

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)

spécialité en Infectiologie

21 rue Beaurepaire, 75019 Paris

Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

Le point sur les i, l'ancien, le nouveau, quelles conséquences pour le clinicien ?

Raphaël Lepeule

Unité Transversale de Traitement des Infections
Département Prévention, Diagnostic et Traitement des
Infections.

Hôpitaux Henri Mondor, APHP, Créteil

Membre du CA-SFM



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor

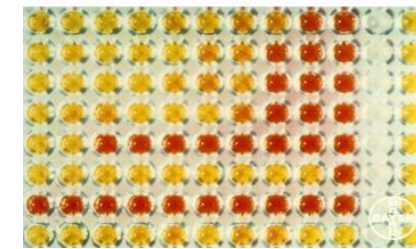
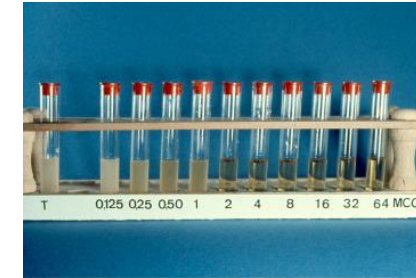


Antibiogramme et concentrations critiques

Antibiogramme =

positionner des **concentrations minimales inhibitrices** (CMI), (macrodilution, microdilution, bandelettes a gradient), ou des **diamètres** (diffusion en milieu gélose),

en regard de **concentrations** ou diamètres dits **critiques**



Anciennes catégorisations (avant 2019)



S

Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique



I

Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation



R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

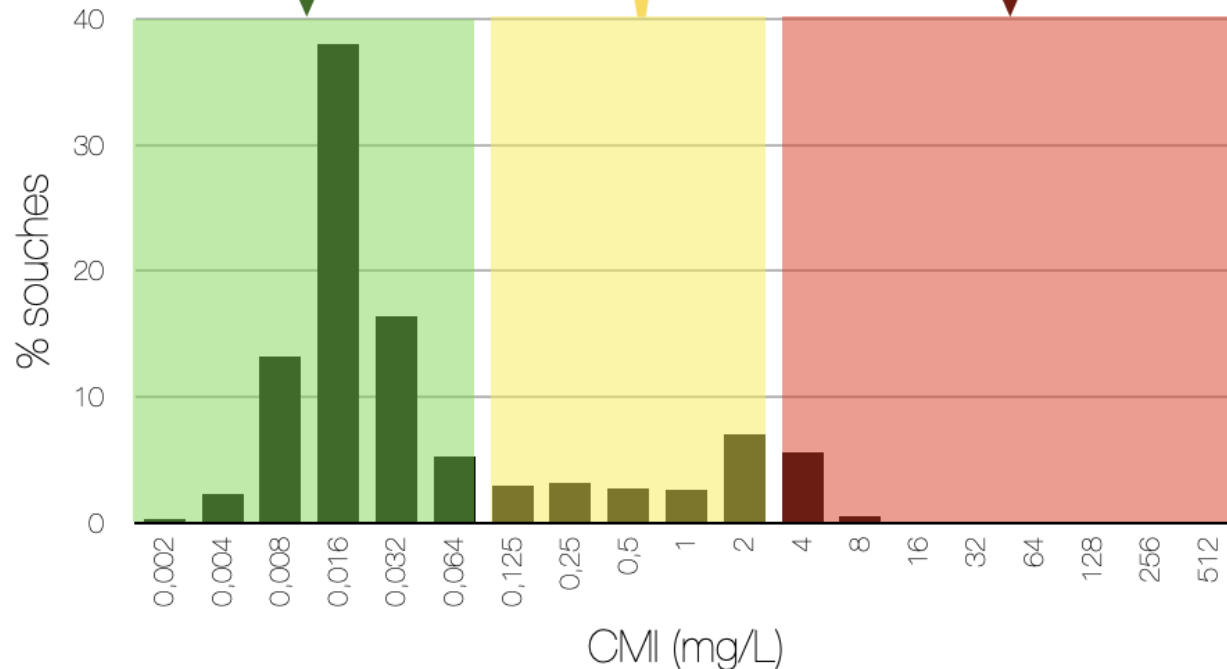
Anciennes catégorisations (avant 2019)

Intermédiaire

- Exigence d'une forte exposition à l'antibiotique : utilisation de la forte posologie ou bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude : efficacité thérapeutique incertaine ou zone grise technique

Sensible

Résistant



Pour la majorité des cliniciens :

I = incertitude donc très rarement utilisé, uniquement dans les situations d'impasse.

« S à forte exposition » ou « forte posologie » : notion largement ignorée.

Nouvelles catégorisations

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

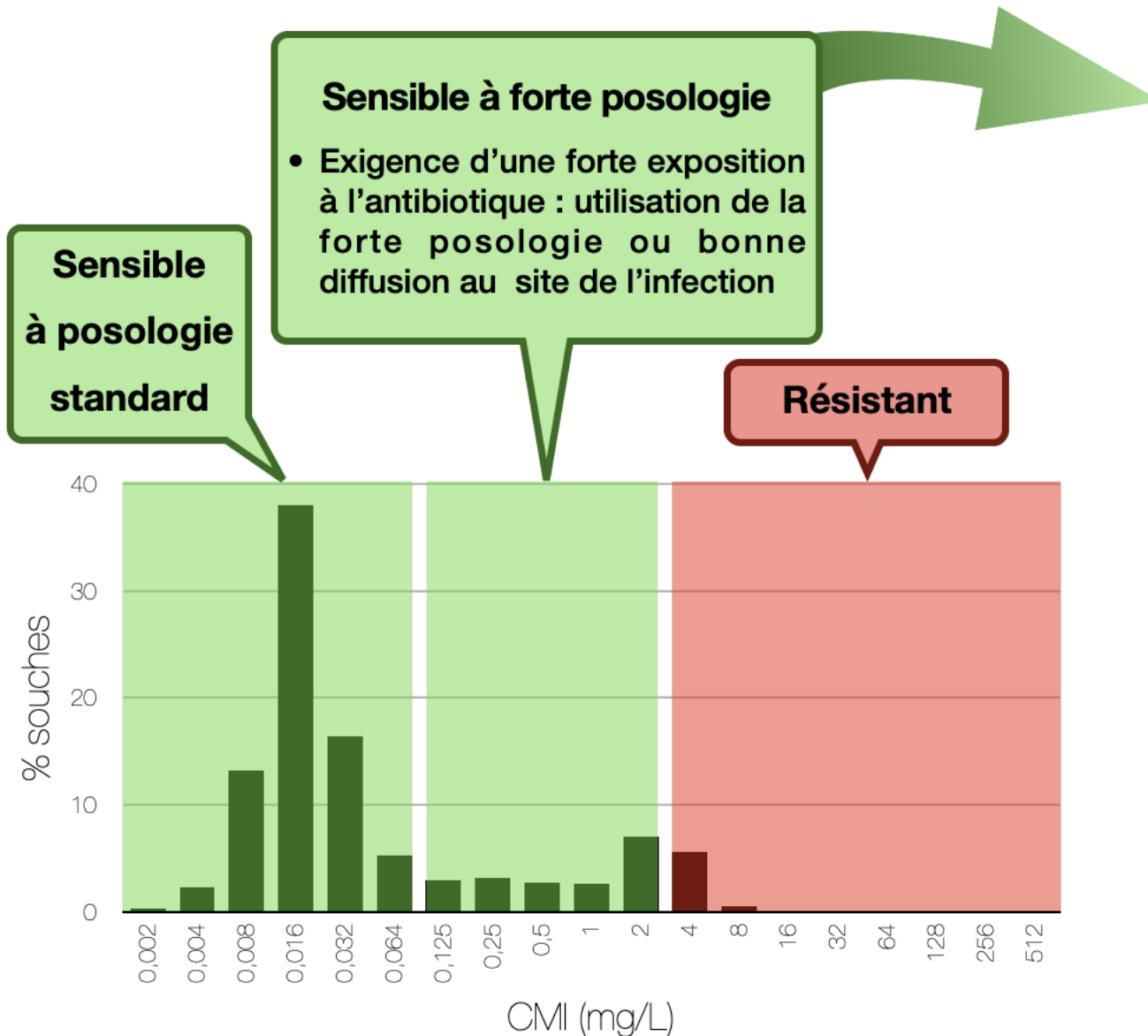
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

Nouvelles catégorisations



Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration dose unitaire, augmentation du nombre de prises, modification voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex: β -lactamines dans les urines)

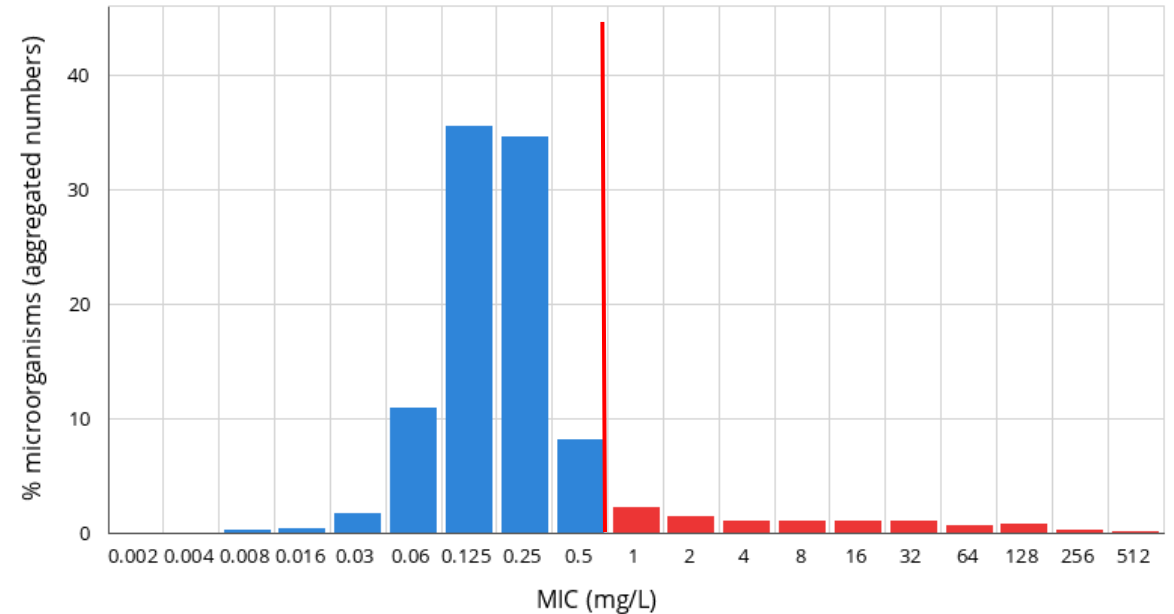
Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

Détermination des concentrations critiques : approche bactériologique

=> Cut-Off épidémiologique *ECOFF*

Ceftazidime / Escherichia coli
International MIC distribution - Reference database 2022-06-01
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

Confidence interval: -
15364 observations (85 data sources)

Détermination des concentrations critiques : approche clinique

=> valeurs de CMI seuil au-delà desquelles l'échec clinique est probable.

Analyse de 5 études publiées

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC ≤ 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

Détermination des concentrations critiques : approche clinique

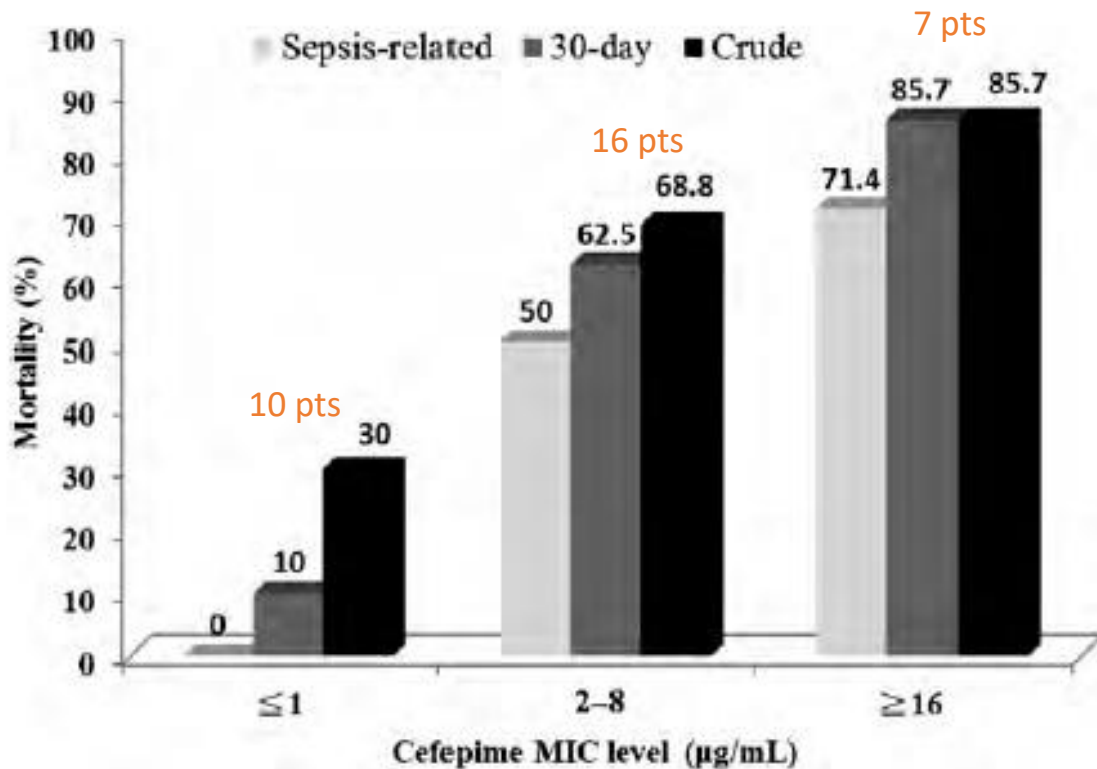


Figure 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy (n = 33) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

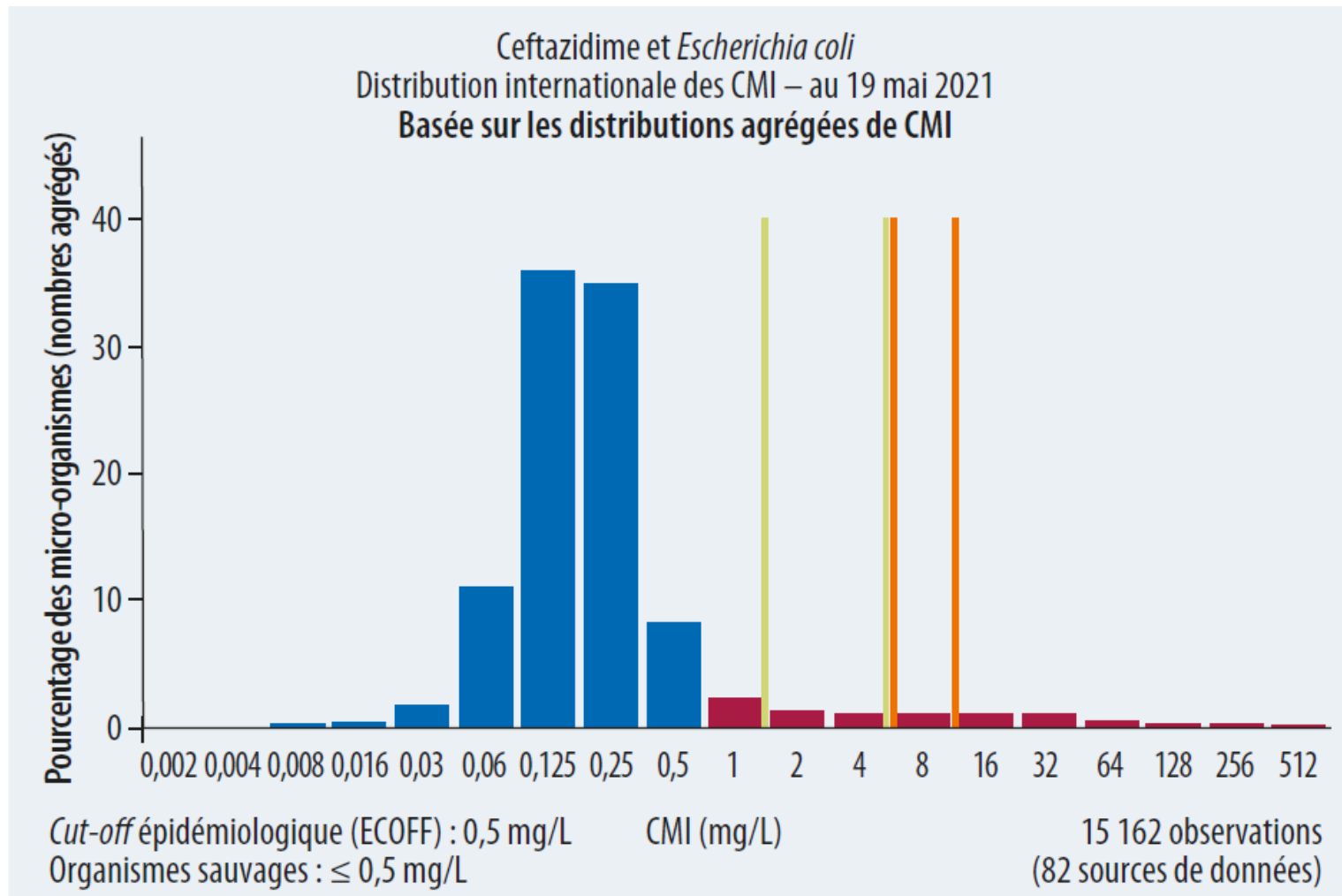
Etude rétrospective, bactériémies à E-BLSE, comparaison céfépime vs carbapénèmes

33 patients traités par céfépime (18 *E. cloacae*, 8 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*)

⇒ BP CLSI = 8 mg/l

⇒ nouveau BP clinique = 1 mg/l

Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



ECOFF = 0,5 mg/L

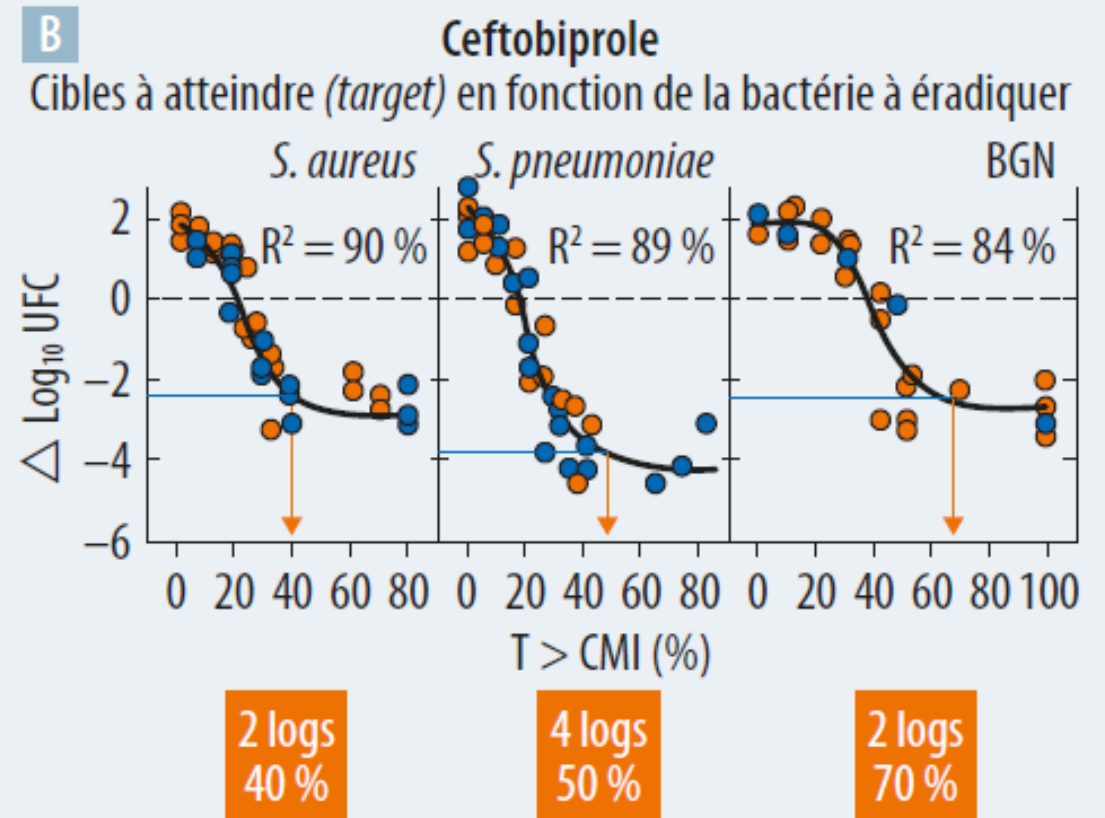
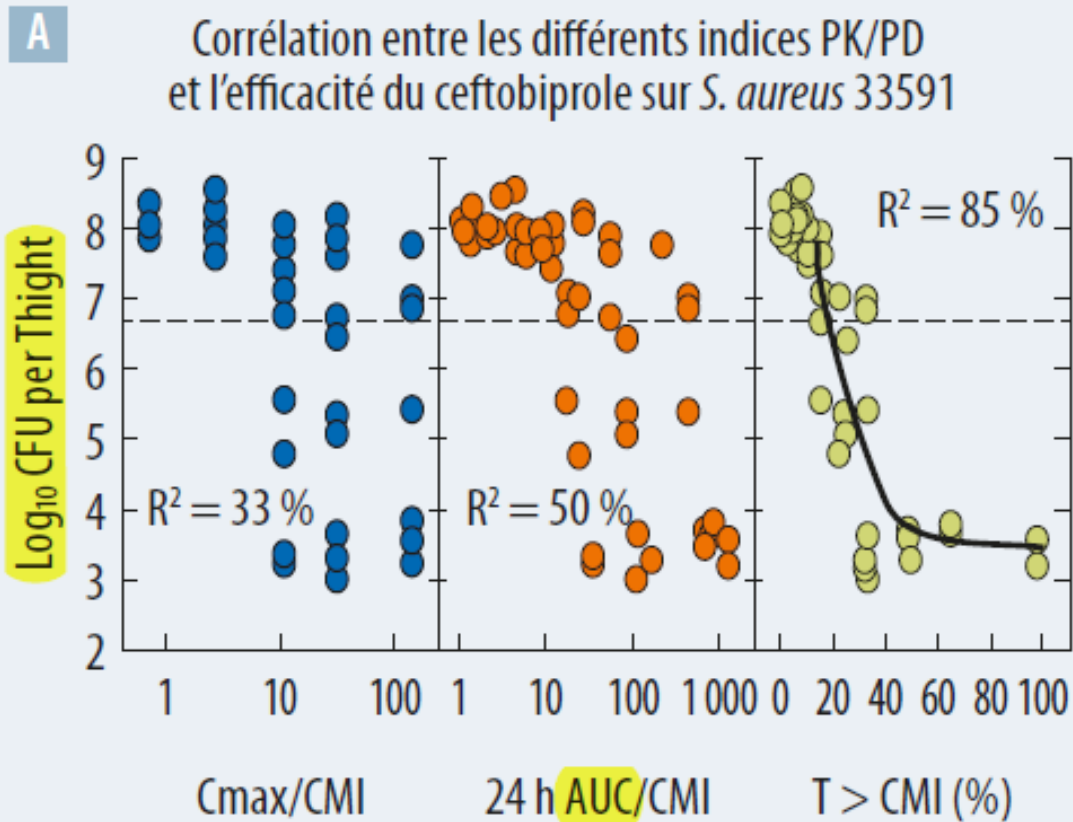
CC cliniques = 1 et 4

CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

Concentrations critiques PK/PD ?

Première étape : déterminer la cible d'efficacité « PD »



Concentrations critiques PK/PD ?

Deuxième étape : déterminer la PK de l'antibiotique et le modèle dans la population d'intérêt

Déterminer les paramètres PK :

Population d'étude : volontaires sains/population de patients infectés ?

=> Modalités d'administrations

=> Volume de distribution

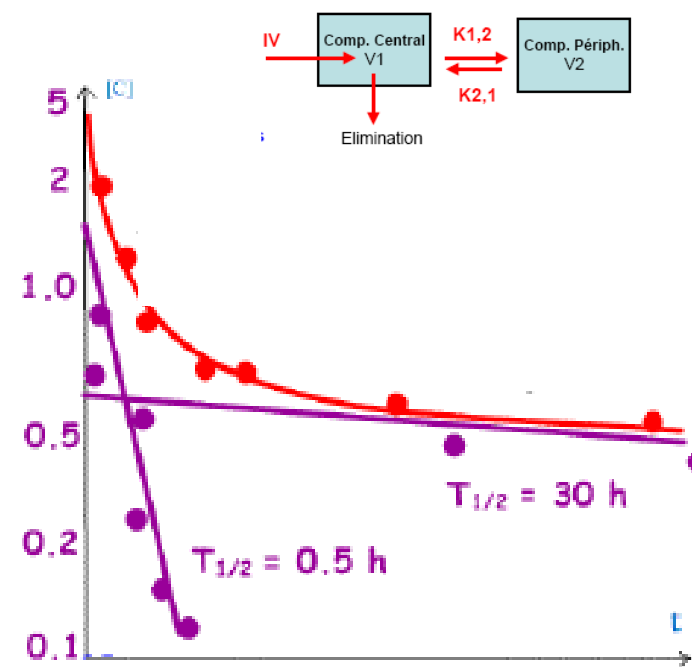
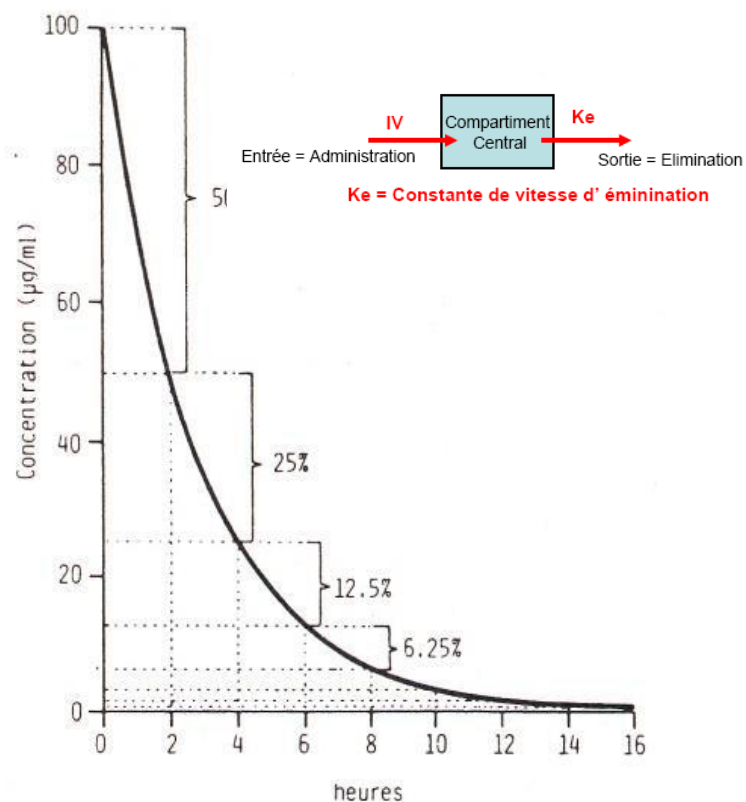
=> Nombre de compartiment

=> $\frac{1}{2}$ vie d'élimination

=> C_{max}

=> C_{min}

=> Fixation protéique



Concentrations critiques PK/PD ?

Troisième étape : corrélér la PK à la cible d'efficacité



- Simulation de Monte-Carlo : simulation de très nombreux patients en faisant varier les paramètres et les modalités d'administration

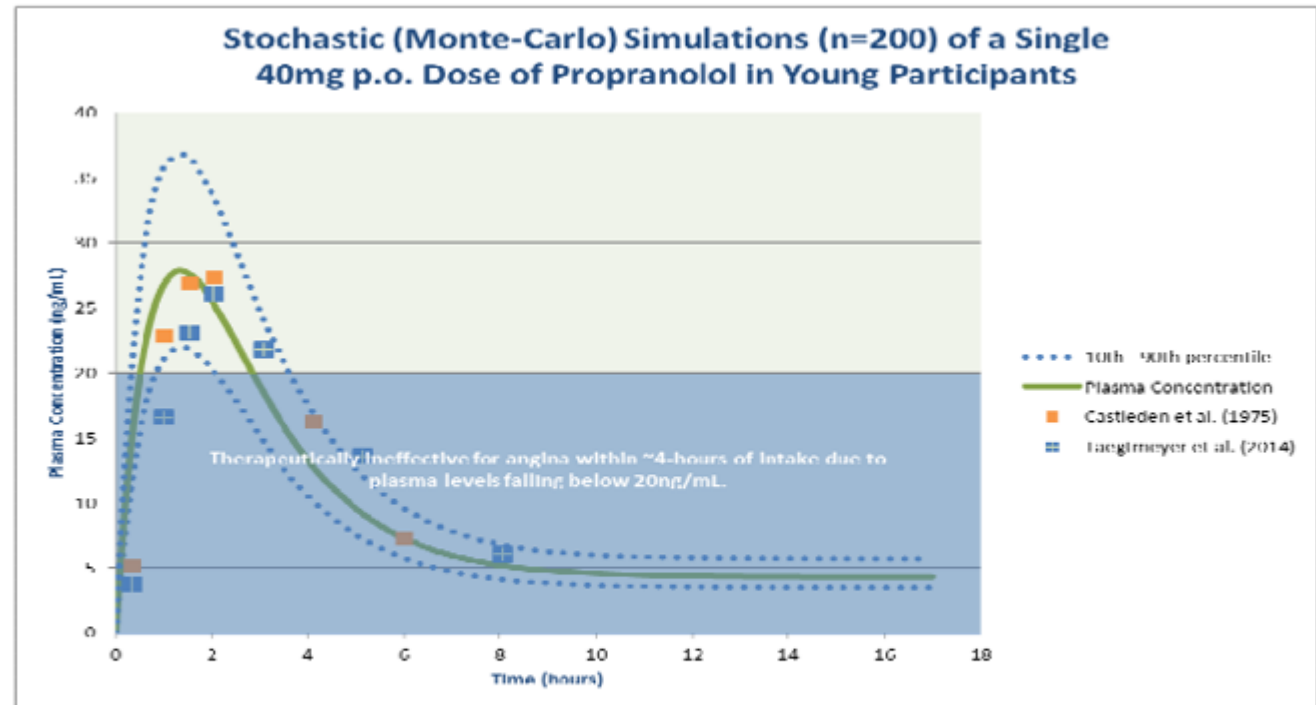
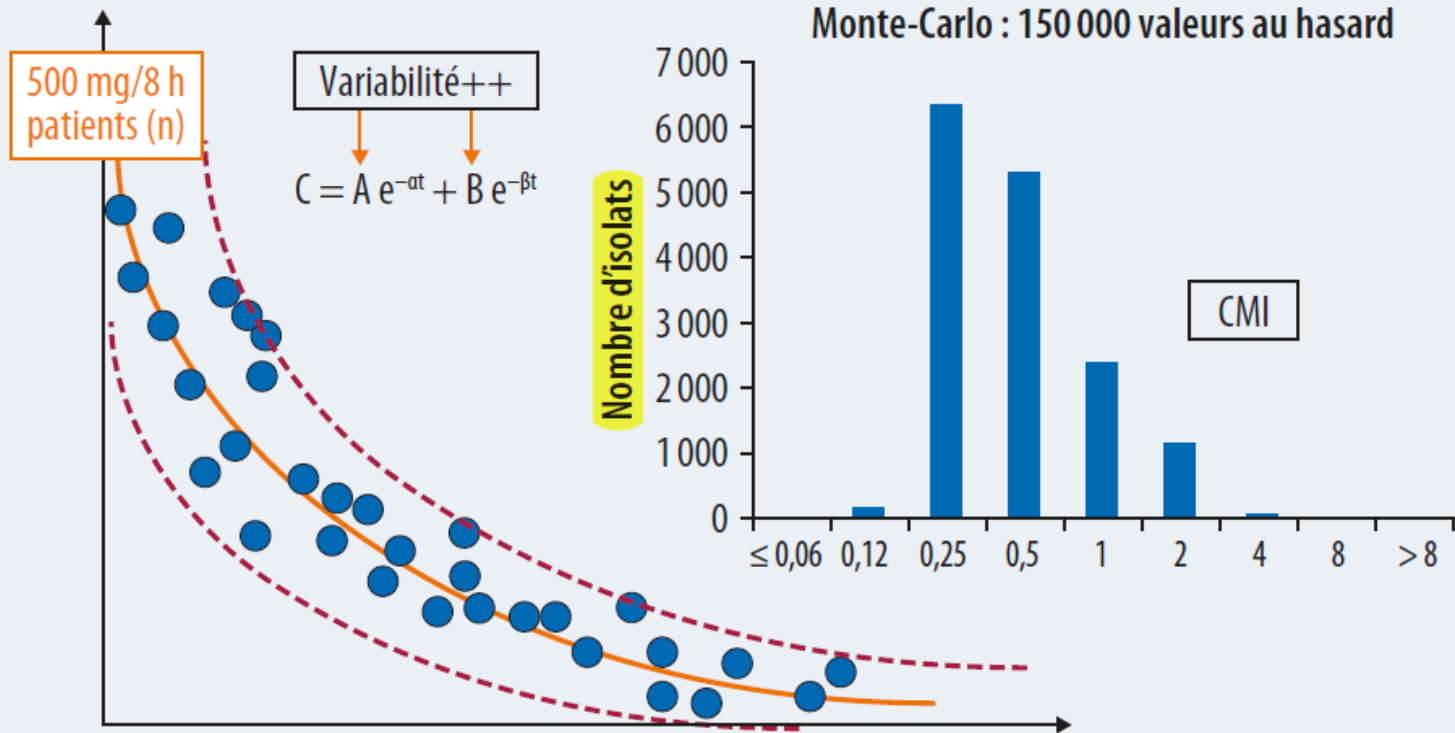


Figure 1.(a) Results of the Monte-Carlo simulations to describe pharmacokinetics of young patients with validation from the Taegtmeyer 2014 publication (Taegtmeyer et al., 2014). The dotted lines illustrate the 10th and 90th percentiles of plasma levels of the young population.

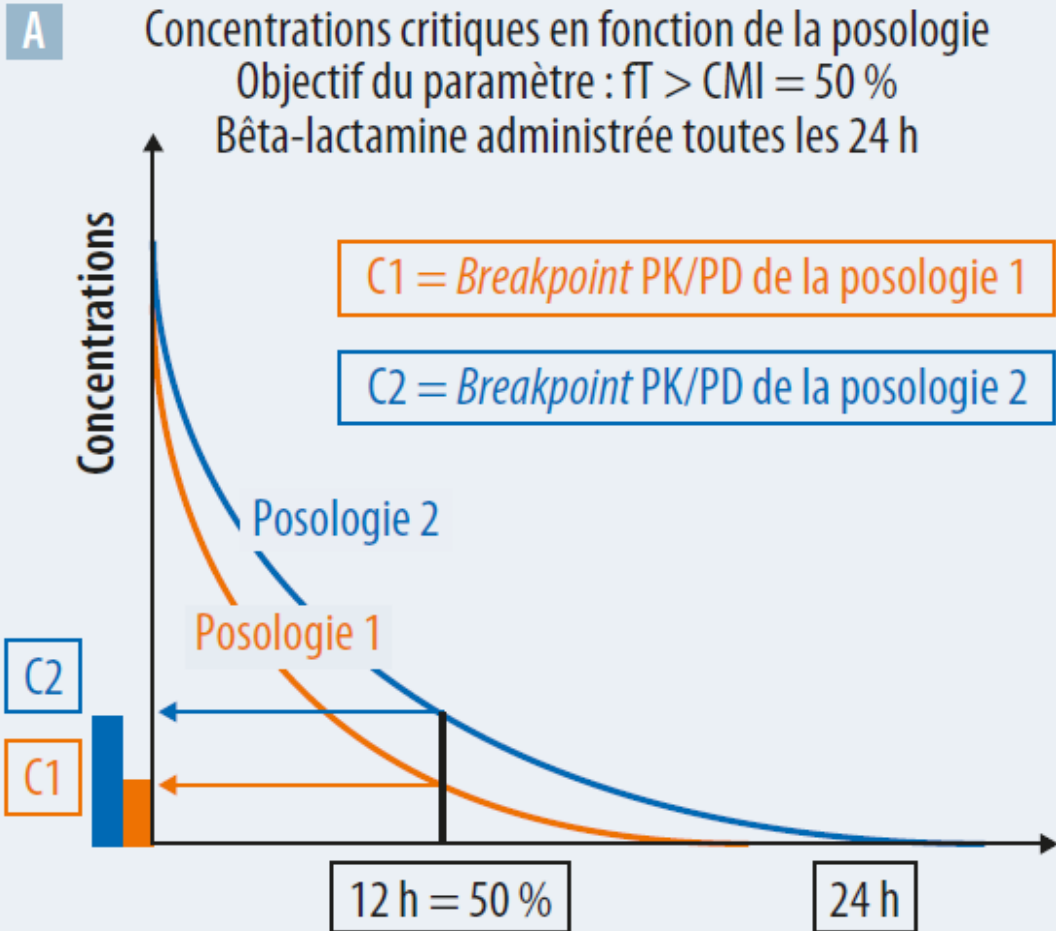
Concentrations critiques PK/PD ?

Troisième étape : corrélérer la PK à la cible d'efficacité



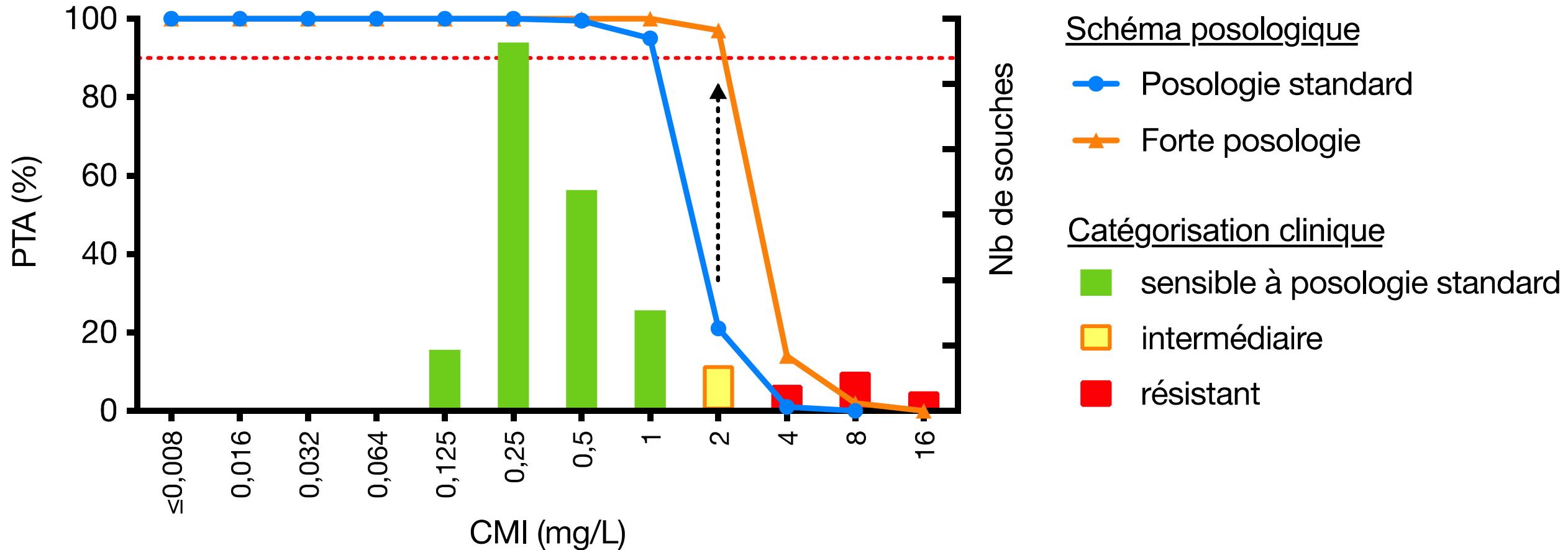
- Simulation de Monte-Carlo
- Pour chaque CMI et pour une posologie donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD
- PTA (probability of target attainment) > 90%

Concentrations critiques PK/PD ?

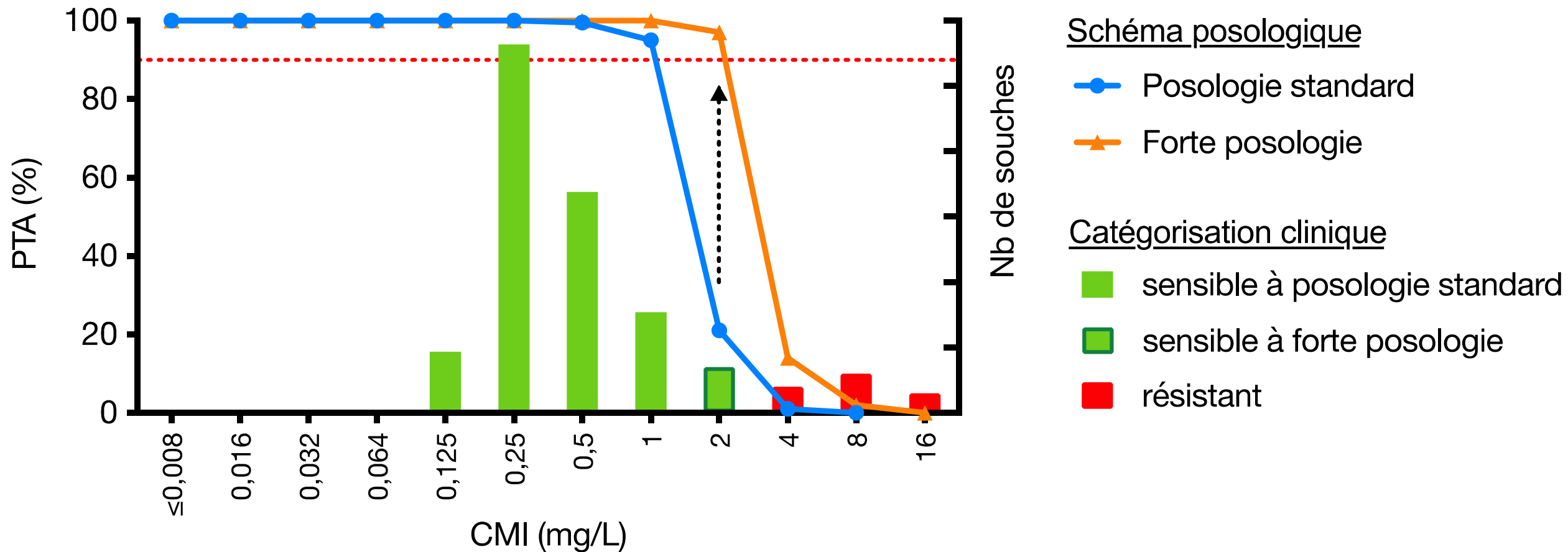


- C1 : CC Sensible à posologie standard
- C2 : CC Sensible à forte posologie

Concentrations critiques PK/PD (avant 2019)



Concentrations critiques PK/PD (nouvelles catégorisations)



Exemple d'*Escherichia coli*

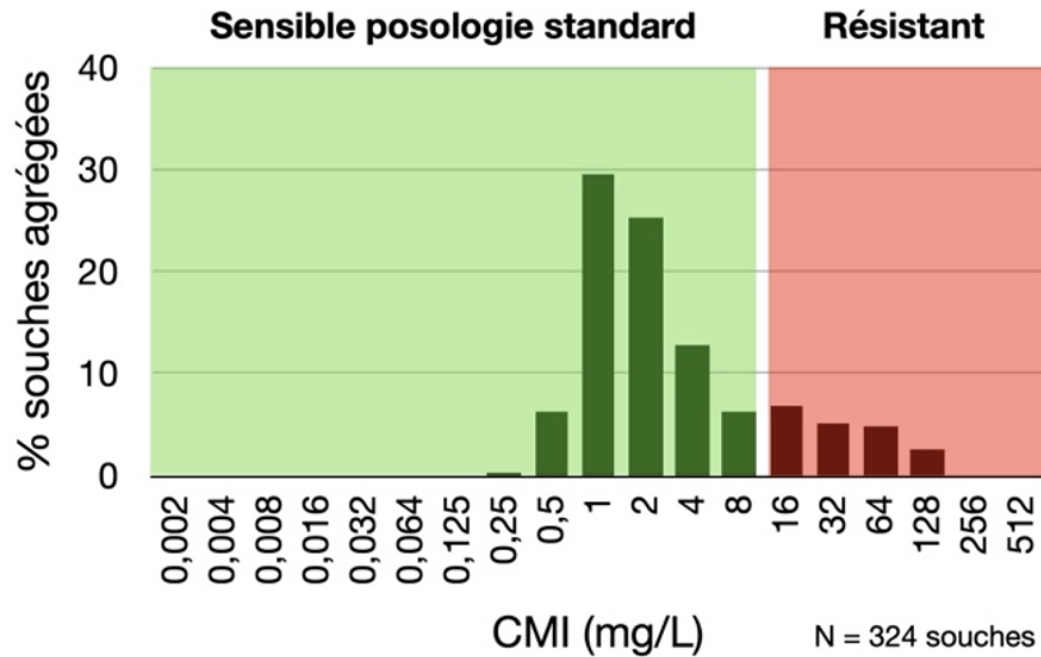
<i>Escherichia coli</i>	Ancienne Catégorisation	Nouvelle Catégorisation
Amoxicilline	R	R
Amoxicilline-ac.clavulanique (cystite)	R	R
Amoxicilline-ac.clavulanique (hors cystite)	R	R
Céfotaxime	I	SFP
Imipénème	S	S
Ciprofloxacine	S	S
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	S	S
...

Les couples antibiotique/bactérie « a forte posologie » obligatoire

A

Ceftazidime-avibactam – *P. aeruginosa*

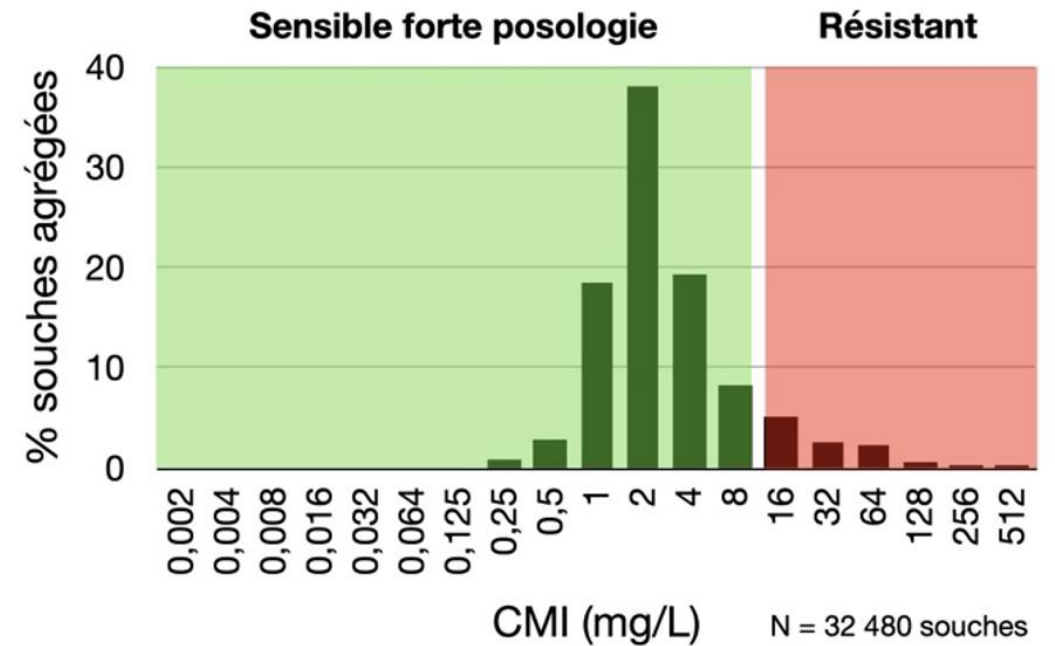
Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



B

Ceftazidime – *Pseudomonas aeruginosa*

Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



Cas particulier du *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ancienne catégorisation	Nouvelle catégorisation
Ticarcilline		SFP
Ticarcilline-ac.clavulanique		SFP
Pipéracilline		SFP
Pipéracilline-tazobactam		SFP
Ceftazidime		SFP
Céfépime		SFP
Aztréonam		SFP
Imipénème		SFP
Méropénème	S	S
...		
Ceftolozane-tazobactam	S	S
Ceftazidime-avibactam	S	S
Imipénème-relebactam	S	S

Risque de mésusage des antibiotiques ?

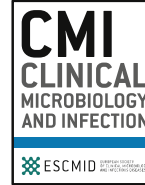


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Etude rétrospective avant/après la mise en place des nouvelles catégorisations à Lausanne

Infections à *P aeruginosa* sensible aux bêta lactamines

Among the 264 patients included, 40 (15.2%) received meropenem, 3.4% (5/148) before EUCAST update versus 30.2% (35/116) after ($p < 0.001$)

Original article

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Aline Munting¹, Jean Regina¹, José Damas¹, Loïc Lhopitallier¹, Antonios Kritikos², Benoît Guery¹, Laurence Senn³, Benjamin Viala^{3,*}

Table 2

Unadjusted risk factors associated with meropenem prescription

	Overall (n = 264)	No meropenem prescription (n = 224)	Meropenem prescription (n = 40)	Univariable OR [95% CI]	P-Value
Study period after new EUCAST criteria (%)	116 (43.9)	81 (36.2)	35 (87.5)	12.3 [5.07- 37.11]	<0.001

Risque de mésusage des antibiotiques ?



N = 171

Période 1, avant les nouvelles recommandations
I : effet thérapeutique incertain

Patient présentant
une infection
monomicrobienne à
P. aeruginosa sauvage

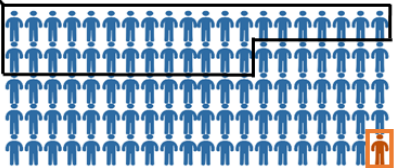


N = 120

Période 2, après les nouvelles recommandations
I : sensible à forte exposition

Réévaluation 48 heures après le
rendu de l'antibiogramme

Avec avis de l'équipe
transversale d'infectiologie



2/171 (1.2 %)

↑ = utilisation inappropriée
de MEM or CFT

p-value < 0.001

Avec avis de l'équipe
transversale d'infectiologie



13/120 (10.8 %)

Posologie standard ? Forte posologie ?



Posologie standard ? Forte posologie ?

CEFOTAXIME MYLAN 500 mg, poudre pour solution injectable (IM-IV)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

Adultes

- 3 g/jour en moyenne pouvant être portée jusqu'à 12 g selon la sévérité de l'infection.
- Dans les infections urinaires, la posologie de 2 g/jour peut être suffisante.
- Prophylaxie des résections endoscopiques de prostate: 1 g I.V à l'induction anesthésique.
- Méningites: 200 à 300 mg/kg/jour, on ne dispose pas d'éléments d'efficacité ou de tolérance au-delà de 24 g/jour.
Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48-72 heures:
 - 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
 - suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48-72 heures selon la CMI de la souche isolée

ANSM - Mis à jour le : 21/02/2011



Posologie standard ? Forte posologie ?

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 12.0, valid from 2022-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents). Alternative dosing regimens may result in equivalent exposure. The table should not be considered a guidance for dosing in clinical practice, and does not replace specific local, national, or regional dosing guidelines. However, if national practices significantly differ from those listed below, EUCAST breakpoints may not be valid. Situations where less antibiotic is given as standard or high dose should be discussed locally or regionally.

Uncomplicated UTI: acute, sporadic or recurrent lower urinary tract infections (uncomplicated cystitis) in patients with no known relevant anatomical or functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities.



ANNEXE 7

A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CA-SFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; des alternatives posologiques aboutissant à une exposition identique à l'antibiotique sont acceptables.

Ce tableau ne doit pas être considéré comme une recommandation posologique dans la pratique clinique et ne remplace pas les recommandations posologiques locales ou nationales spécifiques. Cependant, si les pratiques nationales diffèrent de manière significative de celles énumérées ci-dessous, les valeurs critiques d'EUCAST peuvent ne pas être valides. Les situations où des posologies inférieures d'antibiotique sont administrés en standard ou à forte dose doivent être discutées localement ou régionalement. Ces posologies standards et fortes sont définies pour un adulte de poids standard, sans insuffisance rénale ou hépatique. Les règles d'adaptation posologiques doivent s'appliquer le cas échéant.



Posologie standard ? Forte posologie ?

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Benzylpénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV		Méningites : Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 0,06 mg/L sont sensibles Pneumonie à <i>S. pneumoniae</i> : les concentrations critiques sont fonction de la posologie : Pour une dose de 1,2 g (2 MU) x 4 IV, les souches de CMI ≤ 0,5 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 (4 MU) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 1 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 2 mg/L sont sensibles
Ampicilline	2 g x 3 IV	2 g x 4 IV		Méningites : 2 g x 6 IV Non-disponible en France.
Ampicilline-sulbactam	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 3 IV	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 4 IV		Non-disponible en France.
Amoxicilline IV	1 g x 3-4 IV En révision	2 g x 6 IV		Méningites : 2 g x 6 IV Jusqu'à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections IV dans certaines indications (notamment méningites).
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg - 1 g x 3	0,5 g x 3 oral	
Amoxicilline-acide clavulanique	(1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3-4 IV En révision	(2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3 IV		

Adapté à la pratique française ?



Posologie standard ? Forte posologie ?

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Céfadroxil	0,5-1 g x 2 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,5 - 1 g x 2 oral	
Céfalexine	0,25-1 g x 2-3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,25 - 1 g x 2 - 3 oral	
Céfazoline	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		
Céfépime	1 g x 3 ou 2 g x 2 IV	2 g x 3 IV		
Céfidérocol	2g x 3 en perfusion de 3h	-		
Céfixime	0,2-0,4 g x 2 oral	-	0,2 - 0,4 g x 2 oral	
Céfotaxime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		Méningites : 2 g x 4 IV S. aureus : 2 g x 3 IV
Cefpodoxime	0,1-0,2 g x 2 oral	-	0,1 - 0,2 g x 2 oral	
Ceftaroline	0,6 g x 2 IV sur 1 heure	0,6 g x 3 IV sur 2 heures		<i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI _s égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV		
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures			

Modalités d'administration ?



Groupe de travail fortes posologies

ANNEXE 7

A. Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CA-SFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; des alternatives posologiques aboutissant à une exposition identique à l'antibiotique sont acceptables.

Ce tableau ne doit pas être considéré comme une recommandation posologique dans la pratique clinique et ne remplace pas les recommandations posologiques locales ou nationales spécifiques. Cependant, si les pratiques nationales diffèrent de manière significative de celles énumérées ci-dessous, les valeurs critiques d'EUCAST peuvent ne pas être valides. Les situations où des posologies inférieures d'antibiotique sont administrés en standard ou à forte dose doivent être discutées localement ou régionalement. Ces posologies standards et fortes sont définies pour un adulte de poids standard, sans insuffisance rénale ou hépatique. Les règles d'adaptation posologiques doivent s'appliquer le cas échéant.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Benzylpénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV		Méningites : Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 0,06 mg/L sont sensibles Pneumonie à <i>S. pneumoniae</i> : les concentrations critiques sont fonction de la posologie : Pour une dose de 1,2 g (2 MU) x 4 IV, les souches de CMI ≤ 0,5 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 (4 MU) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 1 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 2 mg/L sont sensibles
Ampicilline	2 g x 3 IV	2 g x 4 IV		Méningites : 2 g x 6 IV Non-disponible en France.
Ampicilline-sulbactam	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 3 IV	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 4 IV		Non-disponible en France.
Amoxicilline IV	1 g x 3-4 IV En révision	2 g x 6 IV		Méningites + 2 g x 6 IV Jusqu'à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections IV dans certaines indications (notamment méningites).

ANNEXE 8

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection sur matériel prothétique... Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à faible dose » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte dose » (FS). Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues peuvent être nécessaires pour certaines infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte dose » (FS) et/ou des durées de perfusions plus longues pour certaines infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte dose » (FS). Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en administration continue peuvent être utilisés. Cependant, la stabilité des antibiotiques dépend de leurs caractéristiques pharmacocinétiques.



Pénicillines	Posologie standard	Situations particulières & commentaires
Pénicilline G	3 MU toutes les 6 h	En cas de pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , la posologie dépend de la CMI : - CMI ≤ 0,5 mg/L : 3 MU x 4 - CMI = 1 mg/L : 4 MU x 4 - CMI = 2 mg/L : 4 MU x 6
Pénicilline V	1 MU per os toutes les 8 à 6 h	Non applicable
Amoxicilline iv	50 à 100 mg/kg/jour en 3 à 4 administrations espacées de 8 à 6 h	Administration discontinuée : 100 à 200 mg/kg/jour en 6 administrations (perfusions de 30 à 60 min toutes les 4 h) Administration continue : 100 à 200 mg/kg/jour [stabilité jusqu'à 12 h] après dose de charge de 2 g sur 1 h
		Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.

Groupe de travail fortes posologies : objectifs

- **Adaptées aux pratiques réelles des prescriptions d'antibiotiques en France.**
- Patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique.
- **Ne s'appliquent pas à certaines situations** cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : **choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...**
- Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues pour les antibiotiques « temps dépendant » (β -lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir les cibles PK/PD d'efficacité, mais le risque de toxicité doit être pris en compte.
- Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en **administration continue** sont proposés, dans ces cas **la durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif**. Cependant la stabilité des antibiotiques dépend de leurs concentrations, du solvant utilisé et de la température extérieure, les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.

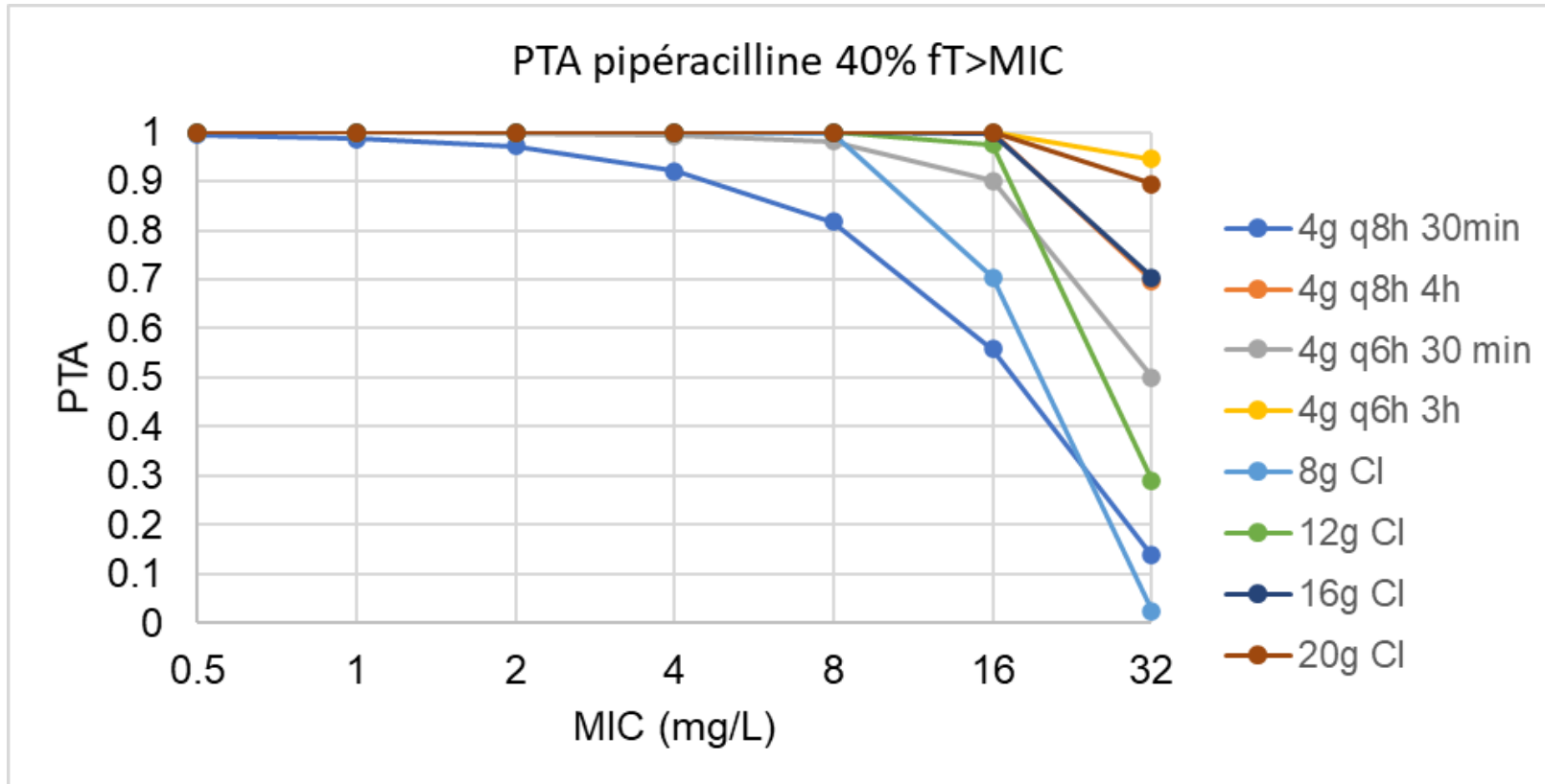
Exemple de l'amoxicilline

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg - 1 g x 3



Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Amoxicilline <i>per os</i>	1 g <i>per os</i> toutes les 8 h	1 g <i>per os</i> toutes les 8 h	<p>La posologie indiquée correspond à la pratique française et peut être utilisée que les souches soient catégorisées « S » ou « SFP ».</p> <p>Pour les <i>Enterobacterales</i> et les entérocoques, cette posologie est associée aux concentrations et diamètres critiques validés pour les infections urinaires (pour les autres types d'infections, les concentrations et diamètres critiques des aminopénicillines administrés par voie orale sont en cours d'élaboration).</p> <p>La posologie journalière de 1 g x 2 est indiquée dans le traitement d'éradication des infections à <i>Helicobacter pylori</i> et le traitement des angines à streptocoque du groupe A.</p> <p><i>Haemophilus spp.</i> : catégorisation minimale « sensible à forte posologie ».</p>

Exemple de la pipéracilline-tazobactam



Breakpoint PK/PD = 8/16 mg/L

Posologies standards
4g q6h 30min (Eucast)
8g CI

Fortes posologies
4g q6h 3h (Eucast)
≥ 12g CI

Exemple de la pipéracilline-tazobactam

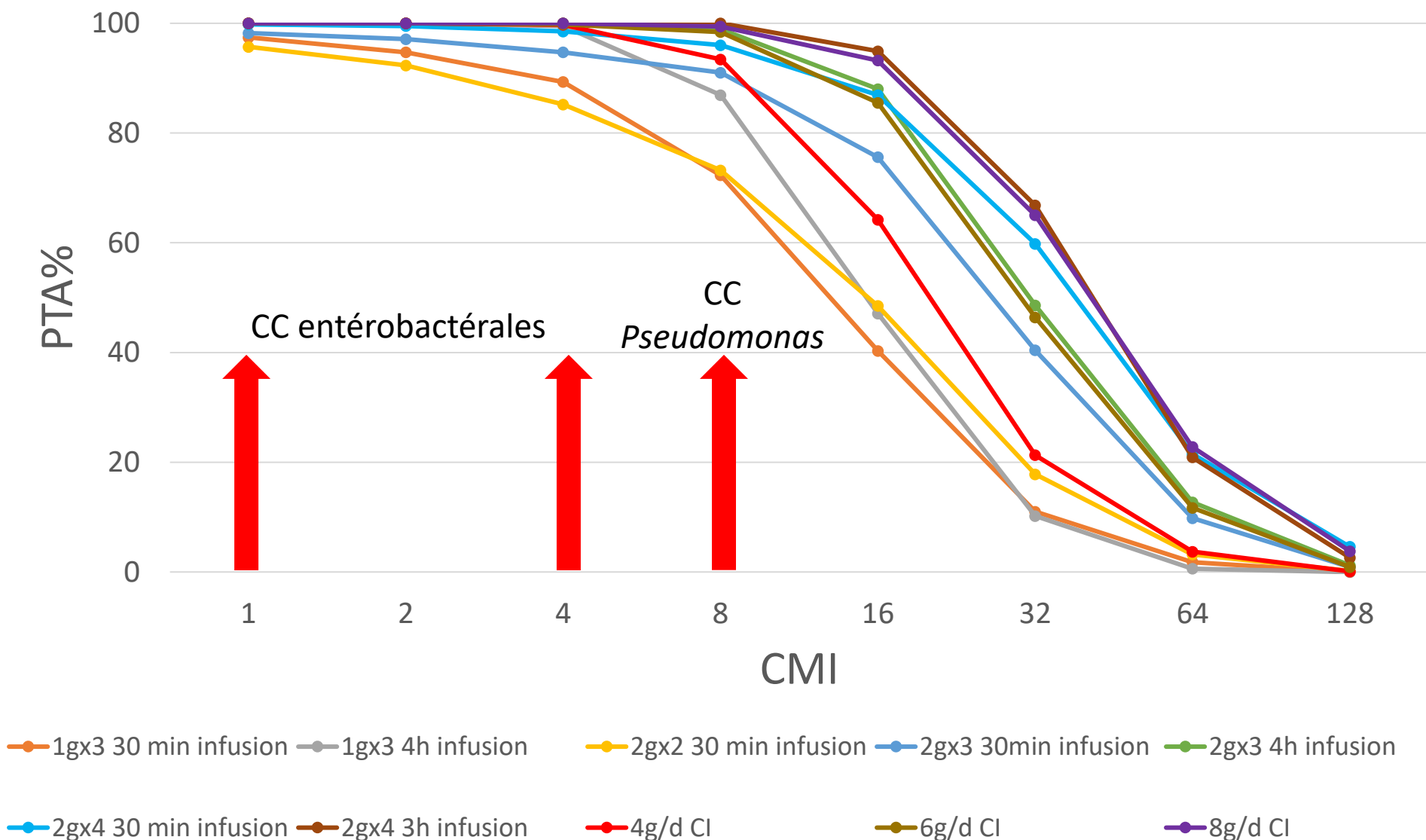
Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 3 IV x 4 IV ou x3 en perfusion de 4h	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV en perfusion de 3h		Une posologie plus faible de (4g pipéracilline +0.5g tazobactam) x3 est adaptée à certaines infections telles les IU compliquées, les infections intra-abdominales et les infections du pied diabétique, mais inadaptée aux infections liées à des souches résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.



Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

Exemple du cefepime

Cible: $ft > MIC = 50\%$, Modèle TAM



Exemple du cefepime

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie
Céfépime	1 g x 3 ou 2 g x 2 IV	2 g x 3 IV



Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas spp.</i>)	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h
		Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Céfépime (infection à <i>Pseudomonas spp.</i>)	Non applicable	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h
		Administration continue : ≥ 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min

Exemple de la ceftazidime et ceftazidime-avibactam

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures	



Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie
Ceftazidime	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4h
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min
Ceftazidime-avibactam	[2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable

Conclusion

⇒ **Ne plus rendre aux cliniciens la lettre I**

⇒ Favoriser l'utilisation des **molécules sensibles à forte posologies** (en particulier dans les situations où elles sont rendues systématiquement SFP)

⇒ Utilisation du **nouveau tableau CA-SFM -SPILF –SFP** : posologies et modalités d'administration. (Attention aux situations particulières, pas un guide thérapeutique)

⇒ **Appropriation et communication** aux prescripteurs : à intégrer dans les recommandations thérapeutiques locales