



*Quels sont les freins et les leviers pour choisir et/ou produire des antibiotiques à faible impact en France?*

# Le point de vue du prescripteur en médecine humaine

Dr Sylvain Diamantis

Infectiologue, groupe Bon Usage SPILF

Lundi 14 novembre 2022 - PARIS



# Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2022)

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : **non**
- Conférencier ou auteur/rédacteur d'articles ou documents : **non**
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestation: **non**
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique: **non**

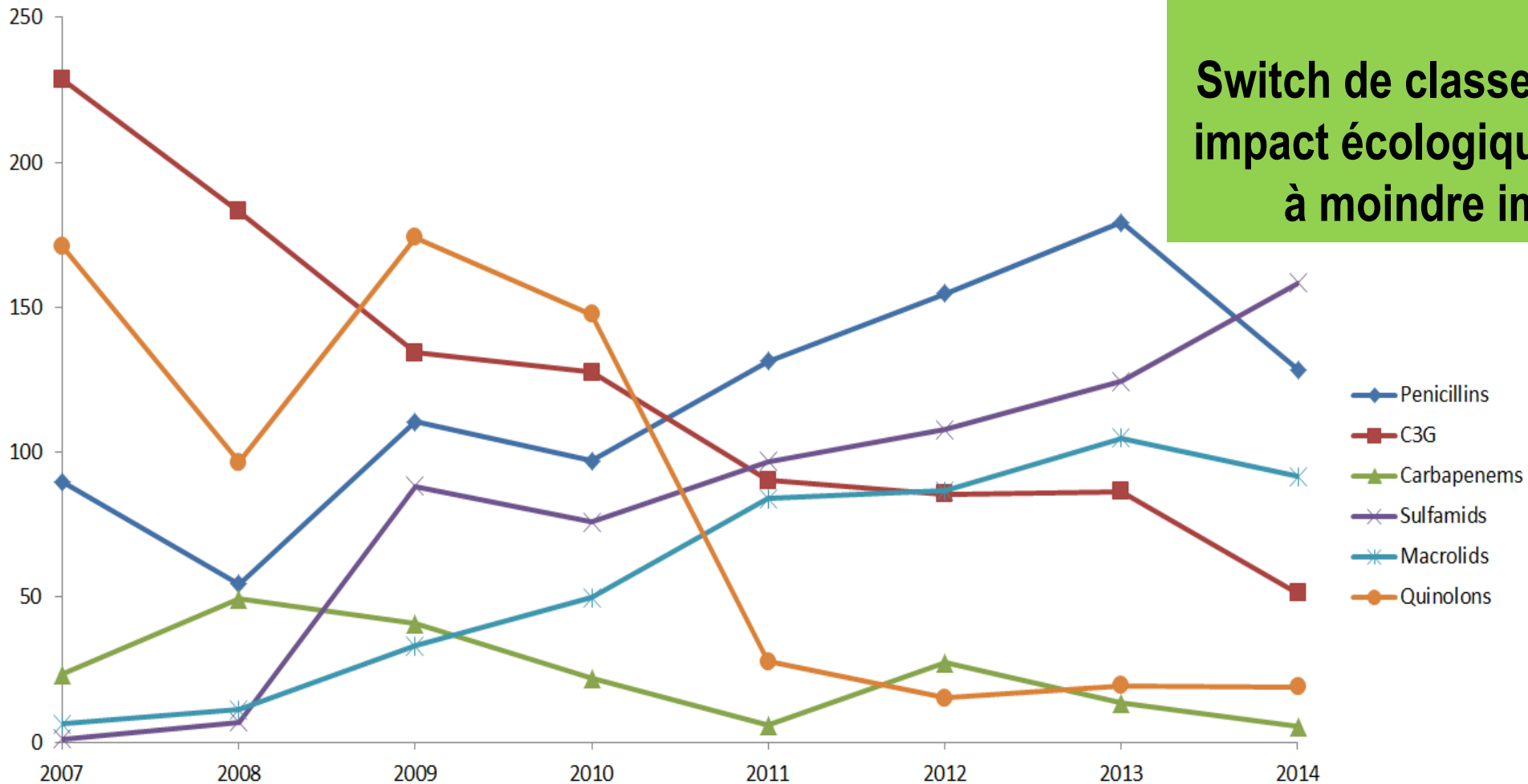
# Référent en antibiothérapie: Deux objectifs

**Traiter  
efficacement**

**Prévenir les  
résistances**

- ✓ **Moins prescrire d'antibiotiques**
- ✓ **Restreindre l'usage des antibiotiques à fort impact écologique**
- ✓ **Privilégier les antibiotiques épargnant les microbiotes**

# Antibiotique stewardship en réanimation Melun



**Switch de classe des molécules à fort impact écologique pour les molécules à moindre impact écologique**

# Résistance de *pseudomonas* en réanimation

---

	2007-2010 (n=204)	2011-2014 (n=177)	RR	95% CI	p-value
Piperacillin	96(47%)	23(13%)	1.9	1.65-2.31	< 0.01
Ceftazidim	85(42%)	20(11%)	1.8	1.58-2.19	< 0.01
Imipénèm	78(38%)	31(18%)	1.5	1.3-1.84	< 0.01
Ciprofloxacin	150(74%)	32(18%)	3.0	2.39-3.82	< 0.01
Amikacin	75(27%)	2(1%)	2.2	1.99-2.61	< 0.01

---

# Résistance des entérobactéries du groupe 3

Characteristics	All patients (n=5442)	2007-2010 (n=1939)	2011-2014 (n=3503)	p-value
enterobactérie G3	333(6,1%)	118	215	
enterobactérie G3 Cpase HP	39(0,7%)	20(17%)	19(9%)	0,02
enterobactérie G3 norflo R	104(19%)	57(48%)	47(23%)	<0,0001

# Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting

Slain d. et al *Critical Care Research and Practice* 2011

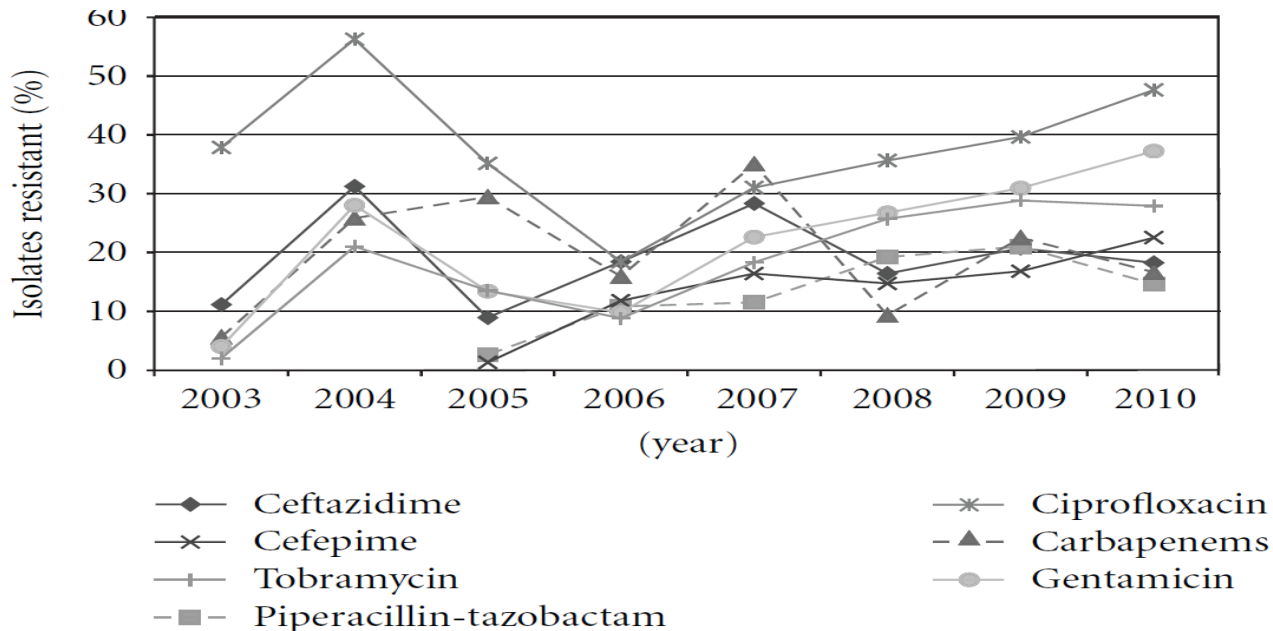
TABLE 1: Intensive care unit anti-pseudomonal antibiotic utilization (2003–2010).

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Cefepime	4.5	4.0	18.5	36.5	68.5 <sup>†</sup>	<b>92.5</b>	36.0	<b>90.5<sup>†</sup></b>
Ceftazidime	<b>90.5</b>	<b>62.5</b>	53.0	38.0	24.5	39.0	23.5	25.5
Piperacillin-tazobactam	87.0	124.5	127.5	115.5 <sup>†</sup>	97.5	<b>139.0</b>	130.0 <sup>†</sup>	<b>133.0</b>
Carbapenems	30.0	52.5	53.0	60.0	48.5	<b>112.†</b>	<b>88.5</b>	78.5
Ciprofloxacin	<b>192.5</b>	<b>148.0</b>	57.8	25.5	40.0	66.5	48.0	87.0
Gentamicin	10.5	20.5	<b>40.0</b>	<b>26.5</b>	8.5	17.5	10.5	11.0
Tobramycin	1.0	0.5	42.5	<b>56.5</b>	<b>58.0</b>	48.0	35.0	31.0

Data expressed as defined daily dose (DDD) per 1000 patient-days.

The two years with the highest percentage of specific antibiotic use are bolded.

<sup>†</sup>Year with two cycles of this antibiotic in VAP protocol.



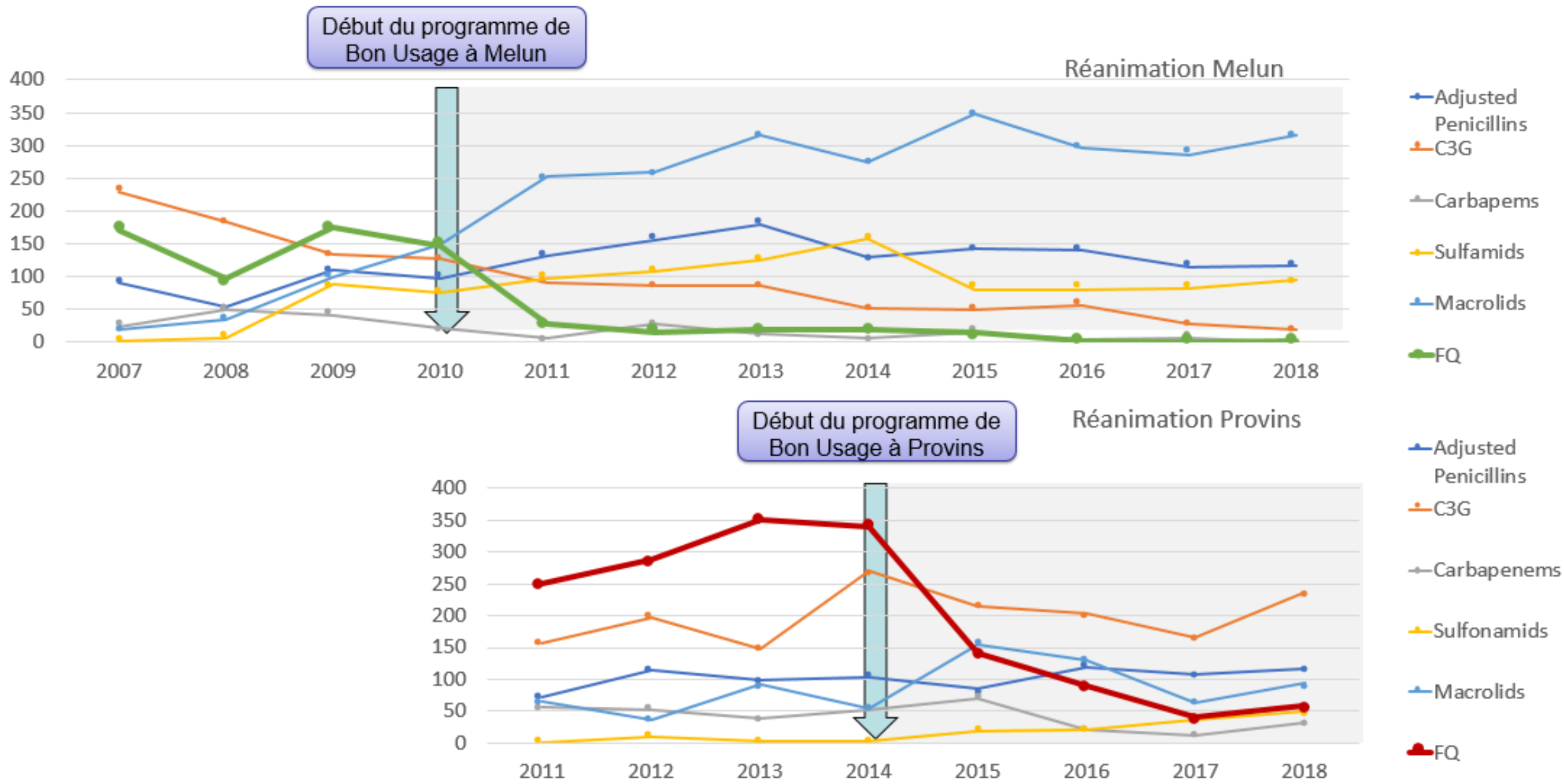
- Diminution Cefta et Cipro
- Augmentation carba et cefep



**Echec**

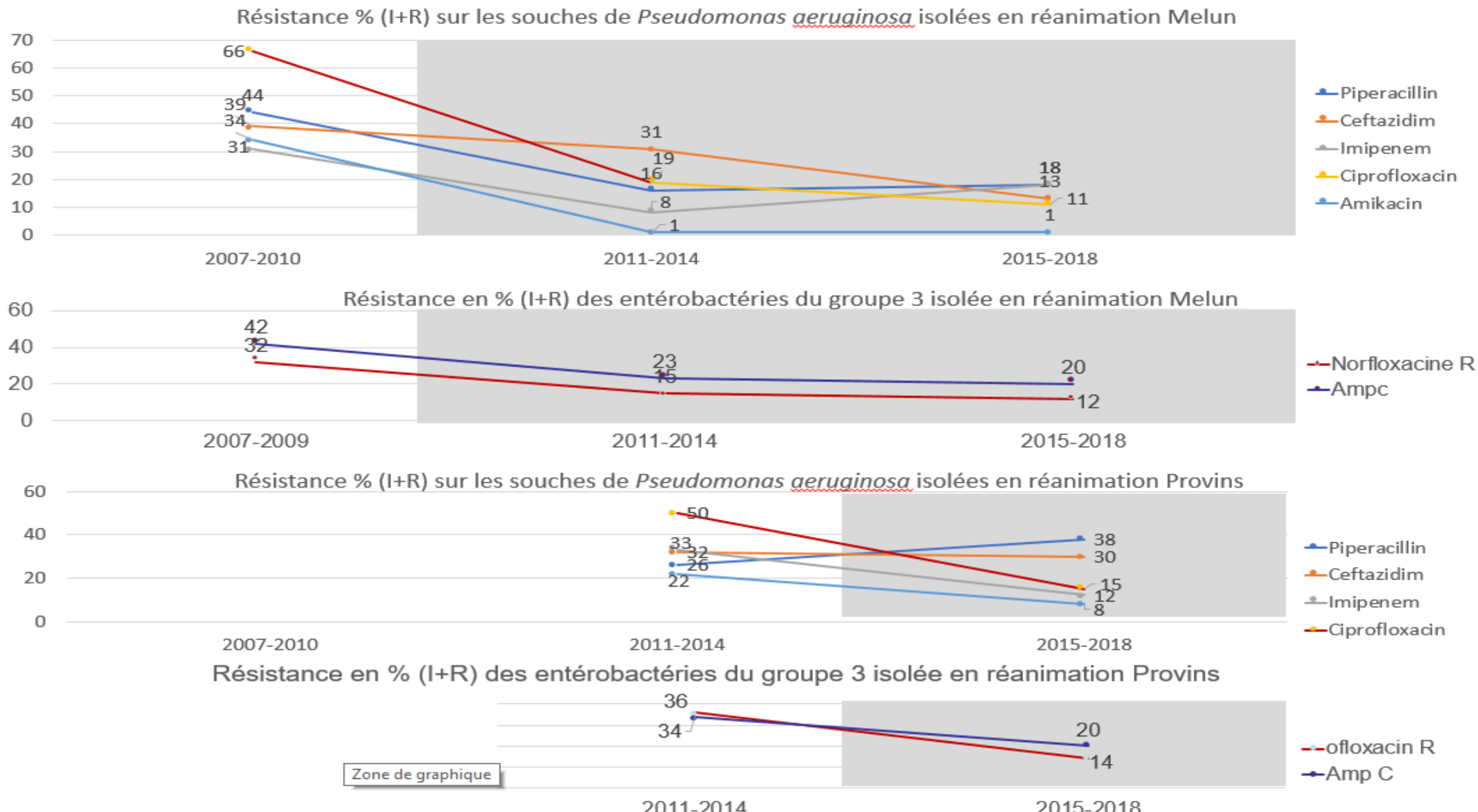
La diminution de l'ensemble des classes d'antibiotiques à large spectre semble nécessaire

# Figure 1 : Consommation d'antibiotique en réanimation en DDJ/1000JH





# Figure 2 : Evolution des résistances bactériennes en réanimation en % (R+I)



## Résistance des *Pseudomonas aeruginosa* isolées de bactériémies GHSIF 2020-2021

	2020	2021
	N(R+I) =17	N(R+I) =35
Pipéracilline	4(23,5)	3 (8,5)
Piperacillin-tazobactam	3(17,6)	3 (8,5)
Ceftazidime	1(5,8)	2 (5,7)
Céfépime	1(5,8)	2 (5,7)
Imipeneme	1(5,8)	1 (2,8)
Ciprofloxacine	1(5,8)	1 (2,8)
Amikacine	1(5,8)	1 (2,8)

Il est nécessaire de produire des molécules à moindre impact antibiotique pour poursuivre ce type d'action:

Amoxicilline

Temocilline

Cefoxitine

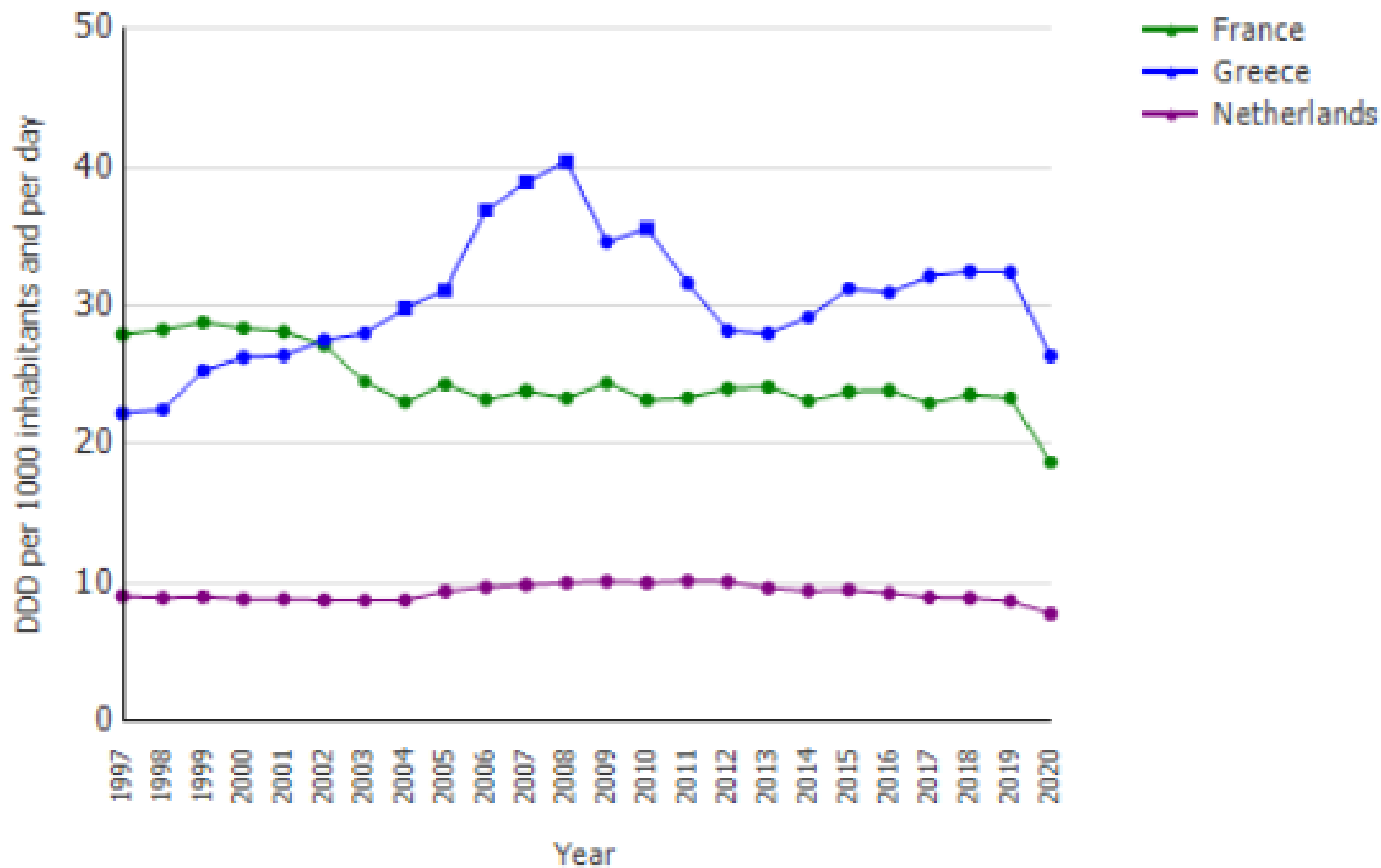
Piperacilline

Ticarcilline

Piperacilline –tazobactam

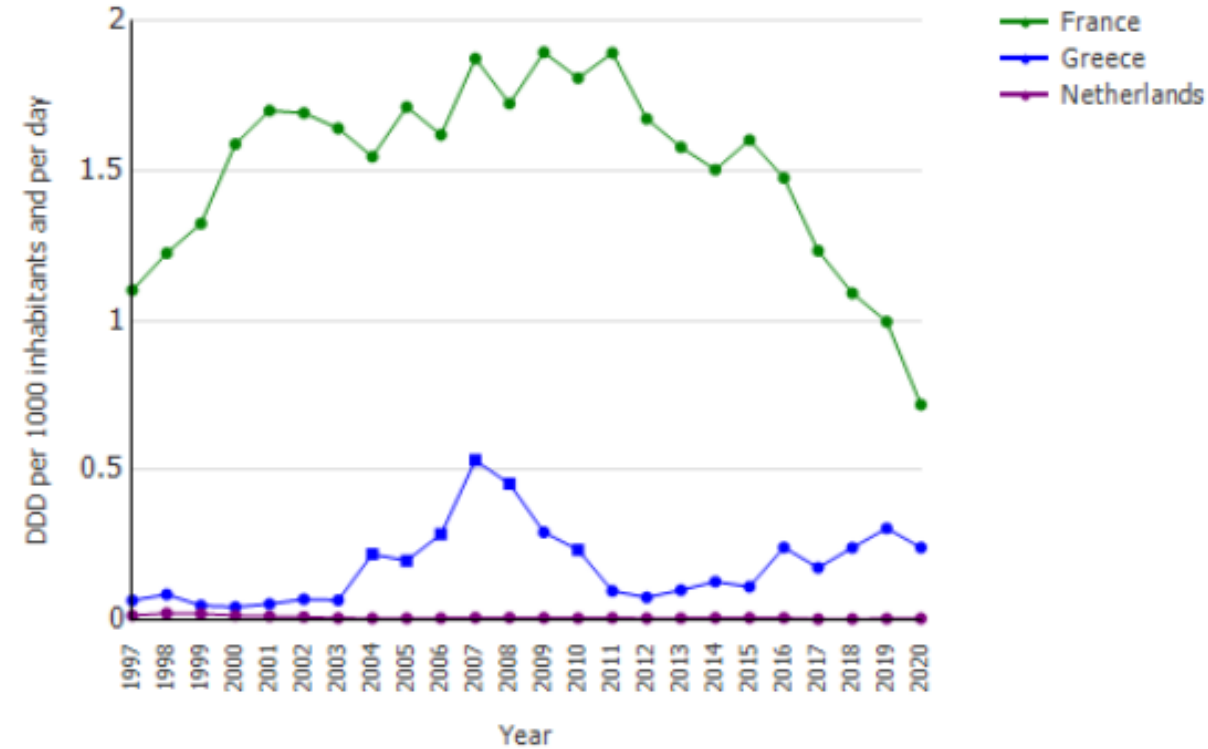
Cotrimoxazole

**Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2020**

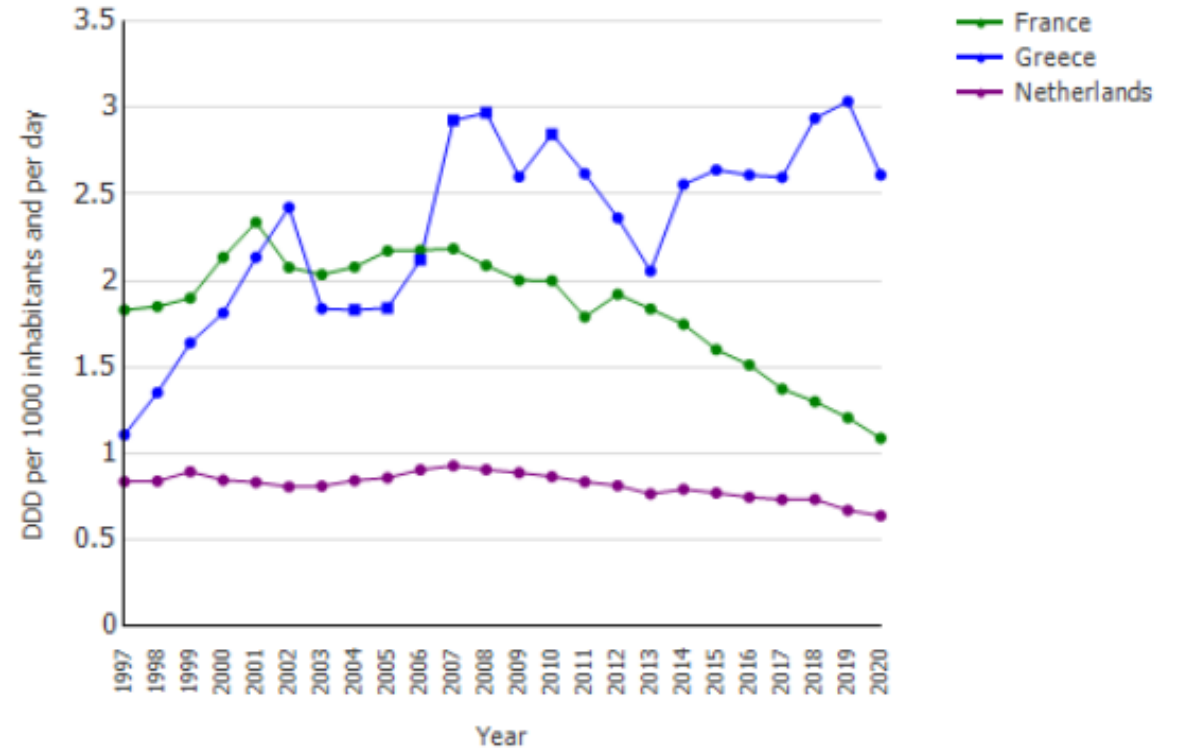


# Evolution de la consommation des C3G et FQ en France, Grèce, Pays Bas

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01DD (third-generation cephalosporins) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2020



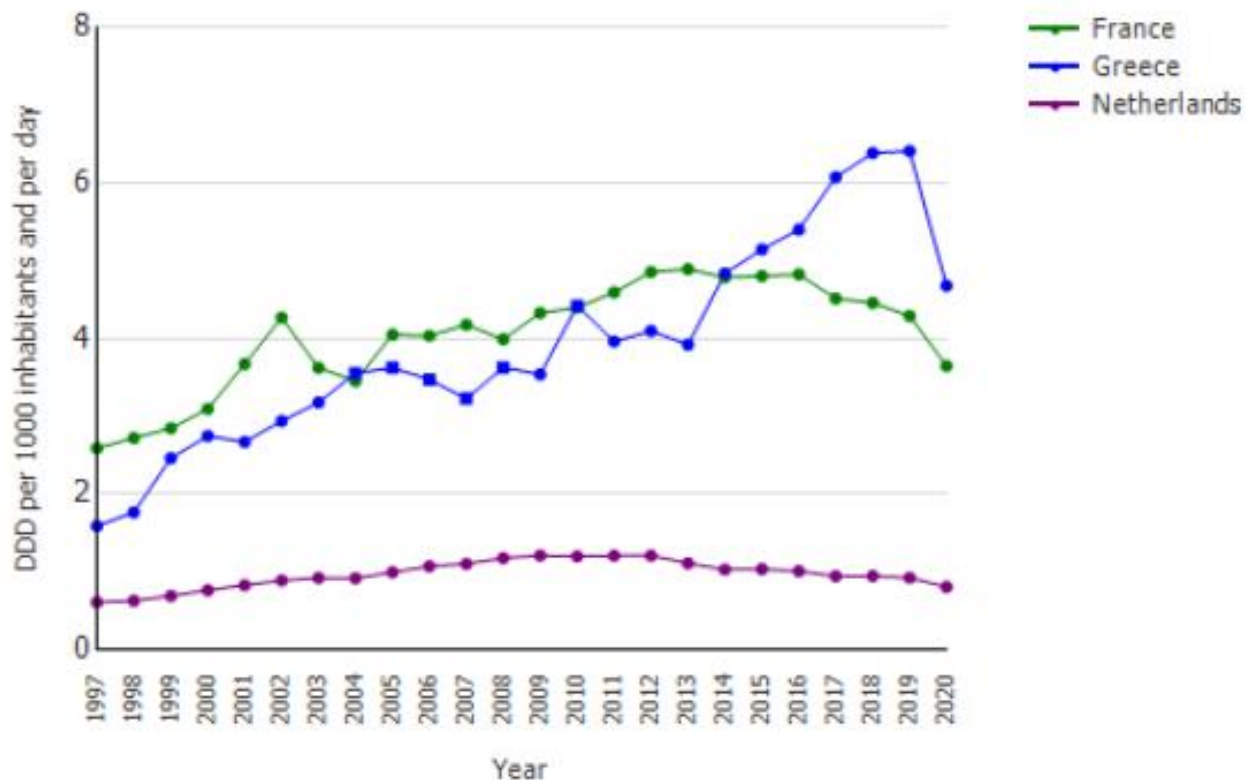
Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01M (quinolone antibacterials) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2020



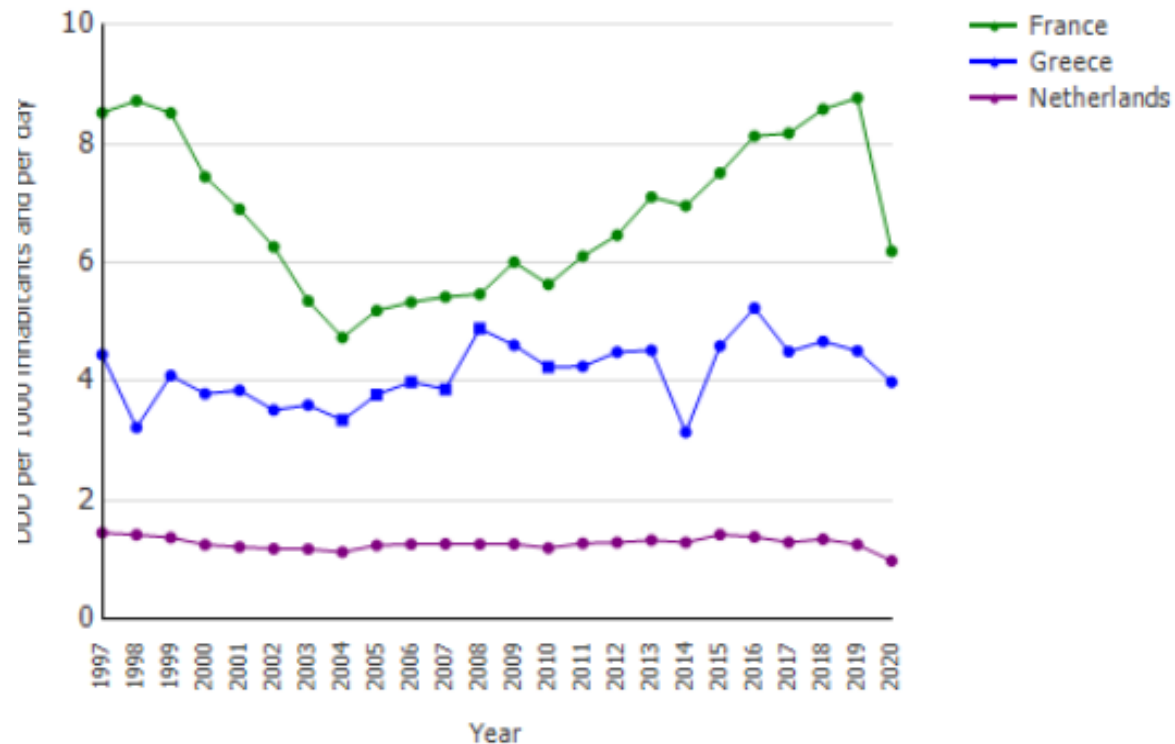
Chute des consommations de C3G et FQ en ville en France depuis 2010

# Evolution de la consommation de l'amoxicilline et amoxiclav et FQ en France, Grèce, Pays Bas

Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01CR (combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2020



Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01CA (penicillins with extended spectrum) in the community (primary care sector) in France, Greece and Netherlands from 1997 to 2020



Diminution de la consommation d'AMC en ville en France avec switch pour l'AMX

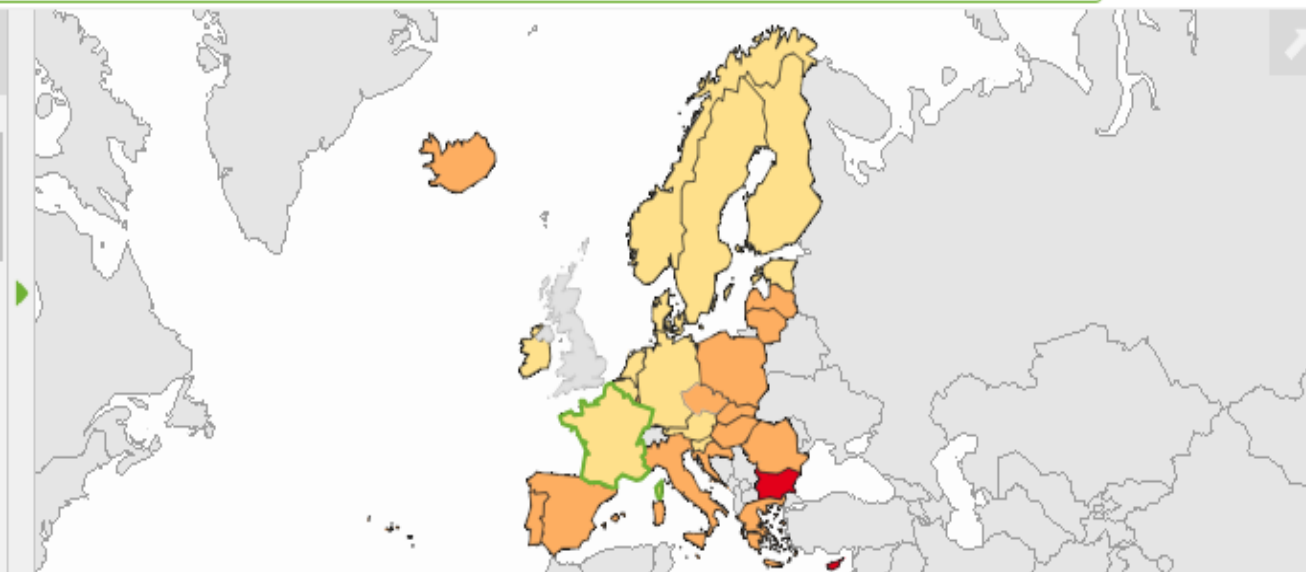
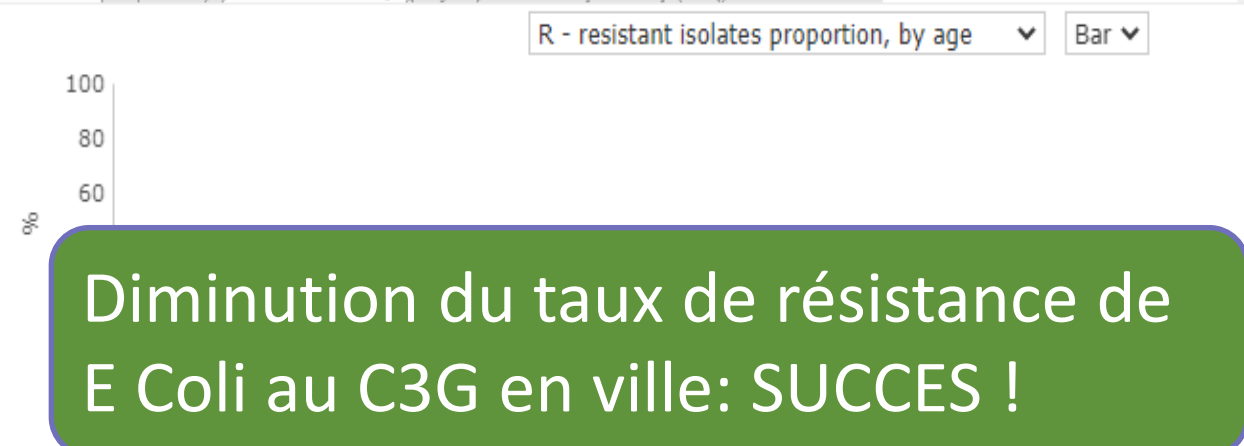
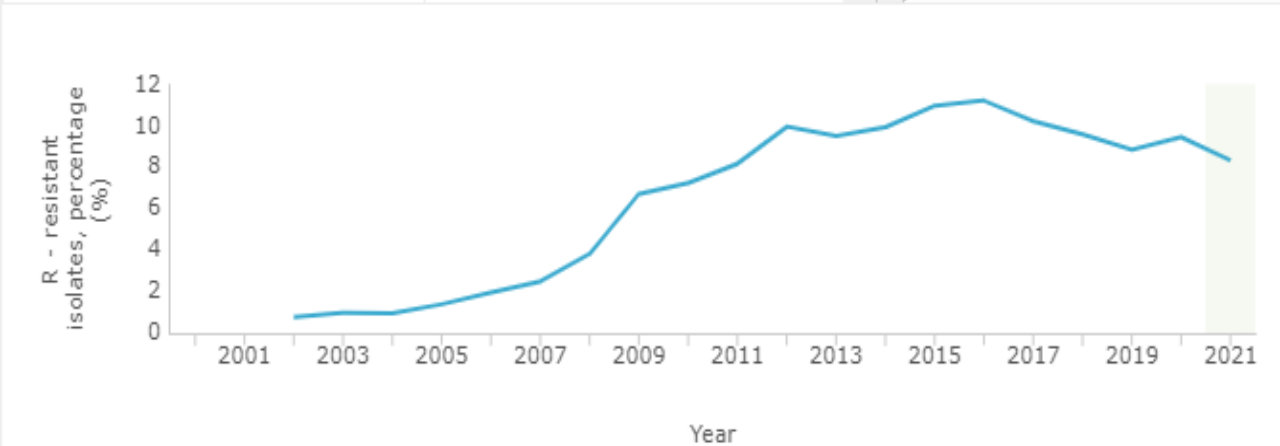
# Proportion of C3G Resistant (R+I) Escherichia coli in 2021

Antimicrobial resistance ▾ Escherichia coli ▾ Third-generation cephalosporins ▾ R - resistant isolates, percentage ▾

2021 ▾



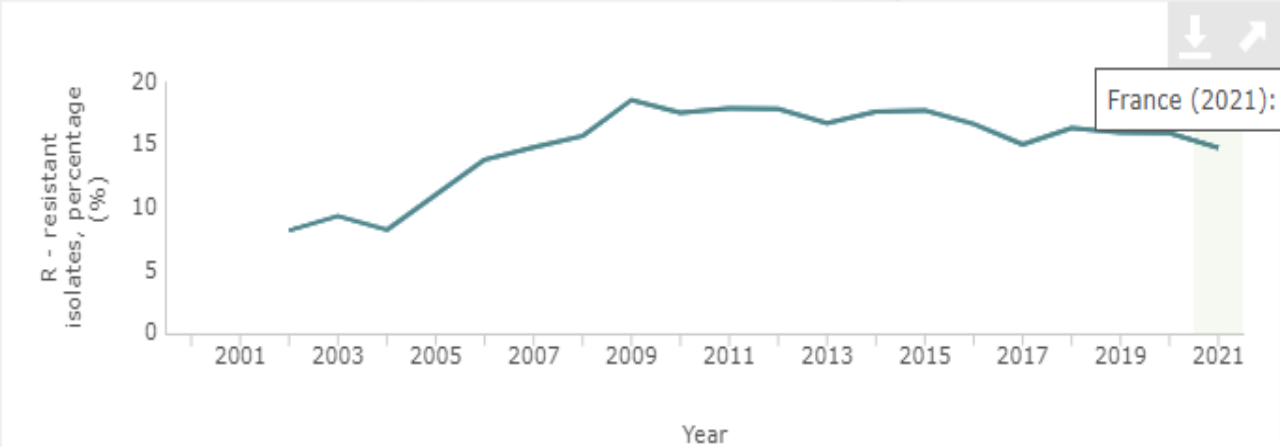
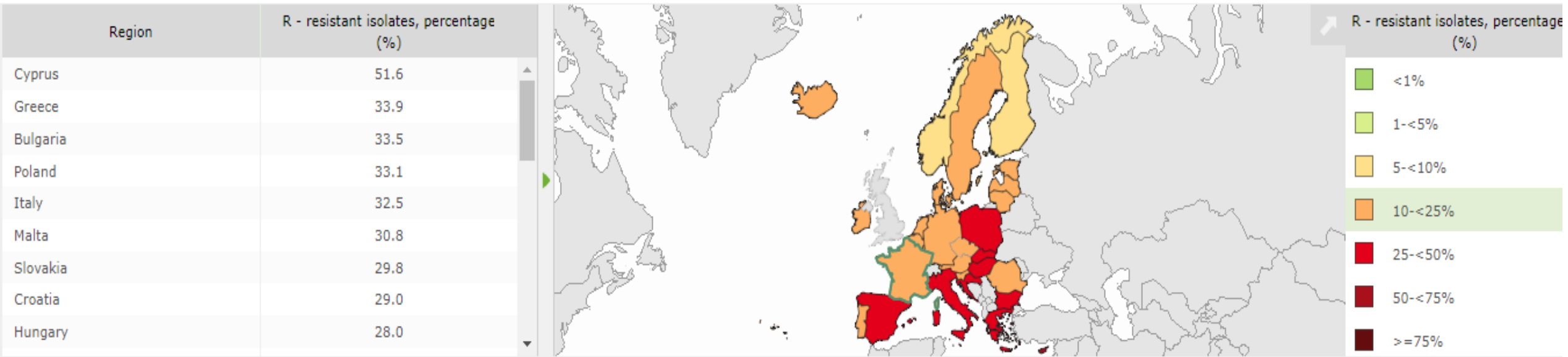
Region	R - resistant isolates, percentage (%)
Bulgaria	37.3
Cyprus	32.8
Italy	23.8
Slovakia	23.1
Greece	21.7
Hungary	20.4
Romania	18.8
Poland	18.7
Croatia	18.6

Diminution du taux de résistance de E Coli au C3G en ville: SUCCES !

# Proportion of Fluoroquinolons Resistant (R+I) Escherichia Coli in 2021

← → Antimicrobial resistance ▾ Escherichia coli ▾ Fluoroquinolones ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2021 ▾ ⋮ 📄 🌐 ⬇️ 💬 🔄 !



Diminution du taux de résistance de E Coli au FQ en ville: SUCCES !

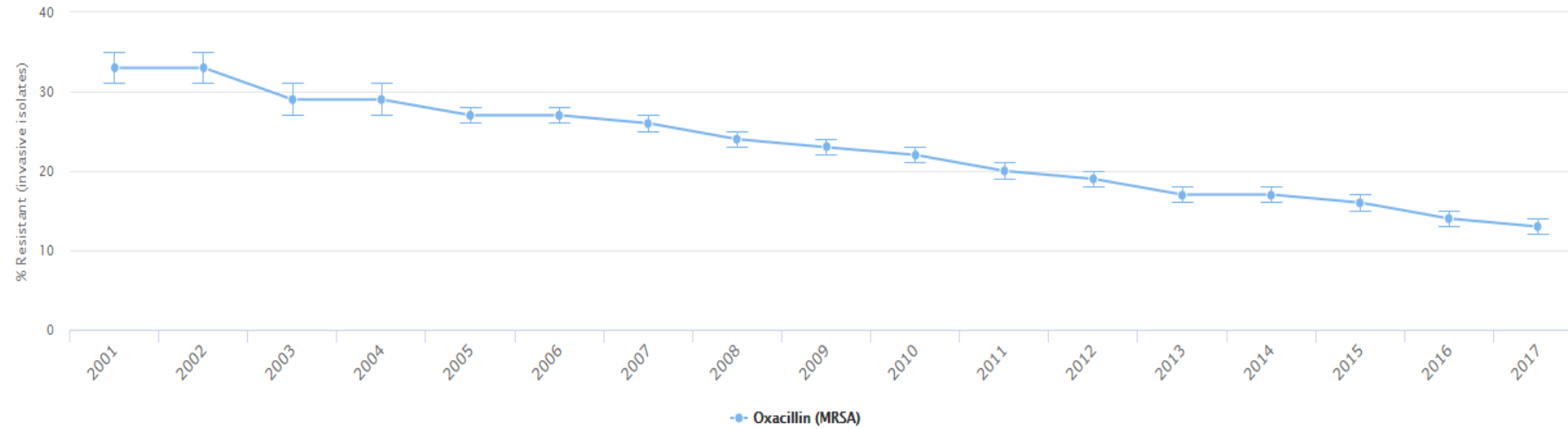
# France

Resistance Data

Use Data

? Help

Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* in France



# United States

Resistance Map

Resistance Trend

Resistance Chart

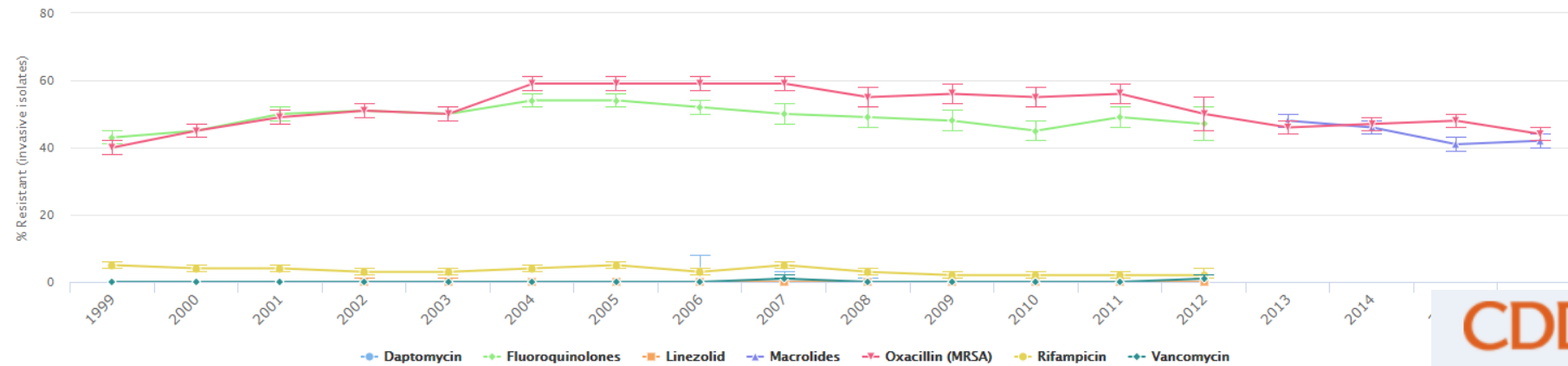
Use Map

Use Trend

Use Chart

? Help

Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* in East North Central





# Netherlands

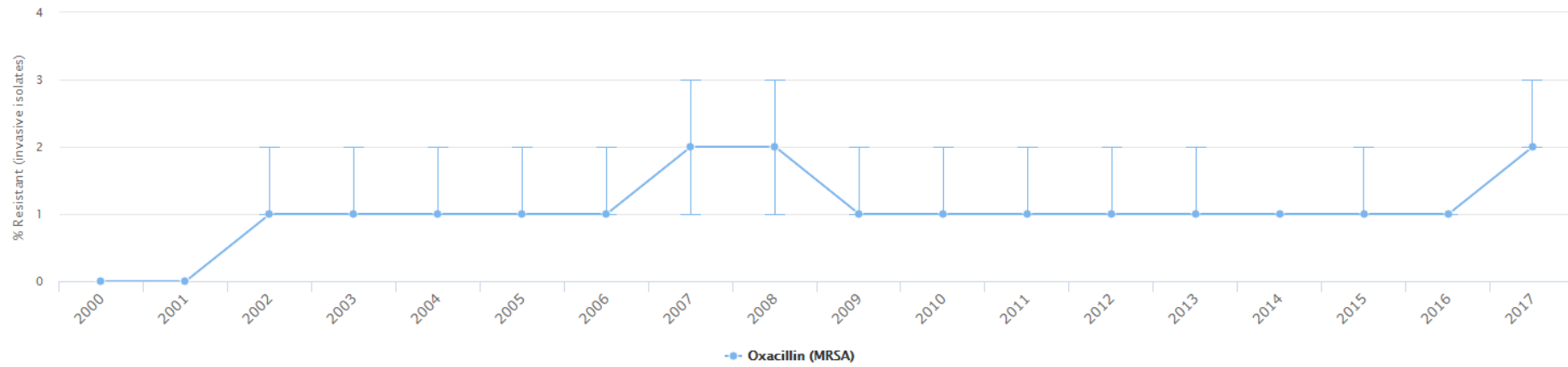
Resistance Data

Use Data

? Help

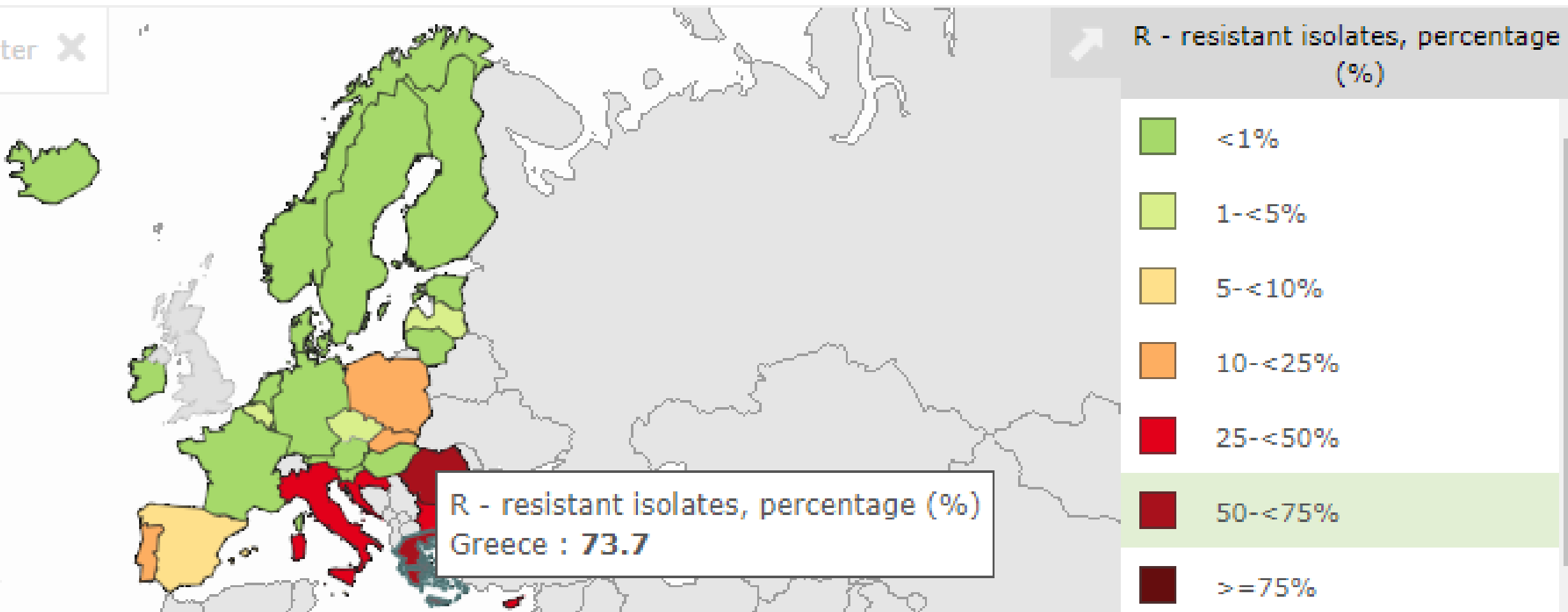


Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* in Netherlands





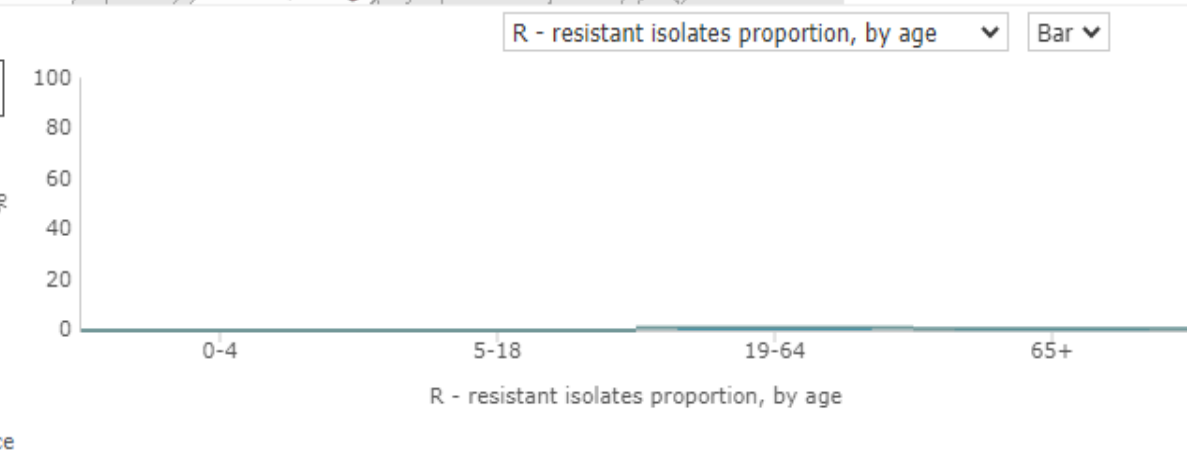
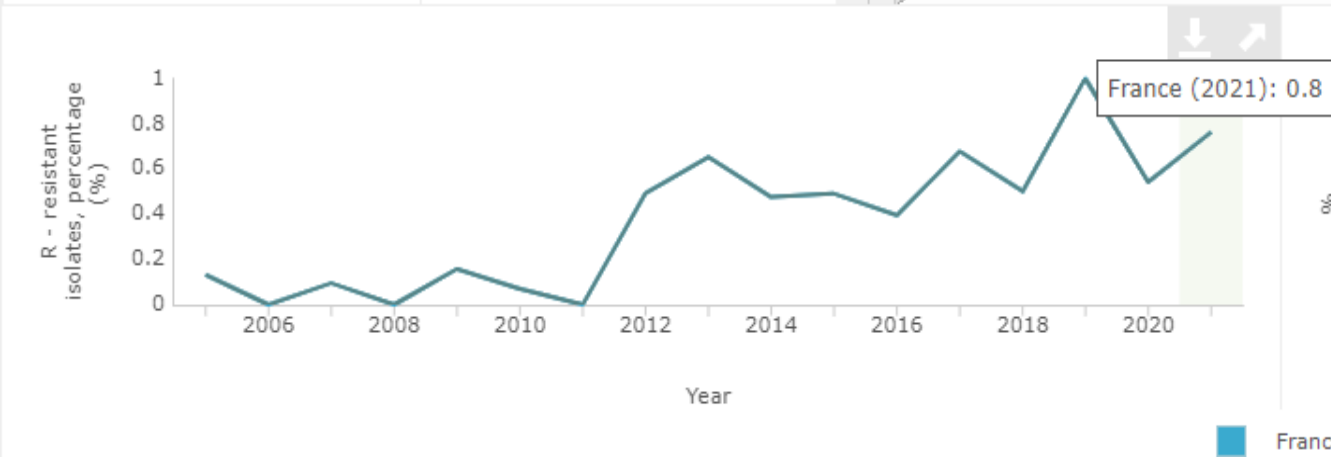
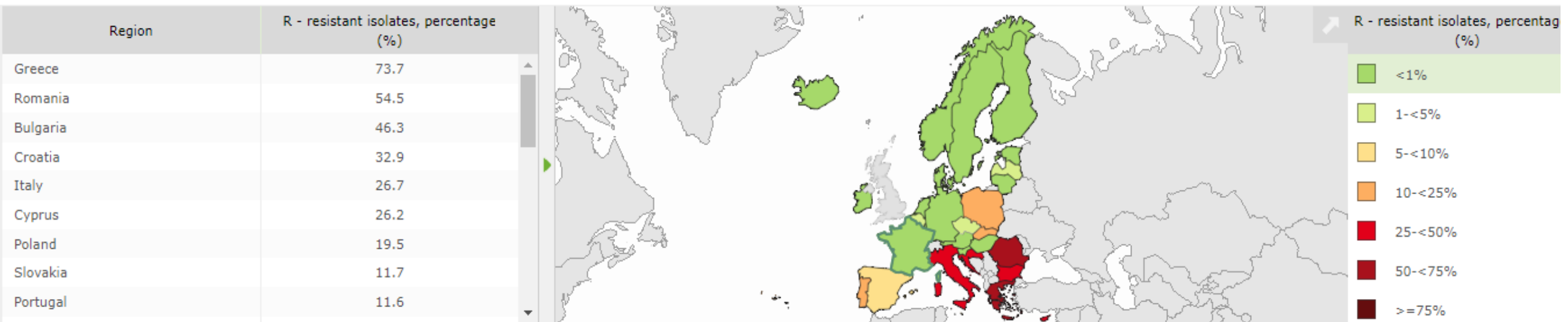
## Proportion of Carbapenems Resistant (R+I) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2021



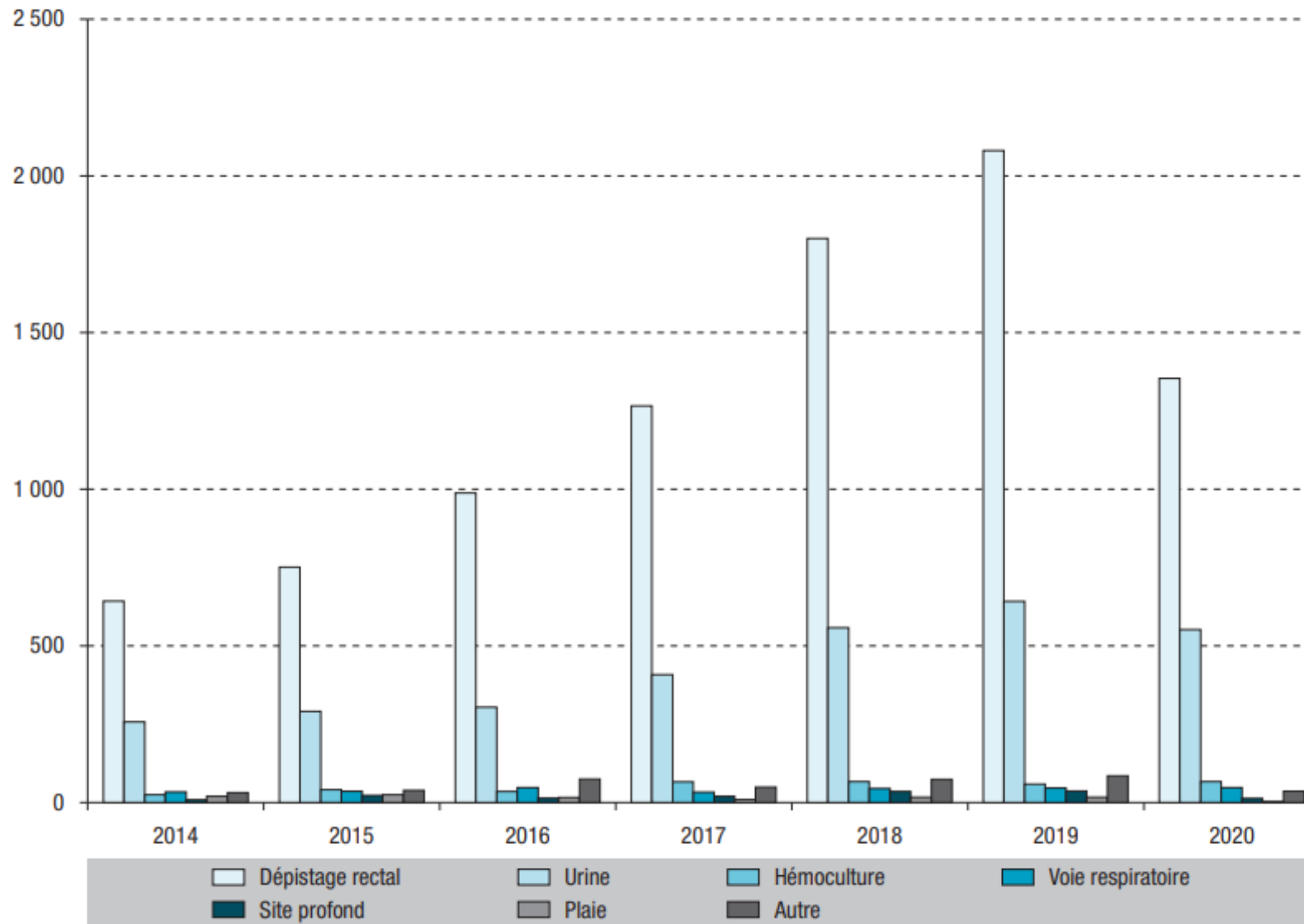


# Proportion of Carbapenems Resistant (R+I) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Participating Countries in 2021

← → Antimicrobial resistance ▾ Klebsiella pneumoniae ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ 2021 ▹ ▹



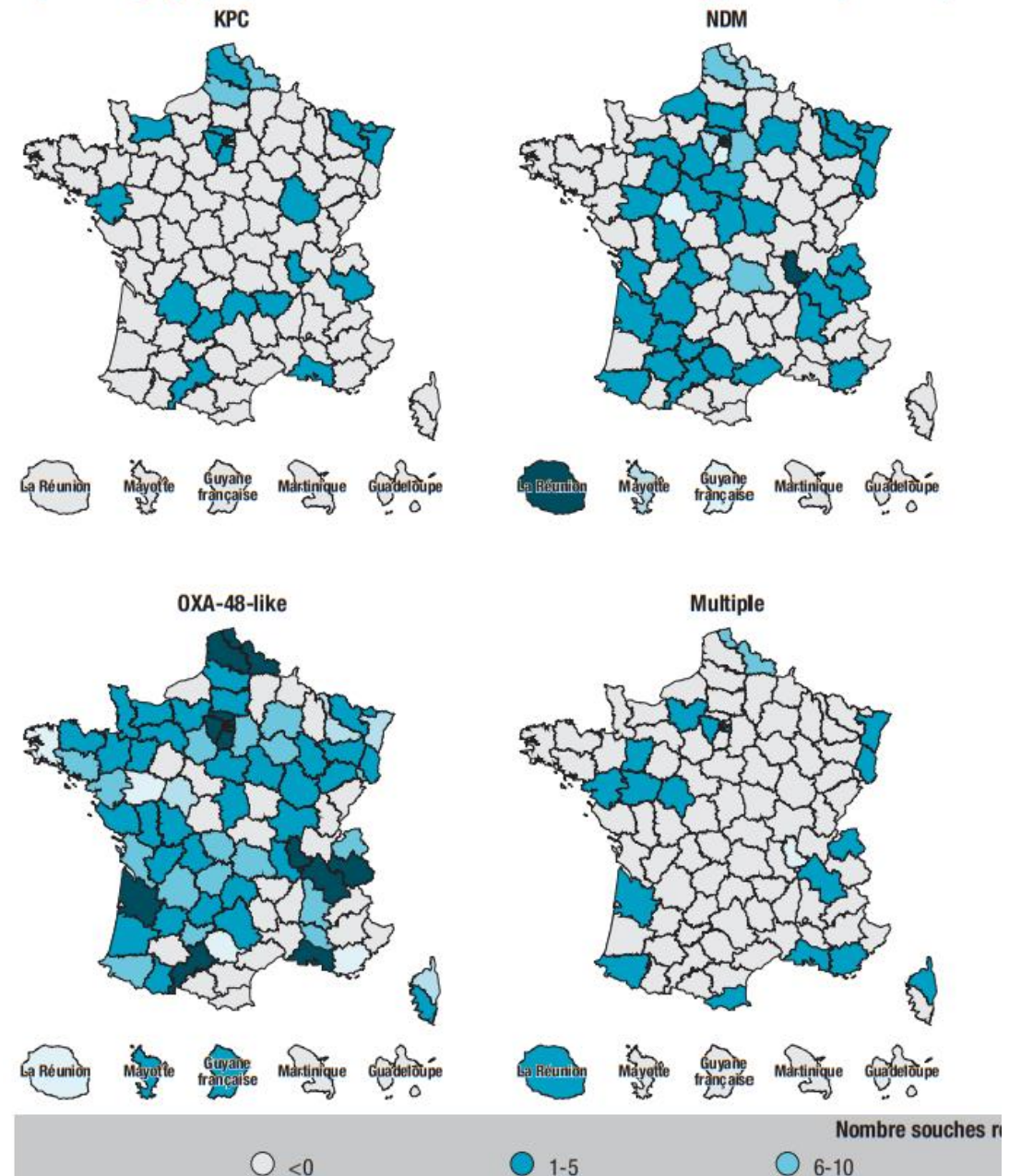
## Origine des sites de prélèvements d'entérobactéries productrices de carbapénèmes de 2014 à 2020, France



BEH SPF 2021

Figure 5

Répartition géographique des souches EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase, Fran



# Quelle place des ATB à spectre étroit dans les recommandations ?



# Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours

## 1.4 Utilisation appropriée des antibiotiques

L'utilisation appropriée des antibiotiques repose sur les points suivants :

- un diagnostic précis, se référant aux résultats des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) quand ils existent (TDR pour l'angine, bandelette urinaire pour les infections urinaires). En absence de TROD disponible, l'antibiothérapie est probabiliste selon l'étiologie bactérienne la plus probable (pour une pneumonie communautaire c'est le pneumocoque alors que dans les cellulites ce sont les streptocoques ou les staphylocoques qui sont le plus souvent en cause) ;
- les caractéristiques de l'hôte sont à prendre en compte : âge (enfant et personnes âgées), poids, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- identifier les patients à haut risque de complications chez lesquels il ne faut pas différer la prescription d'un antibiotique (8, 11) ;
- un spectre le plus étroit possible ;
- une durée de traitement la plus courte possible :
  - 3 jours pour une infection urinaire basse chez la femme,
  - 5 jours pour une pneumonie commune,
  - 8 jours pour une pneumonie chez un patient sous ventilation assistée ;
- la voie orale est privilégiée ;
- Il faudrait éviter si possible de prescrire le même antibiotique ou un antibiotique de la même classe dans les 3 mois d'une précédente exposition ;
- privilégier une intervention non médicamenteuse quand elle est possible : par exemple un drainage d'abcès, une ponction guidée ou une levée d'obstacle.

Un Spectre le plus étroit possible

**SYNTHÈSE**

# Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

Cette fiche de synthèse mentionne l'antibiothérapie de première intention et sa durée préconisée. Pour des informations détaillées et complètes, il convient de consulter chaque fiche mémo correspondante accessible sur <https://www.has-sante.fr>.

## Infections urinaires de la femme

**Cystite aiguë simple** (aucun facteur de risque de complication)

**fosfomycine-trométamol** | **Prise unique**

**Cystite aiguë à risque de complications** (au moins 1 facteur de risque)

Traitement probabiliste (adaptation secondaire systématique à l'antibiogramme)

**nitrofurantoïne<sup>1</sup>** | **7 jours**

Traitement adapté à l'antibiogramme

**amoxicilline** | **7 jours**

**Cystite aiguë récidivante** (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois)

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est celui d'une cystite.

Antibioprophylaxie si au moins 1 épisode par mois

**fosfomycine-trométamol** | **Prise unique**

- tous les 7 jours au maximum
- dans les 2 heures avant ou après le rapport sexuel si cystites post-coïtales

**Colonisation urinaire de la femme enceinte**

Pas de traitement probabiliste, traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme

**amoxicilline** | **7 jours**

**Cystite aiguë de la femme enceinte**

Traitement probabiliste

**fosfomycine-trométamol** | **Prise unique**

En cas d'échec ou de résistance

Il n'existe quasiment plus aucune place pour les C3G, FQ, AMC en ville



SYNTHESE

# Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

## Infections respiratoires hautes de l'enfant

Otite moyenne aiguë (OMA) congestive ou séro-muqueuse	Pas d'antibiotique	
OMA purulente : enfant < 3 mois	Pas d'antibiotique	
Avis spécialisé : service hospitalier de pédiatrie générale		
OMA purulente : enfant de 3 mois à 2 ans	amoxicilline	10 jours
OMA purulente : enfant > 2 ans avec symptômes modérés	Pas d'antibiotique en 1 <sup>re</sup> intention, réévaluation à 48/72 h	
OMA purulente : enfant > 2 ans avec symptômes importants	amoxicilline	5 jours
si otorrhée ou otite récidivante :	amoxicilline	10 jours
Sinusite maxillaire non liée à une origine dentaire ou frontale aiguë	amoxicilline	10 jours
Sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	amoxicilline-acide clavulanique	10 jours
Sinusite sphénoïdale, éthmoïdale ou frontale compliquée	Pas d'antibiotique	
Avis spécialisé ORL ou pédiatrique en urgence		
Rhinopharyngite aiguë	Pas d'antibiotique	
Angine aiguë	Pas d'antibiotique	
Enfant < 3 ans et enfant ≥ 3 ans et test de diagnostic rapide négatif	Pas d'antibiotique	
Enfant ≥ 3 ans et test de diagnostic rapide positif	amoxicilline	6 jours

## Infections respiratoires hautes de l'adulte

Otite moyenne aiguë purulente	amoxicilline	5 jours
Sinusite maxillaire aiguë purulente (suspicion d'infection bactérienne)	amoxicilline	7 jours
Sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire	amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
Sinusite frontale, éthmoïdale, sphénoïdale	Pas d'antibiotique	
Avis ORL sans retarder la mise en place du traitement antibiotique	amoxicilline-acide clavulanique	7 jours
Sinusite grave, à risque de complications	Hospitalisation en urgence pour un avis spécialisé	
Rhinopharyngite aiguë	Pas d'antibiotique	
Angine aiguë	Pas d'antibiotique	
Score de Mac Isaac < 2 ou score de Mac Isaac ≥ 2 et test de diagnostic rapide négatif	Pas d'antibiotique	
Score de Mac Isaac ≥ 2 et test de diagnostic rapide positif	amoxicilline	6 jours

## Infections bactériennes cutanées

### Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'adulte

DHBNN non compliquée

**amoxicilline 7 jours**

*Ne pas prolonger l'antibiothérapie*

Plaie par morsure animale

**amoxicilline-acide clavulanique 7 jours**

Prévention des récurrences

*Antibioprophylaxie*

**benzyl-pénicilline G retard 2,4 MUI IM**

**Toutes  
les 2 à 4  
semaines**

### Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'enfant

*Pas d'antibiothérapie locale*

**amoxicilline-acide clavulanique 7 jours**

### Abcès cutanés

Traitement chirurgical

*Incision/drainage chirurgical*

Traitement médical

**clindamycine ou pristinamycine 5 jours**

### Furonculose

Traitement de la poussée

**clindamycine ou pristinamycine 7 jours**

Décolonisation des gîtes

**mupirocine 7 jours**  
*En application nasale*

### Furoncle isolé et non compliqué chez l'adulte et chez l'enfant

*Ne pas traiter par antibiothérapie locale ou générale*

### Furoncle compliqué ou à risque de complications

# Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

Diapositives réalisées par le comité des référentiels de la SPILF  
à partir de la recommandation formalisée d'experts (RFE)  
organisé par la SRLF et la SFAR

17 Décembre 2014

## 5. Comment réévaluer et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?

- Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients au plus tard à 48-72h et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques (*Accord fort*).
- Il faut probablement\* doser la PCT (toutes les 48h à 72h au-delà de J3) pour guider l'intensification de la thérapie chez les patients de réanimation et les patients de soins respiratoires basés sur les données microbiologiques. Lorsque la PCT est positive, il faut poursuivre le traitement. Lorsque la PCT est négative, il faut faire un rapport à la valeur de la PCT (*Accord faible*).

**Faire une désescalade**

### *Commentaire du comité des référentiels de la Spilf*

- *Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la PCT comme seul critère pour réduire la durée de traitement*





# Antibiothérapie des endocardites

Synthèse et prise de position réalisées par  
le comité des référentiels de la SPILF et par l'AEPEI à partir de :  
***2015 ESC Guidelines for the management  
of infective endocarditis*** (doi:10.1093/eurheartj/ehv319)

# Antibiothérapie des endocardites à streptocoques oraux et du groupe *bovis*



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Souche sensible aux pénicillines (CMI < 0,125 mg/l) Streptocoques oraux et groupe <i>bovis</i>			
Traitement standard : durée de 4 semaines			
Pénicilline G <b>ou</b> Amoxicilline <b>ou</b> Ceftriaxone	12-18 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en administration continue 100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en 1 injection	4 4 4	Ce schéma de 4 semaines sans aminoside est préféré chez les patients > 65 ans et/ou avec insuffisance rénale ou atteinte du nerf vestibulo-cochléaire  <b>Durée de 6 semaines pour les endocardite sur valve prothétique</b>
Traitement standard : durée de 2 semaines			
Pénicilline G <b>ou</b> Amoxicilline <b>ou</b> Ceftriaxone <b>Associé à</b> Gentamicine <sup>1</sup>	12-18 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en administration continue 100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en une injection 3 mg/kg/jour, IV en 1 injection	2 2 2 2	Recommandé seulement chez les patients avec endocardite sur valve native non compliquée avec fonction rénale normale.
Chez patient allergique aux bêta-lactamines			
Vancomycine <sup>2</sup>	30 à 60 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4	Durée de 6 semaines pour les endocardites sur valve prothétique

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

2. Cible concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L.



# Endocardites à staphylocoque : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
<b>Valves natives</b>			
<b><i>Staphylocoque sensible à méticilline</i></b>			
(Cl)oxacilline <b>ou</b> 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
<b><i>Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique</i></b>			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	<b>La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation</b>
<b><i>Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline</i></b>			
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"> <li>• CMI vancomycine &gt;1 mg/l (daptomycine en bithérapie)<sup>1</sup></li> <li>• Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie)<sup>1</sup></li> <li>• Insuffisance rénale non dialysée</li> </ul>

1. Prendre avis spécialisé

Synthèse réalisée par la SPILF



# Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

ACTUALISATION 2017  
DE LA CONFÉRENCE DE CONSENSUS 2008

Jeu de diapositives réalisées par le  
comité  
des référentiels de la SPILF  
Validé le 19/9/18





# Antibiothérapie après documentation microbiologique

Bactérie/sensibilité	Traitement antibiotique
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	
<b>CMI C3G ≤ 0,5 mg/L</b>	
Si CMI amoxicilline ≤ 0,5 mg/l	Amoxicilline 200 mg/kg/j OU Maintien C3G en diminuant la dose à : - céfotaxime 200 mg/kg/j - ceftriaxone 75 mg/kg/j
Si CMI amoxicilline > 0,5 mg/l	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU Ceftriaxone 75 mg/kg/j
<b>CMI C3G &gt; 0,5 mg/L</b>	
	Céfotaxime 300 mg/kg/j OU Ceftriaxone 100 mg/kg/j
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	
CMI amoxicilline ≤ 0,125 mg/l	Amoxicilline 200 mg/kg/j OU maintien C3G même dose
CMI amoxicilline > 0,125 mg/l	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU ceftriaxone 75 mg/kg/j





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

# 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



# Infections urinaires (hors cystites)



Ordre de préférence des antibiotiques	EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
1 <sup>er</sup>	cotrimoxazole	cotrimoxazole
2 <sup>e</sup>	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)
3 <sup>e</sup>	céfoxitine (pour <i>E. coli</i> ) ou témocilline	céfépime ou témocilline
4 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	imipénème ou méropénème ou ertapénème	

# Pneumonies



<b>EBLSE</b>		<b>Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE</b>
<p>En cas de traitement probabiliste par un carbapénème :</p> <p>relais possible par pipéracilline- tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible (CMI <math>\leq</math> 4 mg/L)</p>	<p>En cas de traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam :</p> <p>poursuite possible du traitement par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible (CMI <math>\leq</math> 4 mg/L)</p>	<p>Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème</p>
<p>Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique) si évolution clinique favorable et souche sensible à toutes les quinolones</p>		
<p>Utilisation possible de la témocilline et du cotrimoxazole sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie</p>		
<p><b>Une monothérapie est recommandée</b></p>		

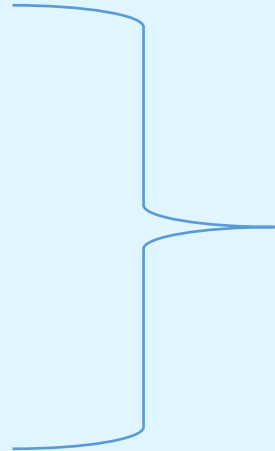
# Désescalade, optimisation et durée de l'antibiothérapie



- La désescalade est recommandée (Grade B). Elle doit prendre en compte **la possibilité d'un relais oral et l'impact écologique des antibiotiques**.
- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une  $\beta$ -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie par (Grade A) :
  - ✓ L'utilisation de posologies élevées (Grade B)
  - ✓ L'utilisation de perfusion prolongée ou continue après dose de charge (Grade A)
  - ✓ L'ajustement de la posologie en fonction des résultats des dosages plasmatiques et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).
- **Durée d'antibiothérapie : la résistance aux C3G ne modifie pas la durée de traitement (AE).**

# Anciens antibiotiques à spectres étroits

- Témocilline
- Pénicilline G
- Oxacilline
- Amoxicilline

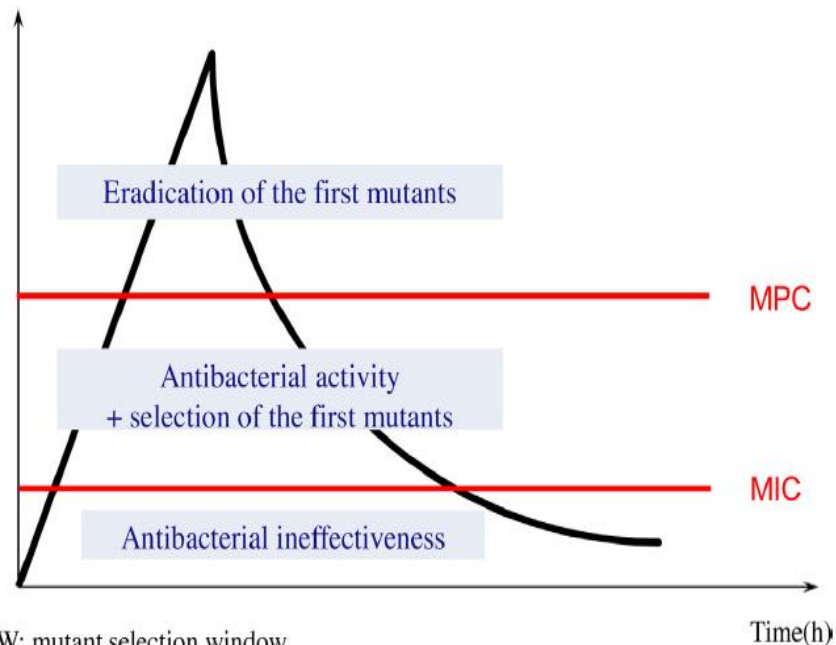


- Principales molécules utilisées pour les infections sévères IOA/IPV/EI/SNC
- Épargne des carbapénèmes

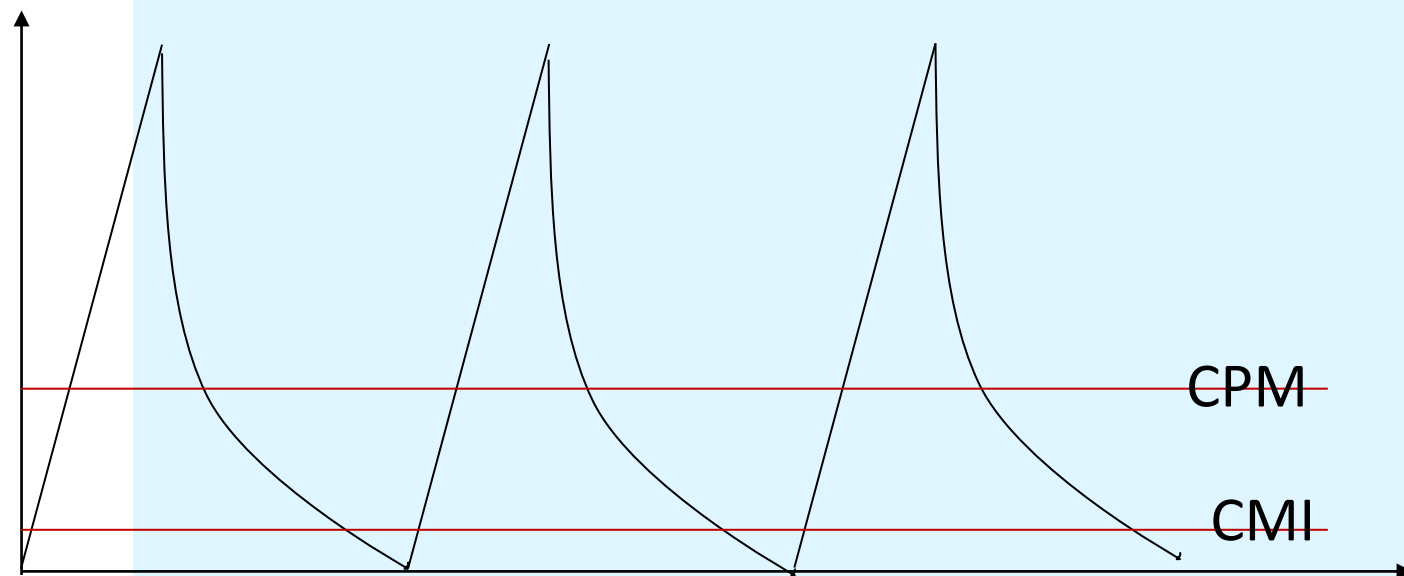


Nécessite une optimisation PK/PD

# Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window  
MIC: minimal inhibitory concentration  
MPC: mutant prevention concentration

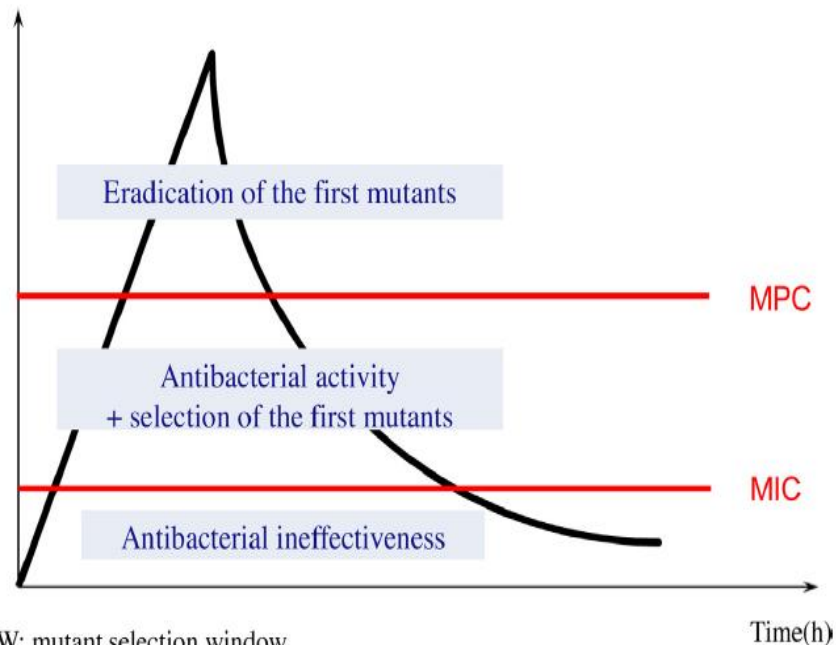


IUM à Coli sauvage  
Temocilline 2g x 3 par  
jour IVL

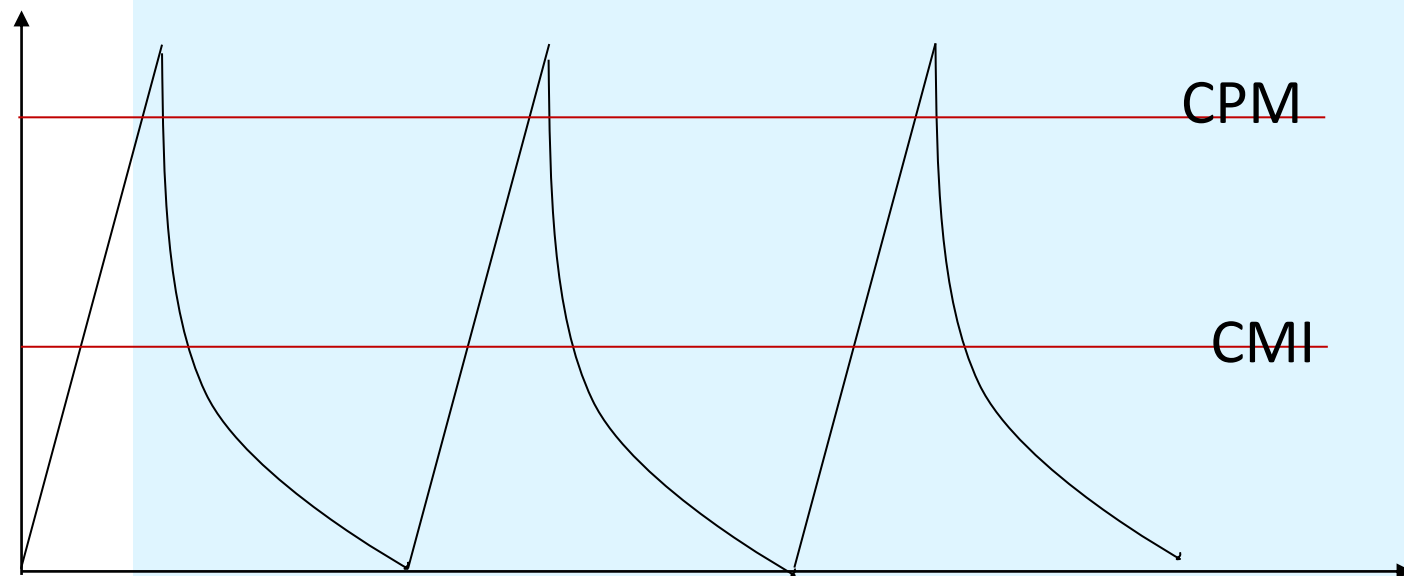
*Laterre JAC 2015*



# Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window  
MIC: minimal inhibitory concentration  
MPC: mutant prevention concentration

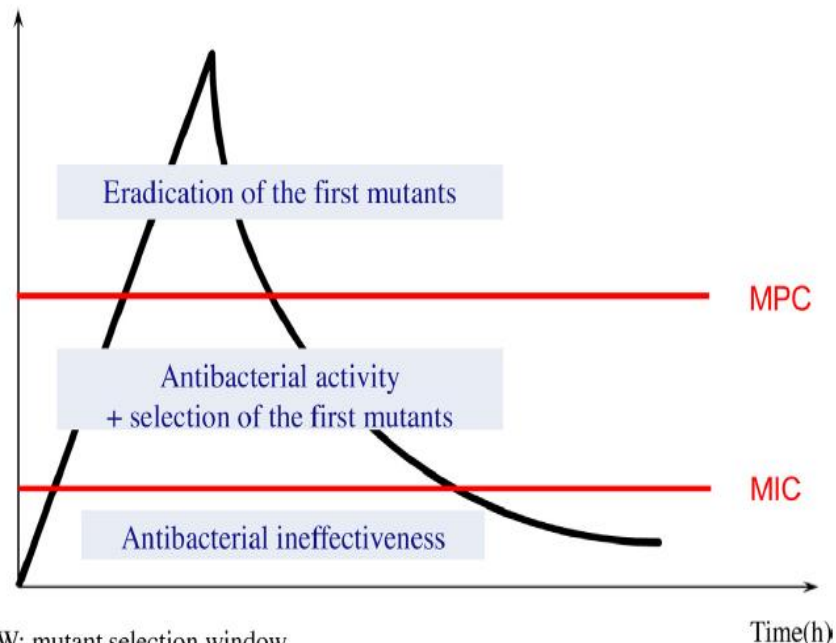


## IUM à Coli BLSE

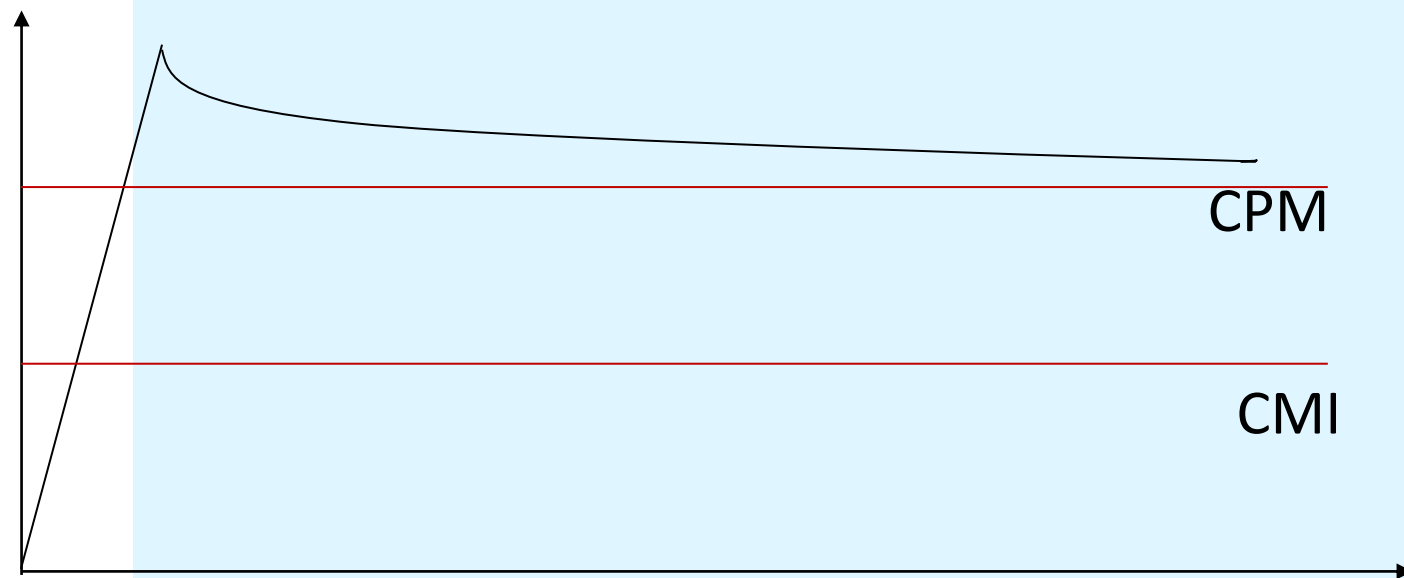
### Temocilline 2g x 3 par jour IVL

- Risque d'échec thérapeutique
- Risque d'émergence de mutants

# Optimisation PK/PD et CMI élevées







MSW: mutant selection window  
MIC: minimal inhibitory concentration  
MPC: mutant prevention concentration



## IUM à Coli BLSE

Temocilline 6 en perfusion continue  
par diffuseur 6 g dans 240 ml/24H00  
après dune dose de charge

# Dispositifs de perfusion

Dispositifs	Régularisation du débit	Avantages
<b>Perfuseur par gravité</b>	 A purple and white plastic perfuser with a drip chamber and a tube.	Bon marché Simple d'utilisation
<b>Pousse seringue</b>	 A syringe mounted on a mechanical pump device with a digital display.	Programmable Pression continue
<b>Pompe volumétrique</b>	 A white and red electronic volumetric pump with a digital screen and control buttons.	Programmable Mode séquentiel Bolus possibles
<b>Diffuseur Portable</b>	 A clear plastic portable diffuser with a yellow cap and a tube.	Non programmable Débit continu
		Grands volumes (250 cc) Perfusions continues Autonomie



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



## Guidelines

# Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy

## *Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile*

S. Diamantis<sup>a</sup>, P. Longuet<sup>b</sup>, P. Lesprit<sup>c</sup>, R. Gauzit<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France

<sup>b</sup> Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil, France

<sup>c</sup> Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

<sup>d</sup> Équipe mobile d'infectiologie, réanimation Ollier, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France



Témocilline	Rétrocession	80 mg/ml	NaCl	4 g	50ml	4 g dans un diffuseur de 50 ml-2ml/h sur 24h	1
				6 g	75 ml	6 g dans un diffuseur de 96 ml-4ml/h sur 24h	1
Vancomycine <sup>2,3</sup> (sur VVC)	Rétrocession	80 mg/ml	NaCl	2 g	25 ml	2 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				2.5 g	32 ml	2.5 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				3 g	38 ml	3 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				3.5 g	44 ml	3.5 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1

<sup>1</sup> Le choix du diffuseur dépend des paramètres de stabilité de l'antibiotique (dilution minimale, durée de stabilité à la température et dans le temps) et de la disponibilité des diffuseurs.

Le volume de remplissage a été défini selon la règle suivante : respect du volume sur la période souhaitée. Le choix d'un volume minimal a été choisi pour apporter le produit, si le volume réduit, il est préférable d'utiliser des volumes plus importants pour diminuer la concentration.

<sup>2</sup> Utilisation uniquement sur voie veineuse centrale (cathéter veineux central, chambre de dilution domiciliaire pour l'usage de la vancomycine en perfusion continue, pour des raisons de stabilité).

<sup>3</sup> La vancomycine en perfusion continue doit faire l'objet d'une voie veineuse dédiée.

VVC : voie veineuse centrale

T : nécessité de maintenir une température inférieure à 25 °C en utilisant une sacoche isotherme de couleur blanche, qui ne doit pas être exposée au soleil et doit respecter les mesures de l'annexe 3. Pour la pénicilline G, la cefazoline, la cloxacilline, le cefotaxime une administration en 2 diffuseurs de 12h00 sera à privilégier en cas de risque d'exposition à des températures supérieures à 31°C

Innovation médicale pour  
l'optimisation PKPD des molécules  
temps dépendantes

# Diffuseurs portables



## Diffuseurs Baxter portables

*Viaene E. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). AAC 2002;46:2327–32.*



## Pompe élastomérique de type Easypump II

# Les nouveaux antibiotiques à spectre étroits



antibiotics



Commentary

## Narrow-Spectrum Antibacterial Agents—Benefits and Challenges

Table 1. Narrow-spectrum agents in clinical development.

Product Name (Synonym)	Product Class (Description)	Target Species <sup>a</sup>	Development Stage	Clinical Trial Identifier	Developer
Durlobactam + sulbactam (ETX2514SUL)	Small molecule <sup>b</sup>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Phase III	NCT02971423, NCT03445195	Entasis Therapeutics
Zoliflodacin (ETX0914)	Small molecule	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Phase III	NCT02257918, NCT03959527	Entasis Therapeutics/GARDP
Afabicin (Debio-1450)	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT02426918	Debiopharm International
AR-501 (Panaecin)	Small molecule	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase I	NCT03669614	Aridis Pharmaceuticals
TXA709	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase I	Not registered	Taxis
TNP-2198	Small molecule	<i>Helicobacter pylori</i>	Phase I	Not registered	TenNor Therapeutics
BCM-0184	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase I	Not registered	Biocidium Biopharmaceuticals
AR-301 (Salvecin)	Biological (monoclonal Ab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase III	NCT03816956	Aridis Pharmaceuticals
CF-301 (Exebacase)	Biological (phage endolysin)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase III	NCT03163446, NCT03446053	Contrafact
SAL-200 (tonabacase)	Biological (phage endolysin)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT03089697, NCT03446053	Intron Biotechnology
514G3	Biological (monoclonal Ab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT02357966	Xbiotech
AR-101 (Aerumab)	Biological (monoclonal Ab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase II	NCT03027609	Aridis Pharmaceuticals
MEDI-3902 <sup>c</sup>	Biological (monoclonal Ab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase II	NCT02696902	AstraZeneca
MEDI-4893	Biological (monoclonal Ab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase II	NCT02696902	AstraZeneca

# Nouvelles molécules à spectre étroit

Molécule	Mécanisme/ classe	Spectre	Développement
Murépavadine (POL7080)	Inhibiteur de LptD (protéine membranaire impliquée dans le transport du LPS)	<i>P.aeruginosa</i> Aucune action contre les autres BGN	Phase 3 PAVM à PA
Afabicine (DEBIO-1450)	Inhibiteur de Fab1 (enzyme de la synthèse des AG)	<i>S.aureus</i>	Phase 2 ISST, IOA
Ridinilazole	Minor groove binder	<i>C.difficile</i>	Phase 3
SMT-738	Inhibiteur de LolC/E (transporteur transmembranaire des lipoprotéines chez les G-)	entérobactéries	Préclinique

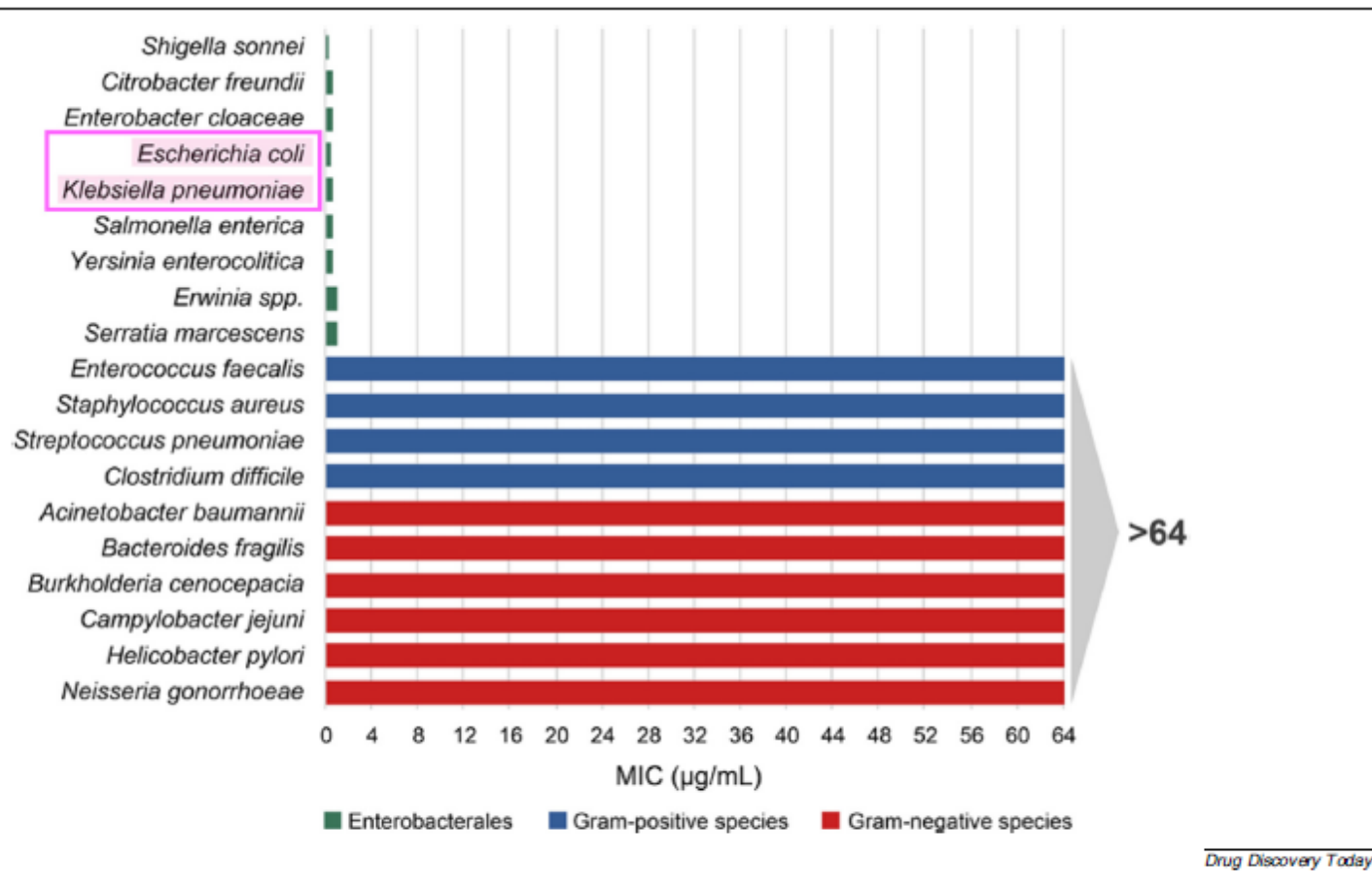


# Targeted microbiome-sparing antibiotics

Tim Avis<sup>a</sup>, Francis X. Wilson<sup>a</sup>, Nawaz Khan<sup>a</sup>, Clive S. Mason<sup>a</sup>, David J. Powell<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Summit Therapeutics, Merrifield Centre, Rosemary Lane, Cambridge CB1 3LQ, UK

<sup>b</sup>Summit Therapeutics, 136a Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, UK



SMT-73: spectre étroit ciblant les entérobactéries

**FIGURE 2**  
Activity and selectivity spectrum (MIC: µg/mL) of the Enterobacteriales-selective compound SMT-738. Green bars (potent activity) indicate activity against Enterobacteriales, Blue bars against Gram-positive bacteria (no activity), and red bars (no activity) against Gram-negative bacteria. Target pathogens *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are highlighted.

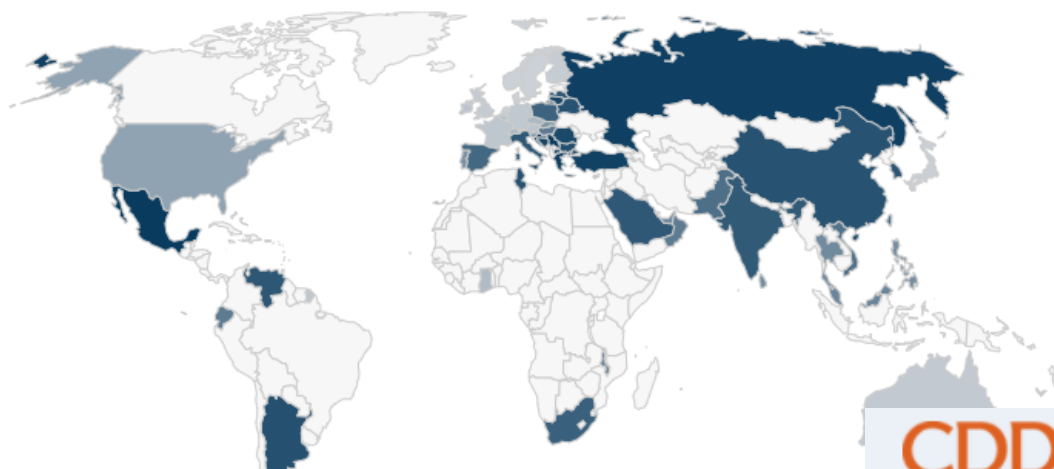
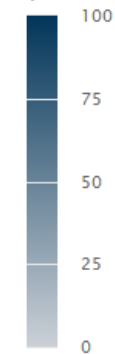


Restreindre l'usage des molécules à fort impact écologique

- +

Resistance of *Acinetobacter baumannii* to Carbapenems

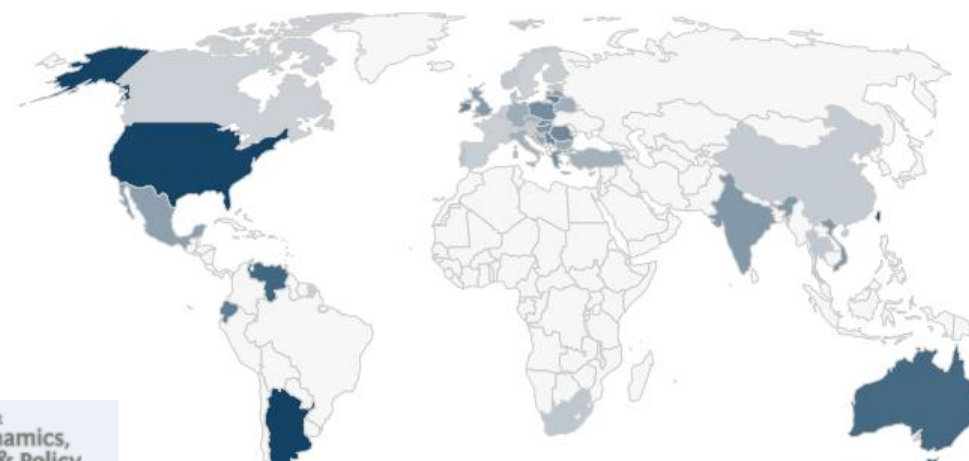
% Resistant (invasive isolates)

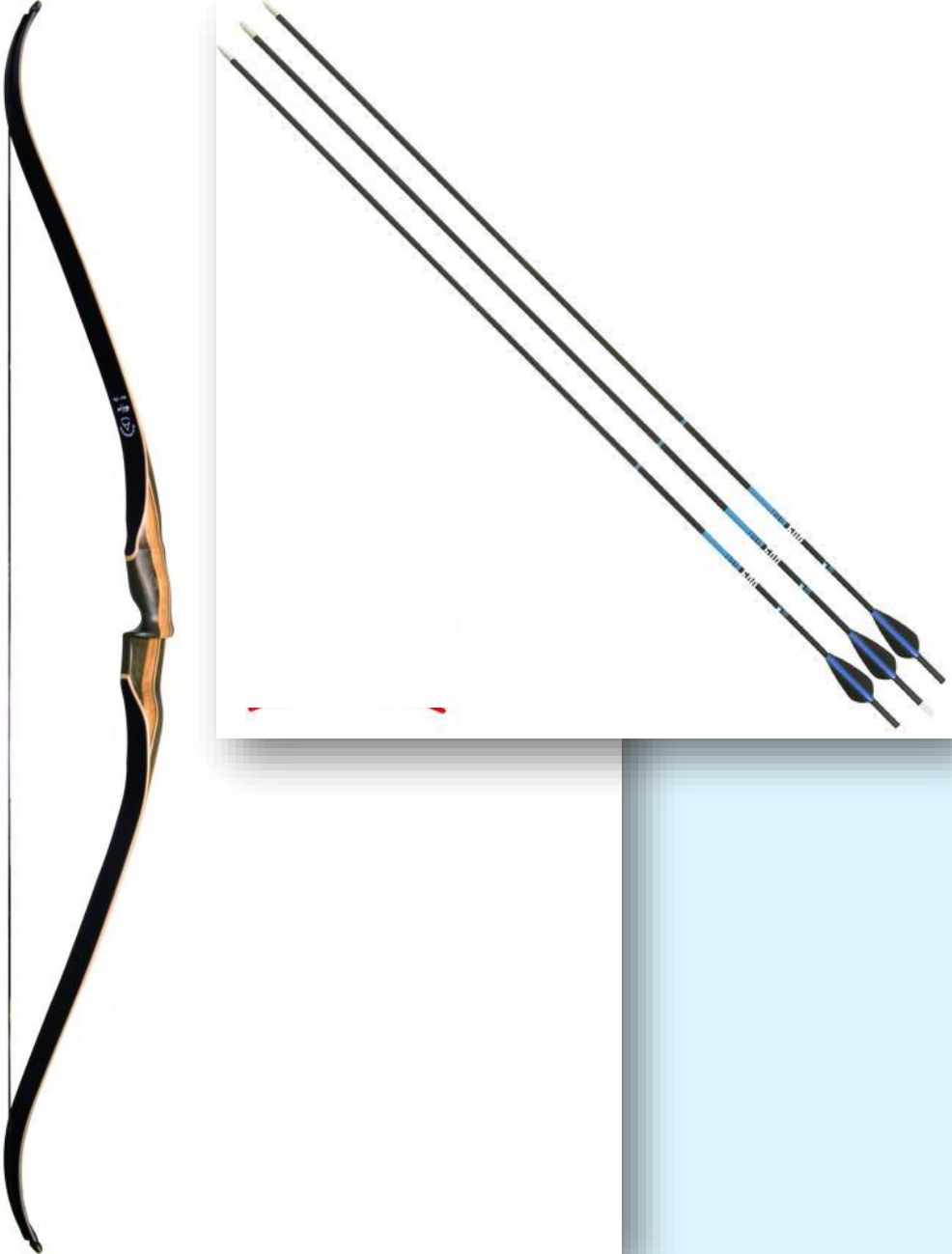


+

Resistance of *Enterococcus faecium* to Vancomycin

% Resistant (invasive isolates)





## Garantir l'accessibilité des molécules à moindre impact écologique

**Penicilline G**  
**Extencilline**  
**pivmecillinam**  
**Amoxicilline**  
**Ticarcilline**  
**Piperacilline**  
**Temocilline**  
**Cotrimoxazole**  
**Trimethoprim** ...

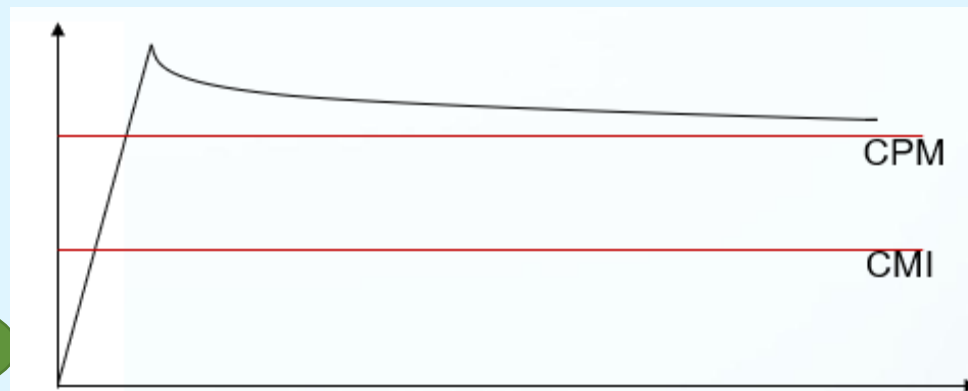
# Optimiser l'usage des molécules existantes

**Antibiothérapie personnalisée = Déterminer la posologie selon :**

- Diffusion de la molécule dans l'organe cible
- La CMI de la bactérie
- PK/PD
- Objectifs de  $[C] > [C]$  prévention des mutants résistants

$[C] = CMI \times \text{Coef diffusion} \times 4$

- Modalité d'administration selon objectifs de concentration
- Monitoring par dosage



IUM à Coli BLSE  
Temocilline 6 g en perfusion continue dans un diffuseur .  
6g dans 240ml/24H00 après dose de charge

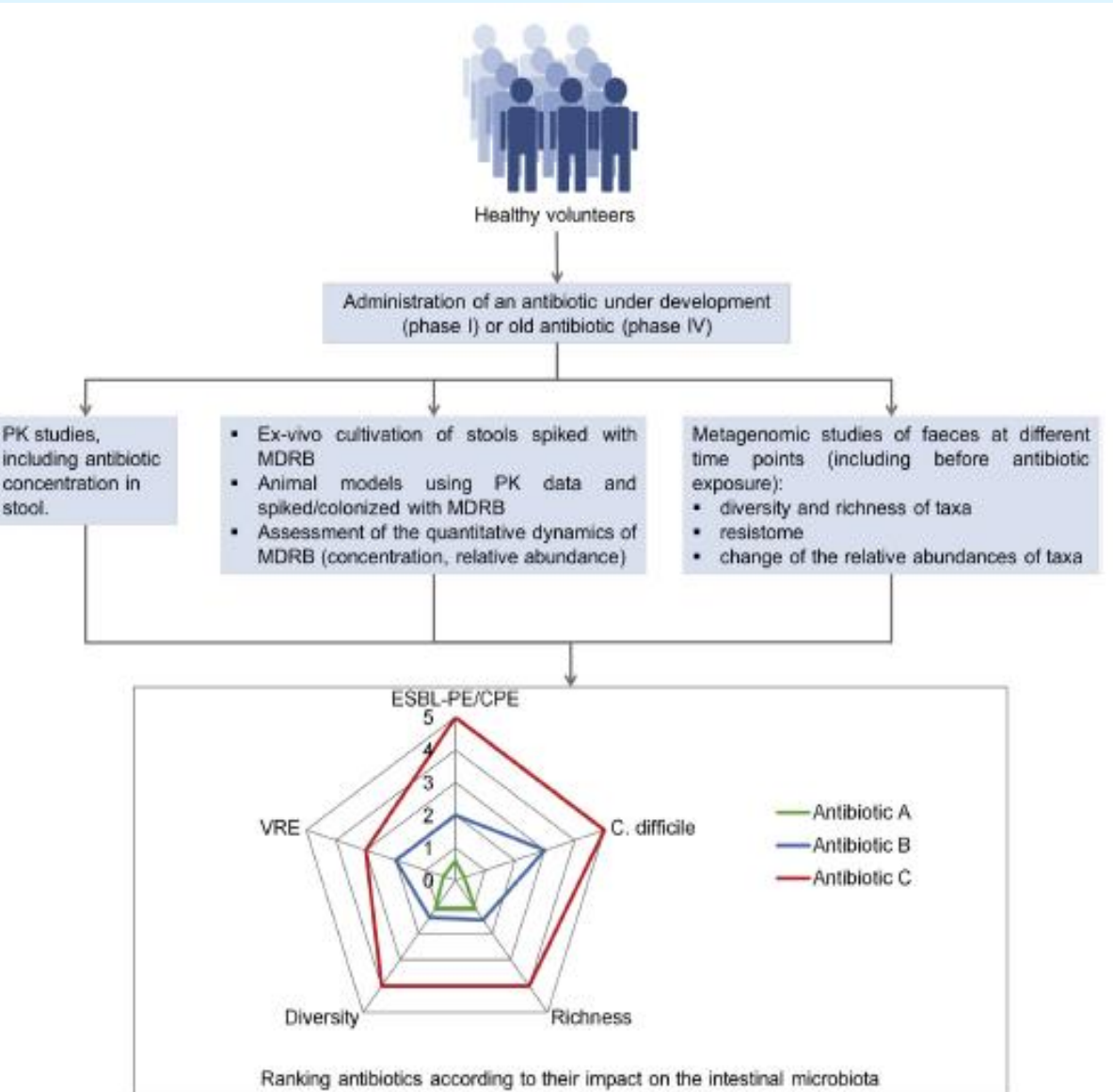
# Innovier dans le développement de nouveaux antibiotiques épargnant le microbiote

## « Targeted microbiome-sparing antibiotics »

Molécule	Mécanisme/ classe	Spectre	Développement
Murépavadine (POL7080)	Inhibiteur de LptD	<i>P.aeruginosa</i>	Phase 3 PAVM à PA
Afabicine (DEBIO-1450)	Inhibiteur de Fab1	<i>S.aureus</i>	Phase 2 ISST, IOA
Ridinilazole	Minor groove binder	C.difficile	Phase 3
SMT-738	Inhibiteur de LoIC/E	entérobactéries	Préclinique



# Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage. *Ruppe E et col CMI 2018*



- Création d'un score composite d'impact écologique sur le microbiote digestifs
- A réaliser en phase 1 (4 pour les anciens)
- Nécessaire pour AMM EMA/FDA

## Il faut imposer pour l'AMM un « éco-antibioscore »:

- Impact sur les flores commensales humaines en phase 1
- Impact environnementale de la fabrication
- Impact environnementale de l'élimination

# Freins et levier

- Freins :
  - Culture des infectiologues, Thérapeutique vs Prévention
  - Croyance en l'industrie
  - Opposition CHU des mégalo-poles vs CHG
- Leviers:
  - Succès des politiques de switch en ville comme à l'hôpital
  - Optimisation des anciennes molécules
  - Essoufflement du business modèle des antibiotiques à large spectre
  - Nouvelle culture de l'écologie, de la consommation et de la sobriété