

CONTRIBUTION PHARMACEUTIQUE AU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES :

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES
ET ELABORATION D'UN GUIDE D'UTILISATION DES
ANTIBIOTIQUES INJECTABLES

**PRIX DE THESE
ACOPHRA**

1^{er} octobre 2009

Nicolas VANTARD

Date soutenance thèse: 12 octobre 2007

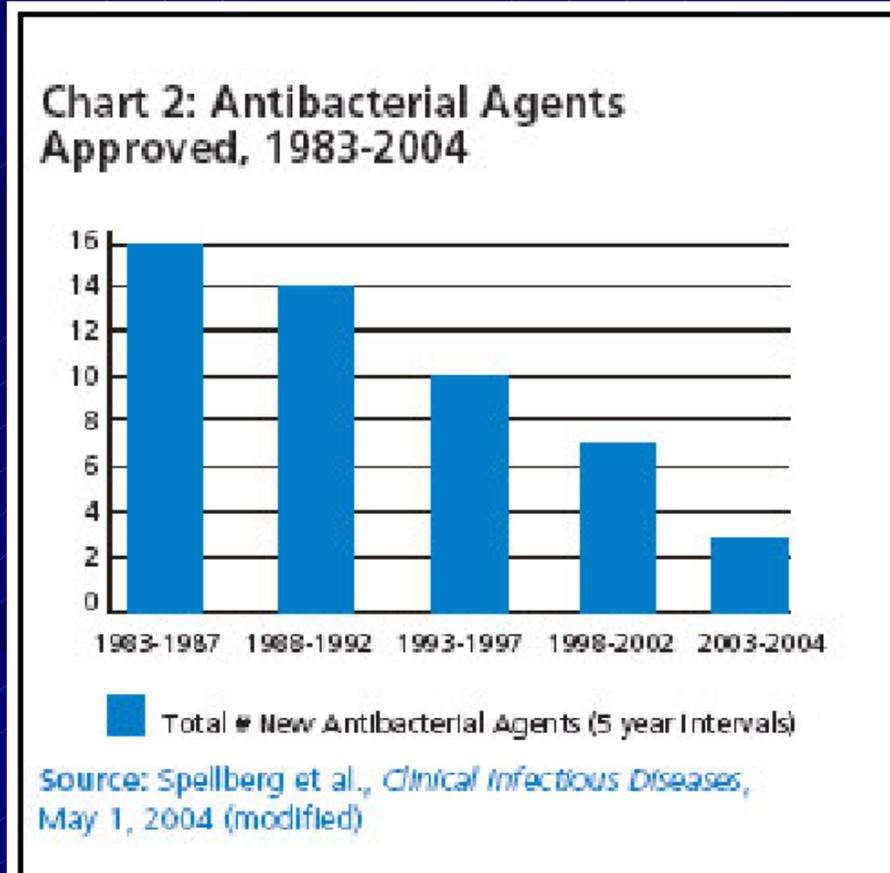


- Revue bibliographique
- Suivi de consommation des antibiotiques
- Guide d'utilisation des antibiotiques injectables

LES ANTIBIOTIQUES: LA SITUATION ACTUELLE (1)

■ Désaffection de l'industrie pharmaceutique:

– Aux USA:



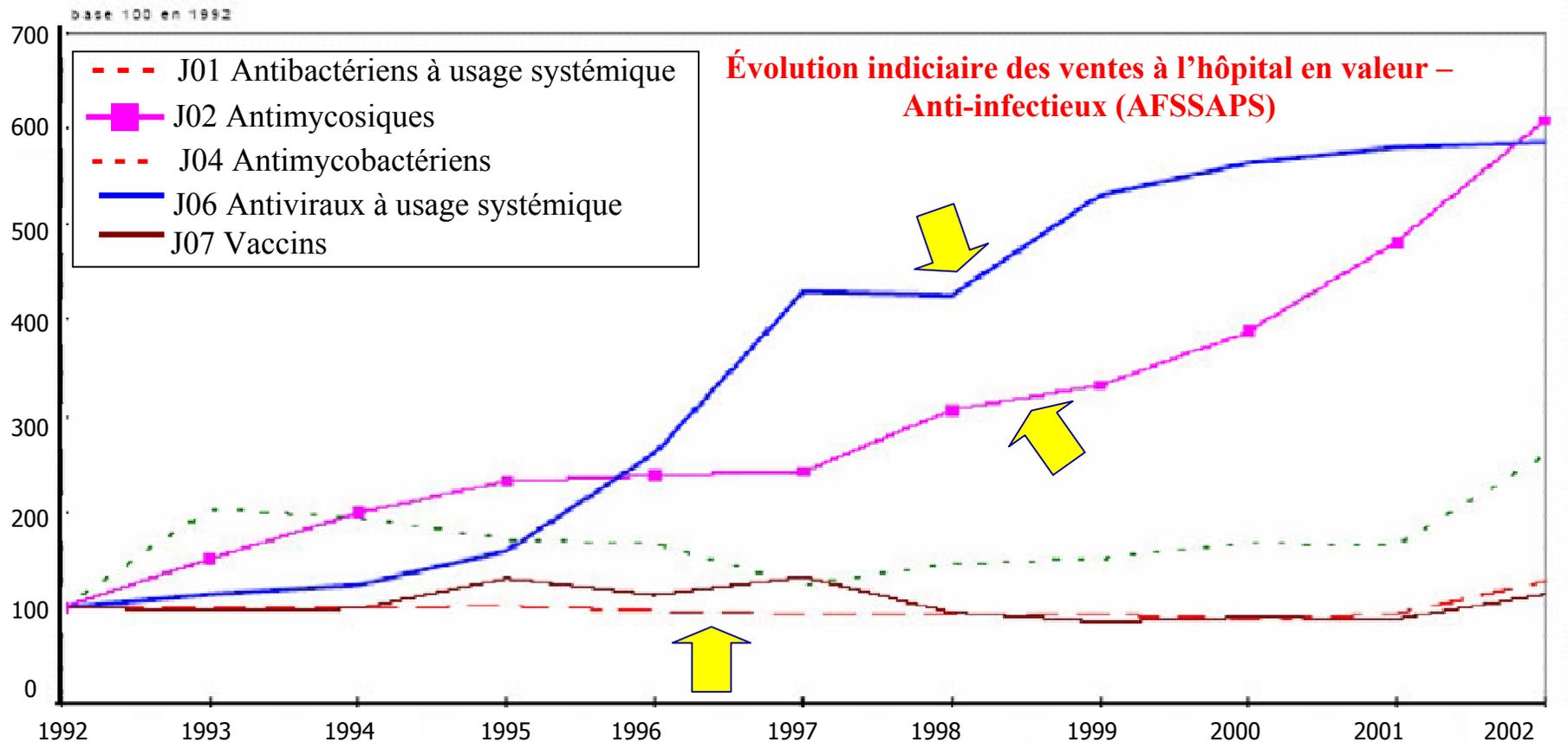
– En France:

Depuis 1994:

**30 molécules développées,
seulement 7 commercialisées**

LES ANTIBIOTIQUES: LA SITUATION ACTUELLE (2)

- Une part économique non négligeable:
 - 15 à 25% du budget médicament des hôpitaux
 - Proportion en baisse au sein des anti-infectieux

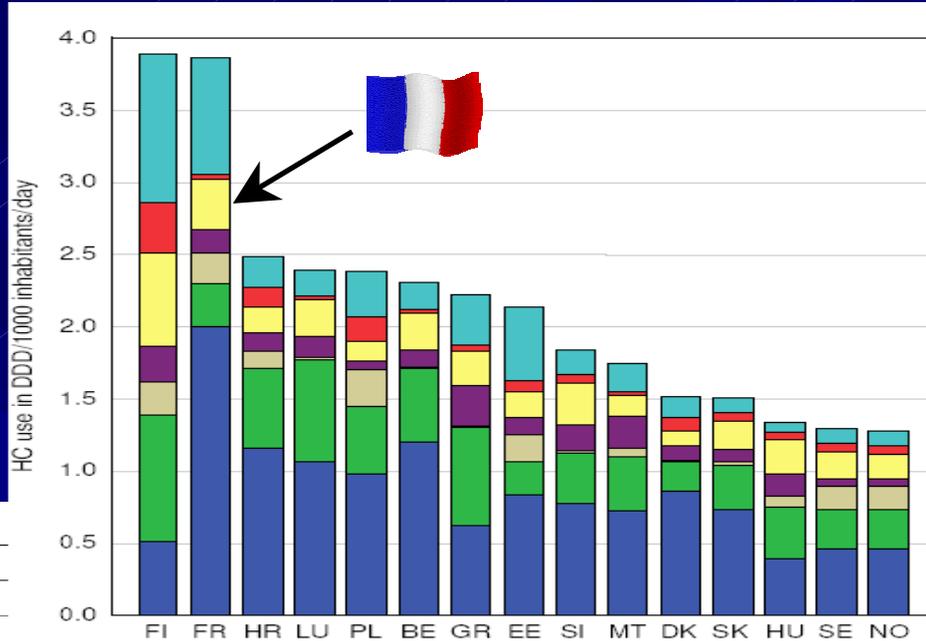


LES ANTIBIOTIQUES: LA SITUATION ACTUELLE (3)

■ Résistance et consommation en France



European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)



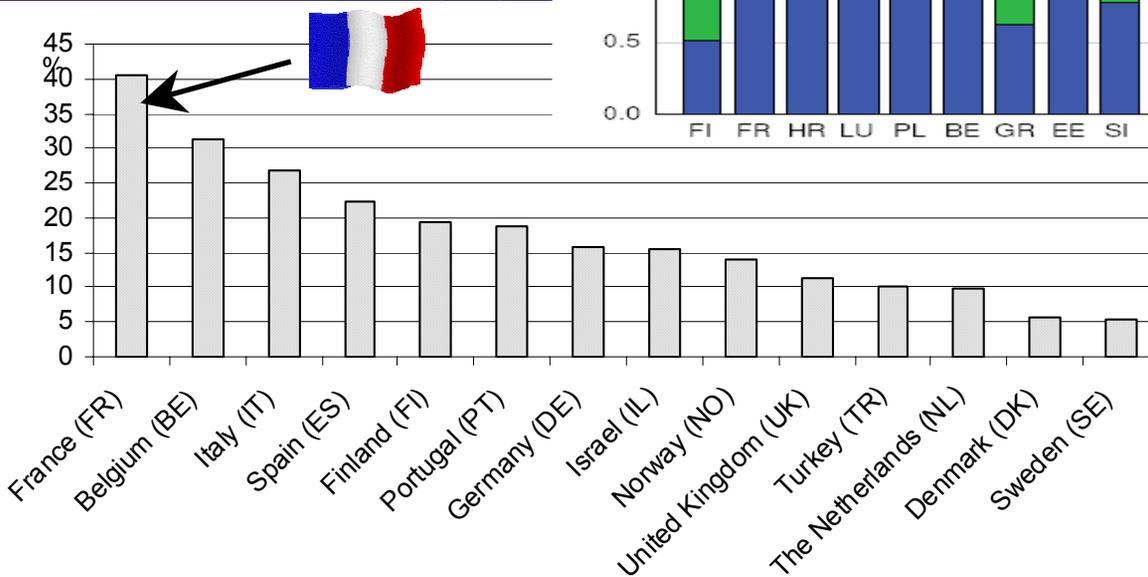
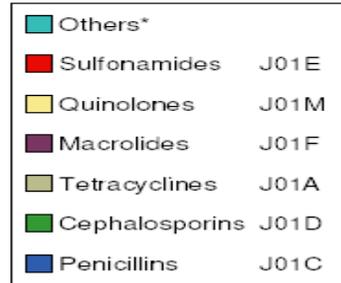
• ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESAC, granted by DG/SANCO of the European Commission, is an international network of surveillance systems, aiming to collect comparable and reliable antibiotic use data in all European Countries

Project Leader Herman Goossens

ESAC - Laboratory of Microbiology (S 2.14) University of Antwerp, Campus Drie Eiken Universiteitsplein 1, B-2010 Antwerp

Website: www.ua.ac.be/esac



Consommation d'antibiotiques à l'hôpital en 2002

S. pneumoniae résistants à l'érythromycine en 2005

PARTIE 1:

SUIVI DE CONSOMMATION
DES ANTIBIOTIQUES

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (1)

■ Exigences ministérielles

Circulaire DHOS du 13 déc 2004:

programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008 reposant sur 5 critères:

- le score ICALIN,
- le taux d'infection du site opératoire,
- le volume national de consommation des SHA,
- le taux de SARM ,
- **le suivi de la consommation des ATB.**

Circulaire du 23 mars 2006:

méthodologie commune de calcul de consommation des antibiotiques avec mise à disposition d'un guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques

Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville

établi dans le cadre des travaux du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (version 2006)

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (2)

Introduction d'un outil standardisé: la Dose Définie Journalière (DDJ)*

DDJ = dose moyenne journalière d'un médicament administré chez un adulte de 70 kg. (en poids de principe actif par 24h)

La DDJ intervient dans le calcul du:

nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation

Indicateur de
consommation



Indicateur
d'activité

*créé en 1969 sous l'impulsion de l'OMS par le Norwegian Medicinal Depot qui développe la classification ATC (les DDJ de tous les médicaments sont réactualisées tous les 2 ans)

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (3)

■ 1^{ère} étape:

Extraire les données de consommation des antibiotiques (classe J01) par US pour l'année étudiée et les répartir parmi 9 disciplines

→ Création d'une macro-instruction Excel



■ 2^{ème} étape:

Disposer du nombre de JH pour chacune des US sur l'année étudiée et les répartir parmi les 9 disciplines,

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (4)

3^{ème} étape:

Saisir les consommations des antibiotiques et les JH pour chacune des 9 disciplines, sur le logiciel fourni par le Ministère de la Santé

→ Calcul automatique du nombre de DDJ/1000JH par discipline et pour les grandes classes d'antibiotiques uniquement

Etablissement de santé :		Réanimation		Total établissement		
jours d'hospitalisation :		3273		186593		
lits				0		
ATC	Antibiotiques	Voie d'adm ⁿ	Dose unitaire	Consommation		en JTE/1000 hosp
				en UCD	en g ou MU	
	Total C3G Injectables			273,75		83,64
	Total C3G			277,75		84,86
J01DH	Carbapénèmes					
J01DH51	Impipénème + IE (Cilastatine)	I	0,25	0	2	
		I	0,5	675	2	
	Total impipenem			337,5	2	168,75
J01DH02	Meropenem	I	1	0	2	0,00
J01DH03	Ertapenem	I	1	0	1	0,00
	Total pénèmes			168,75		51,56
J01DF	Monobactames					
J01DF01	Aztréonam	I	1	0	4	0,00
J01D	Autres β-lactamines (cephalosporines, carbapénèmes, monobactames)					462,33
	Total β-lactamines			1720,87		525,78

(Qté consommée en UCD x dosage de ATB)

Nb DDJ/1000 JH =

DDJ de ATB

x

1000

Nb de jours hospitalisation sur la période concernée¹⁰

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (5)

■ LES RESULTATS A VIENNE POUR 2004-2005-2006:

		2004	2005	2006
J01A	Cyclines	0,4	0,3	0,2
J01B	Phénicolés	0,0	0,0	0,0
J01C	Pénicillines	179,5	195,8	187,5
J01D	Céphalosporines, carbapénèmes, monobactames	30,2	26,6	31,1
J01E	Sulfamides	2,6	3,7	1,9
J01F	Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	18,1	21,1	20,3
J01G	Aminosides	7,6	7,6	5,9
J01M	Quinolones	66,5	65,2	62,0
J01X	Autres antibactériens	11,4	13,5	13,5
TOTAL		316,3	333,8	322,4



SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (6)

Possibilité d'obtenir des résultats plus fins:

■ Les consommations des classes d'antibiotiques par discipline



■ Les consommations des molécules d'une classe pharmacologique



■ Autres: évaluation d'une politique de relais IV/PO d'une année sur l'autre



SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (7)

■ Des comparateurs

CCLIN Sud-Ouest (2005) → 128 établissements = **360** DDJ/1000JH

→ 35 CH = **383** DDJ/1000JH

Part en % de chaque classe antibiotique, comparaison Vienne – 35 CH du CCLIN SO

ATC	Famille	Vienne 2005	35 CH 2005
J01A	Cyclines	0	0.8
J01B	Phénicolés	0	0
J01C	Pénicillines	58.9	57.4
J01D	Autres b-lactamines	7.8	9.7
J01E	Sulfamides	1.2	1.6
J01F	Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	6.3	6.8
J01G	Aminosides	2.4	2.6
J01M	Quinolones	19.5	17.2
J01X	Autres antibactériens	3.9	3.9

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (8)

■ Limites dans l'utilisation des DDJ:

- Pas de DDJ pour tous les antibiotiques commercialisés
- Pas de DDJ pédiatriques
- Écart entre DDJ et doses réellement prescrites



**intérêt de valider localement ses propres indicateurs
comme le calcul des Doses Prescrites Journalières (DPJ)**

SUIVI DE CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES (9)

Calcul des DPJ *: 5 services de Médecine, 4 mois

	DPJ	DDJ
Amoxicilline 1g PO	3,4 g	1 g
Amoxicilline 500mg PO	3 g	1 g
Amoxiclav 500mg PO	2,97 g	1 g
Amoxiclav 1g PO	2,93 g	1 g
Amoxicilline 1g IV	2,8 g	1 g
Rifampicine 600mg IV	1,58 g	0,6 g
Ofloxacine 200mg PO	0,33 g	0,4 g
Ofloxacine 200mg IV	0,28 g	0,4 g

Différence entre la posologie recommandée et la DDJ associée

Variations des doses selon l'indication thérapeutique

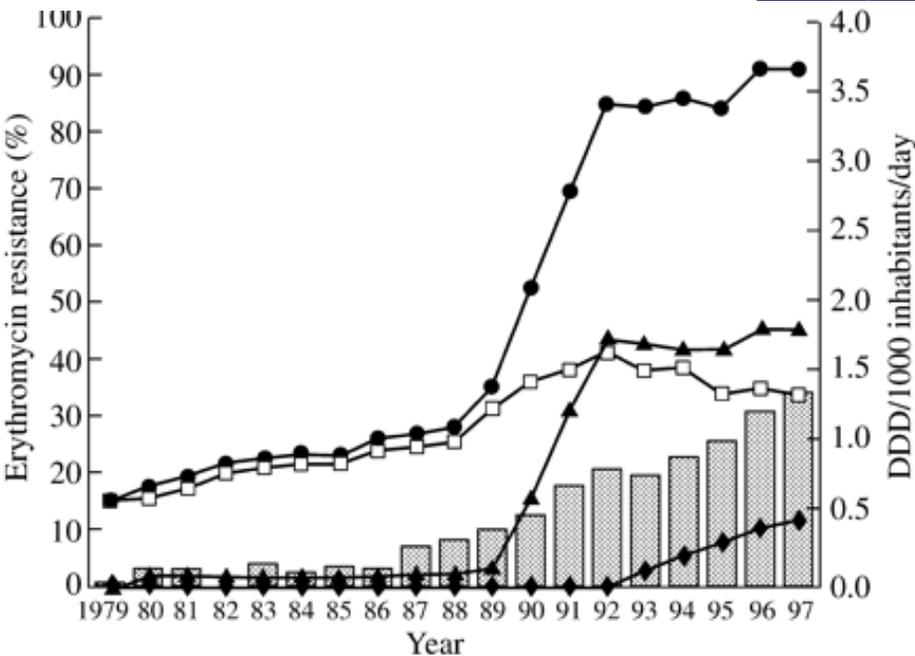
Adaptation de la posologie à la fonction rénale

Globalement: L'utilisation des DDJ/1000JH surestime la consommation antibiotique

CORRELATION ENTRE RESISTANCE BACTERIENNE ET CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE (1)

Résistance de *S. pneumoniae* à l'érythromycine et consommation des macrolides (Granizo et al JAC 2000)

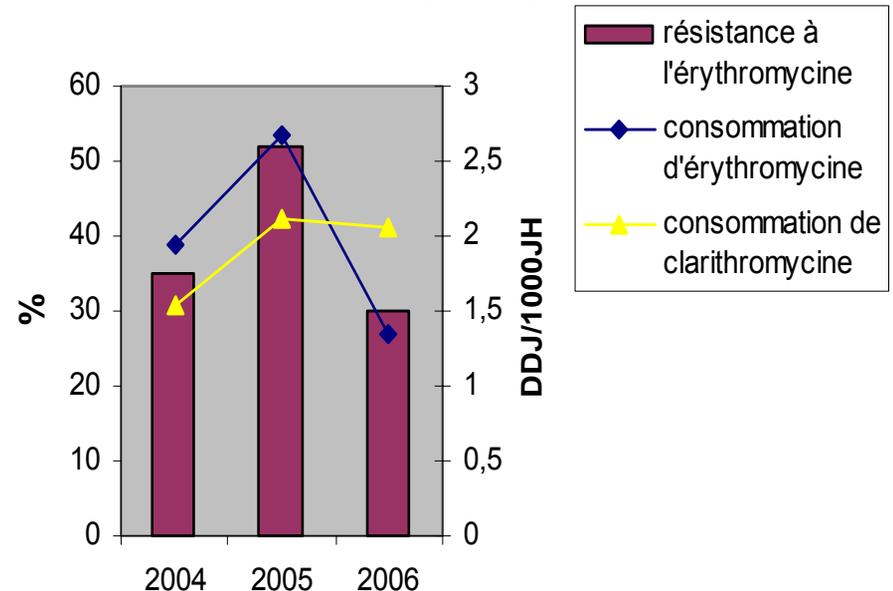
(■), Erythromycin resistance; (□), tid* macrolide; (▲), bid** macrolide; (◆), od*** macrolide; (●), total macrolides.



* tid = three times a day (3 fois par jour)
 ** bid = twice a day (2 fois par jour)
 *** od = once a day (1 fois par jour)

Situation à Vienne:

Relation entre résistance de *S. pneumoniae* à l'érythromycine et consommation d'érythromycine et de clarithromycine



CORRELATION ENTRE RESISTANCE BACTERIENNE ET CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE (2)

■ Leibovici et al (JAC 2001):

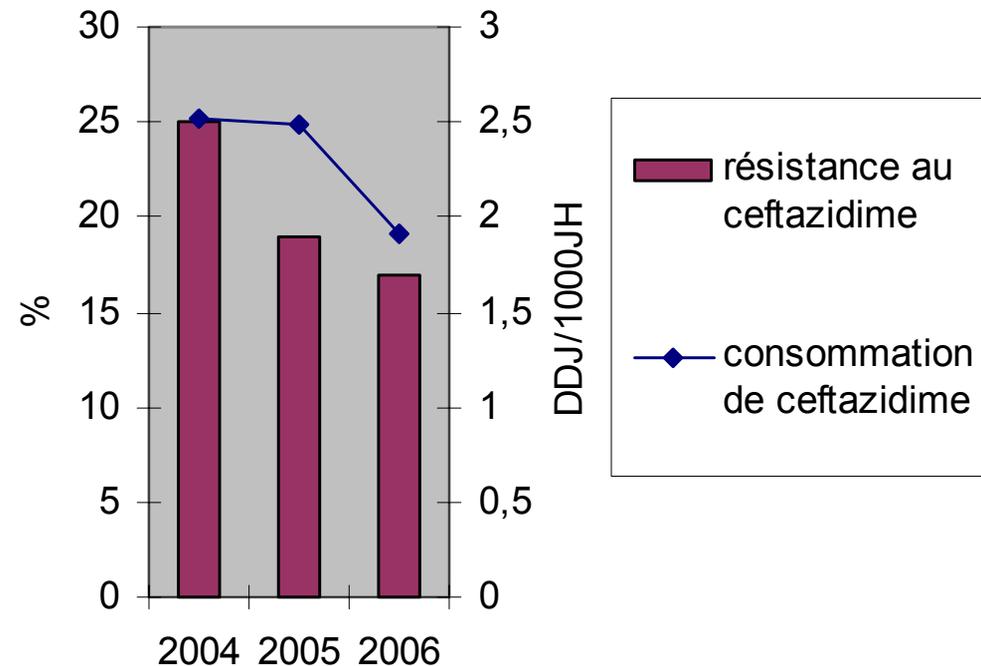
consommations importantes de C3G (principalement ceftazidime)



Augmentation mesurable et statistiquement significative du taux de bactériémies causées par des coliformes pathogènes résistants .

Situation à Vienne:

Relation entre résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime et consommation de ceftazidime



CORRELATION ENTRE RESISTANCE BACTERIENNE ET CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE (3)

- Intervalle de temps de l'étude (3 ans) trop court pour observer des tendances évolutives nettes
- Relation très complexe à prouver statistiquement
- Pas d'outil statistique disponible en routine (domaine de la recherche)
- Nécessité d'une collaboration étroite entre médecins, microbiologistes et pharmaciens

PARTIE 2:

GUIDE D'UTILISATION DES
ANTIBIOTIQUES
INJECTABLES

ELABORATION D'UN GUIDE D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES INJECTABLES (1)

■ Pourquoi les antibiotiques injectables?

- Voie très utilisée à l'hôpital
- Geste technique délicat
- Prescription souvent incomplète
- Absence de bases de données exhaustives facilement utilisables

ELABORATION D'UN GUIDE D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES INJECTABLES (2)

■ 3 Objectifs principaux:

- Créer un document d'aide à la prescription
- Créer un document d'aide à l'administration
- Apporter une aide au suivi biologique des aminosides et des glycopeptides

ELABORATION D'UN GUIDE D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES INJECTABLES (3)

■ Sources documentaire utilisées

- Vidal®
- Dossier pharmaceutique fourni par la firme
- Handbook on injectable Drugs
- Martindale
- Base de données Thériaque

ELABORATION D'UN GUIDE D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES INJECTABLES (4)

■ 37 fiches
« antibiotique »
rédigées

AMIKACINE 250 mg, 500 mg, 1g	
FORME GALÉNIQUE	250 mg et 500 mg poudre pour préparation injectable + ampoule de solvant 1g poudre pour préparation injectable
SOLVANT DE RECONSTITUTION	Eau PPI
VOLUME DE RECONSTITUTION	2 ml pour 250 mg 4 ml pour 500 mg 5 ml pour 1g
COMPATIBILITES	Pas de β -lactamines dans la même perfusion. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments
SOLVANT DE DILUTION	NaCl 0,9% ou G 5%
VOLUME DE DILUTION	100 ml pour 250 mg 200 ml pour 500 mg 400 ml pour 1g
STABILITE	Après R: 12 h à T°amb ou 10j au F Après D: 24 h à T°amb un changement de couleur (jaune) peut intervenir sans altérer la solution
CONTENANT COMPATIBLE	Verre et PVC

VOIES D'ADMINISTRATION		IV lente perfusion	IM	SC POSSIBLE	JAMAIS D'IVD
MODALITES D'ADM	DUREE	30 (à 60 min)			
	NBRE D'ADM PAR JOUR	1 ou 2	1 ou 2	1 ou 2	
	POSOLOGIE	A et E: 15 mg/kg			

A L'INTENTION DU PRESCRIPTEUR (Aide p. 38 et 39)	* Efficacité dose-dépendante
	* Intérêt de la monodose quotidienne
	* Néphrotoxicité et ototoxicité
	* Suivi des taux sériques si traitement > 5 jours, si IR ou si association à d'autres médicaments néphrotoxiques.
	* Adaptation des posologies si IR
	* Pas d'association avec d'autres aminosides
	* Avec les diurétiques de l'anse attention à la fonction rénale.
	* Ne doit pas dépasser 15 g par traitement

PRIX	1,4€/250mg, 1,95€/500mg et 3,4€/1g
------	------------------------------------

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (1)

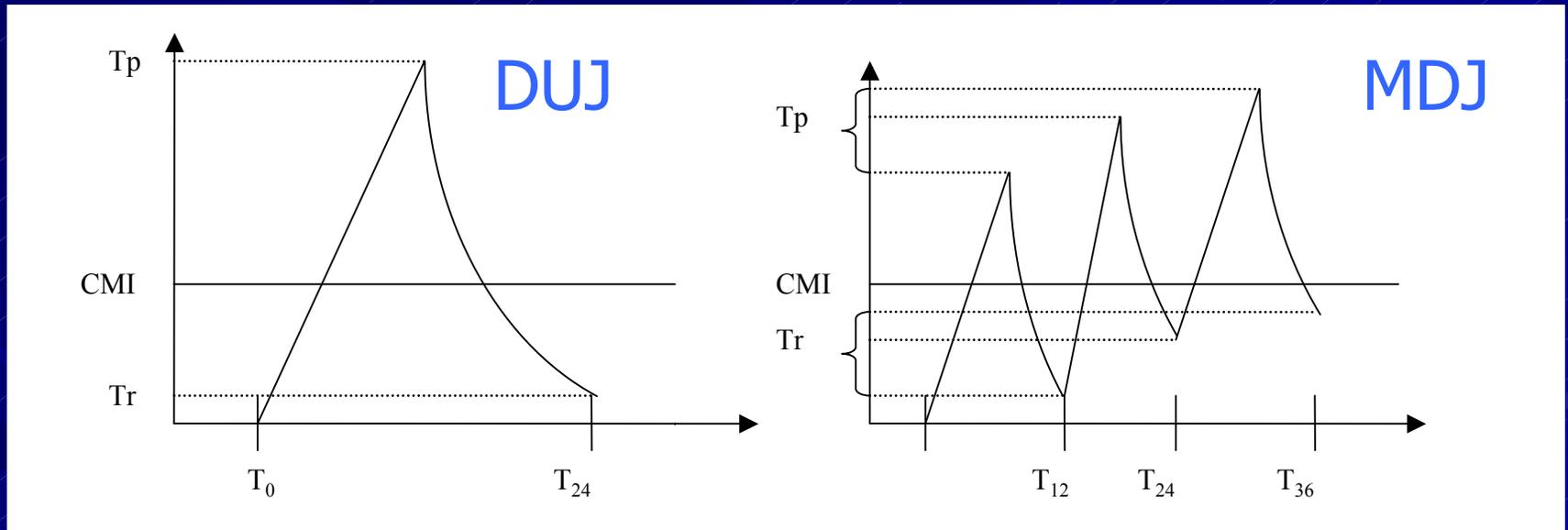
AMINOSIDES:

■ Insister sur la Dose Unique Journalière

activité dose dépendante, bactéricidie rapide

Taux pic (T_p) = efficacité

Taux résiduel (T_r) = toxicité



toxicité moindre avec une efficacité non inférieure

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (2)

AMINOSIDES:

■ Établir un consensus sur les taux cibles

	posologie	Tp: taux pic (mg/l)		Tr: taux résiduel (mg/l)	
		infections peu sévères	infections sévères	infections peu sévères	infections sévères
amikacine	DMJ	20 - 25	25 - 35	< 3	< 5
	DUJ	40 - 50	50 - 60	< 1	< 2
gentamicine	DMJ	5 - 8	8 - 12	< 1	< 3
	DUJ	12 - 15	15 - 25	< 1	< 1
tobramycine	DMJ	5 - 8	8 - 12	< 1	< 3
	DUJ	12 - 15	15 - 25	< 1	< 1

Objectif satisfaisant: **pic/CMI > 8**

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (3)

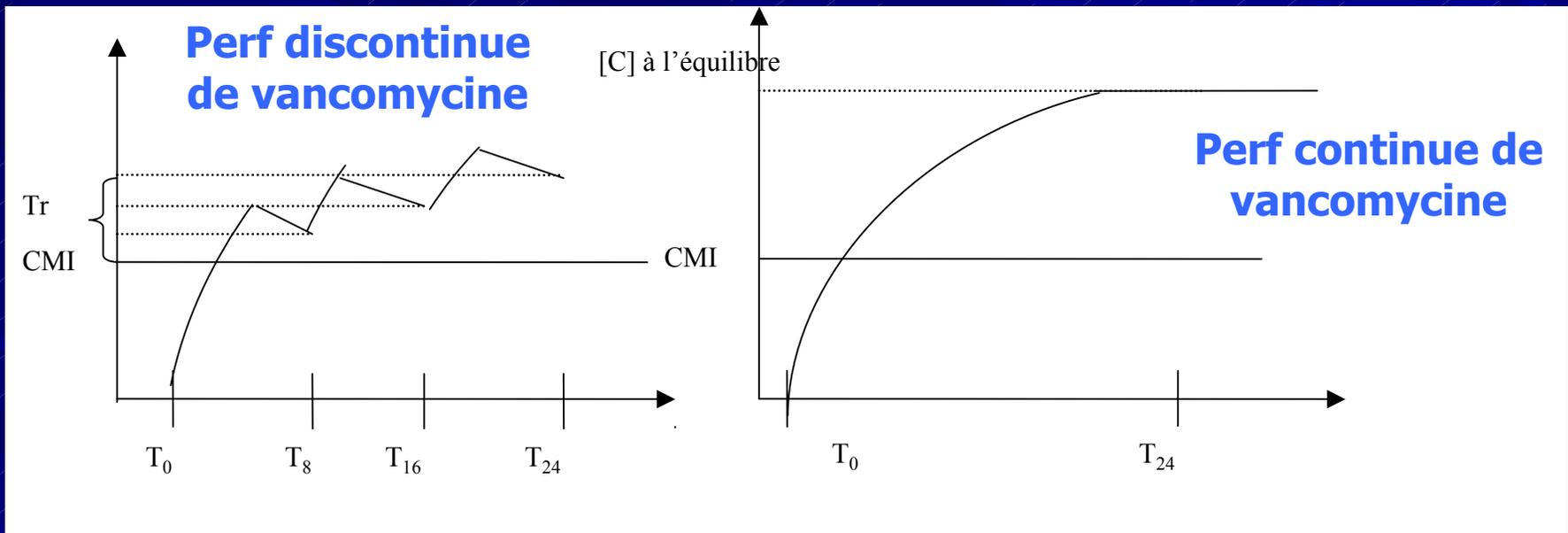
GLYCOPEPTIDES:

■ Introduire la notion de perfusion continue de vancomycine

activité temps dépendante, bactéricidie lente
Taux résiduel (Tr) = efficacité



Taux pic inutile



Intérêt: cibles atteintes plus rapidement avec moins de prélèvements, avec moins de variabilité dans la dose administrée chaque jour.

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (4)

GLYCOPEPTIDES:

■ Établir un consensus sur les taux cibles

		Taux (mg/l)	
		situations usuelles	Infections sévères : CMI élevées, endocardites, méningites, infections ostéo-articulaires
vancomycine	administration discontinue (<i>taux résiduel</i>)	10 à 15	20 à 35
	perfusion continue (<i>concentration à l'équilibre</i>)	20 à 30	40
teicoplanine	dosage HPLC (<i>taux résiduel</i>)	> 10	> 20 à 30
	dosage FPIA (<i>taux résiduel</i>)	> 15	> 30 à 40

Objectif: **résiduel/CMI = 8**

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (5)

■ Insister sur l'importance du moment de prélèvement

		Date du 1 ^{er} prélèvement	Moment de prélèvement du Tr (ou de la [C] à l'équilibre)	Moment de prélèvement du Tp
aminosides		dès la deuxième injection	5 min avant l'administration de la dose suivante	30 min après la fin de la perfusion
glycopeptides	vancomycine en discontinue	36 à 48 h après début du traitement	5 min avant l'administration de la dose suivante	
	vancomycine en perfusion continue	24 h après le début du traitement	à n'importe quel moment de la journée	
	teicoplanine	72 h après le début du traitement	5 min avant l'administration de la dose suivante	

MONITORAGE AMINOSIDES ET GLYCOPEPTIDES (6)

Aide à l'adaptation posologique

– Aminosides:

Modification de dose et/ou intervalle entre chaque prise

Tr	Tp	Dose	Intervalle
Thérapeutique	Thérapeutique	→	→
Toxique	Toxique	↘	↗
Toxique	Infra thérapeutique	↗	↗
Thérapeutique	Toxique	↘	→
Thérapeutique	Infra thérapeutique	↗	→
Toxique	Thérapeutique	→	↗

– Glycopeptides

■ Perfusion discontinue de vancomycine et teicoplanine :

Modification de dose et/ou intervalle entre chaque prise

Tr	Dose	Intervalle
Thérapeutique	→	→
Infra thérapeutique	↗	↘
Toxique (Tr élevé et signes cliniques associés)	↘	↗

■ Perfusion continue de vancomycine :

On ne jouera que sur la dose pour atteindre la [C] à l'équilibre.

CONCLUSIONS GENERALES

État des lieux de la consommation antibiotique

→ Transmission aux prescripteurs

→ Corrélation à l'évaluation des résistances bactériennes (analyse multidisciplinaire lors de réunions de la COMEDIMS et du CLIN)

Recommandations pratiques pour l'utilisation des antibiotiques injectables

→ Faciliter son utilisation en routine
(intérêt de l'analyse pharmaceutique systématique des ordonnances d'antibiotiques)

Perspective:

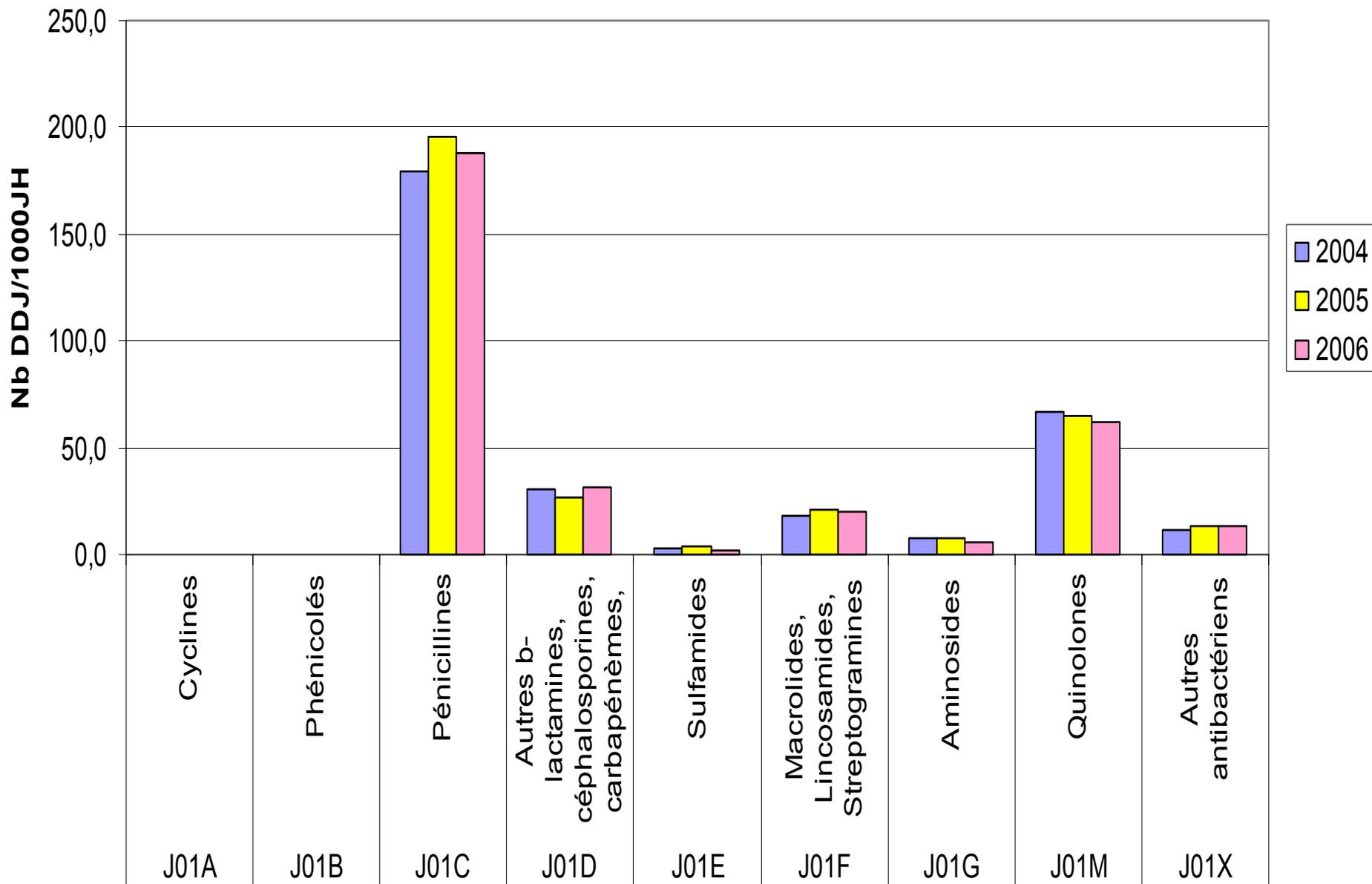
réalisation d'audits cliniques par classes d'antibiotiques

*Merci de votre
attention*

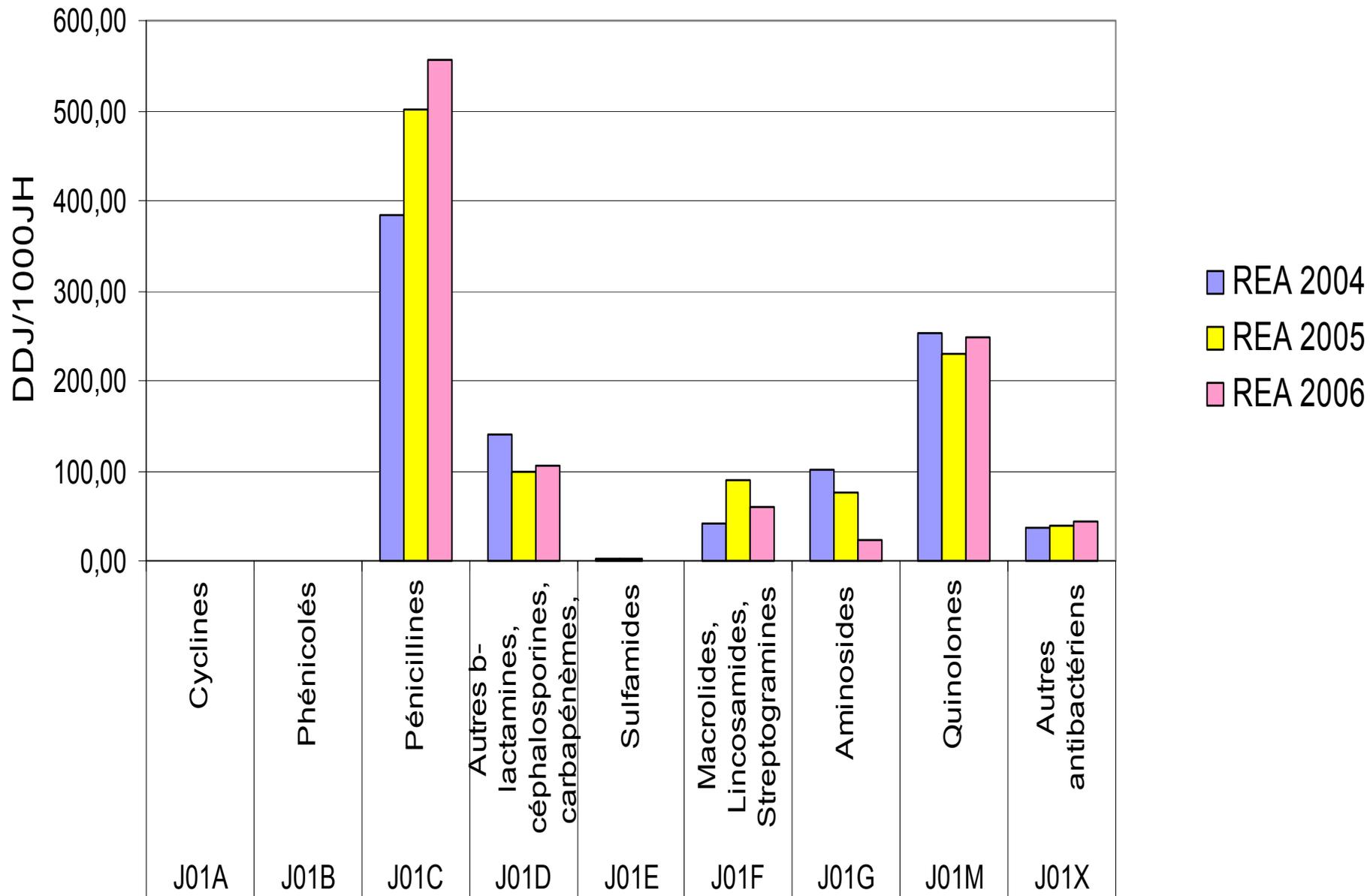
**Hôpital Lucien Hussenel
Vienne**



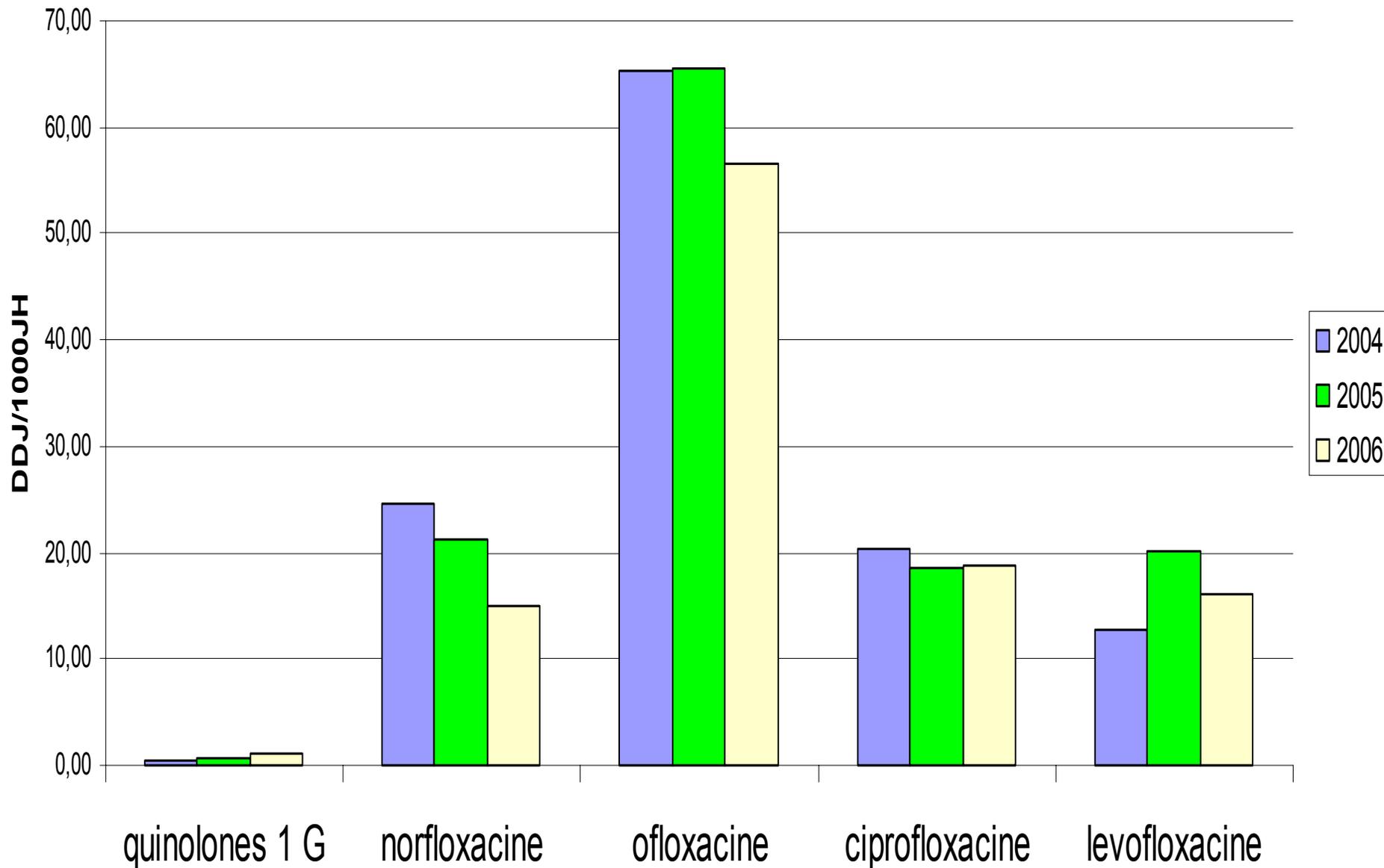
evolution Nb DDJ/1000JH sur tout l'établissement



Consommation ATB en REA



Consommation Quinolones dans les services de médecine



Proportion des formes injectables de FQ en MED et REA

