



**1^{ère} journée régionale des
référénts Antibiothérapie**

Les antibiotiques critiques : Pourquoi et comment s'en passer ?

● Ogielska Maja

(Assistante Spécialiste en Maladies Infectieuses CH de Blois/CHU de Tours)



Plan

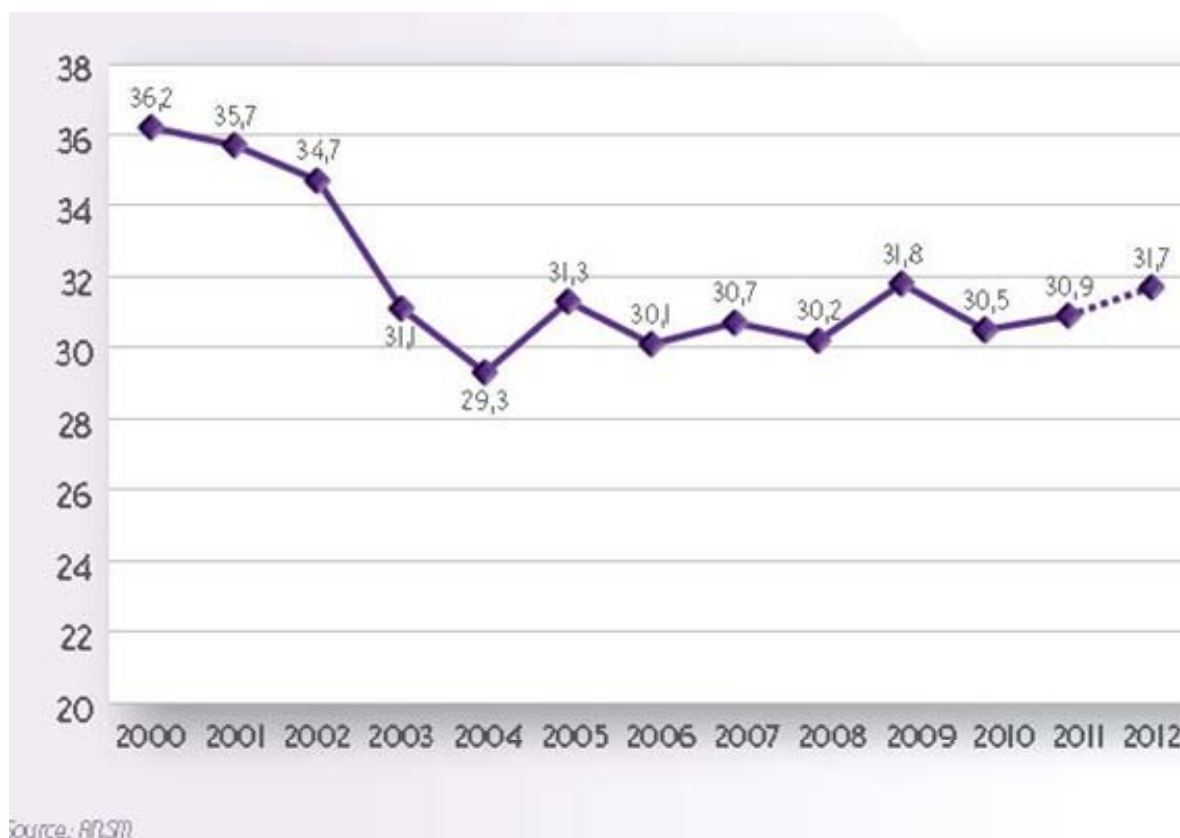
1. Consommation des antibiotiques en France
2. Antibiotiques critiques
 - A. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes
 - B. Antibiotiques de dernier recours
 - C. Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques
3. Critères de prescription d'un antibiotique



La consommation d'antibiotiques en France est élevée : supérieure à la moyenne européenne

Pays	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,5		
Autriche	12,3	11,8	11,8	12,5	12,5	14,5	14,3	14,7	15,1	15,9	14,9		
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4		
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2		
Danemark	12,3	12,8	13,2	13,5	14,1	14,6	15,2	16,1	16,0	16	16,5		
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3		
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,4
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4		
Hongrie	18,5	18,6	17,1	19,1	18,2	19,5	17,2	15,5	15,2	16,0	15,7		
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4		
Luxembourg	27,1	27,6	27,6	28,6	24,9	26,3	25,1	27,2	27,0	28,2	28,6		
Norvège	n.d.	15,6	15,7	15,6	15,7	16,8	14,8	15,5	15,5	15,2	15,8		
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2		
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0		
Portugal	24,9	24,5	26,5	25,1	23,8	24,5	22,7	22,1	22,6	22,9	22,4		
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9		
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3	18,6		
Slovénie	19,0	17,4	16,3	17,0	16,7	16,3	14,7	16,0	15,0	14,4	14,4		
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2		

Evolution de la consommation d'antibiotiques en France



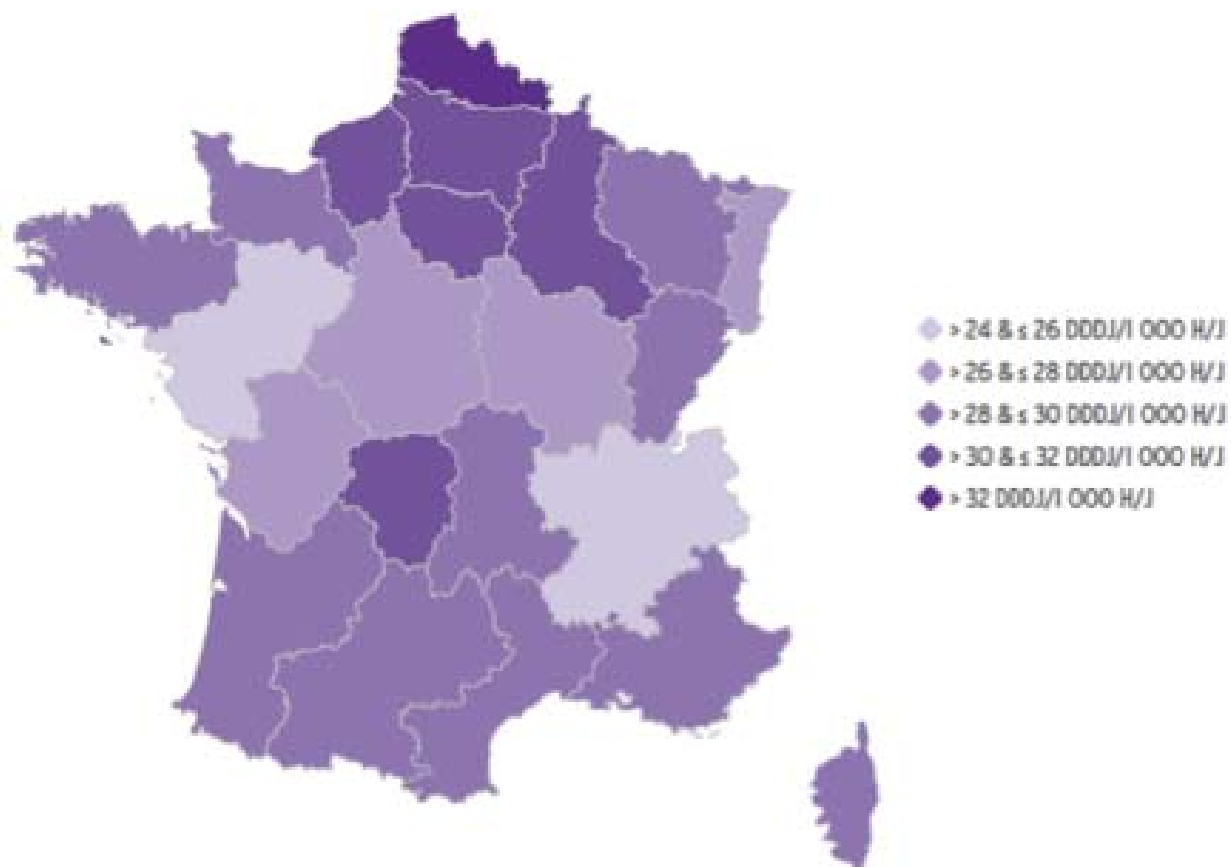


ANSM analyse 2002-2012

- Hétérogénéité de consommation : **sexe, âge, lieu de résidence**
- En volume, **90 % de la consommation d'antibiotiques se fait dans le secteur de ville** et 10 % à l'hôpital. Si en valeur absolue, la **consommation d'antibiotiques est beaucoup plus élevée en ville qu'à l'hôpital**, en valeur relative, le rapport s'inverse
- Les **femmes représentent 57,3 %** des consommateurs d'antibiotiques contre 42,7 % pour les hommes
- Les antibiotiques les plus consommés sont :
 - **en ville, l'amoxicilline** (32 % de la consommation totale)
 - **à l'hôpital, l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique** (33 % de la consommation totale)
- L'exposition croissante aux **céphalosporines de 3^{ème} génération (en ville et à l'hôpital)** et aux carbapénèmes (dont la consommation a doublé en 10 ans à l'hôpital)



Évolution de la consommation d'antibiotiques selon les régions





Les différentes classes d'antibiotiques dans la consommation en ville

Comparaison : 2000-2011

Classe ATC	Part dans la consommation En 2000	Part dans la consommation En 2011
J01A - Tétracyclines	9,9%	10,7%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	48,7%	57,6%
<i>dont J01CA - Pénicillines à large spectre</i>	32,5%	31,9%
<i>dont J01CR - Association de pénicillines</i>	13,9%	24,0%
J01D - Autres bêtalactamines	13,7%	8,9%
<i>dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération</i>	3,9%	0,2%
<i>dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération</i>	5,0%	2,1%
<i>dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération</i>	4,8%	6,6%
J01E - Sulfamides et triméthoprim	1,7%	1,3%
J01F - Macrolides	18,0%	13,4%
J01G - Aminosides	0,2%	0,2%
J01M - Quinolones	6,4%	6,2%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	1,4%	1,8%
Total	100,0%	100,0%

Des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital Comparaison : 2000-2011

Classe ATC	Part dans la Consommation 2000	Part dans la consommation 2011
JO1C - Bêta-lactamines, Pénicillines	54,2%	55,9%
dont JO1CA - Pénicillines à large spectre	20,9%	18,5%
<i>dont JO1CR - Association de pénicillines</i>	30,2%	34,1%
<i>dont JO1CRO2- Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	29,6%	32,7%
<i>dont JO1CRO5 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,7%	1,3%
JO1D - Autres bêtalactamines	14,0%	12,9%
<i>dont JO1DB - Céphalosporines de 1^{ère} génération</i>	5,6%	2,1%
<i>dont JO1DC - Céphalosporines de 2^{ème} génération</i>	3,1%	1,4%
<i>dont JO1DD - Céphalosporines de 3^{ème} génération</i>	4,2%	7,7%
<i>dont JO1DH - Carbapénems</i>	0,5%	1,4%
JO1E - Sulfamides et triméthoprim	2,0%	1,9%
JO1F - Macrolides	6,7%	6,0%
JO1G - Aminosides	4,6%	2,7%
JO1M - Quinolones	11,9%	12,0%
JO1R+JO1X - Associations et autres antibactériens	4,2%	6,6%
Autres classes	2,5%	2,1%
Total	100%	100%



Consommation des antibiotiques

Un troisième plan pluriannuel pour la période **2011-2016**.

Dans un contexte de développement des situations d'impasse thérapeutique, ce nouveau plan vise à une juste utilisation des antibiotiques, en s'articulant autour de trois axes stratégiques :

1. améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients ;
2. préserver l'efficacité des antibiotiques ;
3. promouvoir la recherche.

Objectif : réduction des consommations de 25 % d'ici 2016.



Antibiotiques critiques

Chaque antibiotique a une pression de sélection

Critères de l'OMS (*Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance (AGISAR)*) :

- Critère 1 : « An antimicrobial agent which is the **sole, or one of limited available therapy**, to treat serious human disease »
- Critère 2 : « Antimicrobial agent is used to treat diseases caused by either
(1) **organisms that may be transmitted to humans from non-human sources** or,
(2) human diseases caused by **organisms that may acquire resistance genes** from non-human sources ».

Trois classes d'antibiotiques :

1. Critically important antimicrobials "CIA" (critère 1 **et** critère 2),
2. Highly important antimicrobials (critère 1 **ou** critère 2),
3. Important antimicrobials (**ni** critère 1, **ni** critère 2).



Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- Association **amoxicilline-acide clavulanique**
- Céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par **voie orale** que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la **ceftriaxone**
- **Fluoroquinolones**



Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Deux mécanismes de génération de résistance :

1. **Direct** : en milieu infectieux (un germe, un mécanisme de résistance)
2. **Indirect** : action sur la flore commensale → sélection de souches résistantes (plusieurs germes, plusieurs mécanismes de résistances)

Impact majeur

- Sélection de germes résistants à l'antibiotique même
- Favorisation d'émergence de souches résistantes (ERV, EBLSE, EPC) à la place d'une flore normale
- Action sur la flore anaérobie



Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Facteurs favorisants :

- Propriétés pharmacologiques : **diffusion biliaire** → haute concentration dans le tube digestif (ex. ceftriaxone > cefotaxime)
- **Voie d'administration** : céphalosporines orales ont un impact plus important sur la flore vs céphalosporines injectables (concentration sub-inhibitrice)
- Propriétés pharmacodynamique : **sous dosage +++**





Antibiotiques de dernier recours

- Antibiotiques de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible
- Pathologies graves, infections dues aux bactéries multi-résistantes
- Nécessite une action et une surveillance particulière

→ **Jamais en 1^{ère} intention !**



Antibiotiques de dernier recours

Vis-à-vis des cocci à Gram positif :

- daptomycine
- linézolide

Vis-à-vis des bactéries à Gram négatif :

- colistine injectable
- tigécycline
- pénèmes
- fosfomycine injectable
- phénicolés
- témocilline (dans la perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)



Antibiotiques de dernier recours

N'entrent pas dans ce groupe :

- Moxifloxacine
- Cefepime
- Piperaciline-tazobactam
- Imidazoles par voie générale
- Cyclines
- Rifaximine (hors AMM)
- Bactrim
- Macrolide (Azithromycine)
- Phenicoles
- Pivmecillinam
- Spectinomycine



Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques

Intègre les antibiotiques décrits dans 1 et 2.

Deux situations : en ville et à l'hôpital

Contrôler : prescription + dispensation





Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- daptomycine
- linézolide
- colistine injectable
- tigécycline
- pénèmes
- fosfomycine injectable
- phénicolés
- témocilline (dans la perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)

**Prescription d'un antibiotique critique ???
Est-ce qu'on peut les éviter ???**



La réponse n'est pas simple...
La recette toute prête n'existe pas...





L'antibiotique critique : dans quelle situation?

- Infection grave
- Traitement empirique
- Quand on ne connaît pas le dossier :
 - manque de données microbiologiques
 - manque de données épidémiologiques
 - manque de données sur le dossier du patient
- Quand on a pas d'autre alternative possible



Réfléchir et réévaluer...pour désescalader !

- Réévaluation à 48 h et même plus tard (J7 ?)
 - origine d'infection → est-elle vraiment bactérienne ?
 - germe connu ?
- Chercher toujours une alternative thérapeutique
- Être le plus simple ne veut pas dire ne pas être efficace





Critères de prescription d'un antibiotique :

1. Bactériologique : bactérie doit être sensible (CMI, CMB)
2. Pharmacocinétique : antibiotique doit avoir une concentration suffisante sur le site d'infection
3. Tolérance et terrain : prendre en compte l'allergie, la toxicité, la défaillance d'organe, l'âge
4. Ecologique : choisir un antibiotique avec le moins d'impact sur la flore du patient et la flore environnementale
5. Economique : si le choix est possible, choisir le moins cher



Références

1. Rapport d'expertise ANSM 2013: Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques»
2. Consommation ATB-RAISIN 2008-2011
3. Rapport d'analyse ANSM 2013 : Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 - Rapport d'analyse (17/06/2013)
4. F. Jehl, M. Chomarar, J. Tankovic, A. Gérard : De l'antibiogramme à la prescription.