



CHU DE REIMS

EXPERIENCE DU MEROPENEME EN RÉANIMATION

Dr Joël COUSSON

CHU de REIMS ,Hôpital R. DEBRE

Service de Médecine Intensive et Réanimation Polyvalente

E mail :jcousson@chu-reims.fr



8 établissements, 2250 lits dont 950 lits MCO
7700 agents dont 625 Médecins

La réanimation de l'hôpital R Debré
15 lits, 6 lits usc



liens d'intérêt

Pfizer
Basilea
Merck Sharp Dohme- Chibret
Glaxo SmithKlinesk
Gilead

AGENDA

Expérience de l'utilisation du méropénème

1°Challenge de l'antibiothérapie probabiliste

Épidémiologie bactérienne en France différente Tunisie

Épidémiologie bactérienne de Reims, Paris, Lyon , Marseille

2°Doit-on épargner les carbapénèmes et quelles alternatives?

3°Méropénème juste un carbapénème de plus ou différent de l'imipénème ?

4°Le méropénème en réanimation?

Défis de l'antibiothérapie de 1^{ère} intention: probabiliste

Responsabilité de l'infection dans la sévérité du tableau clinique?

Infection d'origine bactérienne?

Site de l'infection?



Il faut mettre d'emblée le « bon » antibiotique et le plus tôt possible



Détecter et traiter
rapidement l'infection
Restaurer l'hémodynamique
avant la 6^{ème} heure

délai < 8 heures MEEHAN, Jama 1997 ; 278

. antibiotiques appropriés KOLLEF, Crit Care Med, 2003 ; 31

. Kollef MH (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis 31:S131-S8

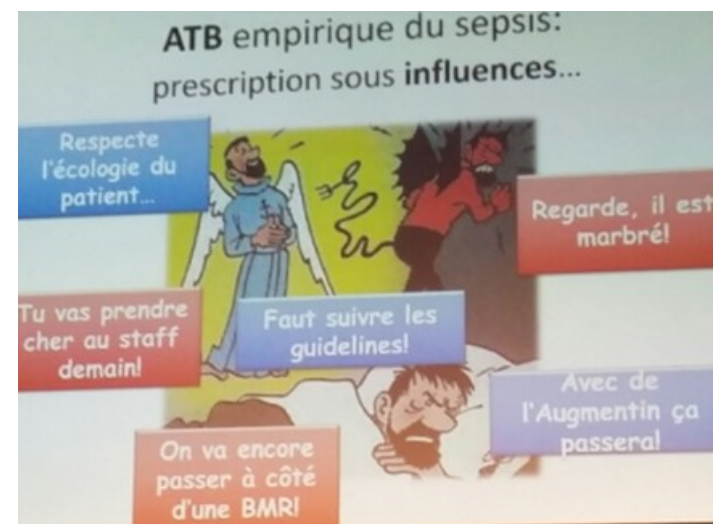
Challenge de l'antibiothérapie probabiliste

Traitement optimal «par excès» non critiquable
attitude invasive (recherche de l'élément infectieux)

24 premières heures primordiales

Critiquable : non remise en cause à la 48^e heure

il faut un diagnostic bactériologique



« Magic bullet »

Carbapénèmes + Amikacine + Glycopeptides

Désescalade

« on change une équipe qui gagne » spectre le plus étroit »

Spectre le plus étroit

Interrompre les traitements inutiles dans les 48h

Réduire la durée

Choix de la molécule et conséquence sur le microbiote intestinal

(diffusion tube digestif, cycle entéro hépatique et anti anaérobie)

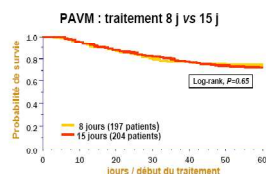
« On prescrit mieux et moins d'antibiotiques avec un diagnostic bactériologique »

2 objectifs prioritaires (en réanimation)

- pas de sous dosage
- diminution de la durée de traitement:

éléments de preuve

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults
Jean Chastre, MD
JAMA
Novembre 2003



iDIAPASON

Impact of the Duration of Antibiotics on clinical events in patients with Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: a randomized controlled study

Investigateur coordonnateur : Dr Adrien BOUGLÉ
Responsable scientifique : Pr Julien AMOUR

Service Anesthésie et Réanimation Chirurgicale
Hôpital Pitié-Salpêtrière

Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOD randomised clinical trial

Philippe Montravers^{1,18*}, Florence Tubach², Thomas Lescot³, Benoit Veber⁴, Marina Esposito-Farèse⁵, Philippe Seguin⁶, Catherine Paugam⁷, Alain Lepape⁸, Claude Meistelman⁹, Joel Cousson¹⁰, Antoine Tesnière¹¹, Gaetan Planteve¹², Gilles Blasco¹³, Karim Asehnoune¹⁴, Samir Jaber¹⁵, Sigismund Lasocki¹⁶, Herve Dupont¹⁷ and For the DURAPOD Trial Group

Intensive Care Med. 2018 Mar;44(3):300-310

Personaliser la durée en fonction de la réponse clinique

aide des biomarqueurs PCT

Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴, and Jérôme Pugin¹

¹Intensive Care, ²Infection Control Program, ³Central Chemistry Laboratory, and ⁴Microbiology Laboratory, University Hospitals of Geneva, and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Am J Respir Crit Care Med Vol 177, pp 498-505, 2008

Originally Published In Press as DOI: 10.1164/rccm.200708-1238OC on December 20, 2007

Internet address: www.atsjournals.org

Les 10 grands principes généraux

- Début immédiat si choc septique et élément de présomption clinique, sinon attendre culture
- Choix de l'antibiothérapie: sur un faisceau d'arguments
- Faire des prélèvements bactériologiques: identification permet la désescalade
- Différente de l'antibiotique utilisée précédemment
- Si bithérapie d'emblée et courte (24-48h), plutôt avec aminosides
- Connaissance des profils de sensibilité dans son institution et son service
- Meilleurs rythme d'administration, PK-PD optimales avec dose de charge
- Désescalade autant que faire se peut à J2-J3
- Durée: 8 jours dans ma majorité des cas
- Protéger l'écologie du patient et de la collectivité

Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?

Hantise des BLSE?

PLACE DES CARBAPÉNÈMES DANS L'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE D'UNE INFECTION SUSPECTÉE À ENTÉROBACTÉRIE RÉSISTANTE AUX C3G

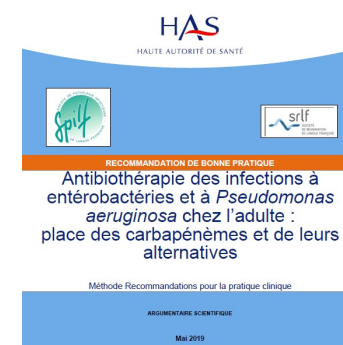
Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

communautaire pas de pénèmes sauf choc septique
nosocomiale (plus compliquée)



- 1) Séjour en zone d'endémie
on se décolonise très vite si on n'est pas malade (3 mois)
hospitalisation à l'étranger (12 mois)
- 2) seulement 7 % des patients colonisés s'infectent
Immunodépression / procédure invasives
/ durée de séjour / infections antérieures à BLSE

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



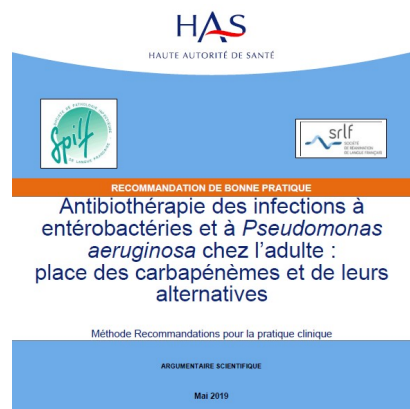
A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism

Katherine E. Gordon,¹ Justin Lescar,¹ Sara E. Cosgrove,² Anthony D. Harris,² Eshling Lautenbach,³ Jennifer H. Han,⁴ Aaron M. Maitone,⁵ Colin J. Massey,⁶ and Pranita D. Tamma¹ for the Antibacterial Resistance Leadership Group

¹Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, ²Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, and ³Department of Epidemiology and Public Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore; ⁴Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia; ⁵Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, and ⁶Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

CID 2016

Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?



Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
B	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
C	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.
AE	

Tableau 1. Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie

Bêta-lactamine	Situation clinique	Posologie
Céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et 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 initiale de 2 g
Amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

CEFEPIME anaérobies ?? toxicité

Piperacillin-Tazobactam oui mais

Pas mal d'échec en Réanimation

Encéphalopathie / cefepime AXEPIM*



Avril 2018

Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale

manifestations neurologiques graves avec encéphalopathies réversibles (troubles de la vigilance, coma, des myoclonies, convulsions) ont été rapportés chez des patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.)

Des cas signalés chez le sujet présentant une fonction rénale normale. neurotoxicité d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse mais aussi des cas d'évolution fatale ont été rapportés

Cefepime induced neurotoxicity: A case series and review of the literature

Cigdem Isitan^{a,c,*}, Andrew Ferree^a, Anna DePold Hohler^{a,b}

^a Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States

^b Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States

^c Department of Neurology, Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States



JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris, MBBS; Paul A. Tambyah, MD; David C. Lye, MBBS; Yin Mo, MBBS; Tau H. Loe, MBBS; Mesut Yilmaz, MD; Thamer H. Alenzi, MD; Yaseen Arabi, MD; Marco Falcone, MD; Matteo Bassotti, MD, PhD; Elda Righi, MD, PhD; Benjamin A. Rogers, MBBS, PhD; Souha Kanj, MD; Hasan Bhalily, MBBS; Jon Iredell, MBBS, PhD; Marc Mendelson, MBBS, PhD; Tom H. Boyles, MD; David Lookie, MBBS; Spiros Miyakis, MD, PhD; Genevieve Wallis, MB, ChB; Mohammed Al Khamis, MD; Ahmed Zikri, PharmD; Amy Crowe, MBBS; Paul Ingram, MBBS; Nick Daneman, MD; Paul Griffin, MBBS; Eugenie Athan, MBBS, MPH, PhD; Penelope Lorenz, RN; Peter Baker, PhD; Lash Roberts, BSc; Scott A. Beatson, PhD; Anton Y. Peleg, MBBS, PhD; Tiffany Harris-Brown, RN, MPH; David L. Paterson, MBBS, PhD; for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

Pip tazo insuffisamment efficace dans le ttt des bactériémies à E coli et K Pneumonia

JAMA. 2018;320(10):984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163

Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?

ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme

Le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci (grade C).

Il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles (grade C).

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent (grade C).

Il est recommandé de débiter une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité (grade B).

Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste (AE).

Associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane/tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* (AE).

En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane-tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souches sensibles uniquement aux carbapénèmes et au cefto-lozane-tazobactam) (AE).

réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible. (AE)
débiter une bithérapie

ne pas utiliser la ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane- tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. (AE)



Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?

Carbapénèmes c'est le meilleur spectre en probabiliste

La monothérapie dans les infections graves à BGN,
c'est illusoire si on veut épargner les pènems

bi thérapie avec aminosides récupère BLSE et céphalosporinases
diminue l'inoculum



Pierre angulaire de l'antibiothérapie en réanimation

- bactéricidie rapide et puissante
- spectre large (sauf anaérobies, sténotrophomonas)
- antibiotique concentration-dépendant
- effet post antibiotique
- synergie

Impact sur le microbiote digestif

Tableau 2. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les PNA simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

** Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1^{re} intention pour le relais oral des IU.



Meropeneme juste une carbapénème de plus ou différent de l'imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

Bactériologie

1° *Pseudomonas aeruginosa* multiples mécanismes de résistances

CMI 4 à 8 fois plus basse avec méropénème

P aeruginosa 2 à 4 fois que sensible avec méropénème/ imipénème

80% des cas porines mutent (mero > imipenem)

pompe à efflux plus rare (imipeneme > mero)

reims 18% de ceftazidime R

15% de carbapénèmes R

Méropénème anti *pseudomonas* / diffusion pulmo-maire correcte

2° Enterobactéries

aucun avantage mais CMI souvent plus basses avec méropénème

3° Anaérobies idem

résistances naturelles aux carbapénèmes

SAMR

Stenotrophomonas maltophilia

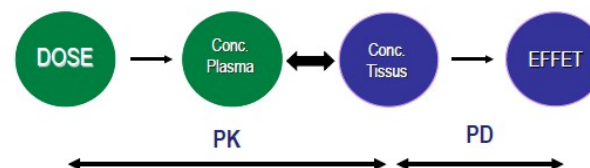
Enterococcus faecium

Zhanels et al Drugs 2007

Hurst et al Drugs 2000

Meropenem juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipenem ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

Pharmacocinétique PK: Ce que le patient fait de l'antibiotique
Étude des concentrations d'antibiotiques dans les tissus



Méropénème

½ vie 1h plutôt hydrosoluble

Très faible liaison protéine 5% (imipénème 20%)

Seule la fraction libre d'un AB diffuse dans l'organe cible meilleure diffusion

Peu d'impact en cas d'hypoalbuminémie:

Élimination rénale (70%)

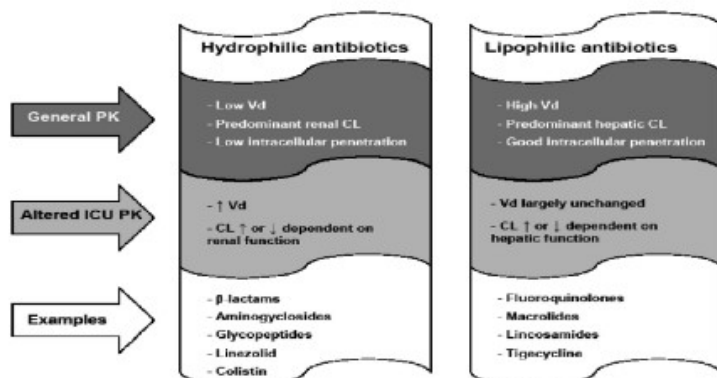


Figure 2. The interrelationship of hydrophilicity and lipophilicity of antibiotic molecules on the pharmacokinetic characteristics in general ward patients (General pharmacokinetic [PK]) and the altered pharmacokinetics observed in critically ill patients in intensive care unit (ICU) (Altered ICU PK). CL, clearance; Vd, volume of distribution.

Lipophiles	hydrophiles
Rifampicine	Pénicillines
Métronidazole	C3G
Fluoroquinolones	Glycopeptides
Phénicolés	Aminosides
Linezolid	

Meropeneme juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

CONCENTRATION TISSULAIRE

diffusion tissulaire adéquate dans la majorité des tissu en particulier pulmonaire et abdominal

Tableau 4 Concentrations tissulaires des carbapénèmes (mg/l). D'après [1, 12, 28, 29] après 1 g de produit.

Tissus	Imipénème (mg/l ou mg/g)	Méropénème (mg/l ou mg/g)	Doripénème (mg/l ou mg/g)	Ertapénème (mg/l ou mg/g)
Voies respiratoires	5-9	1,43-8,23 7	ND	9,4 (liquide epithelial)
Abdomen	8 (colon)	0,65-4,52	24,5 ± 6,5	4,53-16 selon organe
Pancréas	3,35	6,56 (chez le rat)	ND	3,42
LCR	0,5-11	0,3-6,5	ND	ND

LCR : liquide céphalo-rachidien.

Méd. Intensive Réa
DOI 10.3166/rea-2019-0116

MISE AU POINT / UPDATE

La pharmacologie des antibiotiques dans le liquide cérébrospinal

Pharmacology of Antibacterial Agents in Cerebrospinal Fluid

O. Le Tilly · C. Bretonnière · M. Grégoire

Reçu le 13 février 2019 ; accepté le 7 juillet 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Bonne diffusion	Diffusion moyenne*	Mauvaise diffusion
chloramphenicol fluoroquinolones fosfomycine SMX - TMP Rifampicine Imidazolés linézolide	C3G imipénème vancomycine** téicoplanine méropénème amoxicilline	aminosides** pénicilline M macrolides lincosamides C 1 et 2G Cyclines synergistines

Bonne distribution tissulaire quand:

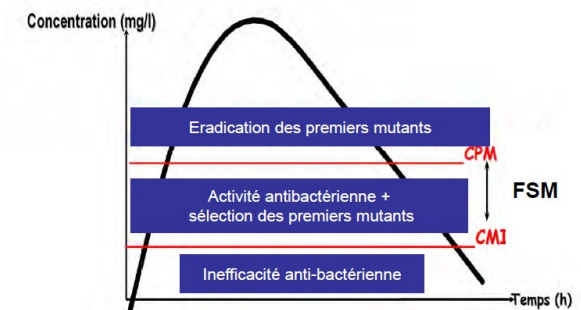
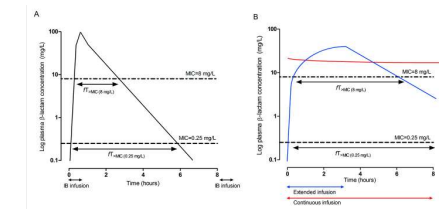
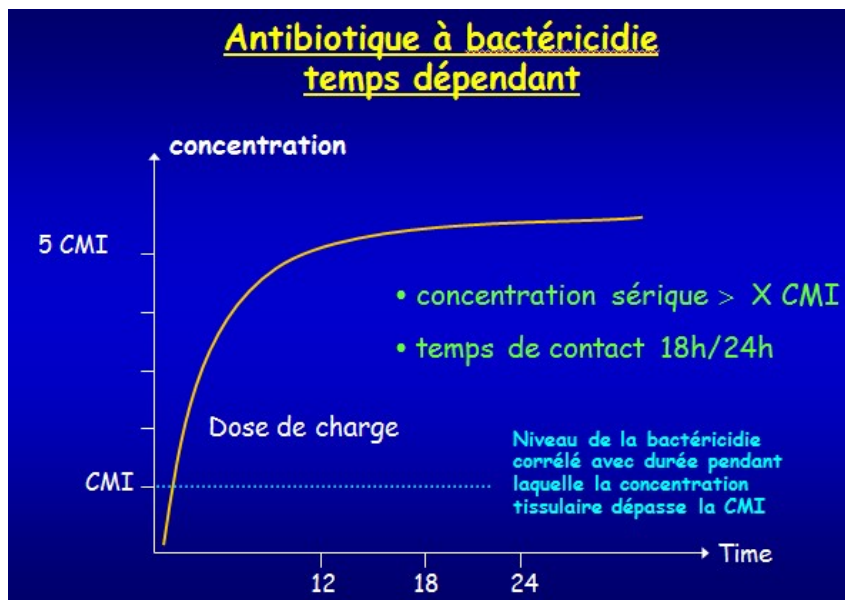
- Faible liaison protéique ou hypoalbuminémie
- Liposoluble

Les carbapenemes présente une diffusion plus élevées que les autres B lactamines
le méropeneme est à privilégier car diffuse mieux et moins de risque de comitialité que l'imipeneme

Meropenem juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipenem ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

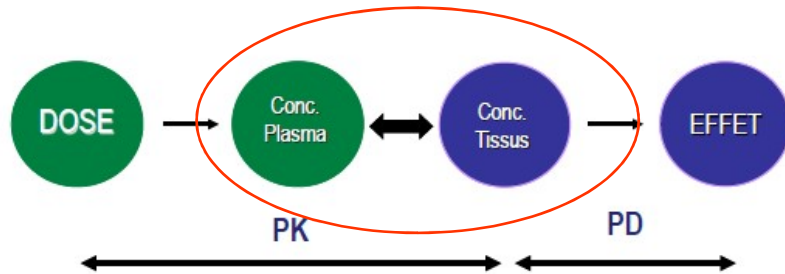
Pharmacodynamie *Ce que l'antibiotique fait aux bactéries*

Temps dépendant effet post antibiotique surtout Gram+



Drlica Rev Med Microbiol 2004

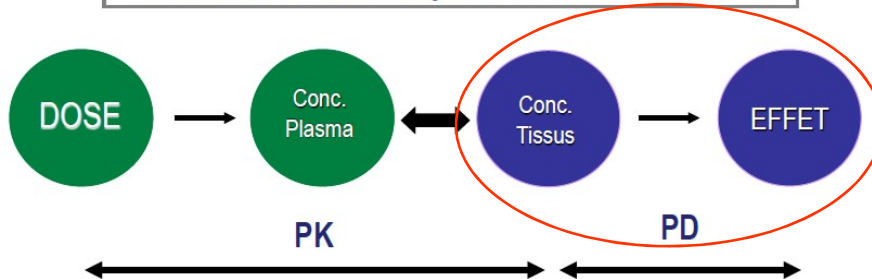
Meropeneme juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?



Quel cut off?

5 à 10 fois CMI (plasma) mais tenir compte de la diffusion dans organe cible pour obtenir une concentration tissulaire optimale
Délai d'obtention CMI 24 à 48h trop long
Prendre le break point sup comme » CMI »
augmente la probabilité d'être à la concentration optimale

Raisonnement basé sur C sériques
Pas forcément exact pour infection tissulaire



La concentration tissulaire > CMI

Temps de contact 18H/24H

L objectif sérique c'est X fois la CMI

Concentration plasmatique cible à partir des données de la littérature

Ceftazidime	60 à 100 mg/l
Méropénem	10 à 30 mg/l
Imipenem	2,5 à 5 mg/l
Pipéracilline	64 à 120 mg/l
Cefépime	20 à 30 mg/l

Dosage concentration sérique résiduelle à 24 H
(en théorie à la période d'équilibre c'est à dire 5 demi vie)
on souhaite un QI sérique résiduel/CMI = 8 à 10

Meropeneme juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

Dosage sérique est il compliqué?
chromatographie liquide haute performance en phase inverse couplée à une
détection dans l'ultraviolet (HPLC/UV)

Détection du méropénème plus facile que imipeneme /cilastatine
Délai de réalisation 3H cout 5 euros
Laboratoire de pharmacologie

Recherche clinique

Dosage par recueil du film alvéolaire (LBA)

Technique fiable

NIX D.E, Inf Dis Clin North Am, 1998;12
BOSELI E, Ann Fr Anesth Réa, 2001, 20,612-628

Sonde de microdialyse (muscles) Avenir

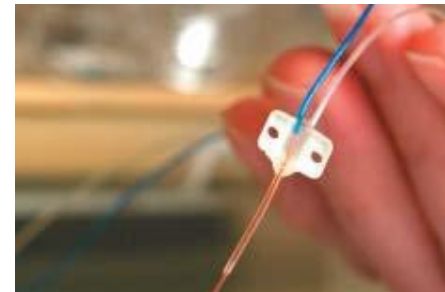


Table 3. Published β -lactam assay methods used by the surveyed facilities

Analytical system	Antibiotics	Calibration curve range, precision and accuracy	Interval between sampling and availability of results ^a	Reference
Microbiological assay	amoxicillin/clavulanic acid, cefazolin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, ticarcillin	calibration curve ranges chosen depending on antibiotics and test organism precision: $\pm 10\%$ – 15%	24–48 h	Kitzis ²⁶
HPLC/UV	aztreonam, cefepime, ceftazidime, cefuroxime, meropenem, piperacillin	2–200 mg/L precision: CV $< 11\%$ accuracy: $\pm 30\%$	12 h (or 3 days over weekend)	Wolff et al. ²⁷
	ampicillin, benzylpenicillin, cefalotin, cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone, dicloxacillin, ertapenem, flucloxacillin, meropenem, piperacillin, ticarcillin	1–500 mg/L (except meropenem 1–250 mg/L) precision: CV $< 10\%$ accuracy: $\pm 6\%$	within 12 h	McWhinney et al. ²⁸
	ampicillin, benzylpenicillin, cefalotin, cefazolin, ceftriaxone, dicloxacillin, ertapenem, flucloxacillin, meropenem, piperacillin	unbound antibiotics: ^b 0.1–50 mg/L (except piperacillin 0.1–100 mg/L) precision: CV $< 3.4\%$ accuracy: $\pm 15\%$	within 12 h	Briscoe et al. ²⁹
	meropenem ceftazidime	3–50 mg/L 1–200 mg/L precision: CV $< 6.2\%$ accuracy: 97.5%–105.5%	6 h within 6 h	Bias et al. ³⁰ Hanes et al. ³¹
HPLC	meropenem	10–70 mg/L LOQ: 12.85 $\mu\text{g/L}$ precision: CV $< 0.85\%$ accuracy: 99.1%–100.1%	within 6 h	Mendez et al. ³²
UPLC–MS/MS	amoxicillin, ampicillin, cefazolin, cefuroxime, ceftazidime, clavulanic acid, meropenem, piperacillin, tazobactam	0.5–100 mg/L (except piperacillin 1.5–100 mg/L) precision: 10%–20% at LOQ and 3%–15% at higher levels accuracy: 86.8%–101.5%	6 h	Carlier et al. ³³
LC–MS/MS	ampicillin, cefazolin, cefepime, cefmetazole, cefotaxime, doripenem, meropenem, piperacillin	0.1–50 mg/L (except doripenem 0.5–50 mg/L) precision: CV $< 14.6\%$ accuracy: 86.4%–112.3%	within 6 h	Ohmori et al. ³⁴



Meropenem juste un carbapenem de plus ou différent de l'imipenem ? Méropénème Qu'apporte-t-il de plus?

les concentrations sériques de méropénème utiles en pratique ?

Suivi thérapeutique des antibiotiques : OUI
optimisation de la tolérance (neurotoxiques)
optimisation du traitement
sous-dosages sont très fréquents ; échecs ?
prévention de l'émergence de résistances.

donne des bases au suivi thérapeutique en fixant quelle concentration à atteindre en fonction de la CMI
Stratégie d'optimisation thérapeutique dans les infections sévères ou à bactéries de sensibilité diminuée

Les pré-requis (valeurs cibles à atteindre pour ces paramètres), ne font pas encore tous l'objet de consensus
Impératif de disposer rapidement de la CMI
Impératif de disposer des dosages sériques en routine

Sime et al, Annals of Intensive Care 2012, 2:35

3. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 Nov;60(10):1425-1436.

Meropeneme juste une carbapeneme de plus ou différent de l'imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

Meropeneme temps dépendant Comment faire ?

Fractionnée les posologies toutes les 4 h
Perfusion prolongée sur plusieurs heures (3h)
Perfusion continue sur 24h

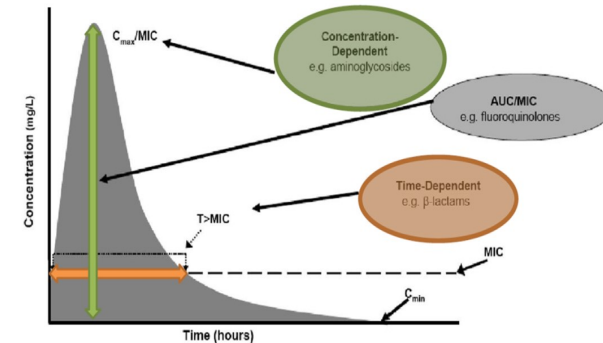
Beaucoup d'étude en faveur du débit continu sur 24H
s'assurer de la stabilité de la molécule

5 déterminants de la stabilité

- Milieu de dilution
- Concentration de l'AB
- Température
- Durée
- Composants seringues et tubulures

Meropenem by Continuous Versus Intermittent Infusion in Ventilator-Associated Pneumonia due to Gram-Negative Bacilli

Leonardo Lorente, Lisset Lorenzo, María M Martín, Alejandro Jiménez, and María L Mora



Preparing and administering injectable antibiotics:
How to avoid playing God^o

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

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Batista^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g.

P. Longuet et al. / Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 242–268

Our study suggests that meropenem administered by continuous infusion may have more clinical efficacy than when administered by intermittent infusion in the treatment of VAP due to gram-negative bacilli. Randomized clinical trials are required to confirm our finding.

Recommandations de Pratiques Professionnelles

communes à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements)
et à la Société Française d'Anesthésie et Réanimation



OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE
PATIENT DE SOINS CRITIQUES

2018

OBJECTIF. Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus consommés à l'hôpital. Les patients de soins critiques présentent de nombreuses particularités physiopathologiques à l'origine de spécificités PK/PD les exposant notamment à un risque de sous-dosage en bêta-lactamines.

R1.5. Dans l'attente du résultat du suivi thérapeutique pharmacologique, les experts suggèrent d'administrer à l'initiation du traitement une posologie journalière de bêta-lactamines plus élevée que celle administrée chez le patient hors soins critiques, a fortiori chez les patients les plus graves et à fonction rénale conservée.

R2.2. Les experts suggèrent de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de

R3.1. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée ou continue en cas de CMI élevée de la bactérie responsable de l'infection pour augmenter les chances d'atteindre l'objectif PK-PD.

R4.1. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines soit réalisé chez l'ensemble des patients de soins critiques pour lesquels une variabilité pharmacocinétique est attendue et/ou ceux présentant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité aux bêta-lactamines.

Meropeneme juste une carbapeneme de plus ou différent de l' imipeneme ? Méropénème Qu'apporte t-il de plus?

Toxicité index thérapeutique plus large avec le méropénème

Concentration plasmatique cible et seuil toxique

Ceftazidime	60 à 100 mg/l	toxicité 150
Méropénem	10 à 30 mg/l	toxicité 60
Imipenem	2,5 à 5 mg/l	Toxicité?
Pipéracilline	64 à 120 mg/l	toxicité 150
Céfépime	20 à 30 mg/l	toxicité > 35

Recommandations de Pratiques Professionnelles
communes à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements)
et à la Société Française d'Anesthésie et Réanimation



OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMES CHEZ LE
PATIENT DE SOINS CRITIQUES

2018

bêta-lactamine	Puissance relative (référence: pénicilline G=100)
Céfazoline	294
Céfépime	160
Pénicilline G	100
Imipénème	71
Aztreonam	42
Ampicilline	21
Ceftazidime	17
Méropénem	16
Ceftriaxone	12
Pipéracilline	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

une relation concentration / toxicité et des seuils toxiques pour les concentrations résiduelles

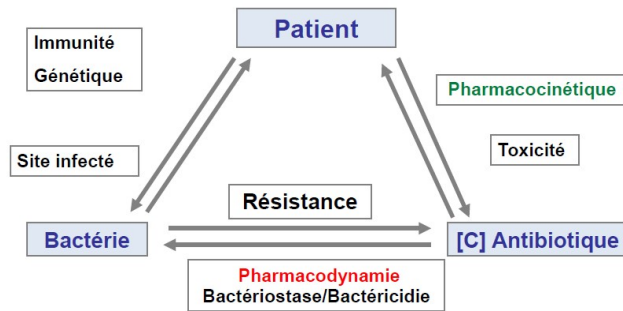
une concentration résiduelle égale à 8 fois la CMI est retenue comme seuil à ne pas dépasser,

des concentrations supérieures ne semblent pas améliorer l'efficacité et augmentent le risque de toxicité neurologique

Le méropénème doit être préféré dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez les patients à risque de toxicité neurologique. (Grade C)

Tableau 1. Propriétés pro-convulsivantes des différentes bêta-lactamines comparées à la pénicilline G, d'après (1,5).

le méropénème en réanimation?



En pratique perfusion prolongée de 3h après dose de charge (gradient de concentration favorise le passage tissulaire)

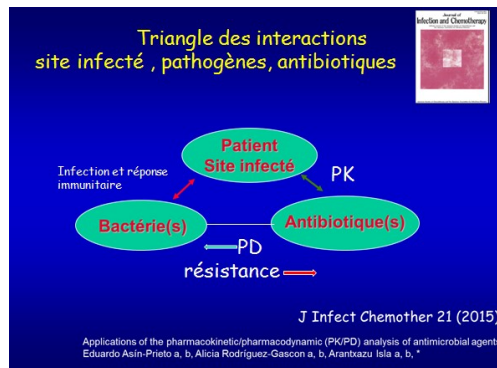
Pas de problème de stabilité probablement mieux de prescrire en perfusion continue

Dosage en chromatographie

Concentration thérapeutique 10 à 30 mg/L Toxicité >60

CMI plus basse

Possibilité de posologies plus élevées



Ex d adaptation posologique

Patiente de 55 ans , 75 kg Méningite post opératoire avec choc septique bactériémie à E Coli BLSE

LCR liquide eau de riz et BG négatif au direct

meropenem 2GX3

CMI 0,32 mg/L

Dosage sérique 37,2 mg/L 9,1 mg/L LCR 2,8 mg/L

Mr M Patient de 44 ans Leucémie compliquée d'un SDRA sur pneumonie à Klebsielle

CMI à 1mg/l

Meropenem 2GX3

Dosage sérique résiduelle 25 mg/l

Adaptation cible à 1GX3

le méropénème en réanimation?

C'est quoi Monte Carlo?



méthode Monte-Carlo, désigne des méthodes algorithmiques visant à calculer une valeur numérique approchée en utilisant des procédés aléatoires, c'est-à-dire des techniques probabilistes. Le nom de ces méthodes, qui fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo

Permet de calculer sur un grand effectif, quelle est la probabilité d'atteindre une cible PK/PD fixée en fonction d'un certain nb de paramètres(posologie, voie et rythme d'administration, pathologie du patient , CMI ...)

Probabilité Target Atainment Objectif PTA> 90%

Donner au Clinicien une concentration serique sur une modelisation

Maximaliser la probabilité d'efficacité et minimiser le risque d'effet secondaire

Probabilité pour une CMI donnée à une posologie donnée d atteindre une valeur pré requise d'efficacité
pour le parametre clé de l antibiotique T>CMI
Breakpoint PK/PD est la CMI la plus forte
pour laquelle la PTA est 90%

Aide de la modélisation (choisir un modèle fiable sans trop de paramètres)

Quels parametres?

CMI critique,DFG, Age poids

1 seul prelevement sanguin

Permet d'ajuster les posologie

Résultats en 5 mn

Etude en cours dans le service

prescription du Réanimateur

proposition de la modelisation

CONCLUSION

Comment épargner le meropenem en probabiliste?

meilleur spectre en probabiliste

Test rapide ??

Avantages Méropenemene

Bactériologique (sensibilité et CMI basse)

Toxicité index thérapeutique plus large posologie plus élevées

PK/PD

Pharmacocinétique bonne diffusion tissulaire

Pharmacodynamie perfusion continue après dose de charge

dose de charge obligatoire 2 g en 30mn

surveillance sérique plus facile

montrer l'intérêt d'une modélisation dans l'aide à la prescription

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Pourquoi doser les antibiotiques?

1. Index thérapeutique étroit. (toxicité)
2. Absence de paramètre clinique permettant de juger de l'efficacité
3. Difficulté de prédire la pharmacocinétique
4. Relation dose/ effet imprévisible
5. Existence corrélation entre concentration sérique et efficacité

Sime et al, Annals of Intensive Care 2012, 2:35

Optimisation du Pk/Pd

approche mixte, pharmacocinétique et bactériologique
aide au choix d'un antibiotique
donne des bases au suivi thérapeutique en fixant
quelle concentration à atteindre en fonction de la CMI
les pré-requis (valeurs cibles à atteindre pour ces
paramètres), ne font pas encore tous l'objet de consensus.

Stratégie d'optimisation thérapeutique à
mettre en place dans les infections sévères ou
à bactéries de sensibilité diminuée

Béta lactamines

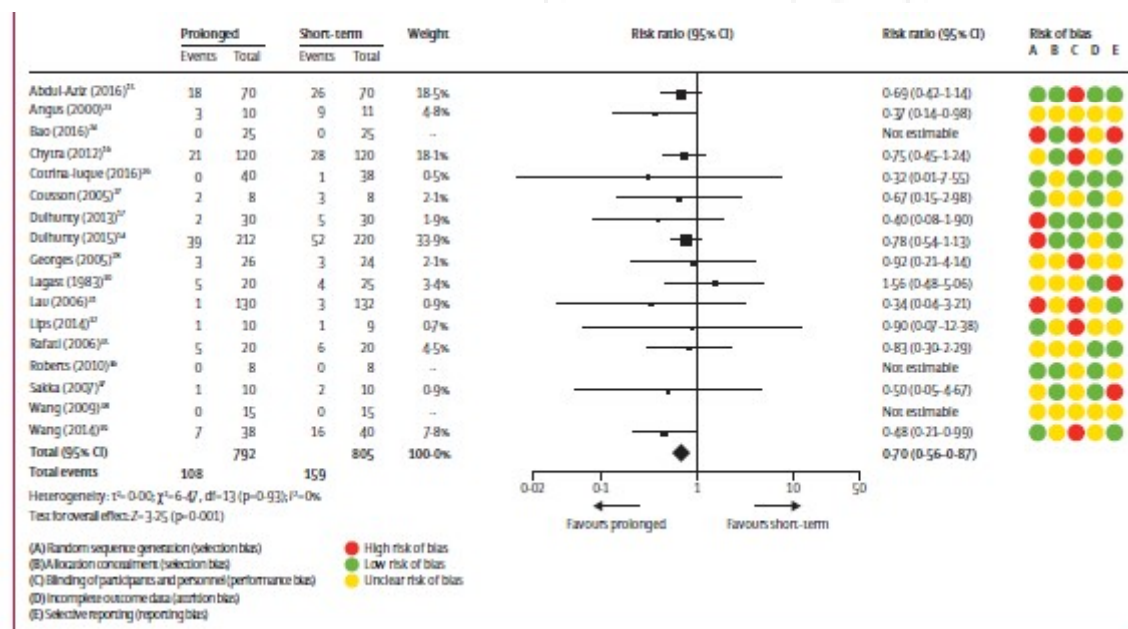
6 méta analyses de 2013 à 2017/ toutes vont dans le même sens en faveur d'une perfusion continue / prolongée (sauf pour les carbapénèmes)



Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Malaras, George Samonis, Matthew EF Falagas

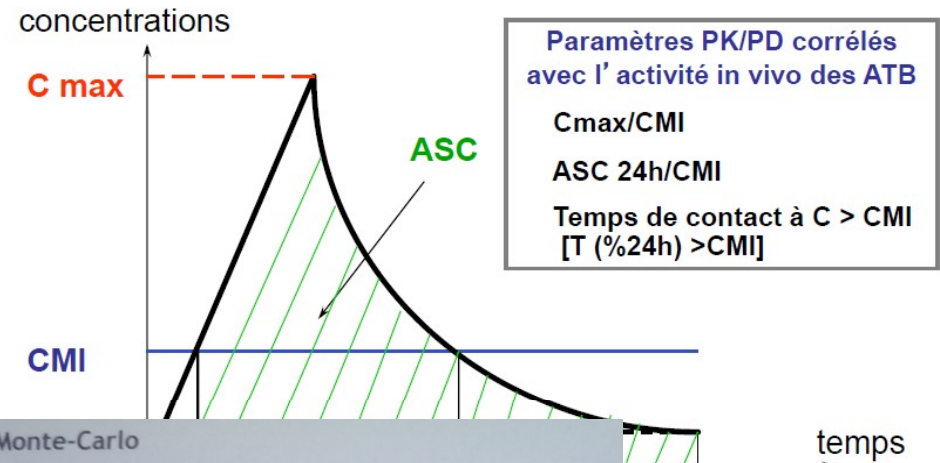
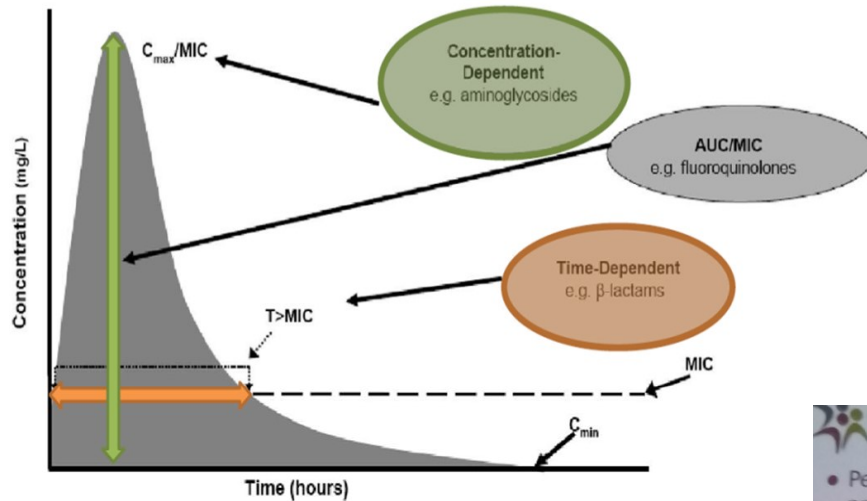
www.thelancet.com/infection Vol 18 January 2018



Interpretation Prolonged infusion of antipseudomonal β -lactams for the treatment of patients with sepsis was associated with significantly lower mortality than short-term infusion. Further studies in specific subgroups of patients according to age, sepsis severity, degree of renal dysfunction, and immunocompetence are warranted.

OBJECTIFS PHARMACODYNAMIQUES

comment monitorer les antibiotiques en pratique?



Monte-Carlo

- Permet de calculer, sur un grand effectif, quelle est la probabilité d'atteindre la cible PK/PD fixée (PTA: Probabilité of Target Attainment), en fonction d'un certain nombre de paramètres
 - la posologie
 - la voie d'administration
 - le rythme d'administration
 - la CMI
 - mais aussi la pathologie (IR, PAVM ...)

Objectif : PTA > 90 % Fonction de l'exigence posée

Approche syndromique ami ou ennemi ?

Outils diagnostique de plus en plus rapide et sensible (biologie moléculaires)
précocité d'instaurer un traitement adapté
Pertes de repères dans la démarche diagnostique: ne pas oublier la clinique

PCR MULTIPLEX ÉLARGIE ET RÉSISTANCE

PCR Multiplex élargie et résistance

Simultaneous detection of 30 Pathogens and 7 Antibiotic Resistance Markers.

Group	Pathogen	Gene	Resistance Against
Gram-negative bacteria	<i>Acinetobacter baumannii</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter coli</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
	<i>Enterobacter cloacae</i>	acbA	Colistin
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
	<i>Staphylococcus aureus</i>	mecA	Methicillin
Antibiotic Resistance Markers	CTA-M (ESBL)	bla _{TEM}	Carbapenem resistance
	KPC (Carbapenem resistance)	bla _{KPC}	Carbapenem resistance
	NDM (Carbapenem resistance)	bla _{NDM}	Carbapenem resistance
	VIM (Carbapenem resistance)	bla _{VIM}	Carbapenem resistance
	CTA-M (ESBL)	bla _{TEM}	Carbapenem resistance
	KPC (Carbapenem resistance)	bla _{KPC}	Carbapenem resistance
	NDM (Carbapenem resistance)	bla _{NDM}	Carbapenem resistance
	VIM (Carbapenem resistance)	bla _{VIM}	Carbapenem resistance
	CTA-M (ESBL)	bla _{TEM}	Carbapenem resistance
	KPC (Carbapenem resistance)	bla _{KPC}	Carbapenem resistance
Virus	Influenza A	HA	Influenza A
	Influenza B	HA	Influenza B
	Human Rhinovirus/Enterovirus	VP1	Human Rhinovirus/Enterovirus
	Human Metapneumovirus	NP1	Human Metapneumovirus
	Respiratory Syncytial Virus	G	Respiratory Syncytial Virus
	Coronavirus MERS	S	Coronavirus MERS
	Adenovirus	Hexon	Adenovirus
	Coronavirus	S	Coronavirus
	Human Rhinovirus/Enterovirus	VP1	Human Rhinovirus/Enterovirus
	Human Metapneumovirus	NP1	Human Metapneumovirus
Fungi	<i>Aspergillus spp.</i>	benA	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>	CRI1	<i>Cryptococcus spp.</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>	benA	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>	CRI1	<i>Cryptococcus spp.</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>	benA	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>	CRI1	<i>Cryptococcus spp.</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>	benA	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>	CRI1	<i>Cryptococcus spp.</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>	benA	<i>Aspergillus spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>	CRI1	<i>Cryptococcus spp.</i>

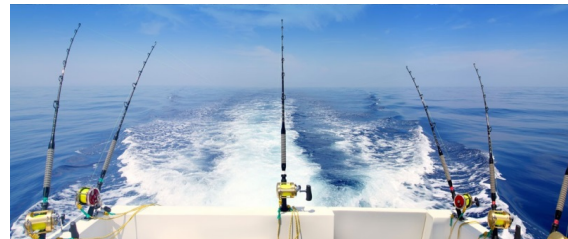
Graham B ECCMID 2016, #2021
Alberti-Segui C ECCMID 2016, #2490
Martinez RM CV5 2016, C368

Diagram illustrating the PCR Multiplex process, showing steps from sample collection to result analysis.

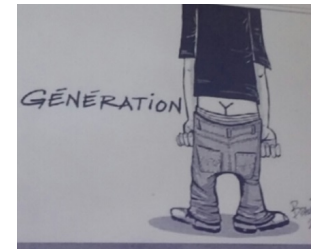
Image of the unyvero diagnostic platform, showing the device and its components.

Pr Muriel Fartoukh

On ratisse large en oubliant la pertinence du raisonnement clinique
savoir Interpréter les résultats
Bénéfiques aux patients??

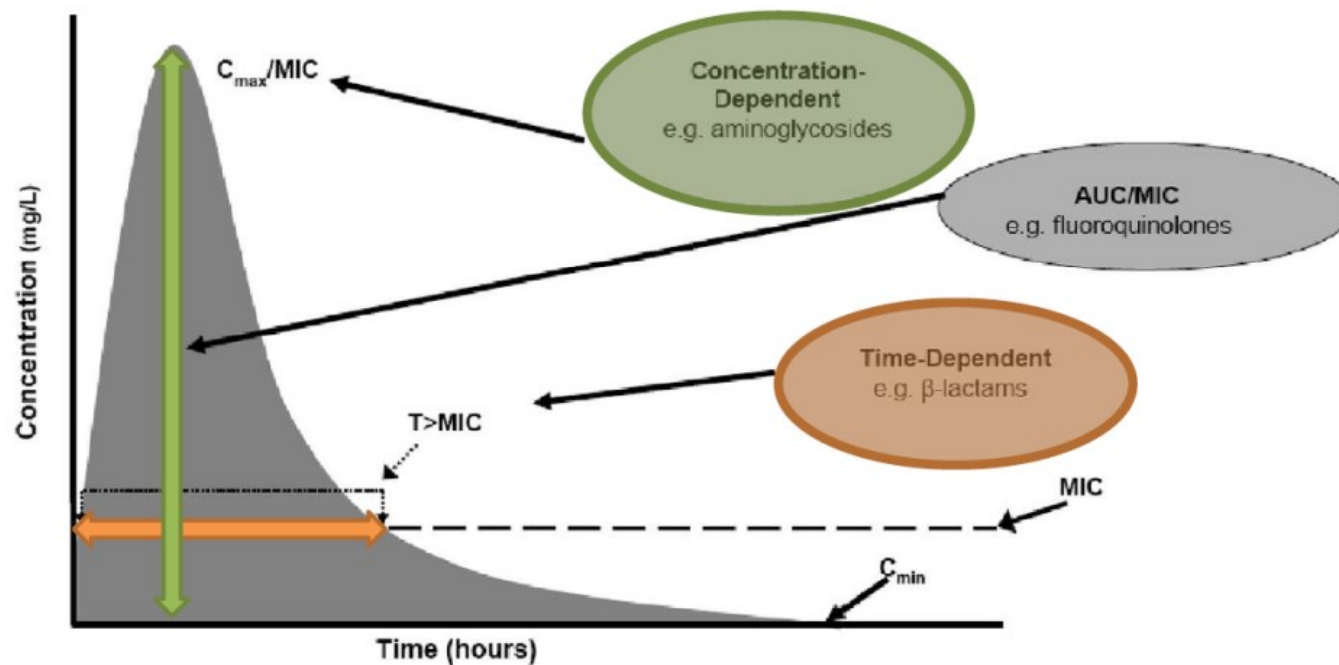


Pêcheur de microbe



OBJECTIFS PHARMACODYNAMIQUES

comment monitorer les antibiotiques en pratique?



Tenir compte de la pharmacocinétique de l'antibiotique vis-à-vis de l'organe cible (diffusion tissulaire)

Spectre Avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques			AmpC non inducible (<i>E. coli</i>)	
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC inducible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE			BLSE de type OXA
	TEM, SHV, CTX-M			
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques			AmpC non inducible (<i>E. coli</i>)	
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC inducible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE			BLSE de type OXA
	TEM, SHV, CTX-M			
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Enzyme	Penicillins	Cephalosporins 1st et 2nd generation*	Cephalosporins 3rd génération cefepime**, ceftiofame**	β -lactams/ Inhibitors of β - lactamases	Carbapenems
Ambler class					
A	ESBLs, KPC				
B	Métallo-enzymes				
C	Cephalosporinases				
	Overexpressed cephalosporinases/plasmid-mediated				
D	Oxacillinases				

* Cephamycins excluded for ESBLs

** Cefepime, ceftiofame excluded for overexpressed cephalosporinase

Infections respiratoires

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en traitement probabiliste d'une pneumonie communautaire quelle que soit la gravité de l'infection (AE).

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique – Antibiothérapie probabiliste					
Pneumonie nosocomiale* hors réanimation (et donc sans signes de gravité)		Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amox-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** :	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amox-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** :	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE :	Pneumonie avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire	
				Si signes de gravité, ou immuno-dépression :	En l'absence de signes de gravité ou d'immuno-dépression :
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftazoxime)	céfepime ou piperacilline-tazobactam	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftazoxime)	céfepime ou ceftazidime ou piperacilline-tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE (hors sondage vésical simple)		Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode			

* infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé.

** facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*.

Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?

ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme

Le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci (grade C).

Il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles (grade C).

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent (grade C).

Il est recommandé de débiter une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité (grade B).

Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste (AE).

Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes (AE).

Mono ou bithérapie

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée (grade B).

Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie (AE).

Modalités d'administration des antibiotiques

En cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (grade A) par :

- l'utilisation de posologies élevées (grade B) ;
- l'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue⁴ après dose de charge pour les molécules suivantes : pipé-racilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème (grade A) ;
- l'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée.

Durée d'antibiothérapie totale

En cas d'infection à *P. aeruginosa*, il est recommandé de suivre les durées de traitement (grade B). Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de

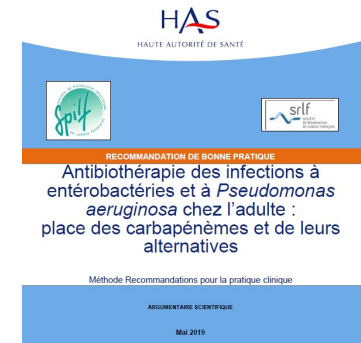
Associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane/tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* (AE).

En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane-tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souches sensibles uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane-tazobactam) (AE).



Doit-on et pourquoi épargner les carbapénèmes Quelles alternatives?



Choix en probabiliste

réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible. (AE)

ne pas utiliser la ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane- tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. (AE)

- Choix de la b-lactamine : prendre en compte les données d'épidémiologie locale, les données microbiologiques disponibles chez le patient et les antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. (Grade C)
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent. (Grade C)
- Utiliser une bithérapie avec un aminoside (amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection avec signes de gravité. (Grade B)
- La ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. (AE)

Choix en documenté

mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie en épargnant les carbapénèmes. (AE)

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie n'est pas recommandée. (Grade B)

Certaines situations (évolution défavorable, profil de résistance particulier, infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie. (AE)

En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une b-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A)

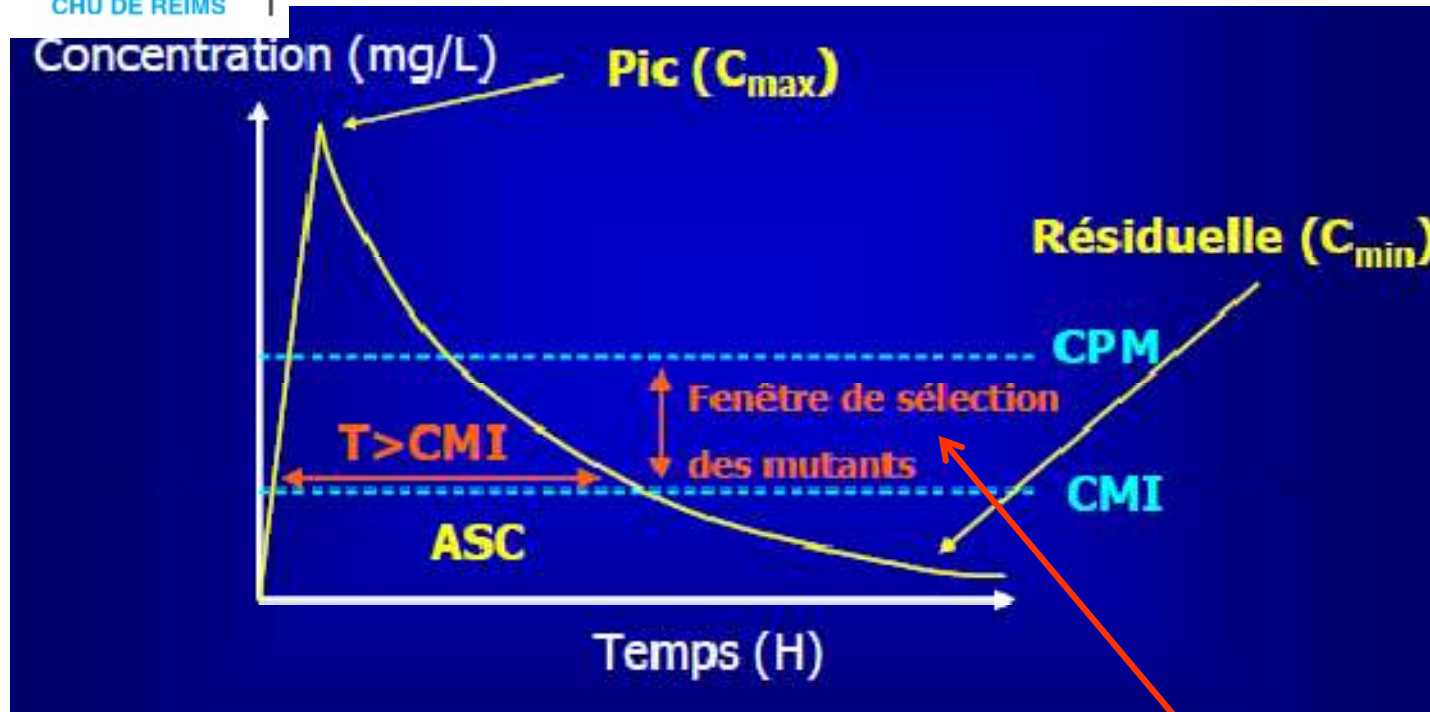
Durée d'antibiothérapie : la résistance aux C3G ne modifie pas la durée de traitement (Grade B).

Table III. *In vitro* activity of carbapenems against Gram-negative aerobic bacteria^[13,20,22,32,34,37,39,41-46]

Bacteria	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	0.25	1	4	>8	0.25	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	≤0.015	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.06	0.12
<i>E. cloacae</i>	0.5	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	≤0.5	≤0.5	0.016	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.03
<i>E. coli</i> (ESBL)	≤0.5	≤0.5	0.03	0.06	≤0.06	0.25	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4	0.063	0.25	0.06	0.12	0.12	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	1	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	1	0.03	0.12	≤0.06	0.5	0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06	0.12	≤0.008	≤0.008	0.008	0.008	0.016	0.03
<i>Morganella morganii</i>	4	4	0.06	0.12	≤0.015	0.03	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NA	0.016	NA	NA	0.008	0.03	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0.06	0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i>	2	4	0.125	0.12	0.16	0.25	0.25	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

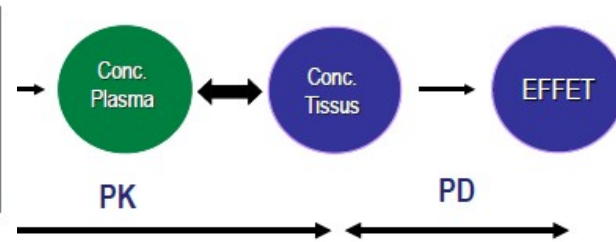
ESBL = extended-spectrum β -lactamase; MIC₅₀ = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; MIC₉₀ = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; NA = information not available.

Doit on tenir compte de la CPM
(concentration prévention mutant)?



CPM = 5 à 10 CMI
CPM augmente quand inoculum +++
(carbapénèmes)

Passer le moins de
temps possible
dans FSM



Comment adapter
la posologie ?

On parle de quoi? poids idéal, corrigé, ajusté, réel..... plusieurs formules

IMC/BMI = Poids/taille²

Broca Poids = Taille - 100 (105 femme))

LORENTZ Poids= taille-100- [(Taille-150)]/4 (2,5 chez la femme)

des formules plus complexes (anticipation des variations du VD)

Poids total TBW

Poids idéal IBW

Poids ajusté ABW

Il n'y a pas de formule réellement validée.

Estimation du VD avec IBW (30% d'eau dans le tissu adipeux)

En pratique La masse grasse tend à faire diminuer le VD

Poids actuel

Poids idéal

Poids corrigé

(poids idéal + 0,3-0,5 x surcharge pondérale)

?

Absence de formule de
correction validée