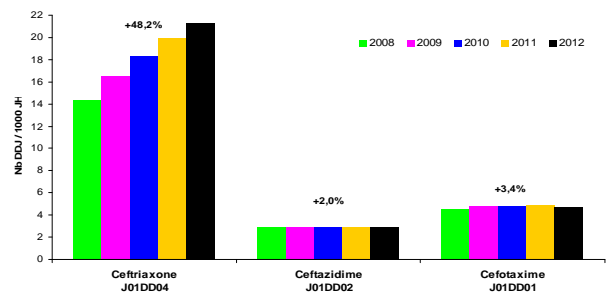


La consommation des antibiotiques progresse, notamment celle des céphalosporines de 3^{ème} génération

Entre 2008 et 2012, la consommation d'antibiotiques a progressé de 7,2% dans les établissements de santé (ATB-RAISIN, cohorte stable de 565 établissements de santé).

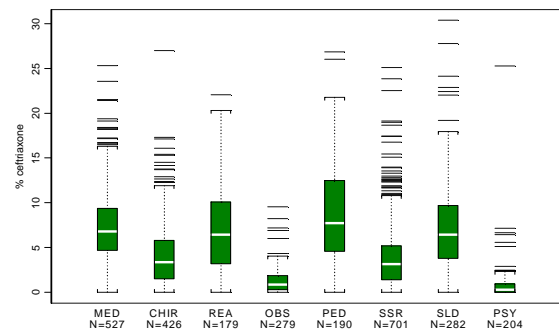
- La consommation de céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) a augmenté de 33%.
- Cette augmentation est principalement due à une progression importante de la **ceftriaxone**, passée de 14,3 doses définies journalières (DDJ)/1000 journées d'hospitalisation (JH) en 2008 à 21,3 DDJ/1000 JH en 2012, soit + 48% en 5 ans !
- Sur la même période, le céfotaxime, qui est beaucoup moins consommé (4,7 DDJ/1000 JH en 2012), évolue peu + 3,4%.
- En 2012, la ceftriaxone était le second antibiotique le plus prescrit à l'hôpital (12% des traitements antibiotiques, ENP 2012).



Consommation de céphalosporines de 3^{ème} génération et évolution entre 2008 et 2012 dans 565 établissements de santé (ATB-RAISIN, 2012)

En 2012, la surveillance ATB-RAISIN révélait une **grande variabilité dans l'utilisation des C3G, et notamment de la ceftriaxone**, y compris parmi des secteurs d'activité clinique comparables. Cette variabilité suggère qu'il est possible de réduire l'utilisation des C3G et de la ceftriaxone dans de nombreux cas.

- La ceftriaxone représentait de 0 à plus de 25% de la consommation ATB totale en médecine ; 1/3 des secteurs de médecine ne consommait pas de céfotaxime.
- Cinq secteurs de court séjour sur 5 avaient une consommation de ceftriaxone supérieure à celle de céfotaxime, qui présente pourtant un spectre comparable.
- 2/3 des secteurs de réanimation avaient une consommation de ceftriaxone supérieure à celle de céfotaxime alors que certaines réanimations n'utilisaient que le céfotaxime.



Distribution du pourcentage de ceftriaxone dans la consommation totale par secteur d'activité en 2012

Dans le même temps, l'incidence des souches d'Entérobactéries résistantes aux C3G s'est **considérablement accrue** (+ 33% pour *E. cloacae*, + 75% pour *E. coli* entre 2008 et 2012). Depuis 2002, l'incidence des Entérobactéries produisant des BLSE a augmenté de 354 % (BMR-RAISIN 2011). Cette évolution est préoccupante car ces souches peuvent servir de réservoir potentiel pour l'émergence de nouvelles souches résistantes aux carbapénèmes.

⇒ **La préservation de l'efficacité des antibiotiques implique d'éliminer les prescriptions inutiles d'antibiotiques, en particulier celles des C3G et de la ceftriaxone !**

On sait que la prise antérieure de C3G est un facteur de risque majeur de la résistance aux C3G chez les entérobactéries. En outre, plusieurs travaux, certains ayant plus de 20 ans, suggèrent que ce **risque varie selon la C3G utilisée** et serait plus important avec la ceftriaxone qu'avec le céfotaxime [ANSM 2013]. Des **arguments épidémiologiques et microbiologiques** étayent cette hypothèse.

Sur le plan épidémiologique, des données agrégées, issues du réseau ATB-RAISIN entre 2007 et 2009, montraient que seule la consommation de ceftriaxone, et non celle de céfotaxime, était corrélée à l'incidence de la résistance aux C3G chez *Escherichia coli* [Gbaguidi-Haore 2013].

A l'échelon d'un CHU français, entre 1999 et 2002, la consommation de ceftriaxone était associée à l'augmentation de la fréquence des céphalosporinases chez *Enterobacter cloacae* alors que celle du céfotaxime n'avait qu'un effet moindre et retardé à trois mois [Muller 2004]. Dans un autre CHU, après remplacement de la ceftriaxone par le céfotaxime, la fréquence des souches hyperproductrices de céphalosporinases s'est stabilisée, alors qu'elle avait progressé jusqu'alors [Grohs 2013]. Cet effet plus important de la ceftriaxone sur les résistances, comparé au céfotaxime ou à d'autres céphalosporines, a également été rapporté pour la sélection d'entérocoques résistants à la vancomycine aux Etats-Unis [McKinney 2012].

Sur le plan microbiologique, les différences d'impact écologique observées dans ces études peuvent être expliquées par les propriétés pharmacocinétiques de la ceftriaxone : forte élimination biliaire sous forme active (45% contre 2% pour le céfotaxime) et longue demi-vie [Arvidsson 1982, Baumgartner 1983, Patel 1981, Patel 1984, Richards 1985]. L'élimination biliaire de la ceftriaxone se traduit par un impact notoire sur la flore intestinale. Les données de plusieurs études (*cf annexe*), et notamment de trois essais randomisés, suggèrent que la pression de sélection exercée sur la flore digestive par la ceftriaxone est plus marquée et plus prolongée que celle observée avec le céfotaxime [Brautigam 1988, Guggenbichler 1984, Guggenbichler 1985, Michéa-Hamzehpour 1988, Nilsson-Ehle 1985, Pechère 1988].

Dans ce contexte, quelles sont les raisons pouvant expliquer l'utilisation croissante de ceftriaxone et son utilisation préférentielle par rapport au céfotaxime en pratique clinique ?

Des arguments psychologiques peuvent être avancés. Nous aimerions tous penser que les antibiotiques sont toujours utilisés à bon escient et pour les bonnes raisons. Malheureusement, c'est loin d'être toujours le cas. Il y a probablement des prescriptions de ceftriaxone qui résultent de sa facilité d'utilisation et de prescription. On peut penser qu'une prescription de trois injections par jour va conduire le prescripteur à s'interroger davantage sur l'utilité du traitement. Ce frein psychologique est certainement moins important dans le cadre d'une seule injection quotidienne, qui semblera moins à risque et moins contraignante en termes de charge en soins. Or, considérer les inconvénients et conséquences de chaque prescription est indispensable.

⇒ Toute prescription d'antibiotique doit être raisonnée : pour mieux préserver l'écologie, il faut utiliser les C3G à bon escient, éliminer les prescriptions inutiles et tenir compte dans le choix de la molécule de l'impact observé sur la résistance.

Cette utilisation raisonnée s'inscrit dans l'action 14 du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, dont l'objectif est de préserver l'efficacité des antibiotiques en réduisant la pression de sélection par les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances.

Annexe : Arguments microbiologiques

Chez des enfants de 2 à 18 mois atteints d'infections sévères, l'administration de ceftriaxone (ou de céfoperazone) entraînait à 24h, une éradication de la flore fécale aérobie à Gram négatif, une forte augmentation de la concentration (10^9 par gramme de selles) en *Candida albicans* et entérocoques et, à J7, une flore essentiellement constituée de bactéries résistantes. A l'inverse, dans les cinq jours qui suivent l'administration de cefotaxime, la concentration en bactéries à Gram négatif diminue à 5×10^7 par gramme de selles, avec une augmentation de seulement 1 log sur *C. albicans* et entérocoques [Guggenbichler 1985, Guggenbichler 1984].

Une étude menée sur 12 patients atteints d'infections bactériennes aiguës et traités par la ceftriaxone, à 1,5 g par voie intraveineuse deux fois par jour pendant 7-13 jours, a mis en avant des variations importantes de la flore colique. Une disparition presque totale des staphylocoques, des streptocoques et des entérobactéries a été retrouvée, couplée à une nette tendance à la prolifération des levures et des entérocoques. Un patient de cette étude, ayant une clairance biliaire estimée la plus élevée, a développé une diarrhée à *Clostridium difficile* après 7 jours de traitement [Nilsson-Ehle 1985].

Trois essais randomisés conduits en chirurgie ont comparé l'effet sur la flore digestive post opératoire de l'administration IV préopératoire d'une dose unique de 2 g de ceftriaxone ou de cefotaxime. Dans une étude, les patientes sous ceftriaxone avaient une diminution plus importante de la flore aérobie à Gram négatif, et plus de bactéries résistantes aux C3G que les patientes sous cefotaxime [Michéa-Hamzehpour 1988]. Dans les deux autres, l'effet de la ceftriaxone persistait sur la flore digestive à J5 ou J7 et était plus intense, portant particulièrement sur les entérobactéries et les *Pseudomonas spp* avec une augmentation du compte des levures [Brautigam 1988, Pechère 1988].

Références

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013. Disponible à : http://ansm.sante.fr/content/download/56371/725211/version/1/file/Rapport_Antibiotiques-Critiques_Novembre2013.pdf
- Arvidsson A, Alván G, Angelin B, Borgå O, Nord CE. Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. *J Antimicrob Chemother* 1982;10(3):207-15.
- Baumgartner JD, Glauser MP. Pharmacokinetic and microbial susceptibility studies of ceftriaxone. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(5):501-4.
- 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.
- Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Héritau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues AM, Bertrand X; ATB-RAISIN Network Steering Committee. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(2):461-70.
- Grohs P, Kernéis S, Sabatier B, Lavollay M, Carbonnelle E, Rostane H, Souty C, Meyer G, Gutmann L, Mainardi JL. Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 2013, en ligne le 24 Octobre 2013.
- Guggenbichler JP, Kofler J. Influence of third-generation cephalosporins on aerobic intestinal flora. *J Antimicrob Chemother* 1984;14 Suppl B:67-70.
- Guggenbichler JP, Kofler J, Allerberger F. The influence of third-generation cephalosporins on the aerobic intestinal flora. *Infection* 1985;13 Suppl 1:S137-9.
- Institut de veille sanitaire. Alerte sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en France : diffusion des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). 18 novembre 2013. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/raisin/epc>
- McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, Patel M, Shirley RM, Moser SA, Baddley JW, Pappas PG, Miller LG. Association between vancomycin-resistant Enterococci bacteremia and ceftriaxone usage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(7):718-24.
- Michéa-Hamzehpour 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.
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 18 novembre 2011. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
- Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1):173-7.
- Nilsson-Ehle I, Nord CE, Ursing B. Ceftriaxone: pharmacokinetics and effect on the intestinal microflora in patients with acute bacterial infections. *Scand J Infect Dis* 1985;17(1):77-82.
- Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, Kaplan SA. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20(5):634-41.
- Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984;19;77(4C):17-25.
- Réseau ATB-RAISIN. Surveillance de la consommation des antibiotiques, Résultats 2011. Institut de veille sanitaire, 2013. Disponible à <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2011>
- Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé, Résultats 2011. Institut de veille sanitaire, 2013. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/bmr-raisin>
- Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence et des traitements anti-infectieux 2012. Institut de veille sanitaire, 2013. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/raisin/enp/>
- Richards DM, Heel RC, Brogden RN, Speight, Avery GS. Ceftriaxone: a review of its bacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984 27:469-527.