

Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques »

Diffusé en novembre 2013

Sommaire

Abréviations

I- OBJECTIF DE CE TRAVAIL

II-ELEMENTS DE REFLEXION SUR LES REFERENTIELS / CARACTERISATIONS D'ANTIBIOTIQUES

III- ETABLISSEMENT DES LISTES D'ANTIBIOTIQUES « CRITIQUES»

- 1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes*
- 2. Antibiotiques de dernier recours*
- 3. Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques*

IV- BIBLIOGRAPHIE

Abréviations

AGISAR: Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance
ALD : affection de longue durée
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
APHP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BMR : Bactérie multi-résistante
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CIA : Critically important antimicrobials
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPD : conditions de prescription et de délivrance
DAM : délégué de l'assurance maladie
DDJ : dose définie journalière
DGAL : Direction générale de l'alimentation
DGS : Direction Générale de la Santé
DPC : développement professionnel continu
EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase
EPU : enseignement post-universitaire
FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations
KPC : *Klebsiella pneumoniae* producteur de carbapénémase
HAS : Haute Autorité de Santé
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
ICATB : indicateur composite de bon usage des antibiotiques
InVS : Institut de Veille Sanitaire
MT : médecin traitant
OIE : Organisation mondiale de la santé animale
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONERBA : Observatoire National de l'épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SMR : Service Médical Rendu
TDR : test de diagnostic rapide
TMP : triméthoprim
TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazole
TOD : test d'orientation diagnostique
VRE ou ERV: entérocoque résistant à la vancomycine

LES ANTIBIOTIQUES CONSIDERES COMME « CRITIQUES »

I- OBJECTIF DE CE TRAVAIL

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), partenaire institutionnel du « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », y intervient plus particulièrement au travers de ses missions de suivi des consommations, d'évaluation des antibiotiques et des tests rapides d'orientation diagnostique.

Dans le cadre des actions à mener pour optimiser le bon usage des antibiotiques, la DGS qui coordonne le « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », a saisi l'ANSM sur les actions suivantes :

- Identifier et lister les classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes;
- Etablir la liste des antibiotiques définis comme étant de « dernier recours » ;
- Etablir un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée.

Un groupe pluridisciplinaire d'experts en microbiologie, pharmacologie, infectiologie, pneumologie, réanimation, pédiatrie, médecine générale, d'exercice libéral et hospitalier, répartis sur le territoire national, ainsi que de partenaires institutionnels, a été constitué par l'ANSM pour répondre à cette saisine de la Direction Générale de la Santé.

II-ELEMENTS DE REFLEXION SUR LES REFERENTIELS / CARACTERISATIONS D'ANTIBIOTIQUES

De façon générale, il importe de considérer que tous les antibiotiques exercent une pression de sélection. De plus, la co-sélection des résistances est un facteur de complexité dans la démarche d'identification des antibiotiques « critiques ».

Si l'établissement de plusieurs listes d'antibiotiques constitue la finalité de ce travail, la recherche de définitions consensuelles sur ces différentes caractérisations d'antibiotiques évoquées à partir de critères qualifiés va constituer une part importante de la réflexion.

Il convient donc d'établir les bases qui vont caractériser les antibiotiques « critiques » dans cette réflexion selon les trois listes qui ont été définies dans la saisine de la DGS.

- A ce titre l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré une classification des antibiotiques critiques : l'*Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance* (AGISAR) de l'OMS qui hiérarchise les antibiotiques "sensibles" pour la médecine humaine selon les critères suivants : Critère 1 : « *An antimicrobial agent which is the sole, or one of limited available therapy, to treat serious human disease* » ; Critère 2 : « *Antimicrobial agent is used to treat diseases caused by either (1) organisms that may be transmitted to humans from non-human sources or, (2) human diseases caused by organisms that may acquire resistance genes from non-human sources* ». Ces critères conduisent à définir trois classes d'antibiotiques : Critically important antimicrobials "CIA" (critère 1 + critère 2), Highly important antimicrobials (critère 1 ou critère 2), Important antimicrobials (ni critère 1, ni critère 2).

Une priorisation a été établie dans la catégorie des "*Critically important antimicrobials*" conduisant à sélectionner les antibiotiques suivants: fluoroquinolones, céphalosporines de troisième et quatrième génération, macrolides, glycopeptides.

L'OMS dans une approche globale donne un poids important à l'interface avec les infections d'origine vétérinaire. Bien que cette démarche ne puisse être que saluée compte tenu de l'importance de

l'utilisation des antibiotiques chez l'animal, 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. La classification des antibiotiques « CIA » selon l'OMS retenant les macrolides mais ne sélectionnant pas les pénèmes ne répond pas avec criticité à la caractérisation recherchée pour la réflexion ici menée dans le cadre du Plan national antibiotique.

Il faut néanmoins souligner qu'une démarche institutionnelle a été initiée pour mieux articuler les plans nationaux humain et vétérinaire. En outre il peut être rappelé que des listes d'antibiotiques critiques en médecine vétérinaire ont été établies par l'organisation mondiale de la santé animale (OIE).

En milieu vétérinaire, la liste définissant les antibiotiques d'importance critique en France doit être établie à la suite des conclusions de la saisine de l'Anses et l'ANSM et des travaux FAO/OMS/OIE. La DGAL et la DGS prévoient la publication nationale de la liste des antibiotiques critiques par arrêté interministériel.

Au total, il a été choisi de baser la réflexion sur les données publiées pour prendre en considération un ensemble de critères en particulier celui de la pression de sélection sur les flores et bactéries cibles jugées « préoccupantes » en raison de la difficulté à traiter les infections qu'elles occasionnent.

Aussi, il est admis un niveau de chevauchement entre les 3 catégories à déterminer, la nécessité de dispensation contrôlée pouvant en effet être justifiée par des raisons de pression de sélection et/ou de traitement de dernier recours.

III- ETABLISSEMENT DES LISTES D'ANTIBIOTIQUES CONSIDERES COMME « CRITIQUES »

Il a été décidé de ne pas cibler dans ce travail la problématique des anti-tuberculeux en dépit du contexte critique de la tuberculose multirésistante, cette question faisant appel à une préoccupation spécifique.

1. Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Tous les antibiotiques sont « sélectionnants », d'où l'intérêt d'une gradation dans cette approche.

Les deux mécanismes de « fabrication » de bactéries résistantes pathogènes sont, soit un mécanisme direct avec sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux, soit un mécanisme indirect par sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales..

Lorsqu'il y a émergence de la résistance au niveau du site infectieux, il n'y a qu'une seule espèce bactérienne concernée avec un faible nombre de bactéries (10^8 - 10^{10}), un seul mécanisme de résistance (mutations) mis en jeu, seuls les patients infectés étant à considérer.

Pour une émergence de la résistance bactérienne au niveau de la flore commensale, plusieurs centaines d'espèces et un grand nombre de bactéries (10^{14}) sont concernées, les mécanismes de résistance sont multiples, et tous les sujets traités sont concernés.

Aussi l'impact des antibiotiques sur la flore commensale est à considérer en priorité dans l'histoire naturelle de la résistance. A ce titre, l'étude de Murray BE *et al* (NEJM 1982, 306 ; 130) illustre l'émergence de la résistance au triméthoprim (TMP) chez des *E.coli* fécaux après administration de TMP ou de triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) ou de placebo.

Chaque antibiotique sélectionne des bactéries résistantes à lui-même, mais ce qui va contribuer à l'intérêt particulier porté à la pression de sélection est la détermination d'un marqueur commun permettant de comparer l'impact des antibiotiques sur les flores.

L'étude Donskey *et al* NEJM 2012 est un bon exemple, analysant la colonisation intestinale par des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) chez 13 patients traités par différentes antibiothérapies ; elle montre que les antibiotiques à plus forte activité anti-anaérobie sont les plus délétères en termes de sélection d'ERV (*en ce sens, l'association amoxicilline-acide clavulanique constitue une prescription à risque de pression de sélection*). L'association pipéracilline/tazobactam est également caractérisée par un impact sur les flores au regard de son activité sur les anaérobies.

Une autre étude, analysant l'impact clinique et les facteurs de risque de colonisation par des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) dans une unité de soins intensifs (Razazi *et al*,

Intensive Care Medicine 2012) a trouvé en particulier parmi les caractéristiques des patients à l'admission, la prise de fluoroquinolones dans les 3 mois précédents.

Une intervention comparant l'effet de deux traitements à plus ou moins large spectre chez des nouveau-nés en réanimation a montré une forte sélection en termes de colonisation intestinale et un plus grand nombre de bactériémies avec le régime à large spectre ampicilline-céfotaxime par rapport au traitement pénicilline-tobramycine à spectre plus étroit (P de Man *et al*, The Lancet 2000).

En outre, les différences d'impact de divers antibiotiques peuvent être appréciées par des modèles murins. C'est le cas de l'étude de Perez *et al* (AAC 2011) qui a analysé sur un modèle souris l'effet de plusieurs antibiotiques sur la colonisation intestinale par des bactéries résistantes KPC (*Klebsiella pneumoniae* sécréteur de carbapénémase).

Il faut souligner que le caractère « ancien » d'une molécule antibiotique n'en fait pas systématiquement un antibiotique moins sélectionnant.

Les propriétés pharmacologiques de l'antibiotique peuvent être à prendre en considération : certains antibiotiques présentent plus de risque que d'autres sur la flore commensale en raison de leur diffusion biliaire (*plus la quantité d'antibiotique excrétée par voie biliaire est importante, plus grand est l'impact sur la flore colique*); c'est le cas de la ceftriaxone par rapport au céfotaxime (Cf. études sur l'impact différentiel de la ceftriaxone et du céfotaxime sur la résistance à la colonisation intestinale : Michéa-Hamzhepour M. *et al*, Drugs 1988 ; Bräutigam HH *et al*, Drugs 1988).

Un travail récent, basé sur les données de surveillance nationale (ATB-Raisin) retrouve également un différentiel en défaveur de la ceftriaxone (Gbaguidi-Haore *et al*. J Antimicrob Chemother 2012).

La voie d'administration serait également à considérer. Même si l'on ne dispose pas de comparaison entre la voie orale et la voie injectable, il est plausible que les céphalosporines orales notamment les céphalosporines de troisième génération exposent à un impact plus délétère sur les flores que celles administrées par voie injectable.

Par ailleurs, il convient de rappeler l'importance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un antibiotique pour appréhender une bonne utilisation. Une prescription incorrecte avec des doses inadéquates compte tenu du niveau de sensibilité des bactéries cibles va être propice à une moindre efficacité et à l'émergence de mutants résistants au sein du foyer infectieux.

Si l'on tient compte des bactéries « préoccupantes » difficiles à traiter en cas d'infection, on peut souligner les points suivants :

La résistance bactérienne aux fluoroquinolones est préoccupante car elle risque de compromettre le bénéfice d'une classe à la fois bactéricide et de commodité d'utilisation.

Parmi les bactéries jugées problématiques aujourd'hui, il peut être cité les EBLSE, les ERV et les EPC (particulièrement KPC).

Il est considéré que la forte implantation des EBLSE dans la population générale est due à un double phénomène :

- remaniement de la flore anaérobie digestive sous l'effet d'une utilisation d'antibiotiques à large spectre,
- colonisation facilitée ensuite par des bactéries ayant les critères de la résistance des EBLSE.

Il est à craindre pour le futur que ces flores colonisées par les EBLSE fassent le lit d'une colonisation par des EPC.

Il est souligné le manque de données « robustes » et comparatives dans la littérature sur la détermination de la pression de sélection des antibiotiques.

Cependant, compte tenu des limites soulignées des études (faible effectif dans les études, manque d'information sur la comparaison d'impact de nombreux antibiotiques, modèles expérimentaux non systématisés) et tenant compte des discussions, la prise en compte de l'impact d'un antibiotique sur les flores commensales et de son action anti-anaérobie, constituent les déterminants de la caractérisation d'un antibiotique à forte pression de sélection, particulièrement générateur de résistances bactériennes.

Il importe de prendre en compte la taille de la population exposée en termes de consommation d'antibiotiques. Ce paramètre est considéré dans le référentiel OMS (sous-catégorie 1.2 du critère 1 (sole

therapy of one or few alternatives to treat serious human disease): *Application 1.1 high absolute number of people affected by diseases for which the antimicrobial is the sole or one of few alternatives to treat serious human diseases ; Application 1.2 high frequency of use of the antimicrobial for any indication in a human medicine since usage may favour selection of resistance*).

Au final, pour l'établissement de la liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, il a été particulièrement tenu compte de l'importance de l'impact de l'antibiotique sur les flores commensales ainsi que de son action anti-anaérobie. Il est admis que cette catégorisation d'ordre scientifique, peut soulever, selon les substances actives ciblées, des difficultés dès lors que sont évoquées les modalités d'encadrement à prévoir. Ainsi, si un consensus se dégage pour catégoriser au plan scientifique l'association amoxicilline-acide clavulanique parmi les substances actives particulièrement génératrices de résistances bactériennes, il est également reconnu une difficulté certaine à envisager des pistes d'encadrement de la prescription et de la délivrance des spécialités à base d'amoxicilline-acide clavulanique largement utilisées, d'autant que leur usage concerne la pratique de ville et hospitalière. Compte tenu de l'axe de réflexion choisi basé sur les données pharmacologiques, l'association amoxicilline-acide clavulanique figurera dans cette liste.

A noter, que si les associations pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique partagent les caractéristiques d'impact sur les flores au travers de l'activité anti-anaérobie, leurs utilisations ne sont pas aussi larges et donc problématiques que celle de l'amoxicilline-acide clavulanique. Aussi les associations pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique ne nécessitent pas à ce jour de figurer dans la cible des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes pour lesquels un encadrement particulier s'impose.

La problématique des céphalosporines semble plus préoccupante pour les céphalosporines orales qu'injectables - quelle que soit leur génération - du fait des concentrations généralement sub-inhibitrices atteintes après prise *per os*. Il est donc avancé que toutes les céphalosporines orales peuvent être concernées. En outre, la préoccupation est plus grande pour les céphalosporines de troisième et quatrième génération, et la problématique spécifique de la ceftriaxone doit être mise en exergue de part son effet marqué sur la flore digestive.

Au total, compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la liste suivante des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes est proposée :

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 ; préoccupation pour la ceftriaxone

- **fluoroquinolones**

2. Antibiotiques de dernier recours

Cette notion renvoie à des 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.

La discussion au sein du groupe d'experts a mis en avant différents antibiotiques d'intérêt sur des souches résistantes:

-> Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine

Pour mémoire, la daptomycine (spécialité de référence : Cubicin) est indiquée par son AMM dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM), l'endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus* associées à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.

L'utilisation actuelle de la daptomycine semble en cohérence avec l'axe de son AMM (notamment traitement d'endocardites).

Il faut rappeler qu'une bactéricidie est atteinte en 3 heures avec cet antibiotique.

- linézolide

Pour rappels, le linézolide (spécialité de référence : Zyvoxid) est un antibiotique appartenant à une nouvelle classe d'antibactériens : les oxazolidinones. Il est actif *in vitro* sur les bactéries aérobies à Gram positif et quelques germes anaérobies. Il inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes grâce à un mécanisme d'action unique. Son mécanisme d'action est différent de celui des autres antibiotiques. Les études réalisées *in vitro* sur des souches cliniques (comprenant les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine) indiquent que le linézolide est généralement actif sur les micro-organismes résistants à une ou plusieurs classes d'antibiotiques.

Le linézolide est disponible sous forme orale et sous forme injectable. Cet antibiotique a une AMM chez l'adulte dans les pneumonies nosocomiales et pneumonies communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles, de même que dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible.

La durée maximale du traitement est de 28 jours (durées recommandées : 10 à 14 jours consécutifs).

En termes de sécurité d'emploi, il convient de souligner que la survenue de myélosuppression apparaît liée à la durée de traitement, rendant les durées supérieures à celles recommandées à risque. A noter également des cas de neuropathies périphériques et de névrites optiques rapportés avec le linézolide, évoluant parfois vers une perte de la vision ; ces cas ayant essentiellement été observés chez des patients traités au-delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours. Sa potentialité d'action notamment sur les staphylocoques y compris sur les staphylocoques résistants et les

entérocoques résistants, rend compte de sa classification dans la liste des antibiotiques de dernier recours.

Il semble rapporté une utilisation de plus en plus fréquente de cet antibiotique et parfois pour des durées prolongées hors cadre de l'AMM. La résistance bactérienne au linézolide n'est pas préoccupante aujourd'hui d'après les données disponibles, cependant il convient de ne pas galvauder cet antibiotique.

- glycopeptides

Sur les bactéries à Gram positif, la question s'est posée de lister les glycopeptides en antibiotiques de dernier recours, mais il a été considéré que les glycopeptides étaient déjà en pratique clinique dans une utilisation de dernier recours sur le SARM, et qu'il convenait donc de plus cibler un encadrement sur daptomycine et linézolide dont l'usage tendait au contraire vers un élargissement.

-> Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable

La révision récente de l'AMM de la spécialité de référence Colimycine 1.000.000 U.I. poudre et solvant pour solution injectable place cet antibiotique dans un créneau d'antibiotique de recours, la terminologie ayant même été inscrite dans le libellé de l'indication thérapeutique du Résumé des Caractéristiques du Produit actuellement en vigueur, à savoir :

« COLIMYCINE 1 000 000 UI poudre et solvant pour solution injectable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles (voir rubrique 5.1), lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation.

Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

A noter qu'il convient de ne pas amalgamer l'utilisation de la colistine par voie orale ou par voie inhalée par nébulisateur, avec celle recommandée pour la voie injectable.

- tigécycline

L'AMM de la tigécycline injectable (spécialité de référence : Tygacil) a validé des indications thérapeutiques dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion du pied diabétique) et des infections intra-abdominales compliquées. L'AMM précise que Tygacil ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

L'intérêt de la prescription de Tygacil dans les infections à KPC est admis.

- pénèmes

Les pénèmes sont utiles dans les infections dues à EBLSE et à germes aérobies résistants aux autres bêta-lactamines et restées sensibles à l'imipénème.

Il n'a pas été établi de hiérarchisation entre les pénèmes. Il a été toutefois souligné que selon les établissements de santé, l'association imipénème-cilastatine est préférentiellement utilisée, mais l'on constate une montée de la prescription du méropénème dans certains services et unités sur la base de la présentation d'arguments relatifs à une meilleure tolérance neurologique et de CMI plus basses.

- fosfomycine injectable

Comme pour tous les antibiotiques classifiés en antibiotiques de recours, leur mise à disposition doit être pérenne. Cependant au regard de ce considérant, une grande préoccupation se porte sur la fosfomycine injectable. En effet, les spécialités de référence « Fosfocine » injectable (Laboratoires Sanofi Aventis) faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement, l'importation de spécialités venant d'Espagne (« Fosfocina IV » – Lab. ERN SA) rencontre également des difficultés de même ordre pour des raisons industrielles. Aussi un contingentement a été recommandé, l'antibiotique devant être strictement réservé

aux méningites et autres infections sévères bactériologiquement documentées à staphylocoque multi-résistant et à bacilles à Gram négatif multirésistants, en l'absence d'alternative thérapeutique. Des travaux sont en cours pour faire évoluer la situation au niveau national.

- témocilline

La témocilline est une bêta-lactamine bactéricide dont le spectre couvre des micro-organismes aérobies à Gram négatif, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Acinetobacter*. Il n'est pas actif sur les cocci à Gram positif et les anaérobies.

Il n'existe pas d'AMM actuellement en France pour la témocilline. Des demandes d'ATU nominatives pour la spécialité Negaban injectable ont été sollicitées auprès de l'ANSM pour des patients atteints de mucoviscidose et présentant une infection à *Burkholderia cepacia*. A noter que la témocilline est d'une utilisation encadrée aujourd'hui compte tenu que la spécialité n'est disponible qu'en autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.

D'après les données disponibles, l'intérêt microbiologique de cet antibiotique serait à souligner en particulier vis à vis des EBLSE et de *Burkholderia cepacia complex*, avec notamment un faible impact sur les flores. La témocilline dans le cadre d'une réflexion sur une future AMM nationale, pourrait constituer une épargne aux carbapénèmes considérés comme antibiotiques de recours dans le traitement des BGN multi-résistants mais favorisant le développement des carbapénémases, situation préoccupante avec l'augmentation régulière des entérobactéries porteuses d'une bêta-lactamase à spectre étendu/carbapénémases.

Ce médicament dispose d'une AMM en Belgique, Luxembourg et Royaume-Uni issue d'un développement ancien des années 80.

La perspective d'une mise à disposition de cet antibiotique dans le cadre d'une AMM fait l'objet de discussions.

- phénicolés

Le thiamphénicol (spécialité de référence : Thiopenicol) est un antibiotique à large spectre, actif sur les staphylocoques résistant à la méticilline. Il présente un intérêt dans le traitement des abcès du cerveau (indications peu fréquentes).

- pivmecillinam et spectinomycine

pivmecillinam

Cet antibiotique est recommandé dans la prise en charge des infections urinaires chez l'adulte (cystites aiguës simples, cystites compliquées, cystites récidivantes), son utilisation pendant la grossesse étant possible. Un traitement d'au moins 5 jours est recommandé (à moduler selon le type d'infections urinaires).

Si ce type d'infections n'est pas de caractère grave mettant en jeu la vie des patients, l'action de cet antibiotique sur les bactéries cibles d'infections urinaires (*E.coli* notamment), compte tenu de l'évolution des résistances aux antibiotiques (fluoroquinolones), est à prendre en compte. Bien que cet antibiotique ne soit pas considéré comme un antibiotique de dernier recours, son activité sur certaines souches d'EBLSE permettrait d'épargner/éviter l'utilisation de classes d'antibiotiques de dernier recours dans le traitement d'infections urinaires.

A noter qu'une actualisation du dossier d'AMM est en cours.

spectinomycine

La spectinomycine injectable (spécialité de référence : Trobicine) présente un intérêt particulier pour le traitement des urétrites et cervicites à gonocoque dont les difficultés de prise en charge vont croissantes avec l'accroissement des résistances de *N. gonorrhoeae* aux fluoroquinolones, et des CMI de plus en plus élevées vis-à-vis des céphalosporines de troisième génération. Si ces infections ne mettent pas en jeu la vie du patient, elles représentent cependant une préoccupation de Santé Publique internationale.

→ Compte tenu de l'ensemble des discussions du groupe d'experts, il a été estimé que les antibiotiques ayant une utilisation dans des infections peu sévères qui pourraient néanmoins revêtir un intérêt particulier dans un usage très ciblé en termes de multirésistance [cas du pivmecillinam (stratégie

d'épargne d'antibiotique de dernier recours) et de la spectinomycine]] ne revêtent pas *stricto sensu* les caractéristiques de « dernier recours », aussi il est considéré qu'ils n'ont pas à figurer dans la liste des antibiotiques de dernier recours.

D'autres molécules ont été discutées au sein du groupe d'experts mais n'ont pas été retenues pour être inscrites dans la liste des antibiotiques de dernier recours:

- fluoroquinolone : moxifloxacin

L'intérêt de la moxifloxacin (spécialité de référence : Izilox) dans la tuberculose (utilisation hors-AMM) fait que cet antibiotique serait à cibler sur ce type de pathologie, au détriment d'autres indications accessibles à d'autres antibiotiques « moins critiques ».

Pour mémoire, les indications actuelles de l'AMM sont les suivantes :

Voie orale

« *IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La moxifloxacin doit être utilisée lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection:*

- *sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)*
- *exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées)*
- *pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères*
- *infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.*

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée; IZILOX 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de Neisseria gonorrhoeae à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1).

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes:

- *pneumonies communautaires*
- *infections compliquées de la peau et des tissus mous.*

IZILOX 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

Voie injectable

« *IZILOX 400 mg/250 ml solution pour perfusion est indiqué dans le traitement des:*

- *pneumonies communautaires.*
- *infections compliquées de la peau et des tissus mous.*

La moxifloxacin doit être réservée au traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques, habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

- céfépime

L'intérêt microbiologique du céfépime (spécialité de référence : Axepim) réside dans sa stabilité vis-à-vis des céphalosporinases. Il occupe une place particulière vis-à-vis des entérobactéries du groupe 3 ayant déréprimé leur céphalosporinase chromosomique. Aussi le céfépime permet d'épargner l'utilisation des carbapénèmes.

A noter que le céfépime favoriserait l'apparition de pompe à efflux chez *P. aeruginosa*.

- pipéracilline-tazobactam

Il peut être estimé que l'association « pipéracilline-tazobactam » peut être à considérer compte tenu de l'utilisation hospitalière observée. Ceci mériterait d'être approfondi.

- imidazolés par voie générale

Ces antibiotiques ont été proposés pour être insérés dans cette liste, mais *in fine* n'ont pas été retenus.

- cyclines

Les cyclines peuvent présenter un intérêt dans le recours et à ce titre leur utilisation au long cours des dans l'acné sur la base de leur activité sur *P. acnes* et compte tenu de leur effet anti-inflammatoire, pourrait être à discuter.

- rifaximine

La rifaximine est un antibiotique dérivé des rifamycines. Il n'existe pas d'AMM à base de rifaximine en France. Même si une utilisation sur de longues durées de traitement est observée dans l'encéphalopathie hépatique en échec ou en intolérance au lactulose (*le lactulose est actuellement le seul médicament bénéficiant d'une AMM dans cette indication en France*), il convient de souligner que cette prescription s'adresse à un faible collectif de patients, et répond à une situation de besoin médical critique chez les patients en attente de greffe du foie. Les conséquences écologiques de cette utilisation au long cours ne sont pas connues.

- triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

Cet antibiotique peut être indispensable dans certaines indications (infections dues à *Acinetobacter*, en soulignant toutefois que le TMP-SMX n'est au mieux que bactériostatique sur *Acinetobacter*), mais d'un intérêt moindre dans d'autres compte tenu des alternatives disponibles.

A noter qu'une démarche est en cours pour envisager la perspective d'une nouvelle mise sur le marché du TMP seul en France pour une utilisation dans les infections urinaires. Elle permettrait non seulement d'éviter la toxicité potentielle du composant sulfamide mais également de préserver l'usage du TMP-SMX dans des indications critiques en dehors des indications urinaires.

- macrolides

Il n'a pas été retenu les macrolides parmi les antibiotiques dits de dernier recours, même s'ils sont classés en « category 1 » par l'OMS dans sa liste des antibiotiques critiques.

L'intérêt des macrolides réside surtout dans certaines indications comme le traitement de la coqueluche, d'infections dues à des bactéries atypiques, ou encore le traitement d'infections ORL/pulmonaires en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

Certains macrolides, notamment l'azithromycine, sont d'intérêt dans le traitement de diarrhées, notamment à *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*.

Le profil de sensibilité des bactéries aux macrolides limite leur intérêt. Il faut rappeler des résistances élevées de *S. pneumoniae* et du streptocoque A bêta-hémolytique (SGA) aux macrolides.

En outre, l'azithromycine est considéré comme potentiellement très sélectionnant du fait de sa longue demi-vie.

Si les macrolides sont utiles dans l'arsenal thérapeutique dans certains créneaux, ils ne sont pas considérés comme « menacés », ni comme candidats potentiellement actifs sur les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR).

Au total, les molécules listées dans cette catégorie d'antibiotiques de dernier recours sont les suivantes :

Antibiotiques de dernier recours

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)*

Enfin, il est précisé que les prescriptions de ces spécialités sont hospitalières.

Il est important de considérer que la mise à disposition de ces antibiotiques doit être pérenne.

3. Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques

Deux types de situations sont à considérer : l'hôpital et la ville.

Il a été considéré que cette catégorie d'antibiotiques doit prendre en compte non seulement la dispensation contrôlée (comme déterminée dans le cadre de la saisine de la DGS), mais également la prescription contrôlée.

Se basant sur un plan scientifique et dans un objectif de santé publique, il est estimé que cette liste doit intégrer à la fois les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes ainsi que les antibiotiques de dernier recours.

Aussi, la liste des antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques, est comme suit :

Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques

- **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)*

→ Enfin, il a été considéré que ces listes d'antibiotiques établies devront être actualisées.

En ce sens, le suivi de l'évolution de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (bactéries cibles faisant déjà l'objet d'un suivi notamment avec des couples bactéries-antibiotiques) par l'intermédiaire de l'InVS et de l'ONERBA, que ce soit par les retours d'information *via* les réseaux de surveillance ou au travers d'études ciblées, sera contributif. Les données de vente d'antibiotiques dont dispose l'ANSM seront mises en regard des données de résistance.

CONCLUSION

Trois listes d'antibiotiques considérés comme « critiques » répondant à la saisine de la DGS ont été établies compte tenu de considérants scientifiques et d'objectifs de santé publique :

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 ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones

Antibiotiques de dernier recours

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

- 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)*

Ces listes d'antibiotiques établies doivent être actualisées.

IV- BIBLIOGRAPHIE

- Adriaenssens N. *et al.* European Surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) : disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality & Safety* 2011; *BMJ Qual Saf* doi:10.1136/bmjqs.2010.049049
- Bräutigam HH, Knothe H, Rangoonwala R. Impact of cefotaxime and ceftriaxone on the bowel and vaginal flora after single-dose prophylaxis in vaginal hysterectomy. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:163-8
- Charbonneau *et al.* Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in Hospitalised patients: a quasi experimental study. *CID* 2006 ; 42: 778-784
- Circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en oeuvre de mesures de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) (http://www.circulaires.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf)
- Conclusions du Conseil du 22 juin 2012 sur l'impact de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine et dans le secteur vétérinaire - Journal Officiel de l'Union européenne, 18.07.2012 (2012/C 211/02)
- Critically important Antimicrobials for Human Medicine – 2nd Revision – 2009 – WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of antimicrobial resistance (AGISAR)
- De Man *et al.* An antibiotic policy to prevent emergence of resistant *bacilli*. *The Lancet* 2000 ; 355 : 973-978
- Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France – Rapport thématique - Edition juillet 2012. ANSM. ansm.sante.fr
- Donskey *et al.* Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *enterococci* in the stool of colonized patients. *NEJM* 2000; 343: 1925-1932
- Gbaguidi-Haore *et al.* Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 0: 1–10 ; doi:10.1093/jac/dks406
- Gottesman BS *et al.* Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *CID* 2009 ; 49 :869-875
- IMS Health 2009
- Instruction N°DGOS/PF2/2012/286 du 16 juillet 2012 complétant la circulaire n°DGOS/PF2/2012/134 du 27 mars 2012 relative au bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé pour l'année 2011 et modifiant son annexe 4
- Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials – November 2007-
- Lesprit P. *et al.* Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2012; 10.1111/1469-0691.12062
- Lesprit P. *et al.* Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; doi:10.1093/jac/dkp062
- Lesprit P. *et al.* Unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: factors associated with counselling and physicians' compliance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; DOI 10.1007/s10096-012-1734-3

- Michéa-Hamzhepour M, Auckenthaler R, Kunz J, Pechère JC. Effect of a single dose of cefotaxime or ceftriaxone on human faecal flora. A double-blind study. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:6-11
- Murray, B. E., Renisner, E. R., and DuPont, H. L. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N. Engl. J. Med.* 1982 ; 306:130–135
- Naqvi A. *et al.* Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2010 ; 40 : 625-631
- OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance – May 2007
- Perez *et al.* Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonisation by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *AAC* 2011; 55: 2585-2589
- Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 (<http://www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>)
- Pulcini C. *et al.* Approaching the quality of antibiotic prescriptions in primary care using reimbursement data. *Eur J Clin Microbial Infec Dis* 2012
- Pulcini C. *et al.* Drug-specific quality indicators assessing outpatient antibiotic use among French general practitioners. *The European journal of Public Health* 2012 Advance Access 10.1093/eurpub/cks100
- Pulcini C. *et al.* Forgotten antibiotics : an inventory in Europe, the United States, Canada and Australia. *CID* 2012 ; 54 : 268-274
- Pulcini C. *et al.* Impact of an intervention designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2011 ; 41 : 546-552
- Pulcini C. *et al.* Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomised case vignette study. *J antimicrob Chemother* 2012 ; 67 : 1540-1546
- Pulcini C. *et al.* Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2010 ; 40 : 703-709
- Raheison *et al.* Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Eur Respir J.* 2002; 19:314-319
- Razaki *et al.* Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2012; 38 (11):1769-78. doi: 10.1007/s00134-012-2675-0. Epub 2012 Aug 15.
- Sundqvist *et al.* Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *JAC* 2010; 65 :350-360