

# Les nouveaux antibiotiques : quelles indications ? quelle surveillance ?



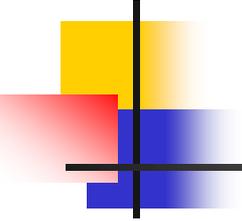
**Hervé Dutronc**

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital Pellegrin - Bordeaux



**CHU**  
Hôpitaux de  
Bordeaux

Journée Infirmières -JNI- 12 juin 2014



# Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

---

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : sanofi-aventis**
- **Intérêts indirects : aucun**

# Introduction



ertapénème

daptomycine

ceftaroline

linézolide

2001

2002

2004

2006

2007

2009

2013

méropénème

tigécycline

doripénème



# Spectre d'action

Gram +



Gram +  
/Gram -



Gram -



# Spectre d'action

Gram +

Gram +  
/Gram -

Gram -

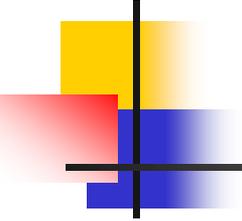




# Linézolide : ZYVOXID®

---

- Antibiotique de la famille des oxazolidinones
- Actif sur :
  - les bactéries à Gram positif : staphylocoques (y compris méticillino-résistants), streptocoques, entérocoques (y compris résistants à la vancomycine)
  - certaines bactéries anaérobies à Gram +
  - certaines mycobactéries
- Inactif sur les bactéries à Gram négatif
- Biodisponibilité : 100%
  - efficacité identique par voie IV (à administrer en 30') et orale
- Absence d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- Posologie : 600mg x 2/jour



# Linézolide : ZYVOXID®

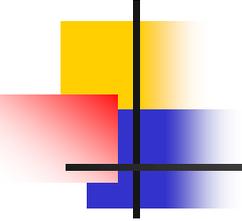
---

## ■ Indications AMM :

- infections documentées ou suspectées à bactéries à Gram + :
  - peau et tissus mous
  - pneumopathies communautaires ou nosocomiales

## ■ Indications hors AMM :

- pied diabétique infecté à bactéries à Gram +
- méningites à SARM *IDSA 2011*
- infections ostéo-articulaires à staphylocoque **R** à la méticilline (CMI vancomycine  $\geq 2\text{mg/l}$ ) *IDSA 2013*
- infections sur cathéters
- alternative à la vancomycine dans les indications ci-dessus, en cas :
  - d'allergie, d'insuffisance rénale, d'absence de voie veineuse
- tuberculose multirésistante, *M. abscessus*



# Linézolide : ZYVOXID®

---

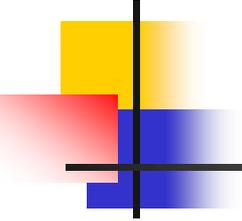
## ■ Effets secondaires :

- myélosuppression ++ (à partir de J 15) : anémie et thrombopénie
- neuropathies périphériques et optiques parfois irréversibles
- acidose lactique
- associations déconseillées : certains antidépresseurs et tramadol

## ■ Surveillance :

- NFS-plaquettes : 1 fois/semaine
- durée de traitement ne doit pas dépasser 28 jours (problème dans certaines indications [IOA])

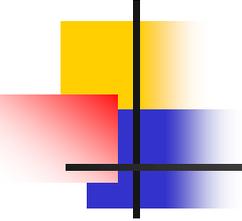
Prescription hospitalière  
Administration possible en ville mais médicament  
non disponible en pharmacie libérale



# Daptomycine : CUBICIN®

---

- Lipopeptide
- Actif sur :
  - les bactéries à Gram positif : staphylocoques (y compris méticillino-résistants), streptocoques, entérocoques (inconstamment sur *E. faecium*)
  - certaines bactéries anaérobies à Gram positif
- Inactif sur les bactéries à Gram négatif
- N'est disponible que par **voie IV** :
  - à reconstituer avec 10ml de sérum salé
  - à perfuser en 30'
- Posologie :
  - 4-6mg/kg/jour (jusqu'à 10mg/kg/jour dans certaines indications) en une seule perfusion



# Daptomycine : CUBICIN®

---

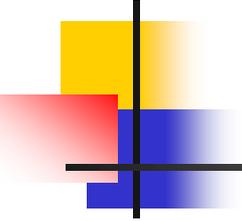
- Indications AMM :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- endocardites à *S. aureus*
- bactériémies à *S. aureus*

- Indications hors AMM :

- infections à staphylocoque **R** à la méticilline (CMI vancomycine  $\geq 2\text{mg/l}$ ) *IDSA 2011*
- infections ostéo-articulaires (posologies majorées) *IDSA 2013*
- alternative à la vancomycine en cas :
  - d'allergie
  - d'insuffisance rénale

- Aucune indication en cas d'infection pulmonaire



# Daptomycine : CUBICIN<sup>®</sup>

---

- Effets secondaires :

- ↑ CPK et douleurs musculaires
- troubles digestifs
- réaction locale au site d'injection

- Surveillance :

- CPK : 1 fois/semaine
- dosages en cas de prescription prolongée ou si posologie élevée
- adaptation posologique si  $Cl_{creat} < 30\text{ml/min}$

Prescription et administration  
hospitalières exclusives  
ou dans le cadre d'une HAD

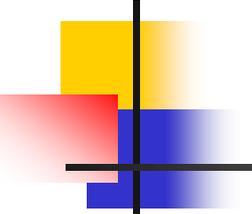
# Spectre d'action

Gram +

**Gram +  
/Gram -**

Gram -

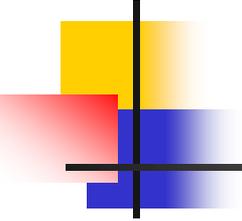




# Ceftaroline : ZINFORO®

---

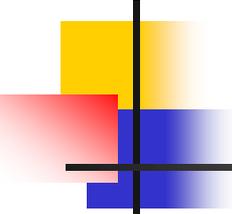
- Céphalosporine de « 5<sup>ème</sup> génération »
- **Même spectre d'activité** que la ceftriaxone (ROCEPHINE®) avec en plus :
  - pneumocoques résistants à la pénicilline
  - staphylocoques méticillino-résistants
  - entérocoques résistants à la vancomycine
  - *Listeria monocytogenes*
  - certaines entérobactéries BLSE
- Inactif sur :
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Bacteroides fragilis*
- N'est disponible que par **voie IV** :
- **Posologie** : 600mg x 2/jour
  - Le flacon est reconstitué avec 20ml d'eau stérile puis injecté dans 250ml de sérum salé ou de G5% à perfuser sur 1h



# Ceftaroline : ZINFORO<sup>®</sup>

---

- **Indications AMM :**
  - infections compliquées de la **peau** et des **tissus mous**
  - **pneumopathies** communautaires : données insuffisantes pour la commission de transparence (Janvier 2013)
- **Autres indications potentielles** en fonction de la diffusion de la molécule :
  - infections ostéo-articulaires ?
  - infections méningées ?
  - endocardites ?
  - bactériémies ?



# Ceftaroline : ZINFORO<sup>®</sup>

---

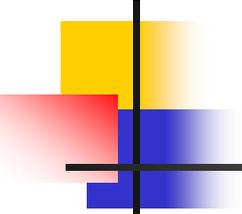
- Effets secondaires :

- les mêmes que ceux des céphalosporines :
  - allergie
  - troubles digestifs
  - crises convulsives
  - leucopénie, cytolyse hépatique

- Surveillance :

- NFS-plaquettes
- transaminases
- adaptation posologique si  $Cl_{\text{creat}} < 30\text{ml/min}$

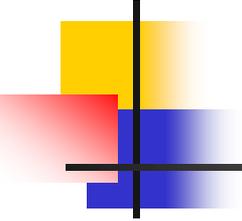
Prescription et administration  
hospitalières obligatoires



# Tigécycline : TYGACIL®

---

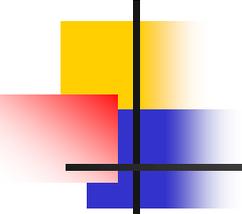
- Glycylcycline (proche des tétracyclines)
- Actif sur :
  - staphylocoques (y compris méticillino-résistants)
  - streptocoques
  - entérocoques (y compris résistants à la vancomycine)
  - entérobactéries
  - anaérobies
- Inactif sur :
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - inconstamment sur *Acinetobacter baumannii*, *Providencia*, *Morganella*
- N'est disponible que par **voie IV** :
  - poudre à reconstituer dans 5ml de sérum salé puis injecter dans 100ml de G5% ou de sérum salé à perfuser en 30'
- **Posologie** : 100mg à J1 puis 50mg x 2/jour



# Tigécycline : TYGACIL®

---

- Indications AMM :
  - infections compliquées de la peau et des tissus mous
  - infections intra-abdominales compliquées
- Autres indications potentielles :
  - infections ostéo-articulaires ?
  - infections à *M. abscessus*
- Moins efficace dans les bactériémies compliquant les pneumopathies sous ventilation mécanique ?



# Tigécycline : TYGACIL®

---

## ■ Effets secondaires :

- troubles digestifs (nausées, vomissements) ++
- douleurs abdominales, vertiges, rash
- cytolyse hépatique, ↗ bilirubine, ↗ amylase
- contre-indication en cas de grossesse, d'allaitement et chez l'enfant de moins de 8 ans

## ■ Surveillance :

- biologie hépatique, amylase
- aucune adaptation posologique en cas d'I. rénale
- diminuer la posologie de moitié en cas d'I. hépatique sévère

Prescription et administration  
hospitalières obligatoires

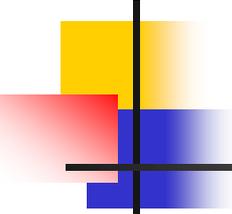
# Spectre d'action

Gram +

Gram +  
/Gram -

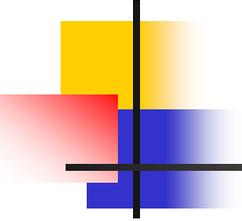
Gram -





# Nouveaux carbapénèmes : méropénème (MERONEM<sup>®</sup>), ertapénème (INVANZ<sup>®</sup>), doripénème (DORIBAX<sup>®</sup>)

- Spectre d'activité identique à celui de l'imipénème (TIENAM<sup>®</sup>) avec les remarques suivantes :
  - comme l'imipénème : spectre très large mais **résistance** vis à vis des SARM, du *Stenotrophomonas maltophilia*, du *Burkholderia cepacia*
  - à la différence de l'imipénème :
    - meilleure activité sur *Pseudomonas aeruginosa* du doripénème
    - moins bonne activité sur les entérocoques du méropénème et du doripénème
  - particularité de l'ertapénème :
    - **résistance** vis à vis du *Pseudomonas aeruginosa*, de l'*Acinetobacter* et de l'entérocoque
- Uniquement disponibles par **voie IV** :
  - **méropénème** : soit en IV rapide (5'), soit dans 100ml de sérum salé ou G5% sur 30' – 500mg à 1g toutes les 8h (perfusion continue non possible)
  - **ertapénème** : dans 50ml de sérum salé sur 30' et hors AMM en sous-cutané – 1g/jour
  - **doripénème** : dans 100ml de sérum salé ou de G5% en perfusion de 1h prolongée à 4h en cas d'infection grave – 500mg à 1g toutes les 8h (perfusion continue non possible)



# Nouveaux carbapénèmes : méropénème (MERONEM<sup>®</sup>), ertapénème (INVANZ<sup>®</sup>), doripénème (DORIBAX<sup>®</sup>)

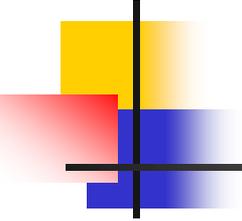
---

- Indications AMM :

- bactériémies à germes sensibles
- pneumopathies communautaires et nosocomiales
- infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose (méropénème)
- infections intra-abdominales et du post-partum
- infections des voies urinaires compliquées (méropénème et doripénème)
- infections compliquées de la peau et des tissus mous (pied diabétique et ertapénème)
- méningites bactériennes (méropénème)
- neutropénies fébriles (méropénème)

- Indications hors AMM pour l'ertapénème :

- infections urinaires et prostatiques
- infections ostéo-articulaires



# Nouveaux carbapénèmes : méropénème (MERONEM<sup>®</sup>), ertapénème (INVANZ<sup>®</sup>), doripénème (DORIBAX<sup>®</sup>)

---

## ■ Effets secondaires :

- réactions allergiques
- troubles digestifs
- thrombophlébite au point d'injection
- neurotoxicité (crises convulsives ++, céphalées) :
  - moins marquée avec les nouveaux carbapénèmes/imipénème
  - à forte posologie
  - en cas d'insuffisance rénale associée

## ■ Surveillance :

- adaptation posologique si  $Cl_{creat} < 30\text{ml/min}$  (méropénème, doripénème) ou non utilisation (ertapénème)
- point de perfusion

# Nouveaux carbapénèmes : méropénème (MERONEM<sup>®</sup>), ertapénème (INVANZ<sup>®</sup>), doripénème (DORIBAX<sup>®</sup>)

- Méropénème :  
MERONEM<sup>®</sup>

Prescription hospitalière  
Administration possible en ville et  
médicament disponible  
en pharmacie libérale (mucoviscidose)

- Ertapénème :  
INVANZ<sup>®</sup>

Prescription hospitalière  
Administration possible en ville mais  
médicament non disponible  
en pharmacie libérale

- Doripénème :  
DORIBAX<sup>®</sup>

Prescription et administration  
hospitalières obligatoires



Que faut-il retenir ?

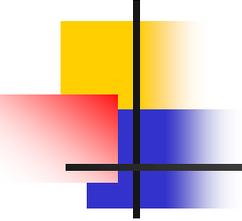
# Que faut-il retenir ?

## Gram +

- **linézolide** : 120 € / j
  - peau/tissus mous
  - pneumopathies
  - **surveillance** : NFS-plaquettes
  - voie orale=IV
  - **ATB hospitalier et à usage mixte**
- **daptomycine** : 125-200 € / j
  - mêmes indications +
    - endocardites
    - bactériémies
  - **surveillance** : CPK
  - voie IV
  - **ATB hospitalier strict ou HAD**

## Gram -

- **méropénème, ertapénème, doripénème** : 18 € / 37 € / 70 € / j
  - bactériémies
  - pneumopathies
  - infections intra-abdominales
  - infections urinaires
  - peau/tissus mous
  - *méningites*
  - peu de **surveillance** (point de perfusion)
  - voie IV (S/C ? ertapénème)
  - **ATBs hospitaliers et à usage mixte (sauf doripénème)**



# Que faut-il retenir ?

---

## Gram + / Gram -

- **ceftaroline** : 185 € / j
  - peau/tissus mous
  - pneumopathies
  - peu de **surveillance** :
    - NFS-plaquettes
    - transaminases
  - voie IV
  - ATB à délivrance et à usage hospitaliers
- **tigécycline** : 98 € / j
  - peau/tissus mous
  - infections intra-abdominales
  - peu de **surveillance** :
    - biologie hépatique
  - voie IV
  - ATB à délivrance et à usage hospitaliers



Et la peau dans tout ça ... ??