



## L'antibiotique, un médicament pas comme les autres

Document à destination des professionnels de santé



**LES ANTIBIOTIQUES SONT DES MEDICAMENTS INDISPENSABLES**

**LEUR EFFICACITE EST MENACEE, SACHONS LES PRESERVER**

**MAINTENIR LEUR EFFICACITE RELEVE DE LA RESPONSABILITE DE TOUS**

## Un antibiotique, un médicament pas comme les autres

Dimension collective et intergénérationnelle du phénomène de résistance aux antibiotiques

Les antibiotiques ont profondément modifié l'évolution par la guérison d'infections graves et constituent donc un bien précieux.

L'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques et leur diffusion dans la population sont un des phénomènes infectieux majeurs de ces dernières années et constituent un enjeu de Santé Publique. En effet, la conservation de l'efficacité de ces médicaments est compromise, ce qui risque d'engendrer le retour à l'ère antérieure à la découverte des antibiotiques.

L'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est un phénomène dynamique, évolutif dans le temps et difficilement réversible.

Différents types de facteurs liés à l'individu et/ou au pathogène peuvent favoriser la résistance :

- ▶ utilisation inappropriée des antibiotiques ; mauvaise adhérence au suivi du traitement antibiotique ;
- ▶ pression de sélection des antibiotiques : un individu qui n'héberge que quelques bactéries résistantes dans ses flores commensales (tube digestif) verra ces dernières se multiplier aux dépens des bactéries sensibles lors d'un traitement antibiotique, et va alors être colonisé par les bactéries résistantes. Ce phénomène arrive quel que soit le motif du traitement. Comme la toxicité, la résistance aux antibiotiques est un effet délétère totalement indépendant de la raison pour laquelle on utilise les antibiotiques ;
- ▶ transmission croisée des bactéries résistantes : les sujets n'hébergeant pas ou peu de bactéries résistantes peuvent être colonisés par des bactéries résistantes après contact avec d'autres individus.

Aussi, une personne qui n'a jamais pris d'antibiotique peut être infectée par une bactérie multi-résistante provenant d'une autre personne, cette situation pouvant se produire partout et pas uniquement à l'hôpital.

Avec l'augmentation des résistances aux antibiotiques et le risque de maladies émergentes, nous avons donc besoin d'antibiotiques qui restent efficaces.

Compte tenu d'une perspective limitée d'arrivée de nouveaux antibiotiques, en particulier vers certaines cibles du fait d'une innovation thérapeutique stagnante, et vu la tendance des laboratoires pharmaceutiques à ne pas vouloir maintenir sur le marché d'anciens antibiotiques, **il demeure indispensable de préserver l'efficacité des antibactériens disponibles (anciens et nouveaux) en améliorant leur utilisation et en évitant leur mésusage.**

**Il faut donc respecter une prescription raisonnée de cette classe thérapeutique et ne pas « banaliser » ces médicaments indispensables.**

**Le patrimoine antibiotique doit être regardé comme un bien durable, menacé, dont nous avons le devoir de préserver l'efficacité pour notre génération et les générations futures.**

## Que fait l'Afssaps pour prévenir l'émergence des résistances bactériennes ?

Dans le cadre de ses missions d'expertise, d'inspection, de contrôle, de surveillance et d'information ciblées sur les produits de santé, l'Afssaps contribue au bon usage des antibiotiques à plusieurs titres : en évaluant les antibiotiques avant la délivrance d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), en surveillant les effets indésirables des antibiotiques par le biais du suivi de Pharmacovigilance, en élaborant ou en contribuant à l'élaboration des recommandations sur le bon usage et/ou sur la sécurité d'emploi des médicaments, en contrôlant le contenu des messages publicitaires élaborés par les laboratoires pour les antibiotiques et en suivant les ventes des antibiotiques.

### AVANT LA COMMERCIALISATION DE L'ANTIBIOTIQUE : EVALUATION DES DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les laboratoires pharmaceutiques élaborent un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) constitué de toutes les études qu'ils ont menées aux plans de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité. Ce dossier va être déposé aux autorités de santé pour évaluation.

L'Afssaps assure l'évaluation de dossiers de demande d'AMM des antibiotiques, que ces dossiers soient soumis au niveau national ou européen. Alors que l'Afssaps est seule à statuer sur le rapport bénéfice/risque des médicaments dans le cadre de procédures nationales, cela n'est pas le cas dans le cadre des procédures européennes. En effet, pour les procédures communautaires, la conclusion sur le bénéfice/risque est nécessairement le fruit d'une concertation entre les différents Etats européens.

La Commission Européenne de Bruxelles a la charge de notifier les AMM issues de certaines procédures européennes, et c'est l'Afssaps qui a la responsabilité de notifier les AMM en France dans les autres cas.

Comme tout médicament, l'antibiotique doit obtenir une AMM suite à une procédure qui vise à valider que les différentes études menées avec l'antibiotique apportent les garanties nécessaires, et donc que le rapport bénéfice/risque pour l'utilisation d'un médicament dans des conditions déterminées est favorable.

De façon spécifique pour les antibiotiques, l'expertise microbiologique occupe une part importante dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque, incluant notamment l'analyse de la sensibilité et des résistances bactériennes de même que l'impact sur les flores. Les données d'efficacité clinique permettent de juger du niveau de démonstration de l'antibiotique dans le traitement des infections pour lesquelles l'AMM est demandée. L'analyse de la sécurité d'emploi contribue à juger du contexte d'utilisation de l'antibiotique.

Le libellé d'AMM restitue la synthèse de l'évaluation du dossier d'AMM, en intégrant une information destinée aux professionnels de santé (Résumé des Caractéristiques du Produit) qui précise les conditions d'utilisation de l'antibiotique, et en incluant également une information destinée aux patients (notice).

### APRES LA COMMERCIALISATION DE L'ANTIBIOTIQUE

La gestion de l'« *existant* » du panel des antibiotiques que ce soit à l'échelon national (exemples : réévaluation des spécialités à visée locale ORL contenant des antibactériens où les mesures prises ont notamment considéré le risque de résistance bactérienne, actualisation des spectres d'activité antibactérienne) ou au niveau européen (exemples : réévaluation de la balance bénéfice-risque de la télichromycine, de la moxifloxacine), constitue une **activité de veille**. Elle est déclenchée selon les problématiques qui se posent. Elle demeure indispensable dans le cadre de la gestion de cette classe thérapeutique où prédomine l'interférence entre le contexte épidémiologique et l'activité des antibiotiques disponibles.

## ► Suivi de Pharmacovigilance

Quel que soit le mode d'attribution de l'AMM, la surveillance des effets indésirables observés au décours de l'utilisation du médicament, dont font partie les antibiotiques, est effectuée par l'Afssaps, d'une part en collaboration avec son réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance chargés de recueillir les déclarations d'effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, et d'autre part sur la base des déclarations que les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de faire. Par ailleurs, l'Afssaps, comme les autres autorités de santé, dispose de l'ensemble des données de sécurité d'emploi au niveau européen et international. L'analyse de l'ensemble des données de sécurité disponibles peut amener l'Afssaps à préciser une information sur la sécurité d'emploi ou prendre les mesures nécessaires à l'amélioration du bon usage.

## ► Recommandations officielles

Depuis une dizaine d'années, l'Afssaps établit des recommandations dans le domaine de l'antibiothérapie, définissant une stratégie médicale optimale en France en fonction de l'état actuel des connaissances. Ces recommandations tiennent compte notamment des données de l'épidémiologie microbienne en France, de même que des exigences requises pour une évaluation actualisée des médicaments.

Ces Recommandations officielles (Recommandations de Bonne Pratique (RBP), Mises au Point) sont élaborées en partenariat avec d'autres Instances comme les Sociétés de Professionnels de Santé.

Il est possible que ces recommandations nationales ne soient pas strictement en adéquation avec des AMM d'antibiotiques (*libellés d'AMM accessibles sur le site internet de l'Afssaps, rubrique : Répertoire des spécialités pharmaceutiques*). On peut en outre constater que des décisions européennes relatives à l'information mentionnée dans les AMM de certains antibiotiques, résultant d'un consensus communautaire, peuvent ne pas prendre en compte pleinement des spécificités nationales (épidémiologie, pratique médicale). En effet, des libellés d'AMM validés, notamment dans le cadre d'un consensus européen, contiennent dans la section dédiée aux indications thérapeutiques une liste de pathologies, sans toujours comporter de grandes précisions sur les limites d'emploi de l'antibiotique (exemples : absence d'information sur la reconnaissance d'une efficacité uniquement dans certaines populations, certains groupes d'âge, certains grades de sévérité de la pathologie,....).

Cette situation est prise en compte dans la rédaction des AMM des antibiotiques. En effet conformément à la recommandation rédactionnelle européenne, l'information suivante figure dans toutes les AMM d'antibiotiques: « *Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens* ». La rédaction prévue pour toutes les AMM d'antibiotiques laisse donc l'opportunité de mieux cadrer l'utilisation de l'antibactérien au-delà d'une « simple » énumération de maladies.

Aussi, les AMM d'antibiotiques ont une spécificité, puisque le libellé-même de ces AMM intègre le respect de recommandations de bon usage.

**Il est donc important de considérer la complémentarité de deux sources d'information, celle des AMM et celle des recommandations de bon usage, pour disposer d'une information optimisée sur un antibiotique tenant compte des spécificités nationales françaises.**

Ces recommandations officielles de bon usage constituent donc un moyen de cadrer l'utilisation de l'antibiotique en fonction des spécificités nationales et de positionner le médicament dans une stratégie de prise en charge, tout en prenant en compte l'évolutivité possible des données. Le contexte infectiologique étant évolutif, l'Afssaps est vigilante pour juger du bien-fondé d'une actualisation de ses recommandations.

## Exemples

### ► En termes d'AMM

#### ***Télithromycine (KETEK 400 mg comprimé pelliculé) antibiotique de la famille des kétolides***

A la suite de notifications d'atteintes hépatiques chez des patients traités par la télithromycine, plusieurs évaluations de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de la télithromycine ont été effectuées au niveau européen au cours de l'année 2006. Plusieurs mises à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice « patient » concernant les données de sécurité d'emploi de la télithromycine ont ainsi été réalisées, notamment un renforcement des mises en garde concernant les atteintes hépatiques graves et l'ajout d'une contre-indication chez les patients présentant des antécédents de troubles hépatiques lors d'un traitement antérieur par télithromycine. Néanmoins, en 2007, une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la télithromycine dans toutes les indications autorisées a été engagée.

Les données réévaluées concernaient d'une part la sécurité d'emploi et l'efficacité de la télithromycine dans chacune des indications actuelles, et d'autre part la comparaison du rapport bénéfices/risques de la télithromycine à celui d'autres antibiotiques utilisés dans le traitement des infections respiratoires. Cette réévaluation a également tenu compte du niveau de résistance bactérienne aux autres antibiotiques dans les pays européens, et de l'activité de la télithromycine dans de telles situations.

Ainsi, l'efficacité de la télithromycine a été confirmée dans les indications respiratoires actuelles. Cependant, en comparaison avec les autres antibiotiques, l'usage de la télithromycine est associé à un risque plus élevé de survenue de certains effets indésirables, parfois graves. Ces effets incluent des aggravations de myasthénie, des pertes de connaissances transitoires et des troubles temporaires de la vision telles qu'une vision floue, des difficultés d'accommodation et une vision double et de rares cas d'atteintes hépatiques sévères.

Par conséquent, au vu des données de sécurité d'emploi, les indications de la télithromycine ont été réajustées. Les pneumonies étant des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'indication « pneumonies » de la télithromycine n'a pas été modifiée.

Les autres indications de la télithromycine étant moins sévères (sinusites aiguës, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, angines et pharyngites), il a été jugé nécessaire de les restreindre au regard du profil de risques et du niveau de résistance des bactéries mises en cause.

#### ***Moxifloxacin (IZILOX 400 mg comprimé pelliculé) antibiotique de la famille des fluoroquinolones***

A la suite de notifications d'atteintes hépatiques chez des patients traités par la moxifloxacin, plusieurs évaluations de la sécurité d'emploi de la moxifloxacin ont été effectuées au niveau européen au cours de l'année 2007. Plusieurs mises à jour du RCP et de la notice « patient » concernant les données de sécurité d'emploi de la moxifloxacin ont ainsi été réalisées, notamment par l'ajout du risque de survenue d'hépatite fulminante et de réactions cutanées bulleuses à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell. Néanmoins, en 2008, une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la moxifloxacin dans toutes les indications autorisées a été engagée.

Les données réévaluées concernaient d'une part la sécurité d'emploi et d'autre part l'efficacité de la moxifloxacin dans chacune des indications actuelles. Cette réévaluation a également tenu compte du niveau de résistance bactérienne aux autres antibiotiques dans les pays européens, et de l'activité de la moxifloxacin dans de telles situations.

Ainsi, l'efficacité de la moxifloxacin a été confirmée dans les indications respiratoires actuelles. Cependant, au vu des données de sécurité d'emploi, notamment du risque d'effets indésirables hépatiques parfois sévères, les indications de la moxifloxacin ont été restreintes. La moxifloxacin doit être désormais réservée au traitement des pneumonies communautaires au seul cas où un autre antibiotique ne peut pas être utilisé. Dans le traitement d'une exacerbation aiguë de bronchite chronique ou d'une sinusite bactérienne aiguë, il convient de n'utiliser la moxifloxacin que lorsque qu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé ou a échoué.

### ► En termes de recommandations

Dans les suites des révisions de libellés d'AMM de la télithromycine et de la moxifloxacine, une harmonisation des Recommandations de Bonne Pratique « Infections respiratoires basses de l'adulte » a été initiée à l'Afssaps en partenariat avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Il s'agit de la première coordination entre l'Afssaps et une Société Savante dans le domaine de l'antibiothérapie. Ce partenariat a été jugé d'un grand intérêt puisque les recommandations émanant de la SPILF et de l'Afssaps, élaborées antérieurement sur les mêmes thématiques avaient pu comporter des messages qui différaient. Les recommandations issues de ce travail commun ont pour but de livrer un message unique aux Professionnels de Santé.

La stratégie d'utilisation de l'ensemble des antibiotiques recommandés dans le traitement des infections respiratoires basses de l'adulte va tenir compte des réévaluations des AMM des antibiotiques. De plus, les messages de cadrage relatifs aux fluoroquinolones anti-pneumococciques seront considérés, à savoir : de façon générale, ces fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois. De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

### ► Contrôle de la publicité

L'Afssaps contrôle la publicité des antibiotiques proposée par les laboratoires pharmaceutiques afin que celle-ci soit cohérente avec les référentiels et le bon usage que les autorités de santé ont définis pour ces médicaments.

La spécificité du contrôle de la publicité concernant la communication sur les antibiotiques est de rendre opposable à la fois l'AMM et les recommandations en vigueur en France. En effet, les antibiotiques sont avec les vaccins les seules classes thérapeutiques pour lesquelles l'indication mentionnée dans l'AMM fait systématiquement référence au positionnement dans la stratégie thérapeutique. Ainsi, la publicité fera systématiquement mention non seulement de l'indication mais également du positionnement du produit promu dans la stratégie thérapeutique concernée.

#### Exemple

Les indications « respiratoires » des antibiotiques chez l'adulte (et notamment l'exacerbation de bronchite chronique) font l'objet de campagnes promotionnelles par l'industrie pharmaceutique. L'Afssaps intégrera dans son évaluation des documents promotionnels, les référentiels actualisés (AMM, recommandations officielles).

### ► Suivi des ventes des médicaments

L'Afssaps suit les ventes des antibiotiques en France, ce qui permet d'avoir un éclairage sur le profil des consommations, information pouvant détecter des dérives de prescription non justifiées.

#### Exemple

La restriction des AMM de la télithromycine et de la moxifloxacine, de même que les messages de cadrage des recommandations officielles doivent être en phase avec les ventes de ces antibiotiques. Le suivi de ces ventes devrait permettre de détecter des dérives de prescription non justifiées.

## CONCLUSION

- ▶ De par le contexte épidémiologique, la réalisation d'une veille scientifique dans l'évaluation est un enjeu particulièrement critique pour la classe des antibiotiques. L'Afssaps s'y est engagée au travers d'un certain nombre d'actions visant à garantir le bon usage des antibiotiques.
  
- ▶ Garantir le bon usage des antibiotiques pour préserver leur efficacité nécessite une action concertée entre tous les acteurs et relève de la responsabilité de tous (autorités de santé, industrie pharmaceutique, professionnels de santé, patients).
  
- ▶ Agir en ce sens, implique pour les Professionnels de santé :
  - d'utiliser des antibiotiques dans les seules situations où leur utilité est reconnue,
  - de sélectionner l'antibiotique le plus adapté (pas nécessairement le plus récent, ni le plus « puissant »),
  - de prescrire les posologies correctes et les durées de traitement adéquates,
  - de faire comprendre l'intérêt du respect de la bonne utilisation des antibiotiques aux patients. *Une brochure à destination des patients vient d'être élaborée par l'Afssaps. Elle s'intitule : « Les antibiotiques et nous ».*
  
- ▶ Préserver l'efficacité des antibiotiques, c'est :
  - contribuer à la protection des patients et de la santé publique,
  - répondre à une problématique de développement durable,
  - agir pour les générations présentes et futures.

### Pour en savoir plus

- ▶ le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- ▶ le site Internet de l'EMA : [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)  
(EMA : European Medicines Agency = Agence Européenne du Médicament)