

Liste des antibiotiques critiques

Actualisation 2015

Publication Février 2016

Il s'agit de l'actualisation 2015 de la liste des antibiotiques critiques publiée en décembre 2013.

Cette liste ne peut être prise en compte isolément dans la mesure où elle n'intègre pas d'éléments de priorisation sur des mesures d'encadrement.

Cette liste doit nécessairement s'intégrer dans une approche globale, en lien avec les mesures d'encadrement déterminées par les Instances officielles de Santé concernées, selon leurs prérogatives. Les mesures d'encadrement sont établies sous l'égide du Plan national antibiotiques.

Lire aussi :

Site internet du Plan antibiotiques: <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>

Résumé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a actualisé en 2015 son rapport d'expertise concernant les antibiotiques « critiques » publié en 2013. Il s'agit de la première actualisation.

Dans un contexte d'évolution à la hausse de la consommation des antibiotiques et d'émergence constante de souches bactériennes résistantes, l'ANSM avait élaboré en 2013, en lien avec la Direction générale de la santé, une liste d'antibiotiques dits « critiques ». Considérant des enjeux scientifiques et de Santé publique, il était convenu que cette liste soit régulièrement actualisée.

Cette actualisation 2015 tient compte notamment de nouvelles autorisations de mise sur le marché d'antibiotiques ainsi que d'évolutions d'ordre épidémiologique, de données relatives aux ventes/consommations d'antibiotiques.

La définition des antibiotiques critiques repose sur la notion de pression de sélection et sur l'intérêt en dernier recours, c'est ainsi qu'ont été catégorisés les antibiotiques dits « critiques » :

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances,
- Les antibiotiques de dernier recours,
- La liste des antibiotiques de 2013 comportait une troisième catégorie : antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques (regroupant les antibiotiques listés dans les deux catégories précédentes). Cette catégorie a été retirée dans cette actualisation 2015 compte tenu que la liste des antibiotiques critiques doit nécessairement s'intégrer dans une approche globale, en lien avec les mesures d'encadrement déterminées par les Instances officielles de Santé concernées, selon leurs prérogatives. Les mesures d'encadrement sont établies sous l'égide du Plan national antibiotiques (<http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr>).

Aussi, la liste 2015 des antibiotiques critiques, composée de deux catégories, est la suivante :

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
 - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
 - fluoroquinolones
 - témocilline*
- * *Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

Cette liste ne peut être prise en compte isolément dans la mesure où elle n'intègre pas d'éléments de priorisation sur des mesures d'encadrement.

Lire aussi: Rapport d'expertise – Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » - Publié en 2013

Sommaire

Résumé

Abréviations

I-CONTEXTE DE CE TRAVAIL

II- ELEMENTS GENERAUX DE REFLEXION SUR LE TRAVAIL D'ACTUALISATION DE LA LISTE

1. *Méthodologie de travail*
2. *Réflexions sur la catégorisation des antibiotiques dans la liste*
3. *Principe rédactionnel de la liste*
4. *Réflexion sur l'articulation de la liste ANSM des antibiotiques critiques avec les mesures d'encadrement*

III- DISCUSSION SUR CERTAINS ANTIBIOTIQUES

1. *Bêta-lactamines*
2. *Azithromycine*
3. *Aminosides*
4. *Glycopeptides*
5. *Fosfomycine injectable*
6. *Linézolide – Tédizolide*
7. *Daptomycine*
8. *Fidaxomicine*

IV- SYNTHÈSE

V - CONCLUSION

VI - DONNÉES EN SUPPORT

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence régionale de santé
ATC : Classification ATC (*anatomique, thérapeutique et chimique*)
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CPD : Conditions de prescription et de délivrance
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS : Direction Générale de la Santé
EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
InVS : Institut de Veille Sanitaire
OMS : Organisation mondiale de la santé
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ACTUALISATION 2015 DE LA LISTE DES ANTIBIOTIQUES CRITIQUES

I- CONTEXTE DE CE TRAVAIL

En réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait élaboré une liste d'antibiotiques critiques compte tenu de considérants scientifiques et d'objectifs de santé publique, identifiant trois catégories : Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, Antibiotiques de dernier recours, Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques. La liste des antibiotiques critiques a été diffusée en 2013 dans un rapport établi par l'ANSM¹.

Parallèlement à l'élaboration de cette liste, il avait été admis la nécessité de la réviser régulièrement compte tenu notamment d'évolutions d'ordre épidémiologique et des données relatives aux ventes/consommations d'antibiotiques.

Il a donc été procédé à l'actualisation de cette liste en 2015, constituant ainsi la première actualisation depuis son élaboration.

Pour mémoire, la liste ANSM des antibiotiques critiques diffusée en 2013 est la suivante :

(Pour une simplification d'écriture et de lecture de ce document, les catégories sont également désignées en catégorie 1, catégorie 2, catégorie 3)

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (=catégorie 1)

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones

Antibiotiques de dernier recours (=catégorie 2)

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- linézolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- tigécycline
- pénèmes
- fosfomycine injectable
- phénicolés
- témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)

Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques (=catégorie 3)

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- daptomycine
- linézolide
- colistine injectable
- tigécycline
- pénèmes
- fosfomycine injectable
- phénicolés
- témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale).

¹ Rapport relatif à la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » - Document technique- Diffusé en 2013, accessible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : ansm.sante.fr

II- ELEMENTS GENERAUX DE REFLEXION SUR LE TRAVAIL D'ACTUALISATION DE LA LISTE

1. Méthodologie de travail

Considérant le rapport ANSM de 2013, ce travail d'actualisation a été centré sur l'intégration ou non d'antibiotiques dans la liste 2013 d'antibiotiques critiques de par leur pression de sélection et/ou leur intérêt en traitement de dernier recours, et sur la re-discussion de certains antibiotiques déjà mentionnés dans cette liste.

Il a été tenu compte notamment de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) d'antibiotiques depuis la diffusion de la liste en 2013, de données actualisées ou évolutives des ventes/consommations des antibiotiques et de données épidémiologiques.

Il a été considéré que l'actualisation de la liste devait garder le même cadre que celui défini lors de son élaboration initiale. A savoir, il a été décidé de ne pas prendre en compte les traitements anti-tuberculeux en dépit du contexte critique de la tuberculose multirésistante, cette question faisant appel à une préoccupation spécifique. De plus, il a été considéré préférable, en termes de hiérarchisation des actions à mener, de centrer la réflexion à ce stade sur l'usage humain et les risques liés à l'usage humain, sachant qu'il existe par ailleurs des actions menées sur les antibiotiques d'usage vétérinaire dans une approche globale « One Health ».

Selon une approche comparable à la méthodologie utilisée lors de l'élaboration initiale de la liste, l'ANSM a travaillé pour cette actualisation avec des Partenaires institutionnels (DGS, InVS, DGOS) et a recueilli des avis d'experts. Sociétés savantes, Centre National de référence, Observatoire, Centre de conseils en antibiothérapie ont également été sollicités.

Dans la mesure où le rapport ANSM de 2013 avait exposé les bases portées à la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques », en lien avec la méthodologie de ce travail, un ciblage sur les points discutés dans le cadre de cette actualisation est présenté dans ce document.

2. Réflexions sur la catégorisation des antibiotiques dans la liste

2.1 Catégorie 1 : « Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes »

Comme déjà énoncé lors de l'élaboration de la liste initiale des antibiotiques critiques, tous les antibiotiques exercent une pression de sélection, et tous doivent faire l'objet d'une utilisation raisonnée. Cependant, il est admis que certains antibiotiques puissent être plus particulièrement générateurs de résistances bactériennes en tenant compte de leur impact sur les flores commensales et de leur action anti-anaérobie tel qu'énoncé dans le rapport de synthèse 2013.

Il faut néanmoins à nouveau souligner le manque de données robustes dans la littérature sur la détermination de la pression de sélection.

2.2 Catégorie 2 : « Antibiotiques de dernier recours »

Comme évoqué dans le rapport de synthèse de 2013, la notion d'« Antibiotiques de dernier recours » regroupe différents aspects :

Il s'agit d'antibiotiques préférentiellement d'utilisation hospitalière.

Plusieurs cas de figures sont à considérer dans cette classification d'antibiotiques dits de dernier recours.

Ils peuvent en effet être des antibiotiques de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible.

Ces antibiotiques s'adressent à des pathologies graves, des infections dues à des bactéries multirésistantes avec une sensibilité de ces bactéries à l'antibiotique encore conservée.

Ils peuvent n'avoir qu'un créneau de dernier recours parmi d'autres indications de prescriptions sans spécificité.

Ils peuvent être ainsi classifiés du fait d'une action et d'une surveillance particulière.

Ils ne sont pas à prescrire en première intention, sauf dans des cas précis (facteurs de risques, infections graves). La situation peut être notamment illustrée avec les pénèmes.

Leurs actions selon le type de bactéries cibles à éradiquer sont à prendre en compte.

En outre il avait été spécifié que les prescriptions de telles spécialités sont hospitalières et que leur mise à disposition devait être pérenne.

2.3 Catégorie 3 : « Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques »

En 2013 la troisième catégorie «*Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques* » avait été constituée par le regroupement des «*Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes* » et des «*Antibiotiques de dernier recours* », soit l'ensemble des antibiotiques présents dans la catégorie 1 et dans la catégorie 2. Cependant la situation aujourd'hui amène à reconsidérer cette troisième catégorie. En effet l'ANSM selon son champ de compétence ne peut intervenir que sur les aspects de conditions de prescription et de délivrance (CPD) alors que les mesures d'encadrement s'étendent bien au-delà des seules CPD des antibiotiques concernés. Or la faisabilité à l'hôpital et en ville d'un ensemble de mesures d'encadrement fait l'objet d'une réflexion par les Tutelles et Instances officielles de Santé (Ministère, DGS, DGOS...), et cette troisième catégorie découlera nécessairement de cette réflexion. Le maintien d'une telle catégorie dans la liste de l'ANSM laisserait supposer que la faisabilité, l'évaluation et la décision sur les modalités d'encadrement de ces antibiotiques seraient déjà actées.

Aussi, pour éviter toute confusion, cette troisième catégorie est supprimée de la liste 2015 des antibiotiques critiques de l'ANSM, ce qui va laisser aux Instances concernées, selon leurs prérogatives, le temps de mettre en place les modalités d'encadrement adaptées voire de prioriser les antibiotiques à encadrer en tenant compte notamment des aspects de faisabilité, de moyens et de délais.

2.4 Cohérence des catégories

La définition des antibiotiques critiques repose sur deux notions : la pression de sélection et l'intérêt en dernier recours. Ces deux notions correspondent à deux groupes distincts dans la liste des antibiotiques critiques, soit les catégories 1 et 2, qui seront les seules à figurer dans la liste actualisée des antibiotiques critiques 2015 puisque la catégorie 3 a été supprimée. Ainsi la liste 2015 comportera les deux catégories suivantes :

- Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes,
- Antibiotiques de dernier recours.

Cependant ces deux notions ne sont pas exclusives. Aussi dans la liste 2015 des astérisques pourront compléter certaines informations sur la caractéristique d'un antibiotique au sein d'une catégorie notamment sur l'aspect générateur de résistances bactériennes, pouvant ainsi préciser des problématiques sur des antibiotiques de catégorie 1 ou rendre compte qu'un antibiotique de dernier recours (catégorie 2) peut être particulièrement générateur de résistances bactériennes.

3. Principe rédactionnel de la liste

Les produits sont positionnés par ordre alphabétique dans la liste ANSM des antibiotiques critiques au sein de chaque catégorie. Il n'y a pas de position ANSM en termes de priorisations sur des mesures d'encadrement. Comme évoqué ci-dessus, les mesures d'encadrement sont déterminées par les Instances concernées, selon leurs prérogatives, en tenant compte notamment des aspects de faisabilité, de moyens et de délais.

4. Réflexion sur l'articulation de la liste ANSM des antibiotiques critiques avec les mesures d'encadrement

La liste des antibiotiques critiques ne peut être prise en compte isolément et doit nécessairement s'intégrer dans une approche globale avec la mise en œuvre de modalités d'encadrement adaptées par les Tutelles et Instances officielles de Santé (Ministère, DGS, DGOS,...) s'appuyant sur les réflexions du plan national d'alerte sur les antibiotiques² et les propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques de 2015³.

A noter, à titre d'illustration sur l'articulation avec les modalités d'encadrement, que la liste des antibiotiques critiques est notamment prise en compte dans l'Instruction n° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé (ARS).

III- DISCUSSION SUR CERTAINS ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques discutés dans ce chapitre sont les antibiotiques pour lesquels la question de leur intégration dans la liste ou le bien-fondé de leur ré-inscription s'est posée. Les antibiotiques mentionnés dans la liste de 2013 qui ont été maintenus dans la liste 2015 ne sont pas rediscutés dans ce chapitre, dans la mesure où le rapport ANSM de 2013 avait expliqué les raisons ayant sous-tendu leur inscription dans la liste. Il s'agit principalement de l'amoxicilline-acide clavulanique, des fluoroquinolones, de la colistine injectable, de la tigécycline et des pénicillés.

1. Bêta-lactamines

1.1 Témocilline

Contrairement à 2013, la témocilline n'est plus disponible en 2015 sous forme d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives, mais est mise à disposition dans le cadre de l'AMM des spécialités NEGABAN 1g et 2g poudre pour solution injectable / ou pour perfusion.

Au regard de son utilisation potentielle en épargne des pénèmes, il n'y a pas lieu de considérer la témocilline comme un antibiotique de dernier recours. A noter cependant que son intérêt sur les infections à Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) demande à être conforté. Même s'il y a un manque de recul à ce jour pour juger de la pression de sélection de la témocilline, ce risque ne peut pas être écarté compte tenu de la classe pharmacologique à laquelle appartient cet antibiotique (classe des pénicillines), et vu la problématique de la détermination de la dose optimale. En effet, compte tenu du développement clinique ancien de cet antibiotique, le schéma d'administration optimal de la témocilline n'est pas établi à ce jour.

Aussi la témocilline mentionnée en 2013 en catégorie 2 y sera supprimée pour être placée en catégorie 1 dans la liste 2015. Son inscription en catégorie 1 sera accompagnée d'un astérisque qui informera sur l'aspect générateur de résistances bactériennes en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie.

1.2 Associations avec un inhibiteur de bêta-lactamases

Pour mémoire, l'association amoxicilline-acide clavulanique figurait dans la liste 2013 de par son caractère particulièrement générateur de résistances bactériennes. Lors de ce travail d'actualisation, aucune question n'a ré-ouvert le débat du maintien de cette association dans la liste 2015.

1.2.1 Pipéracilline-tazobactam

L'association pipéracilline-tazobactam ne figurait pas dans la liste ANSM 2013. Compte tenu qu'il n'y a pas d'élément nouveau tant en termes d'émergence de résistance que de consommation de cet

² Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) accessible sur le site internet de l'ANSM : ansm.sante.fr, et à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques.html>

³ Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Rapport Juin 2015. Rapporteurs : Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, accessible à l'adresse suivante : <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/lutte-contre-l-antibioresistance,18061.html>

antibiotique dont la prescription peut être considérée contrôlée, il n'y a pas lieu d'intégrer l'association pipéracilline-tazobactam dans la liste actualisée 2015 des antibiotiques critiques.

Bien qu'elle partage avec l'association amoxicilline-acide clavulanique les caractéristiques d'impact sur les flores commensales au travers de l'activité anti-anaérobie, même si les données 2014 de consommation de l'association pipéracilline-tazobactam restent élevées, la proportion des consommations de l'association pipéracilline-tazobactam par rapport à l'association amoxicilline-acide clavulanique est faible rendant compte d'un volume de prescriptions pour cet antibiotique limité.

1.2.2 Ticarcilline-acide clavulanique

L'association ticarcilline-acide clavulanique n'était pas mentionnée dans la liste ANSM 2013 et cette association n'a pas été retenue pour figurer dans la liste 2015 des antibiotiques critiques.

Bien qu'elle partage avec l'association amoxicilline-acide clavulanique les caractéristiques d'impact sur les flores commensales au travers de l'activité anti-anaérobie, elle fait l'objet de tensions particulières d'approvisionnement avec pour conséquence une utilisation très restrictive (en lien avec son intérêt à préserver sur *Stenotrophomonas maltophilia*).

1.3 Céphalosporines

Par rapport à la version 2013 de liste, la version 2015 comporte dans la catégorie 1 «Antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne, sous-catégorie Céphalosporines», une nouvelle classe de céphalosporines, la classe des « autres céphalosporines ». A ce jour, ces « autres céphalosporines » correspondent à des AMM de céphalosporines récemment octroyées, la ceftaroline et le ceftobiprole. La désignation « autres céphalosporines » correspond à celle référencée dans le libellé des AMM et dans la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique/ATC de l'OMS.

Il faut rappeler à ce titre que selon le référentiel des classes ATC (version janvier 2015), l'OMS mentionne les céphalosporines par ordre de génération, sans aller au-delà de la quatrième génération, et inscrit les plus récentes dans la catégorie « autres céphalosporines ». En outre les règles rédactionnelles des AMM proposent la classification ATC dans la section « Propriétés pharmacodynamiques » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités, et en l'occurrence les AMM européennes actuelles de ces céphalosporines récentes (ceftaroline, ceftobiprole) mentionnent la terminologie « autres céphalosporines » dans leur RCP. L'identification de ces nouvelles céphalosporines dans la liste 2015 selon la terminologie « autres céphalosporines » ne s'écarte donc pas des standards rédactionnels européens des AMM et donc de la classification ATC. Même si on ne dispose pas de recul à ce stade au vu de leur commercialisation récente, elles soulèvent une plus grande préoccupation en termes de pression de sélection, comme les céphalosporines de troisième et quatrième générations.

Ces nouvelles céphalosporines n'ont pas leur place en traitement de dernier recours au regard des limites de leur développement clinique et de la détermination d'un schéma posologique optimal.

1.4. Pénèmes

Les pénèmes sont maintenus en catégorie 2, et il a été ajouté un astérisque à côté du nom « pénèmes » en lien avec la caractéristique « Particulièrement générateurs de résistances bactériennes » au regard de leur utilisation croissante pour la prise en charge des EBLSE.

2. Azithromycine

L'azithromycine n'était pas mentionnée dans la liste ANSM 2013. Bien que la pression de sélection de l'azithromycine soit admise de par sa longue demi-vie, il n'est pas mis en évidence de signal sur un plan épidémiologique et la consommation de cet antibiotique reste limitée. Ces aspects étaient déjà évoqués en 2013. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un changement de la position émise en 2013. Cependant une vigilance est requise pour un suivi épidémiologique et les consommations de cet antibiotique.

3. Aminosides

Bien qu'ils puissent répondre à la définition des antibiotiques critiques, au sens d'antibiotiques de dernier recours, les aminosides n'avaient pas été listés en 2013 compte tenu d'une utilisation ciblée de cette famille d'antibiotiques administrés par voie injectable et à index thérapeutique étroit (néphrotoxicité et ototoxicité). Par ailleurs, l'ANSM avait diffusé en 2011 un document de bon usage⁴ des aminosides par voie injectable. En tenant compte des données épidémiologiques et de l'absence de signal particulier d'augmentation des consommations, leur intégration dans la liste des antibiotiques critiques n'a toujours pas lieu d'être en 2015.

4. Glycopeptides

Les glycopeptides n'étaient pas mentionnés dans la liste ANSM 2013. Dans le cadre de cette actualisation, il a été décidé de les ajouter dans la catégorie des antibiotiques de dernier recours, dans la sous-catégorie « vis-à-vis des cocci à Gram positif », en précisant, par le biais d'un astérisque, qu'ils sont « *Particulièrement générateurs de résistances bactériennes* ».

Les arguments expliquant ce choix sont les suivants :

Il a été pris en compte non seulement l'augmentation des ventes/consommations en vancomycine mais également le fait que la vancomycine exerce une forte pression de sélection. A ce titre, il est souligné des signaux épidémiologiques montrant une augmentation des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en France entre 2005 et 2009 pour laquelle il est toutefois constaté une certaine maîtrise de la situation grâce aux mesures de contrôle.

L'ensemble des glycopeptides a été considéré dans cette actualisation selon une problématique de classe, comprenant les « anciens » glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) et les « nouveaux » [télavancine (VIBACTIV), dalbavancine (XYDALBA), oritavancine (ORBACTIV)]. La place des glycopeptides est majoritairement en dernier recours et il n'a pas été identifié d'arguments qui pourraient sous-tendre une approche différente pour chaque molécule de cette famille, d'où l'inscription en catégorie 2 de la famille des glycopeptides dans la liste 2015.

Pour la vancomycine et la teicoplanine, il existe un recul important en termes d'utilisation. Pour la télavancine, la dalbavancine et l'oritavancine dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont très différentes, il n'y a pas de recul en termes d'utilisation ni d'émergence de résistance, néanmoins du fait des demi-vies plus longues, le risque théorique d'émergence de résistance pourrait être important. Les données sont insuffisantes pour juger du niveau de pression de sélection des « nouveaux » glycopeptides, cependant les données sur les « anciens » glycopeptides permettent d'appréhender un potentiel de risque qui est à considérer pour l'ensemble de la classe, d'où l'intérêt de préciser leur caractère particulièrement générateur de résistances bactériennes dans la liste.

5. Fosfomycine injectable

La fosfomycine injectable peut être utilisée en dernier recours dans certaines infections à bactéries à Gram négatif multi-résistants mais également vis-à-vis des staphylocoques, tel que souligné dans le cadre des travaux d'actualisation. Aussi, la classification en 2013 de la fosfomycine injectable dans la catégorie des « *Antibiotiques de dernier recours* » parmi les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif a été revue. Cet antibiotique sera maintenu dans la catégorie 2 « *Antibiotiques de dernier recours* », mais sera retiré de la sous-catégorie « vis-à-vis des bactéries à Gram négatif » pour être inséré dans une troisième sous-catégorie « vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif » nouvellement créée.

6. Linézolide - Tédizolide

L'inscription du linézolide en catégorie 2 telle que mentionnée dans la liste de 2013 est maintenue dans la liste 2015. Il a toutefois été noté que le fait que le linézolide soit utilisé en première intention dans

⁴ Mars 2011 – Afssaps-SPILF-GPIP- Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine – accessible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : ansm.sante.fr

certaines situations ne pouvait pas constituer un argument pour le supprimer de cette liste dans la mesure où de tels usages peuvent être discutables.
Le tédizolide a été ajouté dans la même catégorie par logique de classe.

7. Daptomycine

La daptomycine était inscrite en catégorie 2 dans la liste ANSM 2013. Elle a été maintenue dans cette catégorie dans la liste 2015. Même si des utilisations de la daptomycine en première intention devaient se développer, il a été considéré que cela ne pouvait pas constituer un argument pour la retirer de cette liste dans la mesure où de tels usages peuvent être discutables.

8. Fidaxomicine

La fidaxomicine ne figurait pas dans la liste ANSM 2013. Dans la mesure où aucun argument n'est mis en exergue que ce soit sur le plan consommations comme le plan épidémiologique, la fidaxomicine ne sera pas ajoutée dans la liste 2015 des antibiotiques critiques de l'ANSM.

Il faut noter que la consommation actuelle de la fidaxomicine est peu élevée, ce qui est à mettre en parallèle notamment avec les conditions de prescription et de délivrance restreintes de la spécialité qui contient ce principe actif, DIFICLIR 200 mg comprimé pelliculé (Lab. Astellas Pharma) actuellement en vigueur: prescription hospitalière et rétrocession par les pharmacies à usage intérieur pour un patient ambulatoire (spécialité non dispensée en officines de ville).

IV- SYNTHÈSE

Au total, les modifications envisagées pour constituer la liste ANSM 2015 à partir de la liste 2013 peuvent être résumées comme suit :

- en termes de catégories, la troisième catégorie est supprimée, et deux catégories sont maintenues (catégories 1 et 2). Pour rappel, en 2013, la catégorie 3 regroupait les antibiotiques figurant dans les catégories 1 et 2.

- en termes de produits, de nouveaux antibiotiques sont ajoutés (« autres céphalosporines », glycopeptides, tédizolide) ; la place de certains antibiotiques est modifiée dans les catégories 1 et 2 (témocilline, fosfomycine injectable) ; des précisions sont apportées sous forme d'astérisques pour certains antibiotiques (témocilline, glycopeptides, pénèmes).

Cette évolution 2013-2015 peut être synthétisée dans le tableau suivant (*ajouts en gras et en italique, suppressions de texte rayées*):

Liste ANSM 2013	Liste ANSM révisée 2015 (avec modifications par rapport à la liste 2013)	Mouvements d'évolution de la liste 2013-2015
<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones 	<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones - témocilline* <p>*Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Ajouts de la catégorie « autres céphalosporines » -Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1, avec précision sur une pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie
<p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p>Vis à vis des <i>cocci</i> à Gram positif</p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - linézolide <p>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - colistine injectable - tigécycline - pénèmes - fosfomycine injectable - phénicolés - <i>témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)</i> 	<p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p><u>Vis à vis des <i>cocci</i> à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - glycopeptides** - linézolide, tédizolide <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - colistine injectable - pénèmes ** - fosfomycine injectable - phénicolés - témocilline* <i>*potentiellement particulièrement générateur de résistances bactériennes</i> - tigécycline <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomycine injectable <p>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Ajouts de : .tédizolide .glycopeptides -Précision pour glycopeptides et pénèmes de : <i>*Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</i> - Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1 -Reclassement de la fosfomycine dans une sous-catégorie «Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif» au sein de la même catégorie
<p>Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlés par des mesures spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique -céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones - daptomycine - linézolide - colistine injectable - tigécycline - pénèmes - fosfomycine injectable - phénicolés - <i>témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)</i> 		<p>Suppression de cette catégorie « Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlés par des mesures spécifiques » dans la liste des antibiotiques critiques de l'ANSM</p>

Comme la liste 2013, cette liste 2015 nouvellement constituée pourra être révisée en fonction notamment de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) d'antibiotiques, de données actualisées ou évolutives des ventes/consommations des antibiotiques et de données épidémiologiques.

V – CONCLUSION

La liste ANSM des antibiotiques critiques 2015, composée de deux catégories, est la suivante :

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline*

* *Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

VI - DONNEES EN SUPPORT

En support de ce travail d'actualisation, les données suivantes ont notamment été prises en compte :

Rapport relatif à la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » (document technique publié en 2013, *accessible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : ansm.sante.fr*)

Nouvelles AMM

Témocilline (NEGABAN 1g et 2g poudre pour solution injectable / ou pour perfusion, Lab. Eumédica)
Ceftaroline fosamil (ZINFORO 600 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, Lab. Astra Zeneca)
Ceftobiprole medocaril sodium (MABELIO 500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion, Lab. Basilea Medical Ltd)
Télavancine (VIBATIV 250 mg et 750 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Lab. Clinigen Healthcare Ltd)
Oritavancine (ORBACTIV 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion. Lab. The Medicines Company UK Ltd)
Dalbavancine (XYDALBA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion. Lab. Durata Therapeutics International B.V.)
Phosphate de tédizolide (SIVEXTRO 200 mg comprimés pelliculés. Lab. Cubist)

Données épidémiologiques issues de deux principales références

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Donnees-par-pathogene>

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France-Synthese-2002-2013>

Données de surveillance de la consommation

Rapport ANSM – L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 - Novembre 2014

Document ATB-Raisin/Plan antibiotiques (janvier 2014) : Il faut réduire les consommations d'antibiotiques à l'hôpital aussi : focus sur les céphalosporines de troisième génération

Rapport-Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB Raisin – Résultats 2013

Plaquette ANSM/InVS du 18 novembre 2014 « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable