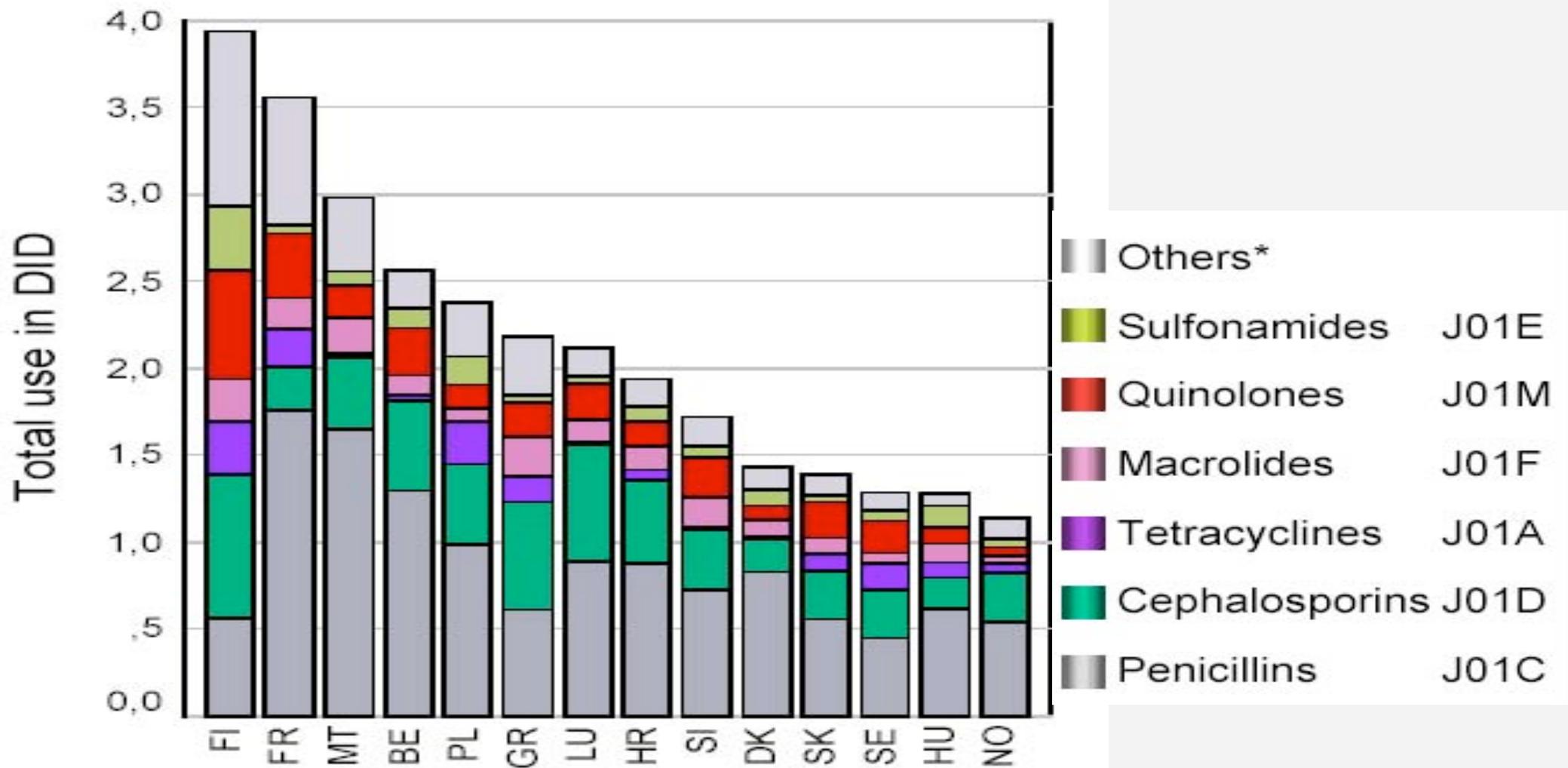


Antibiothérapie : Principes de prescription

Rémy Gauzit
CHU Hôtel Dieu
Université Paris V

Consommation antibiotique totale en médecine hospitalière, en Europe, en 2001. (ESAC)



Différences en grande partie culturelles et affectives

- Causes intellectuelles :
 - “... Les études sont de mauvaise qualité ...”
 - “... Mes patients sont différents de ceux publiés ...”
 - “... Tous mes patients sont différents ...”
- Causes émotionnelles :
 - “... Que feriez vous si c'était votre mère ...”
 - “... Il faut que nous fassions quelque chose...”
 - “... Je me sentirais plus tranquille si ...”
 - “... C'est la tradition ...”
 - “... J'ai une observation personnelle qui montre ...”
- Causes légales et financières
 - Peur des poursuites judiciaires

Bryg Chest 1994

Alternatives à l'evidence based medicine

- *Eminence based medicine* : par le plus gradé ou le plus ancien au nom de l'expérience
- *Vehemence based medicine* : remplacement des preuves par les décibels de l'affirmation
- *Eloquence based medicine* : sans commentaires
- *Providence based medicine* : Dieu y retrouvera les siens
- *Diffidence based medicine* : traitement en désespoir de cause
- *Nervouness based medicine* : délire médico légal «au cas ou»
- *Confidence based medicine* : au culot

Enjeux de l'usage des antibiotiques en réanimation

EFFICACITE

SECURITE

QUALITE

COÛT

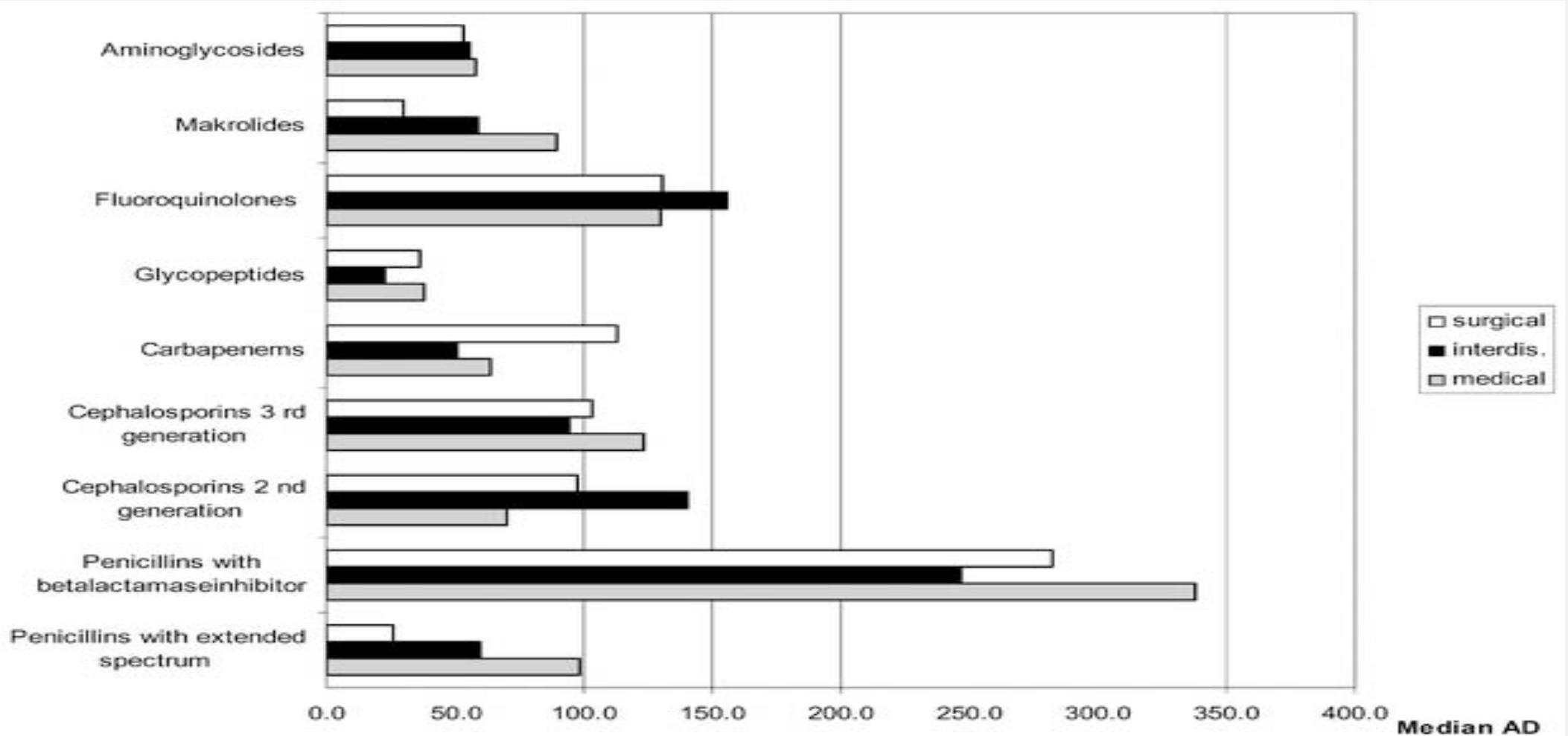
En Réanimation

- Quelles sont les indications de l'antibiothérapie ?
- Quelles en sont la fréquence?

Consommation des ATB en réanimation

	Pays	Service (n)	DDD/1000 J. hosp (moyenne)
Fridkin 1999	USA	108	Data non comparables définition DDD différentes
Petersen 1999	DK	30	1 240
McDonald 2001	Taiwan	14	1 156
Walther 2002	Suède	38	1 257 (584-2 415)
Meyer 2004	Allemagne	35	1 332
	France		?

Consommation des ATB en réanimation



Consommation des ATB en réanimation

- *Meyer 2004* (35 services)

- durée de séjour FR indépendant de la consommation

- totale d'ATB (OR : 1,96/j)

- carbapénèmes (OR : 1,90/j)

- péni à large spectre (OR : 2,01/j)

- utilisation FQ et glycopeptides corrélée à la présence d'un CVC (OR : 1,16 et 1,14)

Consommation des ATB en réanimation

- *Walther 2002* (38 services)
 - Consommation corrélée à la durée de séjour
 - Pas de corrélation avec IGS II et type de réanimation
 - SHE → 1214 vs 2193 DDD/1000 JH (p=0,05)
(à intégrer dans une réflexion sur IN et ATB ?)
 - Présence infectiologue
 - glycopeptides 11 vs 26 DDD/1000 JH (p<0,002)
 - pas d'effet significatif sur autres classes

Fréquence et indications des prescriptions ATB

- *Bergmans JAC 1997*

515 pts, 185 pts \geq 1 infections



274 infections, 53 % acquises en réa



Indications ATB

49 % respiratoires - 19 % intra abdominales

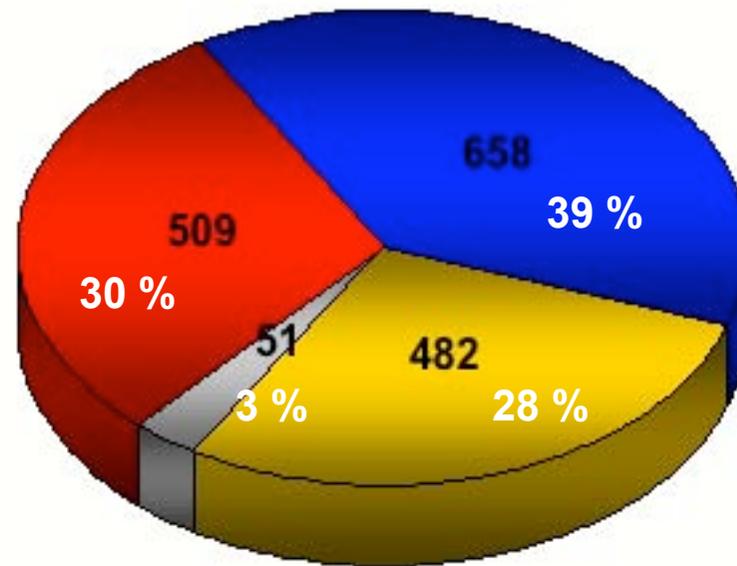
Documentation microbiologique :

- effectuée 65 % \rightarrow 59 % des prescriptions
- non effectuée 35 % \rightarrow 28 % des prescriptions
- prophylaxie \rightarrow 13 % des prescriptions

Fréquence et indications des prescriptions ATB

- *Enquête CIAR 2003*

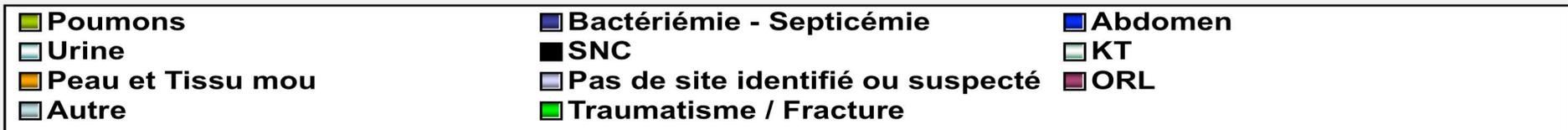
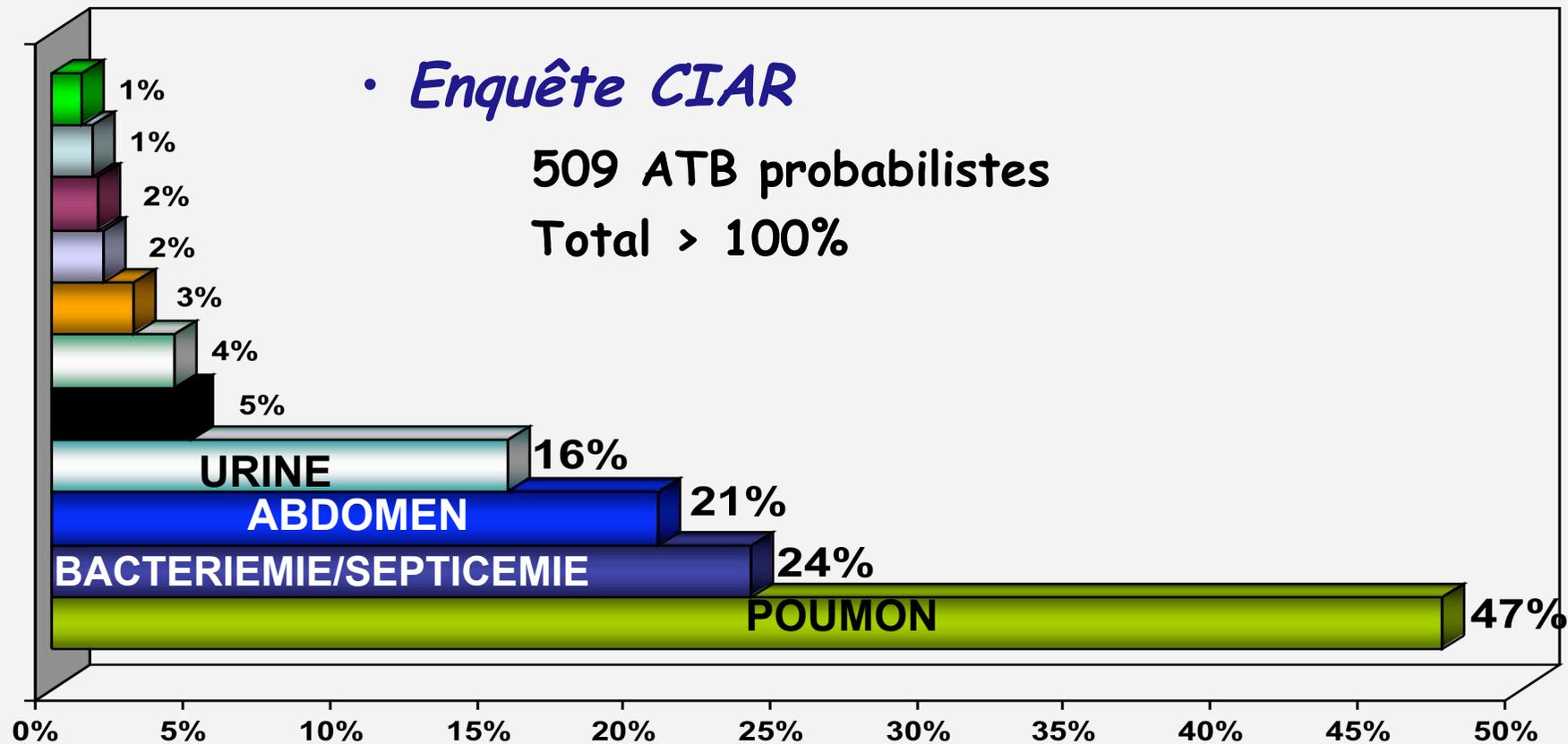
41 services de réanimation/1700 pts



■ aucun traitement ATB
■ ATB après antibiogramme

■ entrée en réanimation avec ATB
■ ATB probabiliste

Fréquence et indications des prescriptions ATB



Microbiologie et modifications de l'ATB

- *Enquête CIAR*

509 ATB probabilistes

Examen direct disponible	204 pts (43%)
--------------------------	---------------



Modification ATB	19 pts (9%)
------------------	-------------

Culture à 24-48h	255 pts (58%)
------------------	---------------



Modification ATB	58 pts (23%)
------------------	--------------

Antibiogramme	260 pts (59%)
---------------	---------------



Modification ATB	102 pts (41%)
------------------	---------------

En réanimation

- Existe t'il une inadéquation de l'antibiothérapie?
- Quelle en est la fréquence?
- Quelles en sont les conséquences?

Inadéquation microbiologique des prescriptions ATB

- **Toutes infections confondues** 17 à 26 %
(*Kollef Chest 1999, CIAR 2003*)
- **PAVM** 73 %
(*Kollef Chest 1998*)
- **Bactériémies** 29.9%
(*Ibrahim Chest 2000*)
- **PPO** 54 %
(*Montravers CID 1996*)
- **Choc septique** 23 %
(*Harbath Am J Med 2003*)

Inadéquation microbiologique des prescriptions ATB

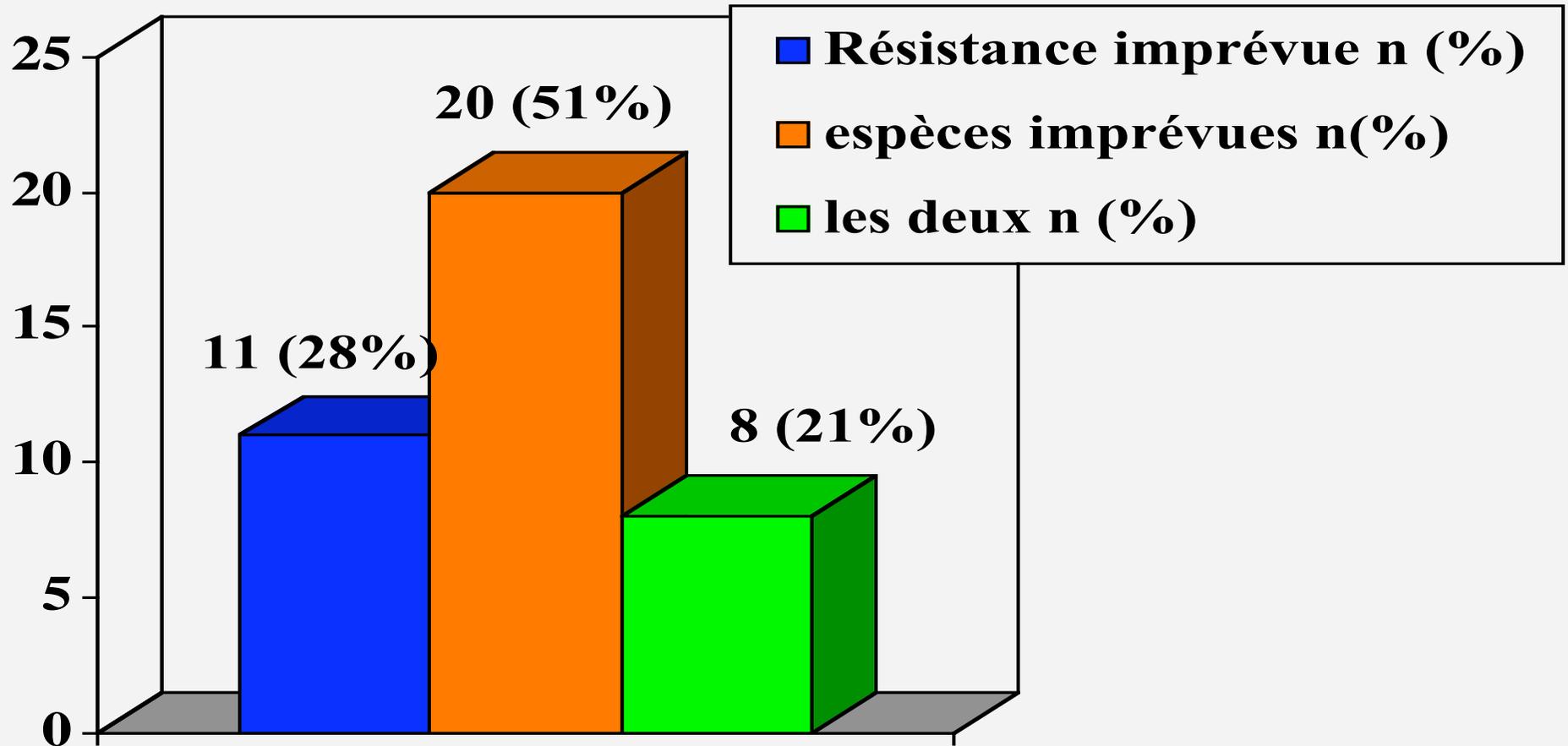
- Variations du taux d'inadaptation en fonction de l'origine
(Kollef Chest 1999)

IN (post I communautaire)	45 %
IN	34 %
I Communautaire	17 %

- Facteurs de risque
 - *Candida sp*, SARM, BGN C3G-R, *P. aeruginosa*, VRE, infections polymicrobiennes
 - ATB antérieures (même hospitalisation)

Conséquences de l'inadéquation microbiologique :
➔ morbidité/mortalité

Inadaptation des traitements : microbiologie



Conséquences du retard thérapeutique

- **Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for VAP**
(Iregui M Chest 2002)

Étude prospective incluant 107 patients pour une VAP

Facteurs indépendants corrélés à la mortalité

Variables	OR	IC 95%	p
Retard Thérapeutique	7.68	4.50-13.09	<0.001
APACHE II score	1.13	1.09-1.18	0.001
Maladie maligne	3.20	1.79-5.71	0.044

Conséquences du retard thérapeutique

- **Outcome analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *S. aureus* bacteremia (*Lodise CID 2003*)**

Étude prospective

167 patients avec bactériémie nosocomiale à *S. aureus*

«breakpoint» de la mortalité ttt précoce/retardé : 45 h

Analyse multivariée → traitement retardé :

- F. indépendant de mortalité (OR : 3.8, IC 95% : 1.3-11)
- ↗ DMS (20 vs 14 j, $p = 0.05$)

En réanimation

Les prescriptions antibiotiques sont fréquentes

Les prescriptions antibiotiques sont fréquemment inadéquates

L'inadéquation est responsable d'une surmortalité.

Le retard de l'antibiothérapie est probablement responsable d'une surmortalité

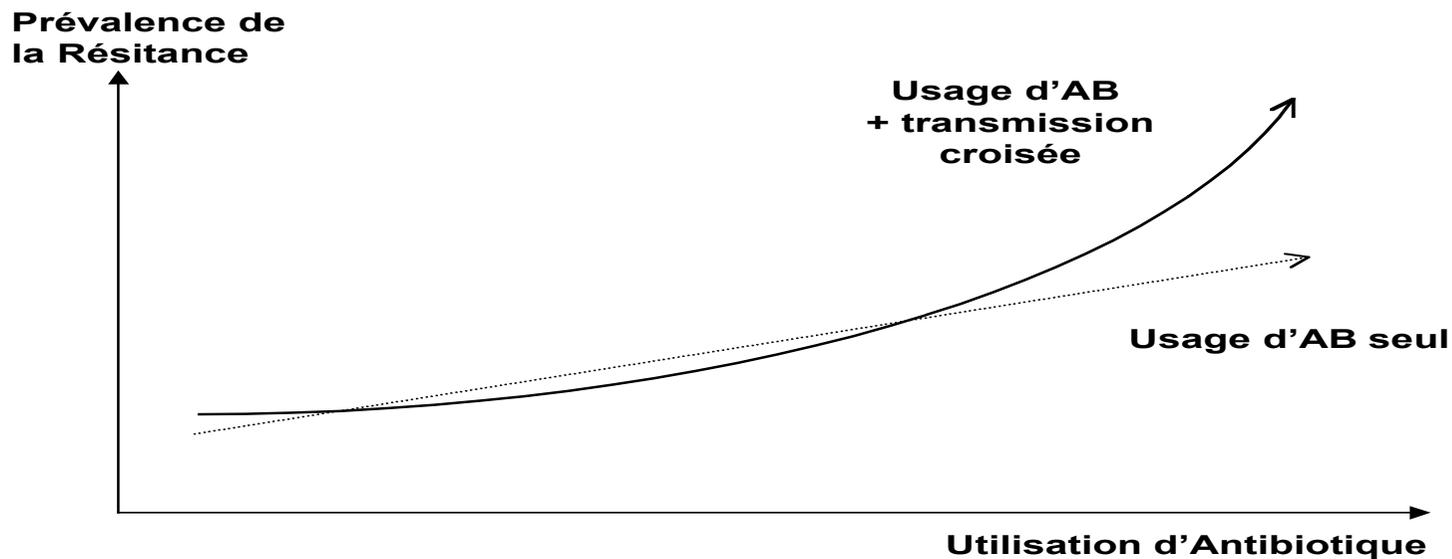
L'usage « abusif » de l'ATB a t'il des
conséquences « néfastes »?

Epidémiologie des résistances

- avant 1965 : pas d'épidémie à germes résistants
- 1965-1975 : 11/15 épidémies à entérobactéries MR
- depuis 1975 : épidémies à SAMR +++
- depuis 1980 : épidémies à EBLSE
- depuis 1992 : GISA/VISA
- depuis 1994 : entérocoques vanco-R
-

Relation consommation/résistance

Impact de l'Utilisation d'Antibiotiques et de la Transmission Croisée sur la résistance



Suivi de l'écologie : indicateur manquant de spécificité
Part liée à la transmission croisée/part liée à l'ATB ?

Antibiothérapie et résistance

Relation complexe +++

- **Changement AB → changement de résistance**
- **Souches R plus fréquentes dans les IN**
- **Les patients infectés par des souches R ont plus fréquemment reçu des AB et le plus souvent longtemps**
- **Les unités avec le plus de résistance ont également la plus forte consommation d'AB**

Shlaes CID 1997

ICARE 2/41 hôpitaux/108 ICU/1 an

Résistance > en ICU

E. coli, *P. aeruginosa*/cefta

P. aeruginosa/pipéra

entérocoques/vancomycine

Même niveau de résistance

Pneumocoques/pénicilline

E. coli/quinolones

P. aeruginosa/quinolones

Consommation > en ICU

C3G

ureido/carboxy pénicillines

vancomycine

Consommation < ou idem

péni A

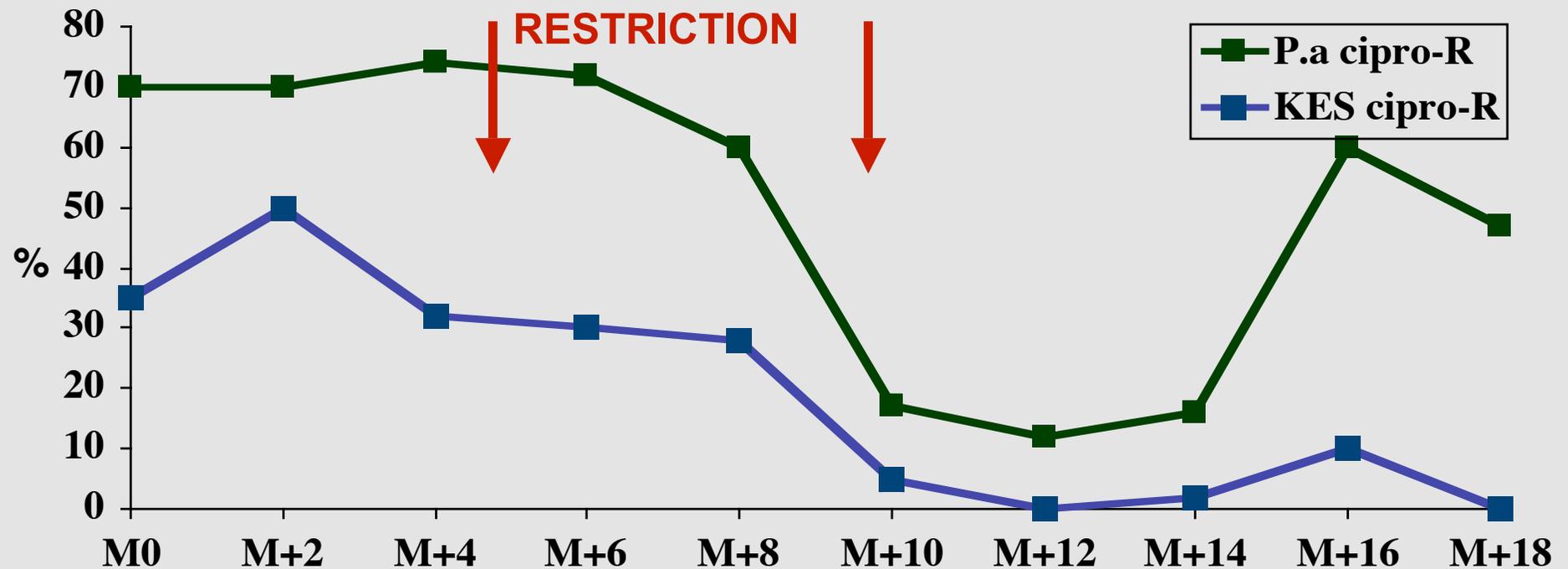
quinolones

quinolones

ICAAC 95

The therapeutic interest of restricting prescription of fluoroquinolones in an ICU. (Aubert, St Etienne)

Resistance to ciprofloxacin



La relation « 1 antibiotique-1 résistance » ou même « 1 classe ATB-1 résistance » est bien trop simple

- Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of Gram-negatives aerobes
(Friedrich CID 1999)
 - Etude prospective 92-96
 - Relations entre sensibilité (>70%) des BGN et utilisation de 22 antibiotiques en curatif

La résistance apparaît plus facilement qu'elle ne disparaît

Nécessité de raisonner au delà des ATB pris un par un

Raisonner par classes et par mécanisme de résistance

Conséquences de la résistance

- Inflation antibiotique : accentuation de la pression de sélection... (« spirale de la résistance »)
- Diminution des marges thérapeutiques → pari probabiliste difficile → ATB large spectre
- Accroissement de la morbidité et de la mortalité des patients infectés
- Accroissement des coûts (coûts directs, DMS...)

Ces conséquences sont individuelles et collectives

Quels sont les problèmes

**Retard thérapeutique
Inadéquation**



**Mortalité
Morbidité**



**ATB excessive
injustifiée**

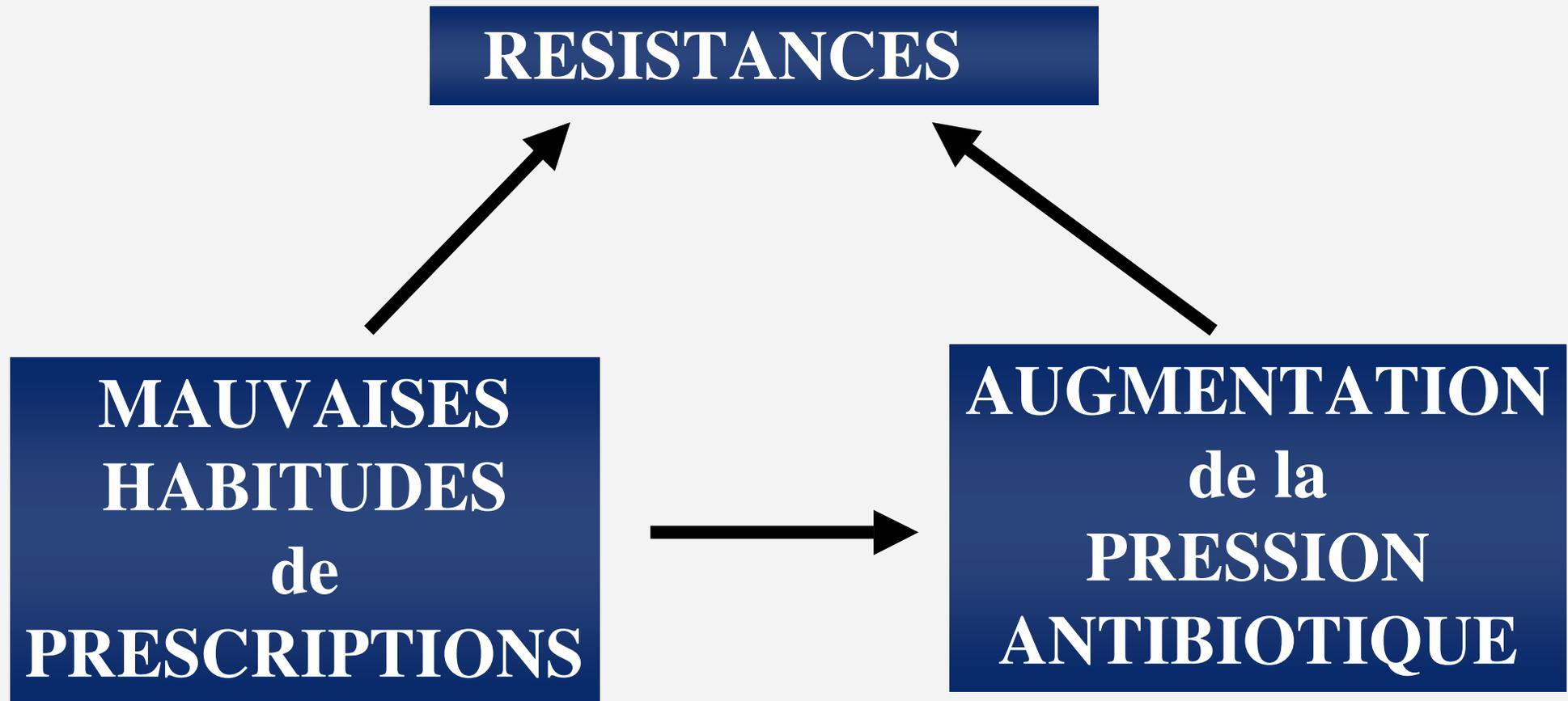


Émergence résistance



**Mortalité ?
Morbidité ?**

Faut-il encadrer la prescription antibiotique ?





Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES À L'HÔPITAL

RECOMMANDATIONS POUR MAÎTRISER LE DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE
BACTERIENNE

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Août 1996

Méd Mal Infect 2002 ; 32 : 320-8

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés
S0399-077X(02)00379-7/MIS

Conférence de Consensus

14^e Conférence de Consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ?

Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient.

Mercredi 6 mars 2002 – Institut Pasteur, Paris

sous le Patronage du Ministère Délégué à la Santé,

Politique de l'utilisation des AB

- **Conférence de consensus mars 2002**

En association aux mesures d'hygiène et de prévention de la transmission croisée, l'amélioration de la qualité de l'ATB doit permettre la maîtrise des taux de BMR en :

- **↘ la pression de sélection sur les BMR épidémiques**
- **minimisant l'apparition de nouvelles résistances**
- **↘ la prévalence des BMR endémiques**

Conférence de consensus Mars 2002

- **ATB inutiles dans 4 à 35 % des situations**
(fièvre = infection que 40 à 50 % des cas)
- **20 à 50 % des prescriptions sont inappropriées**
 - **mauvais choix (spectre, PK, PD, relation PK/PD)**
 - **posologie inadaptée**
 - **rythme d'administration non respecté**
 - **durée de traitement excessive ou insuffisante**

Améliorer l'antibiothérapie

Améliorer le diagnostic

- 1-Diagnostic clinique.
- 2-Diagnostic microbiologique

Améliorer l'adéquation de l'antibiothérapie

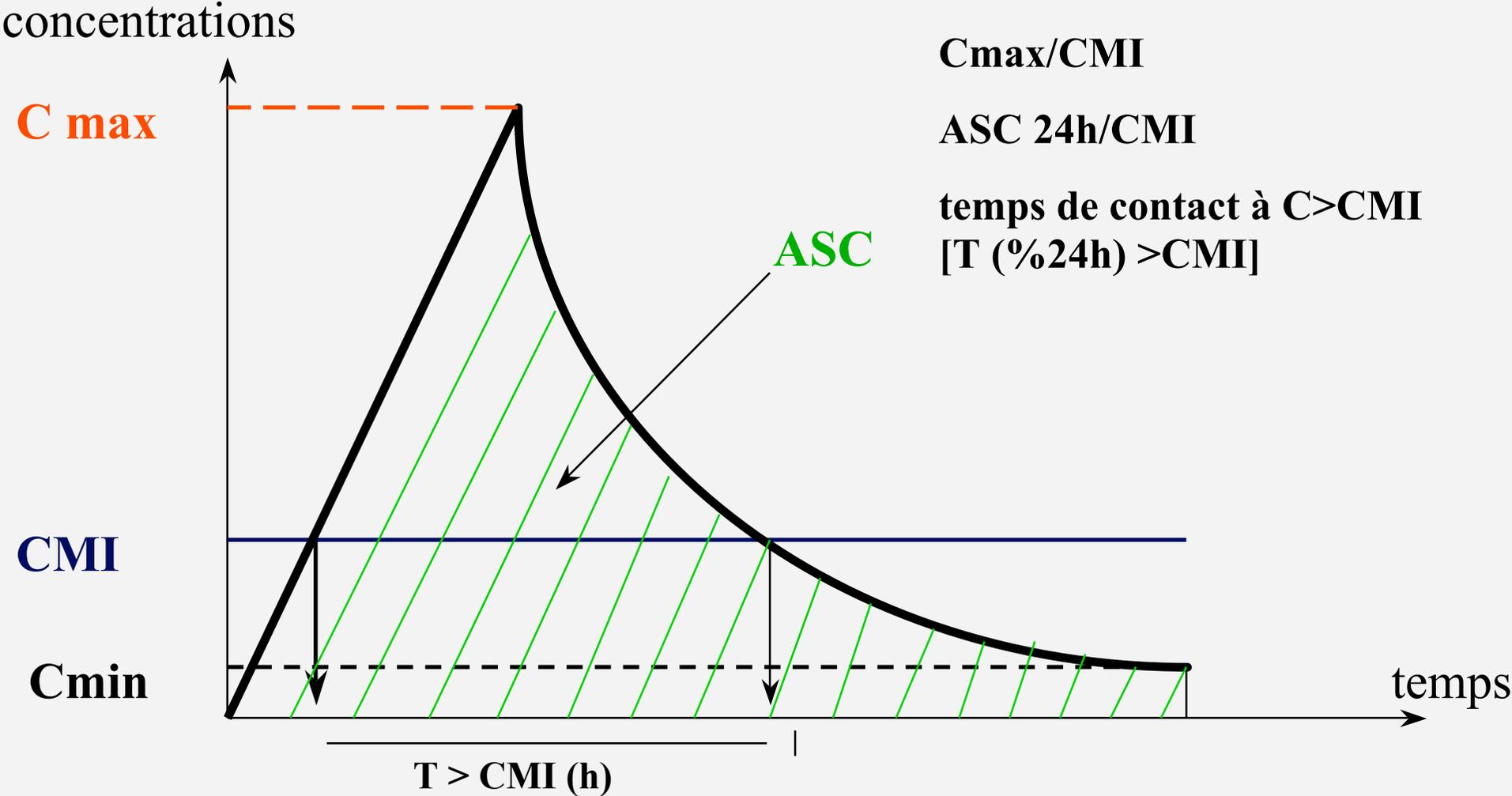
- 1-Améliorer la prescription empirique.
- 2-Améliorer les modalités de la prescription

Optimisation de la posologie :

Situations associées à une augmentation du Vd

- **oedèmes localisés (ascites, épanchements pleuraux)**
- **polytraumatisme**
- **choc septique ou hémorragique**
- **ventilation assistée, SDRA**
- **défaillance multiviscérale**
- **mucoviscidose**
- **hémopathies malignes**
- **insuffisance cardiaque**
- **brûlures étendues**
- **consommation de drogue par voie IV**
- **malnutrition**
- **...**

Paramètres PK/PD



Paramètres PK/PD : optimisation des posologies

1) **AB temps dépendant, peu ou pas d'influence de la concentration, et peu ou pas d'effets persistants**

B-lactamines
clindamycine
linezolide
flucytosine

Paramètre PK/PD

**Temps
au dessus de laCMI**

But :

**Maximiser le temps
ou concentration > CMI**

Paramètres PK/PD : optimisation des posologies

2) AB temps dépendant, peu ou pas d'influence de la concentration, mais des effets persistants

glycopeptides
tétracyclines
macrolides
fluconazole
streptogramines

Paramètre PK/PD

**rapport
ASC 24 h/CMI**

But :

**Optimiser quantité
d'AB administrée**

Paramètres PK/PD : optimisation des posologies

3) AB à bactéricidie concentration dépendante, et effets persistants prolongés (effet postantibiotique)

**aminosides
quinolones
daptomycine
kétolides
ampho B**

Paramètre PK/PD

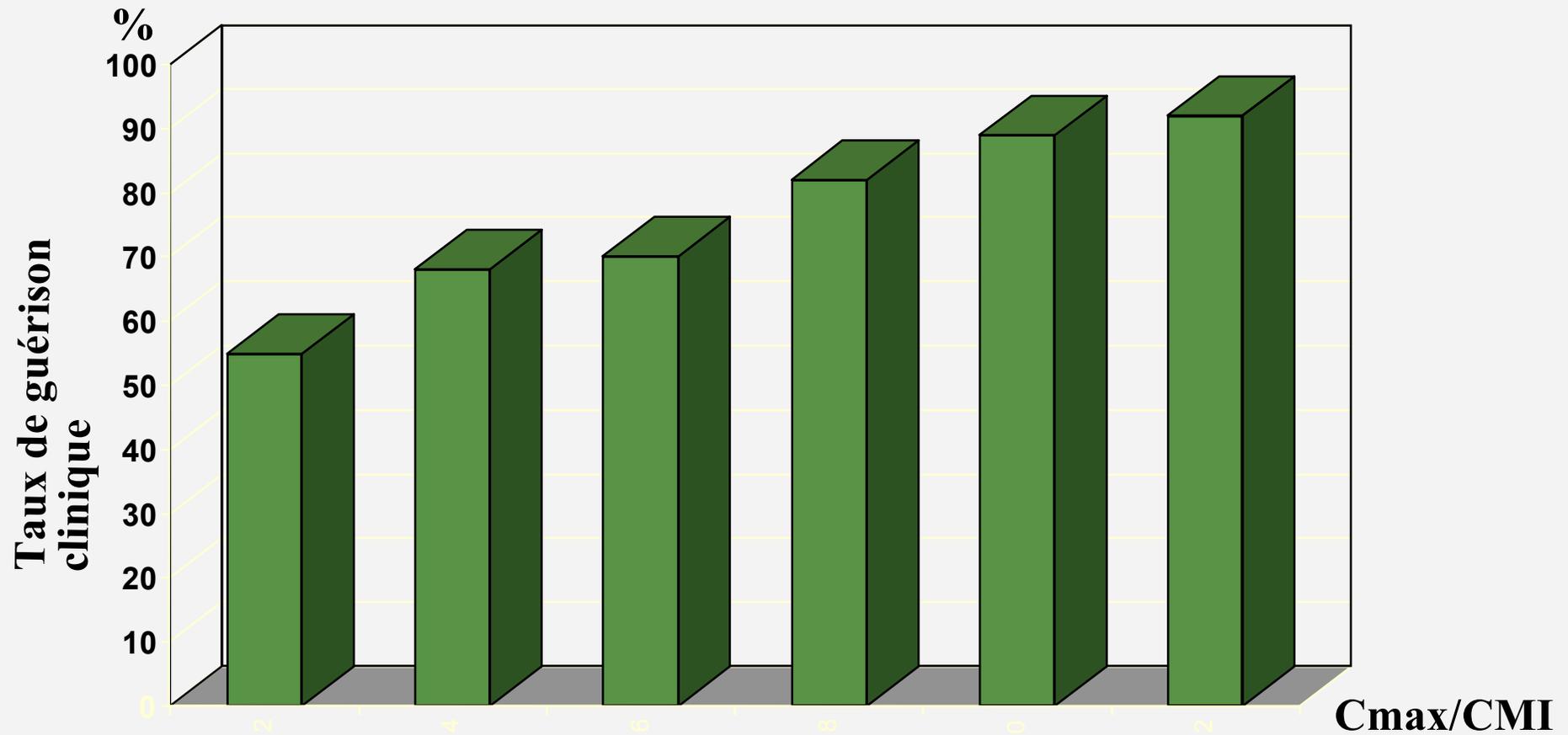
**Pic
et
rapport
ASC 24 h/CMI**

But :

**Optimiser le pic et
la quantité
d'AB administrée**

Aminosides

relation C_{max}/CMI - guérison clinique



Moore JID 1987

Optimisation de la posologie : aminosides

- L'objectif est d'obtenir dès la 1^{ère} dose une Cmax élevée garante de l'efficacité (bactéricidie, EPA prolongé)
- La Cmax est
 - directement proportionnelle à la dose administrée
 - inversement proportionnelle au Vd)
- Objectifs
 - Cmax tobra, genta, et nétilmicine $\geq 24 - 40$ mg/l
 - Cmax amikacine, et isépamicine $\geq 48 - 80$ mg/l

**En fait, si fonction rénale N et dose unitaire RPC
→ Cmax rarement > 15 et 40 mg/l**

Association AB

- **Débat monothérapie versus association d'AB souvent irrationnel, du domaine des croyances**
- **Grandes différences d'approche de la situation entre l'Amérique du Nord et l'Europe: la vérité doit se situer au milieu**
- **Multiples molécules disponibles avec plusieurs schémas possibles**
- **Discordance « boîtes de Pétri » et clinique souvent flagrante**

But des associations

- **Élargissement du spectre**
- **Synergie**
- **Prévention de l'émergence de mutants résistants**
- **Diminution toxicité**

Association d'antibiotiques (Conf. experts SFAR-SRLF 2000)

Pour quelles bactéries une association ?

- **BGN**

- *P. aeruginosa* +++

- *Acinetbact. spp, Enterobact. spp, Serratia spp*

- *Entérobactéries B-LSE ou à niveau de résistance inhabituel*

Association d'antibiotiques : (Conf. experts SFAR-SRLF 2000)

Pour quelles bactéries une association ?

- **Cocci à Gram +**

- Streptocoques et entérocoques

- synergie B-lactamine/aminosides (genta ++)

- (sauf si haut niveau résistance aux aminosides)

- *S. aureus* sensible à la genta

- SASM : oxacilline/genta = synergie

- SARM : vancomycine/genta = légitime

- SARM genta-R : intérêt des associations ?

Association d'antibiotiques : (Conf. experts SFAR-SRLF 2000)

Indications des associations

Intérêt formel souvent difficile à affirmer

- ↗ du spectre en traitement probabiliste
incertitude microbiologique (IN +++)
- Conditions d'action des AB difficiles
- Bactéries peu sensibles (*P. aeruginosa*) ou à risque élevé de mutation
- Utilisation de molécules à pouvoir mutagène ↗

Association d'antibiotiques : **(Conf. experts SFAR-SRLF 2000)**

Indications des associations > 5-7 j

- **Neutropénies fébriles profondes, durée >7 j**
- **Infections à entérocoques**
- **Endocardites**
- **Infections osseuses**
- **Abcès cérébraux**

Association d'antibiotiques : (Conf. experts SFAR-SRLF 2000)

Réévaluation d'une association

- **Adaptation aux résultats microbiologiques +++**
- **Maintien association rarement >2 à 5 j**
 - **Amélioration clinique, ↘ inoculum**
 - **↘ pression de sélection et du coût**

B-lactamine/aminoside → B-lactamine

B-lactamine/quinolone → B-lactamine

Quinolone/aminoside → quinolone

Usage prolongé aminoside = exception

Association AB : tendance actuelle

- **Élargissement du spectre** 
- **Synergie** 
- **Prévention de l'émergence de mutants résistants** 
- **Diminution toxicité** 

Association AB : tendance actuelle

- La monothérapie est une alternative tout à fait valide dans le traitement probabiliste des infections graves à condition d'utiliser une molécule à large spectre.
- Le but d'une association est de limiter la proportion d'antibiothérapie empirique inadaptée.
- Le terrain n'est pas forcément un obstacle, même chez l'immunodéprimé.
- Il faut discuter une association en cas d'état de choc ou de forte suspicion de *P.aeruginosa*

Réduction des durées de traitement

- **Pneumopathie**

- communautaire (ATS 2001, SPILF 1999, IDSA 1998)

- 7-10 j même si hémoc + ou 72 h après l'apyrexie
(intracellulaire 10-14 jours)

- nosocomiale

- ATS 1995 : 7-10 jours pour SDMS, H.I, sinon 14-21j...

- Chastre JAMA 2003 : 7 jours vs 15 jours

- **Péritonite communautaire (SFAR 2000)**

- Plaie pénétrante (ouverture digestive)+ chir <12 h 24 h (A)

- P. localisée, ulcère gastrique ou duodéal perforé 48 h (A)

- P. généralisée opérée rapidement 5 j (D)

- P. généralisée stercorale 7-10 j (D)

- P. vue tardivement quelque soit la localisation 7-10 j (D)

Amélioration de l'antibiothérapie

- Problème des données de la littérature :
 - manque d'études cliniques de bonnes pratiques
(ex : Durée traitement des PAVM Chastre JAMA 2003)
 - préciser la relation consommation/résistance
 - intérêt (?) du «cycling» et de la rotation des ATB
 - Analyse critique des publications

PAN et ATB : 5 consensus → 3 conclusions #

Consensus péritonite → limites de l'EBM ?

Consensus IU nosocomiale et pts de réanimation

Méthodologie de certaines publications

(ex : Linezolide vs vancomycine dans PAVM

Kollef Int Care Med 2004)

Maîtrise de l'antibiothérapie

- Outils de la régulation -

Modèles restrictifs

Modèles éducatifs

« Formulaire »

Accès limité

Avis spécialisé préalable

« Stop orders »

Protocoles - Rotation

Prescriptions assistées par ordinateur...

Nécessité d'équipes multidisciplinaires

Rotation des AB : peu de données

Littérature → plus de questions que de réponses

- Présuppose qu'une population de bactérie peut redevenir sensible...
- Quelles classes d'AB ?
- Durée des cycles ?
- Comment mesurer la part respective de la pression de sélection et de la transmission croisée ?

Règles d'utilisation des AB

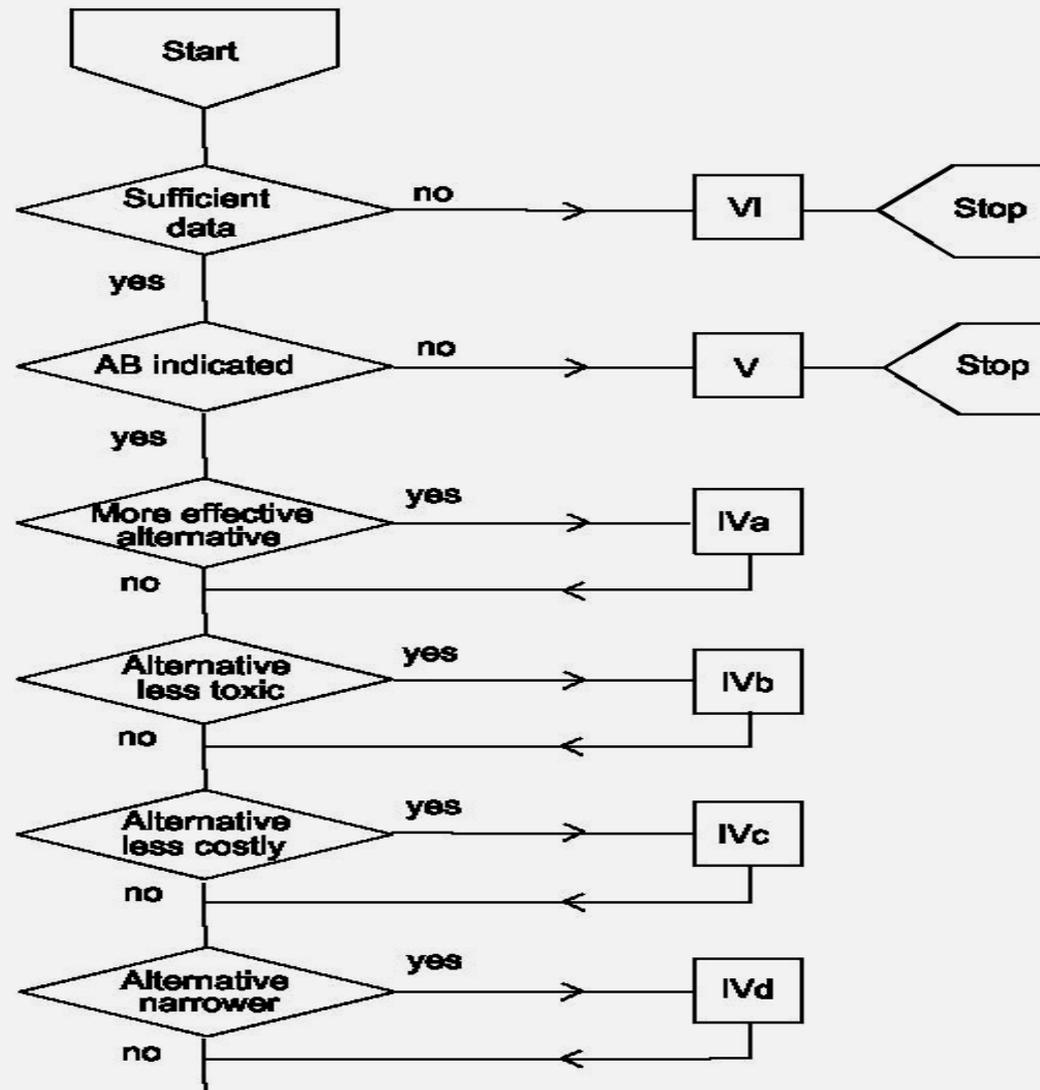
- Utilisation d'AB que si nécessaire...
- Respect des données PK/PD
- Limitation de l'emploi des AB à large spectre → réévaluation du traitement +++
- Associations ?
- Réserver certaines molécules
- Délivrance contrôlée (nominative +++)
- Cycling et rotation ?

Le traitement est-il justifié?

Le traitement est-il adapté?

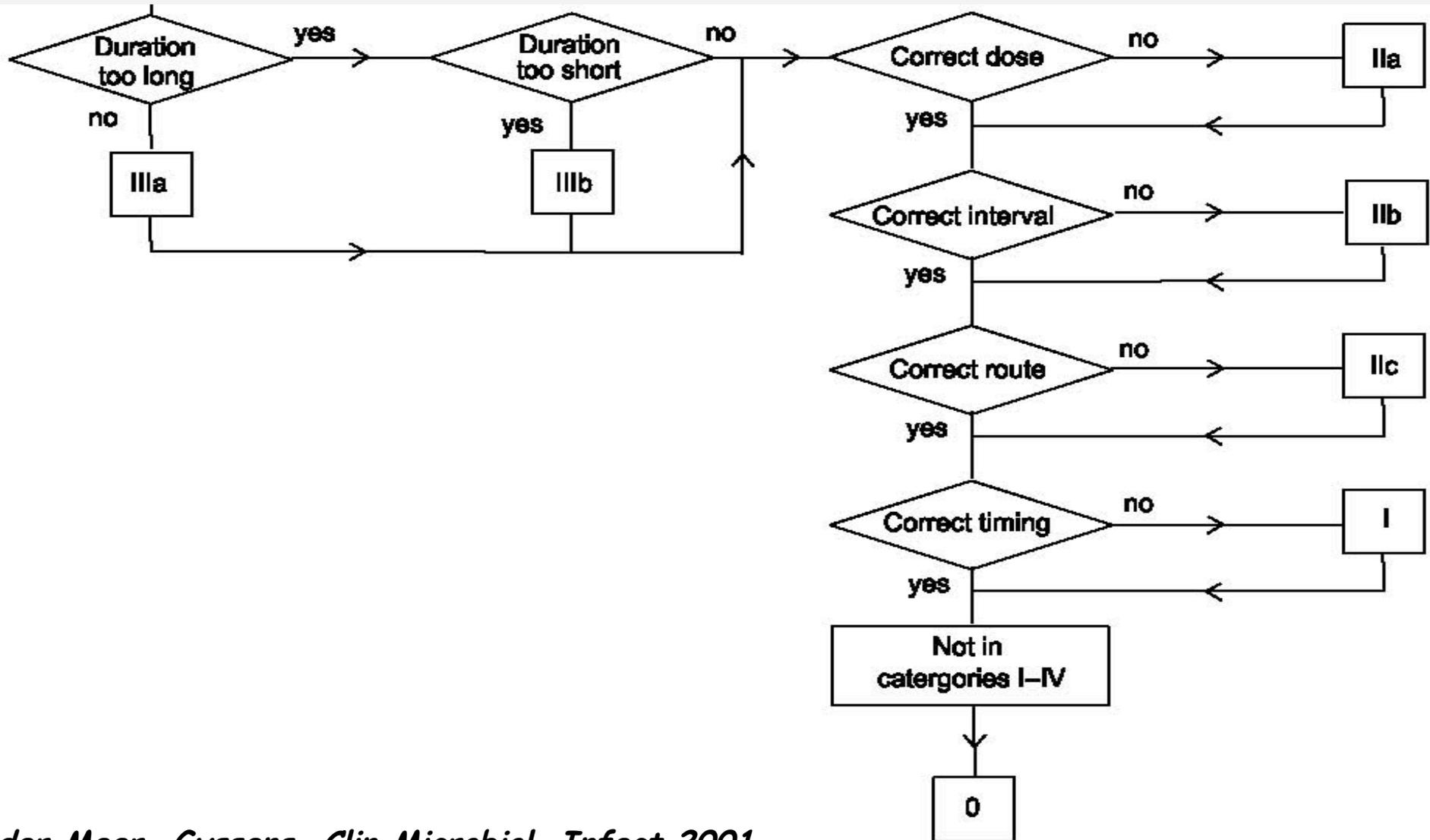
Le traitement est-il adéquat?

Etape 1 : le bon choix de molécule



Etape 2 : le bon déroulement du traitement

(SUITE)



EN REANIMATION...

**« L'obéissance à la loi qu'on s'est prescrite est liberté »
(J.J. Rousseau, Le contrat social)**

- Définir des règles, une organisation = bâtir une politique locale
- Mesures « pédagogiques » et « restrictives » combinées :
 - recommandations
 - liberté des traitements de 1ère intention; restrictions ciblées
 - réévaluation systématique à J3 et J8-10
 - analyse critique des diagnostics
 - contrôle des associations d'antibiotiques
 - contrôle durée des traitements
 - optimisation pharmacodynamique

PLACE DE L'INFORMATIQUE

Outil d'information : dg, épidémiologie, biologie patient...

Outil d'émission : prescription et dispensation individualisées

Outil de suivi

Sert la politique, mais ne la fait pas !

Utilisation des Antibiotiques

