

Les nouveaux antibiotiques : quelles indications ? quelle surveillance ?



Hervé Dutronc

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin - Bordeaux



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

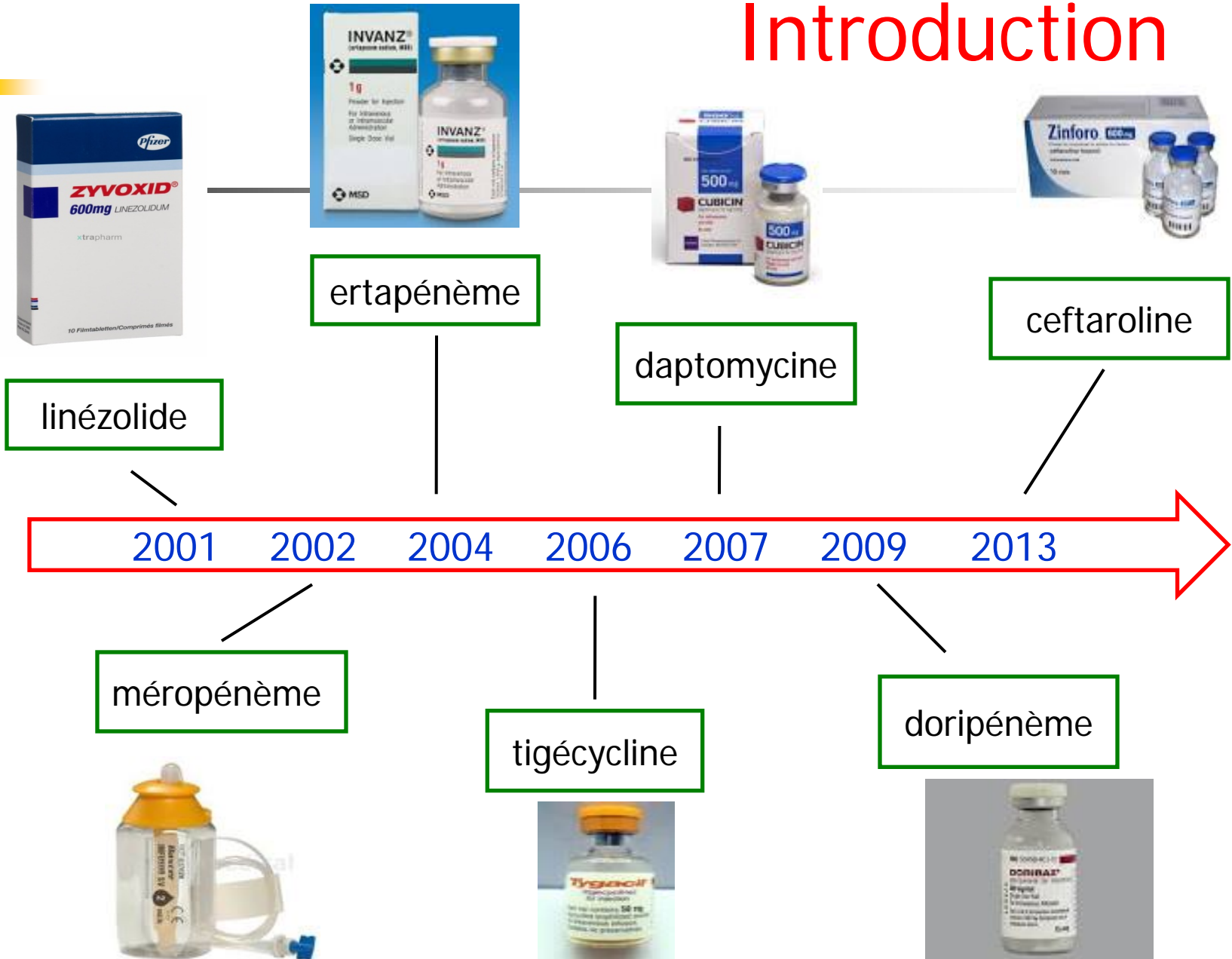
Journée Infirmières -JNI- 12 juin 2014

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014



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

Introduction



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®

- 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^{ème} 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[®]

- **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[®]

- 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[®]), ertapénème (INVANZ[®]), doripénème (DORIBAX[®])

- Spectre d'activité identique à celui de l'imipénème (TIENAM[®]) 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[®]), ertapénème (INVANZ[®]), doripénème (DORIBAX[®])

■ 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[®]), ertapénème (INVANZ[®]), doripénème (DORIBAX[®])

■ 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[®]), ertapénème (INVANZ[®]), doripénème (DORIBAX[®])

- Méropénème :
MERONEM[®]

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

- Ertapénème :
INVANZ[®]

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

- Doripénème :
DORIBAX[®]

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 ... ??