

Critères pour établir une liste des antibiotiques critiques en médecine humaine

Pr Daniel VITTECOQ

Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital de Bicêtre

Hôpitaux Universitaires Paris-Sud

Pourquoi une liste des antibiotiques

« critiques » ?

- Parce que le temps de l'action est arrivée afin de lutter contre la progression de l'antibiorésistance.
- **Etat des lieux :**
- Beaucoup de zones d'incertitudes pour guider l'action
- Il est « naïf » de croire que de nombreuses études montrent une corrélation entre l'usage des antibiotiques et la résistance
- Faut-il attendre de connaître parfaitement les mécanismes de la relation causale entre l'usage d'antibiotiques et la résistance ?
- Faut-il attendre de prédire l'évolution de la résistance bactérienne pour codifier l'usage des antibiotiques ?
- La nécessité d'un consensus pour hiérarchiser : privilégier le caractère indispensable et alerter sur le risque d'un mésusage → sauvegarder
- **Agir et puis faire le bilan de l'action...**
- ...en terme de consommation et d'évolution des résistances

Sur le plan purement réglementaire au stade de l'AMM, presque rien dans les dossiers

- À la différence des antiviraux
- La résistance survient en post AMM...
- ... et volontiers après les 10 à 15 ans...
- La complexité entre bon usage et mauvais usage
- La complexité des « *severly ill patients* » dont la flore devient plus volontiers résistante
- La diffusion de la résistance et l'hygiène hospitalière
- La diffusion des gènes de résistance...
- La complexité des reports de prescription pour évaluer l'impact d'une stratégie sur les résistances

La liste de l'OMS : WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) 2005/2007

- Critère 1 : un antibiotique utilisé comme seul traitement (ou un des rares traitements) d'une "infection sévère"
 - Application 1.1 – Nombre élevé de personnes présentant cette infection
 - Application 1.2 – Fréquence élevée de l'utilisation de ce type d'antibiotique
- Critère 2 : un antibiotique utilisé pour traiter une infection dont la transmission n'est pas strictement humaine :
 - (1) soit de l'agent infectieux lui-même
 - (2) soit des gènes de résistance
- Ces critères conduisent à définir trois classes d'antibiotiques:
- Les "critically important antimicrobials" (C1+C2)
- Les "highly important antimicrobials" (C1 ou C2)
- Les "important antimicrobials" (ni C1 ni C2)

CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS			
Drug name	C1	C2	Comments
Aminoglycosides	Yes	Yes	<p>(Criterion 1) Limited therapy as part of treatment of enterococcal endocarditis and Multi-Drug Resistant (MDR) tuberculosis.</p> <p>(Criterion 2) May result from transmission of <i>Enterococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> (including <i>Escherichia coli</i>) and <i>Mycobacterium</i> spp. from non-human sources.</p>
amikacin arbekacin gentamicin netilmicin tobramycin streptomycin			

Une saisine de la DGS à l'ANSM afin de réaliser une liste :

- Un avis d'expert pour une problématique évolutive
- Et une méthodologie qui sera évolutive
- Une relecture proposée aux sociétés savantes et aux CNR
- Publication d'un rapport relatif à la caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » - *accessible sur le site internet de l'ANSM : ansm.sante.fr*
- 1^{ère} actualisation en 2015
- Actualisation tenant compte notamment :
 - de nouvelles AMM d'antibiotique
 - d'évolutions d'ordre épidémiologique
 - des données relatives aux ventes/consommations d'antibiotique

La liste des antibiotiques critiques de 2013

- Elle définit trois catégories:
 - *Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (=catégorie 1)*
 - *Antibiotiques de dernier recours (=catégorie 2)*
 - *Antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques (=catégorie 3)*

Rappel de la définition de la catégorie 1

=Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- On y regroupe les antibiotiques plus particulièrement générateurs de résistances bactériennes en tenant compte de leur ***impact sur les flores commensales et de leur action anti-anaérobie***
- *Mais manque de données robustes dans la littérature sur la détermination de la pression de sélection*

Rappel de la définition de la catégorie 2

=Antibiotiques de derniers recours

- antibiotique préférentiellement d'utilisation hospitalière
- antibiotique de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible, pathologies graves, infections à bactéries multirésistantes avec sensibilité à l'antibiotique encore conservée (Exemple : pénèmes)

Point sur la catégorie 3

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

- Suppression de cette catégorie 3 en 2015 compte tenu :
 - Réflexions en cours par les Tutelles et Instances officielles de Santé (Ministère, DGS, DGOS...) sur les mesures d'encadrement
 - Et pour permettre aux Instances concernées, selon leurs prérogatives, de mettre en place des modalités d'encadrement adaptées, voire de prioriser les antibiotique à encadrer en tenant compte notamment des aspects de faisabilité, de moyens et de délais

Les limites de la catégorie 2 dès 2013

- La moxifloxacine qui est dans la catégorie 1 mais pour laquelle l'usage hors-AMM dans la tuberculose résistante la placerait dans la catégorie 2
- Le céfépime dont la stabilité vis-à-vis des céphalosporinases (entérobactéries du groupe 3) qui permet d'épargner les pénèmes
- Le cotrimoxazole parfois utile pour des infections à *Acinetobacter*... et dans la PCP...
- Les macrolides classés dans la catégorie 1 de l'OMS mais nous ne les avons pas considéré comme menacés compte tenu :
 - de l'usage en France limité aux infections dues aux pneumonies atypiques
 - de l'intérêt de l'azithromycine dans les diarrhées du voyageur
 - et du suivi des résistances

Modifications envisagées pour la liste 2015

- **En termes de catégories:** maintien uniquement des catégories 1 et 2
- **En termes de produits :**
 - ***nouveaux antibiotique ajoutés :***
 - « autres céphalosporines » (AMM de ceftaroline et ceftobiprole)
 - Nouveaux glycopeptides (AMM de télavancine, dalbavancine, oritavancine par logique de classe considérés comme les anciens glycopeptides listés en 2013)
 - tédizolide (par logique de classe comme linézolide listé en 2013)
 - ***place de certains antibiotique modifiée dans la liste:***
 - témocilline, fosfomycine injectable
 - ***précisions apportées sous forme d'astérisques :***
 - témocilline, glycopeptides, pénèmes

Comparaison de la liste 2013 versus 2015

(A)

Liste ANSM 2013	Liste ANSM révisée 2015 (avec modifications par rapport à la liste 2013)
Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes
<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	<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>

Comparaison de la liste 2013 versus 2015

(B)

Liste ANSM 2013	Liste ANSM révisée 2015 (avec modifications par rapport à la liste 2013)
Antibiotiques de dernier recours	Antibiotiques de dernier recours
<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><u>Vis à vis des <i>cocci</i> à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - <i>glycopeptides**</i> - linézolide, <i>tédizolide</i> <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"> - <i>fosfomycine injectable</i> <p><i>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</i></p>

LISTE actualisée des antibiotiques critiques ANSM 2015

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*

Quel futur ?

- Une liste qui doit être actualisée
- Apprécier l'impact sur les CPD (conditions de prescription et délivrance) car le but à terme est d'avoir un meilleur encadrement des prescriptions...

- ... *Merci de votre attention*