

Bon(s) usage(s) des antibiotiques ... Mythe ou réalité ...

Paul M. Tulkens



www.facm.ucl.ac.be

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Université catholique de Louvain



www.isap.org

International Society for Anti-infective
Pharmacology (ISAP)

Commission de coordination de la Politique Antibiotique (1999-)

Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments (1998-2006)



Présentation personnelle

Affiliation: Université catholique de Louvain (à Bruxelles)

- Enseignement de la Pharmacologie/Pharmacothérapie
- Cours de 3ème cycle sur le développement du médicament
- Création de la Pharmacie clinique
- Cours WEB de Chimiothérapie anti-infectieuse
- Toxicité des aminoglycosides (et admin. unique quotidienne)
- Nouvelles β -lactames (et infusion continue)
- Fluoroquinolones (et efflux)
- Nouveaux glycopeptides

www.antiinfectieux.org

www.facm.ucl.ac.be



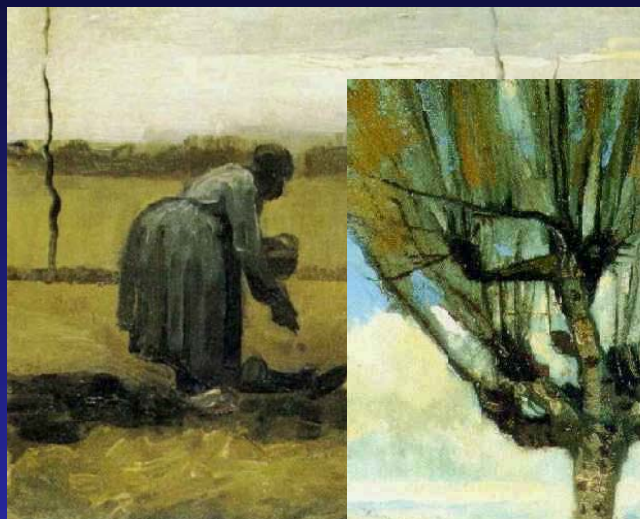
- Editorial board of AAC
- Member of the General Committee of EUCAST (for ISC)

Les antibiotiques sont-ils sur le chemin de la folie?



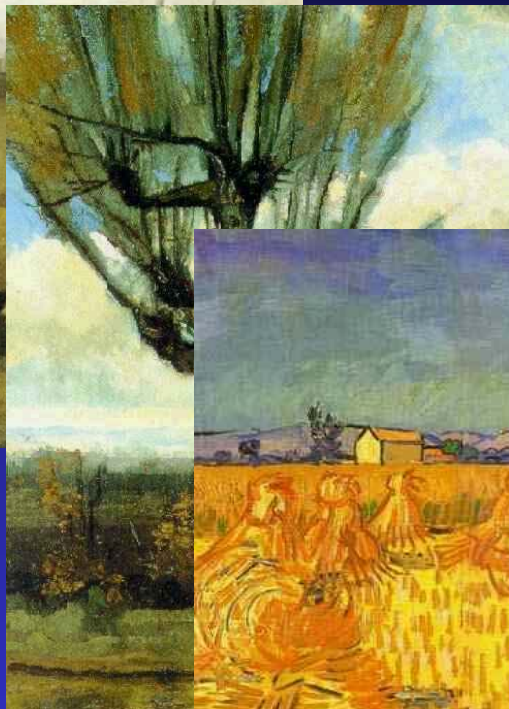
découverts dans les bactéries et les champignons du sol

Les antibiotiques sont-ils sur le chemin de la folie?



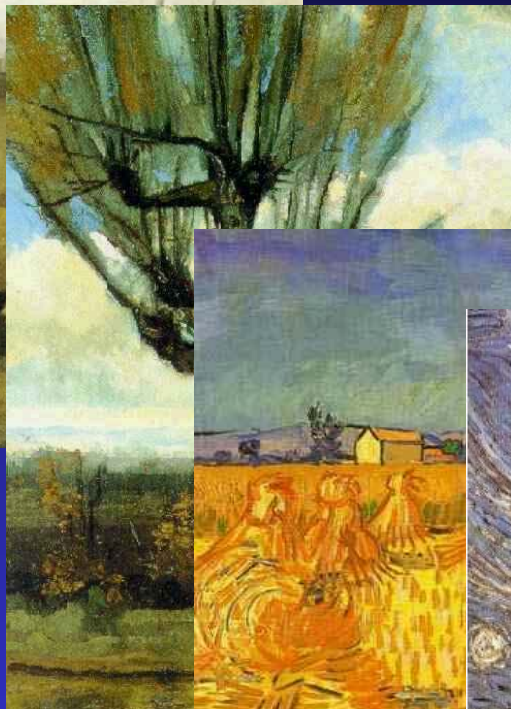
et nous avons vu fleurir les arbres des molécules semi-synthétiques et même totalement synthétiques...

Les antibiotiques sont-ils sur le chemin de la folie?



Et le "General Surgeon" nous a dit que la bataille était gagnée

Les antibiotiques sont-ils sur le chemin de la folie?

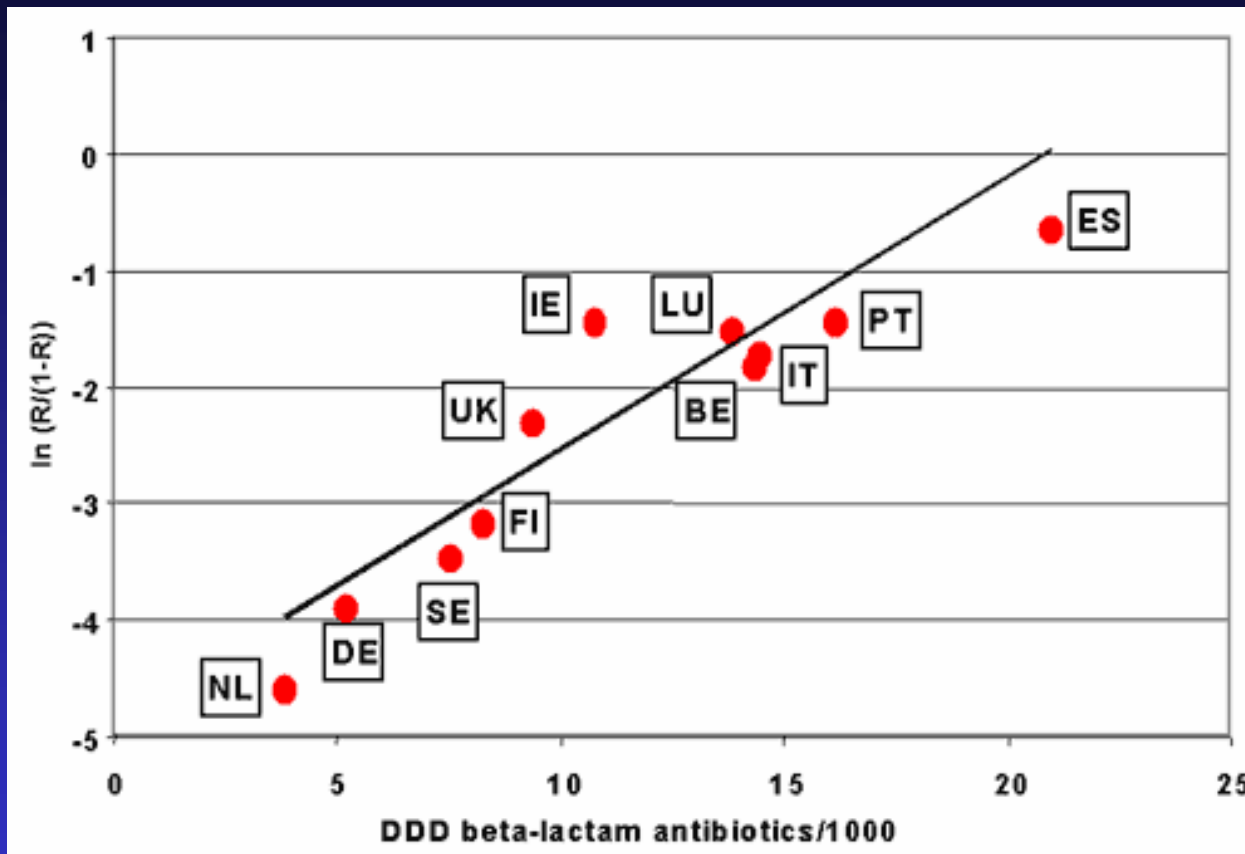


Mais...

Questions ...

- Y-at-il réellement un problème ? ...
- Résistance
 - dans les isolats respiratoires
 - dans les isolats urinaires
- Quid des consommations ?
- Lecture de quelques recommandations ...
- Est-il possible de moins prescrire - que devons (pouvons) nous changer ?

Usage et résistance dans la communauté ...

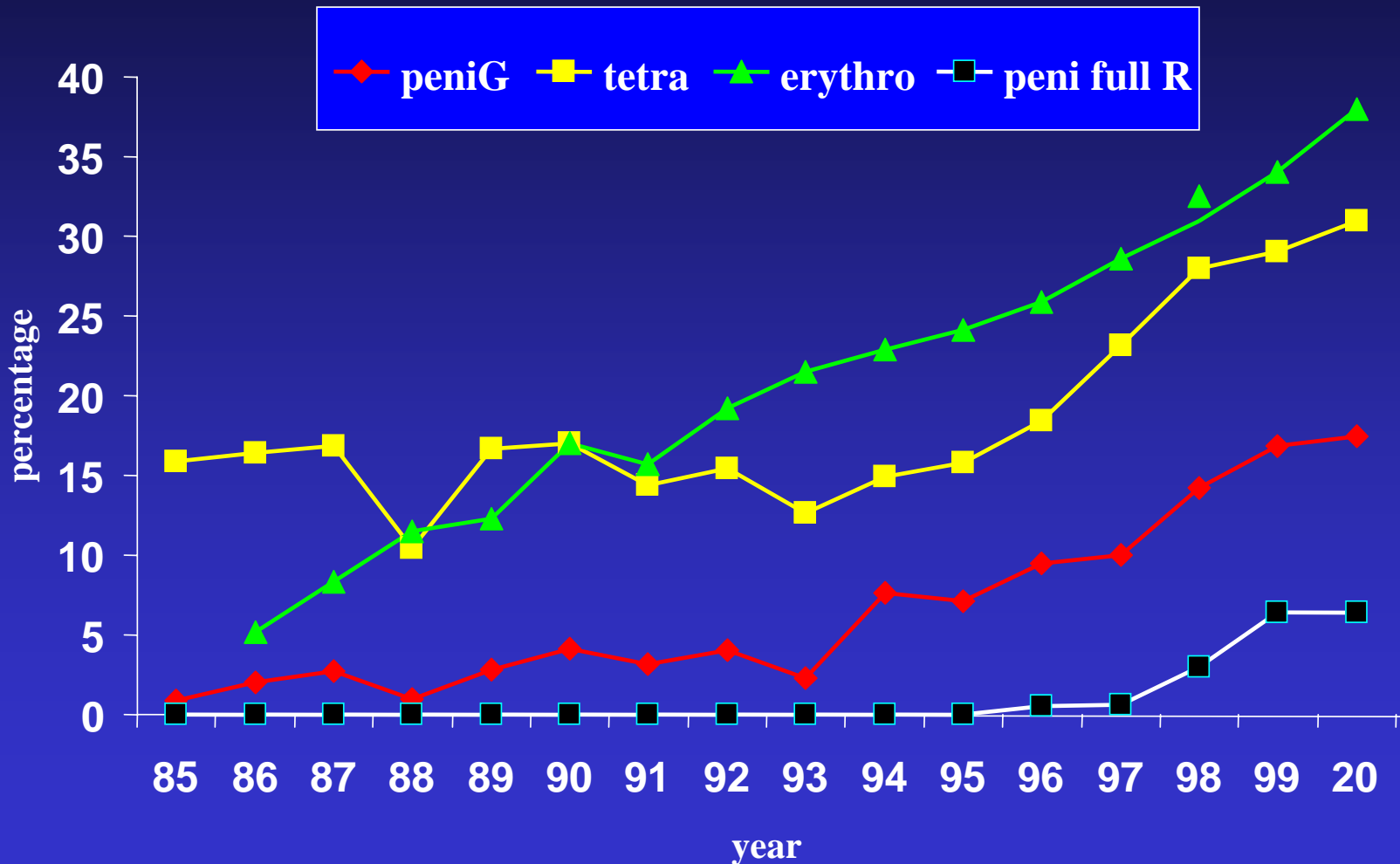


Risk of resistance to β -lactams among invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* regressed against outpatient sales of beta-lactam antibiotics in 11 European countries

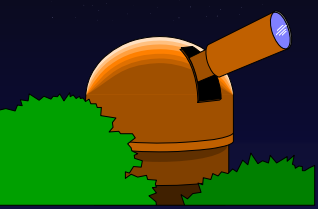
- resistance data are from 1998 to 1999; antibiotic sales data 1997.
- DDD = defined daily doses

Bronzwaer SL, Cars O, et al. Emerg Infect Dis 2002 Mar;8(3):278-82

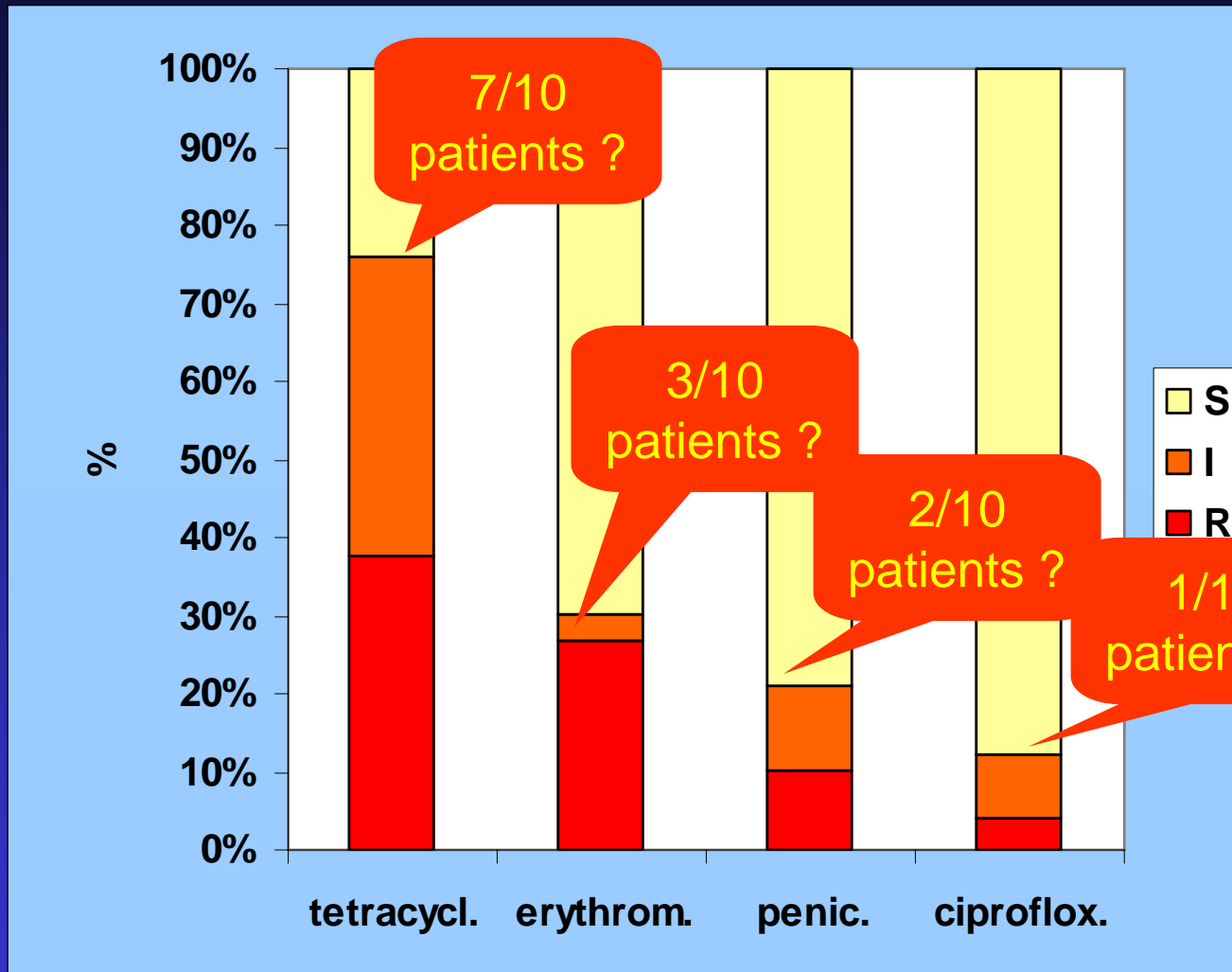
Evolution de la résistance de *S. pneumoniae* en Belgique



Laboratoire de référence des pneumocoques, Louvain, 2000

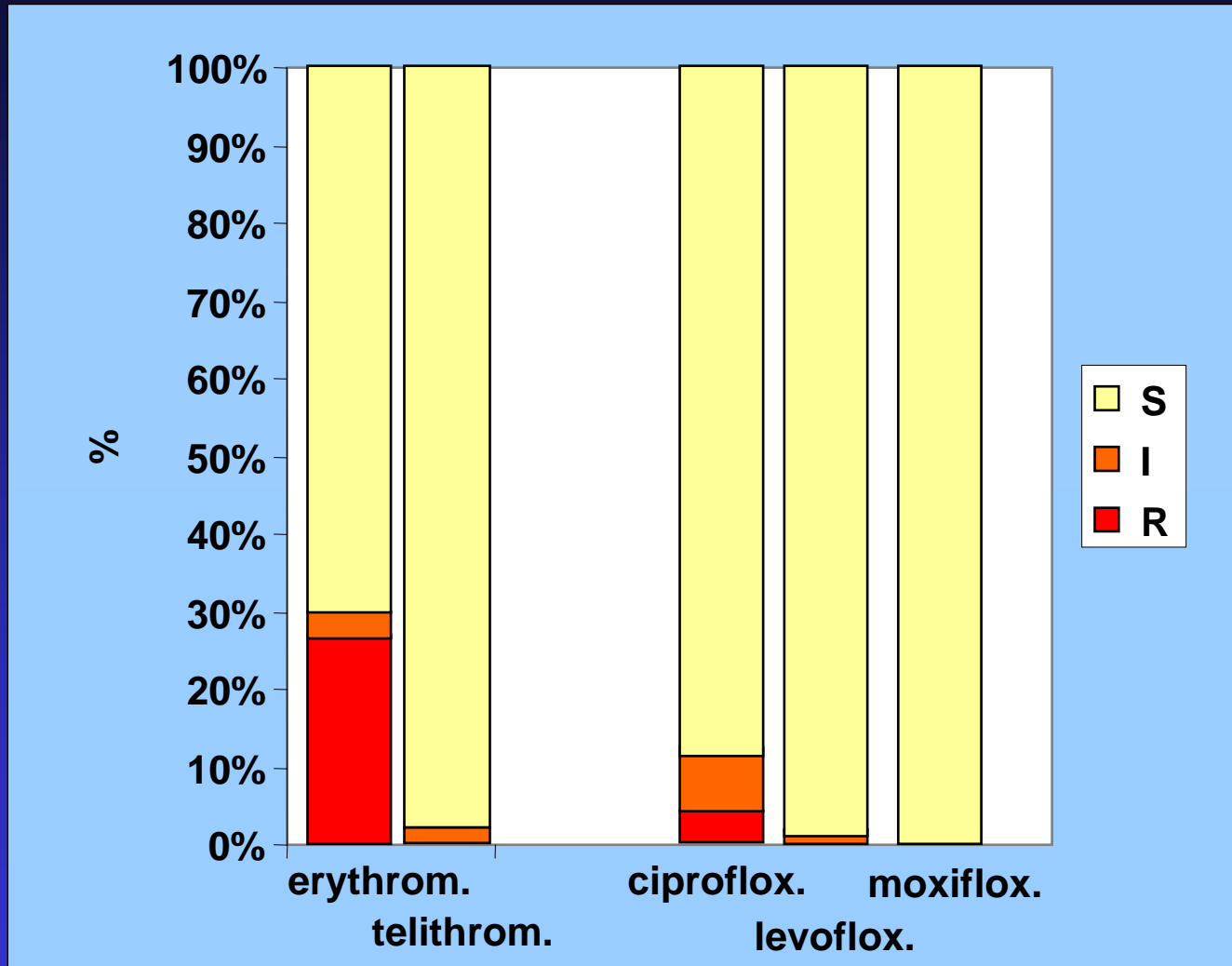


S. pneumoniae : données récentes d'une étude ...

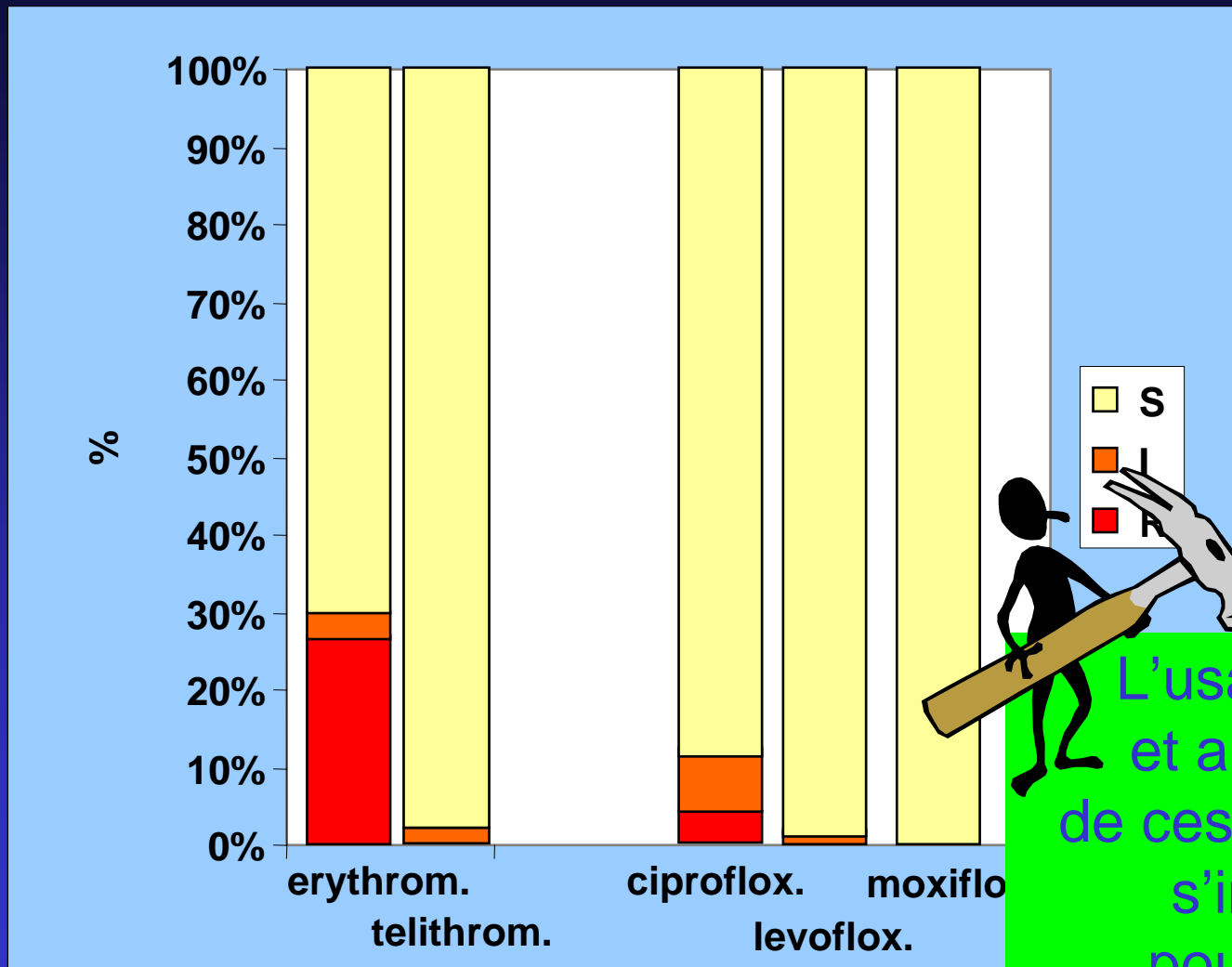


Vanhoof *et al* (2003) *Acta Clin Belg.* 58:111-9

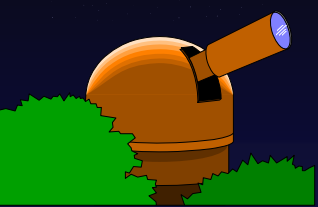
S. pneumoniae : et les nouvelles molécules ?



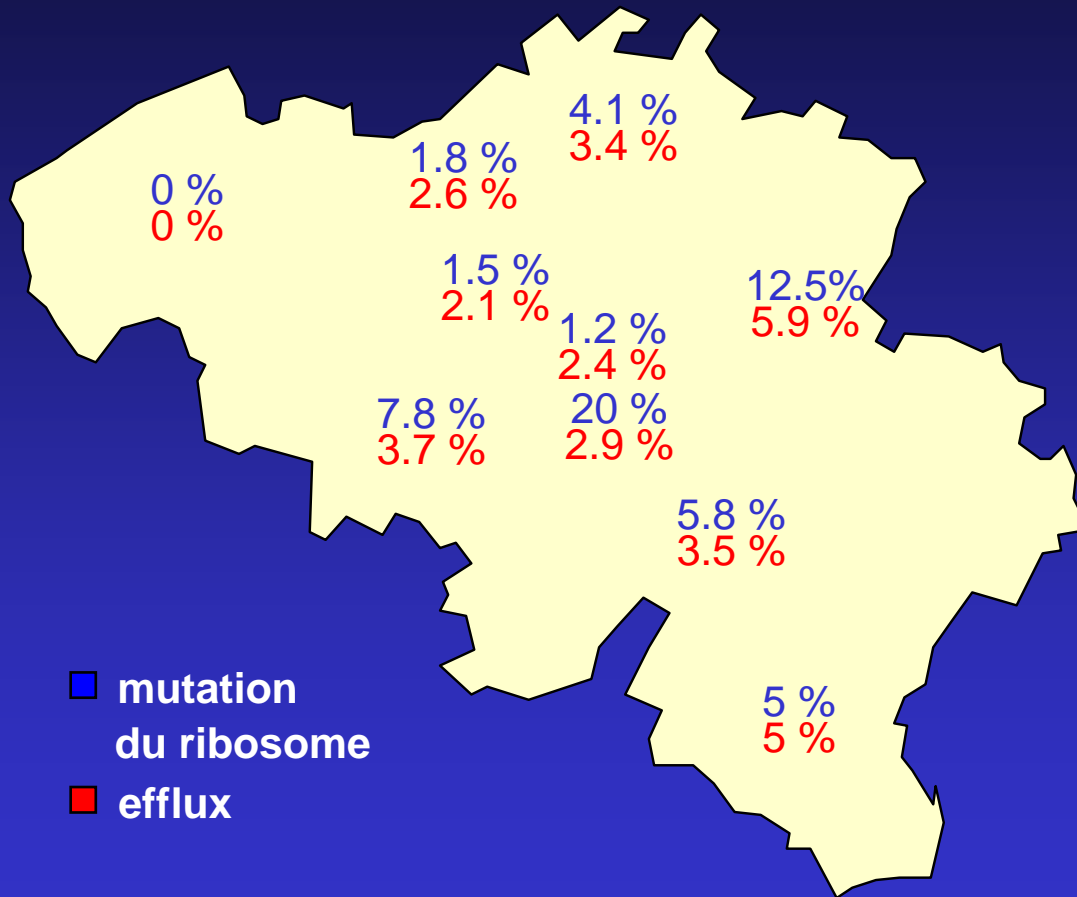
S. pneumoniae : et les nouvelles molécules ?



L'usage prudent et approprié de ces molécules s'impose pour éviter les résistances !



S. pyogenes : où en sommes-nous ?

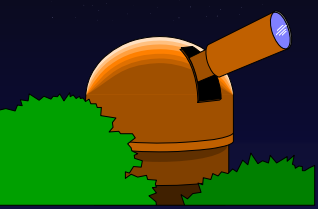


- mutation du ribosome
- efflux

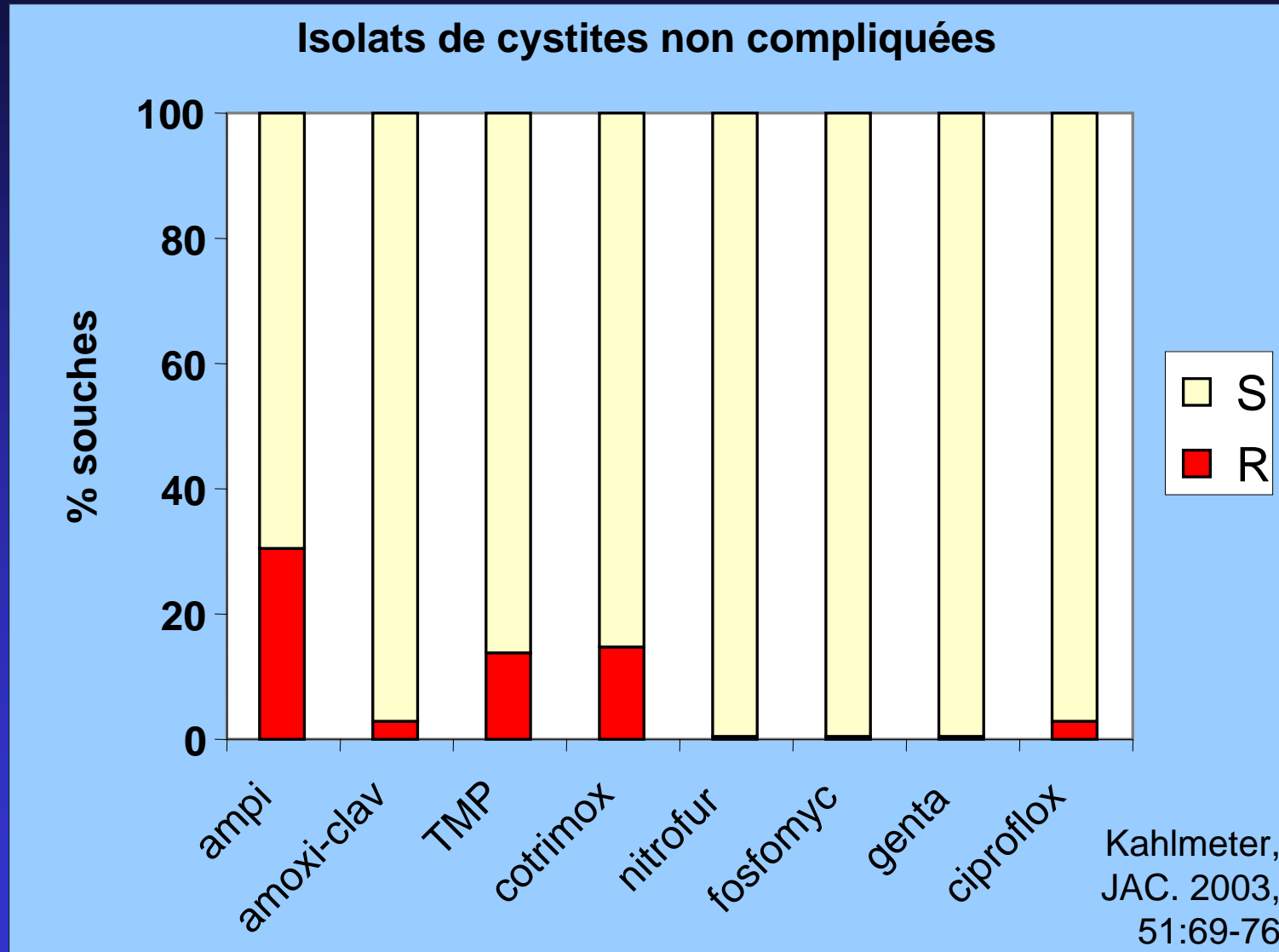
Mais les pourcentages de résistance et les proportions des mécanismes diffèrent d'un région de Belgique à l'autre

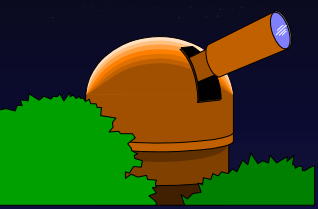


Intérêt de données épidémiologiques locales !



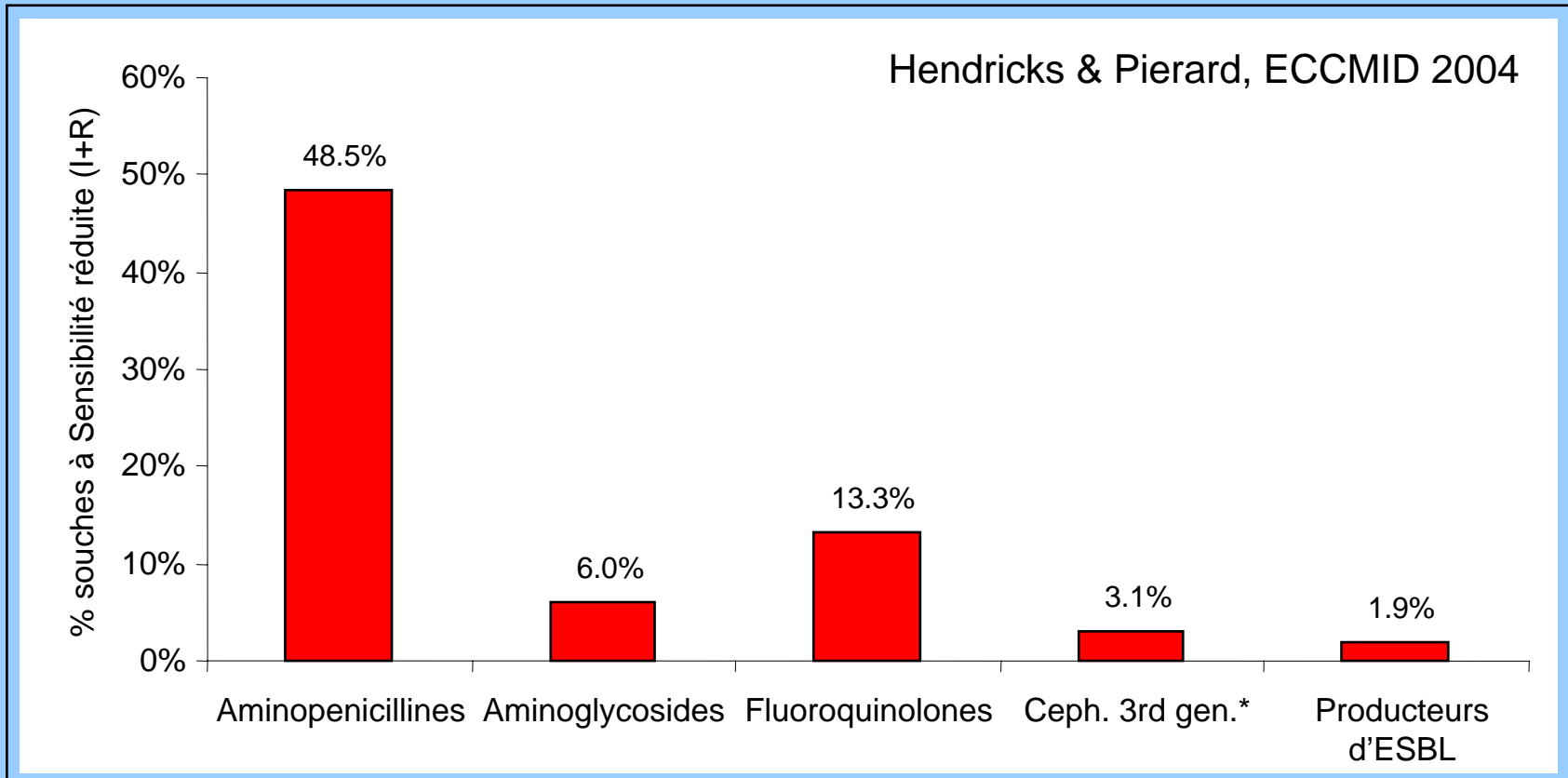
E. coli: quelques données belges assez optimistes ...





E. coli: d'autres données belges plus pessimistes...

Souches invasives



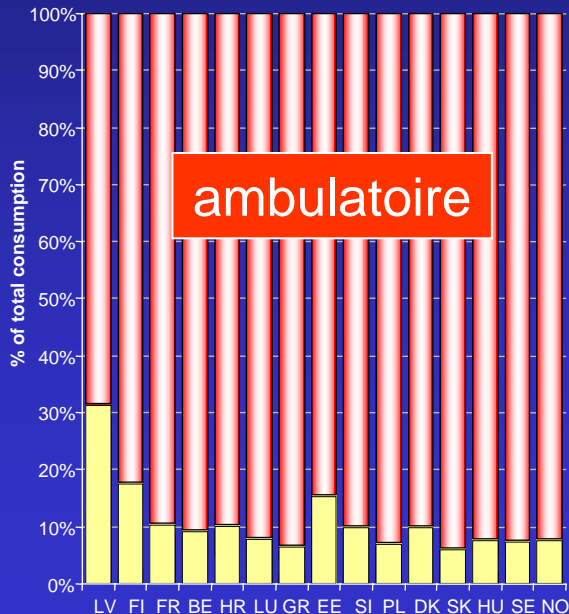
... Nous manquons donc de données systématiques et centralisées !

Consommation d'antibiotiques



10.493 tonnes en 1997 au niveau mondial

- 52% humain
- 35% animal
- 15% croissance animale



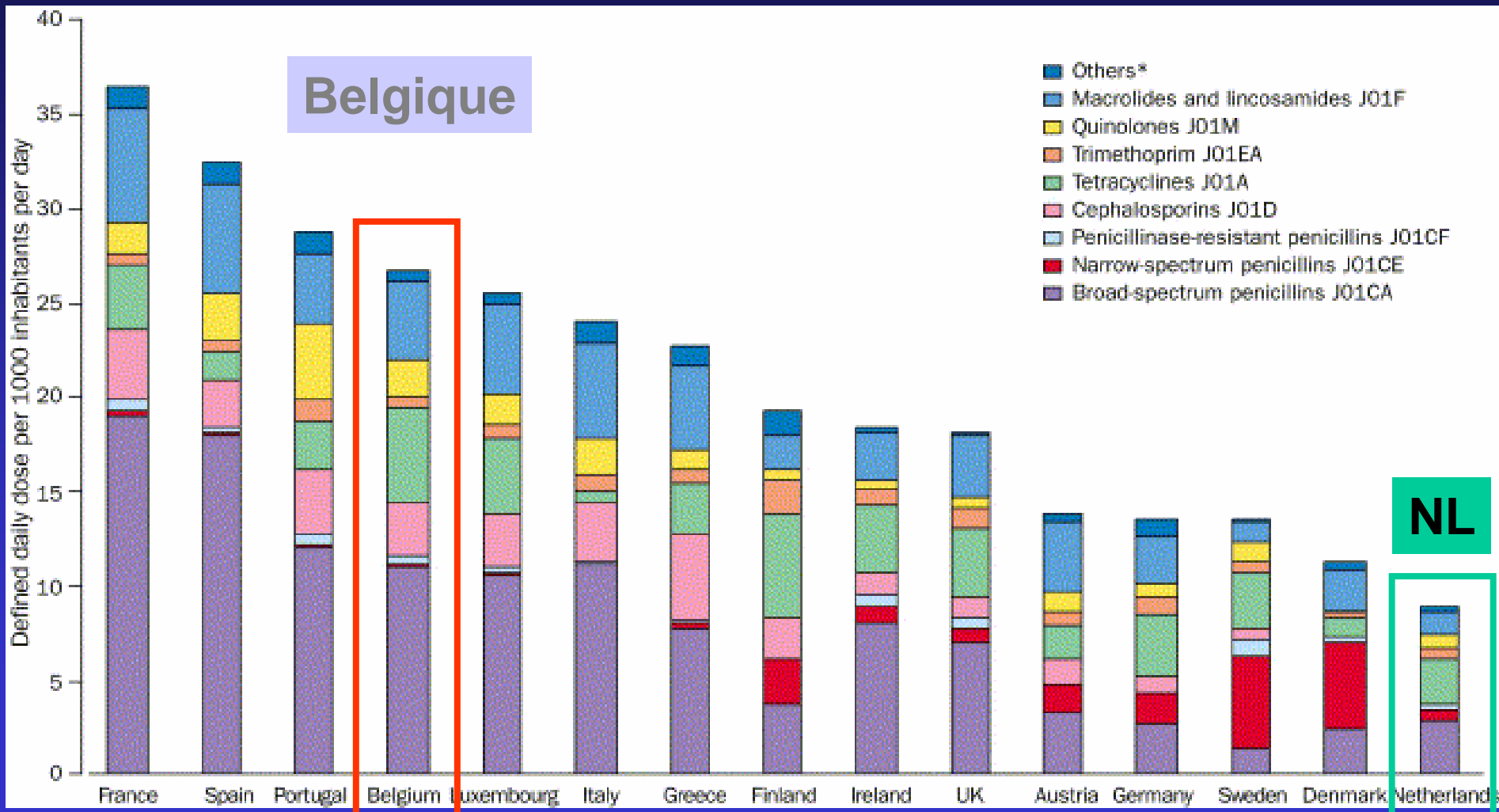
ESAC 2002

Usage hospitalier vs. ambulatoire ?

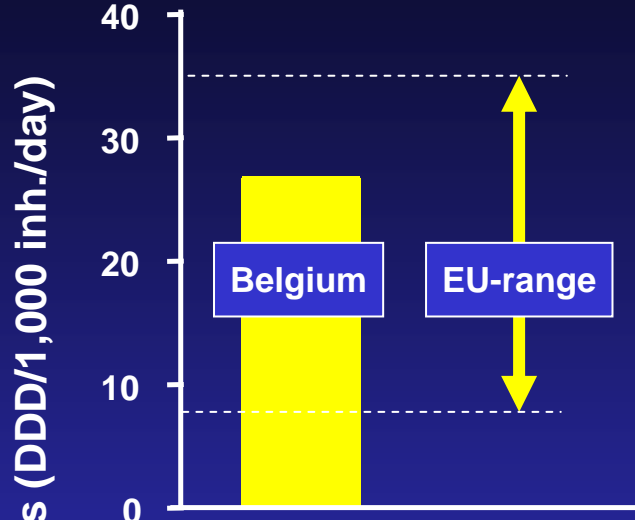
- entre 70 à 93 % ambulatoire en Europe
- env. 91 % en Belgique

Constatacion:

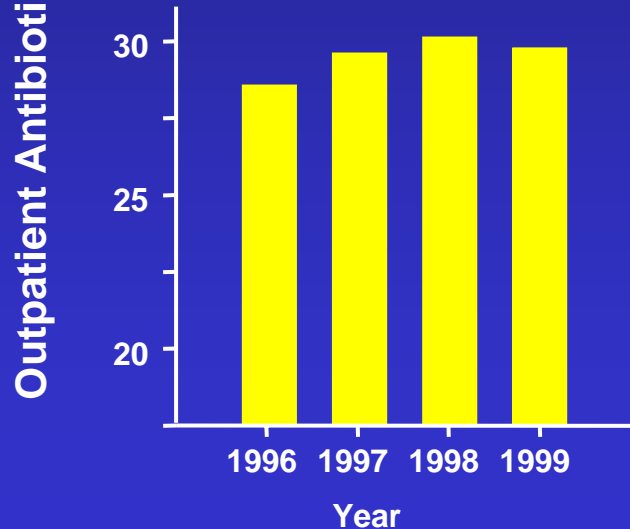
Il existe une TRES grande différence de consommation d'antibiotiques entre les pays de l'U.E!!



Pourquoi des camapagnes ?



- La Belgique (10 mill. hab.) a une consommation supérieure à la plupart des pays e l'U.E. (Cars et al., Lancet 357:1851, 2001);



- Cette cconsommation a continuer à augmenter pendant la période 1996 - 1999 (données de l'Institut Belge de Pharmacoépidémiologie [IPhEB-IFEB])

Qu'avons nous dit au public ?

antibio - Mozilla Firefox

File Edit View Go Bookmarks Tools Help

http://www.antibiotiques.org/

[Nederlands](#) | [Deutsch](#) | [English](#) (for professionals)

.be
HEALTH

Une initiative du Service public fédéral
"Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement"
avec le soutien des Communautés française et germanophone

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et **mieux**

Dernière actualisation : mars 2004

[accès brochure](#)

NEW!
Questions ...
Réponses !

dépliant LES ANTIBIOTIQUES
à utiliser
moins souvent
et mieux

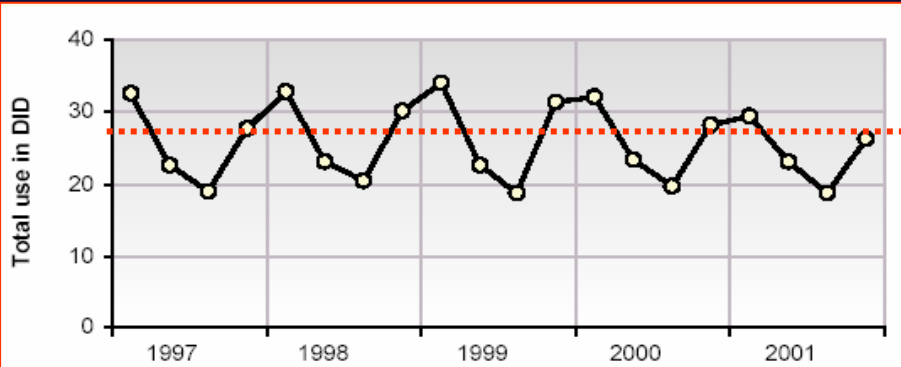
pour en savoir plus **spot TV**

Avec le soutien des sociétés scientifiques suivantes:
Société Belge de Pédiatrie
Société Scientifique de Médecine Générale

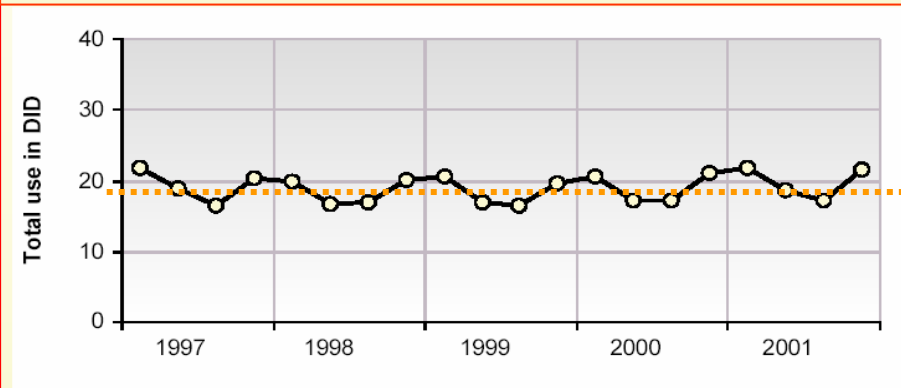
Transferring data from www.antibiotiques.org...

Start | Eudora | C:\textes... | Microsoft... | antibio ... | Jasc Pain... | 12:25

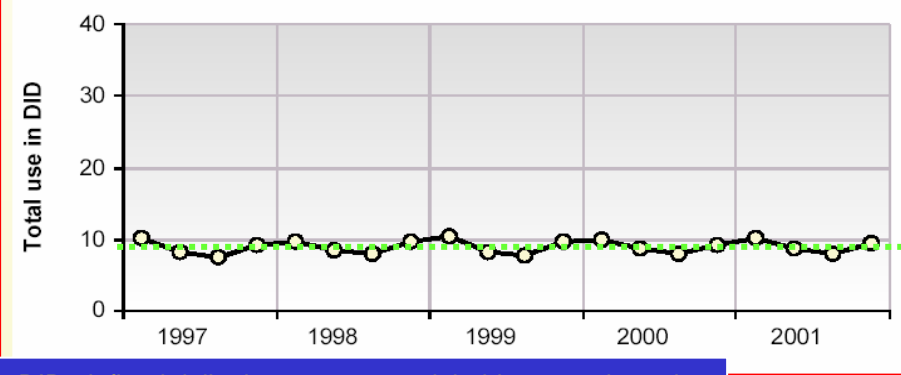
La consommation "anormale" des antibiotiques en Belgique n'est-elle pas liée à un usage inapproprié en cas de "grippe (Influenza) ?



Belgique: climat tempéré ... et grande consommation annuelle d'antibiotiques
→ grandes variation saisonnière



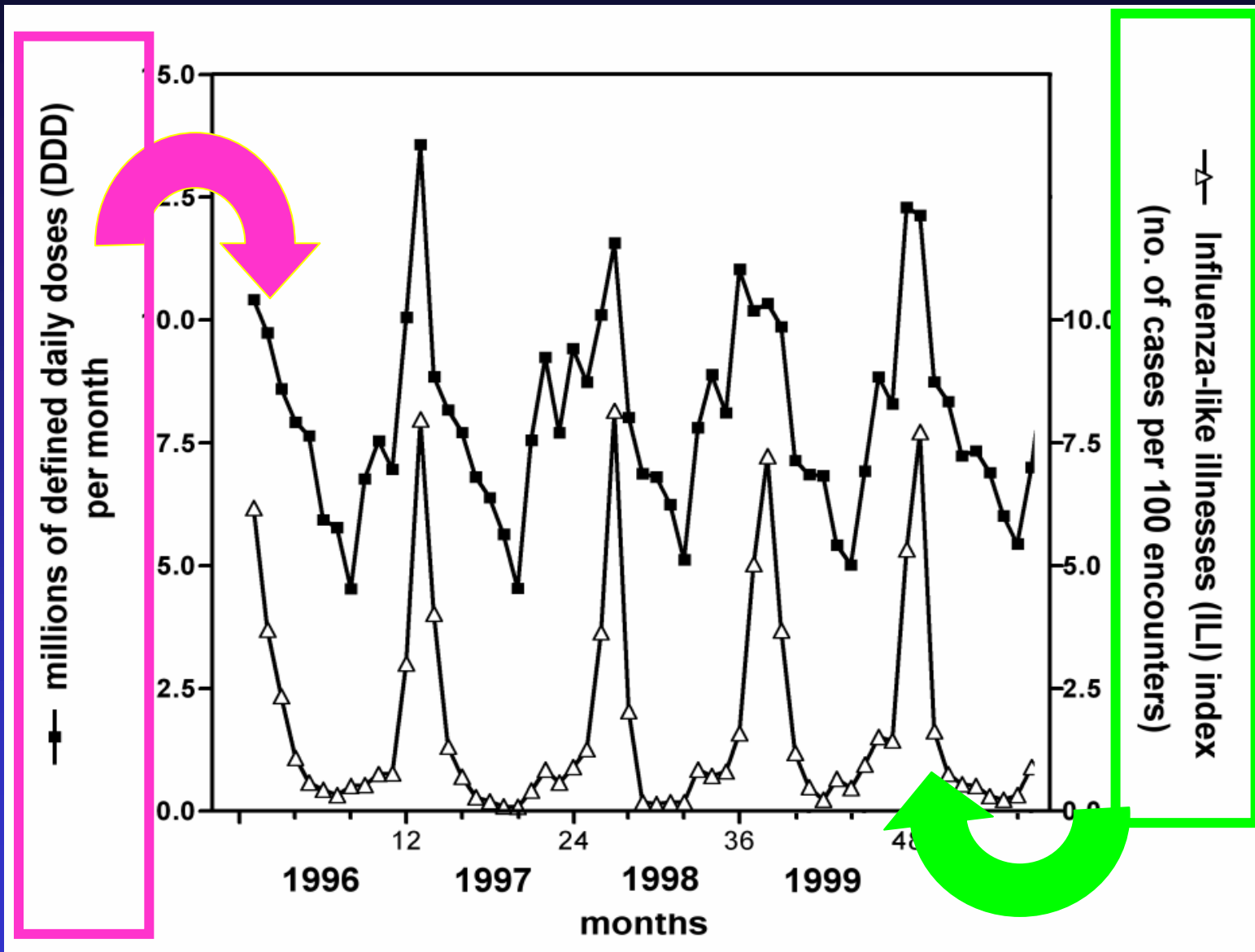
Finland: climat plus froid mais consommation "moyenne" d'antibiotiques
→ variation saisonnière modeste



Pays-Bas: climat semblable à la Belgique mais TRES faible consommation d'antibiotiques
→ quasi pas de variation saisonnière

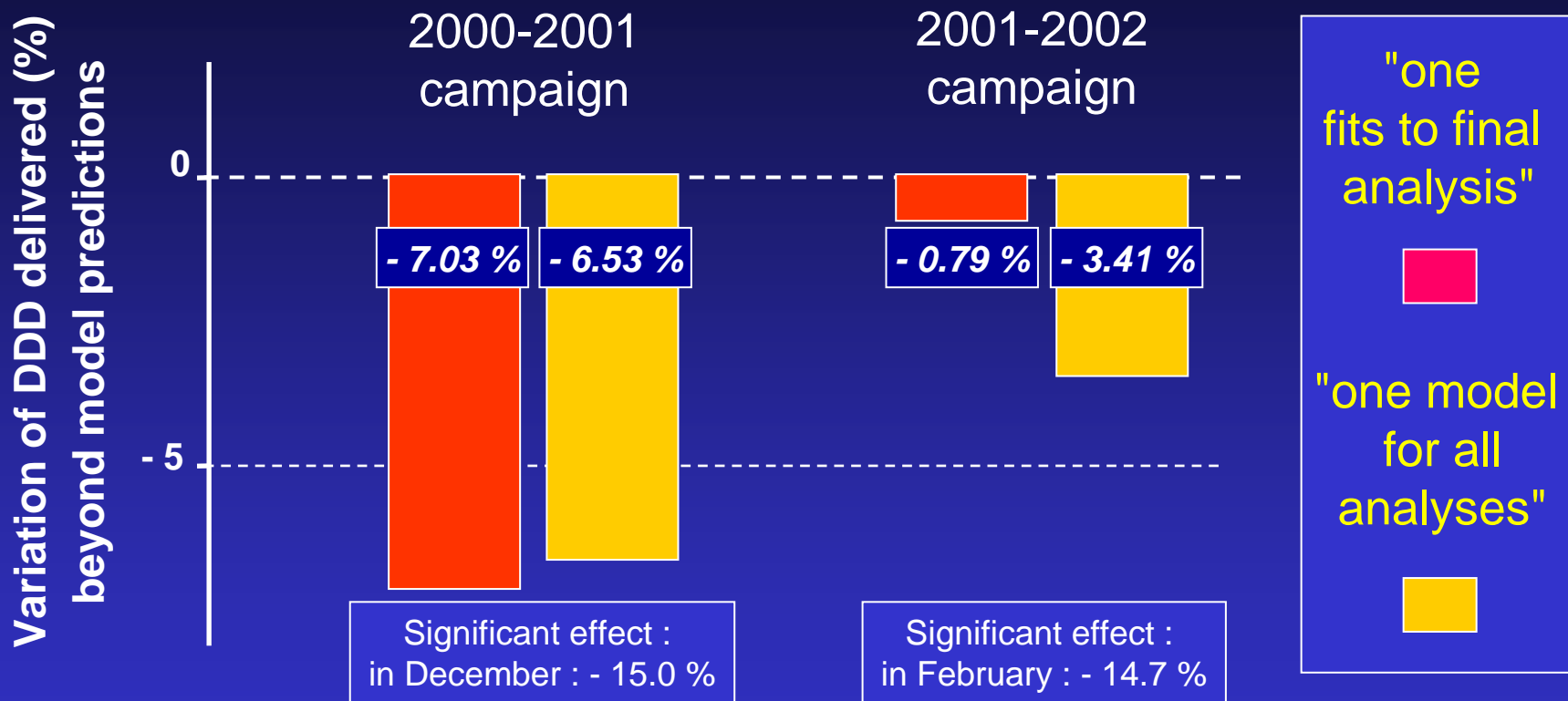
DID: defined daily doses per 1,000 inhabitants and per day

En effet ...



Bauraind et al., 2004, JAMA

Changement des ventes d'antibiotiques (patients ambulants) tenant compte des variations de l' "indice de grippe"

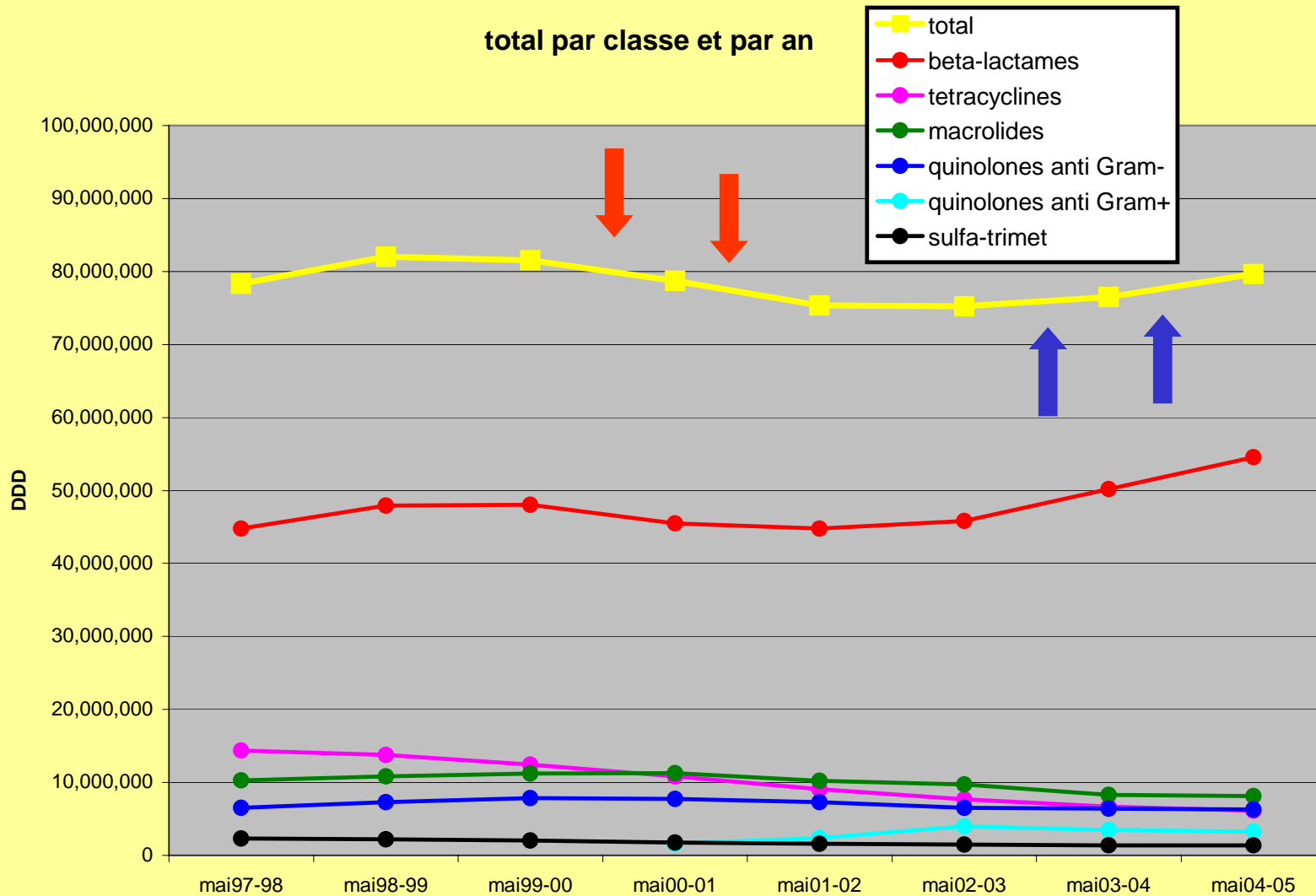


Global AB consumption change attributed to intervention : - 5.01 % $p = 0.012$

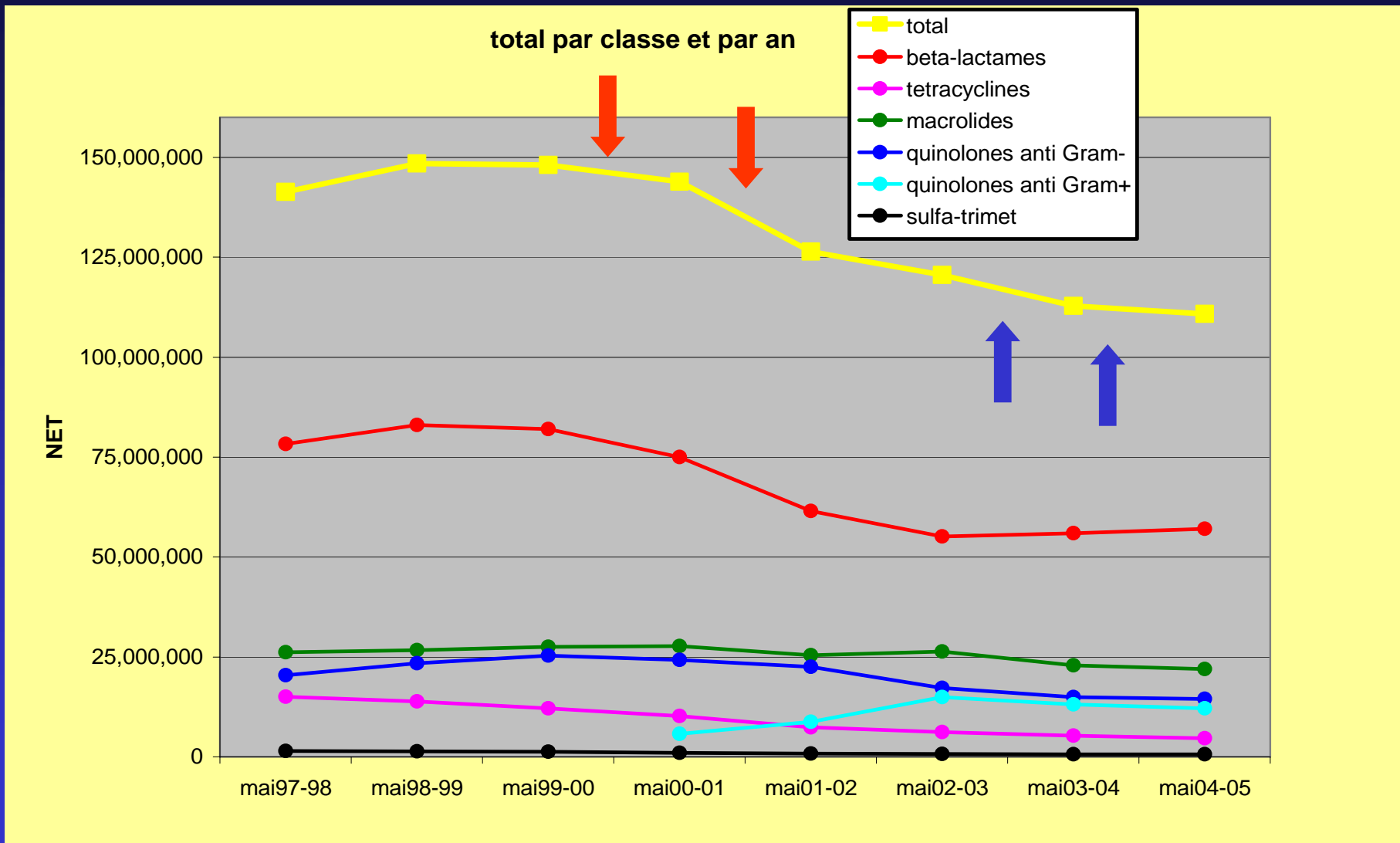
Bauraind et al., 2004, JAMA

Et après les campagnes ...

total par classe et par an



Une certaine confusion ... à propos des prix



Et que faut-il dire aux médecins ?

antibio - Mozilla Firefox

File Edit View Go Bookmarks Tools Help

http://www.antibiotiques.org/

[Nederlands](#) | [Deutsch](#) | [English](#) (for professionals)

.be HEALTH

Une initiative du Service public fédéral
"Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement"
avec le soutien des Communautés française et germanophone

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et **mieux**

Dernière actualisation : mars 2004

[accès brochure](#)

NEW!
Questions
Réponses

dépliant
LES ANTIBIOTIQUES
à utiliser
moins souvent
et mieux

pour en savoir plus **spot TV**

Avec le soutien des sociétés scientifiques suivantes:
Société Belge de Pédiatrie
Société Scientifique de Médecine Générale

Transferring data from www.antibiotiques.org...

Start | Eudora | C:\textes... | Microsoft... | antibio ... | Jasc Pain... | 12:25

Recommandations thérapeutiques: usage rationnel des antibiotiques dans les infections urinaires



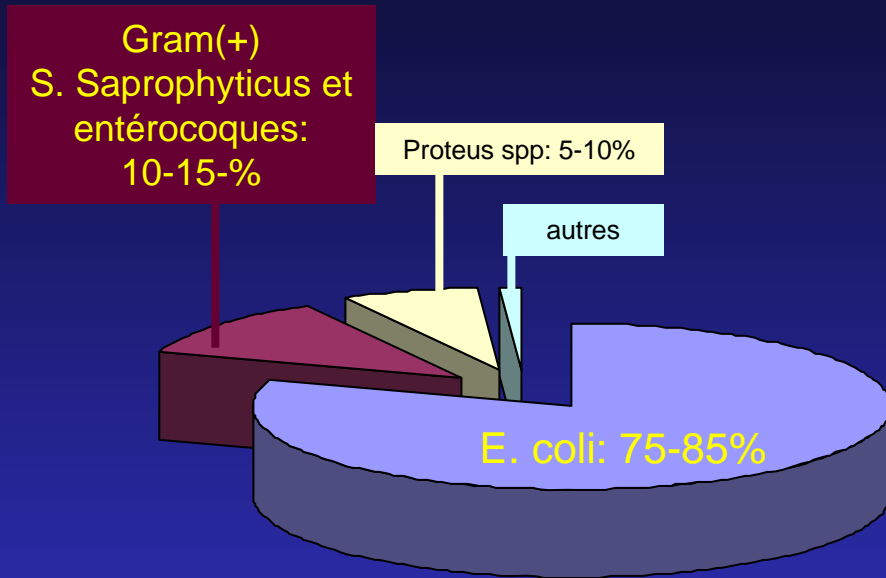
- Cystite non compliquée
- Pyélonéphrite aiguë

**GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX
EN PRATIQUE AMBULATOIRE**

edition 2006

BAPCOC

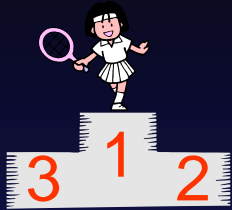
cystite: prise en charge générale



Prise en charge :

- apport de liquide suffisant (effet de "lavage")
- augmentation de la diurèse (mais pas d'évidence !!)
- thérapie empirique
- antibiothérapie ciblée





Premier choix ?

Nitrofurantoïne



- *E. coli*, entérocoques et *S. saprophyticus* très sensibles
- peu de résistance
- bonne tolérance
- peu d'influence sur la flore intestinale
- bon marché

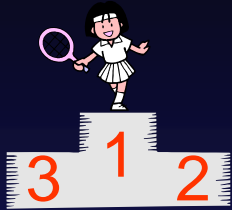


- *Proteus* et *Klebsiella* intrinsèquement résistants
- efficacité réduite en cas d'insuffisance rénale ou d'alcalinisation de l'urine

Trimethoprim

- aussi efficace qu'en combinaison avec un sulfamidé, mais moins d'effets secondaires

- résistance en croissance dans d'autres pays.



Premier choix ... mais problème ?

Nitrofurantoïne

Nitrofurantoïne

Furadantine MC (Pharma Logistics) ▲

[nitrofurantoïne]
caps.

€ 50 x 50 mg	Rx	b	€ 4,83
€ 50 x 100 mg	Rx	b	€ 8,30

Posol. 200 à 400 mg p.j. en 3 à 4 prises

Nifurtoïinol

Urfadyn PI (Zambon)

[nifurtoïinol]
caps. (lib. prolongée)

€ 50 x 100 mg	Rx	b	
---------------	----	---	--

Posol. 200 mg p.j. en 2 prises

Médicament original sans supplément au ticket modérateur, mais pas en catégorie bon marché

Pas de bon marché...

Triméthoprim

Spécialités à base de triméthoprim

8. Infections

8.1. Antibactériens

8.1.7. Sulfamidés antibactériens

8.1.7.1. Sulfaméthoxazole + triméthoprim (co-trimoxazole)

Bactrim

Co-Trimoxazole EG

Cotrim-Ratiopharm

Eusaprim

Pas de spécialité...



Deuxième choix ?

Co-trimoxazole

- bonne efficacité clinique
- bon marché

Fluoroquinolones

- très efficaces
- Bactéricides

Fosfomycine

- résistance en augmentation (30 %)
- effets secondaires (dermatologiques et gastro-intestinaux)

- spectre trop large
- en raison des résistances croissantes, réserver aux infections compliquées.
- cher

- spectre trop large
- *S. saprophyticus* intrinsèquement résistant
- sélection aisée de résistance par mutation
- peu d'études cliniques



Troisième choix

beta-lactames



- bactéricides (mais lentement)
- utilisables chez la femme enceinte



-
- Risque élevé de résistance
 - Mauvaise tolérance car nécessité d'utiliser une combinaison incluant l'acide clavulanique (comme inhibiteur des β -lactamases)

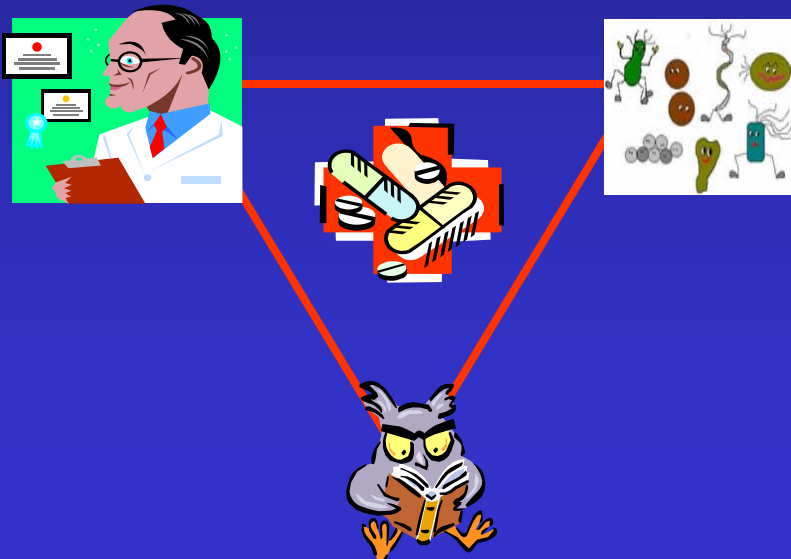
Thérapie empirique

Qu'est ce qu'une thérapie empirique ?

- sans culture ni antibiogramme
- fondée sur le tableau clinique
- tenant compte des agents responsables potentiels et de leur profil de résistance

Quel antibiotique ?

- En cas d'infection isolée
 - Nitrofurantoïne 100 mg 3x/jr
OU
 - Triméthoprim 300 mg 1x/jr
- En cas de récurrence
 - passer à un autre antibiotique de "premier choix" (car risque élevé d'acquisition de résistance vis-à-vis du premier antibiotique utilisé)

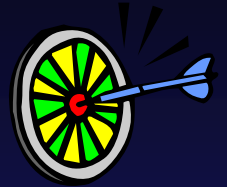




Durée de la thérapie ?

- Premier choix: traitement de 3 jours
 - Plus efficace que le traitement d'un jour
 - aussi efficace qu'un traitement de 7 jours *
 - autres avantages (par rapport à un traitement de 7 jours):
 - meilleure observance
 - plus économique
 - moins d'effets indésirables
 - Deuxième choix: traitement d'un jour ("minute")
 - moins efficace globalement
 - mais plus efficace en cas d'usage de co-trimoxazole ou d'une fluoroquinolone en comparaison avec une β -lactame.
 - déconseillé chez
 - patients âgés
 - en cas de diabète
 - en cas de grossesse
 - si les symptômes persistent > 5 jrs
 - infection au cours des 6 semaines précédentes
- * Pour les nitrofurantoïnes, toujours traiter 7 jours

Thérapie ciblée (après isolement)

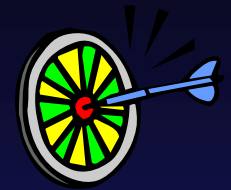


- si plus de deux récurrences endéans les deux mois
 - demander un antibiogramme
- commencer la thérapie sur base de la réponse du laboratoire
- essayer de réserver les quinolones pour les infections compliquées car elles constituent souvent la seule alternative orale valable.



- amoxicilline: haut niveau de résistance - antibiogramme indispensable
- amoxiclav: spectre trop large (*S. aureus* !!), tolérance médiocre
- céfuroxime axétil: spectre trop large

Limite des recommandations ?



Infections urinaires récidivantes: (level Ia, grade A)

i) Traitement prophylactique:

- nitrofurantoïne

50-100 mg par jour pendant 6 mois

- triméthoprime

150-300 mg par jour pendant 6-12 maanden (en préparation magistrale)

ii) Programme postcoïtal:

- nitrofurantoïne

50-100 mg 1 comprimé

- triméthoprime

150-300 mg 1 gélule (en préparation magistrale)



Niveaux de preuve (AHCPR)

Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials
----	--

Niveaux de recommandation (AHCPR)

A (Ia en Ib)	At least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
-----------------	---

Traitement prophylactique



Quand ?

- Si plus de 3 infections urinaires par an
OU
- plus de 2 infections urinaires pendant les 6 derniers mois

Pourquoi ?

- PREVENTION des récurrences

Comment ?

- Nitrofurantoin 50-100 mg/jr
OU
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole
1 à 2 co./jr

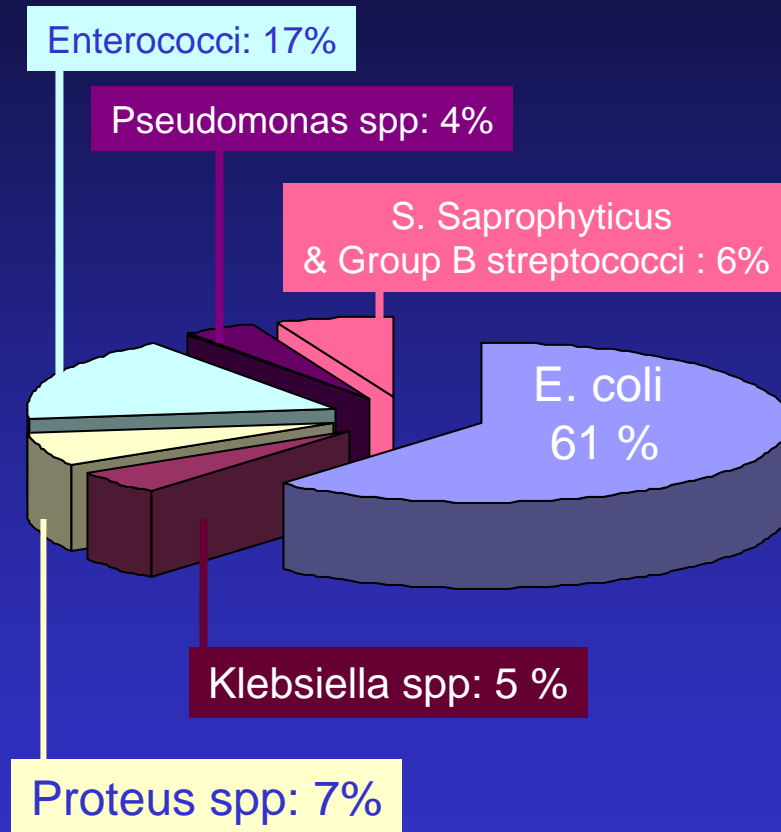
Combien de temps ?

- au moins 6 mois

Pyélonéphrite acquise au domicile (communautaire)



Etiologie



Belgian survey, 2000

La difficulté est le biofilm ...

Formation d'un biofilm sur un cathéter...

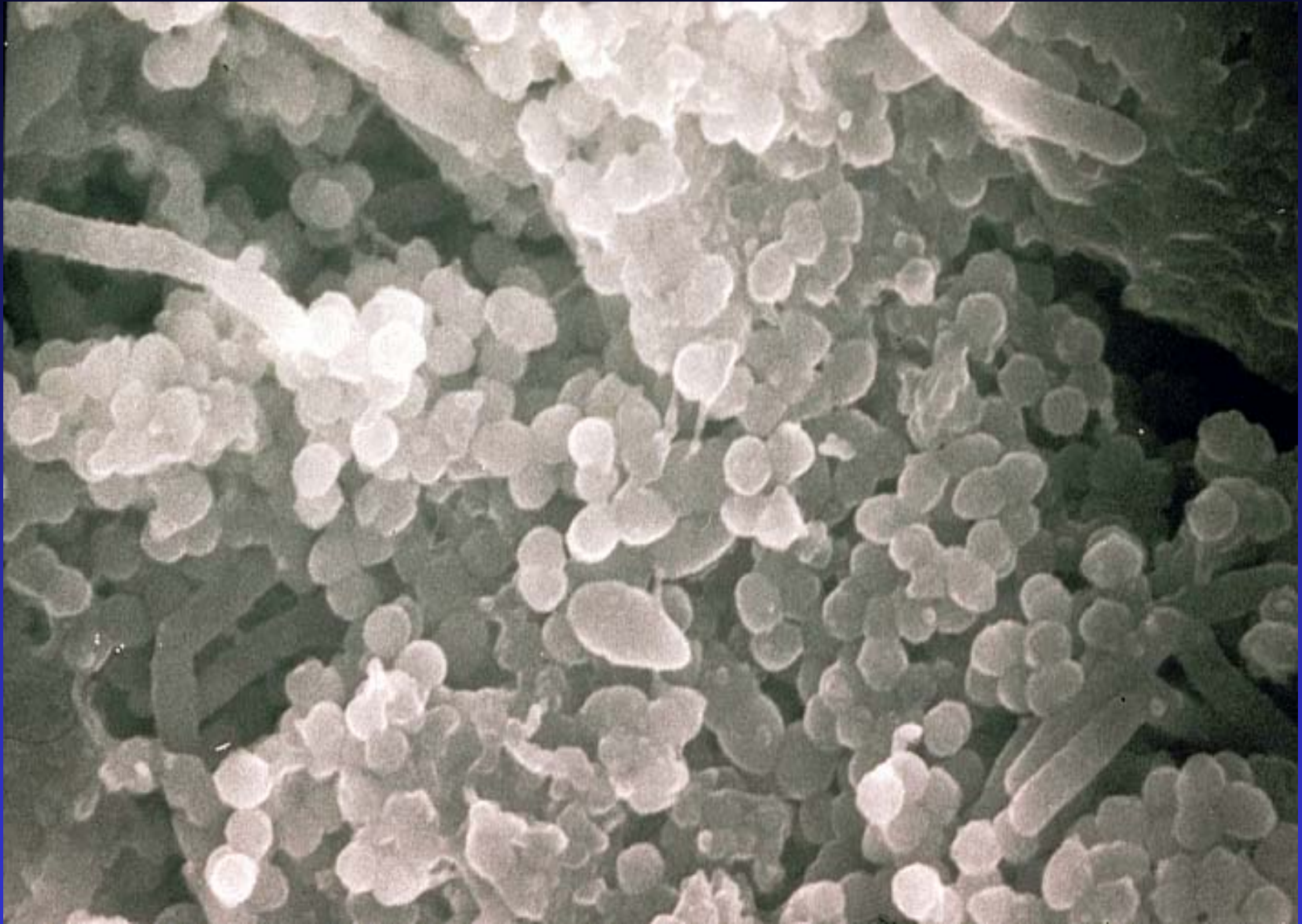
Pré.

4ème jour

8ème jour



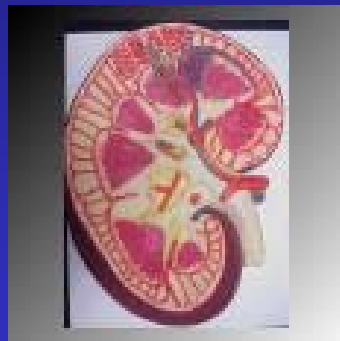
Goto et al 1999 IJAA 11:227-232



Goto et al 1999 IJAA 11:227-232

Recommandations ...

Quelle est la thérapie antibiotique la mieux adaptée à une patiente souffrant de pyélonéphrite aiguë ?



Pyélonéphrite non-sévère

- **Thérapie empirique**

- **Premier choix:**

- **fluoroquinolone orale (ciprofloxacine, ...) en monothérapie**
 - **traitement ambulatoire si:**
 - possibilité d'administration orale
 - pas de signes de gravité de l'infection
 - pas d'insuffisance rénale
 - **PAS de fluoroquinolone de 1ère génération (norfloxacine) car les taux sériques sont trop faibles**
 - **PAS d'association avec un aminoglycoside sauf en cas d'infection sévère**
 - **PAS d'ampicilline ni de céphalosporines de 1ère génération ni de cotrimoxazole (en raison du profil de résistance en Belgique)**

- **Si contre-indication d'une fluoroquinolone:**

- amoxicilline-acide clavulanique
 - céphalosporine de 2ème génération
 - témocilline (IV)

Choix de l'antibiotique chez la femme enceinte

- Admis

- Nitrofurantoïne
- Céphalosporines
- Amoxicilline
- Cotrimoxazole pendant les 8 premiers mois uniquement (l'activité antagoniste vis-à-vis de l'acide folique est minimale aux doses recommandées vu la courte durée du traitement)

- Non admis

- Fluoroquinolones
- Cotrimoxazole pendant les dernières semaines de la grossesse (risque d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire du nouveau-né)
- Fosfomycine (mais à éviter pendant les 3 premiers mois)

Est-il possible de moins prescrire ?

- Projet interuniversitaire francophone (UCL / ULB / ULg)
- sélectionné par le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale
- démarrage: octobre 2006 (pour 2 ans)...
- volet microbiologique
 - résistance "de base" de S. aureus
 - résistance "de base" de E. Coli
- volet socioculturel
 - groupes focaux
 - enquêtes
 - analyses des motivations sur base de cas réels

Questions posées ...

Aspects sociologiques en relation avec le patient

- demandes des patients face à la maladie ...
- concilier la relation avec le patient et l'observance stricte de recommandations minimalistes
- difficulté de faire accepter une période d'attente avant traitement

Aspects médicaux généraux

- absence de diagnostic précis (mais besoin de réponse...)
- difficulté à percevoir l'importance de la résistance (nombre trop faible de patients)
- recommandations thérapeutiques sont inadaptées aux patients réels en raison de propriétés défavorables des molécules de première ligne par rapport à d'autres produits;
- recommandations non mises à jour ...

Questions posées ...

Aspects sociologiques propres au médecin

- manque de temps à consacrer au patient (surprescription "de sécurité")
- dynamique de la relation généraliste-spécialiste ou généraliste-hôpital (montrer au patient qu'il est pris en charge par le généraliste...)
- pression de l'Industrie pour la prescription de molécules nouvelles et/ou de produits à spectre large

Aspects propre aux autorités

- confusion entre "Santé Publique" (le bien du patient) et "INAMI" (coûts)