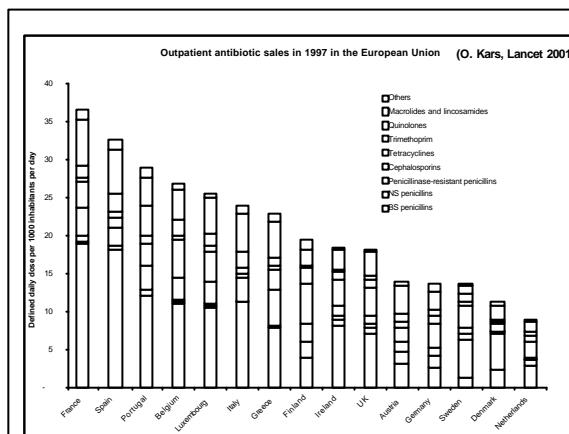


Stratégies et bonnes pratiques de l'antibiothérapie en ville

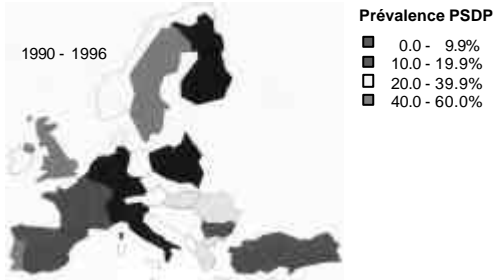
*P. Dellamonica
CHU de Nice*

- I- Les consommations en Europe et la résistance - Résistance et échec clinique
- II- Existe-t-il une logique des recommandations ?
- III- Comment faire évoluer l'utilisation des antibiotiques ?
- Programme intégré de formation
- IV- Pourquoi la France a une situation particulière dans la prescription des antibiotiques ?

I- Les consommations en Europe Résistance et échec clinique



Disparité géographique des phénomènes de résistance



CIPi 1998

Objectif : tuer la bactérie pour que le patient guérisse !

Méthodes pour évaluer l'antibiotique :

- Antibiogramme
- CMI
- CMB
- Modèles animaux
- Surveillance des patients traités - Succès/Echec

Quelles pathologies surveiller ?

- Méningite
- Pneumonie - Bactériémie (critère objectif)

1) Méningite

- Nombreux cas d'échecs documentés en rapport avec des Pneumocoques CMI > 2mg/l
- Références :
 - C. Olivier. Pneumococcal meningitis resistant to penicillin : epidemiology. Arch Pediatr 1996, 3 S96-8
 - E. Bingen, C. Doit & al. Multiple recurrences and relapse of *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Lancet 1995, 346 : 311
 - KA. Wise, M. Bedford & al. Meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* showing high level resistance to penicillin. Pathology 1995, 27 : 165-7
 - KP. Klugman, HJ. Koornhof. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Lancet 1997, 350 : 233-4
 - CC. John. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis : case report and review. Clin Infect Dis 1994, 18 : 188-93

2) Pneumonie

Rôle des antibiotiques sur la mortalité :

- Référence de la mortalité sans antibiotique : 1952/1962, Brooklyn Hospital NY (Austrian & Gold 1964), n = 1100 : 13%

- Comparer à une période avec antibiotiques : 1966/1995, Fine (1996), n = 4400 : 13%

L'antibiotique a-t-il influencé les décès :
NON

S'agissait-il des mêmes patients ?

Résistance et échec clinique (SP) ? :
1984/1993, Pallares (1995), Niveau de résistance 29% :

- Patients traités pour SPSP par Ampic ou Pénic : mortalité 19%
- Patients traités pour SPRP par Ampic ou Pénic : mortalité 25% (NS)

- Patients traités pour SPSP par C3G : mortalité 22%
- Patients traités pour SPRP par C3G : mortalité 25%

Aucune différence statistique
entre ces groupes

Bilan des études comportant des SPRP

Site	Année	N	SPRP (%)	Mortalité (%)
Barcelone	84-93	504	29%	28%
Israël	87-92	366	23%	12,5%
Ohio	91-94	499	8%	19%
Afrique du Sud	93-94	108	32%	12%
Atlanta	94	192	23%	14%
Barcelone	96-98	101	49%	11%

Quels sont les facteurs associés à la mortalité

(ex : étude Atlanta 1994 - Patients bactériémiques)

192 patients	Péni S	SPSD ou R	P
Décès	16 (11%)	10 (23%)	NS
Complication suppurative	3 (2%)	4 (9%)	< 0,05
Shock	12 (8%)	4 (9%)	NS
Insuffisance respiratoire	17 (11%)	8 (18%)	NS
Admission en Réa	33 (22%)	11 (25%)	NS

- Mortalité si traitement adapté : 14%
- Mortalité si traitement non adapté : 14% (NS)

Autres facteurs

- Durée d'hospitalisation SPRP : 15,85 jours
- Durée d'hospitalisation SPSP : 12,1 jours

(Plouffe 1996)

Résistance à la Péni et autres facteurs prédictifs de mortalité Bactériémie à pneumo et HIV (Turett, CID 1999)

- Etude rétrospective
- 462 cas - 432 patients
- HIV 50%
- > Facteurs prédictifs
- Bactériémie : 90%
- PSDP : 65%

Macrolides, Fluoroquinolones anti SP / BI

- Nombreuses études d'équivalence : pas de différence
- Souvent réalisées dans des pays à faible niveau de R
- Difficulté pour documenter les échecs
- Pas d'étude de sélection de bactéries mutantes R au décours du traitement

Pneumonie Place des macrolides ?

- Lonks & Medeiros, AAC 1993 : 1 échec
 - Kelley MA, CID 2000 : 3 échecs
 - Waterer GW, Chest 2000 : 1 échec fatal
 - Forgarty C, CID 2000 : 3 échecs
 - Garau J, ICMASK 2000 : 12 échecs
- Corrélation entre résistance in vitro aux macrolides et échecs cliniques mais cas publiés isoléments

- Homme 32 ans
- Traité pour pneumonie par érythromycine
- Aggravation à J3
- Hémocultures : *S. pneumoniae*
- CMI érythromycine : 64 mg/l
Lonks JR, AAC 1993

- H 46 ans, VHC+, infection des VRI :
 - aggravation clinique et radiologique
 - hémoculture : *S. pneumoniae*, CMI : 8 éry
 - F 58 ans diabétique, bronchite :
 - fin de traitement : PAC
 - hémoculture : *S. pneumoniae*, CMI 16 éry
 - 77 ans, myélome, insuffisance rénale, toux
 - PAC à J3, hémoculture : *S. pneumoniae*, CMI 8 éry
- Kelley MA, CID 2000*

- 12 patients
- Bactériémie à *S.p*, 11 pneumonies aigües communautaires (PAC)
- Traités par macrolide :
 - éry (3), azi (4), cla (3), jos (2)
- 12 patients : échecs
- 12 patients : évolution favorable bétalactamine
- 12 souches macrolide-R, 9 *erm*, 3 *mef*
Garau J, ICMASK Séville 2000

Conclusions Bétalactamines et *S. pneumoniae*

- Les modèles animaux démontrent l'activité de l'amoxicilline (1g x 3) sur des souches de CMI : 2mg/l
- Les études cliniques actuelles suggèrent l'absence d'impact clinique de la diminution de sensibilité :
 - au niveau de résistance actuel
 - après ajustement sur âge, comorbidité, état de gravité...

- Chez l'hôte normal
- Fluoroquinolones, pénicilline et amoxicilline :
 - paraissent adaptées au traitement des PAC
 - pour des souches de CMI < 2mg/l
- C3G injectables peuvent être utilisés :
 - pour les souches de CMI : 4 mg/l
 - mais l'expérience est limitée

- Echecs rapportés avec macrolides: concordance entre résistance in vitro et échec (cas rares)
- Recommandations : réserves vis-à-vis des macrolides pour le traitement probabiliste des PAC, en particulier sur terrain fragilisé.
- Pour les Fq : attendre
- Les échecs des Bétalactamines ne sont pas publiés !?

Pourquoi la démonstration R/échec est-elle difficile ?

- Souches invasives (bactériémie - LCR) : niveau de R plus bas
- Dans LCR, rapport CMI/concentration défavorable
- Souches de surface : niveau de R plus élevé mais perte du caractère invasif et fréquence des guérisons spontanées

Biais dans la sélection

- Patients exclus des essais récents : patients les plus graves, à facteurs de risque connus :
 - âge avancé
 - utilisation récente d 'AB
 - hospitalisation récente
 - institutionnalisation
 - déficit immunitaire (VIH)

II- Existe-t-il une logique des recommandations ?

- Sociétés savantes - SPILF / SPRLF/ANAES/AFSSAPS

- AFSSAPS - Définit aussi comment un antibiotique doit-il être évalué !!!!!

Exemples de recommandations

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : exacerbations de bronchite chronique
Recommandations et argumentaire

Définition des stades de la bronchite chronique

* Bronchite chronique simple :

- définition : expectoration quotidienne pendant au moins 3 mois consécutifs au cours d 'au moins 2 ans consécutifs
- en pratique : toux et expectoration chroniques sans dyspnée avec VEMS > 80%

* Bronchite chronique obstructive :

- définition : bronchite chronique avec obstruction persistante des petites voies aériennes, associée ou non à une réversibilité partielle, une hypersécrétion bronchique, ou un emphysème pulmonaire
- en pratique : dyspnée d 'effort et/ou VEMS entre 35% et 80% et absence d 'hypoxémie de repos

* Bronchite chronique obstructive avec IRC :

- définition : bronchite chronique obstructive associée à une hypoxémie de repos en dehors des exacerbations
- en pratique : dyspnée de repos et/ou VEMS < 35% et hypoxémie de repos

- Le recours aux critères cliniques de la triade d 'Anthonisen reste le moyen actuellement le + adapté à la pratique courant pour le diagnostic d 'exacerbation d 'origine bactérienne (grade B) :
 - augmentation du volume de l 'expectoration
 - ' ' ' de la purulence de l 'expectoration
 - ' ' ' de la dyspnée

- L 'existence d 'au moins 2 des critères de cette triade évoque une origine bactérienne
- La fièvre est un critère en faveur de l 'origine infectieuse de l 'exacerbation

Indications de l 'antibiothérapie

- Souvent difficile de poser une indication d 'antibiothérapie lors de la 1ère consultation lorsqu 'elle est précoce par rapport au début d 'évolution de l 'épisode pathologique. Une surveillance clinique est indispensable devant conduire à une réévaluation au cours des 2 ou 3 jours suivants

Indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations de bronchite chronique

Stade de la bronchite chronique	BC simple : - toux - et expectoration chronique - sans dyspnée avec VEMS > 80%	BC obstructive: - dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35 et 80% - et absence d'hypoxémie de repos	BC obstructive avec IRC : - dyspnée de repos - et/ou VEMS < 35% - et hypoxémie de repos
Indication d'une antibiothérapie en 1ère intention	Non	Si présence d'au moins 2 critères de la triade d'Anthonisen	Oui

Indication d'une antibiothérapie lors d'une réévaluation	- Si fièvre > 38°C au-delà du 3 ^e jour d'évolution	- Si fièvre > 38°C au-delà du 3 ^e jour d'évolution ou - si apparition d'au moins 2 critères de la triade	
--	---	--	--

Nature de l'AB	AB groupe 1 : - amoxicilline - céphalosporines Tère G - macrolides - pristinamycine - doxycycline	AB groupe 1 : - si 1 ^{er} traitement et exacerbations peu fréquentes AB groupe 2 : - si échec ou exacerbations fréquentes (> 4 l'année précédente)	AB groupe 2 - amox-ac. - clavulanique - céfuroxime-axétil - céfopodoxime-proxétil - céfotiam-hexétil - lévofloxacine - moxifloxacine - ciprofloxacine
----------------	---	--	--

- Le cotrimoxazole est un mauvais choix du fait de son activité inconstante sur le pneumocoque et de son rapport bénéfique/risque médiocre
- Aucune étude clinique récente !

- Les fluoroquinolones classiques inactives sur le pneumocoque et le céfixime ne sont pas recommandés
- La ciprofloxacine doit être réservée au traitement des infections à Gram négatif (*P. aeruginosa*)

Commentaires

- Difficultés pour le MG de distinguer les stades
- Réévaluation à J3 --> surconsommation ?
- Pourquoi proposer certains AB alors que le taux de R est élevé ? (cyclines, macrolides...)
- A l'inverse, pourquoi ne pas citer certains (macrolides, C1G...), alors que les études cliniques randomisées ne montrent pas de différence !? Mais elles sont pour certaines anciennes !

Durée de l'antibiothérapie

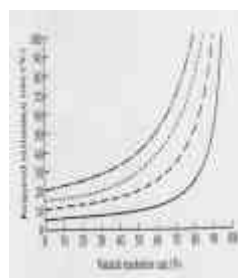
- La durée du traitement est classiquement de 7 à 10 j (grade C). Cependant des études ont été menées pour certains AB, avec des durées de traitement raccourcies à 5j (grade B)

Commentaires

- Les recommandations tiennent compte de la R alors que la preuve clinique n'est pas claire
- Essais cliniques inadaptés ?

- L'industrie pharmaceutique sponsorise des études d'équivalence et non de supériorité :
 - moins d'inclusion
 - fait confiance au marketing pour la promotion?
 - suit les recommandations de AFSSAPS
- En fait, problème majeur car beaucoup des patients non traités auraient aussi guéri, surtout pour les infections non invasives
- Très peu d'études s'intéressent à la sélection de bactéries R au décours du traitement

Guérison et résistance



Si la guérison spontanée est de 70% et si le prescripteur est suffisamment "bon" pour détecter qu'1 patient sur 20 (5%) va être en échec, il faut un taux de 17% de R avant que le prescripteur perçoive une réduction des succès.

- La résolution spontanée est de 75% et le taux de réponse après traitement est de 85%
- 50% de résistance au comparateur provoquera une réduction d'efficacité de 5% (80% au lieu de 85%)
- Dans ce cas, l'échantillon nécessaire pour faire cette démonstration sera de 1426 patients!

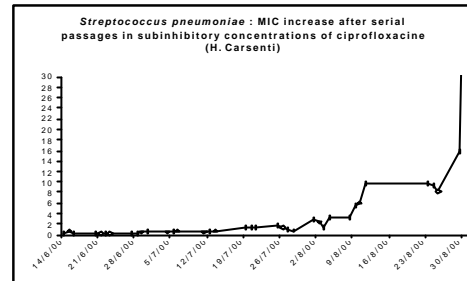
Que faudrait-il faire ?

- Faire les études comparatives en France et en Espagne où le taux de résistance est le plus élevé dans les infections respiratoires, avec des effectifs appropriés au taux de R et à la résolution spontanée et chez des patients à risque
- Ou bien traiter des infections dans lesquelles la guérison spontanée est très faible (méningite) et si possible, pour des agents à taux de R élevé

Nouvelle définition du succès pour différencier les AB

- Restitution *ad integrum* (guérison classique)
- Sans sélection de bactérie R, sans rechute ou réinfection (diminution transmission de bactérie R)

Selectionner des antibiotiques dont l'activité intrinsèque et la pharmacologie ne favorisent pas la sélection de bactéries R - SubCMI



Role de la T1/2

Traitement de streptocoque du groupe A (angine). Etude du portage nasopharyngé de SP. L'azithromycine provoque la sélection de SPR aux macrolides
Morita & al., Ped Infect Dis J, 2000

Proportion de SPR Erythro :

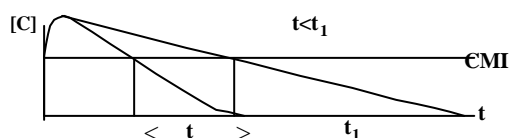
J 0	J 17	J 32
4%	35%	41%

Effet de la T1/2 des macrolides sur la sélection

- Azithromycine 10mg/kg 3 j vs clarithromycine 7.5mg/kg 2 fois/j, 7j
- Taux de succès: pas de différence
- 6 semaines plus tard : résistance chez les bactéries commensales de l'oropharynx : Clarithromycine 10%, Azithromycine 90%!
(Guggenblicher, Infect Med 1998)

- CMI à la clarithromycine et à l'azithromycine ne sont pas différentes
- Mais la T1/2 de la clarithromycine = 5 h
- La T1/2 de l'azithromycine = 48 h

Dellamonica P., JAC 2002



Peut-on proposer de nouvelles méthodes plus proches de la clinique que la CMI pour évaluer l'efficacité prédictive d'un antibiotique = MPC (Mutation Prevention Concentration: *in vitro*)

- Utilisation d'un inoculum fort (clinique) : 10^9 au lieu de 10^6
- EA Coyle, GH Brown *et al.*, ICAAC 2000, Abstract 298: *Streptococcus pneumoniae* levofloxacin:

- 4 souches:

	MIC/MBC	MPC
1	1/1 (mg/L)	2 (mg/L)
2	1/2 -	4 -
3	1/1 -	2 -
4	1/1 -	4 -

Concentration prévenant les mutations in vivo

Schrag et al. (*JAMA July 4, 2001*)

739 enfants traités pour otite

368 : amoxicillin
90mg/kg
pour 5 jours

371 : amoxicillin
50mg/kg
pour 10 jours

SPDP portage à 28 jours

24%

p=0.03

32%

III- Comment faire évoluer l'utilisation des antibiotiques ? Programme intégré de formation

En ville

- Relation prescription/résistance admise. Nombreuses tentatives de promotion du bon usage des AB
- Enquête auprès des médecins généralistes
- Définition par eux-mêmes de la «non prescription/prescription» puis analyse de ce qui a été fait (situation critique)

I- Etude PAIR

Comment faire pour ne pas prescrire ?

Etudier la pratique des médecins / demandes des patients (Etude PAIR)

11 situations à problème (identifiées par les médecins)

- Le patient souhaite avoir des AB
- Il fait référence à des expériences passées, en particulier lors d'expériences vécues comme des échecs médicaux
- Le traitement AB est déjà commencé
- Le patient renvoie à des épreuves personnelles ou familiales douloureuses
- La prescription d'AB n'est pas le principal problème de la consultation

- Plusieurs médecins sont mis en concurrence
- Il s'agit du 2ème ou 3ème contact pour l'épisode
- Le patient paraît fatigué
- Il est perçu « à risques »
- Le médecin doute sur l'origine virale
- La conviction du médecin est forte et opposée aux recommandations

Pour ne pas prescrire, il faut :

- Repérer si la non prescription risque de poser problème (acceptabilité)
- Prendre la décision de ne pas prescrire puis la négocier
- Faire expliquer sa demande au patient puis expliquer la stratégie médicale à partir des craintes du patient

- Faire un examen précis
- Expliquer la différence entre virus et bactéries
- Proposer une étiologie de « rechange »
- Puis évaluer le nombre de fois où le médecin a fait l'inverse de sa conviction clinique

II- « Antibios quand il faut »

Programme des Alpes-Maritimes et du Nord

A/ En ville : programme départemental pour une utilisation prudente des antibiotiques (Alpes-Maritimes)

Constats

- Pas de données sur une morbidité/mortalité supérieure dans les pays faiblement prescripteurs
- Par contre conséquence sur la résistance des bactéries d'infections communautaires dans les différents pays d'Europe

Nécessité de programme d'action

- Facteurs induisant la prescription:
 - angoisse des parents
 - contexte social défavorable à la garde de l'enfant malade
 - pression de l'industrie pharmaceutique sur le médecin
 - manque de communication médecin - patient
 - croyance des parents

Etat des lieux - Enquête parents « antibiotos quand il faut »

- Mauvaise image des antibiotiques auprès de certains parents (échecs itératifs dans les infections virales)
- Mouvement en faveur des médecines alternatives
- Confiance des parents vis à vis du médecin

Objectifs

- Réduire la prévalence de pneumocoques résistants à la pénicilline
- Eviter les prescriptions superflues et/ou inadaptées d'antibiotiques chez l'enfant en faisant appliquer le Bon Usage

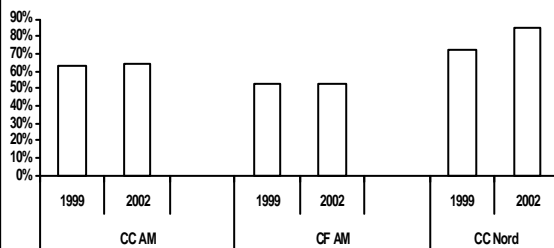
Méthode

- Réalisation d'un état des lieux épidémiologique de la résistance des prescriptions, pathologies invasives
- Elaboration de recommandations pour la prise en charge des infections des voies aériennes supérieures de l'enfant
- Création de messages destinés au public et aux professionnels de santé
- Diffusion des outils, média, pharmaciens, visites confraternelles
- Evaluation du programme par étapes

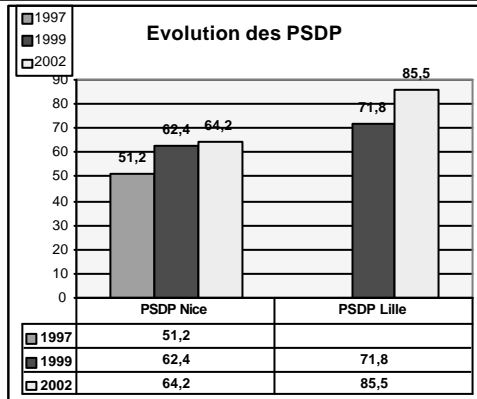
Evaluation

- Surveillance épidémiologique et des consommations d'antibiotiques en pédiatrie
- Comparaison de ces données avec 2 départements témoins
- Détermination des changements d'attitudes et de pratiques des médecins, pharmaciens, parents, personnels de crèches

Proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline



Evolution des PSDP



IV-

Pourquoi la France a une situation particulière dans la prescription des antibiotiques ?

Typologie des systèmes de soin

- Assurance-maladie partiellement privée (Nord Europe, USA) :
 - adhésion de la population à des principes libéraux
 - réticence face à l'interventionnisme de l'état
 - le patient participe au coût de l'assurance

Angleterre (7% PIB)

- MG --> FUND HOLDING
- Pluralisme concurrentiel de l'offre
- Relations contractuelles entre pourvoyeurs et assurés
- Offre de soins : consensus national sur l'investissement

Allemagne (10,5% PIB)

- Cogestion financière caisses-union des médecins
- Caisses en concurrence :
 - agréent une liste de médecin
 - négocient avec l'union le montant de l'enveloppe

France (13,5%)

- Libéralisme médical avec un tiers payant unique et obligatoire, sans limitation, ni d'objectif, ni de moyen !?
- Dérapages continuels --> rattrapage par l'impôt CSG
- Pas d'emprise pour le respect des recommandations de bonne pratique

Conclusion

- AB : objet social
- Résistance : conséquences à venir ?
- Bonnes pratiques existent mais non appliquées

- Comment les faire appliquer ?
- Demande et attente du public : bien-être

Paradoxe de l'AB qui fatigue et de sa
demande de prescription