



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes



ACID
ANTENNE DE CONSEIL EN INFECTIOLOGIE
DÉPARTEMENTALE



Centre hospitalier de Périgueux

Les Béta-lactamines: La grande famille



DIU de Thérapeutiques anti-infectieuses
Université de Grenoble février 2021

Dr Bernard Castan
Maladies Infectieuses et Tropicales
Antenne départementale de conseil en infectiologie
Centre hospitalier de Périgueux.
Contact
bernard.castan@ch-perigueux.fr



- Secrétaire général de la SPILF (*Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*)
- Coordinateur du groupe Recommandations. SPILF.
- *Membre du Conseil National Pédagogique de la Fédération Française d'Infectiologie.*
- *Membre du groupe de travail SPILF/ANSM : Pénurie des anti-infectieux*
- *Membre de l'ACAI (Association de Chimiothérapie Anti-Infectieuse)*
- *Membre du comité de programme de la RICAI*
- *Membre du comité de suivi du PROPIAS DGS/DGOS*
- *Membre de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)*

Pré-test

- Quelles molécules appartiennent à la Big family?
- A. Pivmecillinam
- B. Daptomycine
- C. Cloxacilline
- D. Temocilline
- E. Linezolide
- F. Imipénème
- G. Cefepime

Pré-test

- Quelles molécules appartiennent à la Big family?
- A. **Pivmecillinam**
- B. Daptomycine
- C. **Cloxacilline**
- D. **Temocilline**
- E. Linezolide
- F. **Imipénème**
- G. **Cefepime**

Pré-test

- Quels mécanismes peuvent être impliqués dans la résistance aux bêta-lactamines?
- A. Diminution de l'affinité pour une PLP
- B. Mécanismes d'efflux
- C. Diminution de la perméabilité membranaire pour les cocci Gram+
- D. Hydrolyse enzymatique
- E. Mutation de l'ADN Gyrase

Pré-test

- Quels mécanismes peuvent être impliqués dans la résistance aux bêta-lactamines?
- A. Diminution de l'affinité pour une PLP
- B. Mécanismes d'efflux
- C. Diminution de la perméabilité membranaire pour les cocci Gram+
- D. Hydrolyse enzymatique
- E. Mutation de l'ADN Gyrase

Pré-test

- Quelles sont les caractéristiques communes à la plupart des bêta-lactamines?
- A. Activité concentration dépendante
- B. Élimination rénale prédominante
- C. Inhibition de la synthèse du peptidoglycane
- D. Activité sur les SARM
- E. Important effet post antibiotique
- F. Demi-vie d'élimination courte

Pré-test

- Quelles sont les caractéristiques communes à la plupart des bêta-lactamines?
- A. Activité concentration dépendante
- B. **Élimination rénale prédominante**
- C. **Inhibition de la synthèse du peptidoglycane**
- D. Activité sur les SARM
- E. Important effet post antibiotique
- F. **Demi-vie d'élimination courte**

Pré-test

- Quelles sont les bêta-lactamines actives le plus souvent sur *Pseudomonas aeruginosa*?
- A. Cefotaxime
- B. Ceftazidime
- C. Ceftolozane-Tazobactam
- D. Ertapénème
- E. Piperacilline-Tazobactam
- F. Méropénème

Pré-test

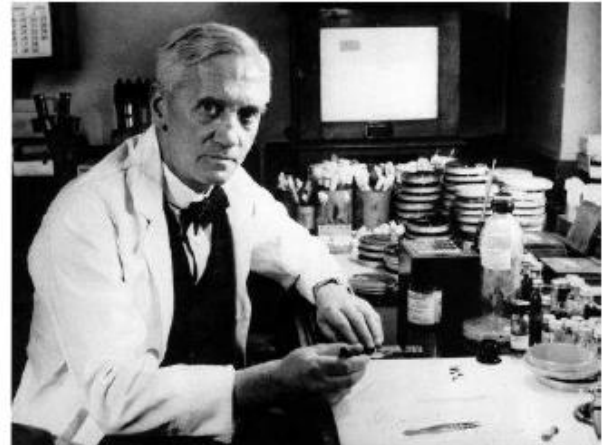
- Quelles sont les bêta-lactamines actives le plus souvent sur *Pseudomonas aeruginosa*?
- A. Cefotaxime
- B. Ceftazidime
- C. Ceftolozane-Tazobactam
- D. Ertapénème
- E. Piperacilline-Tazobactam
- F. Méropénème

La découverte de la pénicilline

Sir Alexander Fleming

(1881-1955)

Prix Nobel de médecine en 1945



En 1928, découverte qu'un champignon (le *Penicillium notatum*), qui a contaminé une boîte où sont cultivés des staphylocoques, inhibe la croissance de ces derniers.

Le 12 février 1941, Albert Alexander reçoit la première injection de pénicilline suite à une éraflure par une rose. Il décédera de cette infection du fait de l'injection d'une quantité insuffisante de pénicilline.

Citation d'un chercheur visionnaire

“There may be a danger, though, in underdosage,. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.”

Alexander Fleming -1945.

Mais qui connaît Ernest Duchesne?

C'est la première étude, *en France*, considérant les possibilités thérapeutiques des moisissures résultant de leur activité antimicrobienne.

En particulier, Duchesne étudie l'interaction entre *Escherichia coli* et *Penicillium glaucum*, prouvant que ce dernier peut éliminer la première dans une culture contenant ces deux seuls organismes. Il prouve également qu'un animal inoculé avec une dose mortelle de bacilles de la fièvre typhoïde est exempt de maladie s'il a été préalablement inoculé avec le *Penicillium glaucum*. Il demande que des recherches plus approfondies soient effectuées, mais l'armée, après lui avoir délivré son diplôme, ne fait aucune autre recherche dans ce domaine prometteur. Duchesne ne remettra plus les pieds dans un laboratoire.

C'est en 1946 que Ramon et Richou publient un article dans la revue *Le Progrès Médical* où ils rappellent l'antériorité des travaux de Duchesne. E1949, l'Académie nationale de médecine le reconnaît comme le précurseur de la thérapie au moyen des antibiotiques, l'une des plus grandes découvertes du xx^e siècle. Son nom a été donné à la promotion 1983 de l'École du service de santé des armées de Lyon-Bron.

Ernest Duchesne

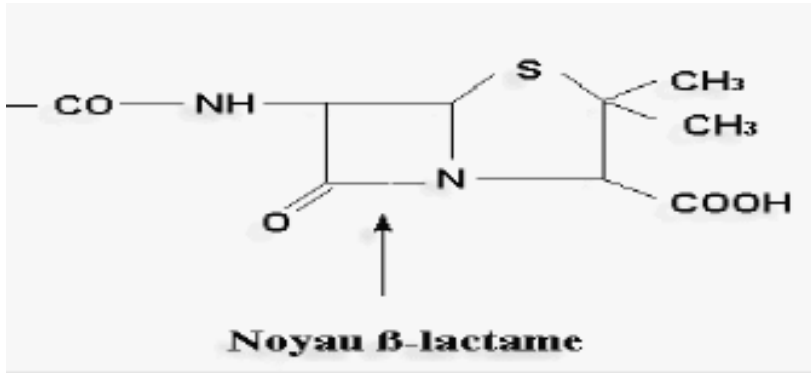


Ernest Duchesne.

Biographie

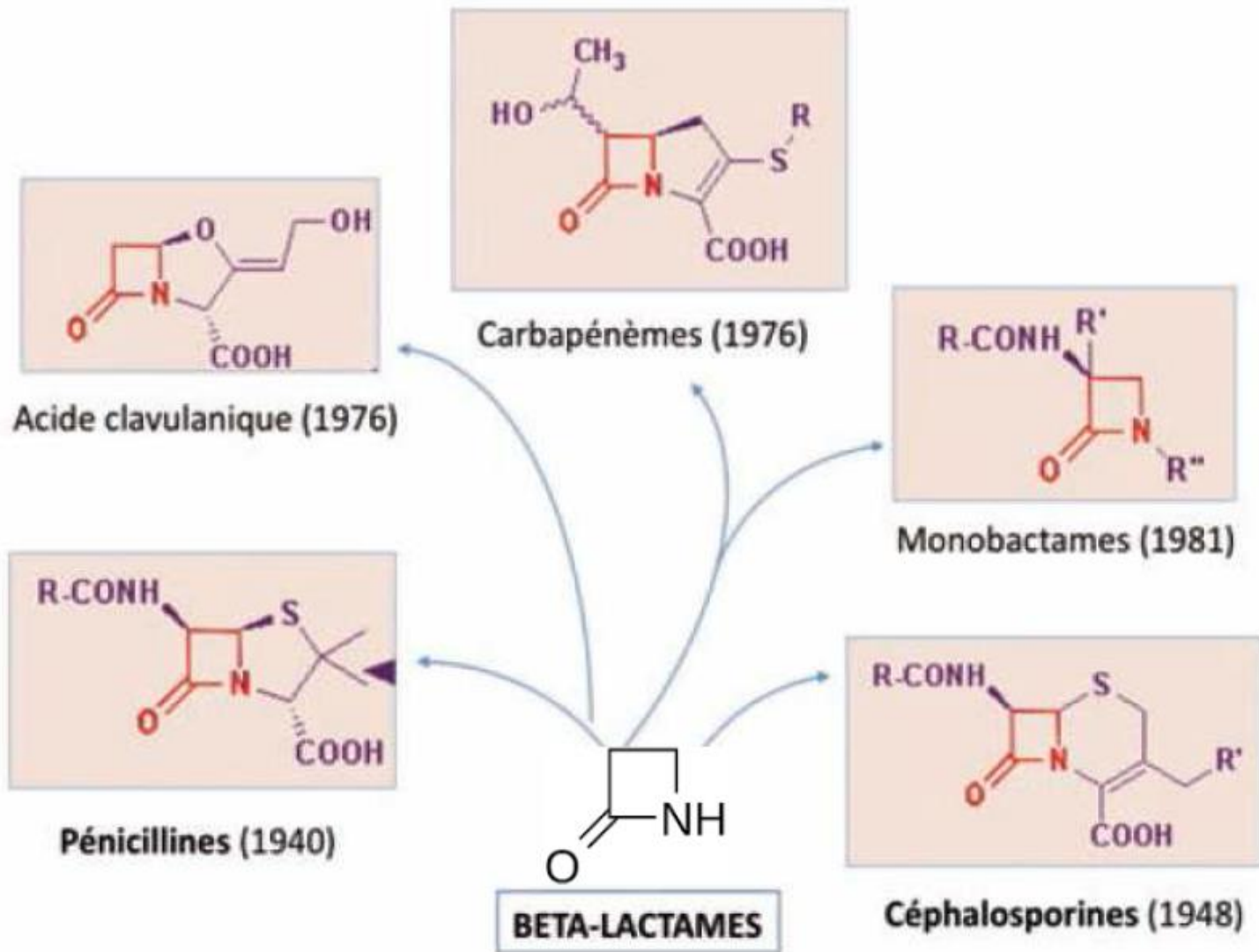
Naissance	30 mai 1874  Paris 
Décès	12 avril 1912  (à 37 ans) Amélie-les-Bains-Palalda 
Sépulture	Cimetière du Grand Jas 
Nationalité	Français 
Formation	École du service de santé des armées de Lyon-Bron Université de Lyon (doctorat) (jusqu'en 1897) 
Activités	Médecin, pharmacologue, scientifique 

PHOTO DE FAMILLE



Cycle Thiazolidine

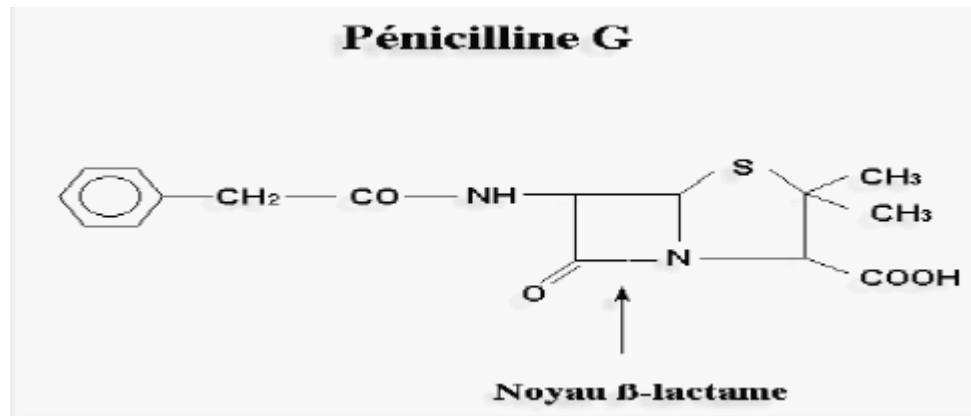




D'après D.Comte, Rev Med Suisse 2012

L'ancetre

(toujours présent avec ces cousins...)



Penicilline G (benzylpenicilline)

Penicilline V (Phenoxymethylpenicilline)

Penicilline retard (benzathine benzylpenicilline)

La descendance

Les pénames: **Les classiques**

Pénicilline V (voie orale)

Pénicilline M (oxa et cloxacilline)

Pénicilline A (aminopénicilline et dérivés)

Carboxy-pénicillines (ticarcilline
temocilline)

Ureïdo-pénicillines (piperacilline)

Les monobactames: **le solitaire**

Aztréonam

Les carbapénèmes: **L'élite**

Imipénème-cilastatine

Méropénème

Ertapénème (le moins costaud)

Doripénème (le cousin d'Amérique)

Les céphèmes:

Les céphalosporines: **Les progressistes**

Céphalosporines de 1^{ère} génération (cc G+)

Céphalosporines de 2^{ème} génération

Céphalosporines de 3^{ème} génération (BGN)

Céphalosporines de 4^{ème} génération (BMR)

Céphalosporines de 5^{ème} génération (SARM)

Les cefamycines: **Les apneistes** (anérobies)

Les inhibiteurs de bêta-lactamases: **Les soutiens**

Acide clavulanique

Tazobactam

Sulbactam (désuet et oublié)

Le carnet rose

Nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase en association à d'anciennes molécules pour lutter contre l'émergence des entérobactéries résistantes aux bêtalactamines et de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistant:

Ceftolozane- Tazobactam (Zerbaxa)

Ceftazidime- Avibactam (Zaficefta)

Et ceux encore en phase de conception....

Des indications restreintes malgré un intérêt évident afin de préserver l'avenir de ces nouvelles molécules en alternative aux carbapénèmes

Voir plus loin: Recommandations SPILF/HAS 2019.

LES TRAITS DE CARACTÈRE COMMUNS

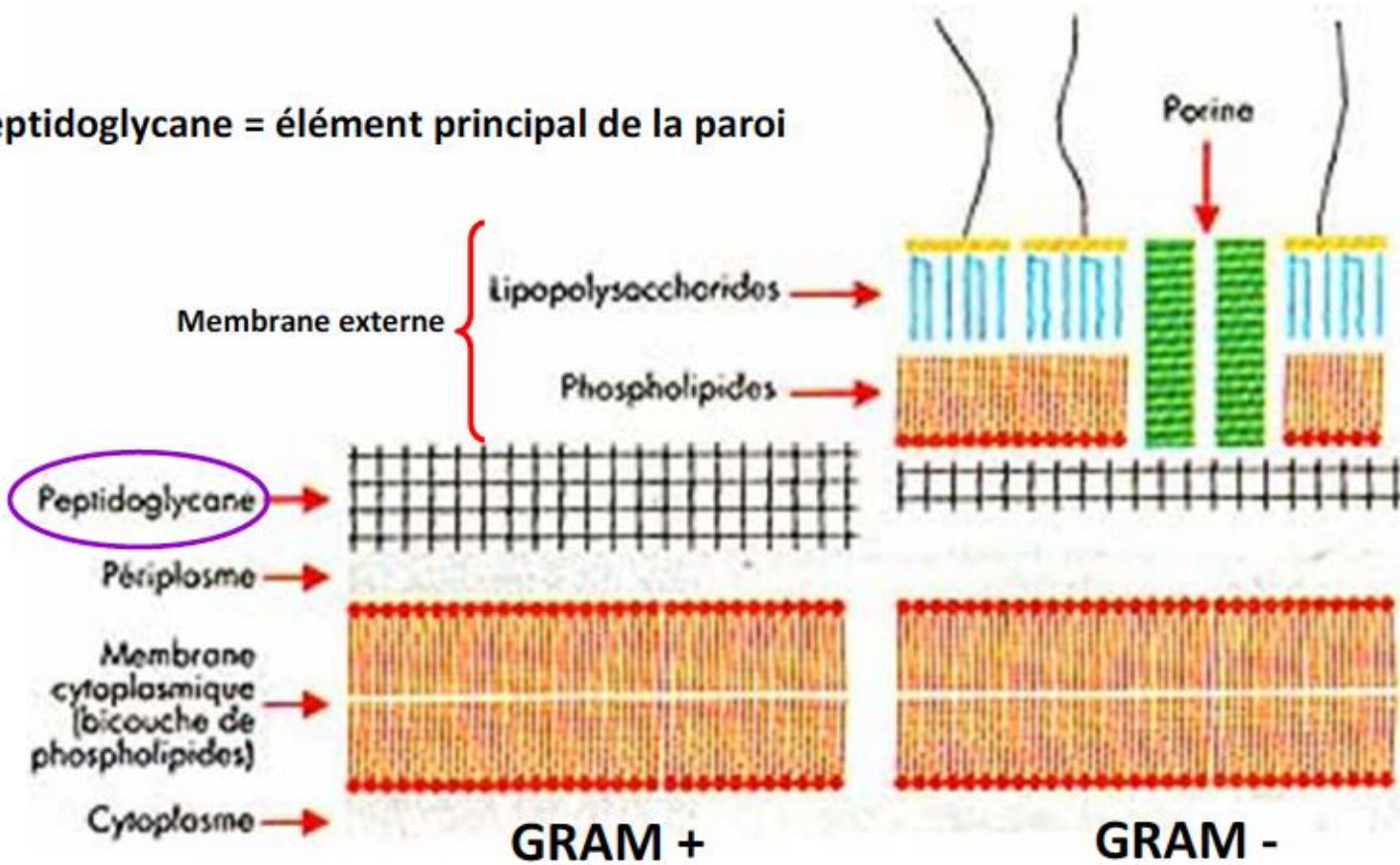
Principales caractéristiques:

- Mode d'action similaire (inhibition de la phase terminale de synthèse du peptidoglycane)
- ATB bactéricide à activité temps dépendante
- Demi vie courte (sauf Ceftriaxone et Ertapénème)
- Faible effet post antibiotique
- Effet inoculum
- Elimination rénale
- Bonne diffusion (sauf os, LCR hors inflammation, oeil)
- Bon profil de tolérance: Index thérapeutique large
- Utilisables en ville (mais pas tous) et à l'hôpital
- Coût faible (formes génériques) sauf nouvelles molécules.

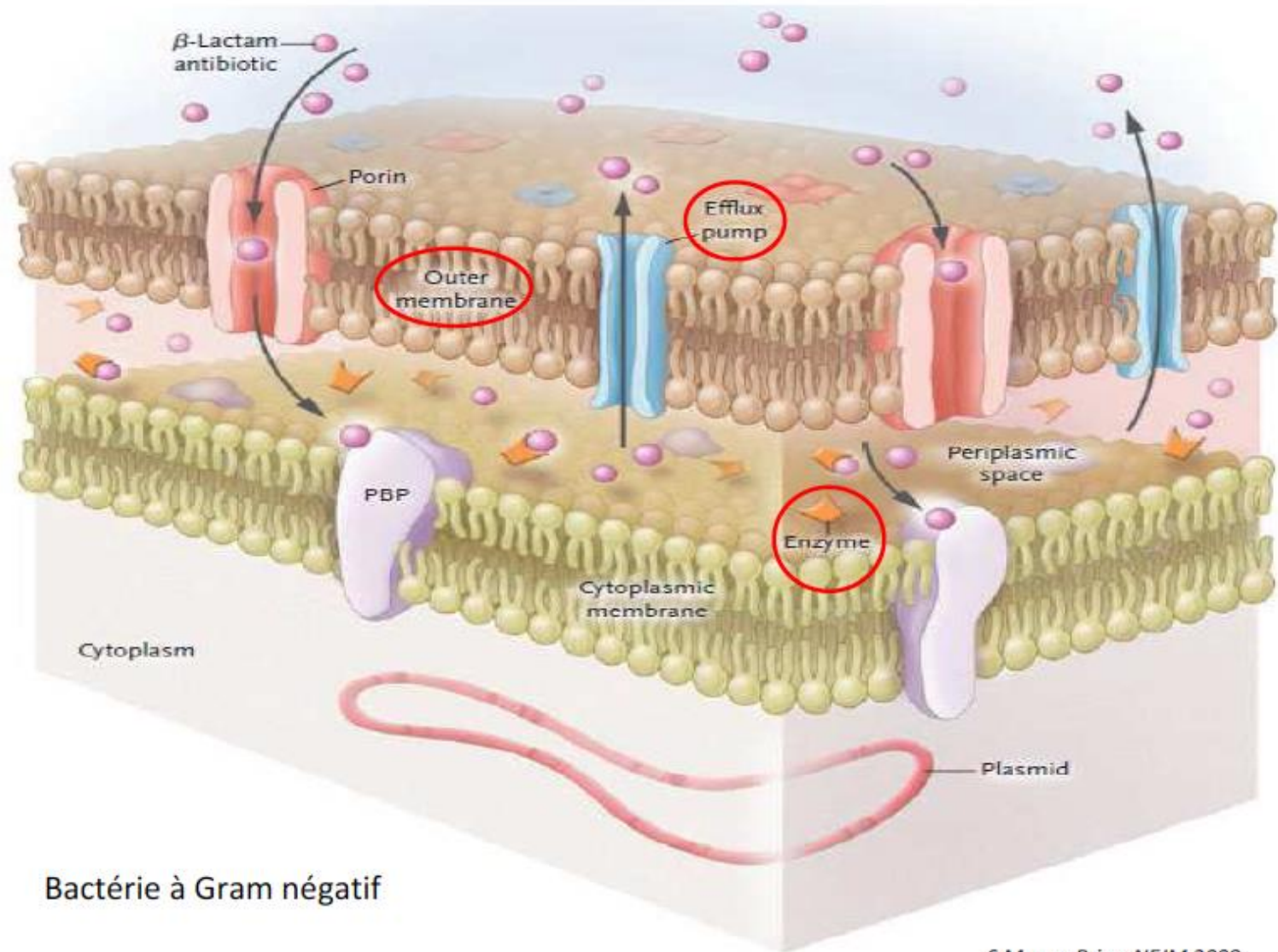
Commentaires: Quelles conséquences d'après vous?

Paroi bactérienne et peptidoglycane

Peptidoglycane = élément principal de la paroi



D'après V. Jarlier



Bactérie à Gram négatif

Les bêta-lactamines ont un mécanisme d'action identique mais un spectre \neq

- PLP \neq selon les bactéries
- L'affinité antibiotique-PLP varie selon l'antibiotique et la PLP
- Mécanismes de résistance \neq selon les bactéries et la sensibilité des antibiotiques à ces mécanismes diffère.
- La structure moléculaire de l'antibiotique lui permet ou non de traverser la membrane externe des bactéries Gram négatif

Généralités: mécanismes de résistance

1. Modification de la **cible**: *PLP2a* des staphylocoques méthicilline résistants, pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
2. Hydrolyse **enzymatique**: *pénicillinase, céphalosporinase, BLSE, carbapénémase*
3. Diminution de la **perméabilité** de la membrane externe chez les bactéries Gram négatif
4. Mécanisme d'**efflux**

Mécanismes de résistances aux BL: Une pause pour réfléchir ensemble

SAMS

- **Souche résistante à:**
Pénicilline G et amoxicilline
- **Souche sensible à:**
Amoxicilline acide
clavulanique, cephalexine,
cefazoline, oxacilline

SARM

- **Souche résistante à**
Pénicilline G et amoxicilline,
amoxicilline acide
clavulanique, cephalexine,
cefazoline, oxacilline

Comment expliquer vous ces phénotypes de résistances?
Que pouvez vous en déduire pour des antibiotiques non
testés sur l'antibiogramme (Piperacilline-tazobactam,
cefotaxime, meropénème)?

Cas pratiques

- Cystite à risque de complication chez une patiente de 78 ans en EHPAD
- ECBU: E coli
- Amox-R
- ***Amox-AC Cystites S***
- ***Amox-AC autres infections R***
- Pivmecillinam S
- Ceftriaxone S
- Comment interprétez vous cet antibiogramme?

Prévalence de la résistance en France en 2017 chez les isolats de *E. coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte

PREVALENCE DE LA RESISTANCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	Fosfomycine trométamol	population générale
	Nitrofurantoïne	population générale
	Aminosides	population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	population générale
< 10 %	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	cystite à risque de complication
	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	population générale
	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	IU à risque de complication

Cystites à risque de complication

Diagnostic et
antibiothérapie
des infections urinaires
bactériennes
communautaires de
l'adulte 2017

Cystite à risque de complication
= ECBU

Traitement pouvant être différé de 24-48h
Antibiothérapie initiale adaptée à
l'antibiogramme :

- 1^{er} choix amoxicilline
- 2^{ème} choix pivmécillinam
- 3^{ème} choix nitrofurantoïne
- 4^{ème} choix fosfomycine-trométamol
- 5^{ème} choix triméthoprime (TMP)

Traitement ne pouvant être différé
Antibiothérapie initiale probabiliste

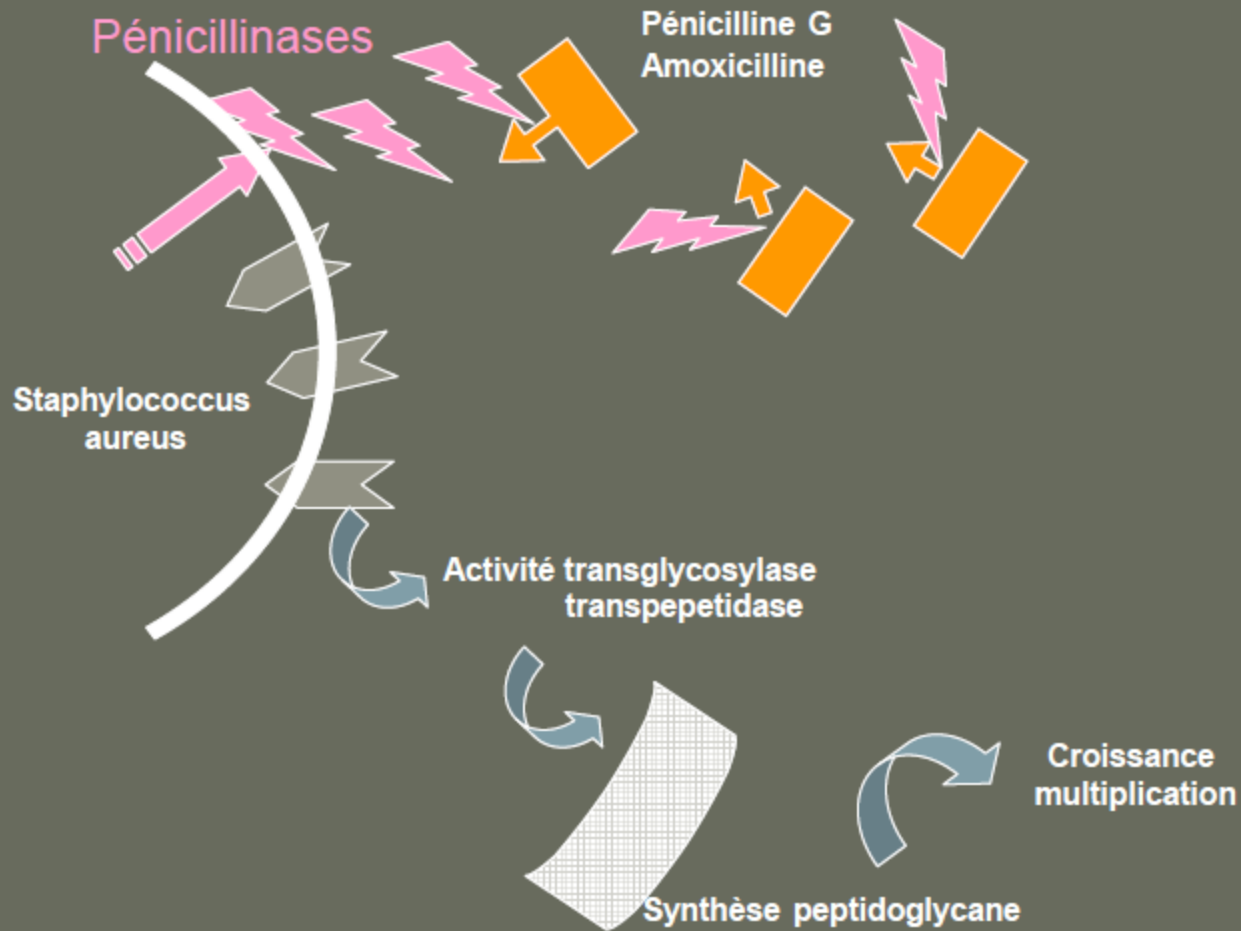
- 1^{er} choix nitrofurantoïne
- 2^{ème} choix fosfomycine - trométamol

Adaptation à l'antibiogramme dès que
possible

Durée totale

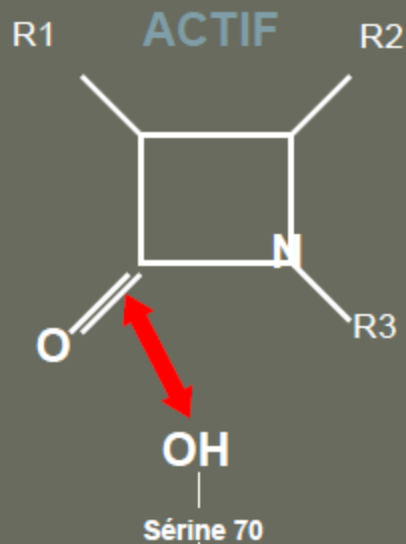
- Amoxicilline, pivmécillinam et nitrofurantoïne : 7 j
- Fosfomycine- trométamol : 3 g à J1-J3-J5
- TMP : 5 j

Résistance aux β -lactamines par inactivation enzymatique



Résistance aux β -lactamines par inactivation enzymatique

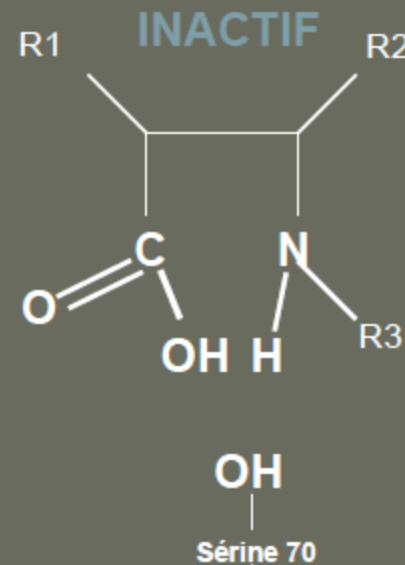
Cycle β -lactam



β -lactamase

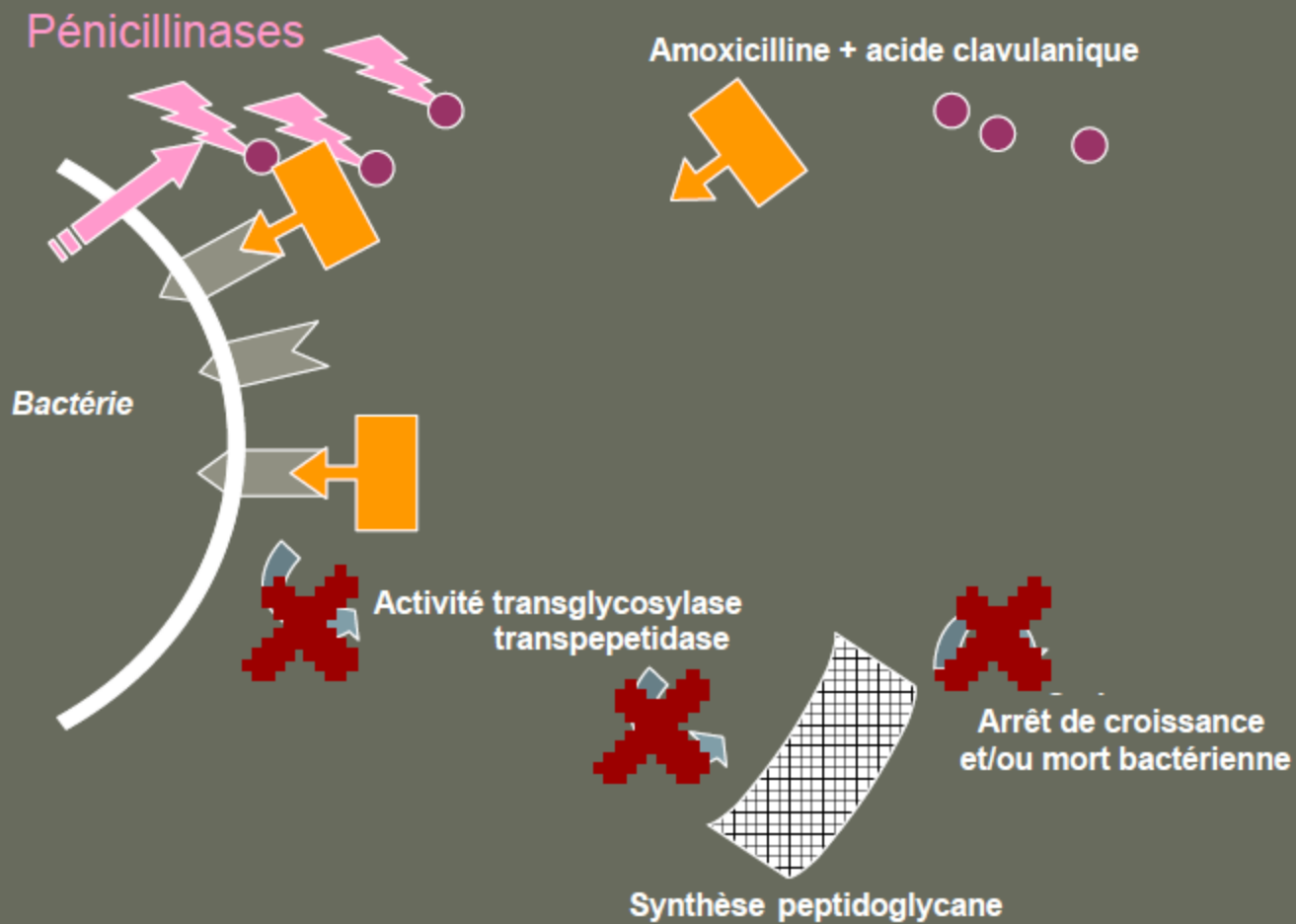


Dérivé de
l'acide penicilloïque



β -lactamase

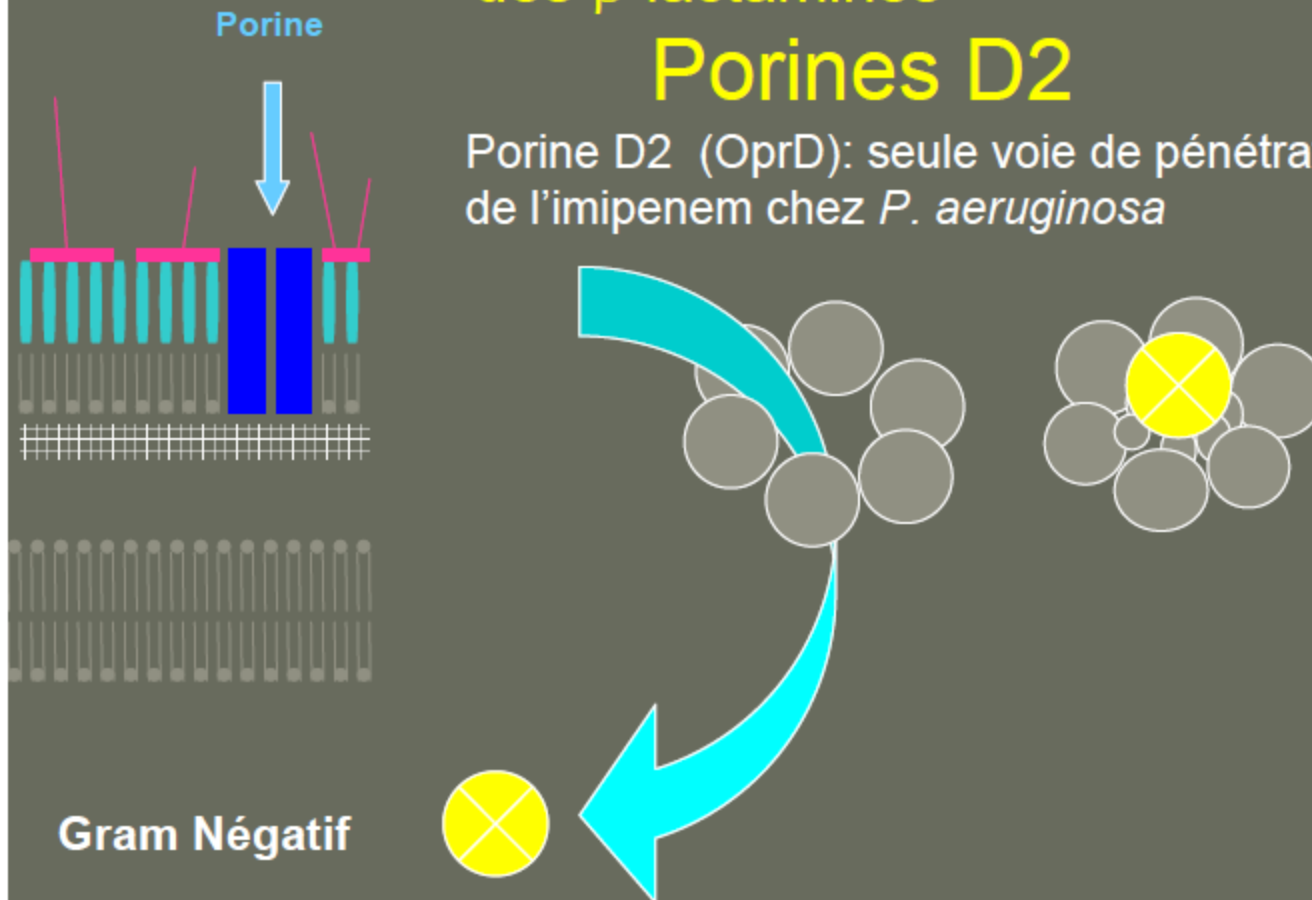
Résistance aux β -lactamines par inactivation enzymatique



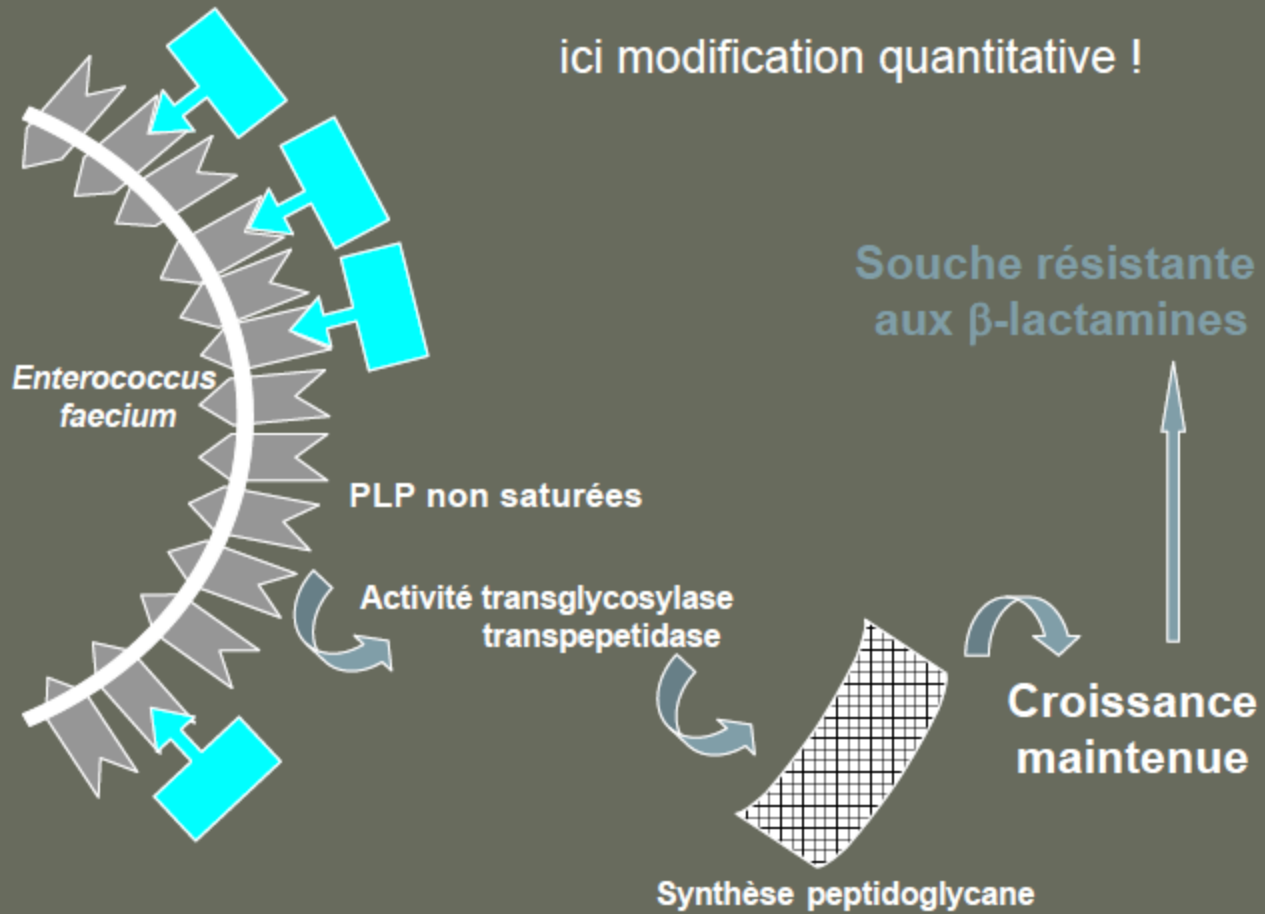
Résistance par modification de la perméabilité des β -lactamines

Porines D2

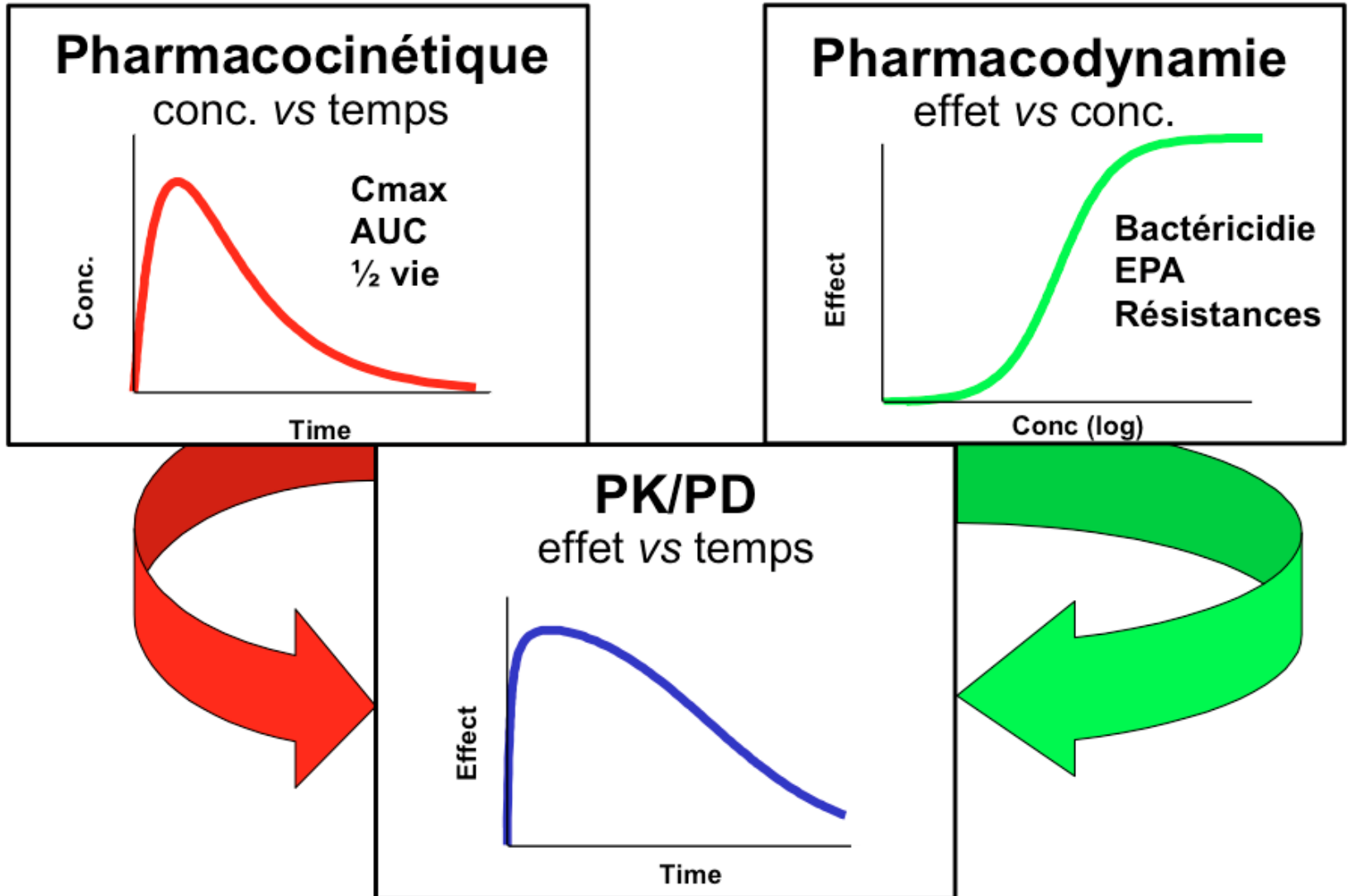
Porine D2 (OprD): seule voie de pénétration
de l'imipenem chez *P. aeruginosa*



Résistance aux β -lactamines et modification des PLP



Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Optimisation des paramètres PK/PD

concentrations

C max

ASC

CMI

Cmin

temps

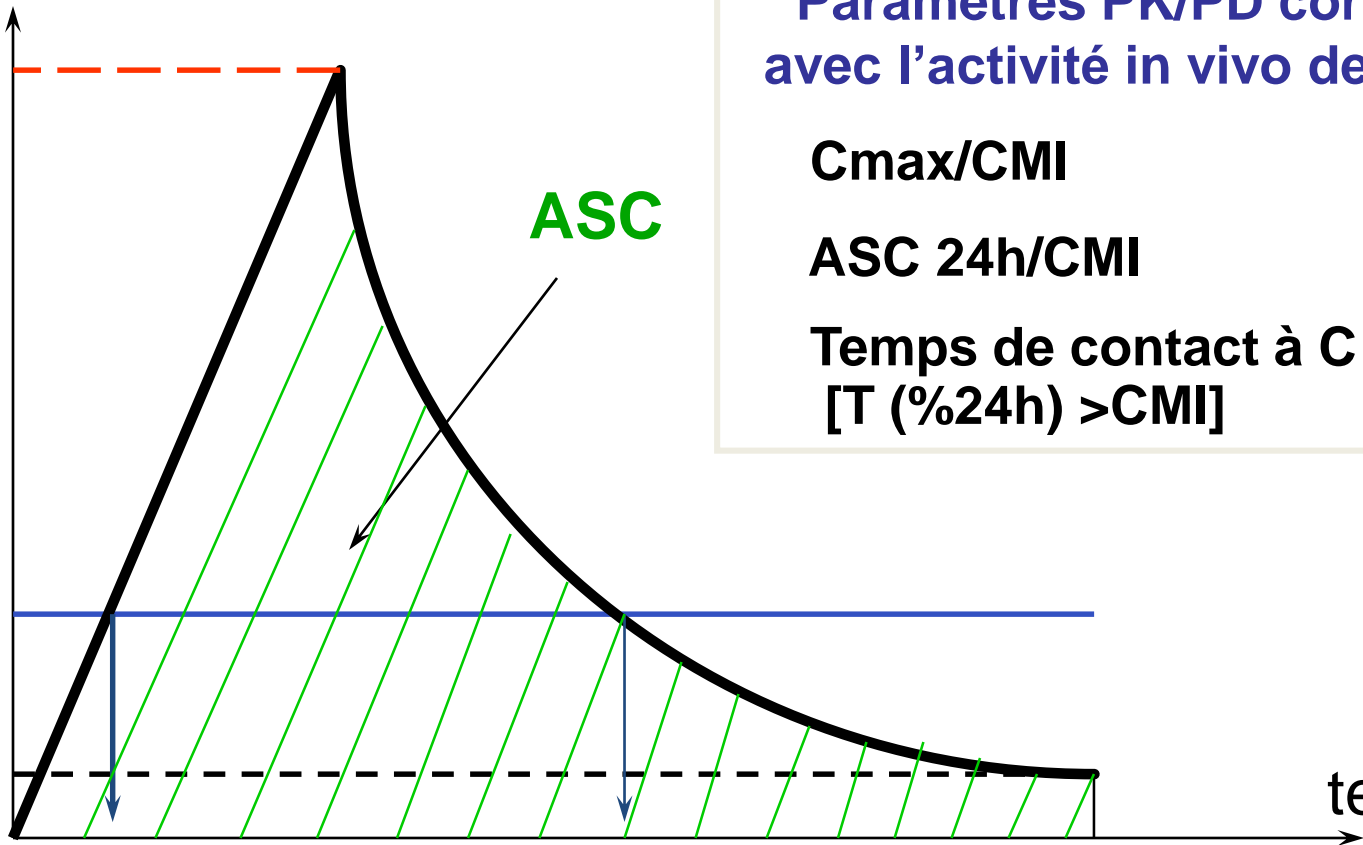
T > CMI (h)

**Paramètres PK/PD corrélés
avec l'activité in vivo des ATB**

Cmax/CMI

ASC 24h/CMI

**Temps de contact à C > CMI
[T (%24h) >CMI]**



Adaptation à la fonction rénale

Dernière mise à jour : 17 octobre 2019

bernard castan Déconnexion
Mes documents Mon profil



ACCUEIL REIN INTERACTIONS GROSSESSE EN SAVOIR PLUS



DIANE
Interactions Médicamenteuses



INSCRIPTION GRATUITE

29 mai 2019

	nombre	commentaire
1	1	
2	1	
3	1	
4	1	

Article d'information

REIN



Article d'information

REIN



LE MODULE DIANE EST EN LIGNE

Nouveau module d'analyse d'interactions médicamenteuses sur GPR!
Découvrez notre nouveau module DIANE en cliquant sur « Lire la suite »



[Lire la suite >](#)



REIN



INTERACTIONS



GROSSESSE

Analyse d'ordonnance

🔍 Céfépime

1 / 7

✕ Tout vider

✕ CÉFÉPIME - INFECTIONS SÉVÈRES

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

15



**EN
HÉMODIALYSE**

**EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE**

HDVVC

DCI

Céfépime

[Voir la fiche](#)

Posologie usuelle chez le patient normorénal

2 g 3 fois par jour

L'administration en perfusion prolongée ou continue permet d'obtenir un meilleur rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie.

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

Posologie identifiée

1 g 2 fois par jour

**LES PARTICULARITÉS DES DIFFÉRENTS
MEMBRES DE LA FAMILLE (OU PRESQUE):
DESCRIPTION DE L'ARMENTARIUM**

Pour (essayer de) s'y retrouver dans les spectres utiles

Pénicilline A spectre un peu élargit aux BGN mais hydrolysée par les pénicillinases des BGN groupe II et du SAMS

Pénicilline G: Neurosyphilis, DHBNN mais un peu desuet car parenteral 10 jours (l'amoxicilline à piqué le job!!!)
Extencilline 2.4MU Syphilis primaire et secondaire
Prophylaxie du RAA et des récives de DHBNN (avec peni V)
Pénicilline V: angine streptococcique 10 jours (fait pas le poids devant TRT courts)

Pénicilline M : anti SAMS mais pas SARM. Attention formes orales et IV non équivalentes on en reparle plus loin.

Carboxy-pénicillines et Ureïdo-pénicillines : anti BGN et anti pseudomonas.

Mention spéciale pour témocilline BGN à E-BLSE et IU.

Et la suite

Monobactam: Aztreonam Anti BGN
(pas d'allergie croisée avec les BL)

Carbapénèmes:

Spectre très large dont E-BLSE,
Pseudomonas aeruginosa (sauf
Ertapénème)

SAMS, mais pas SARM

Problème des carbapénémases

Les Inhibiteurs de bêta-lactamases
En association avec BL

2 générations et spectre différents

Dérivés du noyau pénème

Acide Clavulanique, Sulbactam,

Tazobactam

Diazabicyclooctanes: Avibactam,

Revibactam

Spectre des Cephalosporines: de C1 à C5

Pour faire simple

C1G: anti SAMS

C2G: Un peu moins anti SAMS un peu plus BGN

C2G bis cephamicines un seul représentant
désormais cefoxitine anti anérobies mais en perte de
vitesse= certaines BLSE

C3G: Carrement anti BGN mais aussi pneumocoque
(Ceftriaxone et cefotaxime sauf hydrolyse par BLSE
ou CHP) et ceftazidime spécialisé dans le
Pseudomonas.

C4G: cefepime anti pyo et résiste aux CHP

C5G: Les pro du SARM en plus du reste (ceftobiprole
et ceftaroline)

Dans tous les cas inactifs sur *Enterococcus sp* (mais
synergie amox + C3G sur *E faecalis*) et *Listeria*.

C6G: cefiderocol...

Classification des céphalosporines parentérales et orales commercialisées en France.

Céphalosporines de première génération	Céphalosporines de deuxième génération	Céphamycines	Céphalosporines de troisième génération	Céphalosporines de quatrième génération	Céphalosporines actives contre le SARM	Céphalosporines et inhibiteurs de β -lactamases
Céphalosporines parentérales						
Céfazoline	Céfuroxime	Céfoxitine	Céfotaxime	Céfépime	Ceftaroline	Ceftazidime avibactam
	Céfamandole		Ceftriaxone		Ceftobiprole	Ceftolozane tazobactam
			Ceftazidime			
Céphalosporines orales						
Céfalexine	Céfuroxime		Céfixime			
Céfadroxil	Céfaclor		Cefpodoxime			
	Céfotiam					
Spectre utile						
<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	Streptocoques	Streptocoques	SARM et SASM	Élargissement du spectre vers les entérobactéries résistantes
Streptocoques	Streptocoques	Streptocoques	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	<i>S. aureus</i> (sensible à la méticilline)	Activité anti- <i>Pseudomonas</i> et AmpC	
Certaines entérobactéries	Certaines entérobactéries	Certaines entérobactéries	<i>Neisseria</i> spp.	Entérobactéries y compris celles avec une AmpC dérégulée		
		<i>Bacteroides fragilis</i>	Entérobactéries sauvages	<i>Acinetobacter</i> spp.		
			<i>Pseudomonas</i> spp. (uniquement la ceftazidime)			
			<i>Acinetobacter</i> spp. sauvages			

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

Les BL à activité anti pseudomonas

- Piperacilline tazobactam
- Ceftazidime
- Cefepime
- Imipénème
- Meropénème
- Aztreonam

**Réévaluation des pénicillines
du groupe M administrées par
voies orale et injectable :
OXACILLINE ET CLOXACILLINE**

Dossier argumentaire

Mai 2011

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Information de l'Afssaps sur la réévaluation des pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline

Cette réévaluation a donc abouti aux décisions suivantes :

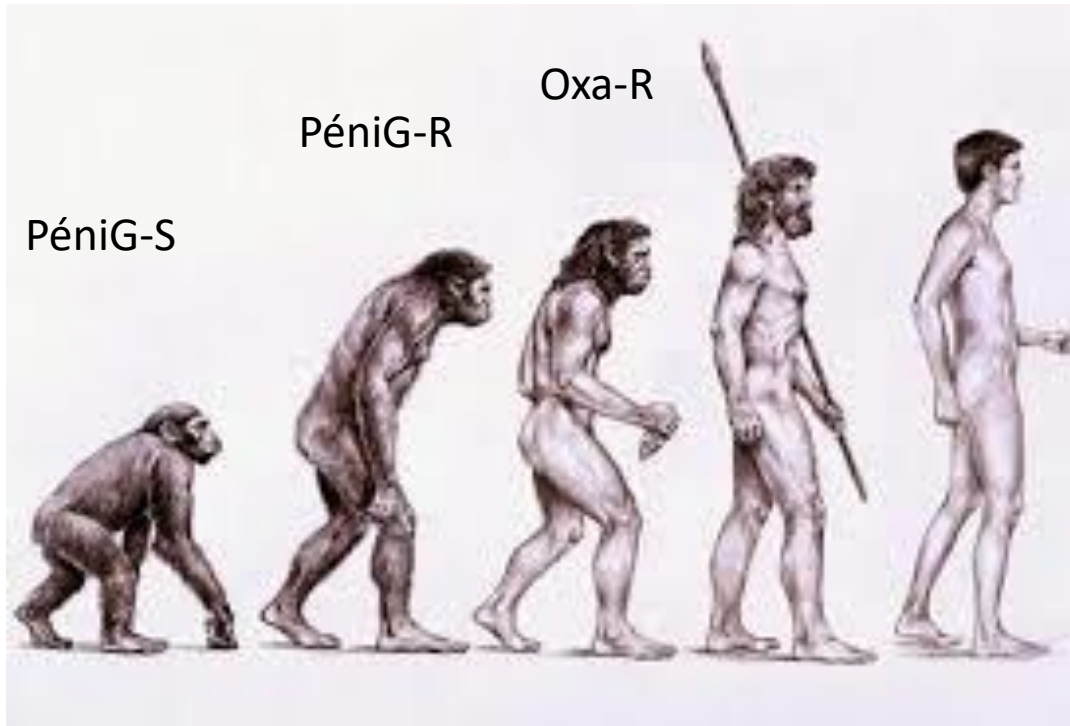
- **retrait du marché** de spécialités à base d'oxacilline orale et **suppression(*)** du recours à la voie intramusculaire des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline à compter du 23 mai 2011
- **maintien de :**
 - o la voie intraveineuse pour l'oxacilline et la cloxacilline, **avec révision de leur schéma posologique**
 - o la cloxacilline par voie orale, **uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles**

Substances actives / Voies d'administration	Spécialités retirées du marché français à compter du 23 mai 2011	Spécialités maintenues sur le marché français avec actualisation de l'AMM ¹
OXACILLINE		
oxacilline administrée par voie orale	BRISTOPEN 500 mg, gélule (Lab. BMS) BRISTOPEN ENFANTS ET NOURRISSONS 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop (Lab. BMS)	
oxacilline initialement destinée aux deux voies d'administration IM-IV		BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) (Lab. BMS) (précédemment BRISTOPEN 1g, poudre et solution pour préparation injectable) OXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre pour solution injectable (IV) (Lab. Panpharma) (précédemment OXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre pour solution injectable (IM,IV))
CLOXACILLINE		
cloxacilline administrée par voie orale		ORBENINE 500 mg, gélule (Lab. Astellas Pharma)
cloxacilline uniquement destinée à une administration par voie IM	ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IM) (Lab. Astellas Pharma)	
cloxacilline uniquement destinée à une administration par voie IV		ORBENINE 1 g/5 ml, poudre pour solution injectable (IV) (Lab. Astellas Pharma) (précédemment ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV))

LE PROBLÈME DES RÉSISTANCES ACQUISES

SARM: La marche de l'évolution

Pénicilline



Dapto-R...

VISA/GISA

Oxa-R

PéniG-R

PéniG-S

Nouveaux anti
cocci Gram+:

Tigecycline

Linezolid

Tedizolide

Daptomycine

Dalbavancine

Oritavancine

Ceftaroline

Ceftobiprole...

ES-BLSE: sur les traces du SARM

KPC/Oxa48/NDM

Cephalosporinases
hyperproduites

Nouveaux et anciens anti
BGN:

Carbapénèmes

BL+INH BL

Aminosides

Fosfo/Tromethamol

Cotrimoxazole

Furantoïnes

Colistine

Fosfomycine

Tygecycline

Cefepime

Cefoxitine

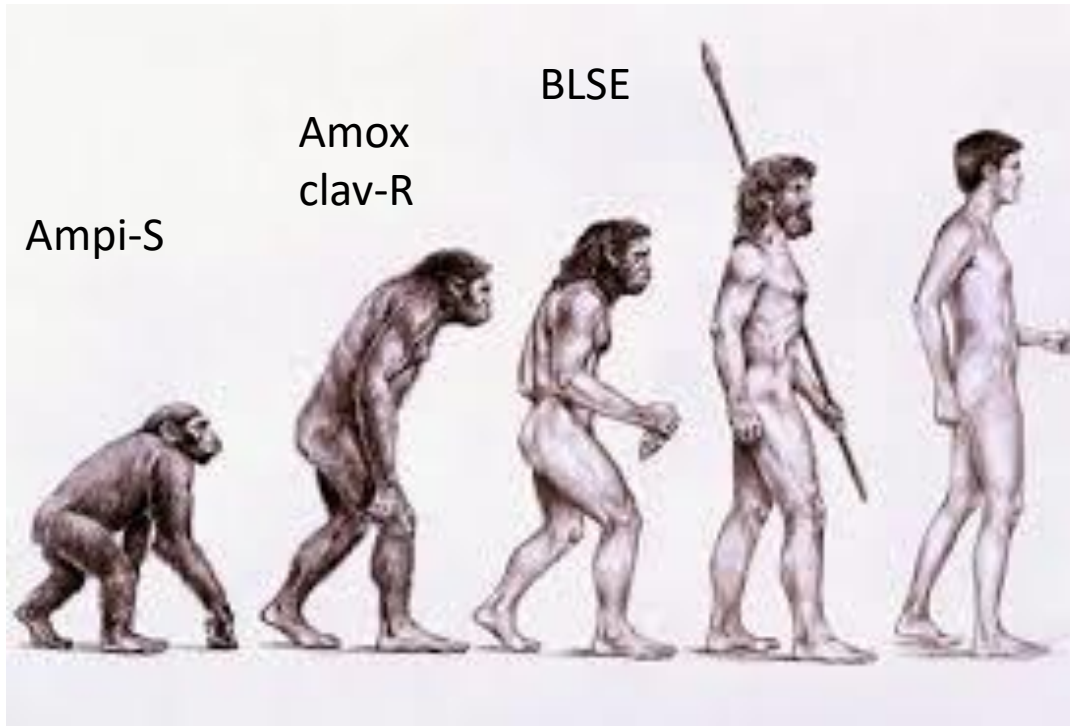
Ceftolozane/Tazobactam

Ceftazidime /Avibactam

Ceftobiprole/Avibactam

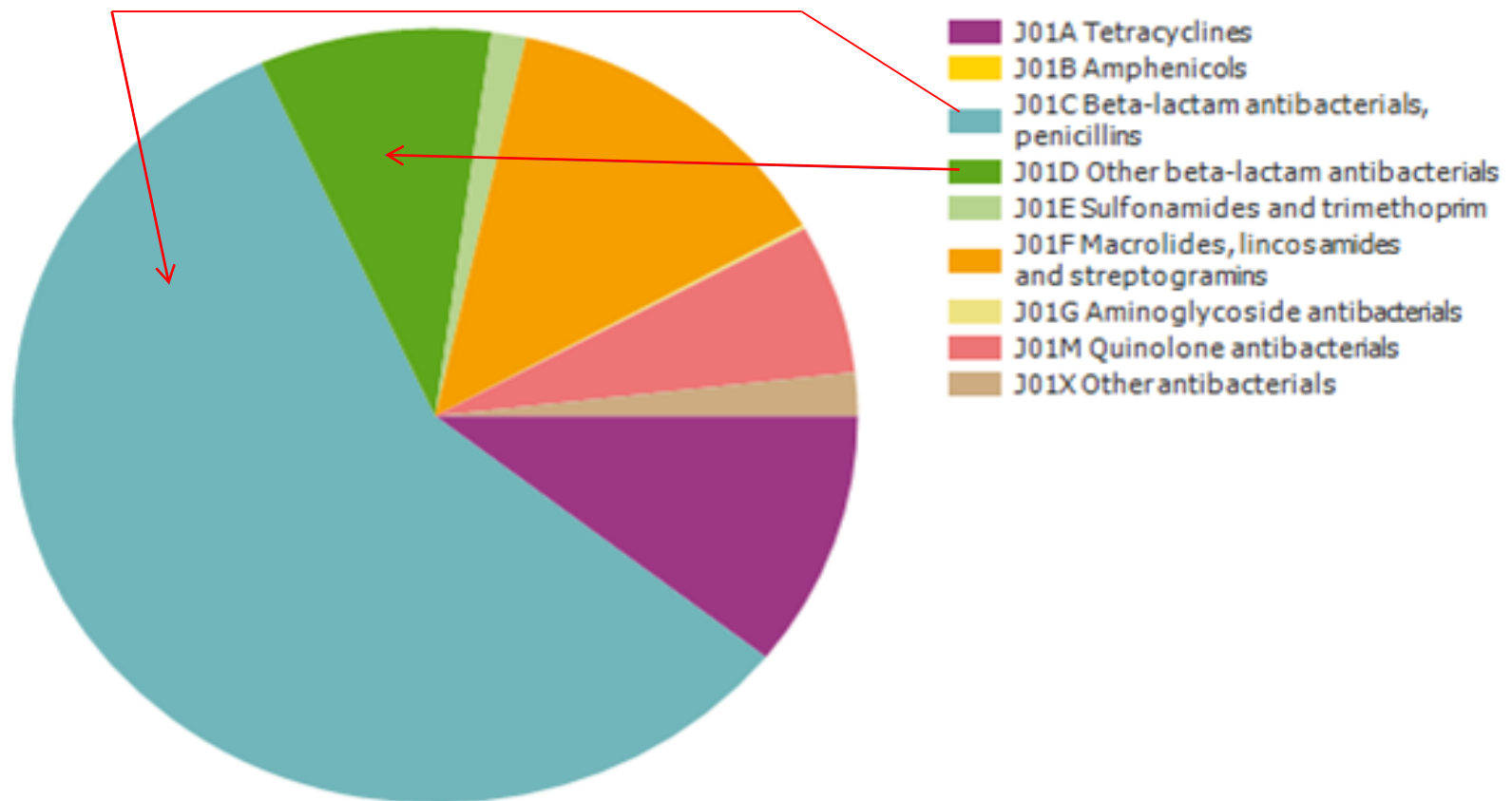
Cefiderocol

Pénicilline



ATB très utilisés: A juste titre mais les résistances sont la rançon du succès

Distribution of antimicrobial consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in France, reporting year 2011



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance ▾ Klebsiella pneumoniae ▾ Third-generation cephalosporins ▾ Resistant (R) isolates proportion ▾

2018 ▾



Region	Resistant (R) isolates proportion (%)
Austria	8.4
Belgium	21.4
Bulgaria	77.7
Croatia	44.3
Cyprus	48.3
Czech Republic	50.1
Denmark	6.5
Estonia	13.6
Finland	4.5
France	30.8
Germany	12.9
Greece	70.7
Hungary	40.2
Ireland	0.0

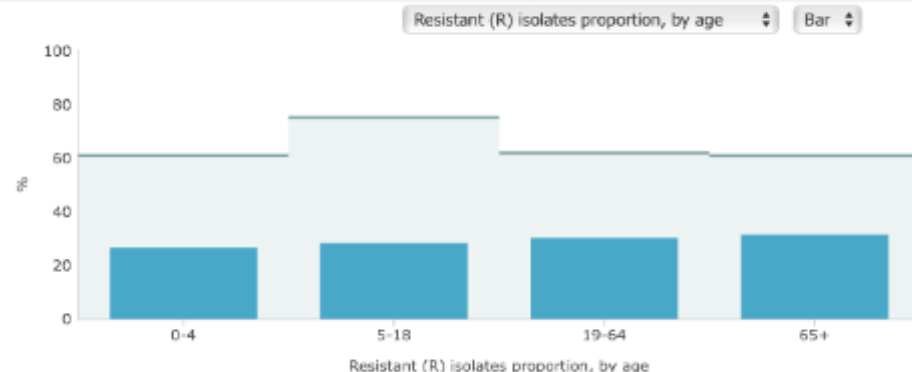
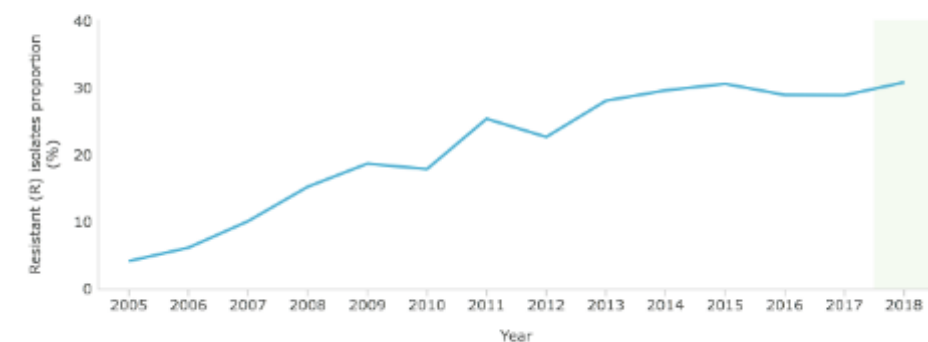
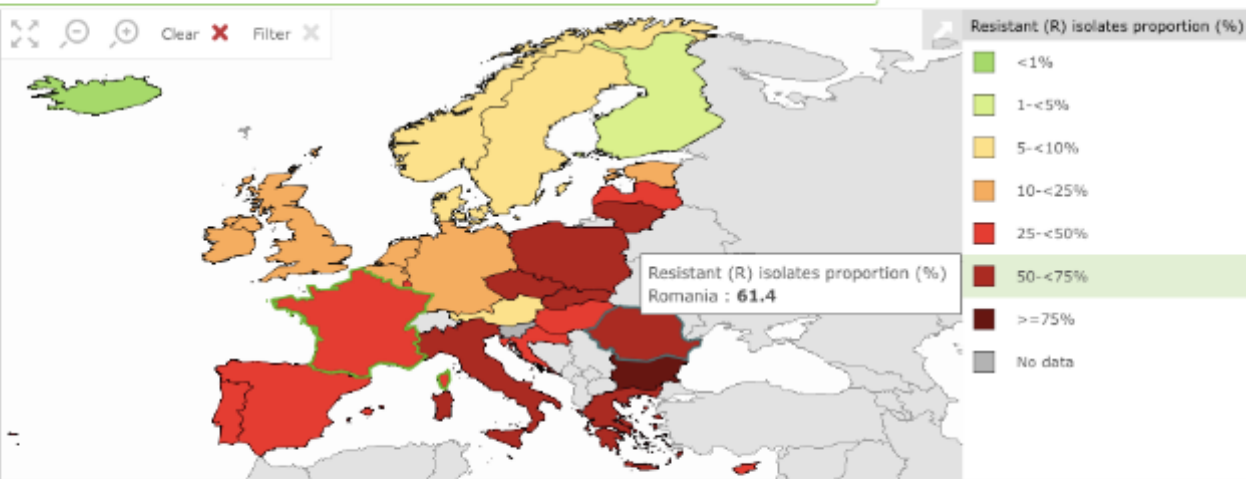


Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017

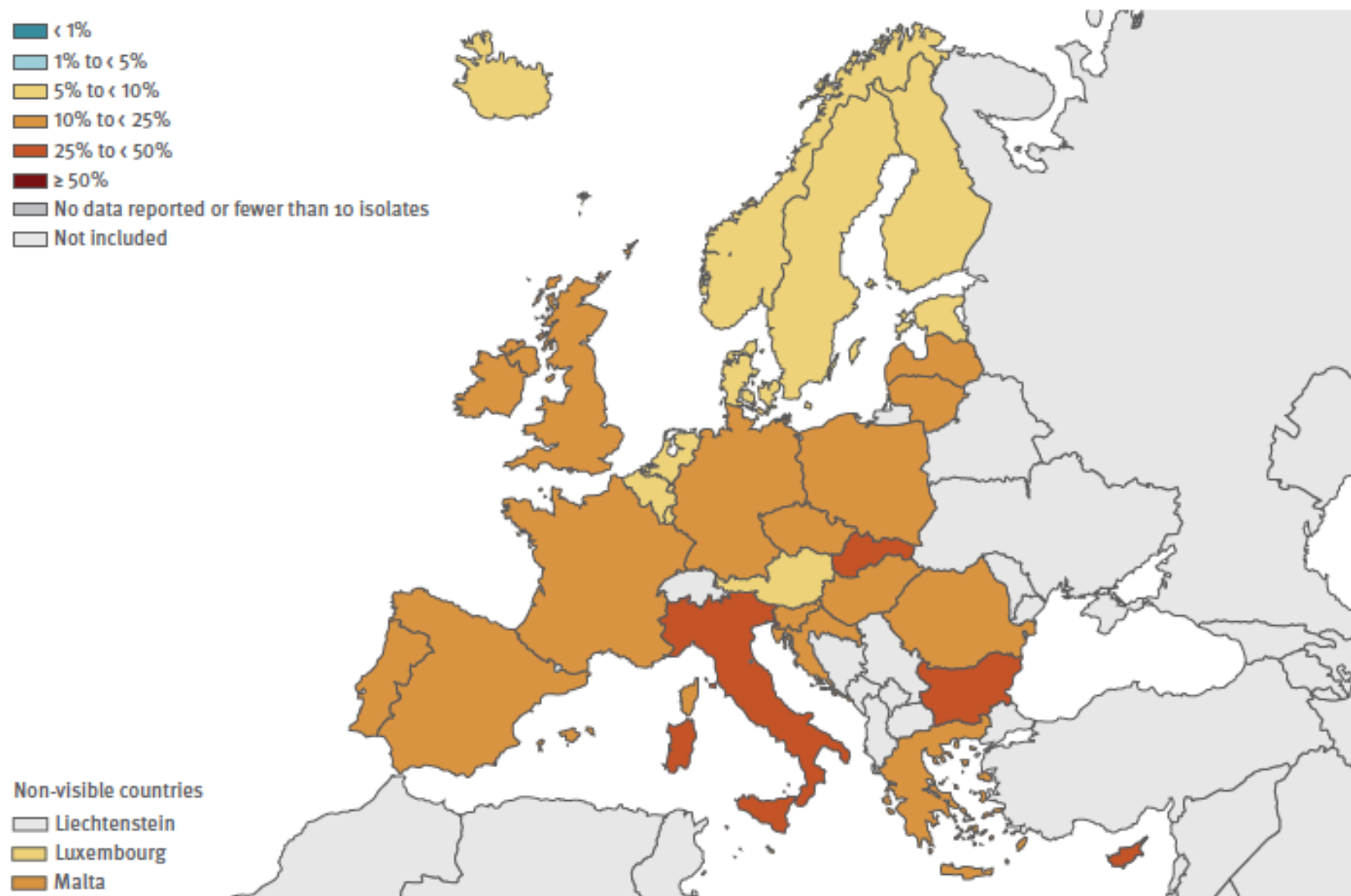


Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017

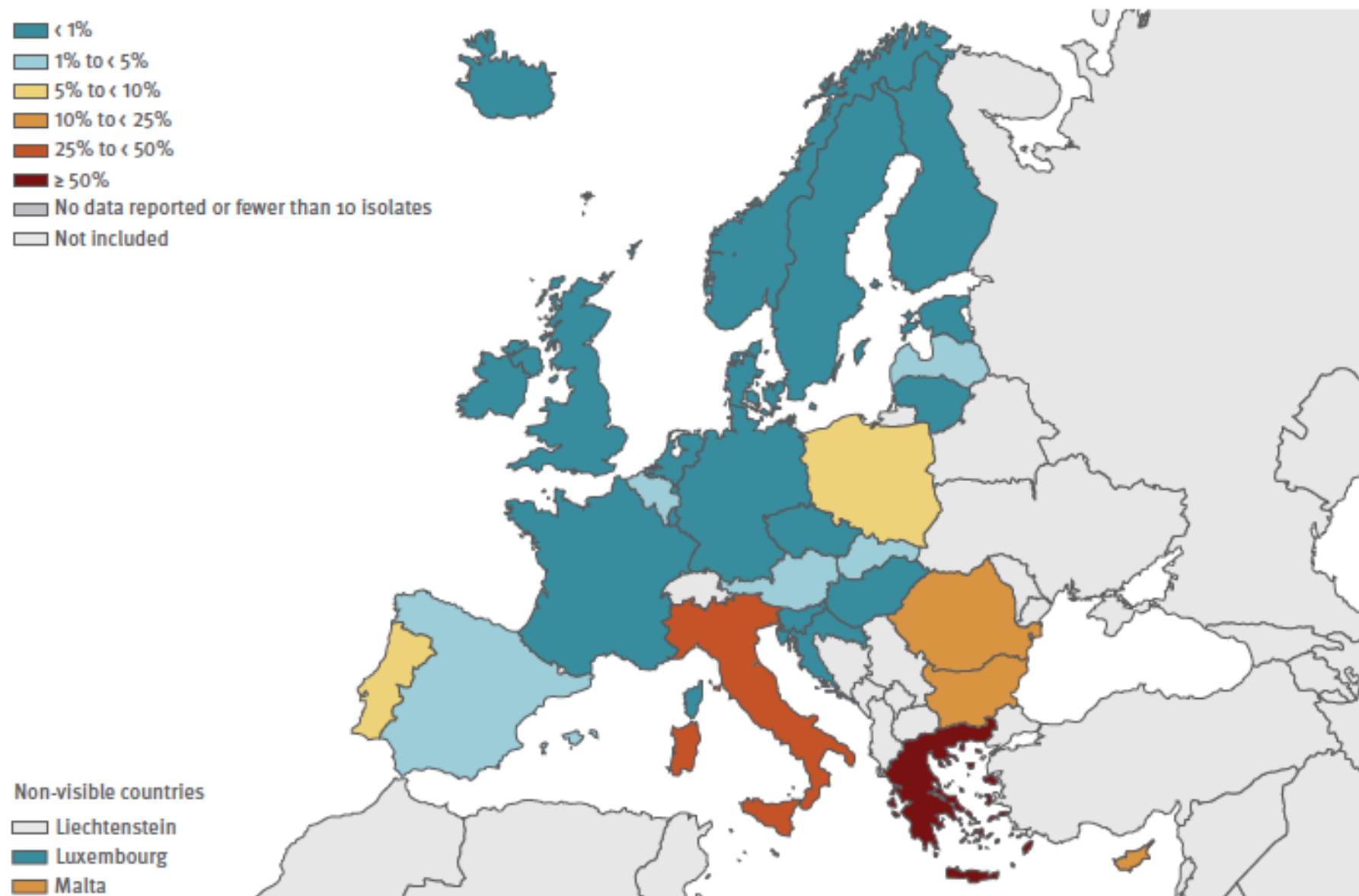
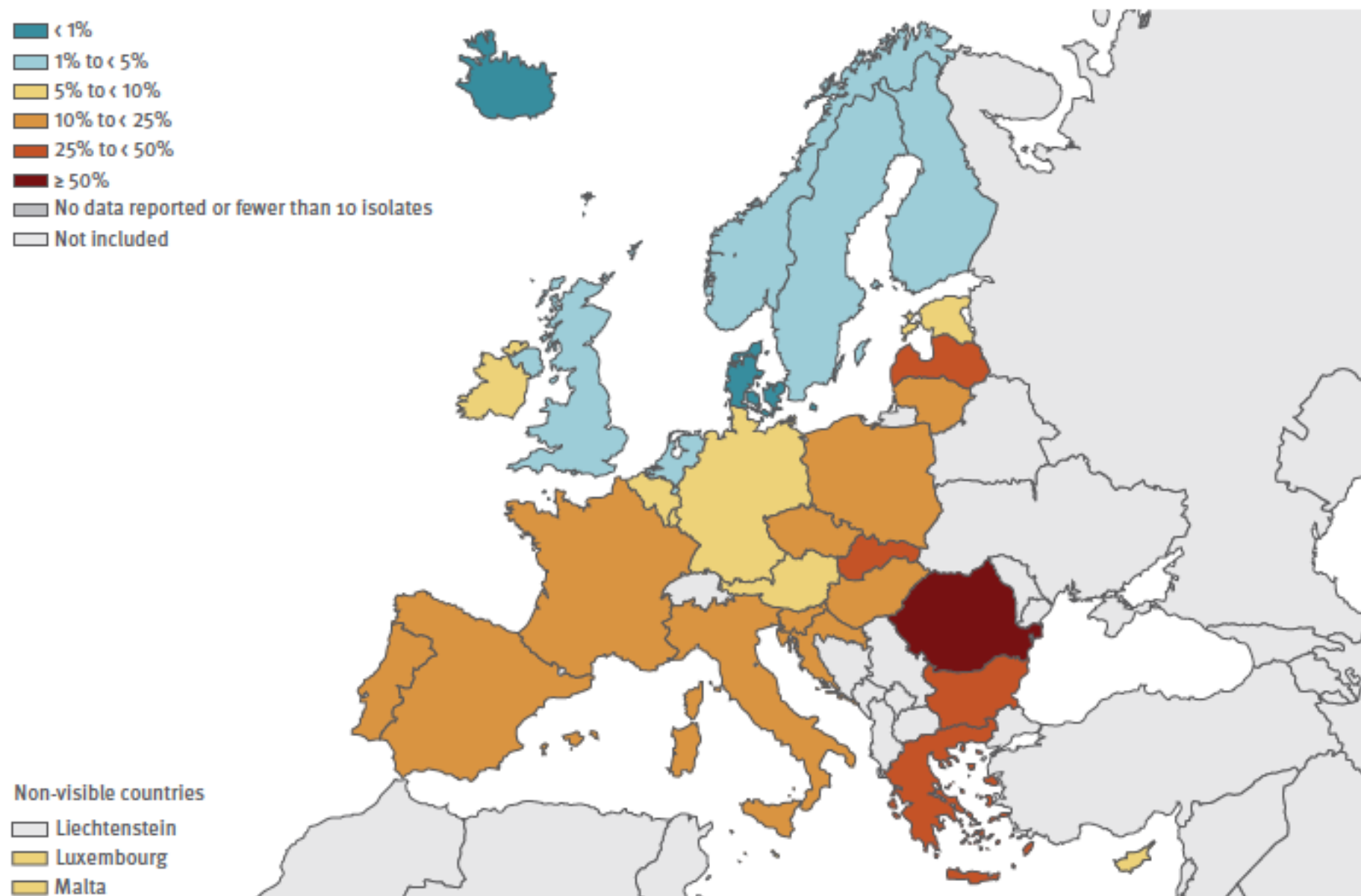
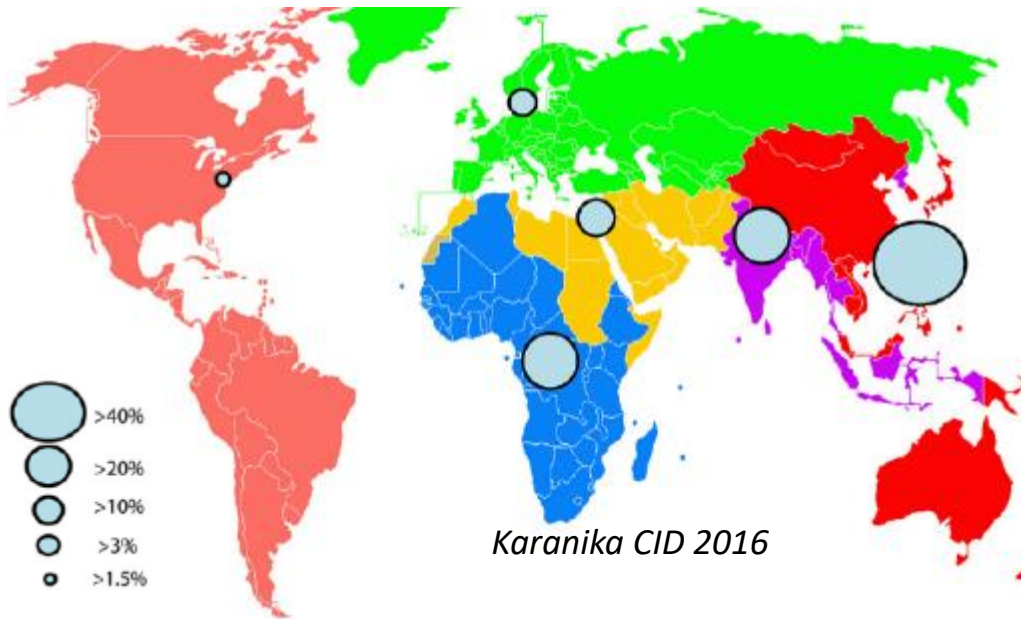


Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of Invasive Isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017

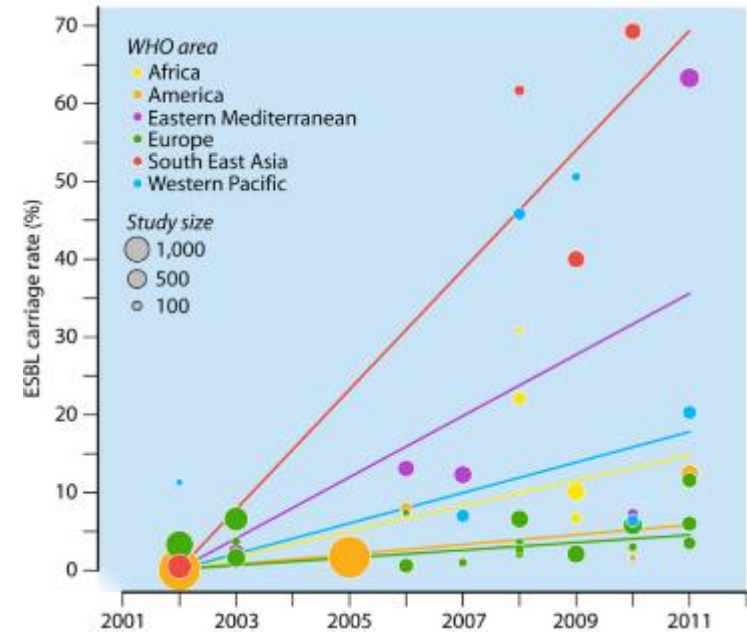


Portage de E-BLSE en communautaire

Estimation de la prévalence de la colonisation BLSE



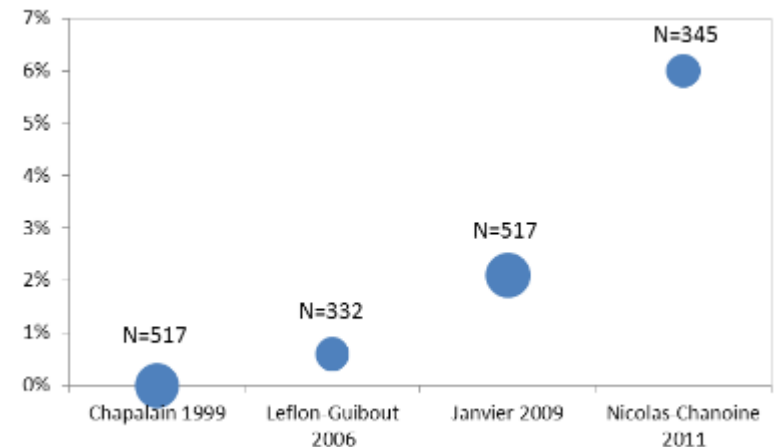
Woerther Clin Microbiol Rev 2013



France

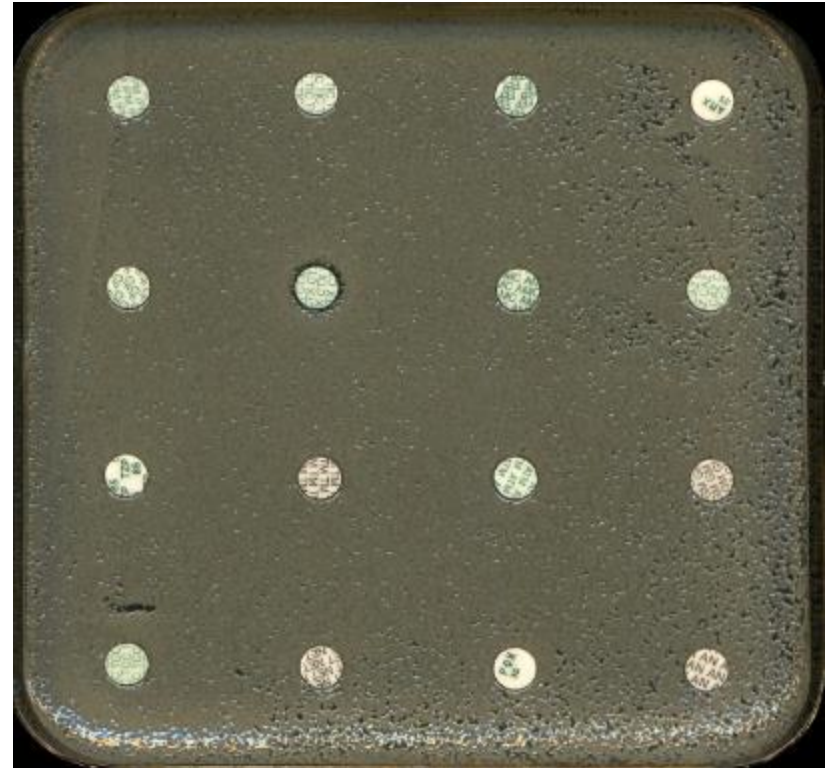
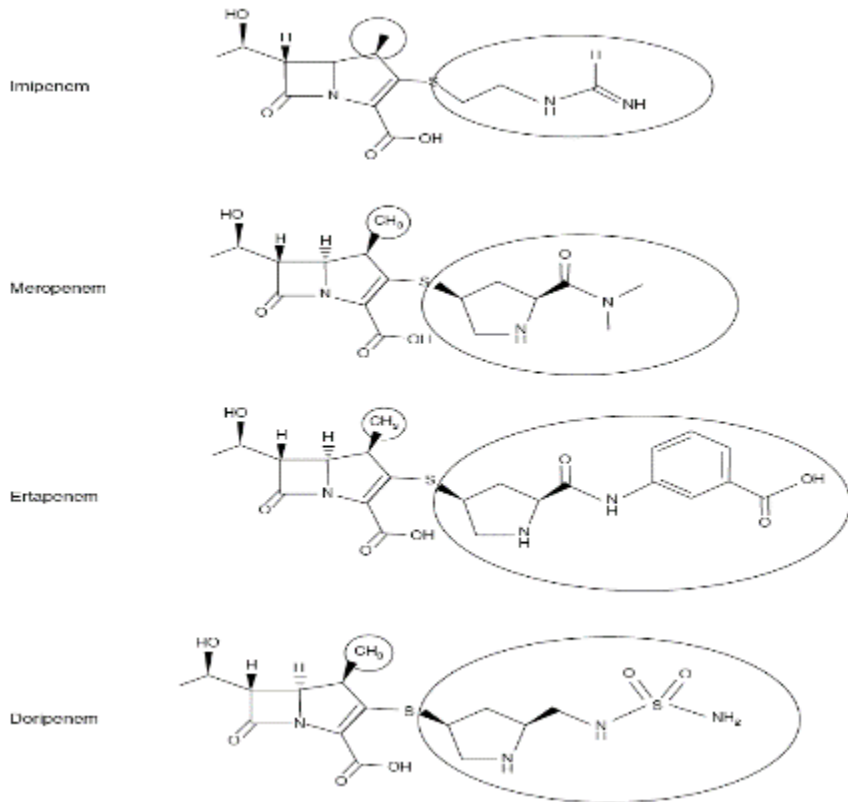
345 adultes sains consultant en centre de santé (Paris) en 2011
 Prévalence du portage E. coli BLSE = 6%
 Multiplié par 10 en 5 ans

Nicolas-Chanoine JAC 2012



Les carbapénèmes

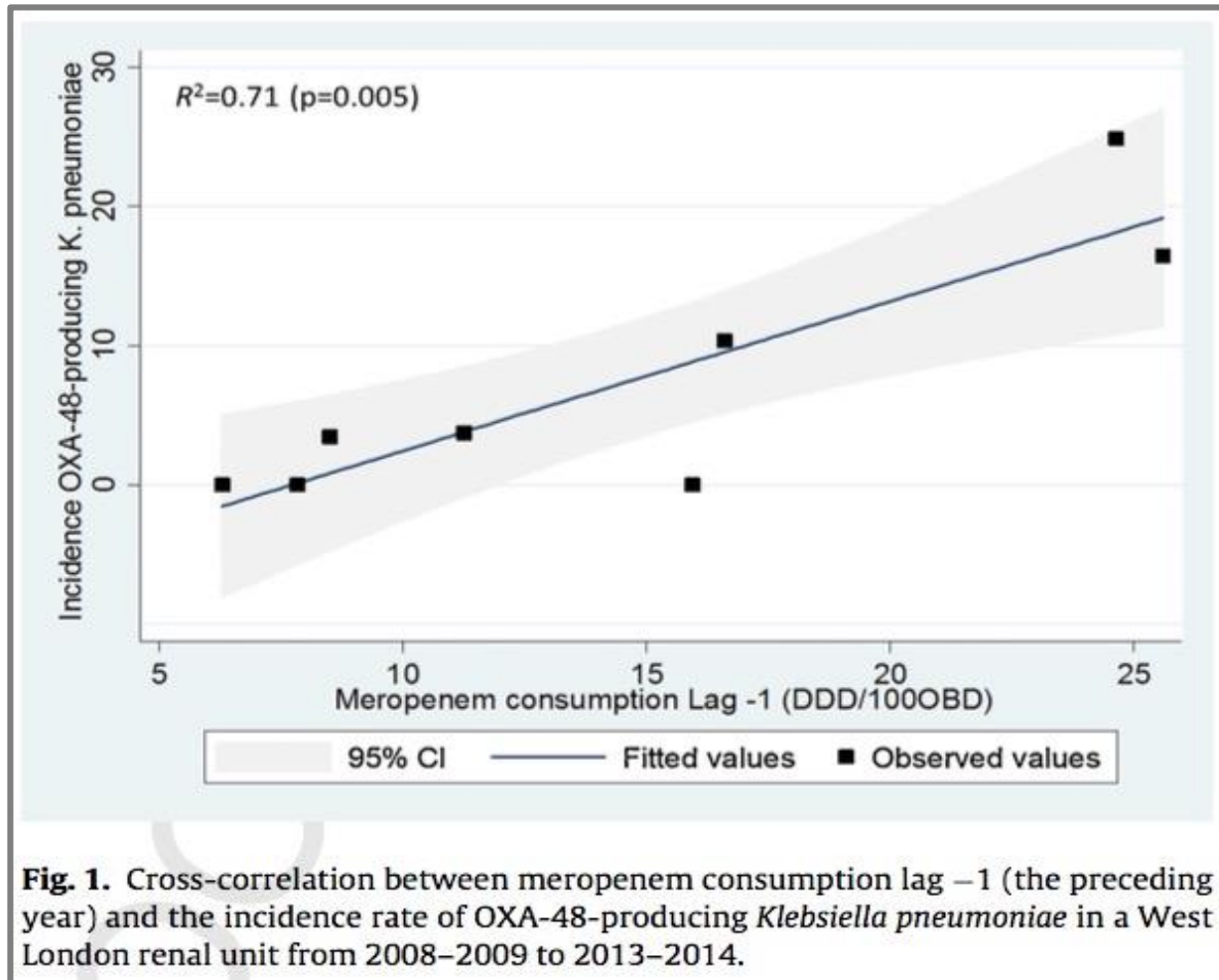
Gold standard du traitement Infections invasives à ESBLSSE...



Mais jusqu'à quand?....

Diapositive empruntée à Remy Gauzit, CHU Cochin AP-HP

Consommation de carbapénèmes et émergence des EPC



Optimisation de l'antibiothérapie:

Rien ne sert de choisir le bon ATB si il est mal utilisé

- De nombreux facteurs peuvent conduire à un échec thérapeutique clinique et/ou microbiologique malgré une souche initialement sensible à l'antibiotique choisi:
 - Effet inoculum (défaut de drainage)
 - Mauvaise diffusion (défaut de vascularisation)
 - Biofilm (infection sur matériel, séquestre osseux)
 - **Objectifs PK/PD non atteints:**
- Pour les BL: % $fT > CMI$. Exigences variables selon le type d'infections et donc des équations différentes:
- **% $fT > CMI := 30 - 100\%$**
- **% $fT > 1$ ou $4-8 \times CMI$ Q_{Ires} ($Q_{Ires}/CMI = 4-8$)**
- Préciser au site de l'infection et concentration totale ou fraction libre?



Céphalosporines

P. Boyer, F. Jehl

Prérequis pour % fT > CMI pour les principales céphalosporines récentes.

	% fT > CMI requis pour avoir l'activité correspondante									Références
	Effet bactériostatique			Bactéricidie 1 log			Bactéricidie 2 log			
	Sa	EB	Pa	Sa	EB	Pa	Sa	EB	Pa	
Ceftazidime		40	29			60				[113, 114]
Ceftazidime-avibactam		32-40	29			32				[115-117]
Ceftaroline	26	28					40-45	54		[118, 119]
Ceftobiprole	8-25	42-44	47	14-20			23-40	58-100	100	[91, 102]
Ceftolozane										
Tazobactam		25-28	24-25		32-33	27-31,5		40	31-40	[87, 105, 120-122]

Sa : *Staphylococcus aureus* ; EB : entérobactéries ; BLSE : β -lactamases à spectre étendu ; Pa : *Pseudomonas aeruginosa*.

Probabilité d'atteindre les prérequis (*probability of target attainment* [PTA]). Exemple du ceftobiprole à la posologie de 500 mg × 3 en perfusion de 2 heures ^[125].

% <i>fT</i> > MIC	PTA (%) en fonction des CMI suivantes						
	0,5	1	2	4	8	16	32
30	100	100	100	100	96,7	17,6	1,10
40	100	100	100	99,5	90,1	8,24	0,824
50	100	100	100	98,9	75,0	5,22	0,824
60	100	100	99,5	96,7	63,5	4,67	0,824
70	100	99,7	98,9	92,0	50,8	4,12	0,824
80	100	99,5	98,1	83,0	33,8	2,47	0,824
90	99,7	99,2	96,4	75,0	26,6	2,20	0,549
100	99,5	98,4	93,7	61,5	18,4	2,20	0,549

CMI : concentration minimale inhibitrice. Le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) pertinent est % *fT* > CMI. Ce tableau donne la PTA en fonction du prérequis visé (30 %, 50 %, etc.) pour un panel de CMI. Plus le prérequis est exigeant, plus la PTA diminue lorsque les CMI augmentent. Le **Tableau 4** nous indique que le prérequis pour *Staphylococcus (S.) aureus* est de 40 %. À 40 % de prérequis, on constate que l'on atteint le minimum de 90 % de PTA jusqu'à une CMI = 8 mg/l. Cette valeur pourrait donc être le *break point* clinique du ceftobiprole pour *S. aureus*. Elle a été fixée à 2 mg/l par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM)/European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). En pratique quotidienne, la mesure d'une CMI est entachée d'erreur d'une dilution, donc une CMI mesurée à 2 mg/l peut être en réalité à 4 mg/l. Fixer le *break point* à 8 mg/l assure une marge de sécurité.

Céfépime en continu ?

Georges B Int J Clin Pharmacol 2005; 43: 360

- 50 VAP ou bactériémies à BGN
2g /12h vs bolus de 2g + 4g en continu

Si CMI = 4 mg/l (breakpoint français)

T > CMI = 72 %

T > CMI = 100 %

Efficacité clinique idem

Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units



Juliana F. Roos^{1*}, Jurgen Bulitta², Jeffrey Lipman³ and Carl M. J. Kirkpatrick¹

2006; 58:987

Table 3. Expected probabilities of target attainment (PTA expectation values) for intermittent administration versus continuous infusion of cefepime in ICU patients (the target chosen was 65% of unbound concentration above the MIC)

Dosing regimens	PTA expectation values (%)			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Intermittent administration				
1 g every 4 h (6 g/day)	95.3	95.3	82.6	57.9
2 g every 8 h (6 g/day)	95.8	95.8	84.9	61.1
1 g every 6 h (4 g/day)	91.9	91.9	69.5	41.5
2 g every 12 h (4 g/day)	78.9	78.9	53.6	28.2
1 g every 12 h (2 g/day)	66.1	66.1	35.5	11.6
Continuous infusion with loading dose (0.5 g)				
2 g/day	95.2	95.2	81.3	56.3
4 g/day	96.9	96.9	91.7	68.5
6 g/day	97.9	97.9	94.8	74.6

Alors que cible n' est que 65 % T > CMI

Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections

- PAVM et bactériémies à *P.aeruginosa*
- Comparaison de 2 régimes d'administration sur 2 périodes:
 - 2g en 30 mn toutes les 8h
 - 2g en 4h toutes les 8h

Clinical or economic outcome	Infusion treatment ^a		P ^b
	Intermittent (n = 54)	Extended (n = 33)	
Mortality	11 (20)	1 (3)	0.03
LOS			
Hospital	14.5 (6–30)	11 (7–20)	0.36
Infection related	12 (6–21)	10 (6–16)	0.45
ICU	18.5 (5.5–32.5)	8 (4–20)	0.04
Duration (days) of mechanical ventilation	14.5 (5–30)	10.5 (8–18)	0.42
Cost (US\$)			
Total hospital costs	51,231 (17,558–107,031)	28,048 (13,866–68,991)	0.13
Infection-related hospital costs	15,322 (8,343–27,337)	13,736 (10,800–23,312)	0.78

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

- Multi-national DALI PK study
- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe
- Point-prevalence PK study
- Actual or EUCAST MIC values

Beta-lactams

20% of patients don't achieve 50% $fT > MIC$

50% don't achieve 50% $fT > 4xMIC$

Vancomycin

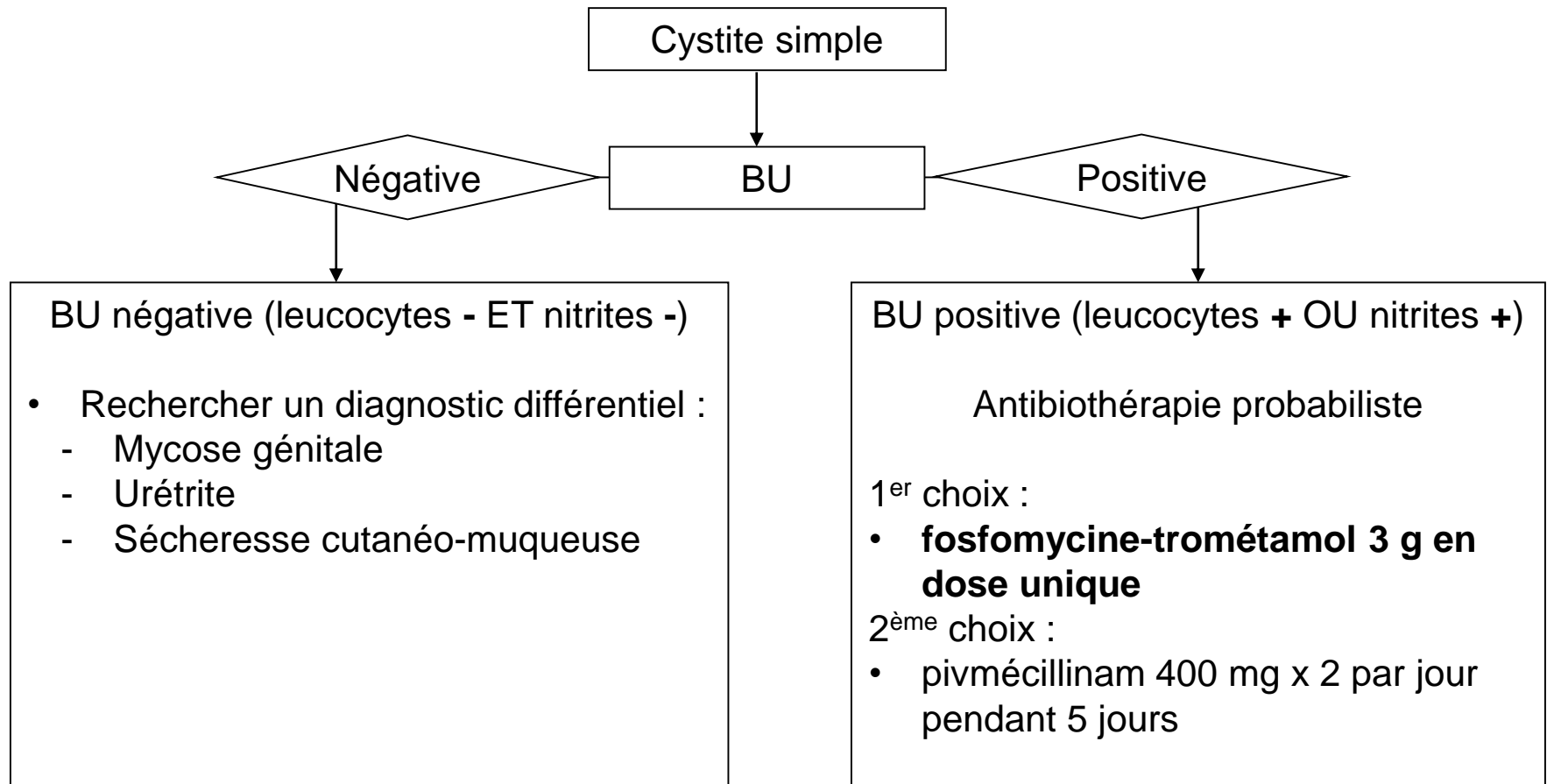
55% of patients don't achieve $AUC/MIC 400$

PLACE DES BÉTA-LACTAMINES DANS LES RECOMMANDATIONS

*Saurez vous retrouver les bêta-lactamines dans les
différentes recommandations?*

Indice: Elles sont partout!!!!

Cystites simples :



Cystites à risque de complication :

Cystite à risque de complication
= ECBU

Traitement pouvant être différé de 24-48h
Antibiothérapie initiale adaptée à
l'antibiogramme :

- 1^{er} choix amoxicilline
- 2^{ème} choix pivmécillinam
- 3^{ème} choix nitrofurantoïne
- 4^{ème} choix fosfomycine-trométamol
- 5^{ème} choix triméthoprime (TMP)

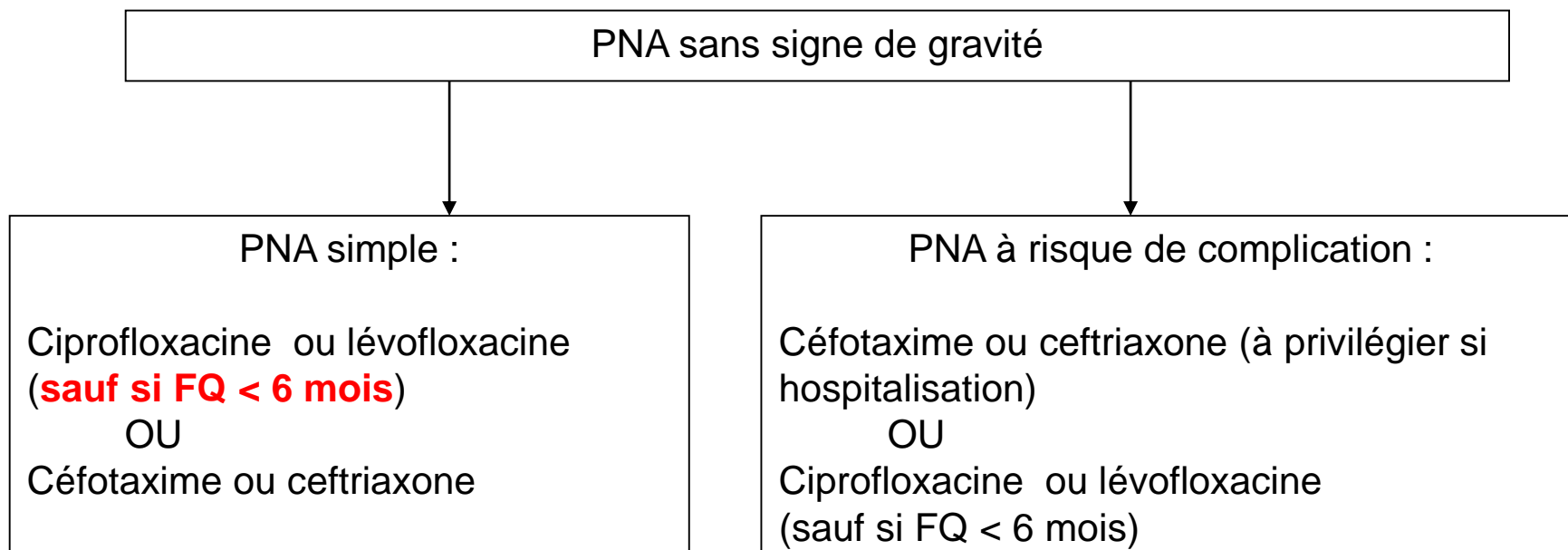
Traitement ne pouvant être différé
Antibiothérapie initiale probabiliste

- 1^{er} choix nitrofurantoïne
- 2^{ème} choix fosfomycine - trométamol

Adaptation à l'antibiogramme dès que possible

Durée totale : 5 jours, sauf β -lactamine 7 jours et fosfomycine J1-J3-J5

PNA - stratégie probabiliste (1) :



Si contre-indications : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam

DHBNN

- Traitement curatif/Prévention antibiotique des récidives

Pathologie	Traitement antibiotique 1° intention	Si allergie à la Pénicilline	Durée
DHBNN adulte	amoxicilline : 50 mg/kg/j en 3 prises, maximum 6 g/j	Pristinamycine : 1g x 3/j ou Clindamycine : 600 mg x 3/j, jusqu'à 600 mg x 4/j (P >100 kg)	7 jours
DHBNN enfant	amoxicilline-acide clavulanique : 80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises/j (maximum 3g/j)	Clindamycine : 40 mg/kg/j en 3 prises/j (enfants > 6 ans) Sulfaméthoxazole-triméthoprimé : 30 mg/kg/j (exprimé en sulfaméthoxazole) en 3 prises/j (forme suspension buvable pour enfants < 6 ans)	7 jours

DHBNN adulte Antibioprophylaxie	Benzathine-benzyl-pénicilline G (retard) : 2,4 MUI IM toutes les 2 à 4 semaines Pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline): 1 à 2 millions UI/j selon le poids en 2 prises	Azithromycine : 250 mg/j	A évaluer : en fonction de l'évolution et des facteurs de risque de récurrence.
------------------------------------	--	--------------------------	---

TRAITEMENT DE L'IMPETIGO GRAVE

- Antibiothérapie orale durant 7 jours, sans attendre les résultats du prélèvement

Adulte	<p>Pristinamycine per os : 1 g x 3 /j ou Céfalexine per os : 2 à 4 g/j</p> <p>A réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques</p>
Enfant	<p>Amoxicilline/acide clavulanique : 80 mg/kg/j ou Céfadroxil : 100 mg/kg/j</p> <p>Allergie aux bêtalactamines: josamycine 50 mg/kg/j</p> <p>A réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques</p>

Endocardites à staphylocoque : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie) ¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie) ¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé

Traitement de 1^{ère} intention (2)

Examen Direct LCS positif	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
CG + (pneumocoque)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	300 mg/kg 100 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
CG - (méningocoque) BG - (<i>H. influenzae</i>)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200 mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
BG + (<i>Listeria</i>)	Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue 1 perfusion
BG - (<i>E. coli</i>)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions

* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

** si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

*** 5-8 mg/kg chez l'enfant

CAS PARTICULIER DES CARBAPÉNÈMES.

BL et BLSE

- Devant la résistance bactérienne croissante la riposte s'organise
- Mais c'est une course sans fin et perdue d'avance
- Imposant une vraie stratégie de recours aux antibiotiques actifs avec algorithme décisionnel clair
- Il ne suffit pas d'être actif il faut préserver l'avenir

Antibiothérapie des infections à
entérobactéries et à *Pseudomonas*
aeruginosa
chez l'adulte :
place des carbapénèmes et de
leurs alternatives

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de
la SPILF

Le 3 juillet 2019

Questions retenues



- Q1 Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G
- Q2 Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G
- Q3 Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Non abordés : pédiatrie, antibiothérapie des cystites, infections à *Acinetobacter spp.* ou à BGN résistants aux carbapénèmes

Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (1)



Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants (Grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents
- une infection associée aux soins
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire)

Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (2)



- La présence d'un facteur de risque en l'absence de signe de gravité* ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes. (Accord d'experts, AE)
- Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à risque.
- En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins de 7 jours a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

Infections urinaires communautaires (hors cystites)



Pas de signe de gravité		Signe(s) de gravité ou geste de drainage hors SU	
Infection simple	Infection à risque de complication †	Pas de choc septique	Choc septique
Ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois) Ou céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone) Ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Céfotaxime (de préférence à la ceftriaxone) + amikacine Si allergie : aztréonam + amikacine	
Si contre-indication : aminoside ou aztréonam	Si antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois : - choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline-tazobactam + amikacine si souche sensible - à défaut imipénème ou méropénème	Si antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois : imipénème ou méropénème + amikacine	

† : toute anomalie de l'arbre urinaire, grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave

Infections urinaires associées aux soins (hors cystites) sans signes de gravité



Absence d'autre FDR d'EBLSE † et d'antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE † excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix β -lactamine selon la documentation microbiologique antérieure
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical)		

† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois; traitement par amoxi-clav, C2G, C3G, FQ dans les 3 mois; voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois; patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie

Infections urinaires associées aux soins (hors cystites) avec signes de gravité



Absence d'autre FDR d'EBLSE † et d'antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE †
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline- tazobactam	Choix β -lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Pipéracilline-tazobactam ou imipénème ou méropénème si choc septique
+ amikacine systématique		

† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois; traitement par amoxi-clav, C2G, C3G, FQ dans les 3 mois; voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois; patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie

Antibiothérapie documentée d'une infection à entérobactérie résistante aux C3G

Microbiologie



- Utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G en présence de signes de gravité ou de facteurs de risque de résistance. (AE)
- Interprétation de l'antibiogramme pour les EBLSE :
 - ✓ Infection urinaire, bactériémique ou non, sans signe de gravité : choix de la β -lactamine sur résultat de l'antibiogramme sans détermination de la CMI.
 - ✓ Autres infections : choix de la β -lactamine avec résultat CMI.
- Il n'est pas recommandé de demander la CMI du céfépime pour traiter une infection à entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et sans production de BLSE.

β -lactamines alternatives aux carbapénèmes (1)

- Il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible. (AE)
- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane-tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. (AE)

β-lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)



β-lactamine	Indications	Posologie, modalités*
Céfépime	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Posologie 4 à 6 g/j (si fonction rénale normale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes Posologie élevée (16 g/j si fonction rénale normale et poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires Autres infections : avis spécialisé	Posologie 4 à 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge de 2 g
Amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples à <i>E. coli</i> BLSE sans signe de gravité (concentration critique systémique)	Traitement initial en perfusion : 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour Relais oral : 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

* Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (hôpital et ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique

Infections urinaires (hors cystites)



Ordre de préférence des antibiotiques	EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
1 ^{er}	cotrimoxazole	cotrimoxazole
2 ^e	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	céfépime ou témocilline
4 ^e	amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline-tazobactam	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale
5 ^e	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	imipénème ou méropénème ou ertapénème
6 ^e	imipénème ou méropénème ou ertapénème	

BL et évènements indésirables (EI)

- Classe antibiotique avec un très bon profil de tolérance, index thérapeutique large
- Mais comme toujours des EI sont possibles:

RCP amoxicilline (Extrait):

- Leuconeutropénie, thrombocytopénie,
- Candidose buccale
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Colite associée aux antibiotiques
- Élévation ASAT/ALAT, ictère cholestatique
- Allergie, Rash cutané, DRESS, œdème de Quincke
- Maladie sérique
- Céphalées, convulsions, méningite aseptique...



Gestion des effets secondaires des antibiotiques

DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Séminaire 6, octobre 2017

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-lundi-9-oct./2017-gestion-des-effets-secondaires-desc-mit-lescure.pdf>

Xavier Lescure

Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Xavier Bichat – Claude Bernard
Inserm UMR 1137 équipe 5, université Paris Diderot, Sorbonne Paris cité



Cependant, depuis 2010, le nombre de cas de cristallurie avérée^[1] ou suspectée^[2] à l'amoxicilline sodique (injectable) rapportés aux CRPV a nettement augmenté, associée le plus souvent à une insuffisance rénale aigue nécessitant parfois une épuration extra-rénale.

Ces données ont été confirmées par l'enquête de pharmacovigilance présentée en septembre 2017. Plusieurs facteurs favorisant une cristallurie ont également été confirmés. Il s'agit de l'utilisation de l'amoxicilline à de fortes posologies, d'une préparation et/ou d'une administration non conformes, d'un pH urinaire acide et d'une faible diurèse.

> Respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions

- En curatif avec l'amoxicilline seule, il convient de respecter un(e) :
 - Posologie maximale journalière de 200 mg/kg/j sans dépasser 12g/j
 - Posologie maximale de 2g/perfusion et une perfusion lente (sur 20 à 30 mn)
 - Délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion : au maximum 1 h (si dilution réalisée dans une solution glucosée) ou au maximum 6 h (si dilution réalisée dans du sérum physiologique).
- En préventif avec l'association amoxicilline/acide clavulanique, il convient de respecter un(e) :
 - Posologie maximale de 2g/200mg/perfusion et une perfusion lente (sur 30 à 40 mn)
 - Volume de reconstitution : 50 ml à 100 ml selon le nom de la spécialité
 - Soluté de perfusion : ne pas utiliser de solution glucosée
 - Délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion : au maximum 1 h.

> Assurer une bonne hydratation du patient afin de maintenir une bonne diurèse

> Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) des patients présentant un ou plusieurs facteurs favorisant

> Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse au cours de ces traitements

> Réaliser en cas de traitement curatif avec de fortes posologies administrées, un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique afin d'adapter la posologie.



ELSEVIER



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 242–268

Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God[◇]

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Batista^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

^a *Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier V. Dupouy, Argenteuil, France*

^b *Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France*

^c *Service de pharmacie, hôpital de Melun, Melun, France*

^d *Service de pharmacie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France*

^e *Service de réanimation thoracique, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France*

^f *Service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France*

^g *Service de pharmacie, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France*

^h *Unité de contrôle de l'infection, institut Curie, Paris, France*

ⁱ *Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital de Melun, Melun, France*

Received 20 November 2015; accepted 29 January 2016

Available online 21 April 2016

Antibiotique	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION		Remarques	Vieille	Référence
					(voir protocoles joints)				
DCI									
Spécialité	Solvant,	Solvant	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou	Diffuseur			
Présentation	volume	Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)			Pompe ou Perfusion prolongée				
amikacine Amiklin®	EPTI 1ml/50mg 2ml/250mg 4ml/500mg 5ml/1000mg	NaCl 0,9%, G5% 20 mg/ml max (500mg dans 25 ml)	24h à 25°C Administration immédiate	Perfusion de 30mn Pas d'IVD ni de SC IM possibles, à éviter	pas d'intérêt	OUI Si perfusion de 30 min	Pic 30mn après fin perfusion Résiduelle si durée > 5j ou insuffisance rénale Néphrotoxicité, ototoxicité	OUI	8,9
amoxicilline Clamoxyl® 500mg/1,2g	EPTI 20ml/1g si IV 5ml/1gr si IM	NaCl 0,9% Max 20 mg/ml (1g dans 50 ml)	NaCl 0,9% à 25°C 20mg/ml : 8 h	IVD (3-4mn) : max 1g IVL (30-60mn) : max 2 g chez adulte 50mg/kg chez enfant IM possible	IV continu à la pompe sur 8h x3/j	NON Non rétrocédable	Hyperhydratation si > 2g/perf (cristallurie) Stabilité altérée par le G5%	NON	12,13,18
amoxicilline + acide clavulanique Augmentin® 500mg-50mg 1g/100mg 1g/200mg 2g/200mg	EPTI NaCl 0,9% 20ml/g	NaCl 0,9% uniquement Max 20mg/ml (1g/200mg dans 50ml)	Administration immédiate	IVD (3-4mn) : max 1ginjection adulte 25mg/kg injection enfant IVL (30-60mn) : max 2ginjection adulte 50mg/kg injection chez enfant Terminer la perfusion au max 60mn après la dilution	Non pour problème de stabilité	OUI Si perfusion de 30 min	Dose max acide clavulanique chez adulte 200mg injection soit 1200mg/j Si perfusion de solution glucosée, clamber la perfusion avant injection de l'antibiotique	OUI	8,12,13

Stabilité de l'amoxicilline in vivo administrée en perfusion continue pendant 24 heures

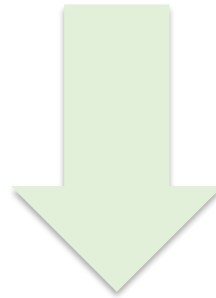
JP Bru, V. Tolsma, G. Beaune, A. Couturier, V. Vitrat

Centre Hospitalier Annecy Genevois

RICAI 18 et 19 décembre 2017 - Poster affiché 198

T+1h = 65,01 mg/ml (extrêmes 13,5-238 mg/ml)

T+24h = 58,2 mg/ml (extrêmes 7.9-241,4).



**Différence moyenne de concentration
entre T+1h et T+24h : 6,8 mg/ml
soit 10,4%.**

Conclusions

- A des concentrations < 40 g/L dans les poches de perfusion (NaCl 0.9%), la stabilité de l'amoxicilline est excellente.
- Les concentrations sériques après 24h de perfusion, sont très discrètement inférieures à celles mesurée 1 heure après le branchement des poches de perfusion. L'érosion des concentrations sériques est de l'ordre de 10% en 24h.

Recommendation/Recommandations

 Preparing and administering injectable antibiotics:
 How to avoid playing God[◇]

Antibiotique	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION		Remarques	Ville Oui/non	Référence
					(voir protocoles joints)				
DCI									
Spécialité	Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité *	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée	Diffuseur			
Présentation									
ceftazidime	Set de transfert	NaCl 0,9% ou G5%	8h à 25°C	IVL (30-60mm)	OUI	OUI	Si administration en continue, ne pas utiliser Fortumset® (volume de dilution trop important) Production de pyridines (produits de dégradation toxiques) > 1mg/ml, quelque soit la température si concentration >80mg/ml et durée ≥ 8h	OUI	5,6,8,9,12 20,25,26 36
Fortum®	EPPI	80 mg/ml max (production de pyridine à taux toxique au delà)			Continu IVSE ou pompe	Sur 8h x 3j			
500mg/1g2g	1ml/250mg 2ml/500mg 3ml/1g 10ml/10g	2g dans 25ml			Sur 8h x 3j	80mg/ml max			

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITEE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NECESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIERE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PENICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TEMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
CEFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
CEFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24 h à 37°	1 à 2 passages/jour, en HAD	R
CEFOTAXIME*	20 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° Limites de stabilité	Privilégier 2 passages/jour En HAD	H
CEFTAZIDIME	80 mg/ml	NaCl ou G5	8h à 21° 8h à 37°	3 passages/jour	O
CEFEPIME*	50 mg/ml	NaCl ou G5	Stable 8h à 25°	Par perfusions intermittentes sur 30 min' uniquement*** 3 passages/jour	O

Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital

Tanya du Plessis^{1*}, Genevieve Walls¹, Anthony Jordan² and David J. Holland¹

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Prospective interventional pharmacist based study 2015 at a 800 bed tertiary-level referral hospital in New Zealand
All adult inpatients labelled as “penicillin allergic”
Patients were ‘de-labelled’ / oral challenge or were referred to an immunology clinic according to study criteria
Follow-up 1 year after intervention.

250 patients with a label of ‘penicillin allergy’ were identified // reported penicillin allergy at 11%.

80% of study patients could be ‘de-labelled’

80% were ‘de-labelled’ after an interview with the pharmacist alone

16% had an uneventful oral challenge

4% were deemed to be inappropriately labelled after referral to an immunology clinic.

Changes to inpatient antibiotic therapy were recommended in 61% of ‘de-labelled’ patients

No patients had adverse events after commencing on penicillin antibiotics.

At the 1 year follow-up, 98% of patients who were ‘de-labelled’ had no adverse events to repeated administration of penicillin antibiotics.

Dans le futur \pm proche ?

Remerciements: Diapositives empruntées au Dr Remy Gauzit

Nouveaux inhibiteurs des β -lactamases

- Profils d'inhibition variables :
 - en fonction des classes en particulier MBL (B) et oxacillinases (D)
 - au sein d'une même classe (oxacillinases D)
- Pk/Pd différents
- Variation d'activité selon la structure 3D ou les mutations sur boucle Ω rendant « fragiles » ces molécules au long court
- Mais quel progrès quand même !

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur</p>

β-lactamines/inhibiteurs

	EBLSE	AmpC	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imip/relebactam (MK 7655)	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam* (RPX 7009)	++	++	++	-	-	+/-	-
Cefépime/zidebactam (WCK 5222)	++	++	++	+	++	++	±
Mero/nacubactam	++	++	++	++	++	++	+
Cefépime/VNRX 5133	++	++	++	++	++	++	++
ETX 2514/sulbactam	++	+	+	+	-	-	+

* AMM Europe novembre 2018

Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection
The TANGO I Randomized Clinical Trial

Kaye KS JAMA 2018; 319 : 788

- Succès clinique : supériorité vs pipéracilline-tazobactam
- Eradication microbiologique : non-infériorité

Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial

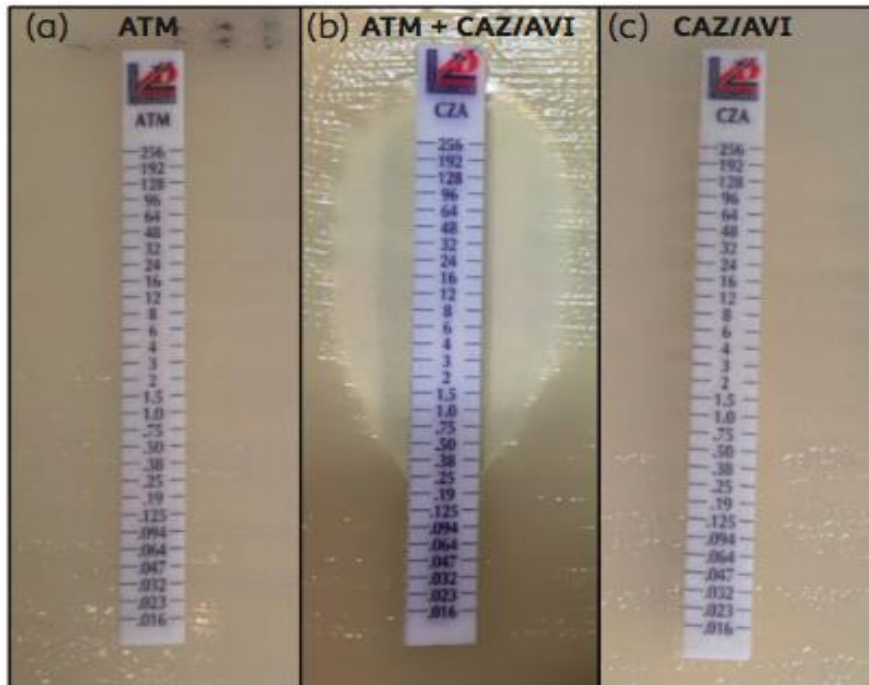
Wunderik RG Inf Dis Ther 2018

- Entérobactérie carbapénème - I ou R, tout site d'infectieux
- Supériorité de méropenem/vaborbactam vs BAT (Best Available Therapy) : 66 % (21/32) vs 33 % (5/15), $p=0,03$
- Petit effectif

TANGO III : vs Pipéracilline-tazobactam dans les pneumonies associées aux soins et/ou PAVM (fin inclusion 01/12/2020)

Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Jayol A JAC 2018doi:10.1093/jac/dkx393



63 souches de *K.p* colistine-R

- KPC (n=11)
- OXA 48 (n=48)
- NDM (n=8)
- OXA 181 (n=5)
- NDM/OXA 48 ou NDM/OXA 181 (n=7)

- 10 pts
- 4 IU, 2 IIA, 1 médiastinite, 1 ILC, PAVM



6 guérison avec 2 récives à J90

Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection

Shaw E JAC 2018 doi:10.1093/jac/dkx496

Céfiderocol

- Céphalosporine stable/quasi toutes les β -lactamases et carbapénémases
- **Nouveau mécanisme d'action** (utilise les canaux ferrique) → probable activité/tous mécanismes de résistances des BGN (y compris MBL, **ABRI**, *P aeruginosa* toto-R, *S maltophilia*)

TABLE 2 Frequency of resistance of *P. aeruginosa* PAO1 to cefiderocol and ceftazidime

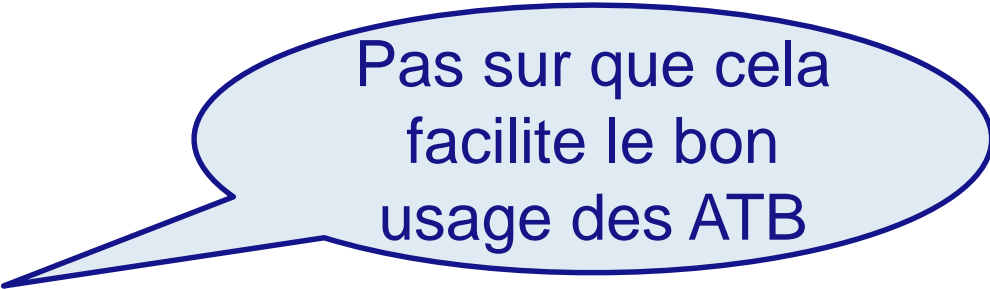
Drug	Frequency of resistance ^a at:	
	4× MIC	10× MIC
Cefiderocol	2.9×10^{-8}	$<7.1 \times 10^{-9}$
Ceftazidime	3.1×10^{-7}	3.4×10^{-7}



- Etudes de phase III en cours :
 - Pneumonies liées aux soins dont PAVM
 - Infections à BGN carbapénème-résistants (urines, bactériémies, pneumonies)

CID 2019; 69 (suppl 7)
Portsmouth S LID 2018
Falagas ME JAC 2017
Ito A AAC 2016

Sulopenem



Pas sur que cela
facilite le bon
usage des ATB

- Carbapénème IV et **per os**
- Spectre identique à celui de l'ertapénème
Plus actif sur BLSE
- Essais phase II en cours dans les infections urinaires et les infections intra-abdominales

Conclusion

Une famille d'antibiotiques très utile:

Une vraie boîte à outil!!! mais le résultat dépend de la qualité du bricoleur

- Spectres antibactériens adaptés à toutes les profils de résistance (du multi sensible à la BHRé)
- Choisir la molécule la mieux adaptée à chaque situation clinique (Pas tournevis pour planter un clou!!!!)
- Apprendre à l'utiliser correctement (PK/PD)
- Pour une durée adaptée (Traitement le plus court possible)

Afin de préserver l'avenir...