

Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective

Novembre 2007
Addendum août 2011

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex

www.afssaps.fr

Mise au point

Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective

Novembre 2007

Addendum :

En août 2011, le paragraphe « posologies » figurant en page 9 de cette Mise au Point a été révisé dans le but de rectifier et clarifier l'expression des doses recommandées en colistine et en gentamicine.

Mise au point portant sur l'utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective

Les messages-clés

Le but de la décontamination digestive sélective (DDS) est de réduire, dans la lumière intestinale, la concentration bactérienne de bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui présentent un risque infectieux potentiel important.

En raison de l'insuffisance de données, il est difficile de formuler des recommandations fondées sur les preuves concernant les modalités d'utilisation de la DDS effectuée à partir de préparations hospitalières (PH). Toutefois, par accord professionnel,

• **en réanimation :**

- de façon générale, la DDS n'est pas recommandée. Son utilisation peut se discuter dans la prévention des pneumonies chez les traumatisés graves sous ventilation mécanique et chez les greffés hépatiques, ceci en fonction de l'écologie bactérienne locale, ainsi que des habitudes de prise en charge des services accueillant ces patients, en tenant compte notamment des stratégies de prescription des antibiotiques administrés par voie injectable. Chez les brûlés, aucune recommandation n'est possible, les données de la littérature étant rares et contradictoires ;
- un suivi microbiologique est recommandé pour surveiller l'émergence éventuelle de souches bactériennes résistantes dans les services.

• **en onco-hématologie :**

- la DDS peut être conseillée chez les adultes et les enfants pour prévenir les infections bactériennes systémiques chez les patients ayant une neutropénie $\leq 500/\text{mm}^3$ (présente ou attendue dans les 48 heures), dont la durée prévisible est > 10 jours ;
- une analyse microbiologique quantitative ou semi-quantitative est recommandée pour contrôler l'efficacité de la PH.

L'association polymyxine^a+ gentamicine dans les PH de DDS est adaptée à la majorité des patients.

Il n'est pas recommandé d'utiliser dans les PH de DDS :

- la vancomycine,
- des antibiotiques absorbables,
- une association de plusieurs aminosides.

Un antifongique doit être associé afin d'éviter la survenue d'infections fongiques liées à l'utilisation d'antibiotiques. Il est recommandé de ne pas inclure d'antifongique dans les PH de DDS, mais d'utiliser une spécialité antifongique commercialisée.

1) Introduction

Une préparation hospitalière (PH) est définie par le code de la santé publique comme tout médicament réalisé par une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou par un établissement pharmaceutique au sein d'un établissement de santé (EP/ES) en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée.

Depuis novembre 2004, les PUI et les EP/ES ont l'obligation de déclarer à l'Afssaps les PH qu'ils réalisent. L'Afssaps s'est fixé comme premier objectif d'évaluer le caractère indispensable des PH qui lui ont été déclarées, à savoir de déterminer si les PH ont une place dans la stratégie de prise en charge des patients en l'absence d'alternative thérapeutique disponible sur le marché.

Une analyse des données issues de la déclaration des PH à l'Afssaps montre que :

- les PH de décontamination digestive sélective (DDS) notamment sous forme de gélules sont réalisées par un grand nombre de PUI et EP/ES en France ;

^a polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B

- elles sont constituées d'anti-infectieux (antibiotiques +/- antifongique) administrés par voie orale. Les molécules utilisées sont les suivantes :
 - o antibiotiques : aminosides (gentamicine, néomycine, amikacine, tobramycine, kanamycine), colistine, vancomycine, céfalotine, bacitracine, polymyxine B, nifuroxazide ;
 - o antifongiques : nystatine, amphotéricine B.

Les indications déclarées par les PUI sont principalement :

- la diminution de la survenue de pneumonies associées à la ventilation mécanique, en réanimation,
- la prévention des infections bactériennes systémiques chez l'immunodéprimé, en oncologie-hématologie.

Le but de la DDS est de réduire dans la lumière intestinale la concentration bactérienne des espèces qui présentent un risque infectieux potentiel important. Le caractère sélectif de la DDS repose sur une activité des antibiotiques dirigée sur les bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*), en respectant les anaérobies et idéalement les *cocci* à Gram positif.

Dans le cadre du bon usage des antibiotiques, il a été jugé nécessaire d'élaborer cette Mise au Point compte tenu :

- de la grande diversité des molécules, des dosages et des associations actuellement utilisées au sein d'une même PH de DDS,
- des conséquences épidémiologiques potentielles liées à l'utilisation des différents anti-infectieux ; si tous les anti-infectieux exercent un impact écologique et ont un pouvoir de sélection, ceux-ci sont plus ou moins importants,
- des résultats des études cliniques qui sont discutables, souvent non concordants, ces études ayant toutes des biais méthodologiques.

2) Quels sont les principes d'utilisation d'une préparation hospitalière d'antibiotiques dans une DDS ?

Chez un individu sain, la flore intestinale est capable, grâce à la population anaérobie dominante, de s'opposer :

- à l'implantation de certaines espèces bactériennes,
- à la pullulation bactérienne de certaines espèces.

C'est ce qui est appelé l'effet barrière.

Le concept de la DDS repose sur le fait que la diminution du compte bactérien des bacilles à Gram négatif dans le tube digestif prévient en partie le risque de bactériémie et la survenue de pneumopathie sous ventilation mécanique (en particulier, chez les traumatisés graves et chez les transplantés hépatiques).

Pour une DDS, la PH d'antibiotiques idéale doit être :

- active sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*,
- inactive sur les anaérobies (effet barrière théorique),
- peu susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes,
- non absorbable,
- et à l'origine d'une bonne compliance.

Aucun antibiotique à lui seul ne remplit tous ces critères. Il s'agit donc toujours d'une association d'antibiotiques.

Les bénéfices attendus de la DDS doivent être mis en balance avec les risques épidémiologiques potentiels : émergence de bactéries à Gram positif, sélection de bactéries à Gram négatif aérobies résistantes aux antibiotiques utilisés, et émergence de levures.

3) Quelles sont les indications de la DDS ?

En réanimation

Les données de la littérature montrent que :

• **chez les traumatisés graves**, la DDS peut diminuer l'incidence des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. L'association de la DDS à un traitement antibiotique probabiliste par voie systémique, de courte durée (4 jours maximum) diminue la prévalence des pneumonies précoces à germes communautaires.

La diminution de l'incidence des pneumopathies ne s'accompagne, le plus souvent, ni d'une diminution de la durée de ventilation, ni de la durée de séjour, ni de la consommation d'antibiotiques.

Toutes les études publiées sont méthodologiquement critiquables : molécules absorbables associées, antibiothérapie systémique concomitante, absence de critère microbiologique de pneumonies.

Il faut noter que les résultats semblent meilleurs dans les services où la prévalence des bactéries multi-résistantes (BMR) est basse.

A ce jour, il n'est pas démontré que la DDS ait un effet bénéfique sur la mortalité en réanimation.

• **chez les transplantés hépatiques**, l'utilisation d'une DDS semble s'accompagner d'une diminution des infections à bacilles à Gram négatif. Mais les résultats des études sont à interpréter avec prudence en raison d'une grande diversité dans les protocoles et les méthodologies utilisés.

• **chez les brûlés**, les données de la littérature sont peu nombreuses et les résultats contradictoires.

- En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation pour l'utilisation d'une DDS en réanimation ne peut être formulée. Cependant, d'après les données de la littérature et par accord professionnel, l'utilisation de la DDS peut se discuter chez les patients traumatisés graves sous ventilation mécanique et en cas de transplantation hépatique, ceci en fonction de l'écologie bactérienne locale, ainsi que des habitudes de prise en charge des services accueillant ces patients, en tenant compte notamment des stratégies de prescription des antibiotiques administrés par voie injectable.
- Pour les brûlés, aucune recommandation ne peut être faite.

En oncologie-hématologie

Les patients en onco-hématologie cumulent deux facteurs de risque d'infection : augmentation du risque de translocation des bactéries^b de la flore intestinale (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) à travers la muqueuse, qui est fragilisée par la chimiothérapie, et diminution des défenses immunitaires. Les phénomènes de translocation bactérienne sont à l'origine des infections systémiques (bactériémies), qui mettent en jeu le pronostic vital.

Les données de la littérature ne sont pas nombreuses et le plus souvent anciennes (antérieures au développement des fluoroquinolones). Il est difficile de comparer les résultats entre eux et d'analyser le rôle spécifique de la DDS vu la diversité des associations d'anti-infectieux utilisés et les conditions de réalisation des essais :

- dans une majorité de cas, isolement des patients qui peut avoir un effet protecteur sur la colonisation ;
- résultats conditionnés à la compliance des patients au traitement, qui n'a pas été systématiquement prise en compte ;
- nombre limité de patients dans certaines études.

^b Les translocations bactériennes sont définies comme le passage de bactéries viables d'origine digestive à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques, et de là, vers les organes à distance. Trois mécanismes ont été avancés pour expliquer ce phénomène : l'altération fonctionnelle de la muqueuse, la pullulation microbienne intestinale et certaines modifications immunitaires.

La majorité des études portant sur les leucémies aiguës tend à montrer une diminution des infections dues aux bacilles à Gram négatif et une diminution de la mortalité liée aux infections pendant la phase neutropénique.

Les essais menés chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont montré que la DDS n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale, même si une diminution des bactériémies est constatée, et il ne peut être conclu que la DDS diminue la mortalité liée aux infections. Dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque de la DDS, il faut prendre en compte la mortalité très élevée des patients greffés (réaction du greffon contre l'hôte).

- Par accord professionnel, la DDS peut être conseillée chez les adultes et les enfants ayant une neutropénie $\leq 500/\text{mm}^3$ (présente ou attendue dans les 48 heures), dont la durée prévisible est > 10 jours. Elle est principalement utilisée après une allogreffe de CSH et chez les patients en induction de chimiothérapie pour leucémie aiguë.

4) Quelles sont les molécules recommandées dans les PH pour une DDS ?

• La polymyxine E (=colistine) ou la polymyxine B

- Actives sur *Pseudomonas aeruginosa*,
- Sélection des *Proteus* ou beaucoup plus rarement des Klebsielles ou de *Escherichia coli* résistants aux polymyxines,
- Très faible absorption par la muqueuse intestinale normale, les polymyxines restant dans la lumière du tube digestif,

→ Utilisation recommandée sur la base des données microbiologiques et pharmacocinétiques.

Détermination de la sensibilité des bactéries à la colistine au cours du traitement

L'absence de corrélation concentrations minimales inhibitrices (CMI) / diamètre de la zone d'inhibition (méthode de diffusion en gélose) impose de déterminer la CMI de la colistine (cf. Communiqué du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) : <http://www.sfm.asso.fr>).

• Les aminosides

- Actifs sur les bacilles à Gram négatif (entérobactéries) avec cependant risque d'émergence de bactéries à Gram négatif (entérobactéries) résistantes aux aminosides, sans différence objectivée entre les différents aminosides,
- Intérêt de la gentamicine par rapport à la tobramycine ou à la néomycine, en raison de son gain d'activité sur les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* notamment résistant à la méticilline) et de son maintien d'activité satisfaisante sur les bactéries à Gram négatif (entérobactéries),
- Absence d'intérêt à associer plusieurs aminosides dans une même PH,
- Absence d'absorption généralement lors d'une prise par voie orale,

→ Utilisation recommandée en privilégiant la gentamicine sur des critères microbiologiques.

Au total

Au vu des caractéristiques pharmacologiques et des expériences cliniques, selon un accord professionnel, **la PH associant polymyxine^a + gentamicine** est la plus adaptée aux traumatisés graves sous ventilation mécanique, aux transplantés hépatiques et aux patients d'onco-hématologie.

Cette recommandation tient compte du risque épidémiologique considéré comme acceptable : risque de sélection bactérienne des *Proteus* ou beaucoup plus rarement des Klebsielles ou des *Escherichia coli* résistants à la colistine ; risque d'émergence de bactéries à Gram négatif (entérobactéries) résistantes à la gentamicine ; risque de pullulation de bactéries à Gram positif.

Le risque de sélection de bactéries résistantes n'étant pas nul, une surveillance microbiologique est donc justifiée [cf. section 8) Suivi microbiologique].

^a polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B

5) Quelles sont les molécules^c non recommandées dans les PH pour une DDS ?

La vancomycine

- Risque majeur de sélection d'entérocoques et de staphylocoques résistants à la vancomycine,
- Aucun élément formel de preuve d'efficacité de la vancomycine utilisée dans une PH pour prévenir les infections à cocci à Gram positif, alors qu'il est indispensable de préserver l'efficacité de la vancomycine utilisée par voie générale lors de traitements curatifs.

→ Utilisation non recommandée dans la PH en raison d'un rapport bénéfice-sécurité d'emploi non favorable.

Les antibiotiques absorbables, dont la céfalotine

→ Utilisation non recommandée dans la PH, le caractère « absorbable » de l'antibiotique étant rédhibitoire.

La bacitracine

- Spectre d'activité anti-bactérienne non adapté à la DDS : antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), des anaérobies (*Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*); antibiotique résistant notamment vis-à-vis de bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas*, entérobactéries);
- Absence de documentation dans la littérature justifiant son intérêt dans la DDS.

→ Utilisation non recommandée.

Le nifuroxazide

- Spectre d'activité anti-bactérienne non adapté à la DDS : actif sur les anaérobies, en particulier *Bacteroides fragilis* et *Clostridium* spp.
- Absence de documentation dans la littérature justifiant son intérêt dans la DDS.

→ Utilisation non recommandée.

Les antifongiques

- Aucun argument identifié justifiant l'incorporation d'un antifongique, même non absorbable, dans la PH.

→ Utilisation non recommandée dans la PH : une spécialité antifongique commercialisée doit être utilisée, en dehors de la PH, pour prévenir la survenue d'une infection fongique.

6) Posologie

Aucune étude de dose n'a été retrouvée dans la littérature. Les études publiées rapportent l'utilisation de doses d'antibiotiques variables, avec des fourchettes importantes, mais donnant des résultats cliniques *a priori* conformes à ceux attendus.

Aussi, il n'est possible de proposer que des doses et des intervalles d'administration empiriques, mais en privilégiant plutôt les fortes doses afin d'obtenir un effet maximal avec des quantités largement supérieures aux CMI.

Chez l'adulte

- Polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B : 1.25 MUI à 2.5 MUI / prise
- Gentamicine base : 80 à 100 mg / prise
- Rythme d'administration : toutes les 6 heures

Chez l'enfant

Avant l'âge de 2 ans

- Polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B : 500 000 UI / prise
- Gentamicine base : 50 mg / prise
- Rythme d'administration : toutes les 6 heures

^c Molécules parmi les PH déclarées à l'Afssaps par les PUI et EP/ES

A partir de l'âge de 2 ans et jusqu'à l'adolescence

- Polymyxine E (=colistine) ou polymyxine B : 1 MUI / prise
- Gentamicine base : 80 à 100 mg / prise
- Rythme d'administration : toutes les 6 heures

7) Durée du traitement

· En réanimation

- Chez les traumatisés graves sous ventilation mécanique : il est recommandé d'arrêter la DDS après l'extubation.
- Chez les transplantés hépatiques : la diversité de protocoles utilisés dans la littérature ne permet pas de recommander une durée de traitement.

· En onco-hématologie

- Il est recommandé d'arrêter la DDS quand le taux de polynucléaires neutrophiles est $> 500/\text{mm}^3$.
- L'arrêt de la DDS peut être discuté en cas de survenue du premier épisode fébrile nécessitant une antibiothérapie systémique.

8) Suivi microbiologique

· **En réanimation**, une surveillance de l'écologie bactérienne des services pratiquant la DDS est recommandée. Dans les services à faible incidence de BMR, la DDS ne semble pas favoriser l'apparition de BMR. En revanche, les données concernant les services à forte prévalence de BMR ne sont pas fiables, incitant à la prudence.

· En onco-hématologie

- Le suivi microbiologique du patient est recommandé : numération quantitative des bactéries, détection de bactéries pathogènes, mesure de leur sensibilité aux antibiotiques.
Il importe de pouvoir détecter chez le patient une bactérie résistante.

L'analyse microbiologique de la copro-flore est à effectuer :

- avant traitement, pour connaître la flore initiale, dépister la présence d'une bactérie résistante pré-existante (terrain, hospitalisations multiples, antibiothérapie antérieure..),
- pendant le traitement (à raison d'une fois par semaine pendant la phase neutropénique) pour surveiller la décontamination et modifier si besoin la composition de la PH, voire l'arrêter.

La copro-flore est une analyse quantitative différentielle de la flore fécale effectuée sur des échantillons de selles. Elle rend compte de l'efficacité de la DDS par la mesure du compte de germes de la flore (seuil : $< 10^2$ germes/gramme de selles). Un compte supérieur à ce seuil peut avoir plusieurs interprétations dont l'inefficacité de la DDS, une mauvaise compliance au traitement, des doses non adaptées d'anti-infectieux composant la PH. La copro-flore permet de mettre en évidence une pullulation et donc un risque plus élevé de bactériémie. Elle permet d'obtenir également un antibiogramme de la souche la plus à risque de transloquer.

Si le prélèvement est effectué par écouvillonnage anal, l'analyse de la flore ne peut être que qualitative mais elle permet d'obtenir un antibiogramme sur les bactéries isolées. L'écouvillonnage anal est pratiqué en l'absence de selles du patient. Il faut noter la mauvaise acceptabilité de cet examen chez l'adulte et l'adolescent.

- Au niveau collectif, la surveillance de l'émergence de la résistance aux antibiotiques chez ce type de patient doit être organisée sous la forme de réseau.