

21e

Journée des Référents en Antibiothérapie
(des établissements de santé)

18 juin 2026 – PARIS

**Faut-il remplacer toutes les prescriptions de
céfotaxime par ceftriaxone, impact carbone vs
sélection de bactéries résistantes?**

Pour : Dr E. Raphaël

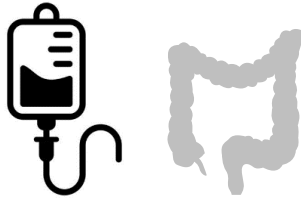
Contre: Pr K. Bouiller



CHU
BESANÇON
FRANCHE-COMTÉ

Quel est le meilleur modèle pour évaluer CXO/CTX ?

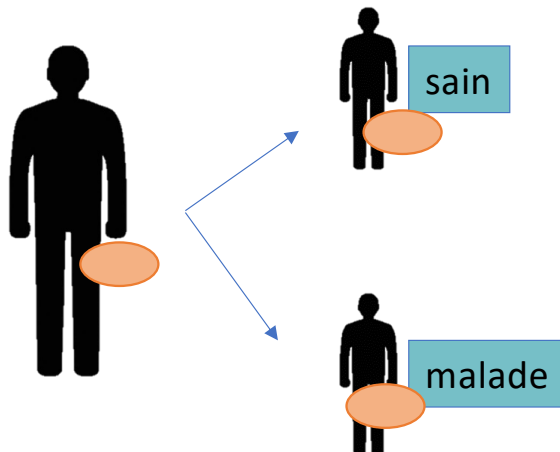
PK/PD



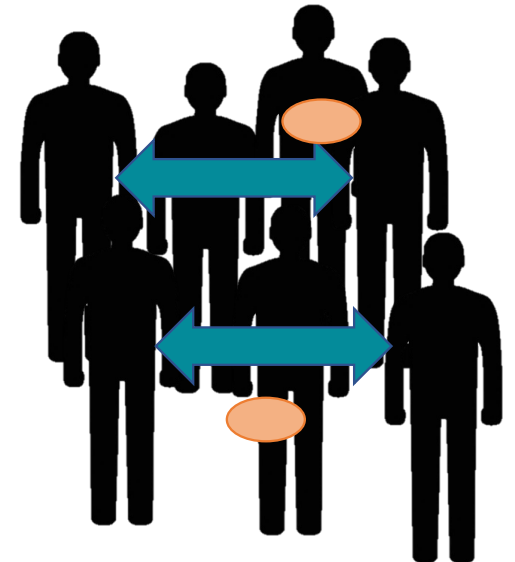
Animal



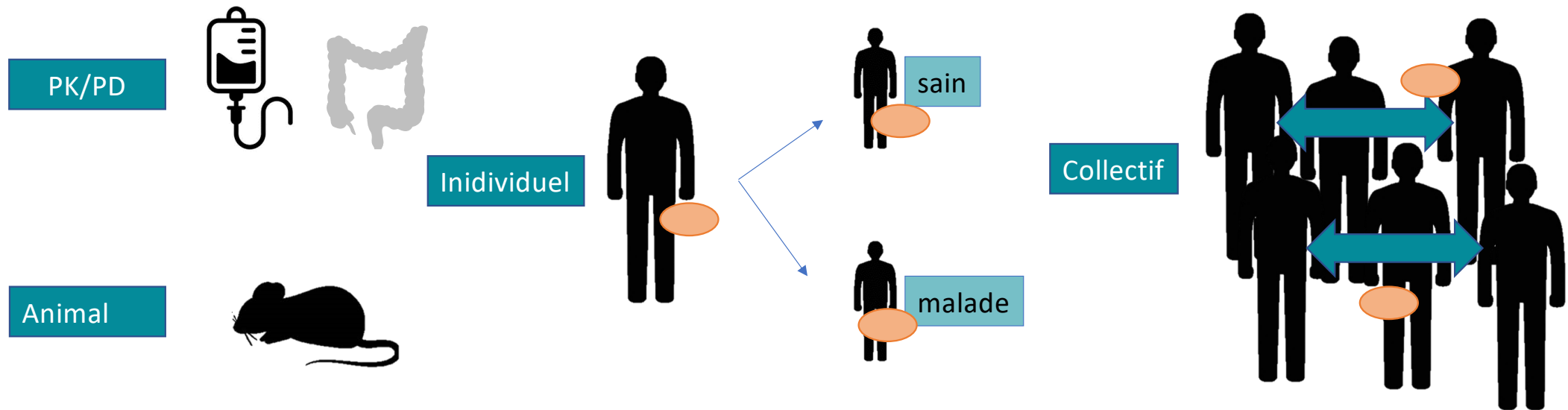
Individuel



Collectif



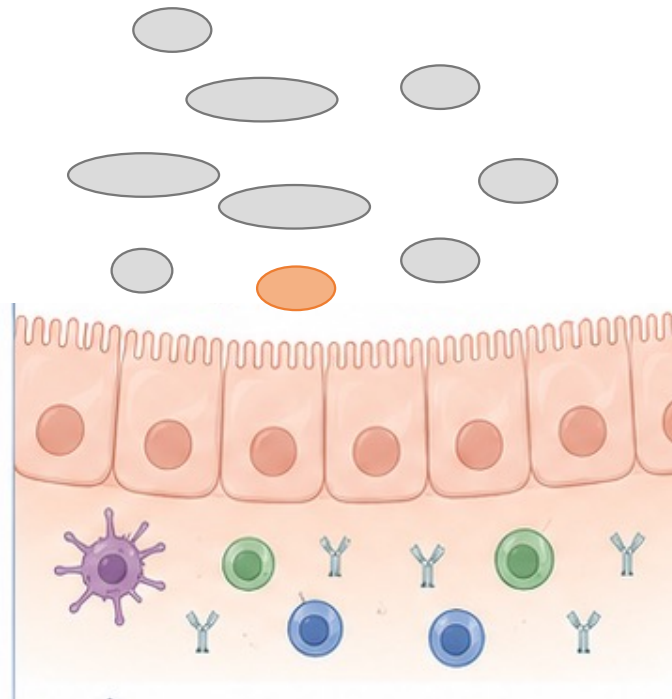
Quel est le meilleur outcome?



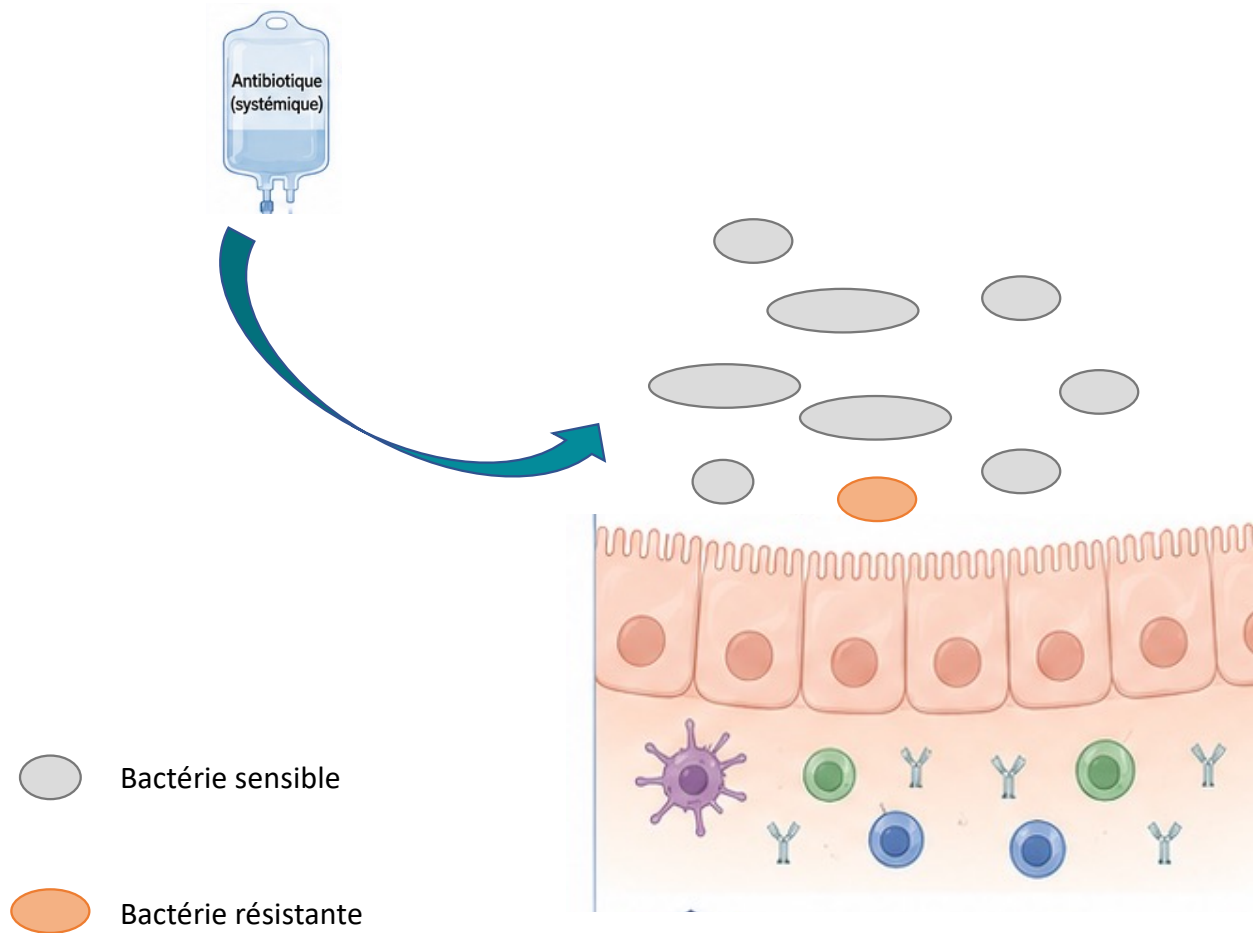
- **Concentration d'antibiotique** dans les voies biliaire ou dans le tube digestif
- Acquisition digestive d'Enterobacterales de **C3G-R** ou de **BLSE**
- Augmentation de la **densité fécale** chez un porteur
- Indicateurs écologiques hospitaliers : incidence de prélèvements positifs, cas acquis, infections associées aux soins

Sélection de bactéries résistantes... une histoire simple!

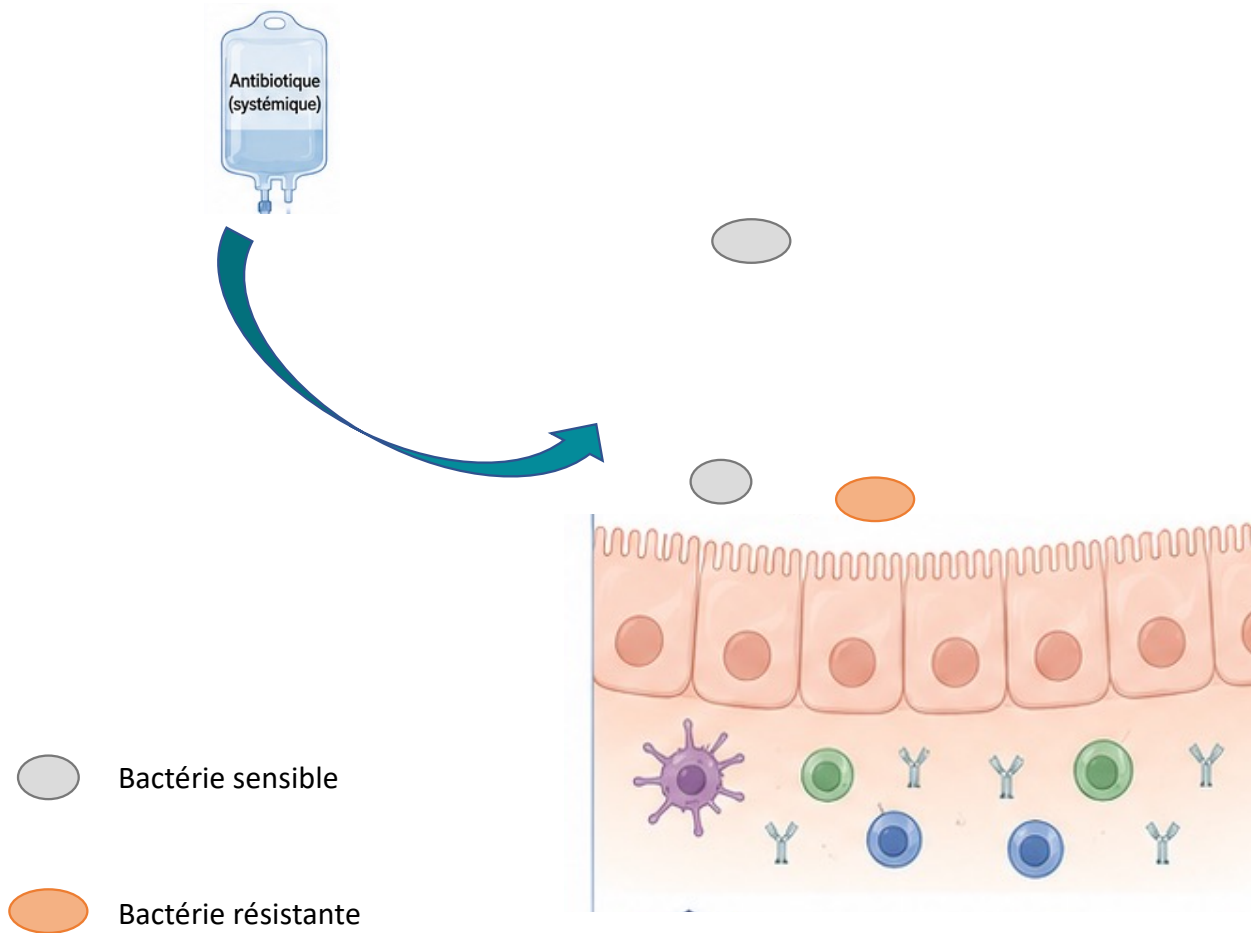
-  Bactérie sensible
-  Bactérie résistante



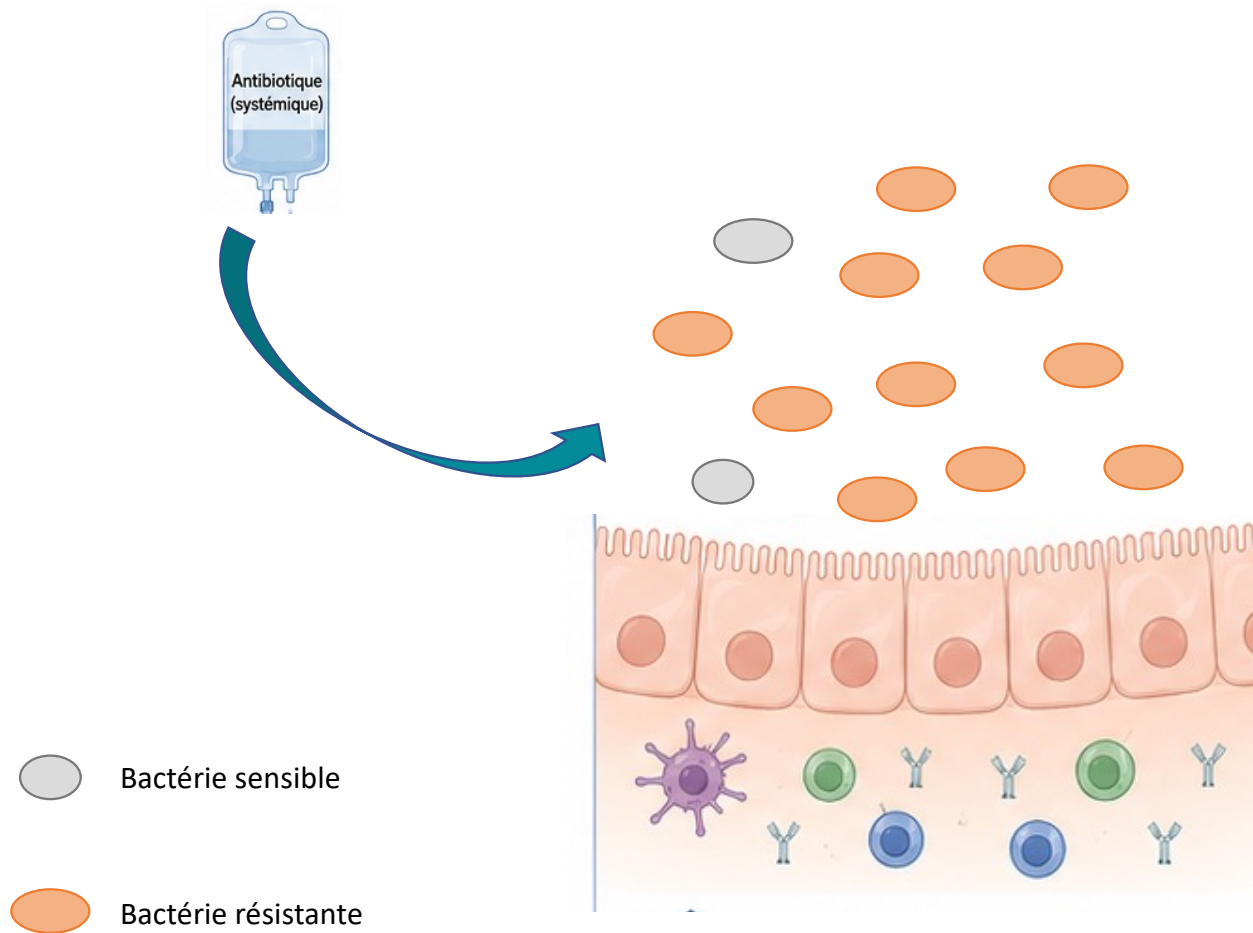
Sélection de bactéries résistantes... une histoire simple!



Sélection de bactéries résistantes... une histoire simple!

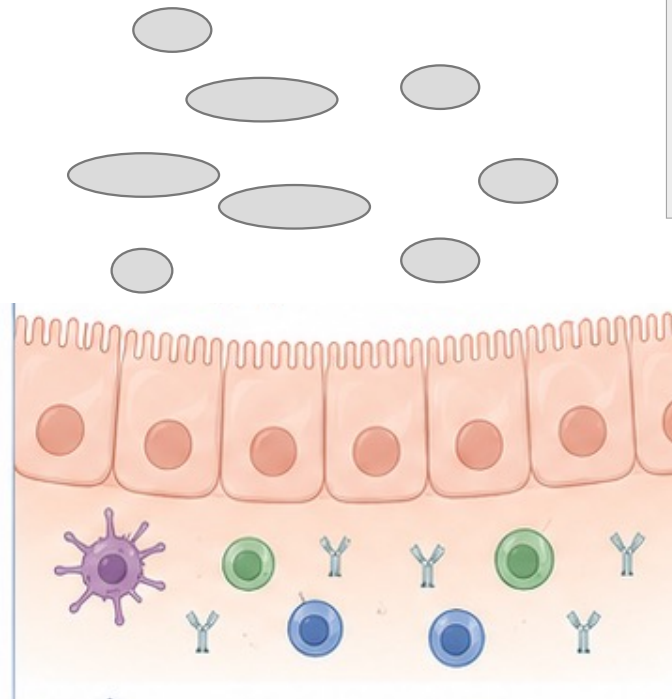


Sélection de bactéries résistantes... une histoire simple!



= sélection de bactéries résistantes

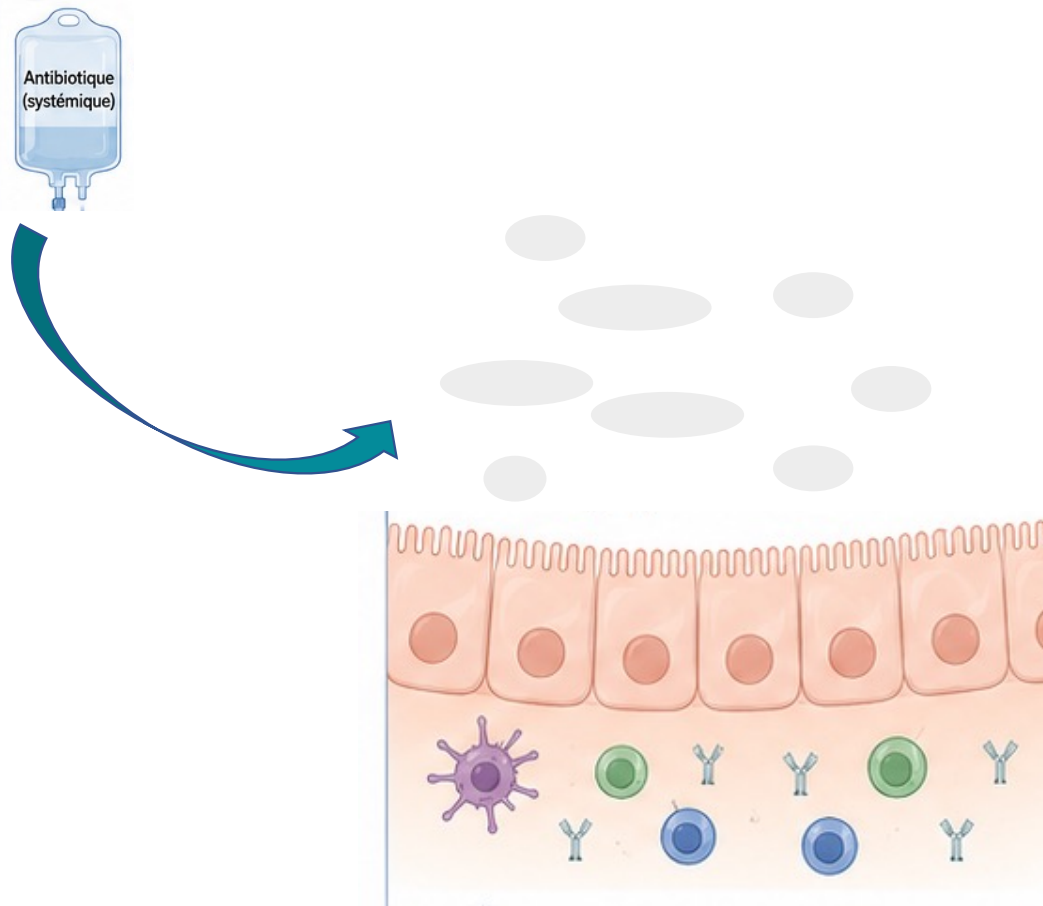
Sélection de bactéries résistantes... une histoire PAS SI simple!



Résistance à la colonisation

- Rôle des **anaérobies**
- Occupation des niches
- Compétition pour les nutriments
- Production de métabolites protecteurs
- Inactivation partielle de certains antibiotiques (activité B-lactamase du microbiote)

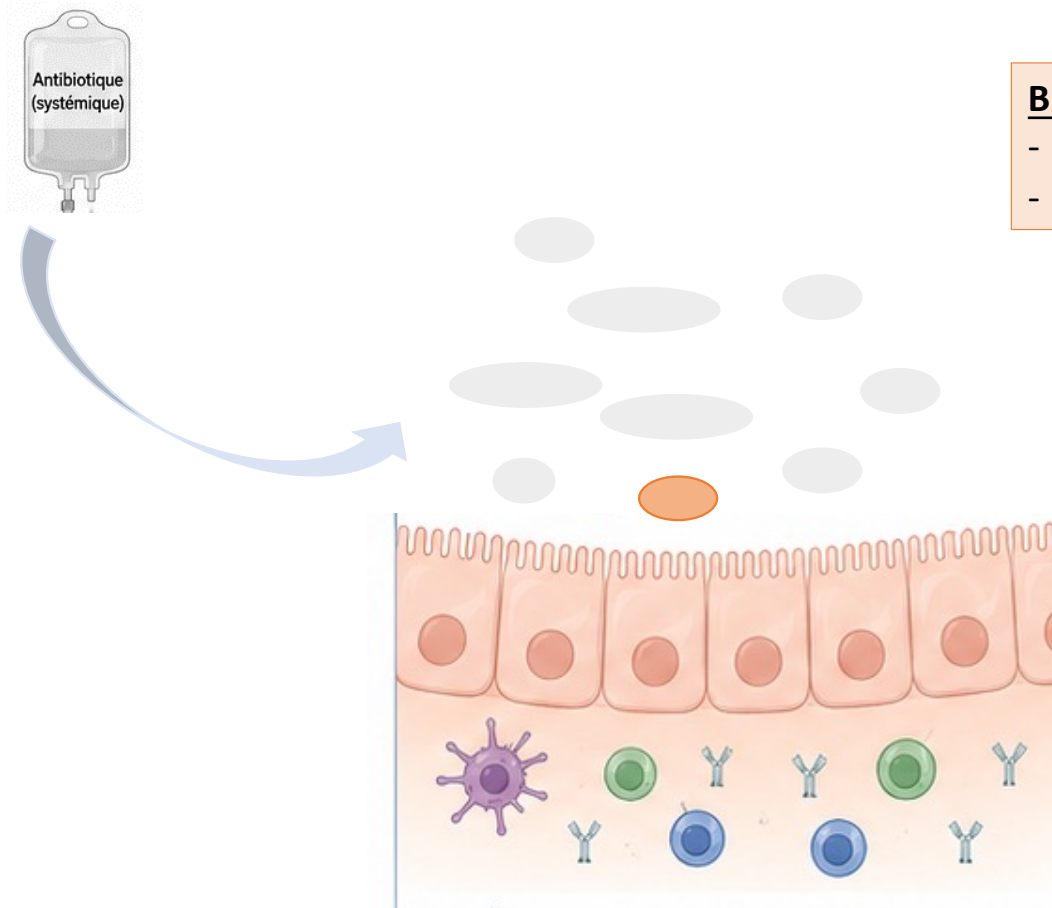
Sélection de bactéries résistantes... une histoire PAS SI simple!



Antibiotiques

- Diffusion digestive?
- Dose et durée
- PK/PD
- Dégradation par le microbiote

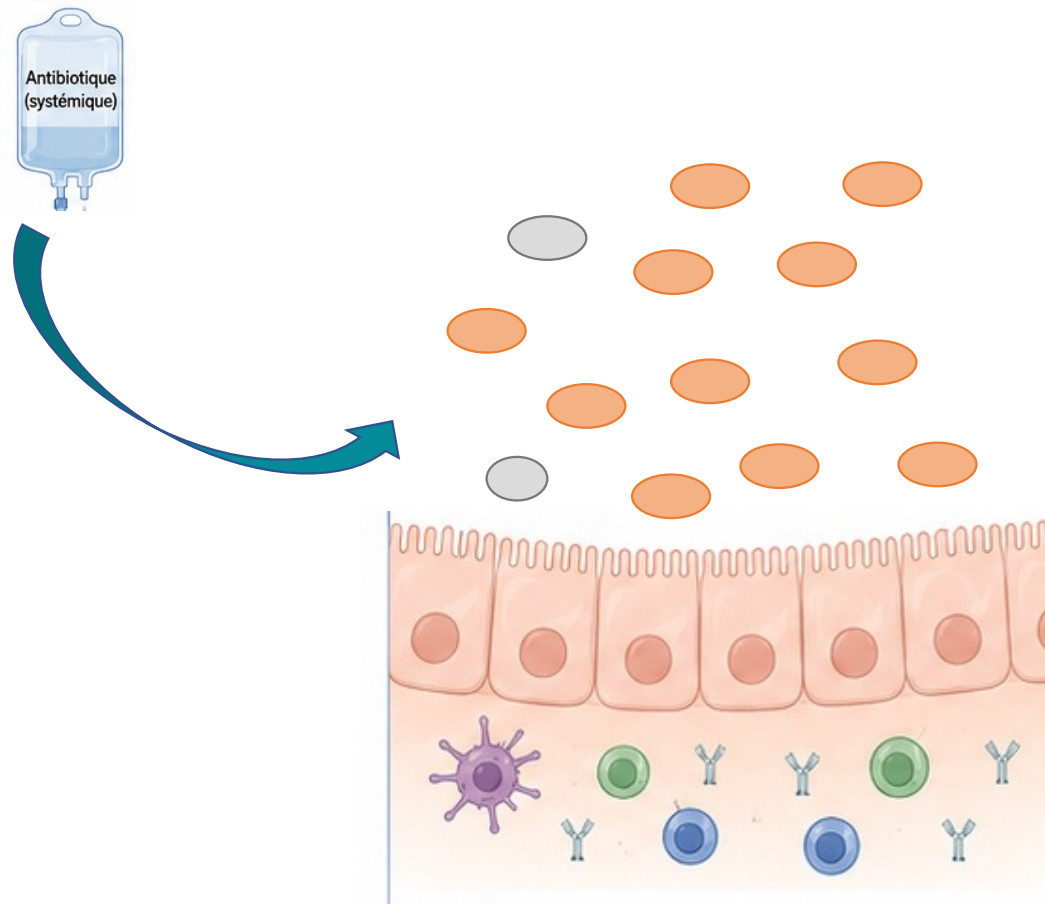
Sélection de bactéries résistantes... une histoire PAS SI simple!



Bactérie résistante

- Acquisition avant OU après l'exposition aux ATB ?
- Transfert horizontal de gène de résistance

Sélection de bactéries résistantes... une histoire simple!



Au total, le scénario potentiellement idéal

- Un antibiotique actif contre les anaérobies
- Un antibiotique actif dans le système digestif
- Un antibiotique avec une bonne concentration dans le système digestif
-



- Une acquisition de résistance au préalable OU après l'exposition (écologie locale / hygiène des mains)

Antibiotique actif dans le système digestif

PK/PD



Céfotaxime

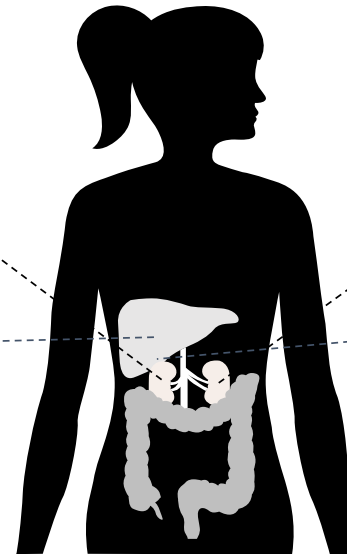
90 à 99 % rénale

1 à 10 % biliaire

Ceftriaxone

60% rénale

40 % biliaire



1

Si Raisonnement quantitatif

- Posologie de cefotaxime 3x supérieur à la ceftriaxone
- CRO $1 \text{ g/j} \times 40 \% \approx 400 \text{ mg/j}$; CTX $3 \text{ g/j} \times 10 \% \approx 300 \text{ mg/j}$

Les quantités théoriques entrant dans le tube digestif peuvent être proches

Antibiotique actif dans le système digestif

PK/PD



Céfotaxime

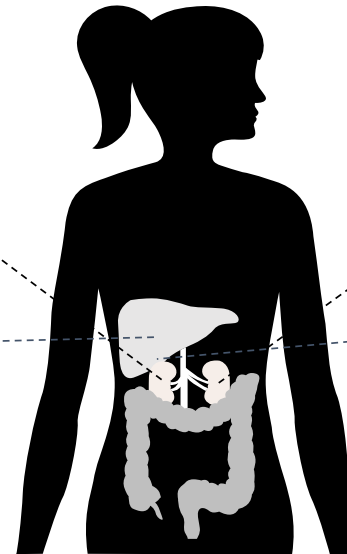
90 à 99 % rénale

1 à 10 % biliaire

Ceftriaxone

60% rénale

40 % biliaire



2

Fraction biliaire $\neq$ concentration biliaire $\neq$ quantité journalière totale $\neq$ concentration active réellement présente dans le côlon

- La bile n'est pas équivalente au tube digestif
- Les selles ne reflètent peut-être pas l'exposition plus proximale ou segmentaire du colon
- Antibiotique actif ?

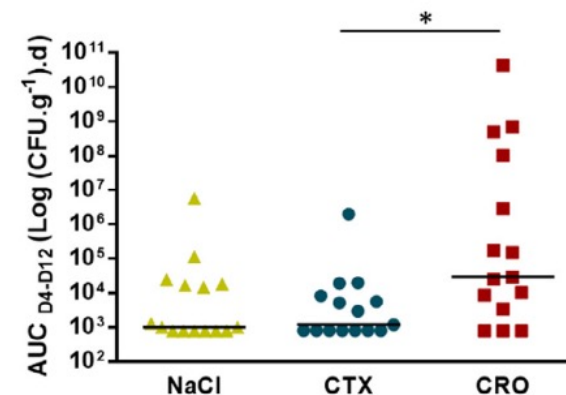
Ceftriaxone (CRO) vs cefotaxime (CTX)

Animal



Grégoire et al. 2021

- Souris traitées par CRO, CTX ou NaCl puis gavage *K. pneumoniae* CTX-M-9
- Colonisation **BLSE** significativement plus élevée sous CRO que sous CTX ($p \approx 0,008$)



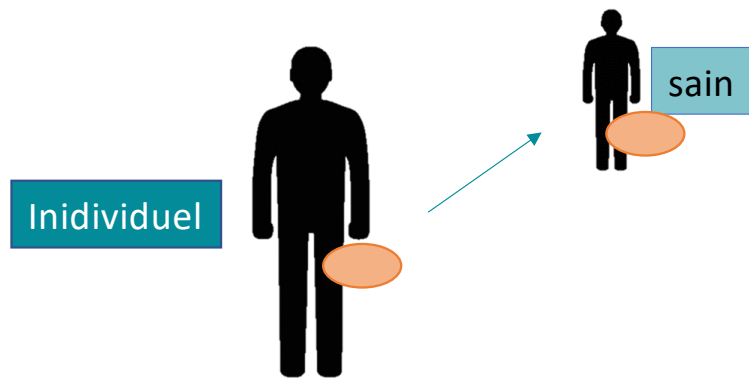
Exposition fécale

- AUC fécale : CTX 1015 µg/g/j ; désacétyl-CTX 3962 µg/g/j ; CRO 1859 µg/g/j
- Malgré exposition CTX/métabolite importante, colonisation BLSE plus forte sous CRO

Signal mécanistique fort mais transposition humaine limitée :

- Microbiote murin
- Doses
- Inoculum
- Dynamique de colonisation

Ceftriaxone (CRO) vs cefotaxime (CTX)



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



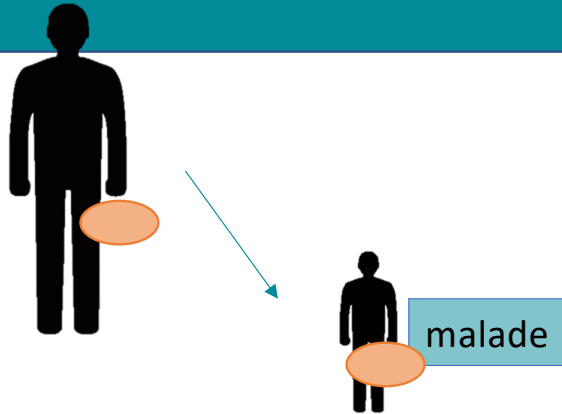
Ceftriaxone and Cefotaxime Have Similar Effects on the Intestinal Microbiota in Human Volunteers Treated by Standard-Dose Regimens

- 22 volontaires sains randomisés : 11 CRO, 11 CTX
- CRO 1 g/24 h vs CTX 1 g/8 h pendant 3 jours
- Diminution des bacilles Gram négatif et de la diversité dans les deux groupes
- **Pas de différence significative entre les 2 groups (E-C3G-R et EBLSE)**
- Concentrations fécales d'antibiotique presque toujours indétectables

Conclusion

Dans un modèle humain standardisé avec ATB de courte durée, il n'y a pas de preuve d'un impact écologique supérieur de la ceftriaxone

Ceftriaxone (CRO) vs cefotaxime (CTX)



- Etude prospective: 2 mois CRO, 1 mois washout, 2 mois CTX
- Traitement ≥ 3 jours ; selles avant traitement, J3, puis J7/fin IV
- 55 patients hospitalisés : 34 CRO , 21 CTX
- Portage initial C3G-R : 23,5 % CRO vs 14,3 % CTX ($p=0,5$)
- Émergence BLSE : 5,9 % CRO vs 4,7 % CTX ; $p > 0,99$
- Pas d'émergence AmpC, CRE ou VRE ; pas de différence significative de diversité cultivable

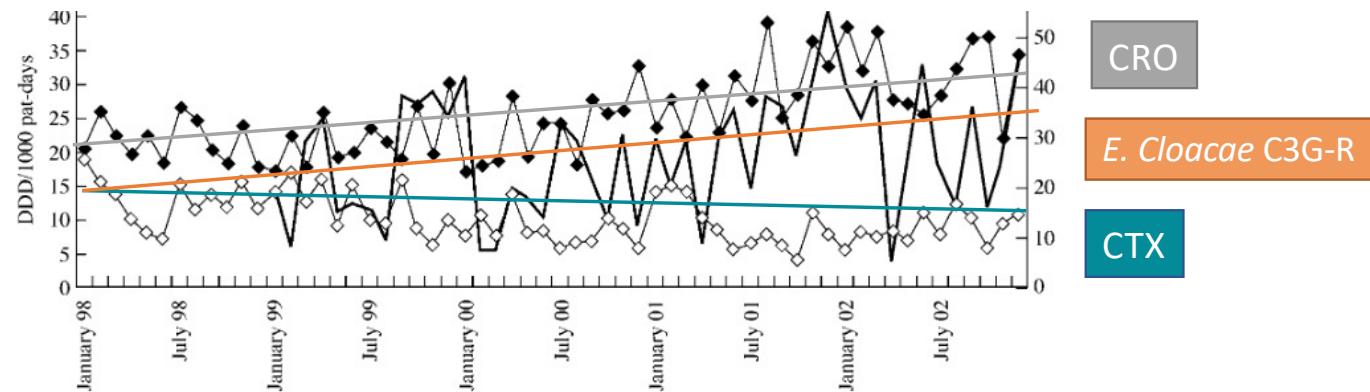
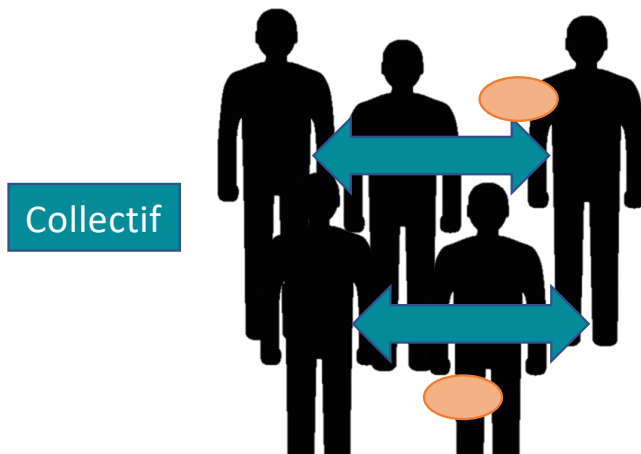
Limites

- Effectifs faibles
- Données manquantes à T2 (17 CRO, 13 CTX)
- Non-randomisation stricte
- Hétérogénéité clinique
- Portage initial différent

Message

Chez des patients, aucun avantage du cefotaxime n'est démontré, mais l'étude ne permet pas d'exclure un effet modeste

Ceftriaxone (CRO) vs cefotaxime (CTX)



Grohs et al. 2014

- Switch hospitalier CRO → CTX
- Avant intervention : incidence **AmpC déréprimé** de 0,32 à 0,69/1000 journées-patients
- Après switch : infléchissement/stabilisation significative

Muller et al. 2004

- Relation entre consommation de CRO et résistance aux C3G chez *E. cloacae*
- Résistance augmentait alors que la part de CRO augmentait et celle de CTX diminuait

Tan et al. 2018

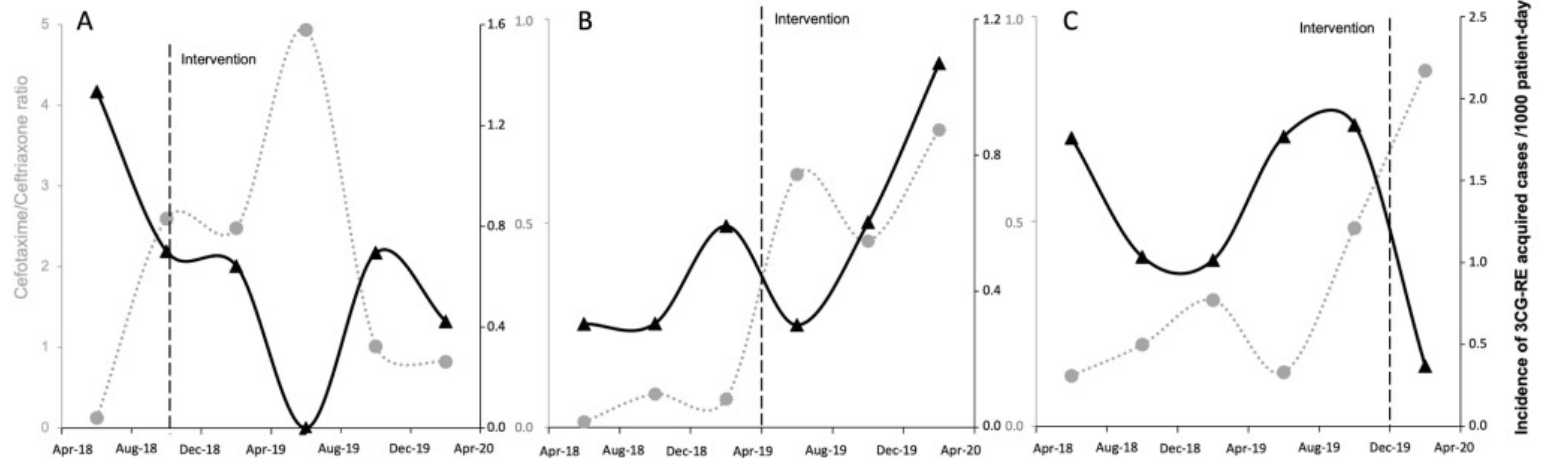
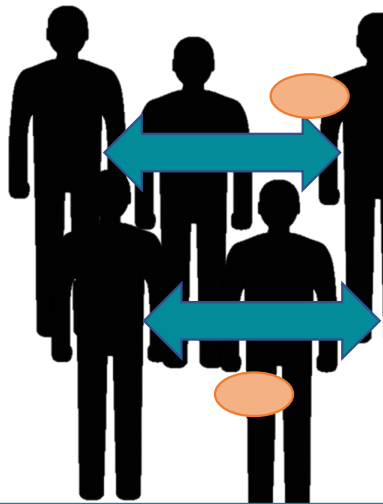
Intervention en réanimation CRO → CTX + programme éducatif (6 ans)
Baisse des HAI à **BLSE**, ≈5,2 à 2,9 cas/1000 journées-patients
IRR intervention 0,18 [0,09–0,36], $p < 0,001$

Limites

Études temporelles écologiques : causalité imparfaite, co-interventions, changements de dépistage, autres antibiotiques

Ceftriaxone (CRO) vs cefotaxime (CTX)

Collectif



Bouiller et al.

- Etude randomisée Stepped-wedge cluster ; 3 services ; 24 mois ;
- Signal favorable du switch sur les E-C3G-R acquises en analyse multivariée, avec effet populationnel

Intérêt

- Seule étude randomisée en cluster
- Permet de tenir compte de la modification des mesures d'hygiène, consommation d'ATB, évolution de la résistance

Analyse multivariée

- | | |
|---------------------------|------------------|
| - Intervention vs control | IRR= 0,51 |
| - Ratio CTX/CRO | IRR= 0,79 |
| - E-C3G-R importé | IRR= 1,35 |
| - Conso SHA | Non significatif |
| - Conso ATB J01 | Non significatif |

Pourquoi rester prudent

Interventions complexes : importation de porteurs, changements temporels, mono centrique, seulement 3 services

Consommation C3G/SHA et risque de résistance

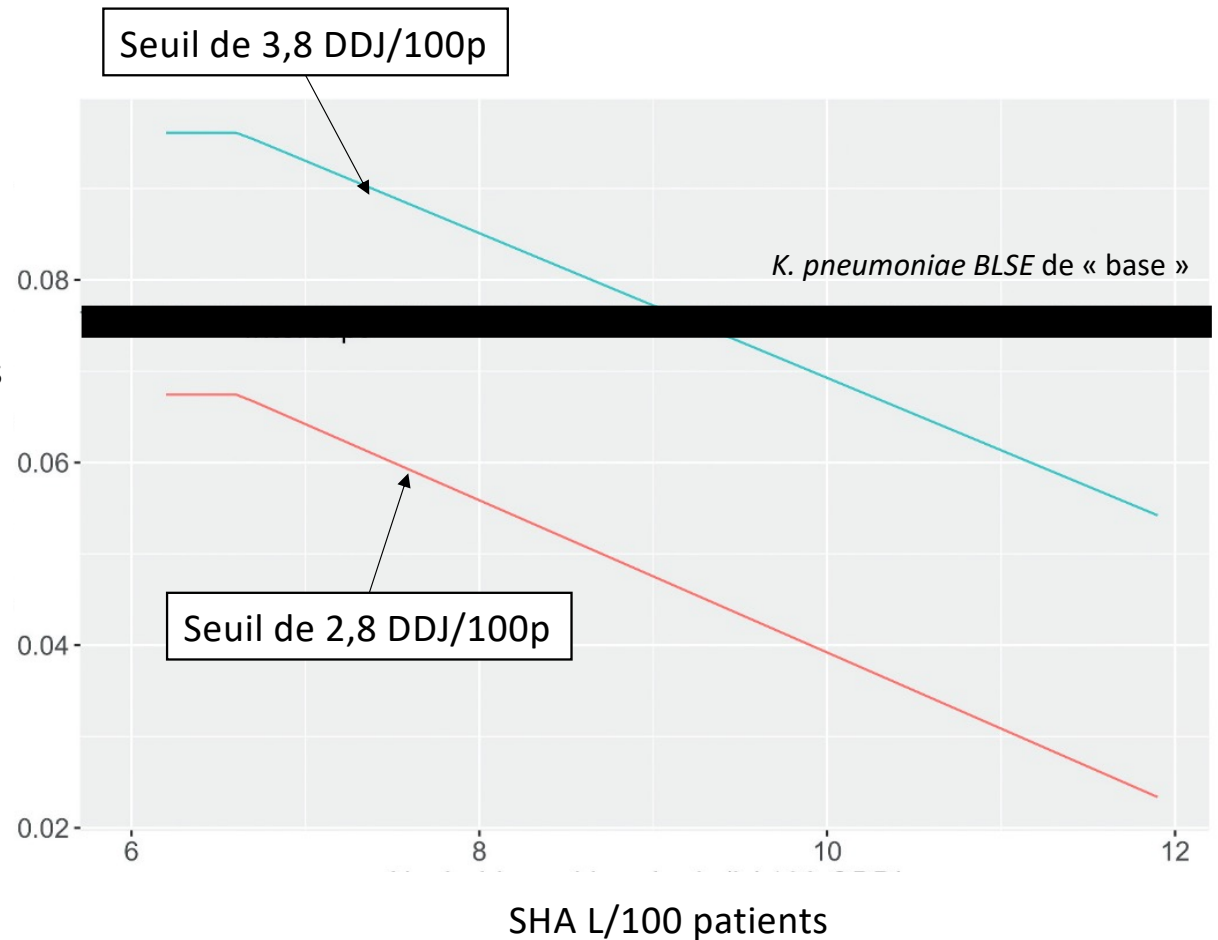
Modélisation de la relation :

- Consommation de C3G (DDJ/100 patients)
- Consommation de SHA
- Incidence de *K. pneumoniae* BLSE

Incidence de *K. pneumoniae* BLSE/ 100 patients

Interêt

- Avant de se demander quelle C3G choisir:
 - Prescription totale de C3G
 - Prescription globale d'ATB
 - Transmission croisée
 - Niveau d'hygiène des mains



Aldeyab et al. 2023

Au final

Contre le changement par CRO

Plausibilité PK : demi-vie et élimination biliaire

Signal expérimental animal (BLSE et CRO)

Etude écologique: stabilisation/baisse de résistances après switch CRO -> CTX

Effet populationnel possible même si l'effet individuel est modeste

Pour le changement par CRO

Exposition fécale active souvent indétectable

Pas de différence au niveau individuel (volontaire sains et patients malades)

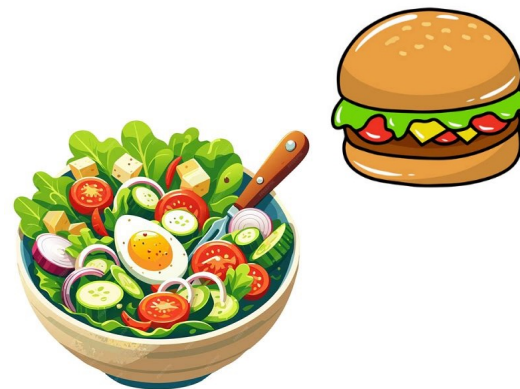
Etude écologique difficile à attribuer au switch seul

- Administration moins fréquente
- Charge de soins
- Déchets

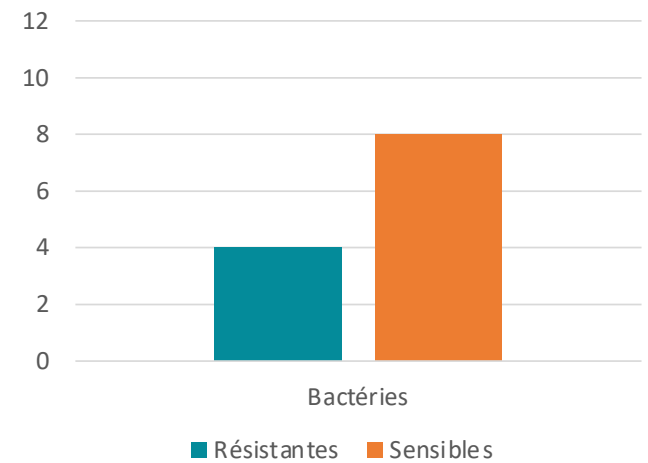
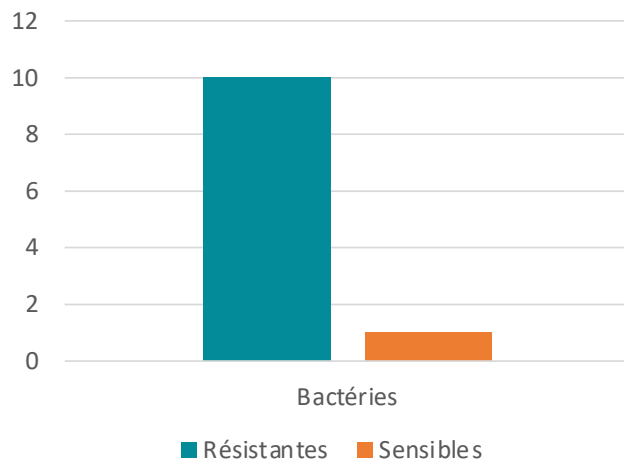
Ne pas oublier

Diminution de la **consommation globale** des ATB, **durée courte**, **désescalade** et **hygiène des mains**

Pour finir



Pour finir





Merci de votre attention!