



Place des antibiotiques à spectre étroit

Sylvain Diamantis



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Diamantis Sylvain

Titre : Place des antibiotiques à spectre étroit

L'orateur ne souhaite pas répondre

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

Quelques définitions

- Le spectre : nombre d'espèces bactériennes contre lesquelles l'antibiotique peut être utilisé dans une perspective thérapeutique
 - Il dépend :
 - in vitro de la CMI des diverses espèces bactériennes
 - des données pharmacocinétiques garantissant que la concentration de l'antibiotique atteinte dans le site infectieux est supérieure à la CMI pour les bactéries pathogènes impliquées dans l'infection
- Varie selon :
- l'épidémiologie de la résistance
 - La modalité d'administration des molécules



Description and validation of a spectrum score method to measure antimicrobial de-escalation in healthcare associated pneumonia from electronic medical records data. Madaras-Kelly BMC ID 2015

Table 3 Ordinal susceptibility scores for antimicrobial-organism pairs included in the spectrum score

	Anti-MRSA*		βL- Inhibitors**				Carbapenems & aztreonam***			Cephalosporins****					
	Vanc	Lzld	Tig	Dapto	Ceftar	Pip/Taz	Tic/Clav	Amino-BLI	PSA Carb	Erta	Aztr	1st Gen Ceph	2nd Gen Ceph	3rd Gen Ceph	PSA Ceph
Gram positive organisms															
<i>Staphylococcus aureus</i>	4†	4†	4†	4†	4κ	2¥	2¥	2¥	2¥	2¥	0I	2¥	2¥	2¥	2¥
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4†	4†	4κ	0Ψ	4κ	3¥	3¥	3¥	4†	4†	0I	3†	3†	4†	4†
<i>Enterococcus faecalis</i>	4†	4†	4†	4†	0¥	4†	4κ	4†	4†	0κ	0I	0¥	0¥	0¥	0¥
<i>Enterococcus faecium</i>	4†	4†	4†	4†	0¥	1†	1κ	1†	0†	0κ	0I	0¥	0¥	0¥	0¥
Gram negative organisms															
<i>Escherichia coli</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	3†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
<i>Klebsiella spp.</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
Other Enterobacteriaceae	0I	0I	3†	0I	3κ	4†	4†	2†	4†	4†	4†	1†	2†	4†	4†
<i>Enterobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	3κ	4†	3†	0†	4†	4†	4†	0†	1†	4†	4†
<i>Citrobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	4κ	4†	4†	3†	4†	4†	4†	2†	3†	4†	4†
<i>Serratia spp.</i>	0I	0I	4†	0I	3κ	4†	4†	0†	4†	4†	4†	0†	0†	4†	4†
<i>Morganella spp.</i>	0I	0I	2†	0I	3κ	4†	3†	0†	4†	4†	4†	0†	0†	4†	4†
<i>Proteus spp.</i>	0I	0I	1†	0I	4κ	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†	4†
<i>Providencia spp.</i>	0I	0I	2†	0I	0Ψ	4†	4†	0	4†	4†	4†	0†	2†	4†	4†
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0I	0I	0I	0I	0I	4†	4†	0I	4†	1†	4†	0I	0I	0†	4†
<i>Acinetobacter spp.</i>	0I	0I	4†	0I	0κ	3†	3†	3†	3†	0κ	0†	0Ψ	0Ψ	1†	3†
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	0I	0I	3†	0I	0κ	3†	2†	0I	0†	0κ	0†	0Ψ	0Ψ	0†	1†
<i>Haemophilus influenzae</i>	0I	0κ	4κ	0I	4κ	4¥	4Ψ	4†	4†	4κ	4κ	3Ψ	4†	4†	4†
<i>Bacteroides spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	4†	3Ω	4†	4†	4¥	0I	0I	0I	1†	0I
Other organisms															
Atypical organisms	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I
<i>Legionella spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I
<i>Mycoplasma spp.</i>	0I	0κ	4κ	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I	0I

Madaras-Kelly et al. BMC Infectious Diseases (2015) 15:197

Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach . *Madras Kelly ICHE 2016*

Prototype Spectrum Score Values for Individual Antibiotic Regimens

Antibiotic group	Spectrum score
Aminoglycosides	
Amikacin	35.50
Gentamicin, tobramycin	35.50
β-lactamase inhibitors	
Ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate	29.50
Piperacillin/tazobactam	42.25
Ticarcillin/clavulanate	40.50
Carbapenems	
Ertapenem	30.25
Imipenem, meropenem	41.50
Cephalosporins	
Cefazolin, cephalexin	19.25
Cefuroxime	23.50
Ceftriaxone, cefotaxime	25.25
Ceftazidime/cefepime	33.25
Ceftaroline	26.00

Attribution d'un score à chaque antibiothérapie prescrite en fonction de son spectre permettant :

- Comparaison du spectre de deux antibiothérapies
- Mesure de la désescalade antibiotique

Ne prend pas en compte les conséquences écologiques sur les flores, seulement le spectre antimicrobien

➤ Perception de la désescalade variable suivant les pays et dépend de l'épidémiologie de la résistance

Le spectre varie selon l'épidémiologie de la résistance



Resistance of *Enterococcus faecium* to Vancomycin

% Resistant
(invasive isolates)

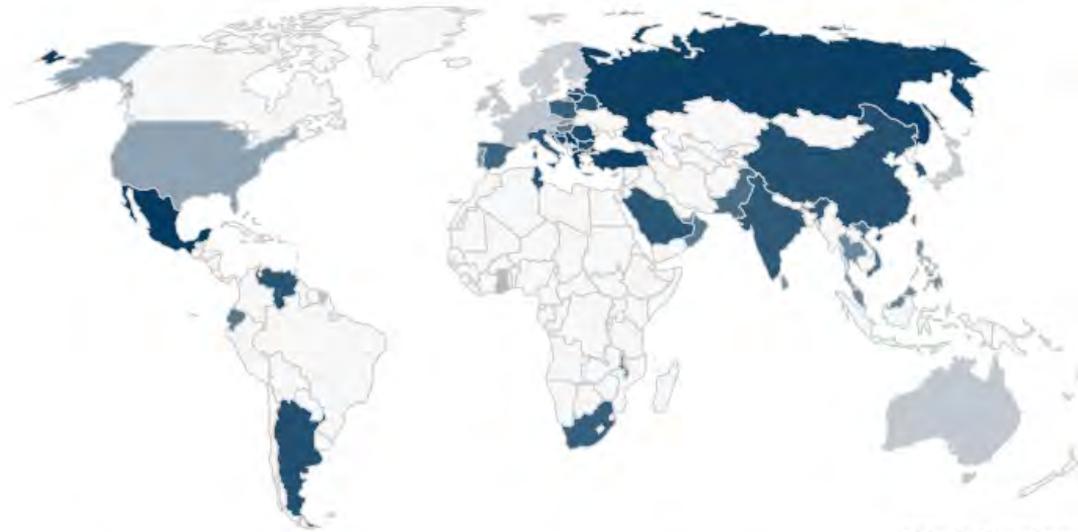
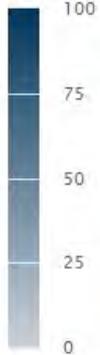


Le spectre varie selon l'épidémiologie de la résistance



Resistance of *Acinetobacter baumannii* to Carbapenems

% Resistant
(invasive isolates)

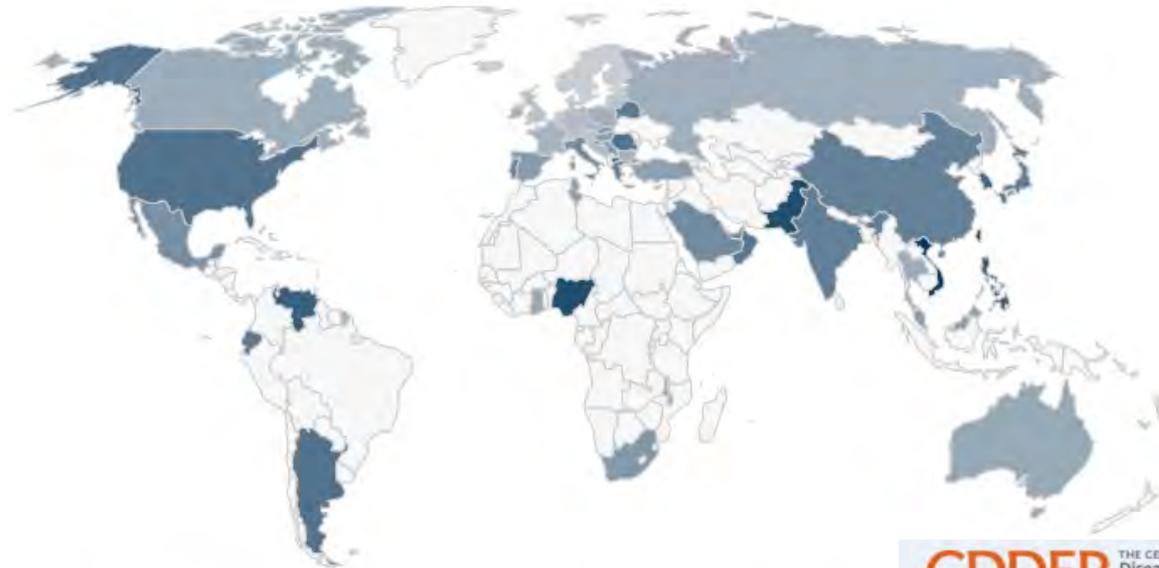


Le spectre varie selon l'épidémiologie de la résistance



Resistance of *Staphylococcus aureus* to Oxacillin (MRSA)

% Resistant
(invasive isolates)



Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach . *Madras Kelly ICHE 2016*

Prototype Spectrum Score Values for Individual Antibiotic Regimens

Antibiotic group	Spectrum score
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacin, levofloxacin	39.75
Moxifloxacin	36.25
Glycopeptides/lipopeptides	
Vancomycin	13.00
Daptomycin	14.25
Macrolides/lincosamides	
Azithromycin, clarithromycin	12.25
Clindamycin	10.75
Penicillins	
Ampicillin, amoxicillin	13.50
Nafcillin, oxacillin	4.25
Tetracyclines	
Tetracycline, doxycycline	38.75
Tigecycline	49.75
Miscellaneous	
Aztreonam	21.50
Colistin, polymyxin B	34.00
Linezolid	18.00
Metronidazole	4.00
Trimethoprim/sulfamethoxazole	33.50

Attribution d'un score à chaque antibiothérapie prescrite en fonction de son spectre permettant:
Comparaison du spectre de deux antibiothérapies
Mesure de la désescalade antibiotique

Antibiotiques à spectre étroit en France :

- ~~Vanco / dapto~~
- ~~Macrolides~~
- Amoxicilline
- Oxacilline
- Métronidazole
- Et les anciens oubliés
- Témocilline
- Pénicilline G

Quelques définitions

- Impact sur le microbiote intestinal :

Mesure l'acquisition, la sélection et la prolifération de bactéries multirésistantes suite à l'exposition à une antibiothérapie

Il dépend :

- des concentrations atteintes par l'antibiotique dans le côlon
- de la sensibilité des bactéries intestinales.

Spectre  Impact sur le microbiote intestinal

Spectre Impact sur le microbiote intestinal

- Erythromycine :
 - ATB à spectre étroit avec Spectrum score à 10 car elle n'est efficace que contre les infections G+
 - Concentration dans les selles à 600 µg/g sensible sur les entérobactéries donc impact sur le microbiote intestinal fort
- Imipénème :
 - ATB à spectre très large (en France)
 - Faible concentration colique donc impact sur le microbiote intestinal modéré

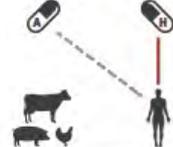
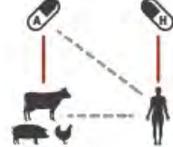
Controverse sur l'impact sur le microbiote intestinal et l'émergence de la résistance

Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and animals

Third joint inter-agency report on integrated analysis of antimicrobial agent consumption and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA

JACRA III
2016–2018

Figure II: Schematic overview of the potential associations between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance in humans and food-producing animals investigated in this report

Antimicrobial class	Association between antimicrobial consumption in humans and food-producing animals	Association between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance in humans and food-producing animals			
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>
Carbapenems					
Third- and 4th- generation cephalosporins ^(a)					
Fluoroquinolones and other quinolones ^(b)					
Polymyxins					

Quelle place des ATB à spectre étroit dans les recommandations ?



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

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

17 Décembre 2014

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

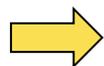
- Il faut une réévaluation de l'antibiothérapie chez tous les patients au plus tard à 48-72h et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques (*Accord fort*).
- Il faut procéder à la désescalade (à de J3) pour guider les patients respiratoires. Lorsque la concentration est inférieure à 80% par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée (*Accord faible*).

Faire une désescalade

Commentaire du comité des référentiels de la Spilf

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

Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Weiss CMI 2015*



- Réduire le spectre de l'antibiothérapie
- Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie
- Réduire le potentiel sélectionnant

Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Piperacilline-Ticarilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

Rôle démontré des céphalosporines dans la sélection de BLSE
Ben-Ami et al., CID 2009, Kaier et al. JAC 2009

Effet des uréido-carboxypénicillines/inhibiteurs de bêtalactamase sur la flore anaérobie des microbiotes

Sullivan et al. Lancet Inf Dis 2001, Perez et al. AAC 2011

Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours

1.4 Utilisation appropriée des antibiotiques

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

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

Un spectre le plus étroit possible

SYNTHÈSE

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

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

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

Infections urinaires de la femme

Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

fosfomycine-trométamol **Prise unique**

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

Traitement probabiliste (adaptation secondaire systématique à l'antibiogramme)

nitrofurantoïne¹ **7 jours**

Traitement adapté à l'antibiogramme

amoxicilline **7 jours**

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

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

Antibioprophylaxie si au moins 1 épisode par mois

fosfomycine-trométamol **Prise unique**

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

Colonisation urinaire de la femme enceinte

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

amoxicilline **7 jours**

Cystite aiguë de la femme enceinte

Traitement probabiliste

fosfomycine-trométamol **Prise unique**

En cas d'échec ou de résistance

SYNTHÈSE

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

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

Infections respiratoires hautes de l'enfant

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

Infections respiratoires hautes de l'adulte

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

Infections bactériennes cutanées

Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'adulte

DHBNN non compliquée

amoxicilline 7 jours

Ne pas prolonger l'antibiothérapie

Plaie par morsure animale

amoxicilline-acide clavulanique 7 jours

Prévention des récurrences

Antibioprophylaxie

benzyl-pénicilline G retard 2,4 MUI IM

**Toutes
les 2 à 4
semaines**

Dermohypodermites bactériennes non nécrosantes (DHBNN) chez l'enfant

Pas d'antibiothérapie locale

amoxicilline-acide clavulanique 7 jours

Abcès cutanés

Traitement chirurgical

Incision/drainage chirurgical

Traitement médical

clindamycine ou pristinamycine 5 jours

Furonculose

Traitement de la poussée

clindamycine ou pristinamycine 7 jours

Décolonisation des gîtes

mupirocine 7 jours

En application nasale

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

Ne pas traiter par antibiothérapie locale ou générale

Furoncle compliqué ou à risque de complications



Antibiothérapie des endocardites

Synthèse et prise de position réalisées par
le comité des référentiels de la SPILF et par
l'AEPEI à partir de :

***2015 ESC Guidelines for the management
of infective endocarditis***

(doi:10.1093/eurheartj/ehv319)

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



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

1.
2.

Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine
Cible concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L.

Endocardites à staphylocoques : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie)¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie)¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé

Synthèse réalisée par la SPILF

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



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

1.
2.

Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine
Cible concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L.

Endocardites à staphylocoques : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie)¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie)¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé
Synthèse réalisée par la SPILF

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

ACTUALISATION 2017
DE LA CONFÉRENCE DE CONSENSUS 2008

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

Antibiothérapie après documentation microbiologique

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

Antibiothérapie après documentation microbiologique

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

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Diapositives à partir des
recommandations pour la pratique clinique
HAS Mars 2014

Traitement médical antibiothérapie documentée

	Traitement initial	Relais oral exclusif
Staphylocoques multisensibles		
Poids \leq 70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 1,5 g/4H OU Céfazoline IV, 1g/6H	Ofloxacine, 200m g X 2/j ET Rifampicine, 900 mg, une fois/j
Poids $>$ 70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 2 g/4H OU Céfazoline IV, 2g/8H	Ofloxacine, 200m g X 3/j ET Rifampicine, 600 mg x 2/j
Entérobactéries sensibles		
Poids \leq 70 kg	Cefotaxime IV, 2g/8H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Ofloxacine, 200m g X 2/j OU Ciprofloxacine, 500 mg X 2/j
Poids $>$ 70 kg	Cefotaxime IV, 9 à 12 g/j en 3 à 6 fois OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Ofloxacine, 200m g X 3/j OU Ciprofloxacine, 750 mg X 2/j
Streptocoques (mais pas entérocoques)		
Poids \leq 70 kg	Amoxicilline IV, 1,5 g/4H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Clindamycine 600 mg X 3/j OU Amoxicilline 2 g X 3/j
Poids $>$ 70 kg	Amoxicilline IV, 2 g/4H OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Clindamycine 600 mg X 4/j OU Amoxicilline 3 g X 3/j

Antibiothérapie des infections à
entérobactéries et à
Pseudomonas aeruginosa
chez l'adulte :
place des carbapénèmes et de
leurs alternatives

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels
de la SPILF
Le 3 juillet 2019

Antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

Antibiothérapie documentée d'une infection à entérobactérie résistante aux C3G

β-lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)



β-lactamine	Indications	Posologie, modalités*
Céfépime	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Posologie 4 à 6 g/j (si fonction rénale normale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes Posologie élevée (16 g/j si fonction rénale normale et poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires Autres infections : avis spécialisé	Posologie 4 à 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge de 2 g
Amoxicilline-acide	Pyélonéphrites aiguës simples à <i>E. coli</i> BLSE sans signe de gravité	Traitement initial en perfusion : 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

* Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (hôpital et ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique.

Infections urinaires (hors cystites)



Ordre de préférence des antibiotiques	EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
1 ^{er}	cotrimoxazole	cotrimoxazole
2 ^e	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)
3 ^e	céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	céfépime ou témocilline
4 ^e	amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline-tazobactam	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale
5 ^e	amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	imipénème ou méropénème ou ertapénème
6 ^e	imipénème ou méropénème ou ertapénème	

Pneumonies



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

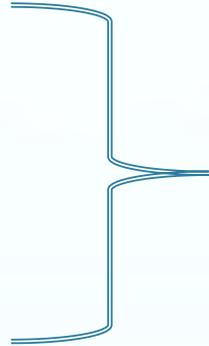
Désescalade, optimisation et durée de l'antibiothérapie



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

Anciens antibiotiques à spectre étroit

- Témocilline
- Pénicilline G
- Oxacilline
- Amoxicilline

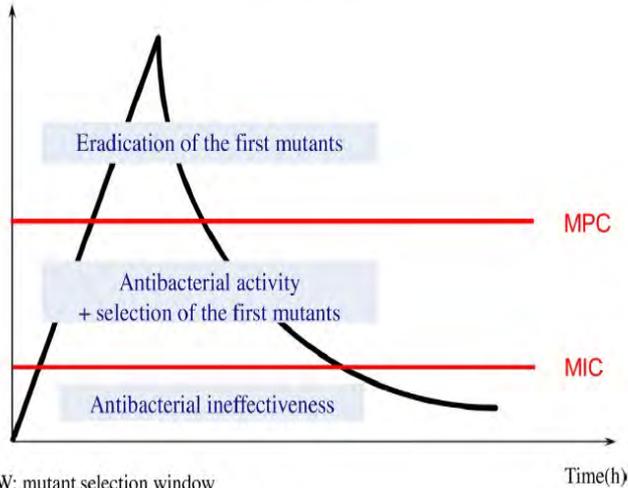


- Principales molécules utilisées pour les infections sévères IOA/IPV/EI/SNC
- Epargnent des carbapénèmes

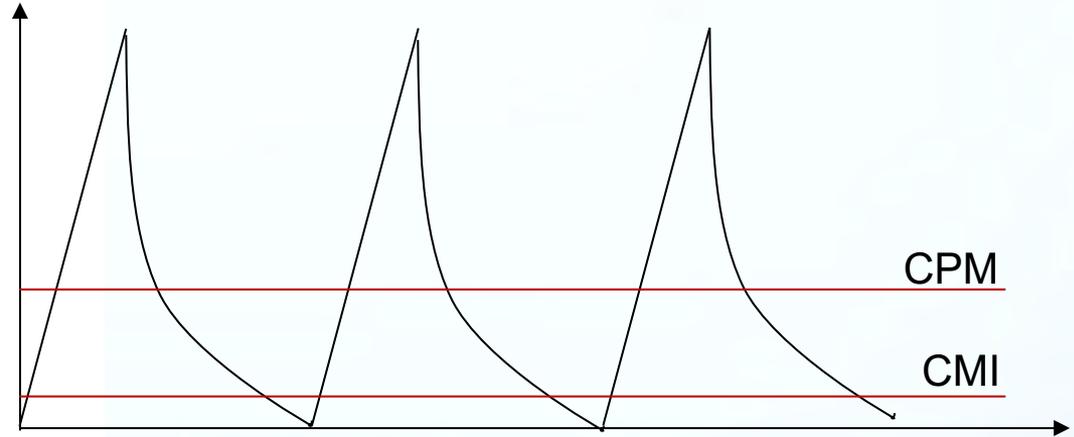


Nécessitent une optimisation PK/PD

Optimisation PK/PD et CMI élevées



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

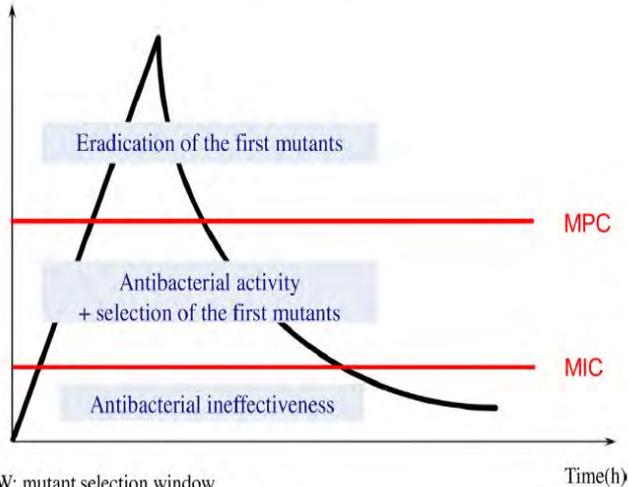


IUM à Coli sauvage

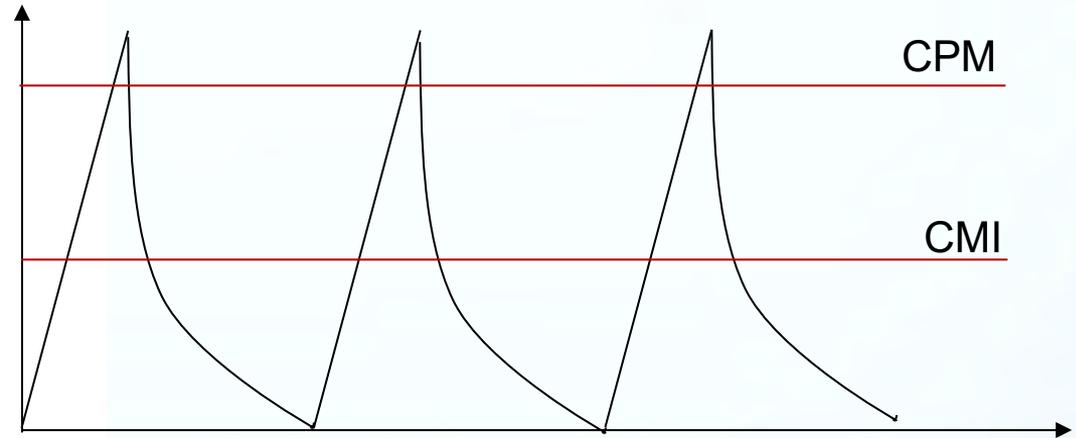
Temocilline 2g x 3 par jour
IVL

Laterre JAC 2015

Optimisation PK/PD et CMI élevées



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



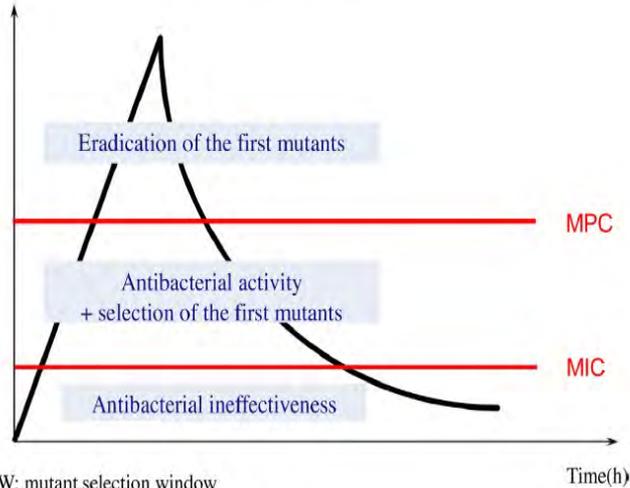
IUM à Coli BLSE

Témocilline 2g x 3 par jour IVL

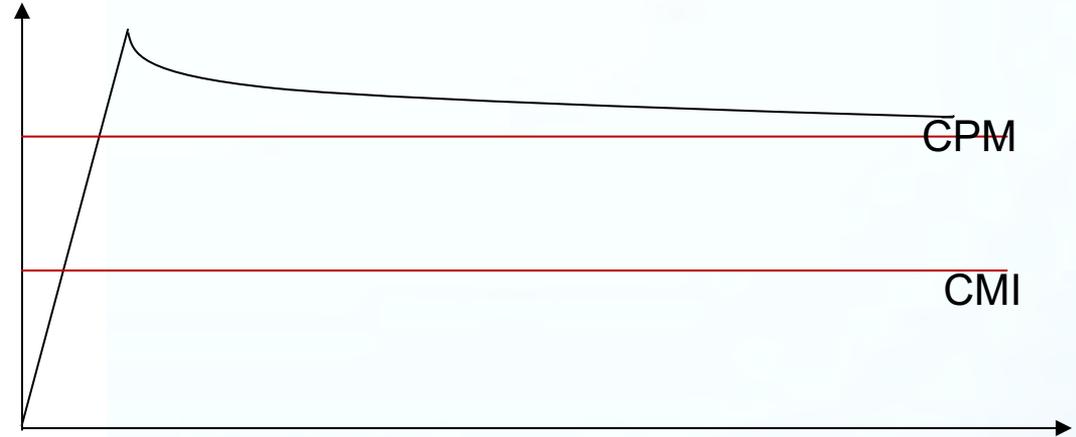
- Risque d'échec thérapeutique
- Risque d'émergence de mutants

Laterre JAC 2015

Optimisation PK/PD et CMI élevées



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



IUM à Coli BLSE

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

Dispositifs de perfusion

Dispositifs	Régularisation du débit	Avantages
Perfuseur par gravité		Bon marché Simple d'utilisation
Pousse seringue		Programmable Pression continue
Pompe volumétrique		Programmable Mode séquentiel Bolus possibles
Diffuseur Portable		Grands volumes (250 cc) Perfusions continues Autonomie



ELSEVIER



CrossMark

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 242–268

Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God[◇]

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,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompes volumétriques. *P. Longuet et al. / Médecine et maladies infectieuses 46 (2016)*

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
PIPERACILLINE IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
	80 mg/ml	NaCl ou G5	16 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	16 g + 2 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 25°
CEFAZOLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°

Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompes volumétriques. *P. Longuet et al. /*

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016)

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITEE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NECESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIERE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PENICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TEMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O



ELSEVIER

Available online at

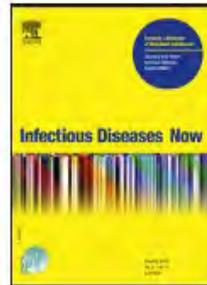
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en



Guidelines

Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile

S. Diamantis^a, P. Longuet^b, P. Lesprit^c, R. Gauzit^{d,*}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France

^b Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil, France

^c Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

^d Équipe mobile d'infectiologie, réanimation Ollier, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France



Antibiotique (DCI)	Délivrance	Reconstitution (solvant, volume)	Dilution (concentration finale)	Modalités de perfusion	Précautions d'emploi	Références
Pipéracilline-tazobactam	Ville (prescription hospitalière)	NaCl 0,9 % ou EPPI	G5 % ou NaCl 0,9 % Max 80 mg/mL (Viscosité) Stabilité 24 h à 25 °C	4 g → IVL 30 min Perfusion continue : après une dose de charge de 4 g en 30 min - 12 g/j : 12 g dans un volume minimal de 150 mL à passer sur 24 h dans un diffuseur ou une pompe volumétrique × 1/j, - 16 g/j : 16 g dans un volume minimal de 200 mL à passer sur 24 h dans un diffuseur ou une pompe volumétrique × 1/j		[7,13,14,18,19,21,33]
Rifampicine	Ville (prescription hospitalière)	Solvant fourni	Dans 250 mL de G5 %	IVL en 90 min	La voie intraveineuse doit rester exceptionnelle, privilégier la voie orale ou un autre antibiotique	[13,14]
Spiramycine	Hôpital/HAD	EPPI 4 mL	G5 % 100 mL	IVL en 60 min	La voie intraveineuse doit rester exceptionnelle, privilégier la voie orale ou un autre antibiotique	[13,14]
Tédizolide	Rétrocédable	EPPI	NaCl 0,9 % dans 250 mL	200 mg IVL en 60 min	La voie intraveineuse doit rester exceptionnelle, privilégier la voie orale ou un autre antibiotique	[14]
Teicoplanine	Rétrocédable (prescription hospitalière)	Solvant fourni : EPPI 1,8 mL/3,2 mL	NaCl 0,9 % ou G 5 % 50 à 100 mL Stabilité 24 h à 25 °C	IVD 1 min ; IVL sur 30 min ; IM possible	Ajouter le solvant lentement en roulant les flacons entre les mains pour éviter la formation de mousse	[13,14]
Témocilline	Rétrocédable (prescription hospitalière)	EPPI ou NaCl 0,9 % ou G5 % : 10 mL (1 g) 20 mL (2 g)	NaCl 0,9 % ou G 5 % Max 80 mg/mL Stable 24 h à 25 °C	IVD lente sur 3–4 min IV L sur 30 à 40 min Perfusion continue : après une dose de charge de 2 g		[14,39–41]

Tableau 4 : Propositions de bon usage des diffuseurs pour l'OPAT

Molécule	Disponibilité	Concentration max après dilution	Soluté de dilution	Dose prescrite par jour	Volume minimal du diffuseur	Dilution et administration avec les diffuseurs disponibles en 2020 ¹	Nb de passages par jour
Amoxicilline	Officine	20mg/ml T	NaCl	6 g	150 ml	3 g dans un diffuseur de 150ml-12mL/h sur 12h x 2/j	2
				8 g	200 ml	4 g dans un diffuseur de 240ml-20mL/h sur 12h x 2/j	2
				10 g	250 ml	5 g dans un diffuseur de 480ml-40mL/h sur 12h x 2/j	2
				12 g	300 ml	6 g dans un diffuseur de 480ml-40mL/h sur 12h x 2/j	2
Aztréonam	Officine	100mg/ml	NaCl	6 g	60 ml	6 g dans un diffuseur de 96 ml-4mL/h sur 24h	1
				8 g	80 ml	8 g dans un diffuseur de 96ml-40mL/h sur 24h	1
				10 g	100 ml	10 g dans un diffuseur de 120ml-5mL/h sur 24h	1
				12 g	120 ml	12 g dans un diffuseur de 120ml-5mL/h sur 24h	1
Céfazoline	HAD	25mg/ml T	NaCl	6 g	240 ml	6 g dans un diffuseur de 240 ml-10mL/h sur 24h	1
				8 g	320 ml	8 g dans un diffuseur de 480 ml-20mL/h sur 24h	1
				10 g	400 ml	10 g dans un diffuseur de 480 ml-20mL/h sur 24h	1
				12 g	480 ml	12 g dans un diffuseur de 480 ml-20mL/h sur 24h	1
Céfépime	Officine	50 mg/ml	NaCl	4 g	40 ml	2 g dans un diffuseur de 60ml-5ml/h sur 8h x 2/j	2
				6g	40 ml	3 g dans un diffuseur de 60ml-5mL/h sur 8h x 3/j	3
Céfotaxime	Rétrocession	20mg/ml T	NaCl	6 g	150 ml	3 g dans un diffuseur de 150-12mL/h sur 12h x 2/j	2
				8 g	200 ml	4 g dans un diffuseur de 240-20mL/h sur 12h x 2/j	2
				12 g	300 ml	6 g dans un diffuseur de 480-40ml/h sur 12h x 2/j	2

Céfoxitine	Rétrocession	100 mg/ml	NaCl	6 g	60 ml	6 g dans un diffuseur de 65-2.7mL/h sur 24h	1
				8 g	80 ml	8 g dans un diffuseur de 96-4ml/h sur 24h	1
T							
Ceftazidime	Officine	80mg/ml	NaCl	6 g	25 ml	2 g dans chaque diffuseur de 50ml-5mL/h sur 8h x 3/j	3
				9 g	40 ml	3 g dans chaque diffuseur de 50ml-5mL/h sur 8h x 3/j	3
				12 g	50 ml	4 g dans chaque diffuseur de 50ml-5mL/h sur 8h x 3/j	3
Clindamycine	HAD	12 mg/ml	NaCl ou G5	1800mg	150ml	1,8 g dans un diffuseur de 150 ml-6.2ml/h sur 24h	1
				2400 mg	200 ml	2,4 g dans un diffuseur de 240 ml-10mL/h sur 24h	1
Cloxacilline	HAD	50mg/ml	G5	6 g	60 ml	3 g dans un diffuseur de 60ml-5ml/h sur 12h x 2/j	2
				8 g	80 ml	4 g dans un diffuseur de 120-10ml/h sur 12h x 2/j	2
				10 g	100 ml	5 g dans un diffuseur de 120 ml-10ml/h sur 12h x 2/j	2
				12 g	120 ml	6 g dans un diffuseur de 120 ml-10ml/h sur 12h x 2/j	2
Méropénème	Officine	10 mg/ml	NaCl	6 g	200 ml	2 g dans un diffuseur de 200 ml-50mL/h sur 4h x 3/j	3
				T			
Pénicilline G	HAD	100000U/ml	Ringer lactate	20 MU	100 ml	10 MU dans un diffuseur de 120 ml-10ml/h sur 12h x 2/j	2
				30 MU	150 ml	15 MU dans un diffuseur de 150-12ml/h sur 12h x 2/j	2
				40 MU	200 ml	20 MU dans un diffuseur de 240-20 ml/h sur 12h x 2/j	2
T							
Pipéracilline	HAD	80mg/ml	NaCl	12g	150 ml	12 g dans un diffuseur de 150 ml-6.2 ml/h sur 24h	1
				16g	200ml	16 g dans un diffuseur de 240 ml-10ml/h sur 24h	1
Pipéracilline+ tazobactam	Officine	80 mg /ml + 10 mg/ml	NaCl	12 g + 1,5 g	150 ml	12 g/1,5g dans un diffuseur de 150 ml-6.2mL/h sur 24h	1
				16 g + 2 g	200 ml	16 g/2g dans un diffuseur de 240 ml-10mL/h sur 24h	1

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

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

Le volume de remplissage a été défini selon la règle suivante : respect du volume minimal de dilution compatible avec le diffuseur disponible, permettant une administration sur la période souhaitée. Le choix d'un volume minimal a été choisi pour apporter le minimum d'apport hydrosodé. En l'absence de contre-indication à un apport hydrosodé réduit, il est préférable d'utiliser des volumes plus importants pour diminuer la concentration de l'antibiotique et ainsi accroître sa stabilité.

² Utilisation uniquement sur voie veineuse centrale (cathéter veineux central, chambre implantable, Piccline, Midline). La voie veineuse périphérique n'est pas recommandée au domicile pour l'usage de la vancomycine en perfusion continue, pour des raisons de sécurité.

³ La vancomycine en perfusion continue doit faire l'objet d'une voie veineuse dédiée, en raison des nombreuses incompatibilités avec d'autres médicaments et solutés.

VVC : voie veineuse centrale

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

Diffuseurs portables



Diffuseurs Baxter portables



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



Pompe élastomérique de type Easypump II



ELSEVIER

Available online at

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en



Guidelines

Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use



S. Diamantis^{a,*}, Y. Dawudi^a, B. Cassard^b, P. Longuet^c, P. Lesprit^d, R. Gauzit^e

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Sud Île-de-France, 270, boulevard Marc-Jacquet, 77000 Melun, France

^b Service de pharmacie hospitalière, groupe hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France

^c Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil, France

^d Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

^e Équipe mobile d'infectiologie, réanimation Ollier, hôpital Cochin AP-HP, Paris, France

Avantages et limites des diffuseurs à domicile

- Avantages
 - Efficacité thérapeutique et possibilité d'optimisation PK/PD
 - Usage possible de molécules à spectre étroit
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Économique
 - Diminution du risque d'infection nosocomiale
- Limites
 - Absence de système de surveillance des prescriptions
 - Complexité de la prescription
 - Impact écologique, antibiotic stewardship / T2A

Les nouveaux antibiotiques à spectre étroit

2020 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT

an overview and analysis



World Health Organization

CRITICAL PRIORITY



Acinetobacter baumannii
carbapenem-resistant



Pseudomonas aeruginosa
carbapenem-resistant



Enterobacteriaceae
carbapenem-resistant,
3rd gen. cephalosporin-resistant

Pipeline OMS 2020

2020 ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT

an overview and analysis



World Health Organization

HIGH PRIORITY



Pipeline OMS 2020

**2020 ANTIBACTERIAL
AGENTS IN CLINICAL AND
PRECLINICAL DEVELOPMENT**
an overview and analysis



World Health
Organization

**MEDIUM
PRIORITY**



Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara*, Alessia Savoldi*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L Monnet, Céline Pulcini, Gunnar Kahlmeter, Jan Kluytmans, Yehuda Carmeli, Marc Ouellette, Kevin Outterson, Jean Patel, Marco Cavaleri, Edward M Cox, Chris R Houchens, M Lindsay Grayson, Paul Hansen, Nalini Singh, Ursula Theuretzbacher, Nicola Magrini, and the WHO Pathogens Priority List Working Group†

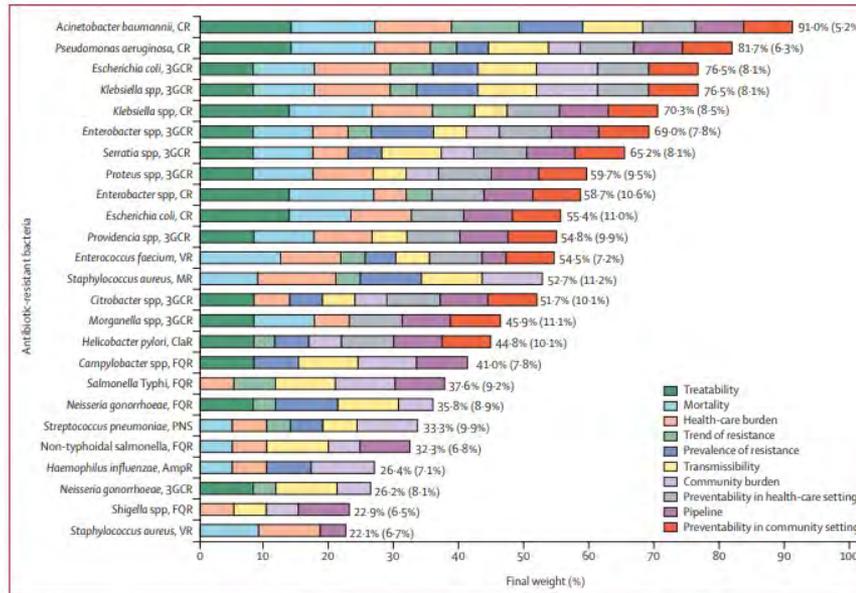


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria
 Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancomycin resistant. MR=metillin resistant.

Tacconelli Lancet ID 2017

Commentary

Narrow-Spectrum Antibacterial Agents—Benefits and Challenges

Susana C. de Lencastre, António Almeida, and António Aires de Sá

Product Name (Synonym)	Product Class (Description)	Target Species ^a	Development Stage	Clinical Trial Identifier	Developer
Durlobactam + sulbactam (ETX2514SUL)	Small molecule ^b	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Phase III	NCT02971423, NCT03445195	Entasis Therapeutics
Zoliflodacin (ETX0914)	Small molecule	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Phase III	NCT02257918, NCT03959527	Entasis Therapeutics/GARDP
Afabicin (Debio-1450)	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT02426918	Debiopharm International
AR-501 (Panaecin)	Small molecule	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase I	NCT03669614	Aridis Pharmaceuticals
TXA709	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase I	Not registered	Taxis
TNP-2198	Small molecule	<i>Helicobacter pylori</i>	Phase I	Not registered	TenNor Therapeutics
BCM-0184	Small molecule	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase I	Not registered	Biocidium Biopharmaceuticals
AR-301 (Salvecin)	Biological (monoclonal Ab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase III	NCT03816956	Aridis Pharmaceuticals
CF-301 (Exebacase)	Biological (phage endolysin)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase III	NCT03163446, NCT03446053	Contrafect
SAL-200 (tonabacase)	Biological (phage endolysin)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT03089697, NCT03446053	Intron Biotechnology
514G3	Biological (monoclonal Ab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT02357966	Xbiotech
AR-101 (Aerumab)	Biological (monoclonal Ab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase II	NCT03027609	Aridis Pharmaceuticals
MEDI-3902 ^c	Biological (monoclonal Ab)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Phase II	NCT02696902	AstraZeneca
MEDI-4893 (Suvratoxumab) ^c	Biological (monoclonal Ab)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase II	NCT02296320	AstraZeneca
LBP-EC01 ^d	Biological (Bacteriophage)	<i>Escherichia coli</i>	Phase I	NCT04191148	Locus Biosciences
Phagebank ^d	Biological (Bacteriophage)	<i>Escherichia coli</i> or <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Phase I	NCT04287478	Adaptive Phage Therapeutics
DSTA-4637S	Biological (monoclonal Ab -drug conjugate)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Phase I	NCT02596399, NCT03162250	Roche/Genetech

^a *Staphylococcus aureus* is the only Gram-positive species, all other target species are Gram-negative. All target species are contained in the priority pathogens list released by the World Health Organization. ^b Small organic compounds with MW < 900 Da. ^c These monoclonal antibodies are being developed as preventative agents. ^d The Phase I development studies for these products were initiated after publication of the 2019 World Health Organization (WHO) clinical pipeline report.

Nouvelles molécules à spectre étroit

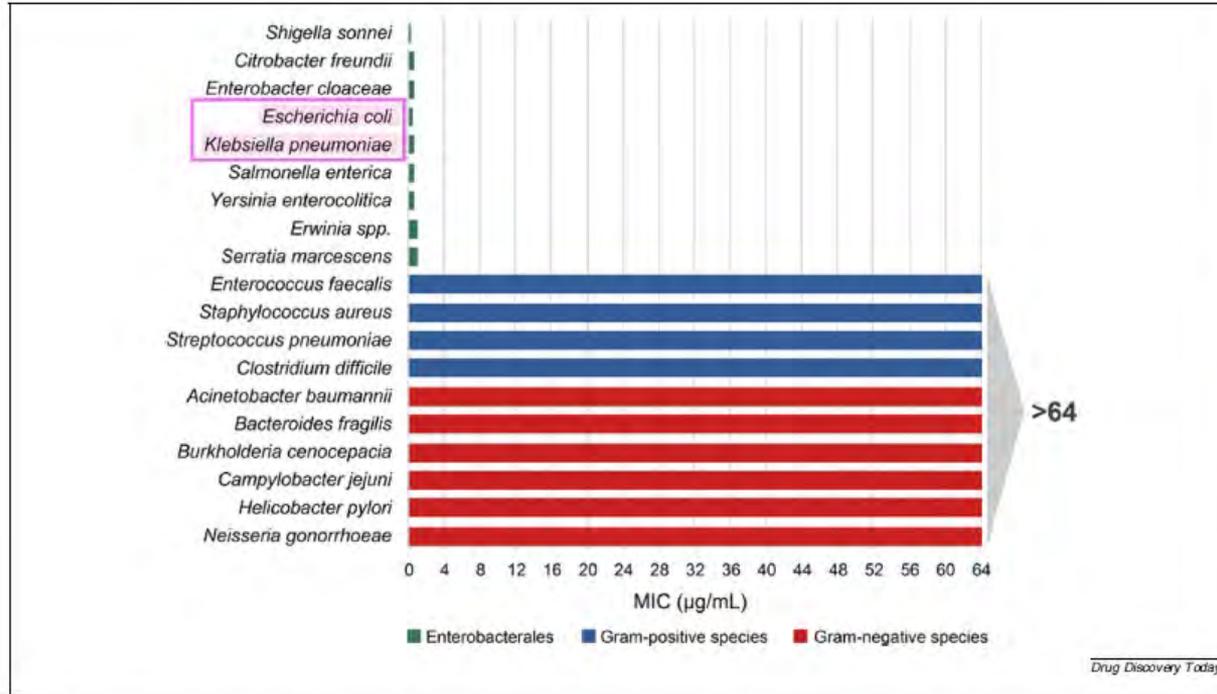
Molécule	Mécanisme/ classe	Spectre	Développement
Murépavadine (POL7080)	Inhibiteur de LptD (protéine membranaire impliquée dans le transport du LPS)	<i>P.aeruginosa</i> Aucune action contre les autres BGN	Phase 3 PAVM à PA
Afabicine (DEBIO-1450)	Inhibiteur de Fab1 (enzyme de la synthèse des AG)	<i>S.aureus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

Targeted microbiome-sparing antibiotics

Tim Avis^a, Francis X. Wilson^a, Nawaz Khan^a, Clive S. Mason^a, David J. Powell^{b,*}

^aSummit Therapeutics, Merrifield Centre, Rosemary Lane, Cambridge CB1 3LQ, UK

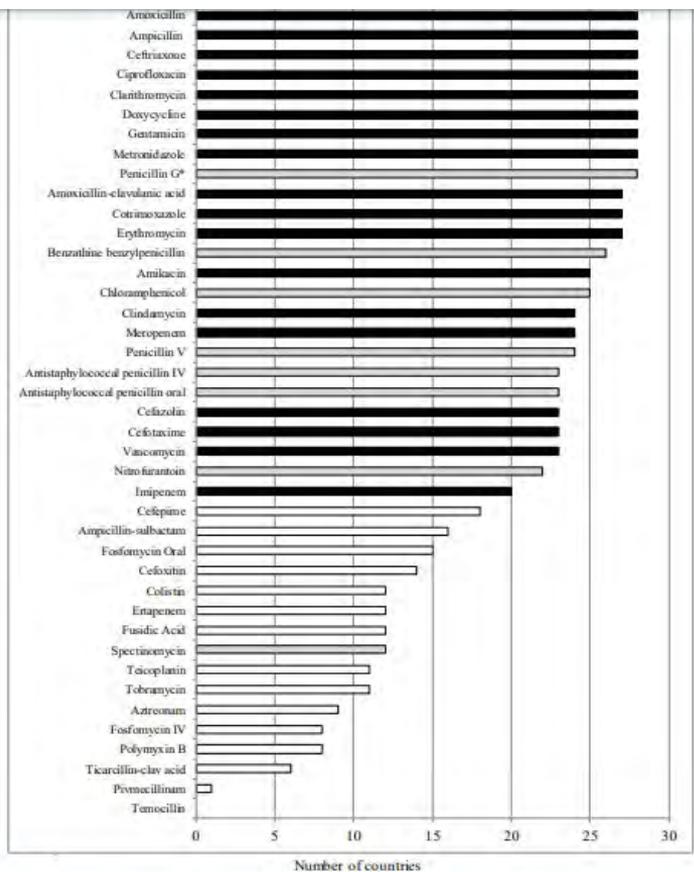
^bSummit Therapeutics, 136a Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4SB, UK



SMT-73: spectre étroit ciblant les entérobactéries

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

Essential and Forgotten antibiotics: an inventory in low- and middle-income countries Tebano et col IJAA 2017



Parmi les antibiotiques « oubliés » deux à spectre étroit :
Témocilline et pivmécillinam

Figure 1. WHO-EML 'Access' antibiotics and 'Forgotten' antibiotics approved in the 28 surveyed countries

Black bars: antibiotics included in the WHO-EML 'Access' list
 Grey bars: antibiotics included in both WHO-EML 'Access' and 'Forgotten' antibiotics list
 White bars: antibiotics included in the 'Forgotten' antibiotics list
 WHO-EML: World Health Organization Essential Medicines List; IV: intravenous

Temocillin susceptibility in Enterobacterales with an ESBL/AmpC-phenotype Kresken M IJAA 2020



- 119 isolats d'entérobactéries testés
 - 100 % de sensibilité à la témo
 - CMI 50/90 pour *E. coli* : 4/16 mg/L
 - CMI 50/90 *K. pneumoniae* (2/8 mg/L).
-
- La témocilline est recommandée en Allemagne pour les traitements IV de :
 - bactériémies
 - IU compliquées
 - infections respiratoires basses
 - infections de plaies
 - traitement probabiliste et documenté des infections à KP et ESCOL

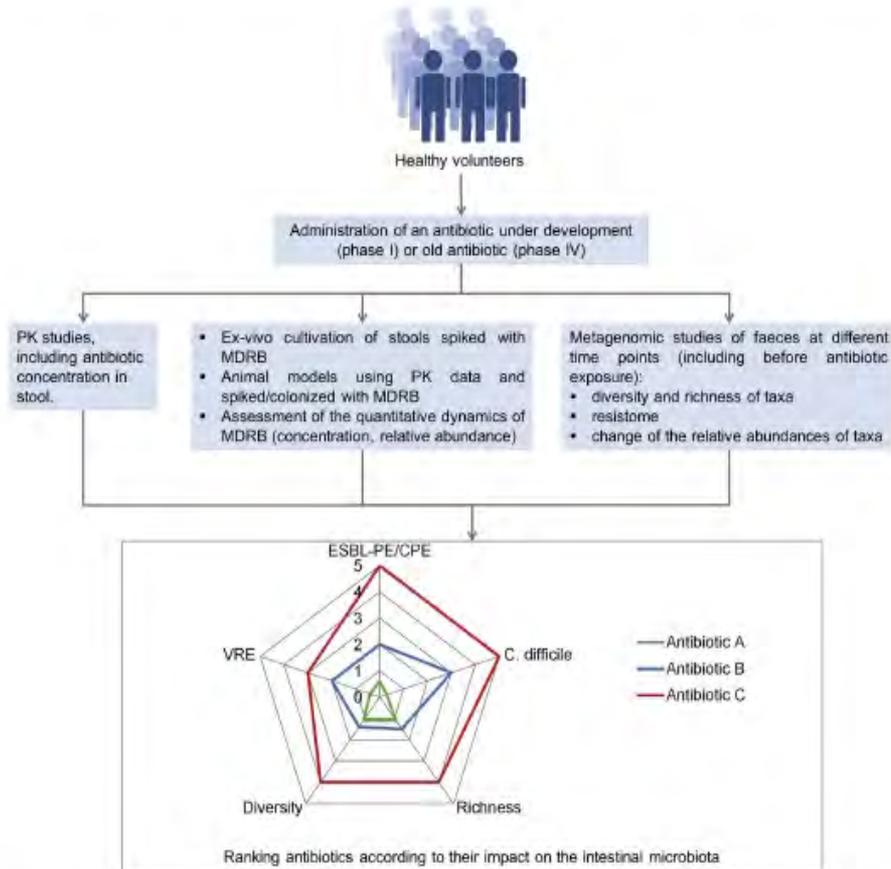


Switch C3G pour Témocilline

Perspectives

- Optimiser les perfusions des anciens antibiotiques à spectre étroit
- Favoriser la production d'antibiotique à spectre étroit
- Imposer pour l'AMM un « éco-antibioscore » :
 - Impact sur les flores commensales humaines en phase 1
 - Impact environnemental de la fabrication
 - Impact environnemental de l'élimination

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



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

Entre impact écologique et rupture de stock, quels choix pour l'antibiothérapie de demain ?

Première session : Production d'antibiotiques : entre impact écologique et ruptures de stock.

Modérateur : Pierre tattevin

14h15 Quel impact écologique des productions d'antibiotiques ?

L Barnéoud ou Changing Market

14h35 Regards croisés sur les ruptures d'antibiotiques

A. Darras ou PA Fontaine/ R Gauzit

Deuxième Session : Quels sont les freins et les leviers pour choisir et/ou produire des antibiotiques à faible impact écologique en France et en Europe ?

Modérateur : Christian Rabaud

15h05 Le point de vue économique : exemple des centrales d'achat

Bruno Carrere, directeur UniHA

15h25 Le point de vue industriel

Représentant LEEM

15h45 Le point de vue juridique droit européen, normes internationales

Valérie Cabanes

16h05 Table ronde entre les orateurs et la salle

Troisième session : Construire l'antibiothérapie de demain.

Modérateur : Vincent Jarlier

Format table ronde (15mn par orateur puis Q/R)

17h00 Le point de vue éthique

Pr JF Delfraissy

17h15 Sensibilisation des étudiants et du grand public

N Peiffer Smadja, et les représentants ANEPF ANEMF

17h 30 Le point de vue des référents (infectiologue et pharmacien)

Florence Lientier-Colas et Raphael Lapeule

17h45 Construire un projet industriel

BPI France

18h Discussion et propositions concrètes

Avec des représentants des pouvoirs publics : ministères de la santé, de l'environnement, de l'économie et des finances, de l'ANSM, et Céline Pulcini

19h Fin de la journée, Conclusion

19h30 Dîner

Pour 2022...

Quels critères de sélection pour mon café ?



2000

- ✓ Pas cher
- ✓ Pas bon
- ✓ Pas écologique
- ✓ Pas éthique

2010

- ✓ Très cher
- ✓ Très bon
- ✓ Facile à faire
- ✓ Pas écologique
- ✓ Pas éthique

2020

- ✓ Très cher
- ✓ Très bon
- ✓ Écologique
- ✓ Éthique