

Stratégie d'utilisation des antibiotiques

Nouveaux antibiotiques

Dominique Levêque

Pharmacie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg

dominique.leveque@chru-strasbourg.fr

Stratégie: comment utiliser un antibiotique

- Antibiotique: usage banalisé à prescription complexe
 - Difficulté du diagnostique: quand prescrire?
 - Difficulté du choix et de la dose
 - Association?
 - Cible « étrangère » à sensibilité locale
 - Difficulté d'évaluer la réponse (durée de traitement?)
- Arsenal thérapeutique affaibli et peu enrichi

From: **Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century**

JAMA. 1999;281(1):61-66. doi:10.1001/jama.281.1.61

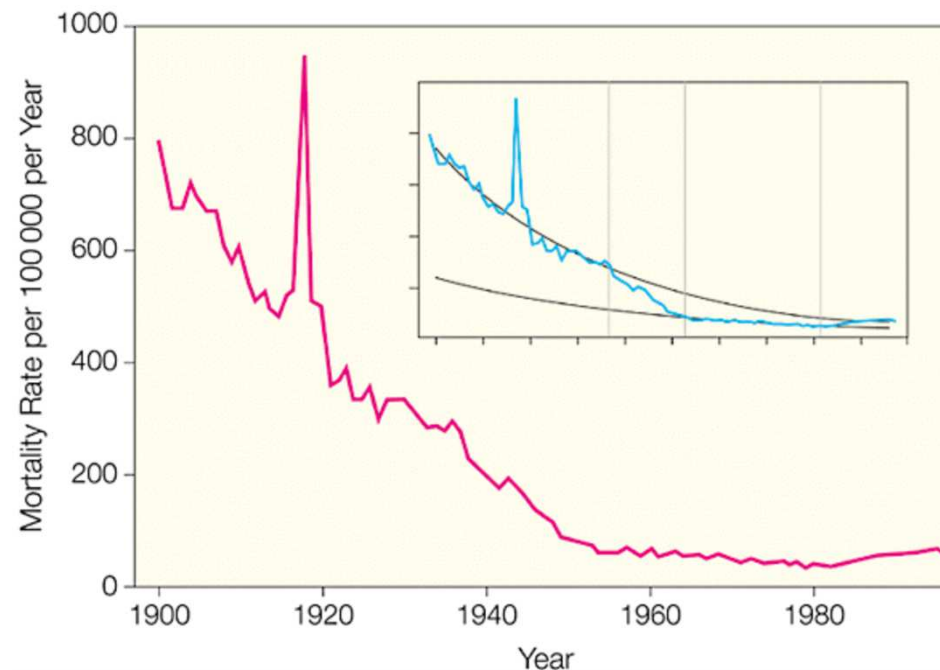
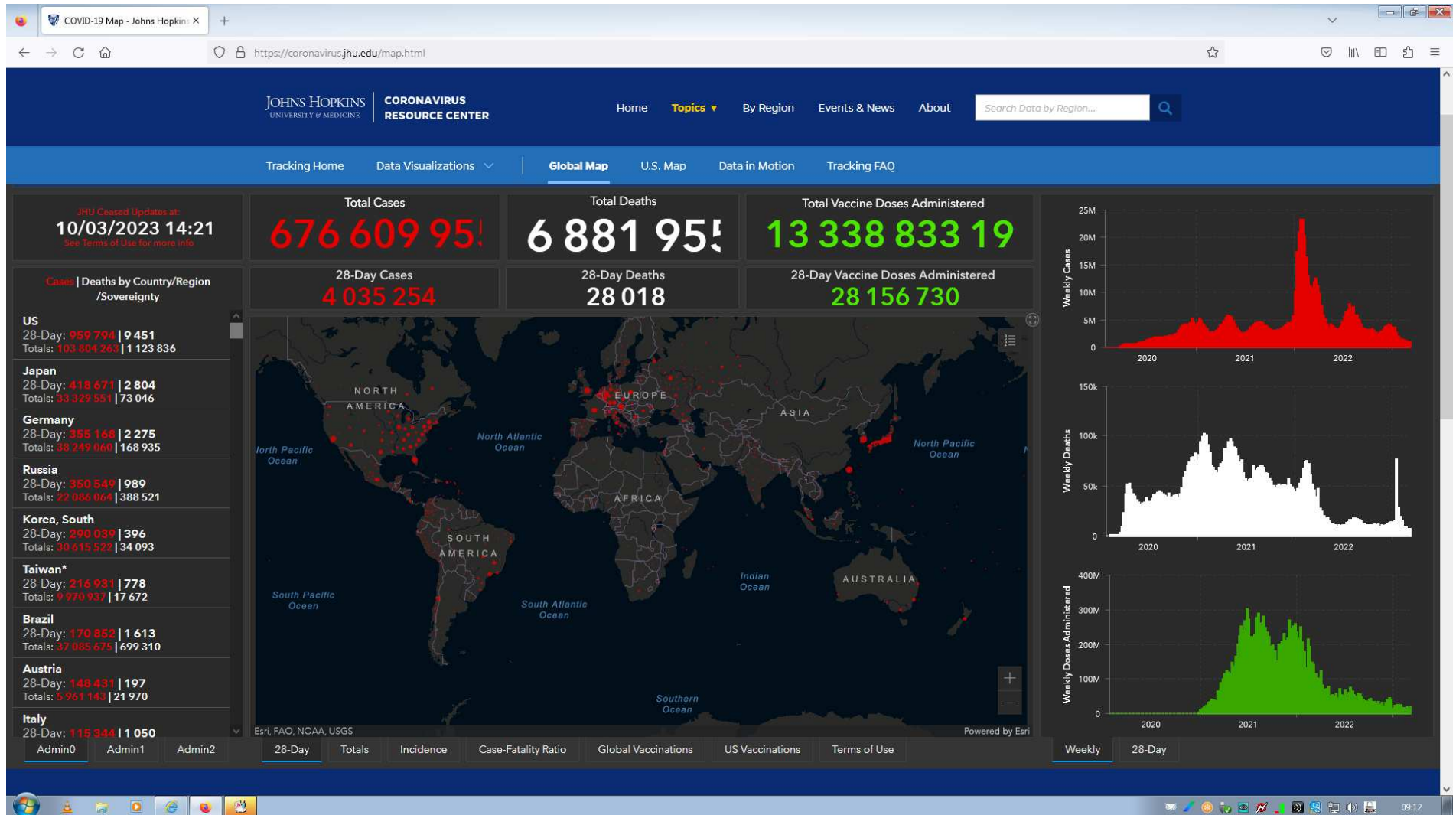


Figure Legend: The inset shows the same mortality curve (blue line) with the fitted regression lines for 2 (1900-1937 and 1953-1980) of 4 segments. The boundaries between the segments are indicated by the vertical dotted lines.

Antibiotics are among our most transformative medicines, irrevocably changing how we die and how we live (1, 2). In the preantibiotic era, more than half of deaths were attributable to infections (3). With the introduction of antibiotics and other means of infection control, the percentage of deaths due to infection has dropped markedly.

Point Covid-19

10 mars 2023



CONTEXTE

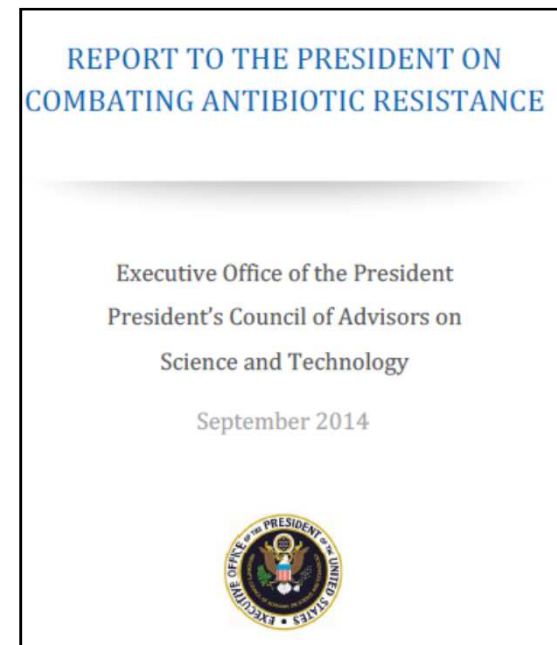
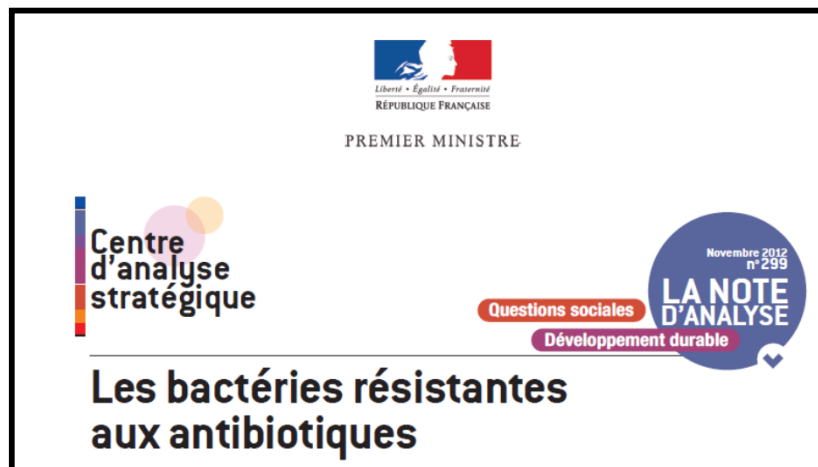
Contexte



- *Nature* 14 mars 2013



- *BMJ* 16 mars 2013



The post-antibiotic era is here

Imagine a world where routine surgery or chemotherapy is considered too dangerous because there are no drugs to prevent or treat bacterial infections. Unless researchers develop new antibiotics and therapeutics, the decimation of modern medicine will soon become a reality. Scientists have long recognized that much stronger incentives for research and development are needed to avoid this scenario. Yet, the rise of “superbugs” has continued, making a pandemic of antibiotic resistance a major threat to global health.

One could blame slowed action against antimicrobial resistance (AMR) on an upstaging by COVID-19. Health and industry sectors deferred prepandemic AMR work to focus on tracking and preventing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission. Worldwide, scientists pivoted toward SARS-CoV-2 research. This “all hands on deck” response was prudent but likely affected the already lagging progress on battling AMR. What about efforts before COVID-19?

Prepandemic, experts noted that drug-resistant infections could, annually, kill 10 million people worldwide by 2050, and by 2030, AMR could force up to 24 million people into extreme poverty. Reports from the United Nations, the World Health Organization, and the UK and US governments promoted renewed public health and re-

sistance between bacteria, new drugs that bolster host immunity against AMR, and microbiota-based therapies. To better track AMR, next-generation diagnostics are needed that use whole-genome and metagenomic sequencing and molecular techniques to detect AMR organisms in humans, animals, and the environment.

Prior to 2020, the United States started paying attention to market-place incentives that would rekindle private investment. In 2013, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) released its first Antibiotics Resistance Threats report, which prompted a National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria in 2015. Fortunately, last October, the strategy was renewed for 5 years, directing federal agencies to spur new drug development. Also, the Pioneering Antimicrobial Subscriptions

to End Upsurging Resistance (PASTEUR) Act was reintroduced in Congress last month. If the bipartisan bill passes, it will support a funding model that is not linked to sales, among other economic incentives. Although the White House’s fiscal year 2022 budget plan leaves gaps in resources to address AMR, increases in health security budgets could be directed at incentivizing drug development. Given that the CDC’s 2019 Antibiotic Resistance Threats report indicated that 2.8 million Americans ac-

quire infections caused by AMR bacteria each year (with

“...drug-resistant infections could, annually, kill 10 million people worldwide by 2050...”

Jennie H. Kwon

is an assistant professor in the Division of Infectious Diseases in the Department of Medicine at the Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. j.kwon@wustl.edu

William G. Powderly

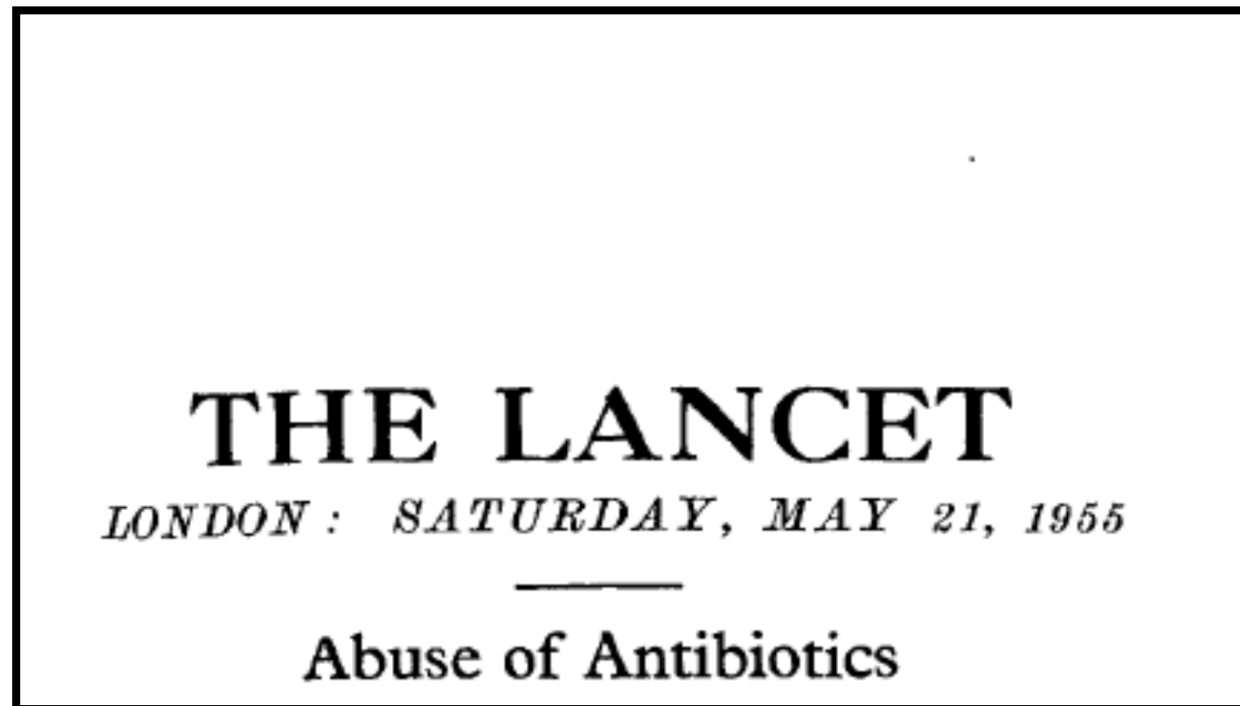
is a professor in the Division of Infectious Diseases in the Department of Medicine at the Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. wpowderly@wustl.edu

Contexte

- Résistance bactérienne: problème mondial; une des 3 principales menaces sanitaires selon l'OMS (2011)



Pas nouveau: 1955: tout était dit



Contexte

- **1942**: première utilisation clinique de la pénicilline chez une femme mourante de 33 ans atteinte d'une septicémie grave à streptocoque: **guérison**
- **2008**: patient de 70 ans atteint d'une endocardite à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine ainsi qu'à d'autres antibactériens: **décès (NEJM, 2009)**

Contexte: conséquences

- **Cliniques:**
 - Bactérie G- multirésistante (> 3/8 classes)
 - Mortalité: +42% (hôpital à 30 jours)
 - Durée hospitalisation: + 5jours
 - Coûts: +36%
 - 33 110 morts imputables à des bactéries multi-résistantes en europe (2015)
 - 162 000 morts aux USA (2019) ; 3^{ème} cause de mortalité
 - 12 500 décès estimés en France (InVS, 2012, SPF 2022)
- **Economiques:** 1.5 md \$/ an USA

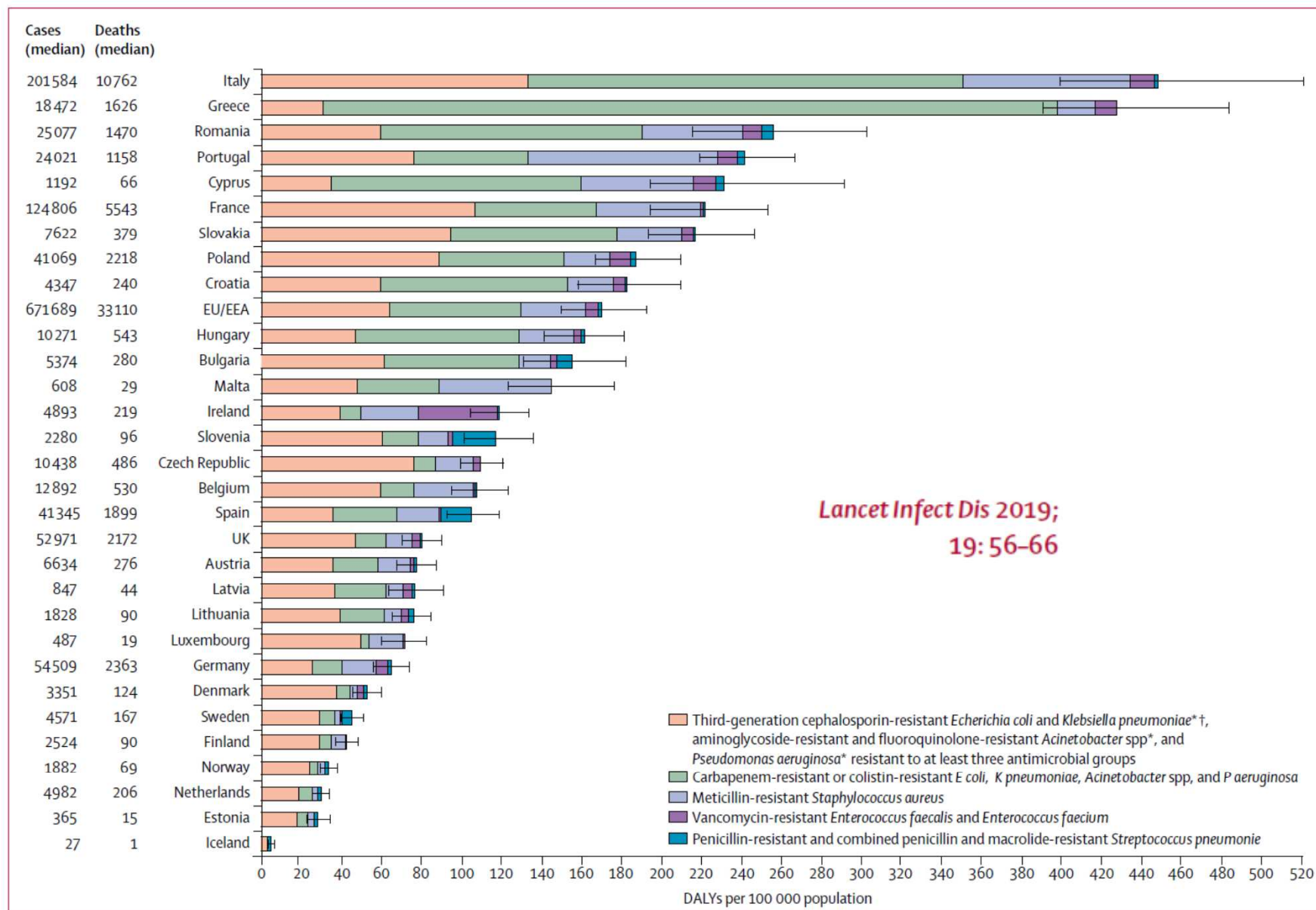


Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015

Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88.6%) and *K pneumoniae* (85.3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β -lactamase.⁹

Lancet Infect Dis 2019;
19: 56–66

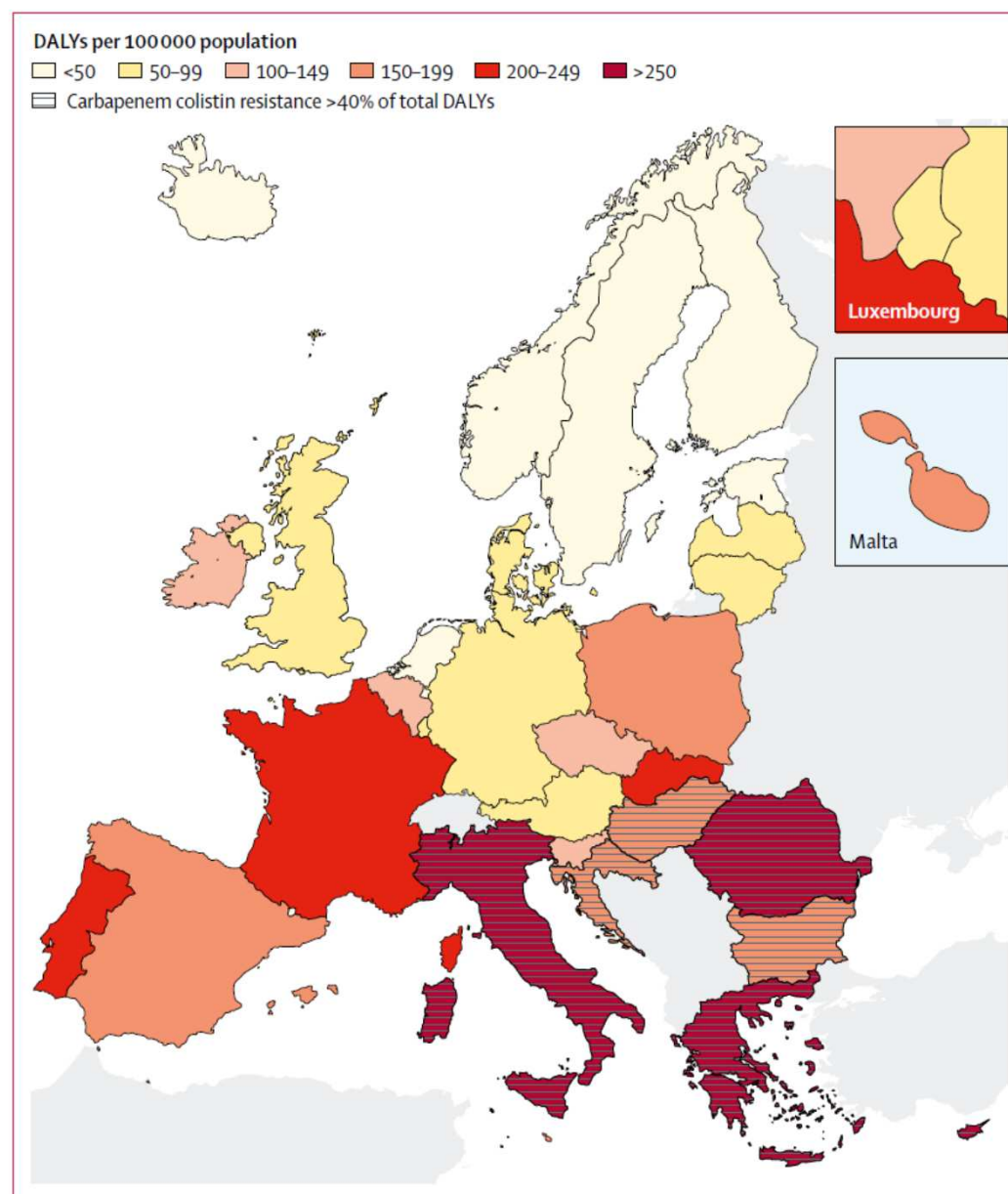


Figure 4: Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015
Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALYs=disability-adjusted life-years.

The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis



European Antimicrobial Resistance Collaborators*



Summary

Background Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most crucial threats to public health and modern health care. Previous studies have identified challenges with estimating the magnitude of the problem and its downstream effect on human health and mortality. To our knowledge, this study presents the most comprehensive set of regional and country-level estimates of AMR burden in the WHO European region to date.

Lancet Public Health 2022;

7: e897–913

Published Online

October 13, 2022

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)

[S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)

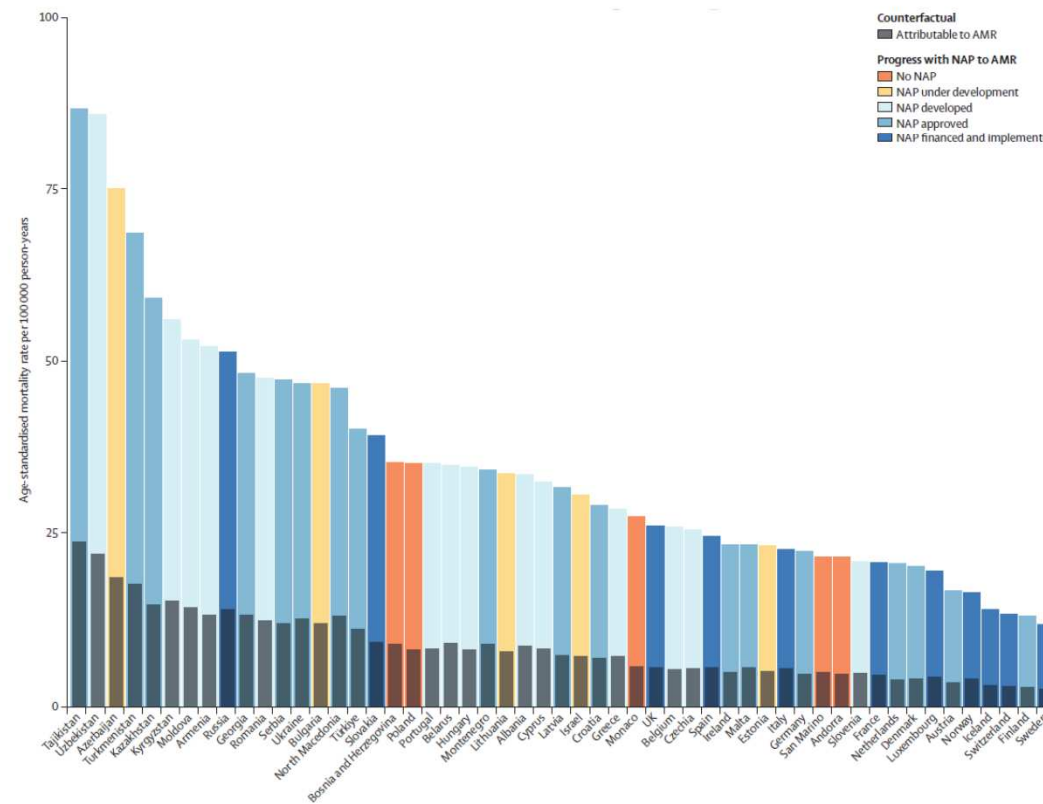


Figure 5: Age-standardised mortality rate associated with and attributable to AMR in relation to the status of NAPs for the countries in the WHO European region

The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis

European Antimicrobial Resistance Collaborators*



Summary

Background Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most crucial threats to public health and modern health care. Previous studies have identified challenges with estimating the magnitude of the problem and its downstream effect on human health and mortality. To our knowledge, this study presents the most comprehensive set of regional and country-level estimates of AMR burden in the WHO European region to date.

Lancet Public Health 2022;
7: e897–913
Published Online
October 13, 2022
[https://doi.org/10.1016/
S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)

- Mortalité attribuable: 133 000
- Mortalité associée: 541 000
- Bactériémies, infections intra abdominales
- *E coli, S aureus, K pneumoniae*

Retour au 19ème siècle? 2050: 10 million de morts

ESSAY

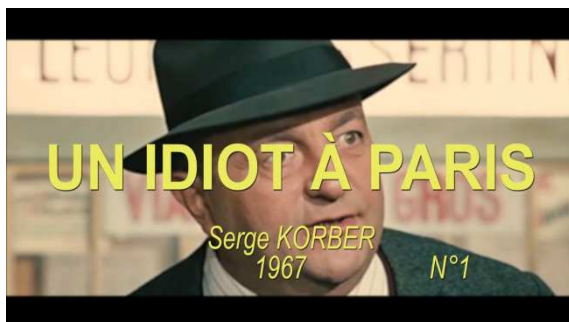
Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050?

Marlieke E. A. de Kraker^{1*}, Andrew J. Stewardson², Stephan Harbarth¹

1 Infection Control Program, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland,

2 Infectious Diseases Department, Austin Health, Heidelberg, Australia

* marlieke.dekraker@hcuge.ch



Needed: Antimicrobial Development

Edward Cox, M.D., M.P.H., Sumathi Nambiar, M.D., M.P.H., and Lindsey Baden, M.D.

Antimicrobial resistance continues to erode our therapeutic armamentarium for treating patients with bacterial infections. Clinicians are now encountering infections that are susceptible to few or even (although rarely) none of the available drugs. One of the multiple components of a strategy to effectively respond to antimicrobial resistance — the development of new antibacterial agents — is particularly challenging because of the nature of serious acute bacterial infections and the economic realities in this field. The initiation of antimicrobial therapy is urgently needed in patients with serious acute bacterial infections. Initiation is often recommended within an hour after presentation,¹ despite the diagnostic uncertainty during the first few days of treatment, especially regarding the identification of the infecting pathogen and its antimicrobial susceptibility. In a clinical trial, initial empirical treatment before enrollment or concomitant antibacterial therapy may be necessary for effective management of the infection, but either one of these may also interfere with the interpretation of the effect of the test drug that is being studied in a trial.

The induction, amplification, and dissemination of elements of antimicrobial resistance among microbes make appropriate stewardship of a new antibacterial agent essential both for the patient and for the community. In addition, most antibacterial treatment courses are short (often a week or two), and antimicrobial stewardship seeks to limit the use of broader spectrum agents, whenever appropriate, to preserve their usefulness, thereby minimizing the use of newer agents. In contrast, in many other therapeutic areas such as diabetes, hypertension, and hyperlipidemia, daily use by patients over a period of years does not contribute to the loss of efficacy of the agent, and there is no medical reason to delay use. Although antimicrobial stewardship is absolutely essential, from the point of view of a drug developer it will most likely reduce the economic returns. Reports of financial stress related to industry development of antibacterial drugs are not new.²

In this issue of the *Journal*, Wagenlehner et al.³ and McKinnell et al.⁴ report the results of two clinical trials designed to evaluate plazomicin, an aminoglycoside that was developed to target

Contexte

- 66 ans après les premières utilisations d'agents antibactériens: retour à la case départ: absence d'antibactérien actif pour prendre en charge certaines infections (NEJM, 2009)
- Milieu des années 60: abandon de la recherche en antibiothérapie suggéré (*ie*, tous les besoins sont couverts)



At the end of the 1960s, the then US surgeon general William H Steward famously declared: "The war against infectious diseases has been won." His optimism might well have been

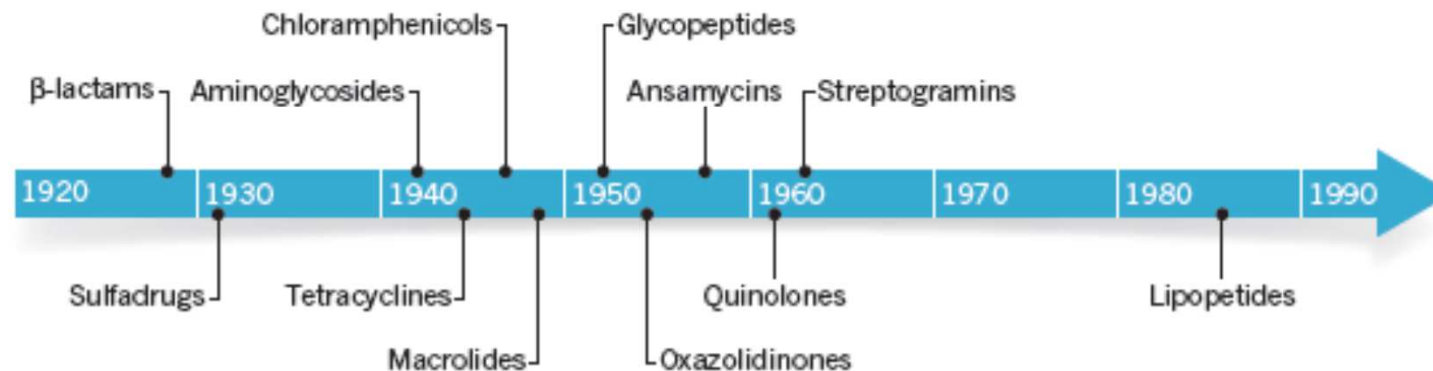


Contexte: R & D antibactériens

- *Nature 2012, 485, 439.*

ANTIBIOTIC DISCOVERY TIMELINE

Decades without identifying antibiotics that go on to be used for the treatment of patients has put our defence against bacteria at risk. This timeline pinpoints the year that the antibiotics were first discovered.



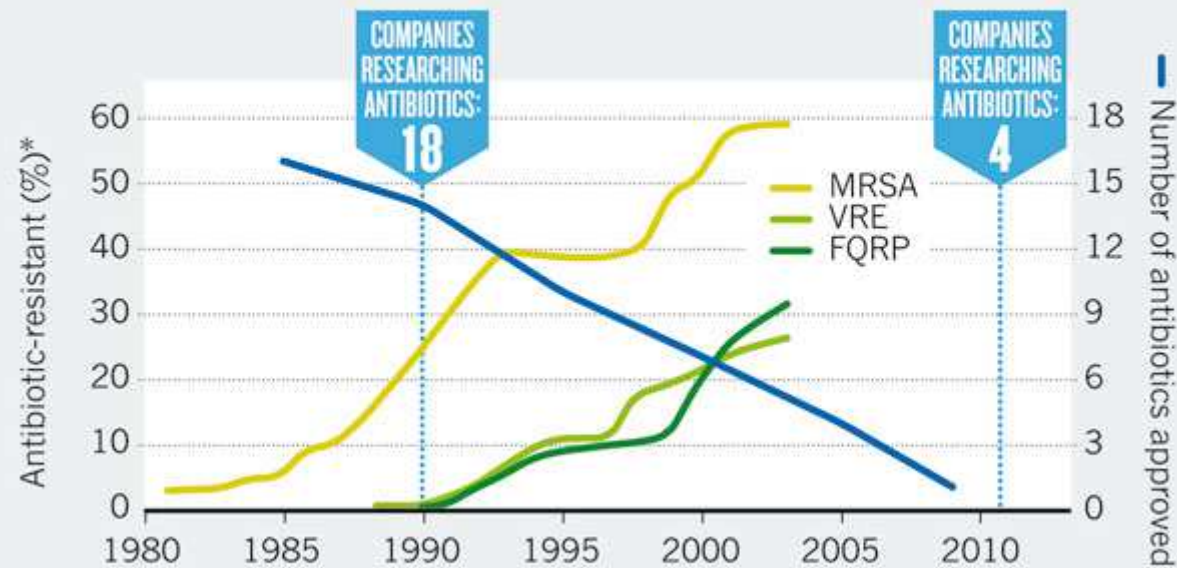
At the end of the 1960s, the then US surgeon general William H Steward famously declared: "The war against infectious diseases has been won." His optimism might well have been

Contexte (Nature, 7 avril 2011)

•

A PERFECT STORM

As bacterial infections grow more resistant to antibiotics, companies are pulling out of antibiotics research and fewer new antibiotics are being approved.

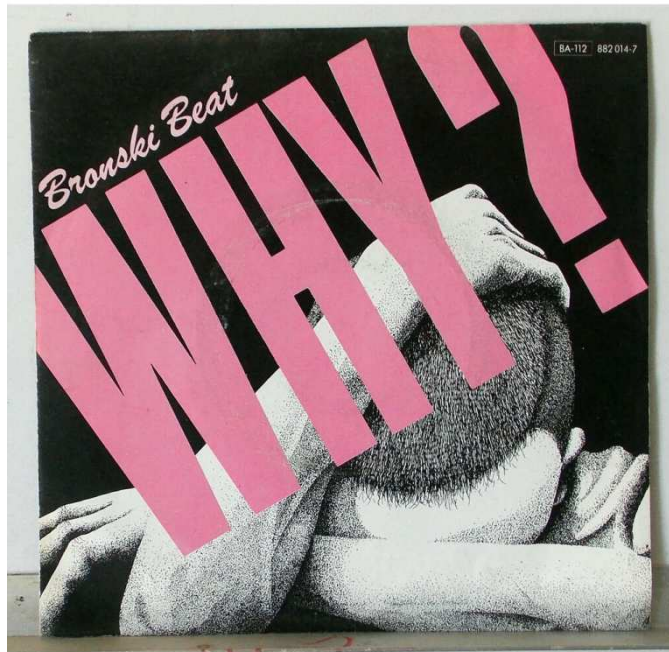


*Proportion of clinical isolates that are resistant to antibiotic. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*. FQRP, fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Contexte

- D'un point de vue politique: assez peu pris en compte
- Société: pas de prise de conscience
- La résistance bactérienne a toujours existé (a précédé les antibiotiques)

RAISONS



Raisons

- Evolution génétique des bactéries (adaptabilité aux traitements antibactériens) liée en partie à un mésusage
 - utilisation inappropriée
 - mauvais choix
 - durée de traitement trop longue
 - posologie inadéquate (trop faible ou trop élevée)
 - traitements redondants

2 March 2018
ISSN 0959-8122 (print) 1360-2308 (online)



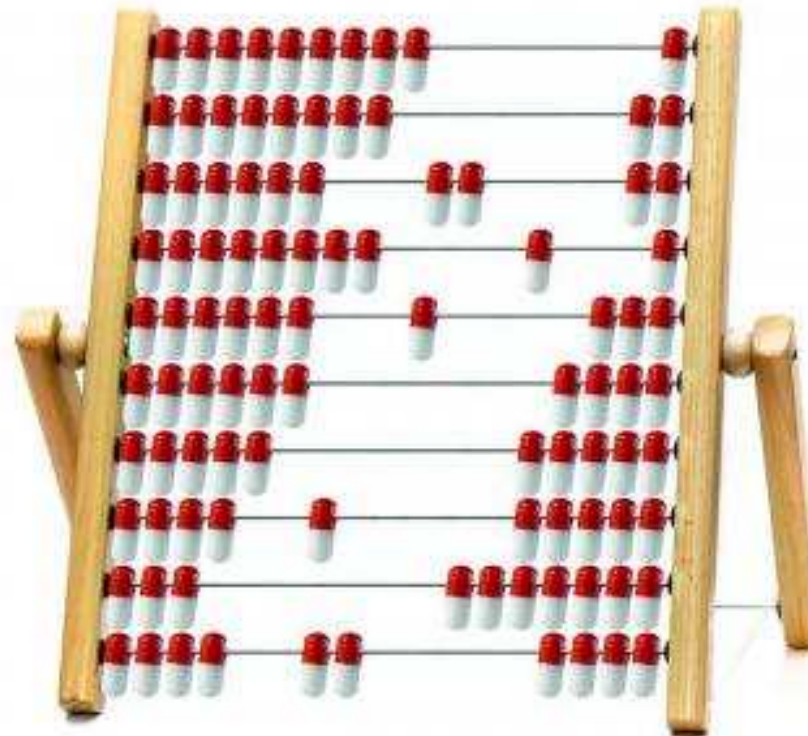
The trouble with waiting lists p 348

Why it's fine to cry at work p 350

Diagnostic devices that harm p 362

Whooping cough care update p 368

1 CPD hour in the education section

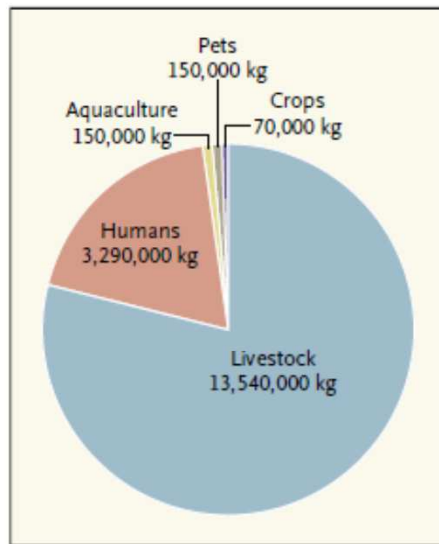


New evidence on antibiotics

When to prescribe, and for how long

Raisons

- Autre vecteur de résistance: utilisation en agriculture et aquaculture (80% de la consommation mondiale)



Estimated Annual Antibiotic Use in the United States.

Data are shown as approximate numbers of kilograms of antibiotics used per year.



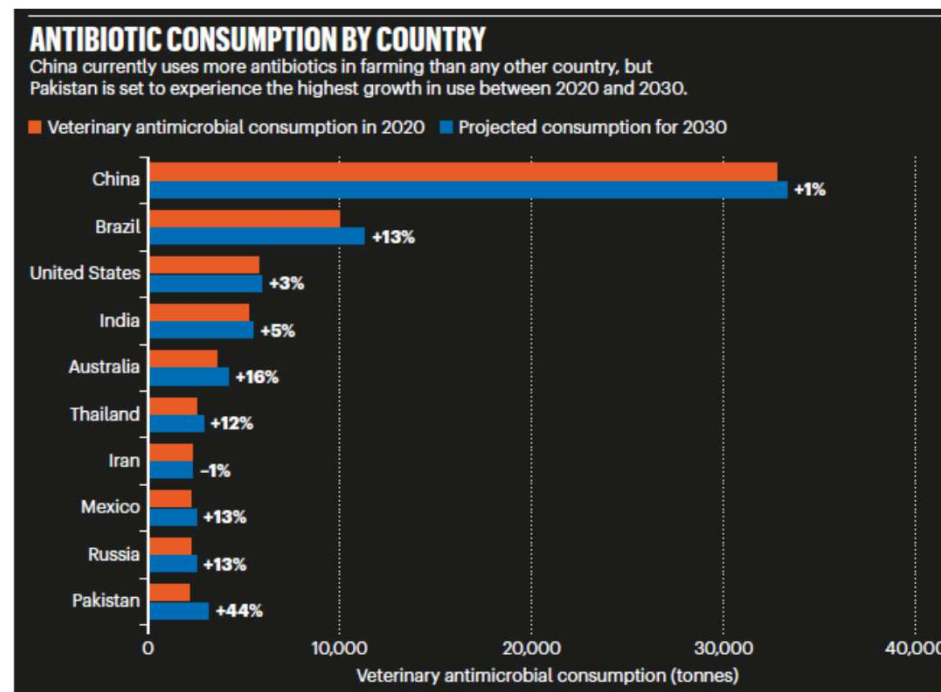
A Commercial Pig-Farming Operation.

Antibiotics are fed to pigs to speed up growth and increase the efficiency of their digestion.

Raisons

- Consommation animale: +8% à l'horizon 2030

**Antibiotic use
in farming set to
soar despite drug-
resistance fears**



Nature | Vol 614 | 16 February 2023 | 397

Utilisation inappropriée

- Augmentation de la fréquence des résistances
- Incitation à l'utilisation des molécules à large spectre

Utilisation inappropriée

- Augmentation de la morbidity et de la mortality
 - 1ère classe de médicaments (8.1%) responsable d'admission aux urgences pour une effet indésirable chez les personnes > 60 ans, Australie 1980-2000 (*BMJ*, 2009)
 - 140 000 admissions aux urgences/ an aux USA liées à des effets indésirables d'antibactériens (*Clin Infect Dis*, 2008)

Utilisation inappropriée

- Augmentation de la morbidité et de la mortalité
 - Mortalité accrue chez les patients **non** infectés recevant des antibactériens à large spectre en traitement empirique (*Lancet Infect Dis, 2011*)
 - Mortalité accrue (+14%) chez les patients atteints de pneumopathies nosocomiales et recevant une bithérapie anti G- empirique intégrant une quinolone ou un aminoside (*Lancet Infect Dis, 2011*)
- Coût

Utilisation inappropriée

- Etudes de l'UE sur les consommations des agents antibactériens (26 pays): études **ESAC** (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*)
 - étude soins ambulatoires 1997-2002
 - étude hôpital 2002
- Depuis, intégré à l'ECDC
- *Centre européen de prévention et de contrôle des maladies*



Utilisation inappropriée

- Etude **ESAC** soins ambulatoires (*Lancet*, 2005)
 - France 1^{er} consommateur: 32.2 DDJ/1000 habitants adultes (2002)
 - Grèce, Luxembourg, Portugal, Italie
 - Pays Bas: 10 DDJ/1000 habitants
 - France consomme 3 fois plus d'antibactériens que les Pays Bas en soins ambulatoires

Utilisation inappropriée

- Etude **ESAC** soins ambulatoires (*Lancet*, 2005)
 - Relation consommation pénicillines et diminution de sensibilité à *S pneumoniae*
 - France, 45% de baisse de sensibilité vs < 5% aux Pays Bas (2000)

Utilisation inappropriée

- Etude **ESAC** hôpital (*J Antimicrob Chemother*, 2005)
 - consommation médiane nationale européenne: 2.1 DDJ/1000 habitants (2002)
 - contrairement à la ville, pas de variation saisonnière de consommation
 - France 1^{er} consommateur: 3.9 DDJ/1000 habitants adultes (2002)
 - Suède, Norvège: 1.3

Utilisation inappropriée

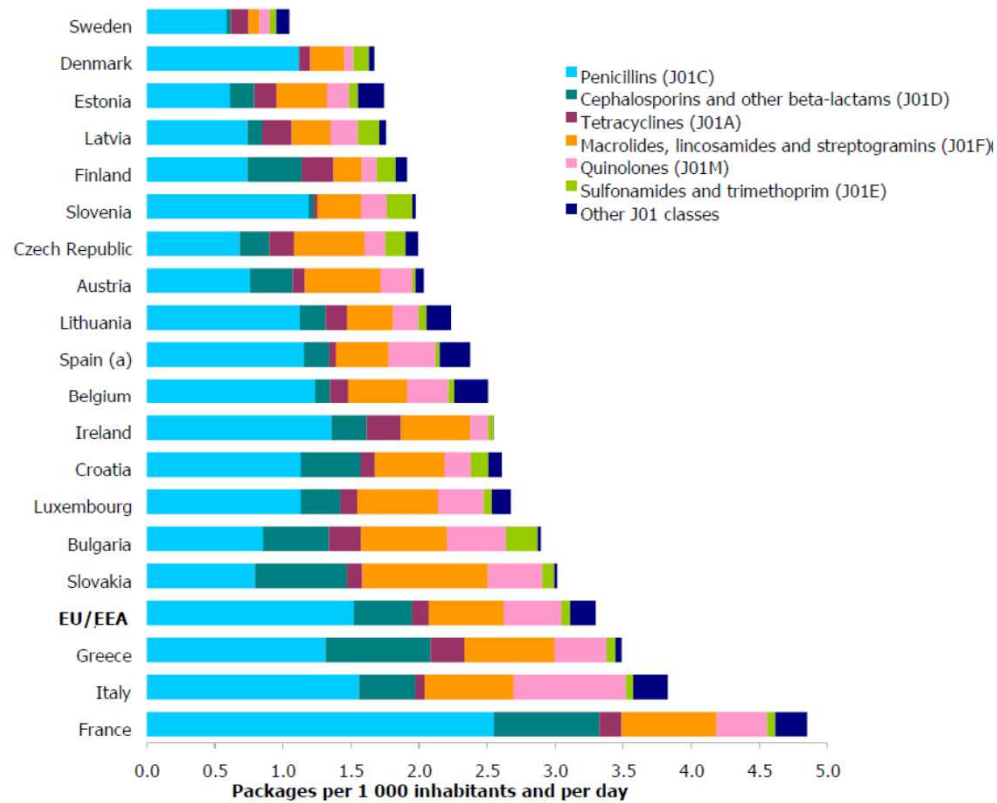
- Etude **ESAC** hôpital (*J Antimicrob Chemother*, 2005)
 - consommation hôpital et ville corrélées

Utilisation inappropriée

- Etudes **ESAC**
 - Consommations en France excessives et probablement inappropriées
 - Ne tient pas compte des données chez l'enfant (surconsommation sous estimée)
 - En 2014 (dernières données, nov 2015)
 - 2^{ème} en ville (Grèce)
 - 8^{ème} à l'hôpital (Finlande)
 - Globalement 2^{ème} (Grèce)

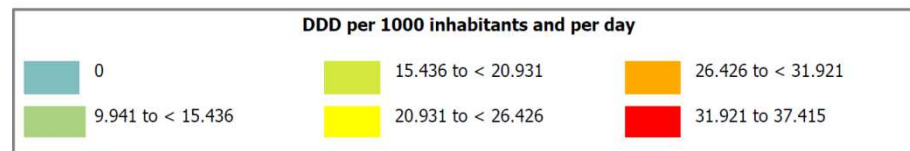
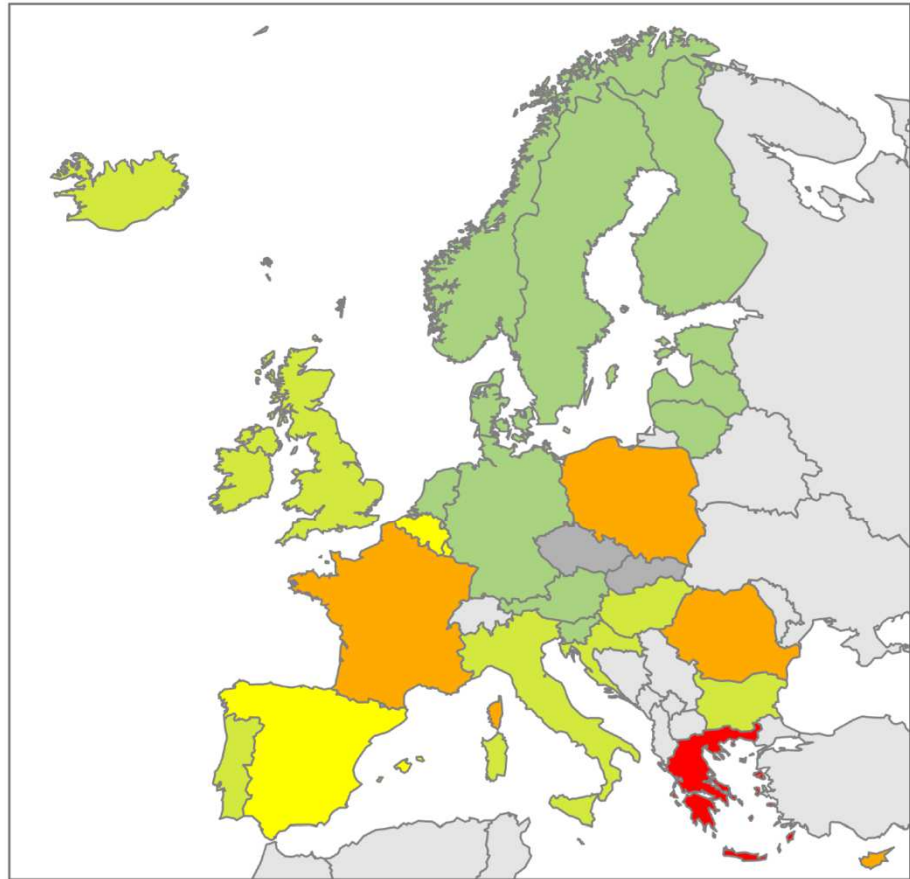
Utilisation inappropriée

- Etudes **ESAC**: *number one* en boîtage



Utilisation inappropriée

- ESAC-net (ECDC, 2017):

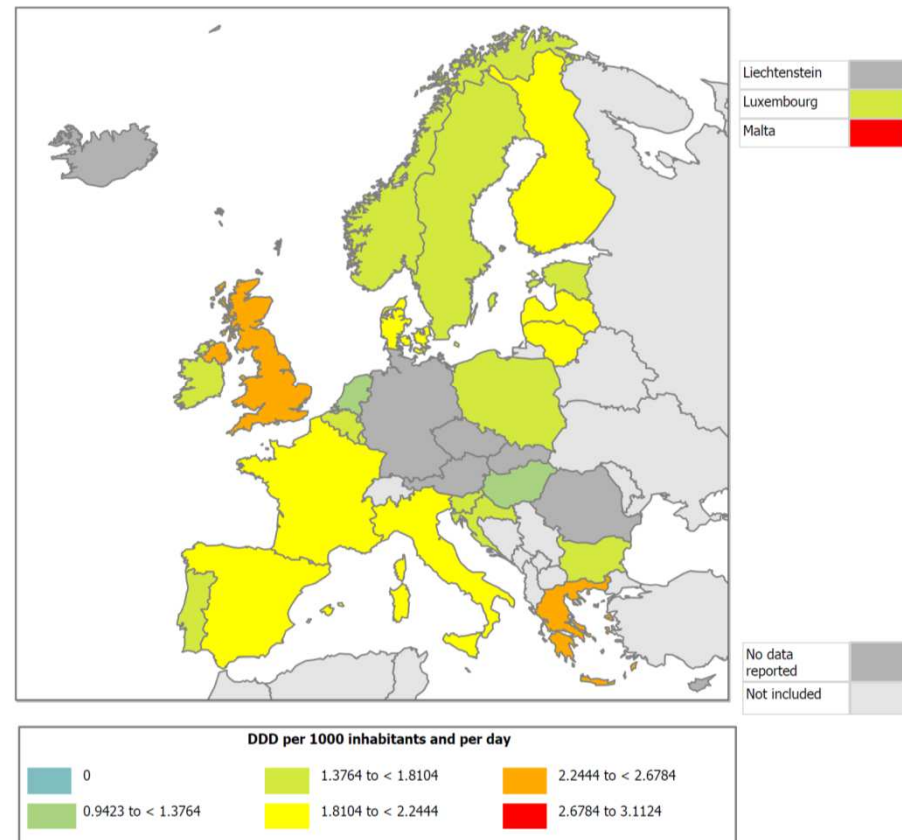


Utilisation inappropriée

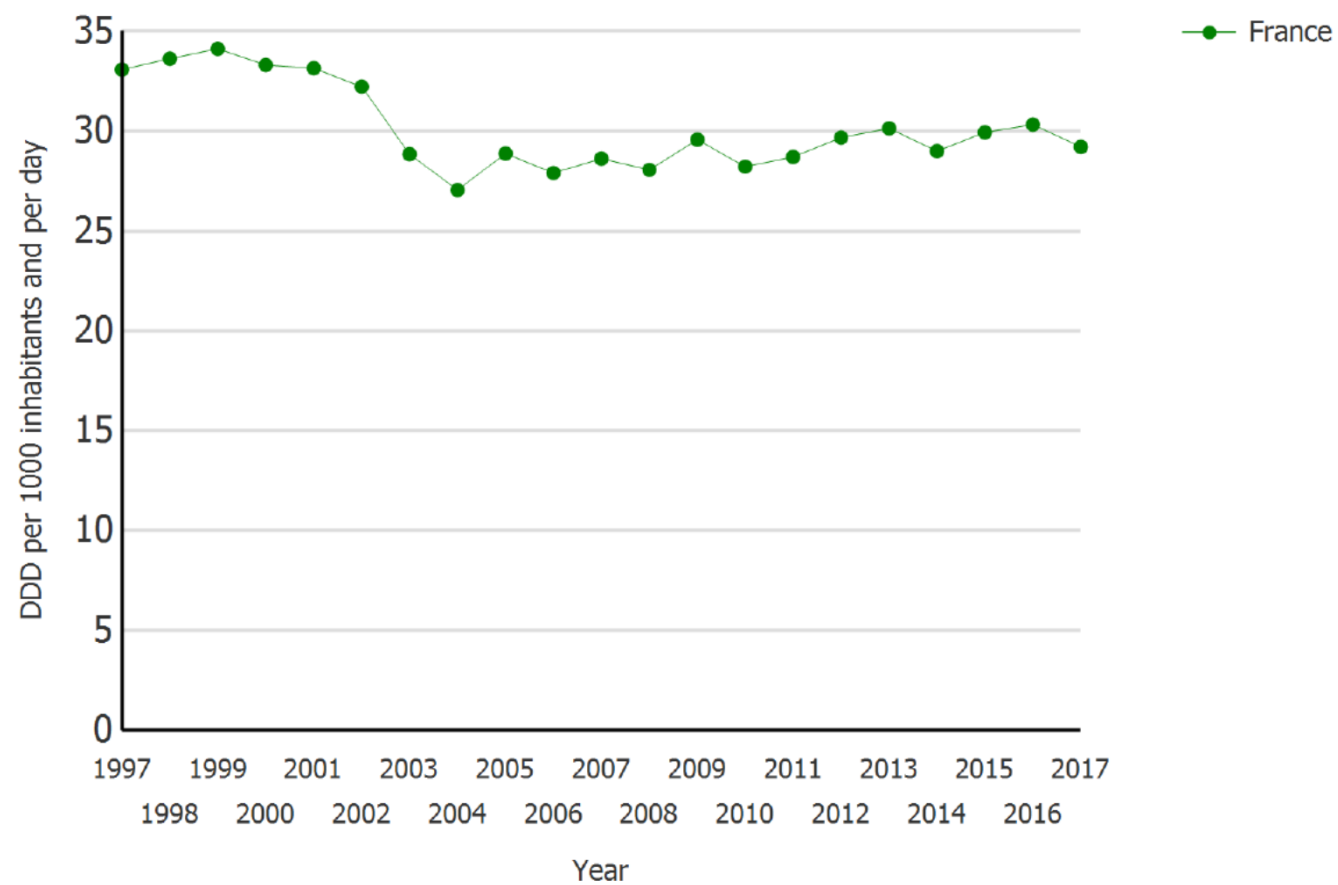
- ESAC-net (ECDC, 2017):hôpital



Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe, reporting year 2017



Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in France from 1997 to 2017



Utilisation inappropriée

- Prescriptions inappropriées dans 20 à 50% des cas
(14ème conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de langue Française ou SPILF, Mars 2002)

Utilisation inappropriée

- Raisons

- multiplicité des médecins prescripteurs
- banalisations des prescriptions; 1 patient sur 2 sous antibiothérapie à l'hôpital
- diversité des formations initiales
- manque de connaissances en pathologie infectieuse
- manque de formation en pharmacologie
- utilisation insuffisante des données de microbiologie

Utilisation inappropriée

- Raisons
 - pressions de l'industrie pharmaceutique (visite médicale)
 - difficultés d'accès, en pratique quotidienne, aux informations nécessaires
 - référentiels inadaptés ou incomplets
 - insuffisance de motivation individuelle et collective dans l'application de recommandations

Raisons R et D

- Aux USA entre 1984 et 2018: 1065 nouveaux médicaments (*Lancet Infect Dis 2020*)
 - 178 antimicrobiens (17%)
 - 60 antibactériens (5,6%)
- Schéma classique de mise sur le marché
- Durée de développement et de soumission plus courts (autres médicaments)

Raisons R et D

- Problèmes de recherche et développement
 - difficultés à mettre en évidence de nouvelles cibles (inefficience)
 - désengagement industriel (rentabilité)
 - contraintes d'enregistrement des antibactériens (Etats Unis)
 - essais de non-infériorité sur souches S peu informatifs et peu transposables en vie réelle

R & D antibactériens

- Marché essentiellement en ville (60%)
- Marché saturé, mature depuis 1980, génériqué (60%), très fragmenté
- Baisse du nombre de nouveaux agents mis sur le marché (divisé par 3 entre 1983-1987 et 2003-2007, 16 vs 5)
- Désengagement de certains laboratoires (Roche, Abbott, Lilly, Bayer)

R & D antibactériens

- Nombre de laboratoires investis dans la R&D est passé de 18 à 6 (fin 90, USA et europe)
- Durée de vie d'un antibiotique courte (résistance)
- Traitements aigus (et non chroniques, plus rémunérateurs); 43% de retrait entre 1980 et 2009 pour raisons économiques (*J Law Med Ethics* 2013)
- Programmes gouvernementaux de réduction de consommation
- Recommandations de développement clinique peu claires de la part des agences

R & D antibactériens

- Pas de nouvelles cibles identifiées depuis 30 ans
- Génomique? (*H influenzae*, 1995) expérience décevante de GSK (300 gènes, 67 cibles, 7 ans) qui s'est recentrée sur une stratégie molécule plutôt que cible (optique spectre large)
- Pas de nouvelle classe chimique (oxazolidinones, lipopeptides)

R & D antibactériens

- Nouveaux laboratoires investis dans la recherche antibiotique (Advancis, Cubist, Replidyne, Vicuron, Basilea, Theravance) liés au retrait des firmes
- Marché hospitalier de niche avec moins de contraintes de prix et de concurrence
- Globalement 2 acteurs: MSD et Pfizer

R & D antibactériens

- Renforcement de l'obtention des brevets aux USA depuis 2001 (USPTO)
- Moins de pression de la société; absence de réelle volonté politique

SOLUTIONS

Solutions

- En amont: renforcer la formation et l'information (usage « approprié ») ville ET hôpital
- En aval: promouvoir le développement de nouveaux agents antibactériens

Mesures (monde)

- USA: restrictions chez l'animal (opposition de l'industrie agroalimentaire; viande exempte d'antibiotiques à l'hôpital)
- EU 2006: interdiction d'utiliser les ATB comme anabolisants
- Appels des sociétés savantes anglaise et américaine pour le relance de la recherche de nouveaux antimicrobiens («*10 by 2020* »)
- Dispensation antibiotiques sur ordonnance (Inde, Brésil)
- Davos 2017: déclaration d'intention de 80 laboratoires

Actions politiques (France)

- Ville

- Plans sur le bon usage des antibiotiques, 2002, 2007, 2011 (alerte); stratégie nationale 2022
- campagne de masse saisonnière depuis 2002 (grand public **et** professionnels de santé)
- spots télévision de l'assurance maladie
 - « *les antibiotiques, c'est pas automatique* » 2002
 - « *les antibiotiques, si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts* » 2010
- mise à disposition de test de diagnostic rapide (angines) pour le médecin
- but: modifier les comportements, diminuer les consommations de 25%

Contexte



ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.

ANTIBIOTIQUES.GOUV.FR

Actions politiques (Belgique)



Actions politiques

- Ville

- baisse de la consommation (-26.5%) entre 2002 et 2007 par rapport à 2000- 2002 notamment chez les enfants 0-5 ans (– 35.8%) (*PLoS Med*, 2009; *Lancet Infect Dis*, 2009)
- baisse de toutes les classes sauf fluoroquinolones
- baisse de la résistance du pneumocoque (-13%)
- baisse des dépenses (- 850 M € entre 2002 et 2007 à pondérer avec le coût de la campagne, 500 M €) (*Lancet Infect Dis*, 2010)
- 40 M de prescriptions évitées depuis 2002
- MAIS reprise des consommations depuis 2007
- Projet de dispensation à l'unité

Actions politiques

- Hôpital

- Procédures d'amélioration de la prescription : référentiels, recommandations
 - Elaboration au niveau local , diffusion, mise en œuvre
- Diffusion des informations cliniques, microbiologiques et pharmaceutiques
- Formation, information des prescripteurs et des soignants
- *(14ème conférence de consensus de la SPILF, Mars 2002)*



Liste des antibiotiques critiques

Actualisation 2015

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*

https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Ministère
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Rechercher

Actualités/Presse Grands dossiers Ministère Métiers et concours Professionnels Etudes et statistiques

Affaires sociales Prévention en santé Santé et environnement Soins et maladies Système de santé et médico-social

Accueil > Prévention en santé > Les antibiotiques : des médicaments essentiels à préserver

ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX.

ANTIBIOTIQUES

ANTIBIOTIQUES.GOUV.FR

Les antibiotiques : des médicaments essentiels à préserver

12.09.19

L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?
L'usage abusif et trop souvent incorrect des antibiotiques a contribué au développement et à la dissémination de bactéries qui sont devenues...

Les bons gestes pour préserver (...)

L'antibiorésistance concerne les (...)

- Des antibiotiques à l'antibiorésistance
- Des politiques publiques pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Mobilisation européenne et internationale
- Professionnels de santé

125%

09:50

Textes (I)

- 27 ans de textes ! Multiples intervenants
- Bon usage des antibiotiques à l'hôpital (ANDEM 1996)
- Lutte contre l'antibiorésistance (circulaire de la DGS 2001)
- Création d'un comité national de suivi du plan antibiotiques (arrêté du 29 mars 2002)
 - aide, formation, communication, surveillance et suivi

Textes (II)

- Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé (circulaire DHOS du 2 mai 2002) : premier texte réglementaire incitatif
- Accord-cadre national relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé (2006): diminuer la consommation de 10% sur 3 ans
- Publication annuelle de l'index composite de bon usage des antibiotiques (ICATB) (2006, 2018)

Textes (III)

- Recommandations de l'HAS: stratégies d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008)
- Contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) (2010)

Recommandations de l'HAS

- Actualisation (2008) des recommandations de l'ANDEM, ANAES de 1996
- Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques à l'hôpital
- Rôle des acteurs institutionnels dans le bon usage des antibiotiques à l'hôpital (COMEDIMS, CAI)

Recommandations de l'HAS

- Rôle des acteurs hospitaliers non institutionnels dans le cadre du bon usage des antibiotiques
- Modalités de l'information et de la formation du bon usage des antibiotiques à l'hôpital

Recommandations de l'HAS

- Reprend la circulaire de 2002 concernant le rôle de la CAI
- Nomination de référents en antibiothérapie par la CME
 - praticiens membres de la CAI formés à l'antibiothérapie (médecins, microbiologistes, pharmaciens)
 - conseil sur le bon usage des antibiotiques
 - action d'audits de pratiques (grille de recueil type HAS)

Recommandations de l'HAS

- Nomination de correspondants locaux en antibiothérapie
 - praticiens désignés par chaque service ou pôle
 - facilite la mise en oeuvre des bonnes pratiques d'antibiothérapie en relation avec la CAI

Recommandations de l'HAS

- Laboratoire de bactériologie
 - possibilité d'antibiogramme restreint (pour éviter l'utilisation de molécules récentes ou protégées)
 - résultats disponibles sur demande

Recommandations de l'HAS

- Pharmacie
 - prescription nominative
 - en conformité avec les recommandations de la CAI
 - action d'évaluation des pratiques de prescription

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Effect of Antibiotic Prescription Audit and Feedback on Antibiotic Prescribing in Primary Care A Randomized Clinical Trial

Soheila Aghlmandi, PhD; Florian S. Halbeisen, PhD; Ramon Sacilotto, MD; Pascal Godet; Andri Signorelli; Simon Sigrist; Dominik Glinz, PhD; Giusi Moffa, PhD; Andreas Zeller, MD; Andreas F. Widmer, MD, MSc; Andreas Kronenberg, MD; Julia Bielicki, MD, PhD; Heiner C. Bucher, MD, MPH

Meaning Among primary care physicians with medium to high antibiotic prescription rates, antibiotic prescribing audit and feedback did not reduce antibiotic prescribing.

Effect of a multifaceted antibiotic stewardship intervention to improve antibiotic prescribing for suspected urinary tract infections in frail older adults (ImpresU): pragmatic cluster randomised controlled trial in four European countries

Esther A R Hartman,^{1,2,3} Alma C van de Pol,³ Silje Rebekka Heltveit-Olsen,⁴ Morten Lindbæk,⁴ Sigurd Høye,⁴ Sara Sofia Lithén,⁴ Pär-Daniel Sundvall,^{5,6} Sofia Sundvall,⁶ Egill Snaebjörnsson Arnljots,^{5,6} Ronny Gunnarsson,^{5,6} Anna Kowalczyk,⁷ Maciek Godycki-Cwirko,⁷ Tamara N Platteel,³ Wim G Groen,^{1,2} Annelie A Monnier,^{1,2} Nicolaas P Zuijthoff,³ Theo I M Verheij,³ Cees M P M Hertogh^{1,2}

[thebmj](#) | *BMJ* 2023;380:e072319

clusters with usual care. Secondly, in Sweden, no apparent beneficial intervention effect was observed.

Recommandations de l'HAS

- Services cliniques
 - mise à disposition de recommandations /protocoles validés par la CAI (antibioprophylaxie, antibiothérapie de 1ère intention)
 - prescription initiale et réévaluation de la prescription à 24-72h mentionnée dans le dossier patient
 - échecs de l'antibiothérapie analysés

Recommandations de l'HAS

- Information, formation, sensibilisation
 - coûts de traitement, posologies habituelles
 - épidémiologie locale, politique antibiotique pour les nouveaux arrivants
 - formation des étudiants en médecine, pharmacie, infirmières sur la prescription des antibiotiques
 - formation des internes
 - formation des prescripteurs

Recommandations de l'HAS

- Information et formation
 - formation continue des correspondants locaux en antibiothérapie
 - relais des campagnes nationales de sensibilisation au bon usage des antibiotiques
 - s'assurer que le message de l'industrie pharmaceutique est en accord avec les recommandations locales/nationales

Circulaire 6 décembre 2010

- Contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)
- Dispensation contrôlée des carbapénèmes (mise en oeuvre avant avril 2011 puis audit de l'ARS)

En pratique

- Pour aider et guider les médecins dans la prise en charge des infections bactériennes (diagnostic, antibiothérapie): publication de **recommandations de bonne pratique, conférence de consensus, conférence d'experts**
- ANSM, Haute Autorité de la Santé, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), sociétés savantes (SFAR)

En pratique: infectiologie.com

Exemples:

- Infections cutanées
- Infections des voies respiratoires basses
- Sepsis
- Infections ostéoarticulaires
- Infections ORL, bucco dentaire
- Antibioprophylaxie en chirurgie
- Infections urinaires..

Recommandations

<https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

ACCÈS MEMBRES

Recherche

Infectiologie

Groupes de travail

Documents

Formation

Congrès et Réunions

SPILF

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT

COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf

SYNDICAT NATIONAL DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

CNP-MIT

CONSEIL NATIONAL PROFESSIONNEL MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Accueil / Documents / Recommandations / Recommandations

Recommandations

Recommandations

Diaporamas des recommandations

Autres documents

Antibiotiques

Sociétés partenaires

Actualités

Recommandations

Cette page liste les recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux issues de sociétés savantes et d'agences de l'état.

- Seule la version la plus à jour des documents est présentée mais certaines, anciennes, sont clairement obsolètes..
- Les recommandations issues de sources autres que la SPILF, mais encore non validées par celle-ci, sont à utiliser avec précautions jusqu'au positionnement du groupe référentiel de la SPILF*
- Le groupe recommandations de la SPILF réalise des diaporamas synthétiques sur de nombreuses recommandations. Ils sont consultables ci-dessous, et sont rassemblés sur www.infectiologie.com/site/dia_consensus.php.

ACCÈS DIRECT:

antibiothérapie - Infections neuroméningées - Infections respiratoires basses - Infections génito urinaires - Infections ORL - Infections digestives - Infections ostéo articulaire - sepsis sévère - Infections cutanées - VIH - hépatites - fungi - grippe - paludisme - Chikungunya - bactéries particulières (brucellose, charbon, tuberculose, Lyme, légionelle, etc) - Prévention - Vaccins - Hygiène

Bon usage des anti infectieux

Sujet	Source	Année
Tensions amoxicilline et amoxicilline-acide clavulanique Propositions du GPIP/SFP, AFPA, SPILF Ordonnances de dilution <ul style="list-style-type: none"> amoxicilline < 12 kg amoxicilline > 12 kg amoxicilline-acide clavulanique 4-6 kg amoxicilline-acide clavulanique > 7 kg 	GPIP/SFP, AFPA, SPILF	2022

Outils d'adaptation des posologies.

- Chez l'insuffisant rénal
 - [Aller sur sitegpr.com/](#)
- Dosage des antibiotiques en situation d'obésité
 - [Site abxhmi](#)

En pratique

- Principalement par site infectieux
- Egaleme nt antibactériens: aminosides, pénicillines M, pristinamycine, nitrofurantoine, levofloxacin e, colimycine)
- Recadre l'utilisation des antibactériens au delà de l'AMM et prend en compte l'évolution de la sensibilité des bactéries
 - efficacité/tolérance
 - risque écologique
 - coût (relatif)

En pratique

- Réactualisation des stratégies thérapeutiques
- Bénéfice individuel et gestion de santé publique
- Mais: accès à l'information difficile, voir lettre info-antibio (SPILF)

En pratique (hôpital)

- Recommandations locales (intranet)
- Regroupement et adaptations de protocoles nationaux ou internationaux
- **VISIBILITE**

En pratique (hôpital)

- Consultation d'un avis infectieux (téléphone, visite)
- Acceptation de l'avis

R et D (Nat Rev Drug Discover 2021)

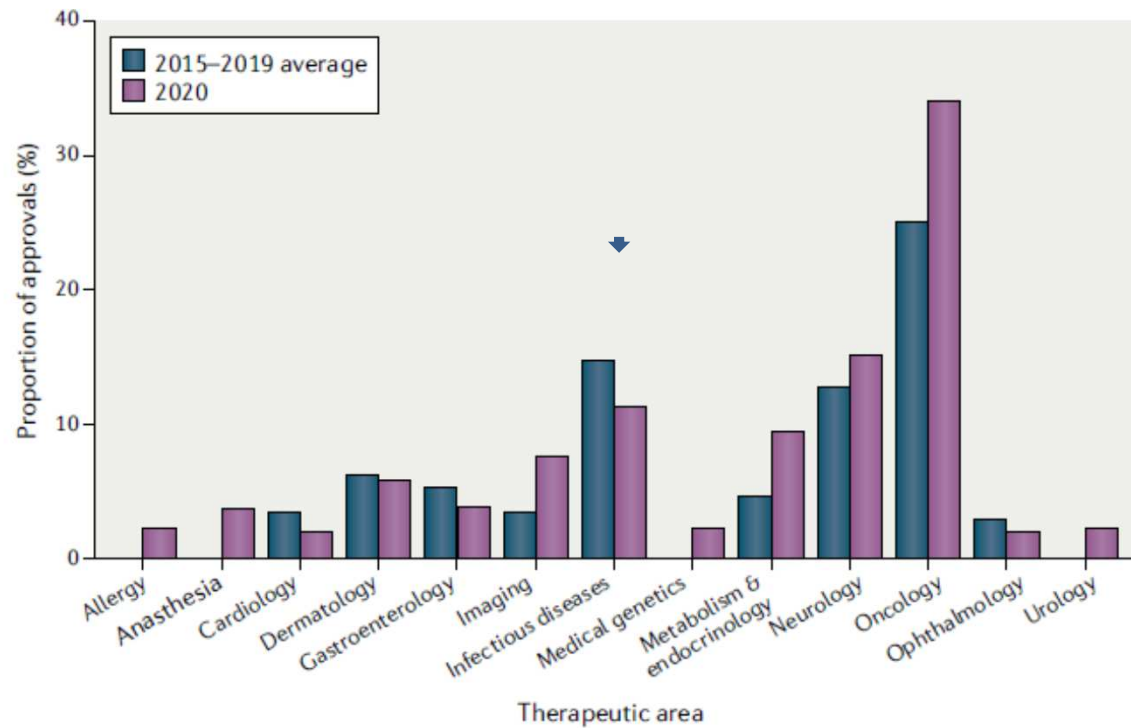
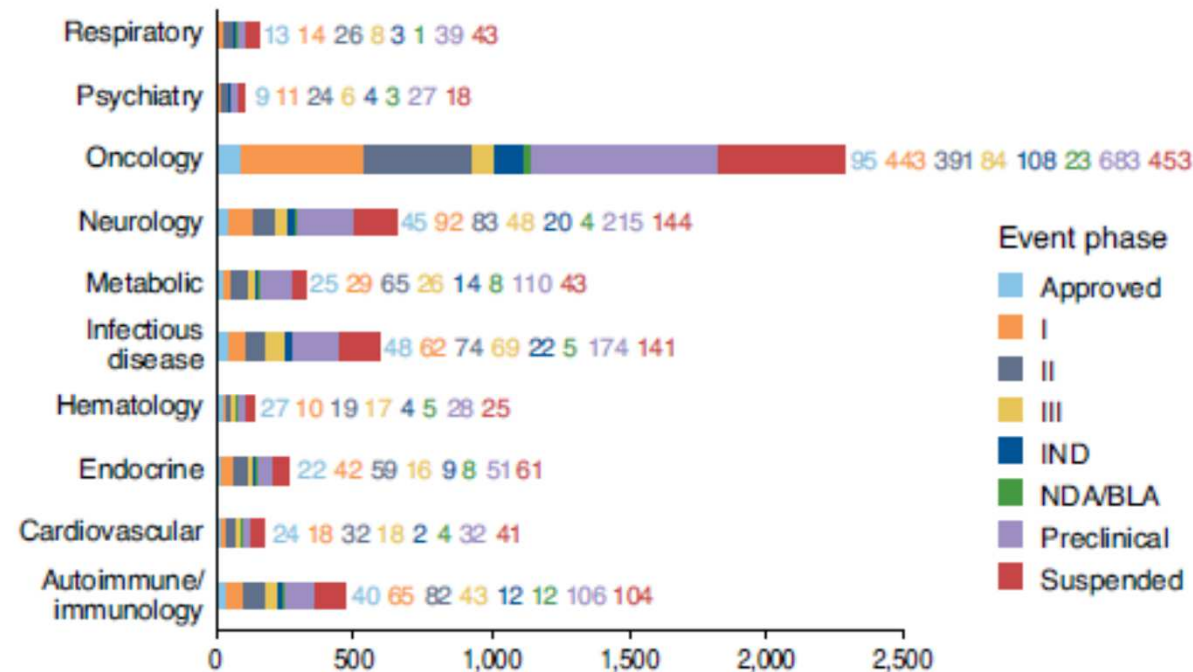


Fig. 2 | CDER approvals by selected therapeutic areas. Source: Nature Reviews Drug Discovery, FDA.

R & D antibactériens

Top ten disease groups by pipeline size



The oncology pipeline remains strong. Source: BioMedTracker a service of Sagient Research (<http://www.biomedtracker.com>).

R & D antibactériens

- Besoins:
 - *Enterococcus* vanco R,
 - *P aeruginosa* difficile à traiter, *Acinetobacter* multirésistants notamment aux carbapénèmes, Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

OMS 2017

PUBLIC HEALTH

Drug-resistant bacteria ranked

World Health Organization hopes list will drive development of much-needed antibiotics.

BY CASSANDRA WILLYARD

The World Health Organization (WHO) has for the first time released a list of the drug-resistant bacteria that pose the greatest threat to human health and for which new antibiotics are desperately needed.

The agency's aim in listing these 'priority pathogens' is to steer funds towards development of the most crucial antimicrobials. Researchers say the list is a useful reminder of the danger of bacteria that are becoming resistant to antibiotics.

The list ranks 12 bacteria or bacterial families and is topped by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, an obscure bacterium that causes a severe infection for which almost no treatments exist, and that mainly affects people who are already critically ill. (It is resistant to carbapenem antibiotics, 'last resort' drugs used only when all other treatments have failed.) The world

THREAT LIST

Bacterium or bacterial family (and antibiotics it resists) ranked by threat to human health

Acinetobacter baumannii (carbapenem)

Pseudomonas aeruginosa (carbapenem)

Enterobacteriaceae, extended-spectrum- β -lactamase-producing (carbapenem)

Enterococcus faecium (vancomycin)

Staphylococcus aureus (methicillin, vancomycin)

Helicobacter pylori (clarithromycin)

Campylobacter spp. (fluoroquinolone)

Salmonellae (fluoroquinolone)

Neisseria gonorrhoeae (cephalosporin, fluoroquinolone)

Streptococcus pneumoniae (penicillin-non-susceptible)

Haemophilus influenzae (ampicillin)

Shigella spp. (fluoroquinolone)

R & D antibactériens

- Nouveaux agents antibactériens
 - *doripénème* (*Doribax*®), 2009-2014
 - ceftaroline (*Zinforo*®), 2012
 - oritavancin (*Orbactiv*®), USA 2014
 - témocilline (*Négaban*®), 2015
 - ceftobiprole (*Mabelio*®), 2015
 - tedizolide (*Sivextro*®), 2015
 - ceftazidime/avibactam (*Zavicefta*®), 2016
 - ceftolozane/tazobactam (*Zerbaxa*®), 2016
 - delafloxacin (*Baxdela*®), USA 2017
 - méropénème / vaborbactam (*Vaborem*®), USA 2017

R & D antibactériens

- Nouveaux agents antibactériens
 - plazomicin (Zemdri®), 2018 USA
 - eravacycline (Xerava®), 2018 USA
 - omadacycline (Nuzyra®), 2018 USA
 - sonecycline (Seysara®), 2018 USA
 - cefedirocol (Fetcroja®), 2020
 - imipénème /cilastatine/relebactam (Recarbrio®), 2021

Nouveaux agents antibactériens

- Associations avec inhibiteurs de bêta-lactamase
 - ceftazidime/avibactam
 - ceftolozane/tazobactam
 - méropénème / vaborbactam
 - imipénème /cilastatine/relebactam
 - *cefepime zidebactam*
 - *cefepime taniborbactam*
 - *cefepime enmetazobactam*
 - *sulbactam durlobactam*
 - *aztreonam avibactam*
- Cefiderocol (transport ferrique bactérien)

Nouveaux agents antibactériens: caractéristiques

- Traitements intraveineux
- Options pour traiter entérobactéries MDR (KPC, OXA48) et *P aeruginosa*
- Indication »agnostique »: *traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (Fetcroja, Recarbrio, Vaborem, Zavicefta)*

Nouveaux agents antibactériens: limites

- Classe B (metallo protéases), *A baumannii*
- Résultats cliniques décevants cefiderocol
- Coût
- Accès ou financement restrictif (/amm)
 - *Uniquement en dernier **recours** pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC.(Vaborem)*
 - *« En dernier **recours** pour le traitement des patients adultes atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48. » (Zavicefta)*

Nouveaux agents antibactériens:

- Utilisation en pratique: nécessite recommandations locales en intégrant amm et recommandations internationales

Clinical Infectious Diseases
IDSA FEATURES



Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Division of Pharmacy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE



Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Situation actuelle

- Arrivée limitée de nouveaux agents
- 2018 (USA): 4 antibiotiques vs 19 anticancéreux
- Préserver l'efficacité des antibactériens disponibles en améliorant leur utilisation et en évitant leur mésusage, en respectant donc une prescription raisonnée
- Utilisation d'ATB anciens (colimycine, fosfomycine)
- Prise de conscience au niveau mondial: cellule de réflexion USA/Europe: *Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance*

ANTIBIOTICS

The past, present, and future of antibiotics

Michael A. Cook and Gerard D. Wright*

Antibiotics have transformed modern medicine. They are essential for treating infectious diseases and enable vital therapies and procedures. However, despite this success, their continued use in the 21st century is imperiled by two orthogonal challenges. The first is that the microbes targeted by these drugs evolve resistance to them over time. The second is that antibiotic discovery and development are no longer cost-effective using traditional reimbursement models. Consequently, there are a dwindling number of companies and laboratories dedicated to delivering new antibiotics, resulting in an anemic pipeline that threatens our control of infections. The future of antibiotics requires innovation in a field that has relied on highly traditional methods of discovery and development. This will require substantial changes in policy, quantitative understanding of the societal value of these drugs, and investment in alternatives to traditional antibiotics. These include narrow-spectrum drugs, bacteriophage, monoclonal antibodies, and vaccines, coupled with highly effective diagnostics. Addressing the antibiotic crisis to meet our future needs requires considerable investment in both research and development, along with ensuring a viable marketplace that encourages innovation. This review explores the past, present, and future of antimicrobial therapy.

Copyright © 2022
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

ANSM

- AMM ou recommandation?
- Intégration de l'information « il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens » dans le libellé d'AMM, section indications thérapeutiques
- RCP peu informatif; pas de lien avec les recommandations

ANSM

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

En conclusion

- Perte d'activité liée en partie au mésusage, désengagement industriel, recherche inefficace
- Perte d'activité
 - conduit à des échecs thérapeutiques
 - utilisation de molécules à large spectre qui contribuent à une hausse de la mortalité en traitement empirique

En conclusion

- Politique visant à préserver l'activité des antibactériens (soignants, grand public)
- Hôpital: suivi des consommations et de l'engagement de l'établissement
- Recommandations d'utilisation avec parfois restrictions liées à la tolérance (nouveaux antibiotiques, bactéries MDR ou difficiles à traiter)

En conclusion

- **Formation et information** du personnel médical

En conclusion

- Optimisation des posologies (PK/PD), suivi thérapeutique (TDM), perfusion continue, délai au traitement



Journal of Chromatography A, 815 (1998) 163–172

JOURNAL OF
CHROMATOGRAPHY A

Review

Analysis of recent antimicrobial agents in human biological fluids
by high-performance liquid chromatography

D. Levêque*, C. Gallion-Renault, H. Monteil, F. Jehl
Laboratory of Antibiology, Institute of Bacteriology, University Hospital Center, Louis-Pasteur University, 3 Rue Koeberlé,
67000 Strasbourg, France

Received 12 January 1998; received in revised form 13 May 1998; accepted 26 May 1998

as well as procedures for therapeutic drug monitoring adaptable in routine practice given the development of clinical pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobial agents. In addition, pharmacokinetics

J Antimicrob Chemother 2022; **77**: 2650–2657
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac291> Advance Access publication 5 September 2022

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Assessment of current practice for β -lactam therapeutic drug monitoring in French ICUs in 2021: a nationwide cross-sectional survey

Perrine Tritscher^{1†}, Matthieu Delannoy^{1†}, Nelly Agrinier^{2,3}, Alexandre Charmillon⁴, Nicolas Degand⁵, Jean Dellamonica^{6,7}, Claire Roger^{8,9}, Marc Leone¹⁰, Julien Scala-Bertola^{11,12} and Emmanuel Novy^{1,13*}

Conclusions: Despite the publication of international guidelines, β -lactam TDM is not optimally used in French ICUs. The two major barriers are β -lactam TDM interpretation and the required time for results.

Clinical Infectious Diseases

REVIEW ARTICLE



Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Rekha Pai Mangalore,^{1,2*} Aadith Ashok,¹ Sue J. Lee,^{1,2} Lorena Romero,³ Trisha N. Peel,^{1,2} Andrew A. Udy,^{4,5} and Anton Y. Peleg^{1,2,6}

Clinical Infectious Diseases®

2022;75(10):1848–60

Plus globalement

- Prévention (hygiène, vaccins, ville, DM non invasifs)
- Développer la recherche publique
- Préserver
- Traitements ciblés sur l'environnement (hôte)
- NOUVEAUX concepts (*B Spellberg, NEJM 2013*)