



Mise en place de nouveaux rendus d'antibiogramme CA-SFM/EUCAST : accompagnement et conséquences

Raphaël Lepeule

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

Hôpitaux Henri Mondor, APHP, Créteil



CMI, Concentration critique



- **CMI** : concentration minimale à laquelle la croissance bactérienne est inhibée.
- **Concentration critique** :
 - Valeur de CMI à laquelle on pose la limite entre une souche R, I et S.
 - Tient compte des concentrations atb qui sont atteintes à doses standard
 - Spécifique de chaque association bactérie/ATB
 - Etablie par différents organismes SFM, EUCAST, CLSI...
 - Mis à jour tous les ans.

Anciennes catégorisations (avant 2018)

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

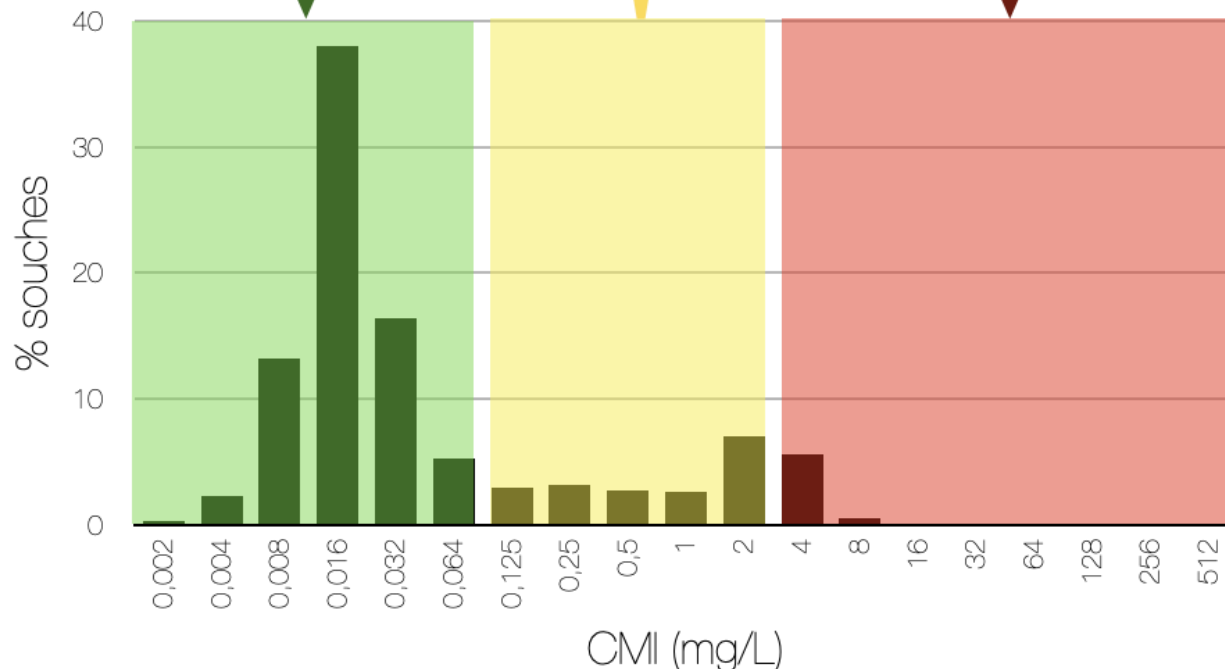
Anciennes catégorisations (avant 2018)

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.

En septembre 2018, le CASFM/EUCAST recommande d'utiliser « Les nouvelles catégorisations »



S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard



I

« I » = Sensible à forte exposition

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 (mai 2022)

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

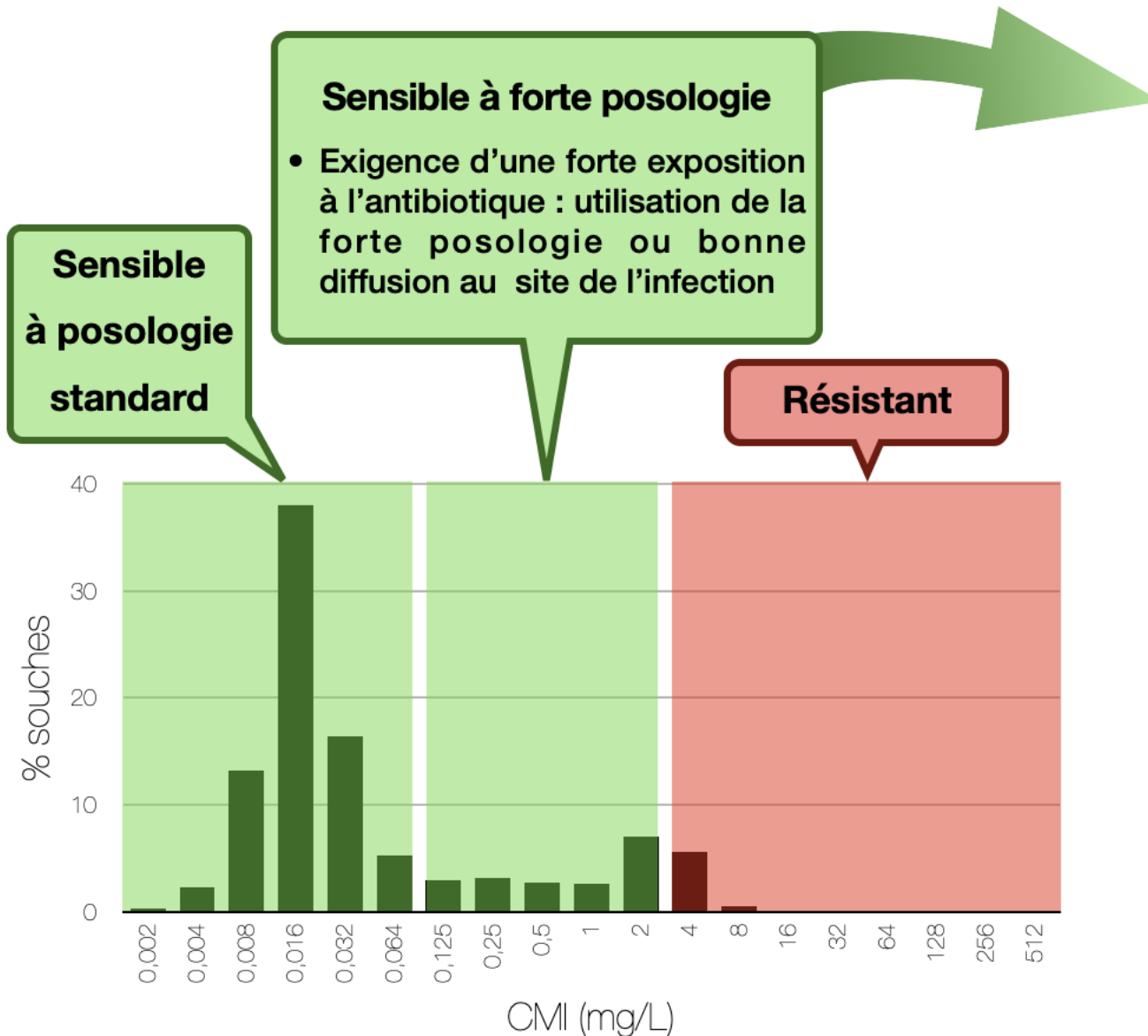
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

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 »)

Zone d'Incertitude Technique

= *Area of Technical Uncertainty (ATU)* de l'EUCAST

- **Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage**
- **Lorsque la valeur critique coupe une population résistante ou lorsque les distributions de CMI ou de diamètres d'inhibition des populations sauvages et résistantes sont contiguës voire partiellement superposées**
- **Lorsqu'il existe des problèmes de lecture inévitables**

Zone d'Incertitude Technique

Que rendre ?

- Dans un premier temps, signaler au clinicien que le résultat se situe en ZIT

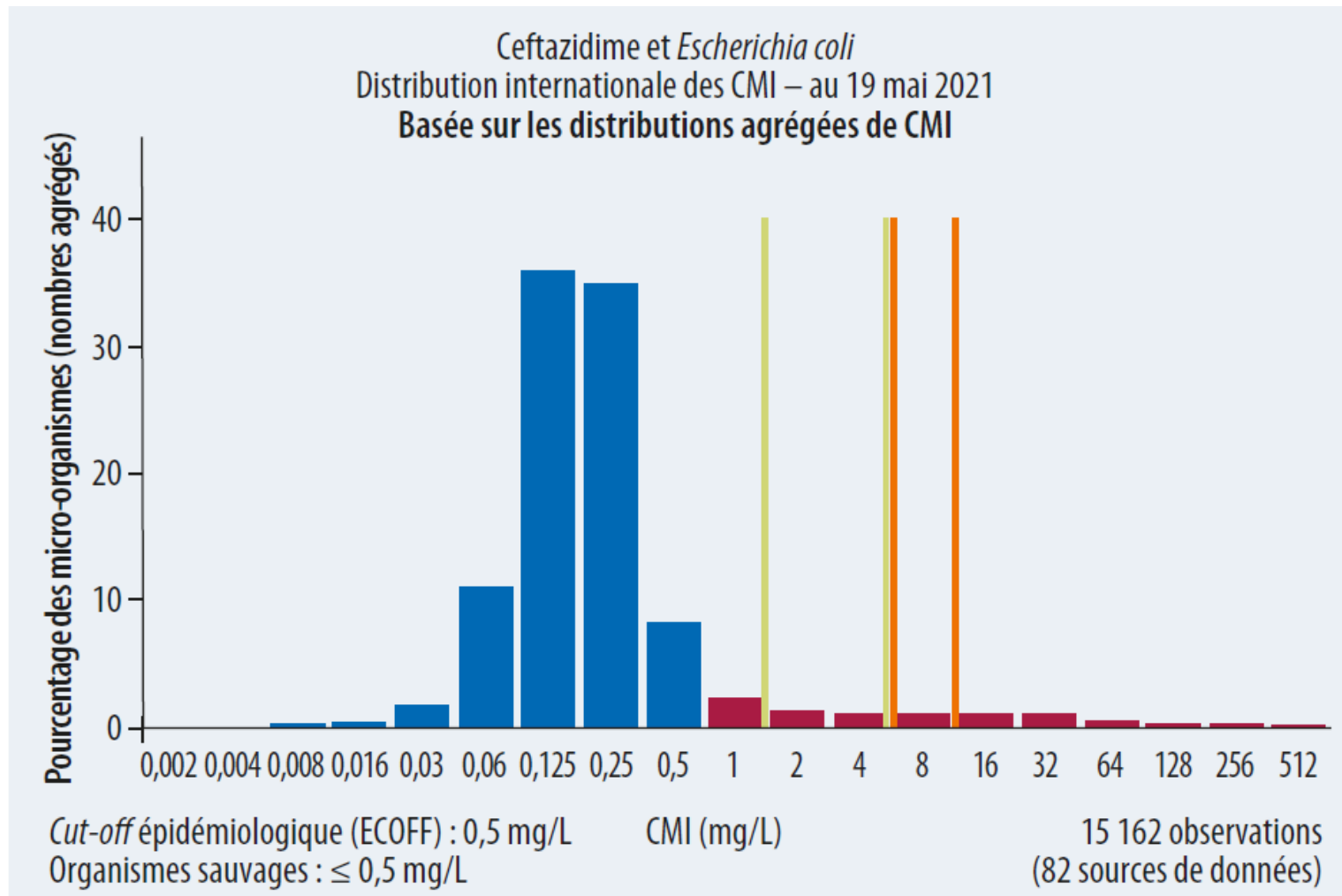
=> le dialogue clinico-biologique



urine,
rsenal

- Utiliser un test alternatif (CMI, test génotypique) si pertinent
- Inclure la ZIT dans le rapport

Détermination des concentrations critiques ?



ECOFF = 0,5 mg/L

CC cliniques = 1 et 4

CC PK/PD = 4 et 8

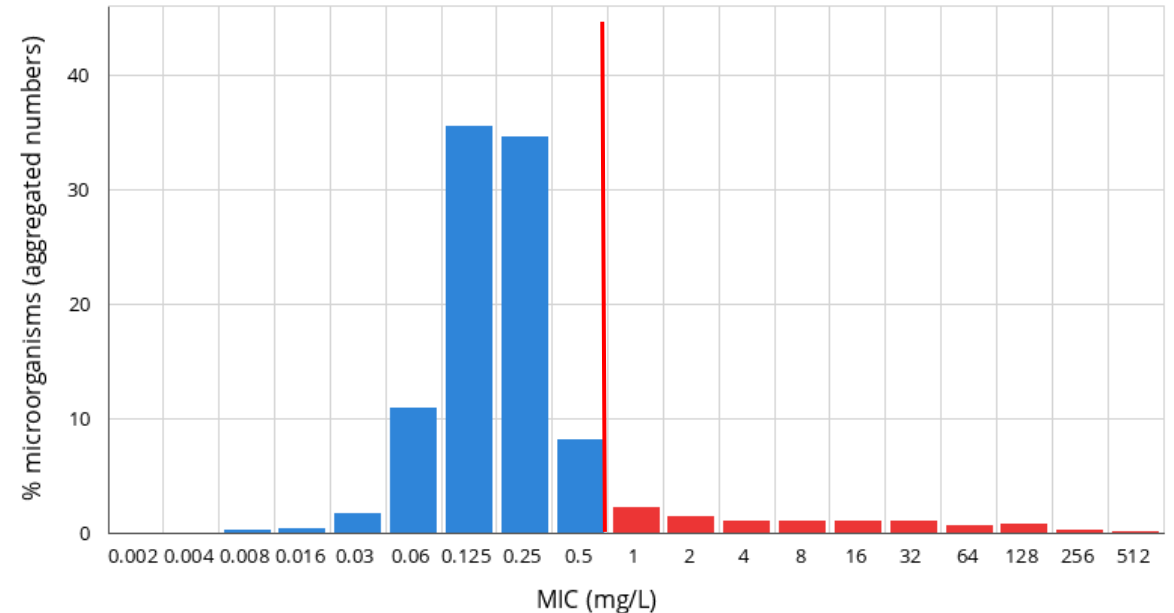
consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

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.

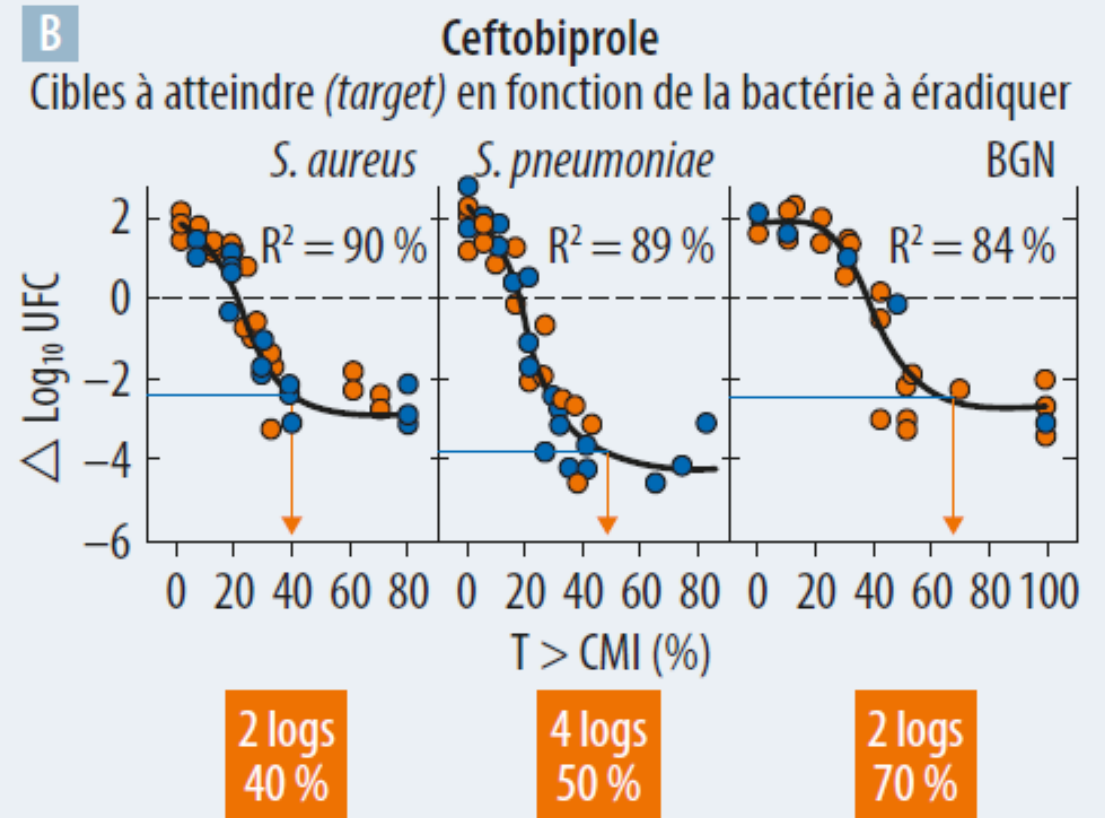
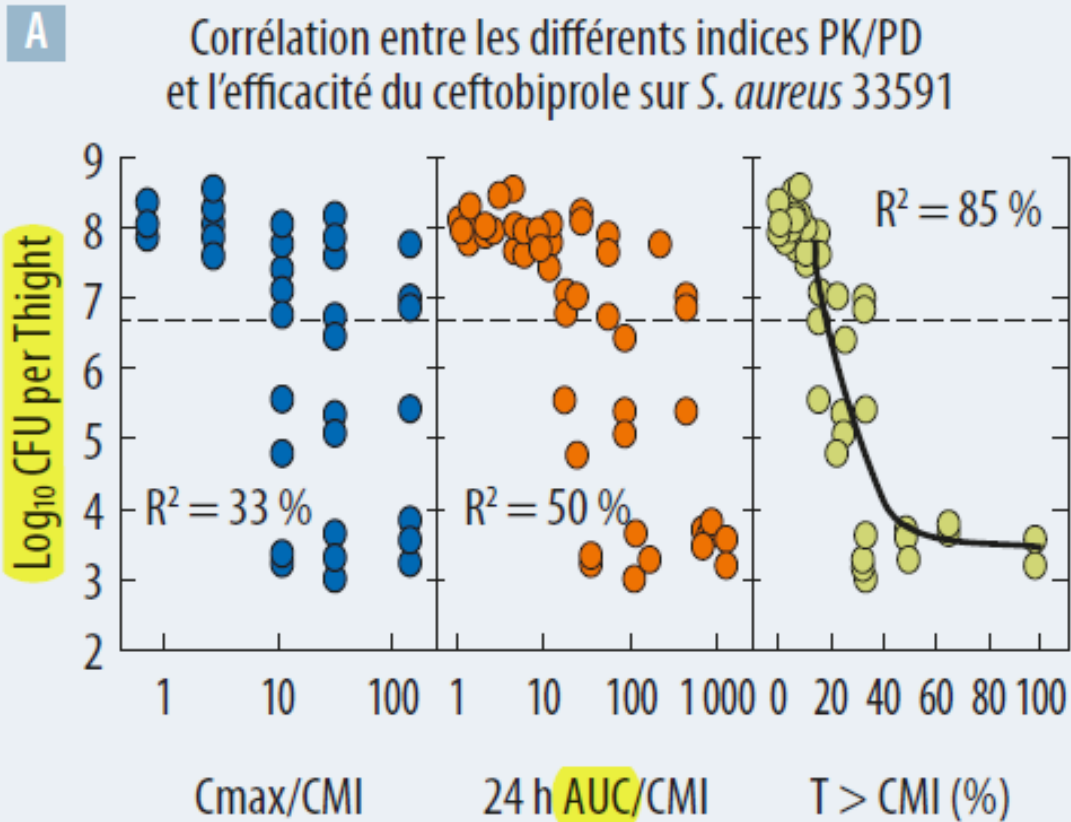
Analyse de 5 études publiées

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

Outcome	MIC \leq 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%

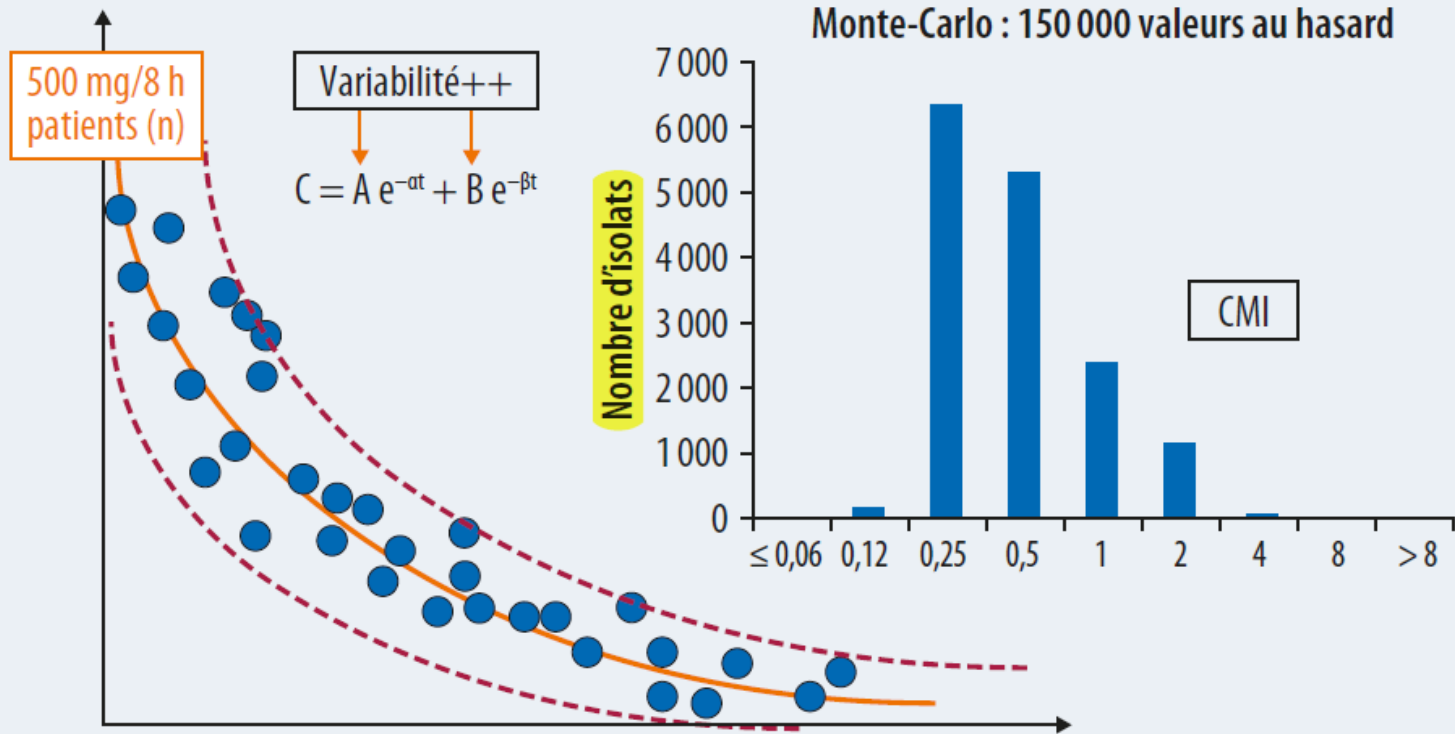
Concentrations critiques PK/PD ?

Première étape : déterminer la cible d'efficacité PK/PD, rôle des modèles animaux



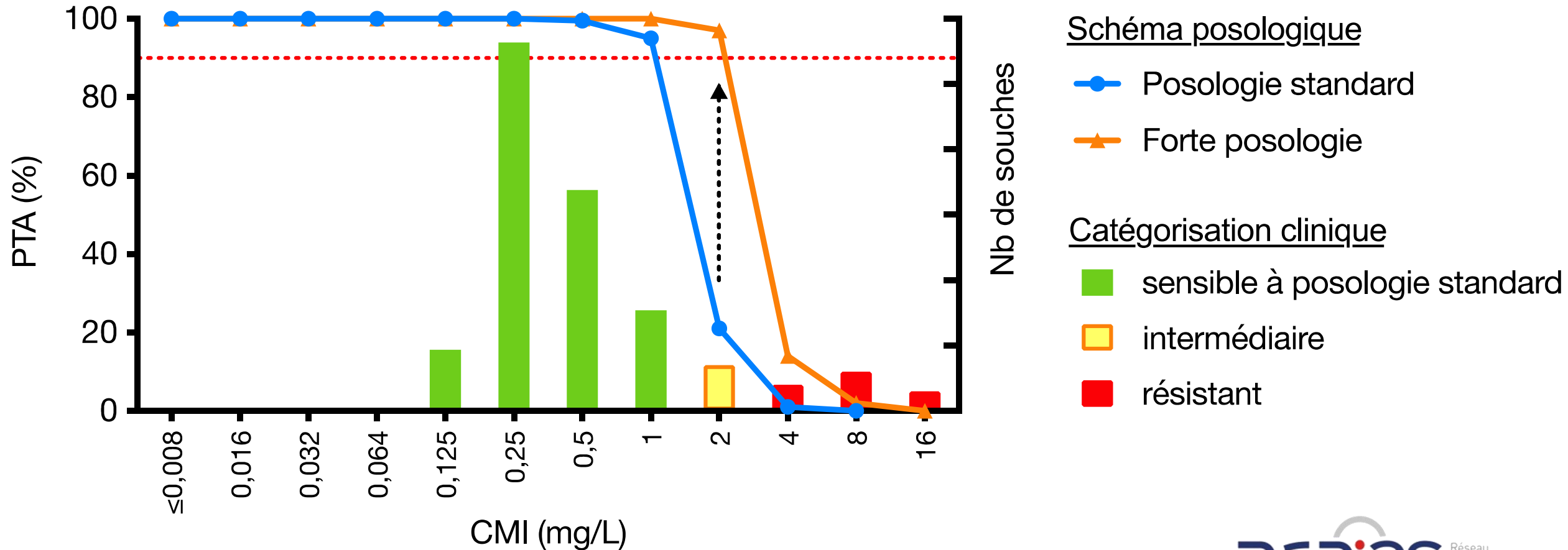
Concentrations critiques PK/PD ?

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

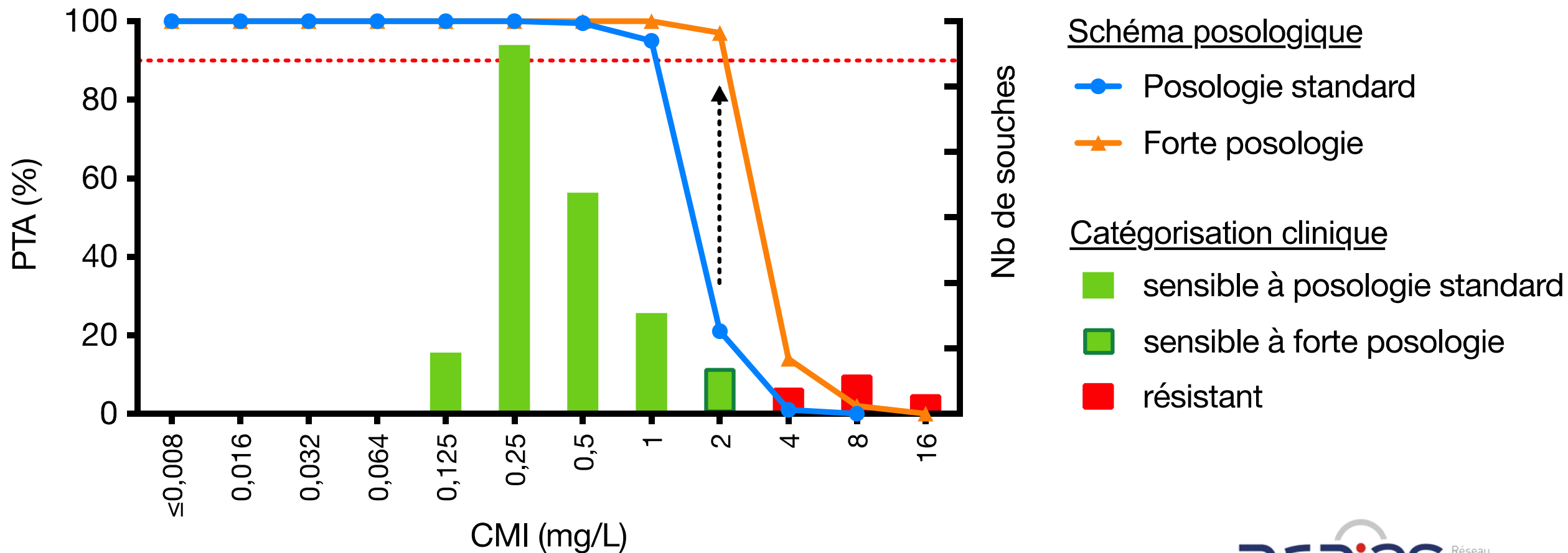


- PK de population
- Simulation de Monte-Carlo
- Pour chaque CMI et pour une posologie donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD
- PTA (probability of target attainment) > 90%

Concentrations critiques PK/PD (avant 2018)



Concentrations critiques PK/PD (nouvelles catégorisations)



Exemple d'*Escherichia coli*

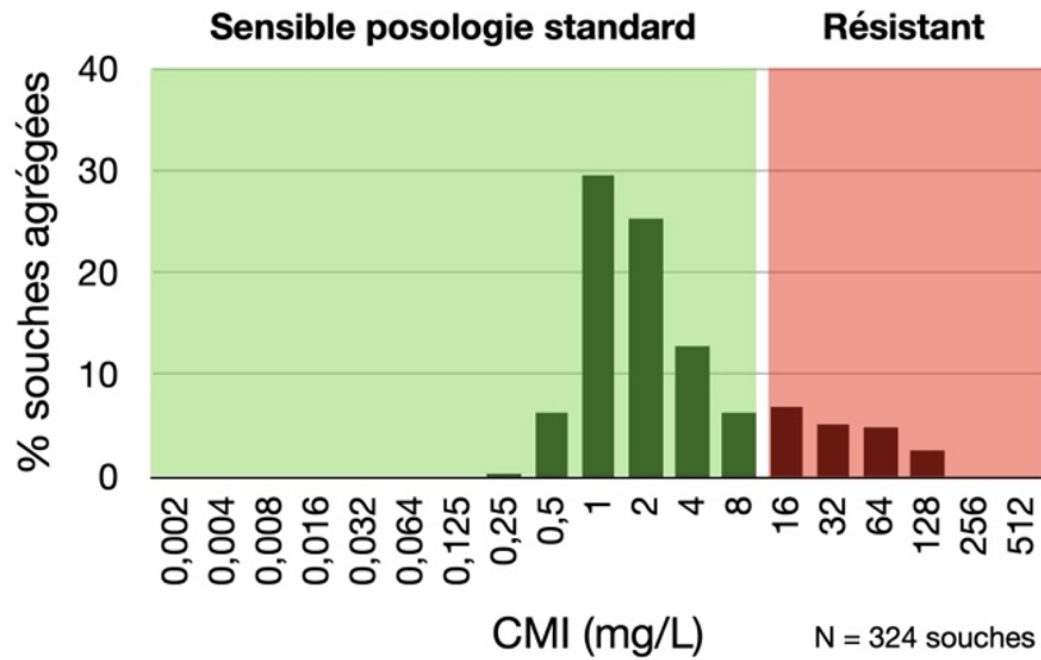
<i>Escherichia coli</i>	Ancienne Catégorisation	Nouvelle Catégorisation
Amoxicilline	R	R
Amoxicilline-ac.clavulanique (cystite)	R	R
Amoxicilline-ac.clavulanique (hors cystite)	R	R
Céfotaxime	I	SFP
Imipénème	S	S
Ciprofloxacine	S	S
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	S	S
...

Les couples antibiotique/bactérie « a forte posologie » obligatoire

A

Ceftazidime-avibactam – *P. aeruginosa*

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

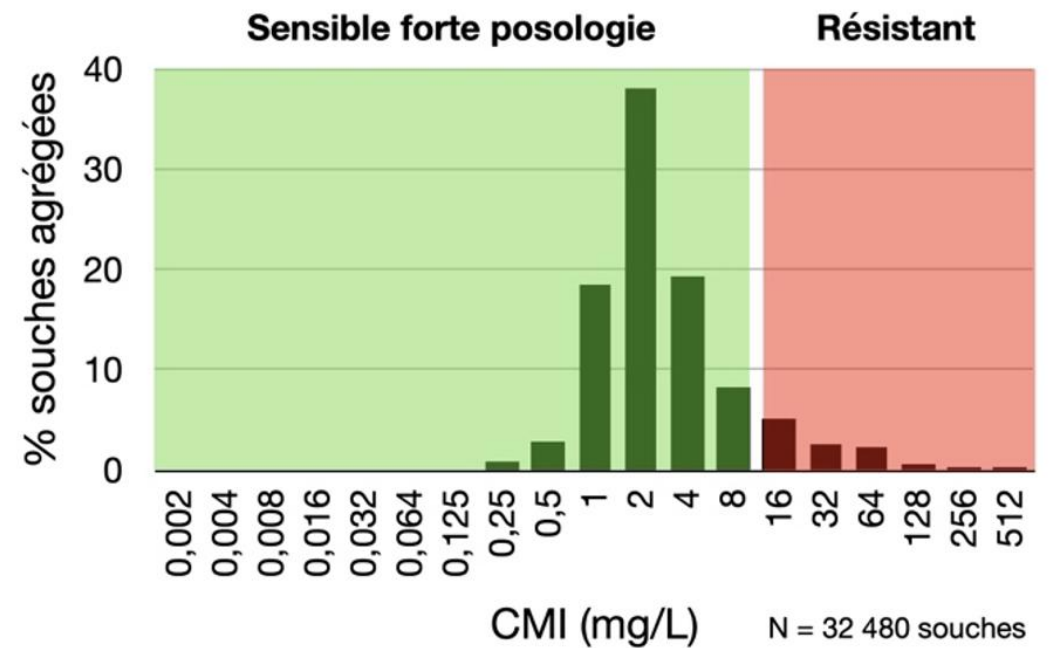


Concentrations critiques : 8/8 (mg/L)

B

Ceftazidime – *Pseudomonas aeruginosa*

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



Concentrations critiques : 0,001/8 (mg/L)

Cas particulier du *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Catégorisation en 2019	Catégorisation en 2021	Catégorisation en 2022
Ticarcilline	S*	I	SFP
Ticarcilline-ac.clavulanique	S*	I	SFP
Pipéracilline	S*	I	SFP
Pipéracilline-tazobactam	S*	I	SFP
Ceftazidime	S*	I	SFP
Céfépime	S*	I	SFP
Aztréonam	S*	I	SFP
Imipénème	S*	I	SFP
Méropénème	S	S	S
...			
Ceftolozane-tazobactam	S	S	S
Ceftazidime-avibactam	S	S	S

* CA-SFM 2019 : concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies

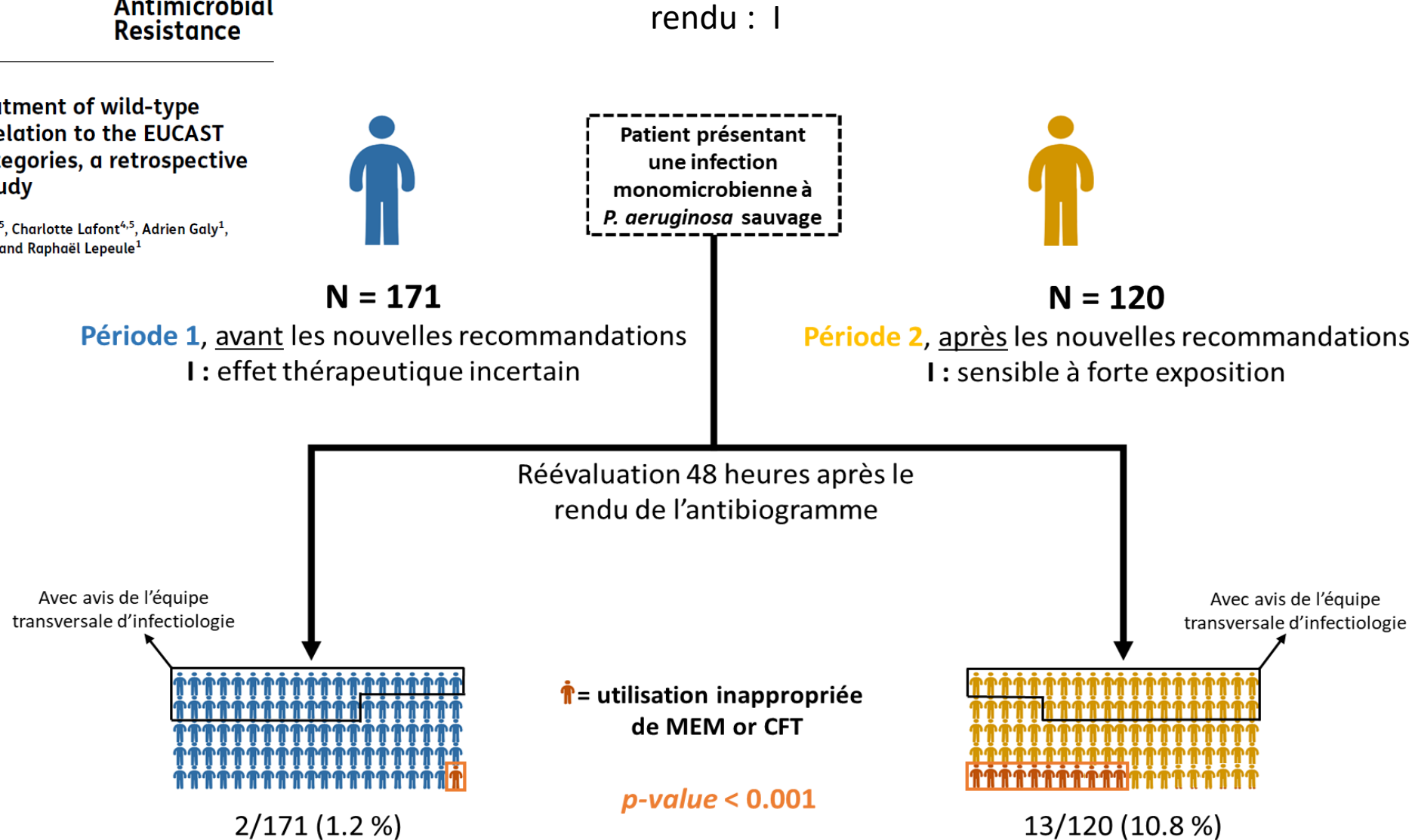
Risque de mésusage des antibiotiques ?

JAC Antimicrob Resist
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac099>

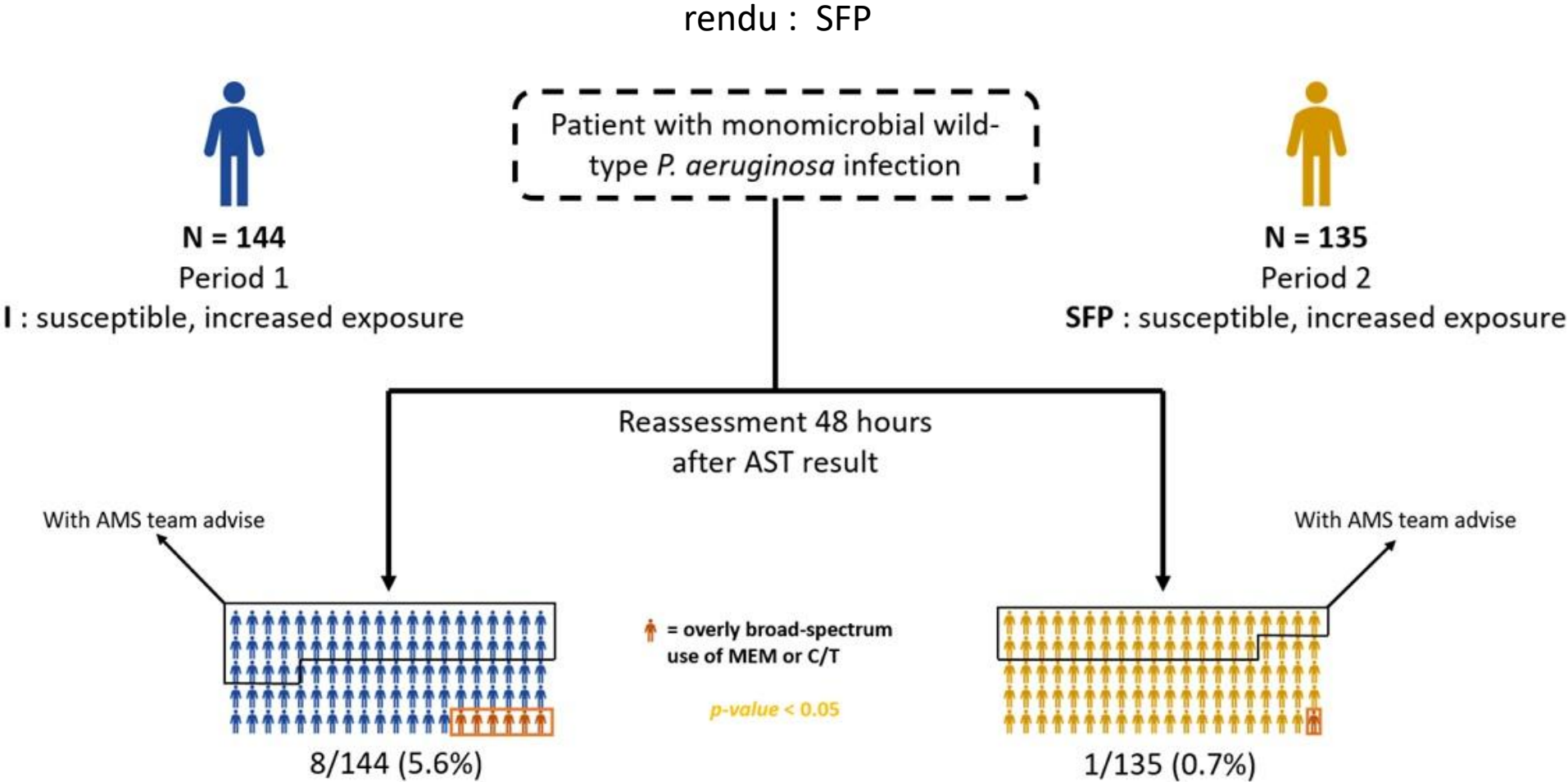
JAC-
Antimicrobial
Resistance

Overly broad-spectrum antibiotic treatment of wild-type *Pseudomonas aeruginosa* infections in relation to the EUCAST new definition of susceptibility testing categories, a retrospective multicentre cohort study

Clément Ourghanlian^{1,2*}, Vincent Fihman³, Antoine Morel^{4,5}, Charlotte Lafont^{4,5}, Adrien Galy¹, Emma Calimouttoupoule², Paul-Louis Woerther^{3,6} and Raphaël Lepeule¹



Risque de mésusage des antibiotiques ?



Risque de mésusage des antibiotiques ?

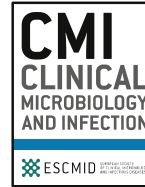


ELSEVIER

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 ?

RESEARCH

Open Access

Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results on meropenem prescriptions for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections after 2020 EUCAST criteria update: an observational study in a university hospital



Aline Munting^{1,4*}, José Damas¹, Benjamin Viala^{2,4}, Guy Prod'hom³, Benoit Guery¹ and Laurence Senn^{1,4}

Etude rétrospective 3 périodes : avant/après la mise en place des nouvelles catégorisations/après masquage du méropénème si Pyo sensible à au moins CAZ, FEP ou PTZ

Infections à *P aeruginosa* sensible aux bêta lactamines

Table 2 Unadjusted risk factors associated with targeted meropenem prescription

	Overall (n = 457)	No meropenem prescription (n = 392)	Meropenem prescription (n = 65)	Univariate OR [95% CI]	P-value
Periods of study					< 0.001
Period #1 before EUCAST update	148 (32.4)	143 (96.6)	5 (3.4)	Ref	
Period #2 after EUCAST update w/o selective reporting	202 (44.2)	151 (74.8)	51 (25.3)	9.65 [3.74–24.89]	
Period #3 after EUCAST update with selective reporting	107 (23.4)	98 (91.6)	9 (8.4)	2.62 [0.85–8.07]	

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 \leq 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 \leq 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 \leq 1 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI \leq 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		
Céfidérocil	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 _I 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 ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...

Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte posologie » (SFP).

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.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pénicilline G	3 MU toutes les 6 h	4 MU toutes les 4 à 6 h	En cas de pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , la posologie dépend de la CMI : - CMI ≤ 0,5 mg/L : 3 MU × 4 - CMI = 1 mg/L : 4 MU × 4 - CMI = 2 mg/L : 4 MU × 6
Pénicilline V	1 MU <i>per os</i> 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 discontinue : 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



INFECTIOLOGIE.com

Infectiologie ▾ Groupes de travail ▾ Documents ▾ Formation ▾ Congrès et Réunions ▾

SPILF

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT

COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf

SYNDICAT NATIONAL DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

CNP-MIT

CONSEIL NATIONAL PROFESSIONNEL MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Accueil / Documents / Recommandations / Recommandations

Les concentrations critiques européenne identique à l'antibiotique sont acceptables. Ce tableau ne doit pas être considéré comme nationales spécifiques. Cependant, si les posologies standards et fortes sont à appliquer le cas échéant.

Pénicillines	Posologie
Benzylopénicilline	0,6 g (1)
Ampicilline	2 g
Ampicilline-sulbactam	(2 g amp sulbactam)
Amoxicilline IV	1 g ; En-t

Recommandations

Recommandations

Diaporamas des recommandations

Autres documents

Antibiotiques

Sociétés partenaires

Actualités

Recommandations

Cette page liste les recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux issues de sociétés savantes et d'agences de l'état.

Seule la version la plus à jour des documents est présentée mais certaines, anciennes, sont clairement obsolètes.

Les recommandations issues de sources autres que la SPILF, mais encore non validées par celle-ci, sont à utiliser avec précautions jusqu'au positionnement du groupe référentiel de la SPILF*

Le groupe recommandations de la SPILF réalise des diaporamas synthétiques sur de nombreuses recommandations. Ils sont consultables ci-dessous, et sont rassemblés sur www.infectiologie.com/site/dia_consensus.php.

ACCÈS DIRECT:

antibiothérapie - Infections neuroméningées - Infections respiratoires basses - Infections génito urinaires - Infections ORL - Infections digestives - Infections ostéo articulaire - sepsis sévère - Infections cutanées - VIH - hépatites - fungi - grippe - paludisme - Chikungunya - bactéries particulières (brucellose, charbon, tuberculose, Lyme, légionelle, etc) - Prévention - Vaccins - Hygiène

Bon usage des anti infectieux

Sujet

Source

Année

Outils d'adaptation des posologies.

- Chez l'insuffisant rénal
- Administration continue

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile IDN 2021

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable mmi 2016

- Posologies "standard" et "fortes posologies" recommandations SPILF et CASFM

Extrait du communiqué CASFM2022

Posologie :
; SFPT & CA-SFM

ies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : aire, infection sur matériel prothétique... posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le

ant » (β-lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir

à durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif. extérieure : les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.

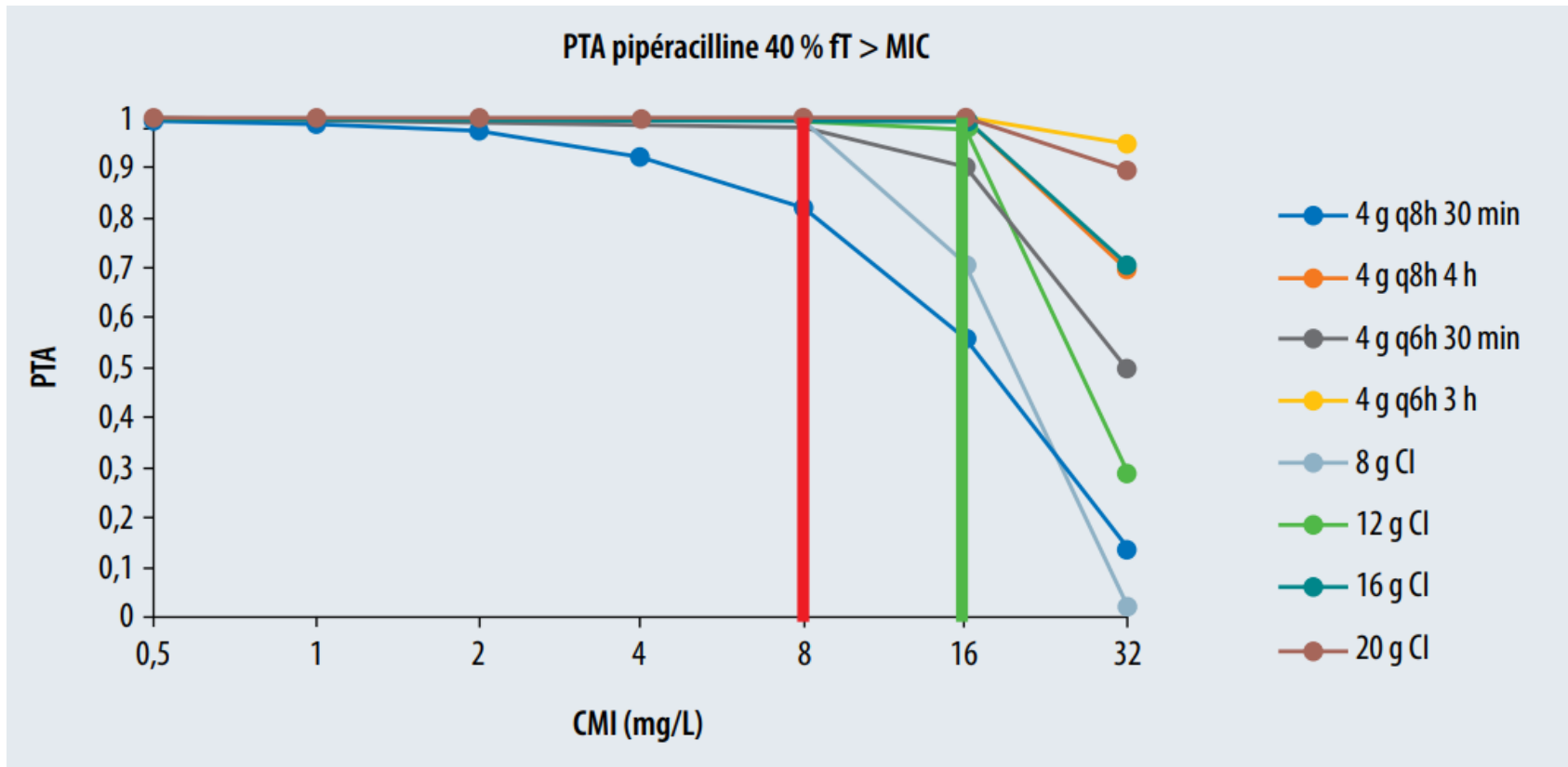
	Situations particulières & commentaires
h	En cas de pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , la posologie dépend de la CMI : - CMI ≤ 0,5 mg/L : 3 MU × 4 - CMI = 1 mg/L : 4 MU × 4 - CMI = 2 mg/L : 4 MU × 6
10 mg/kg/jour	Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
les 4 h)	
mg/kg/jour	
sur 1 h	



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 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 discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue 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	

Céphalosporines anti pyo

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
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	<i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	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	
Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	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	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement.
		Administration discontinue 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</i> spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinue 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	

Conclusion

- ⇒ **Pour les bactérios : 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 –SFPT** : 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

Alors, rêve ou cauchemar ?

- ⇒ **Le rêve des infectiologues : utiliser un rendu de l'antibiogramme plus précis pour personnaliser l'antibiothérapie ?**
- ⇒ **Le cauchemar des non spécialistes ? Accès à l'information, suivre les recos, formations +++**

Question 1

« Vous rendez le résultat de l'antibiogramme d'une hémoculture positive la veille à *P. aeruginosa* chez un patient de 65 ans hospitalisé en chirurgie digestive avec un tableau de collection intra abdominale post opératoire dans les suites d'une DPC. L'interne de chirurgie vous appelle pour un conseil sur le choix de l'antibiothérapie. »

	2 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui
AUGMENTIN	R
TICARCILLINE	SFP
CLAVENTIN	SFP
PIPERACILLINE	SFP
TAZOCILLINE	SFP
IMPENEME	SFP
MEROPENEME	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	SFP
CEFEPIME	SFP
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	SFP
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
LEVOFLOXACINE	SFP
CIPROFLOXACINE	SFP

Que pouvez-vous lui conseiller ?

a – il est préférable d'utiliser le méropénème car cette molécule sera plus efficace que les autres bêta lactamines dans cette situation

b – en cas d'utilisation de la ceftazidime, une posologie standard est suffisante grâce à la bonne diffusion péritonéale de cet antibiotique

c – la tazocilline devra être utilisée à une forte posologie dans cette situation

d – l'administration en perfusion continue de la ceftazidime peut permettre d'atteindre les cibles d'efficacité



Question 2

L'ancienne catégorisation clinique « Intermédiaire »



- a – Correspond maintenant à une zone incertitude technique
- b – Peut continuer à être rendue « I » sans risque aux cliniciens
- c – Correspond maintenant à « sensible à forte posologie »
- d – Peut maintenant être rendue dans les comptes rendus destinés aux cliniciens « SFP » ou « F »

