - **102** prescriptions ; 28% comportant au moins une erreur selon référentiel :
 - 15% jugée inacceptables (indication, choix de la molécule, association, autre alternative, durée trop longue)
- **Levent T** (JNI. 2005; Abstract B03): glycopeptides, hôpital général Maubeuge
 - **45** prescriptions ; 37% non indiqués
 - poursuite traitement empirique sans preuve (8), éradication (2), coques Gram positif sensibles aux B-lactamines (6)

Circulaire du 2 mai 2002 (Kouchner)

Bon usage des antibiotiques dans les établissements de soins

Missions médecin référent

- En lien avec la commission et en collaboration avec « l'équipe » microbiologiste/pharmacien
- Conseil en AB lorsque son avis est sollicité (choix, modalités du ttt). Le médecin en charge du patient reste responsable de la prescription
- Veille à la qualité de l'AB à partir d'alertes générées par le pharmacien et/ou le microbiologiste (+++ bactériémie, méningite...)
- Organise des actions de formation (pour les internes +++)
- Assure la diffusion des recommandations
- Mène des actions d'évaluation
- Rend compte de son activité à la CME

Projet d'accord-cadre national 28/04/05

La France = consommation antibiotiques à l'hôpital la plus importante

- **3,9 DDJ pour 1000 habitants,**
- **près de 10% des ventes totales d'antibiotiques (ville et hôpital).**
- **7,9% AB délivrés en officine (ville) sont des prescriptions hospitalières.**

Objectif quantifié :

• **La réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques permet de diminuer l'exposition de la population aux antibiotiques et constitue un déterminant essentiel de la maîtrise de la R bactérienne.**

- **On tendra vers un objectif global national en volume d'évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements**

fixé à – 10% sur 3 ans.

La transmission croisée

=

Moyen de diffusion des bactéries

La transmission croisée est-elle comprise
dans les structures de soins ?

Est-elle maîtrisable ?

Pneumonies nosocomiales

Incidence de SARM en Europe 2002.

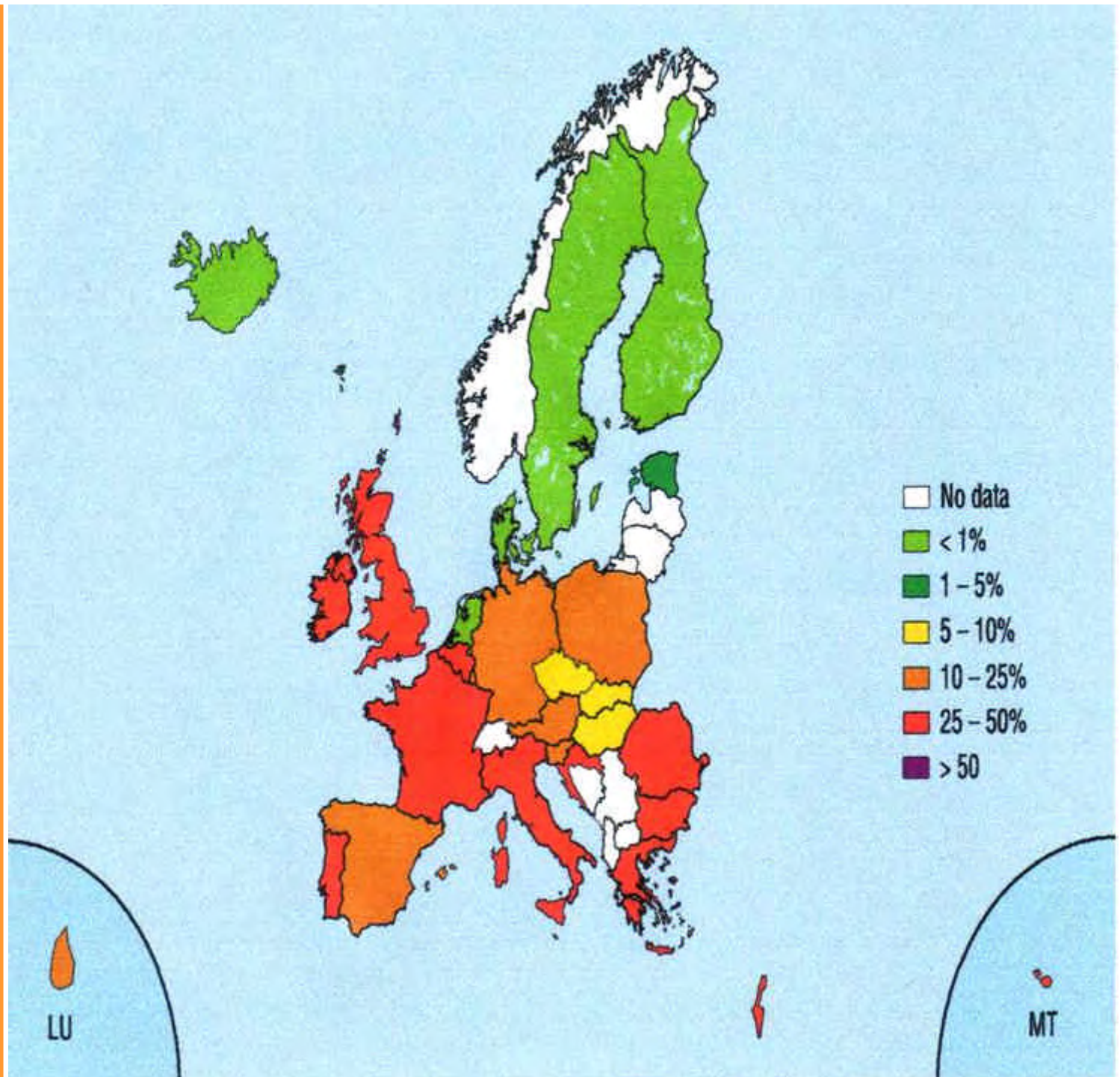
Premier trimestre

Souches invasives
France : 21 laboratoires

2001 : 33 %

2002 (1er tri) : 33 %

www.earss.rivm.nl



Infections
nosocomiales
SARM
réanimation
Etats-Unis
1989-2001.



SARM : transmission croisée

SARM : transmission croisée

- Réanimation (12 lits) :
 - 27 mois, 1016 patients
 - Dépistage à l'admission puis hebdomadaire
- Facteurs de risque d'acquisition de SARM
 - Analyse univariée : nombre de cas importés/sem., IGS2, Omega, pression de colonisation
 - Analyse multivariée : pression de colonisation
- Pression de colonisation :

– < 10%	1.0	--
– 11-20% :	1.9	0.3-12.1
– 21-30% :	2.0	0.3-12.5
– 31-40% :	4.9	1.2-19.9
– > 40%	5.8	1.7-21.1

Merrer J et al, Infect Control Hosp Epidemiol, 2000

**Recommandations des experts de la Société
de réanimation de langue française, janvier 2002
Prévention de la transmission croisée en réanimation
Société de réanimation de langue française***

PRÉCAUTIONS STANDARD

Sous réserve d'une technique correcte, l'antisepsie des mains par friction avec une solution (ou un gel) hydroalcoolique est la méthode actuellement à privilégier en matière d'hygiène des mains pour le contrôle de l'infection nosocomiale (A. fort1).

L'antisepsie des mains par friction avec une solution (ou un gel) hydro-alcoolique doit être réalisée systématiquement après tout contact avec un malade, que des gants aient été portés ou non (A. fort).



Conclusions ...Prévention

The diagram consists of three main components arranged vertically. At the top is a box labeled 'Hygiène'. Below it is a yellow-bordered box labeled 'Maîtrise de la transmission croisée'. At the bottom is a box labeled 'Bon usage des antibiotiques'. Curved arrows connect these boxes: a green arrow on the left points from 'Hygiène' down to 'Maîtrise de la transmission croisée', and a black arrow on the right points from 'Maîtrise de la transmission croisée' down to 'Bon usage des antibiotiques'. Another set of curved arrows connects 'Bon usage des antibiotiques' back up to 'Hygiène': a black arrow on the left points from 'Bon usage des antibiotiques' up to 'Maîtrise de la transmission croisée', and a green arrow on the right points from 'Maîtrise de la transmission croisée' up to 'Hygiène'. The 'Hygiène' box has a black border, while the other two have yellow borders.

Hygiène

Maîtrise de la transmission croisée

Maîtrise de l'émergence de résistance

Bon usage des antibiotiques

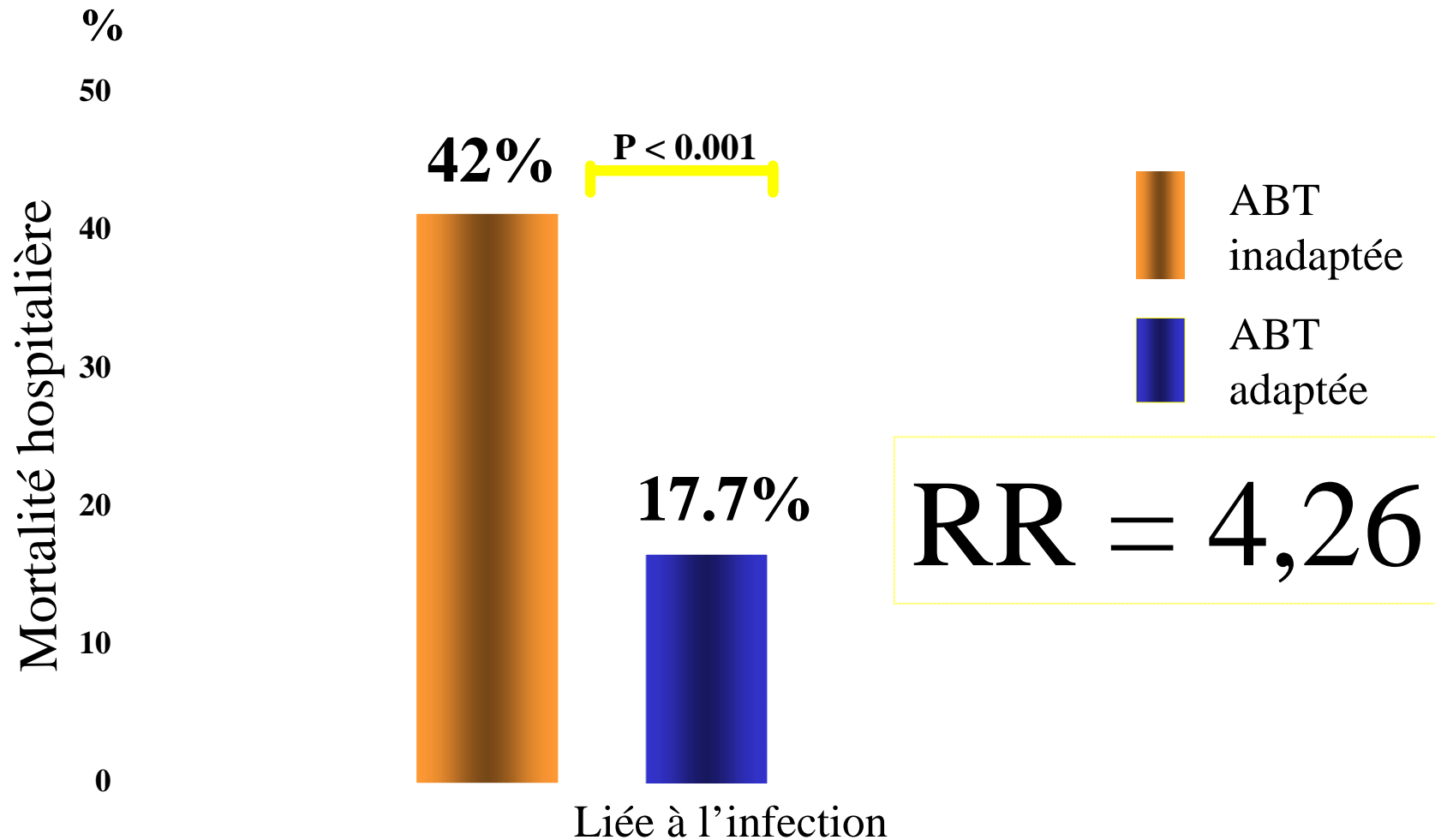
Cette approche collective
ne répond pas dans l'immédiat
au problème individuel

Quelles réponses ?

Infections sévères : mortalité hospitalière

Rôle de l'antibiothérapie

655 patients. Infections communautaires et nosocomiales.



D'après Kollef MH. *Chest* 1999, 115 : 462-74

Analyse d'un échec.

Ex : PAVM

● **Persistance de la bactérie**

-AB inactif = résistance

- concentration AB insuffisant

* PK diffusion dans le foyer

- défenses de l'hôte

● **Surinfection pulmonaire**

- récurrence pneumonie

- autre micro-organisme

● **Infection extra-pulmonaire**

- infection concomitante

- surinfection

● **Dysfonction d'organes**

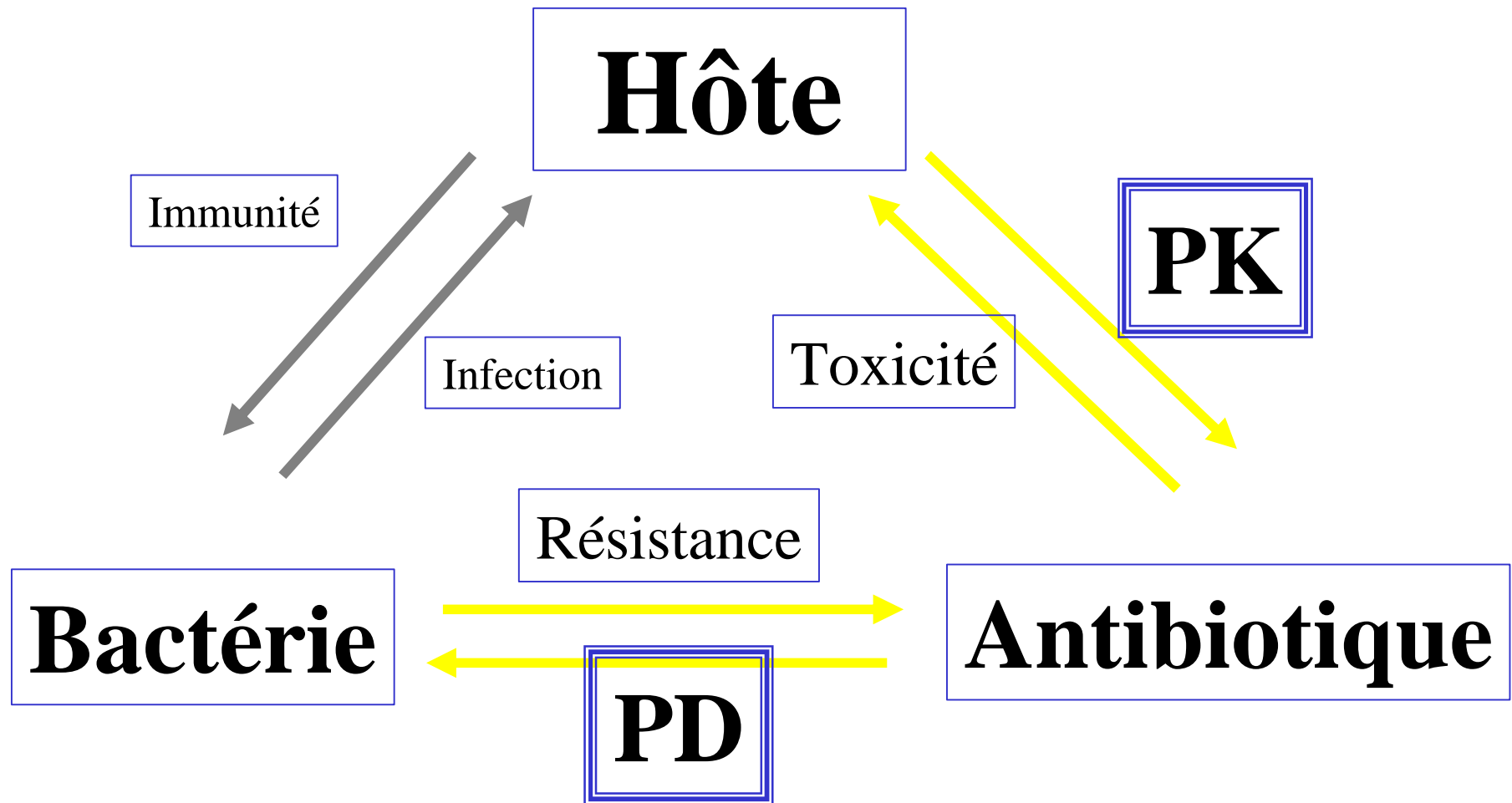
- Choc, MOF

- évolution ARDS

● **Effets indésirables des AB**

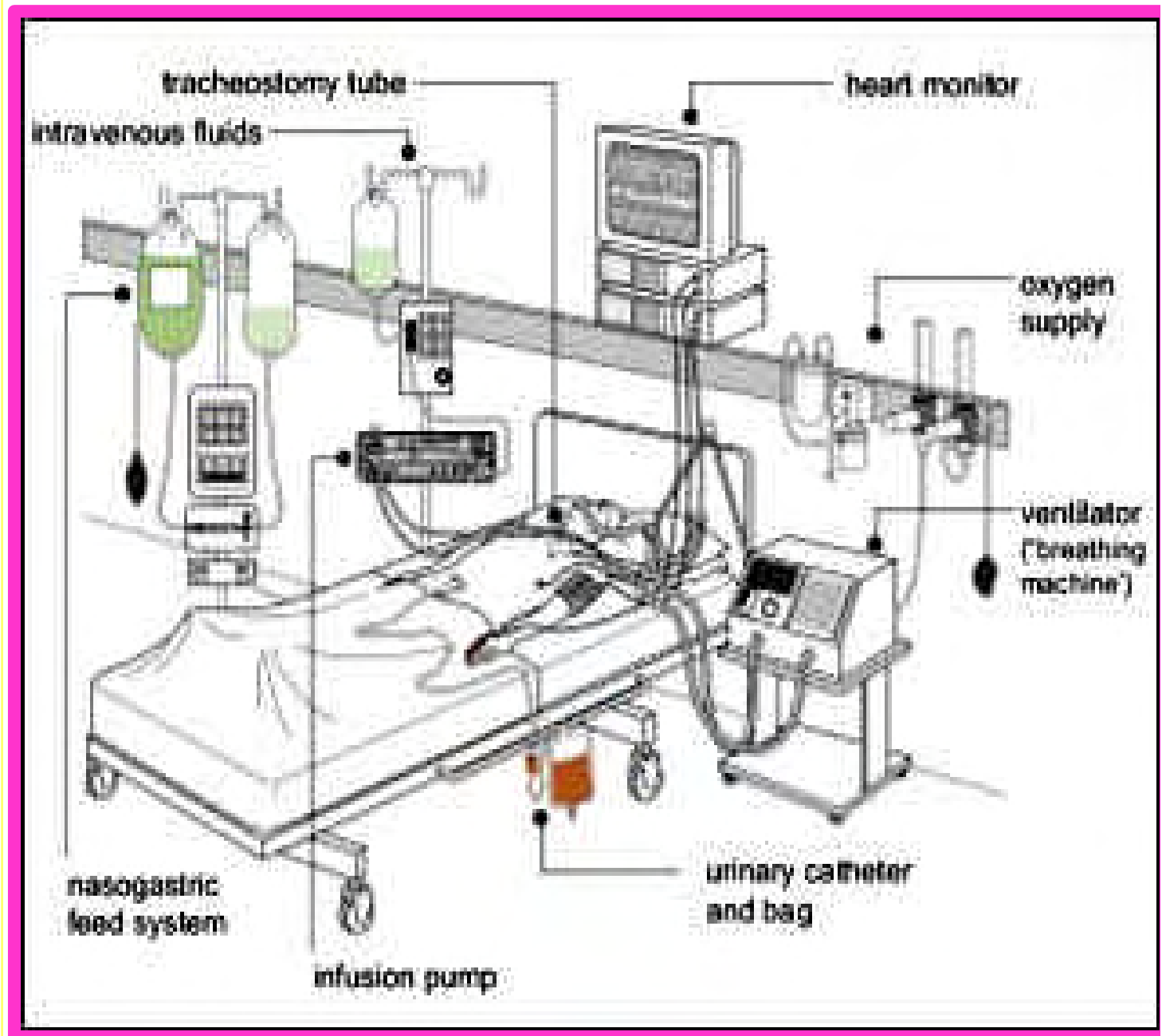
● **Autres diagnostics**

Guérison = interactions complexes



Sepsis sévère

“Patient
de réa”



Sepsis sévère

Défaillances d'organe Impact sur PK des molécules

From Dellinger RP
Crit Care Med. 2004;32:858.

Surviving Sepsis
Campaign guidelines for
management of severe sepsis
and septic shock.



Loss of capillary integrity : Interstitial protein binding

Decreased creatinine clearance : impaired elimination

Fluid overload : V_{dss}

Decreased drug concentration in plasma and interstitium

vasopressors : impairment of microcirculation
Plasma-to-tissue equilibration

Infections sévères

Exemples de modifications PK

Pipéracilline concentrations

4 g pipéracilline
Une injection IV

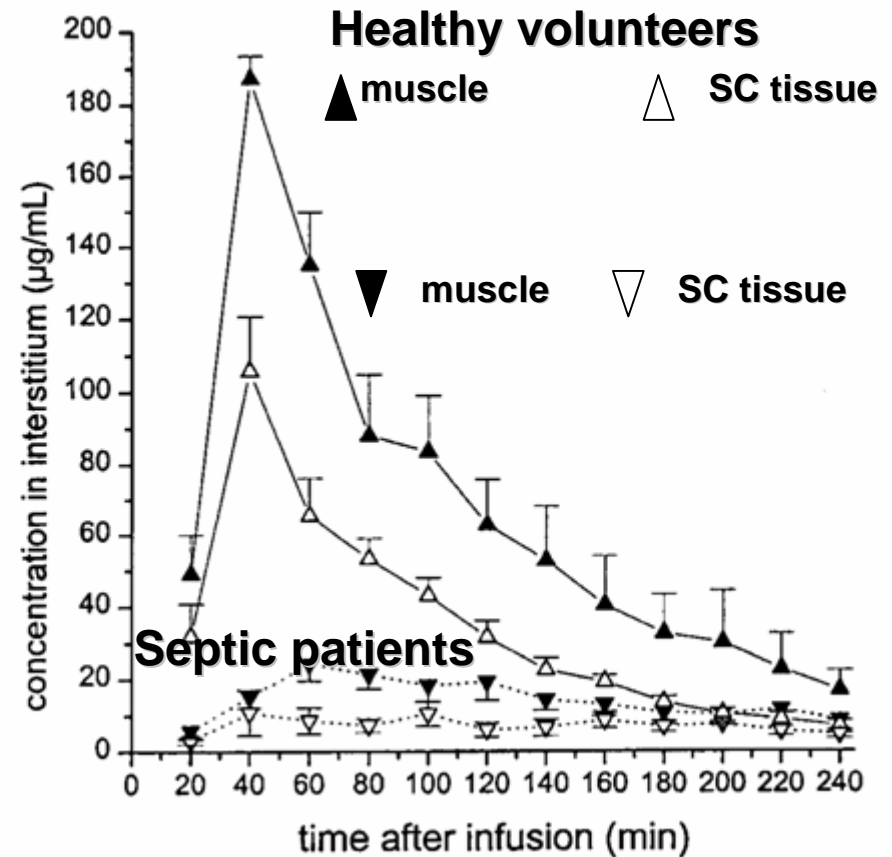
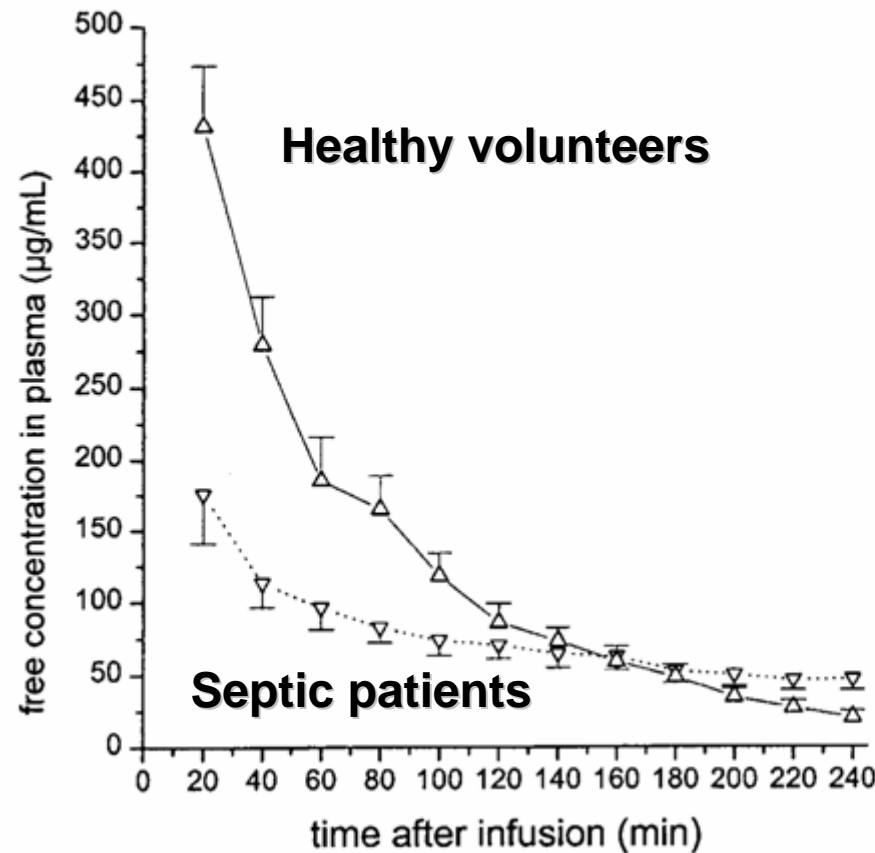
MICRODIALYSE Mesure pénétration de pipéracilline (libre)
Liquide interstitiel muscle, tissu sous-cutané

6 patients avec choc septique (VM, vasopresseurs)

APACHE III 36 – 66

Poids : 71.9 +/- 4.9 Kg

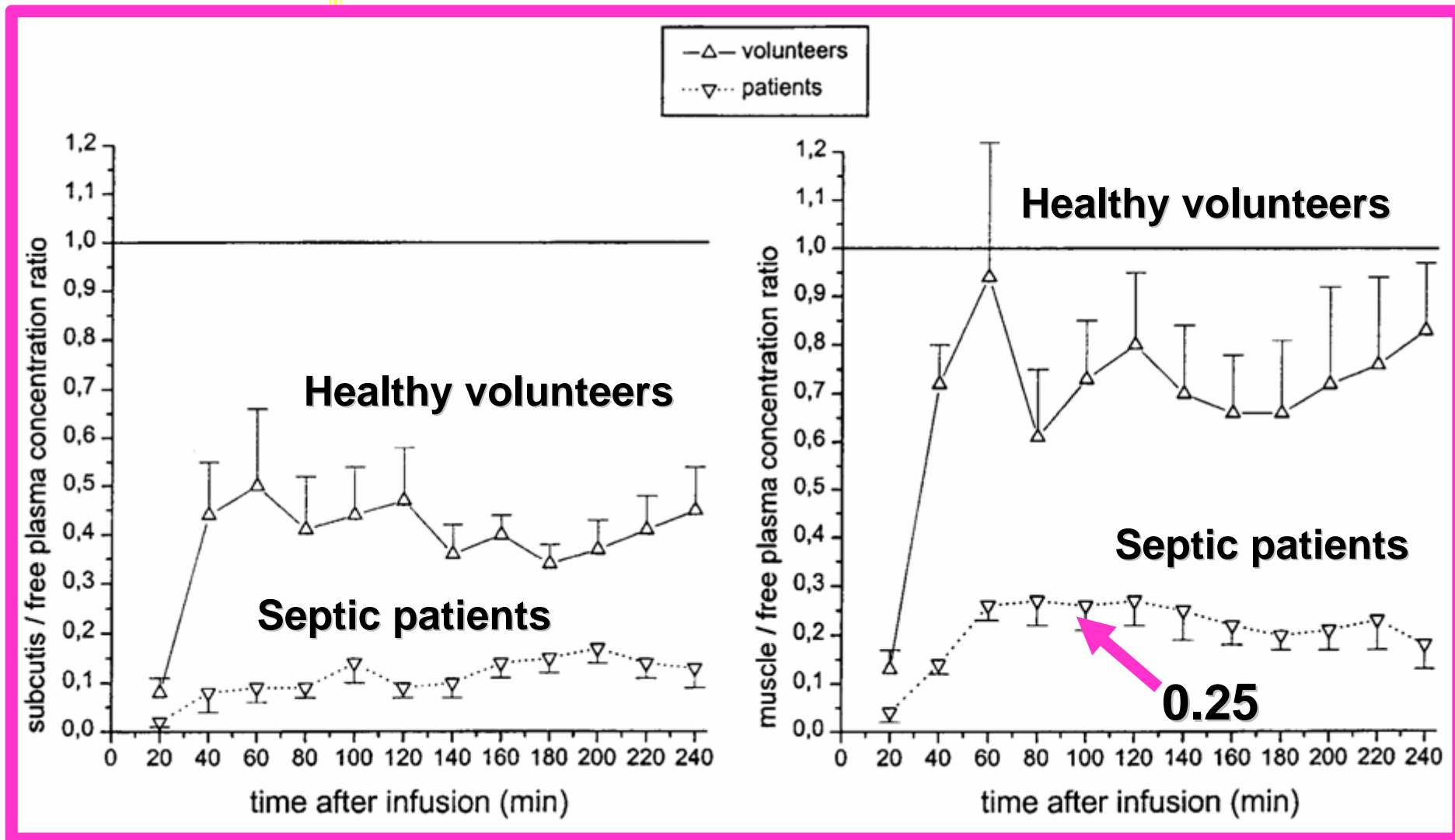
6 volontaires sains appareillés sur l'âge



Piperacillin PK

Patients with septic shock has a target site penetration
($AUC_{\text{muscle}}/AUC_{\text{plasma free}}$ and $AUC_{\text{subcutis}}/AUC_{\text{plasma free}}$ ratios)

three- to four-fold lower than AUC ratios in healthy volunteers ($p < .004$).



Des molécules oubliées

PAVM

A. baumannii

Colimycine

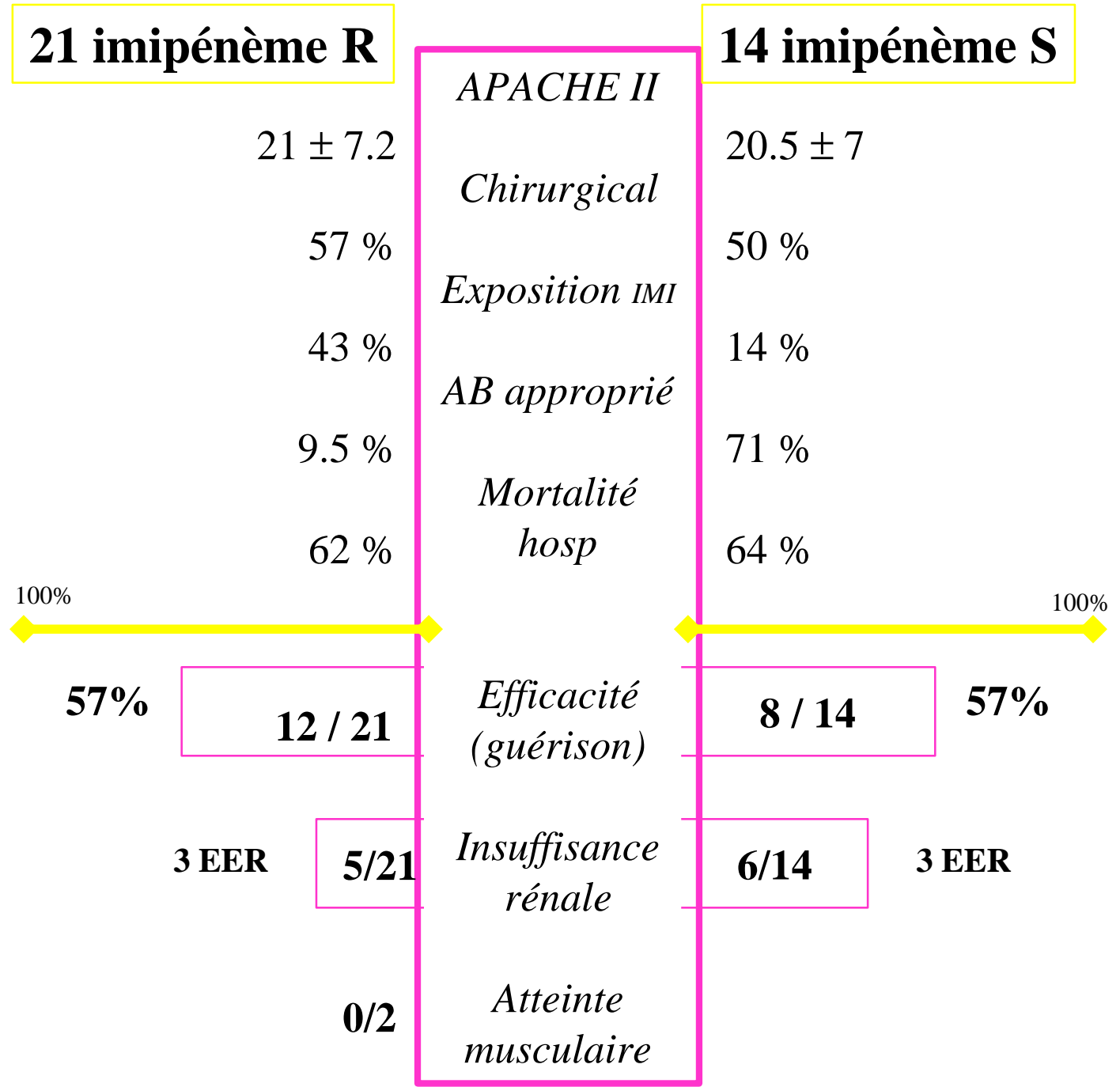
Janvier 97 à juin 2001 :
 - 1205 patients, prospectif
 - 63 PAVM
 - 37 PAVM dues à *A. baumannii*

Étude ouverte non randomisée
 * *A. baumannii* IMIPENEME S

imipénème 2-3 g/j
 (3 : sulbactam
 (2 : amikacine
 (1 : tobramycine

* *A. baumannii* IMIPENEME R
 colimycine 2.5-5 mg/Kg
 1 million : 80 mg
 (1 cipro : *Serratia*
 (1 pip-taz : *P aeruginosa*

Surveillance tolérance :
 - fonction rénale
 - électrophysiologie musculaire

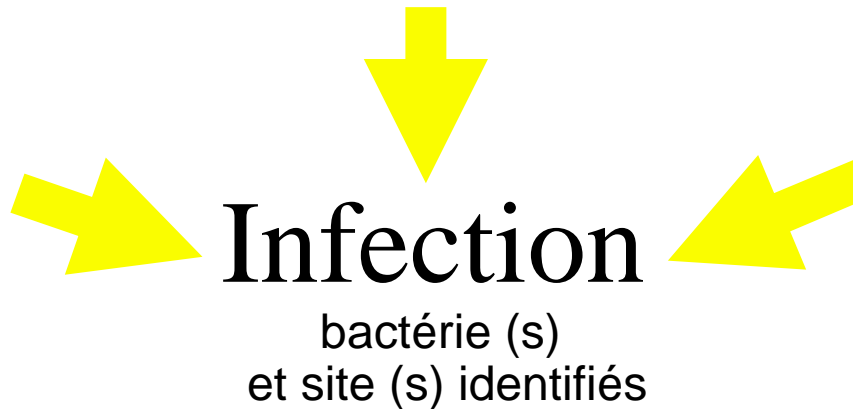


Traitement des infections sévères

Eradication foyer (chirurgie, ablation de matériel...)

Antibiothérapie

- précoce
- adaptée d'emblée



Traitement
des défaillances

CMI : PD optimale
(bactérie, site)

DOSAGE
(AG, FQ, Glyco, bL) (site, VD...)

AUC / CMI
C max / CMI
T > CMI

Dans un avenir « proche »

- **Evaluer l 'approche « collective »**

- hygiène : SHA ou GHA. *Audits d 'observance.*
- bon usage des AB : *audits adéquation et Volume.*

- **Critères de jugement :** diminution infections nosocomiales
diminution de la résistance.

Est-ce suffisant en attendant l 'efficacité de ces actions?

- **Améliorer la connaissance** (approche « individuelle »)

- PK / PD des molécules existantes.
- Virulence et réactions de l 'hôte.
- Mécanismes d 'acquisition des résistances.

- **Maintenir la recherche : mais à quel prix ?**