



# Quelle place réserver aux carbapénèmes ?

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation Ste Marthe**  
**Hôtel Dieu - Paris V**

## Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2012

- **Intervenant au titre d'orateur**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer

- **Participation à des groupes de travail**

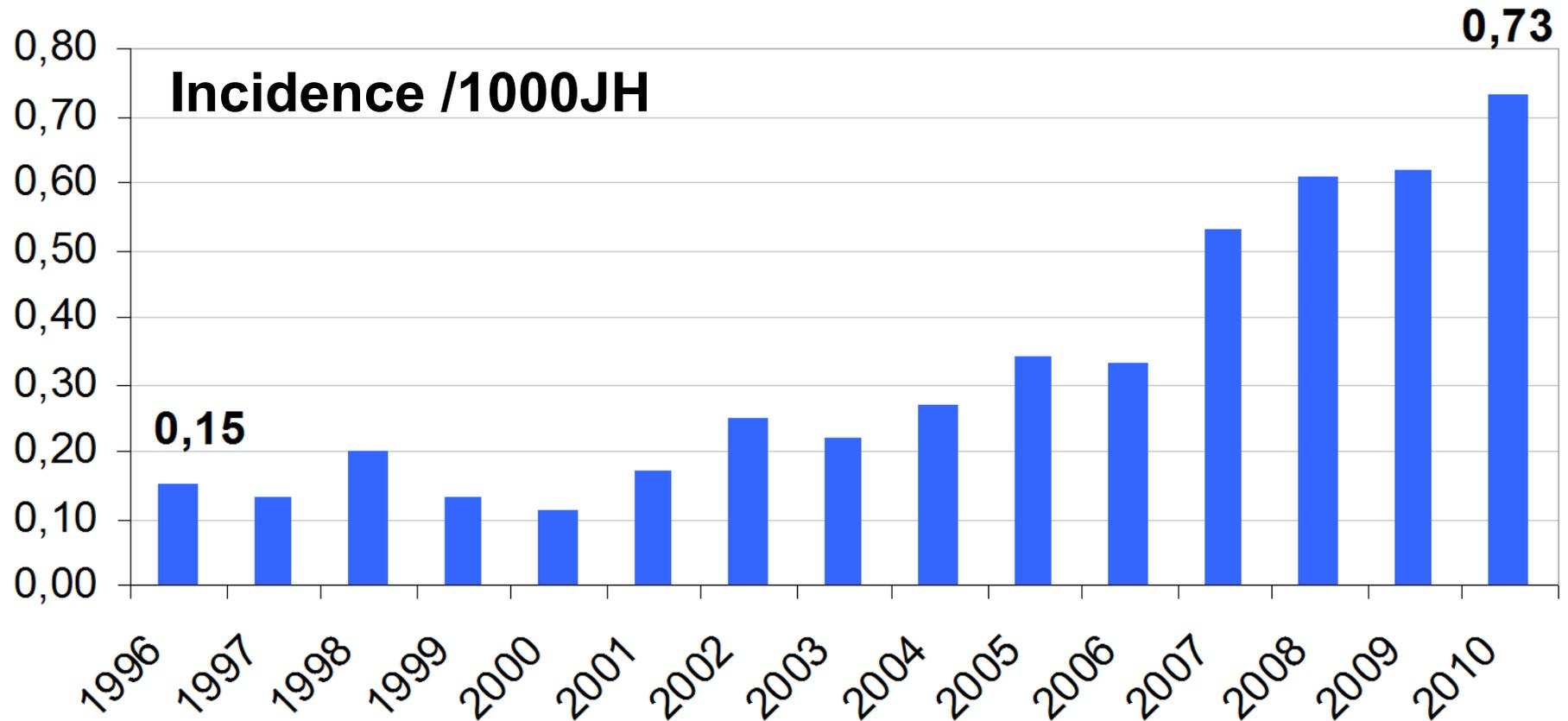
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis

- **Invitation congrès/journées scientifiques**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer

# Entérobactéries BLSE en court séjour

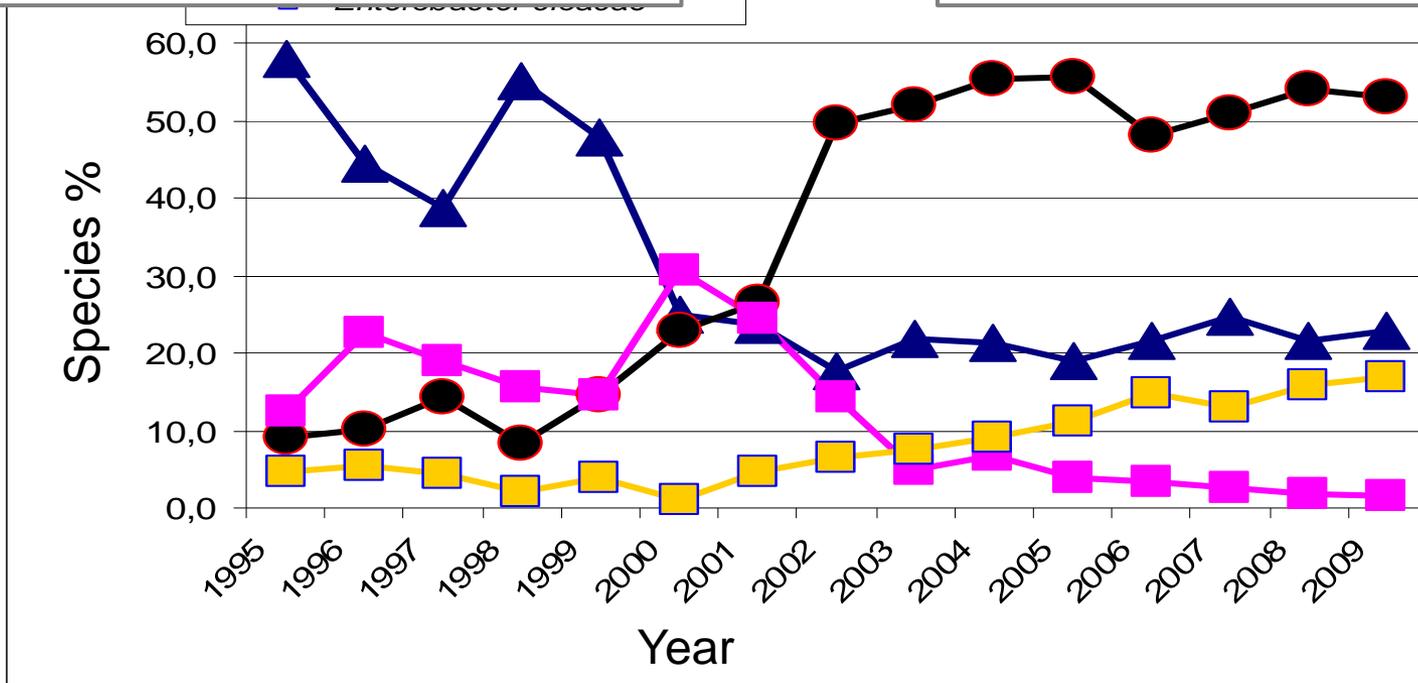
## Collégiale de Bactério-Virologie-Hygiène



# Entérobactéries BLSE (AP-HP)

Nosocomial, dissémination clonale  
*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*  
 (dérivées de TEM et SHV)

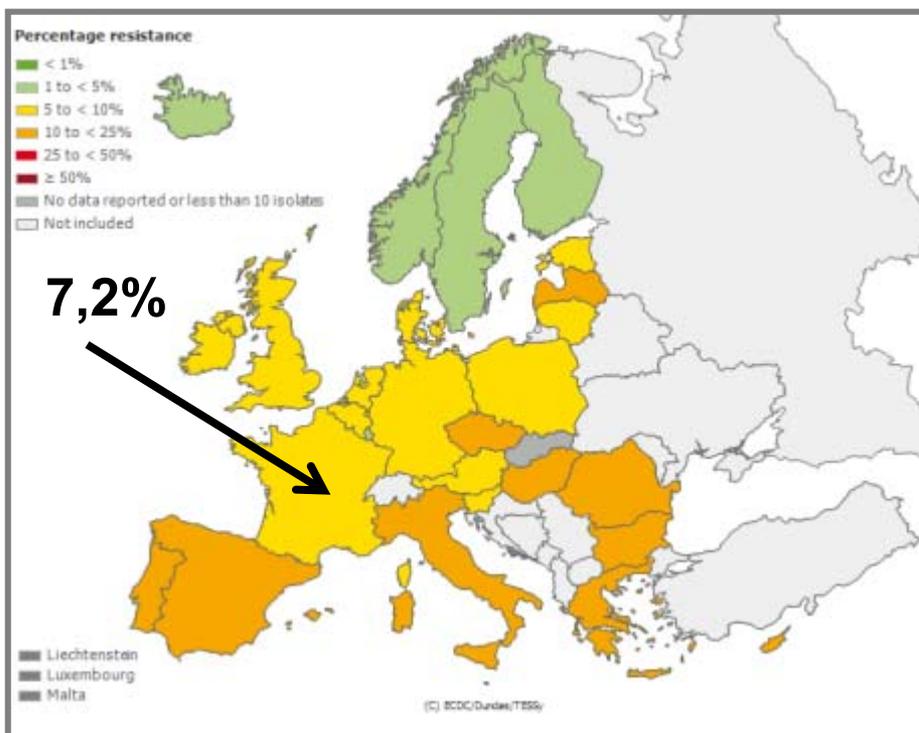
Communautaire, polyclonale  
*E. coli*  
 (CTX-M)



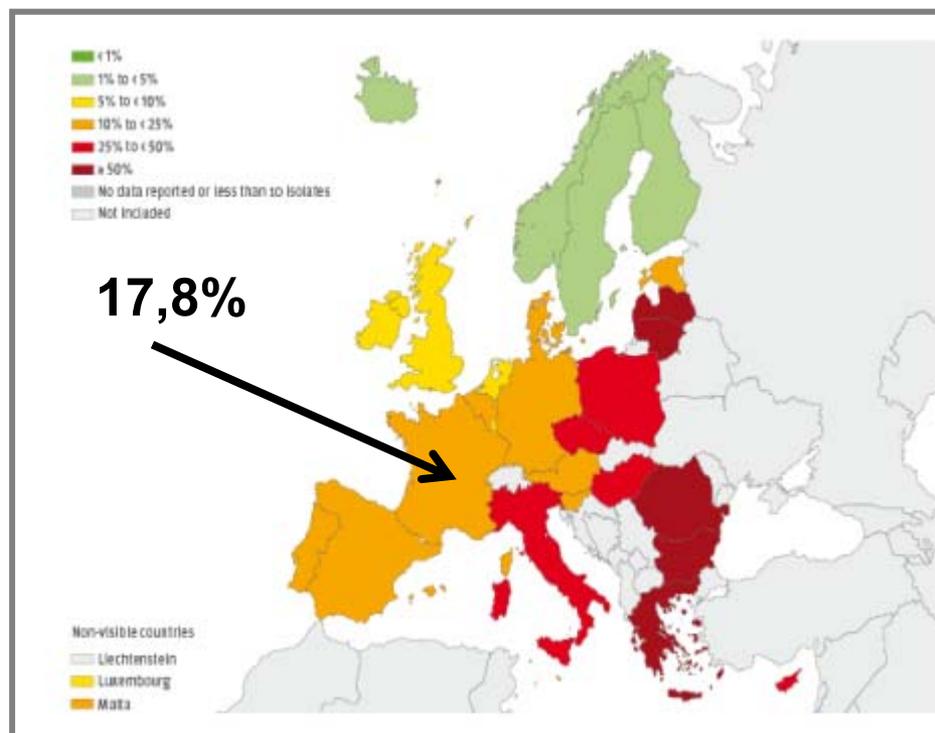
Number of *E. coli* 12 26 20 109 149 219 448 507  
 (April/May each year)

# Enterobactéries - C3G-R (2010)

## *E. coli*



## *K. pneumoniae*



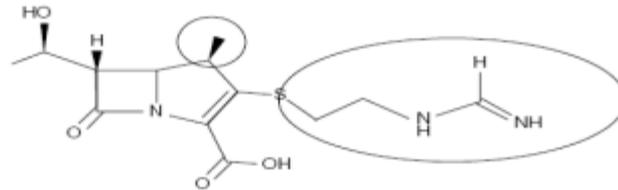
# Recommandations de bon usage

## Nécessaires pour 4 raisons

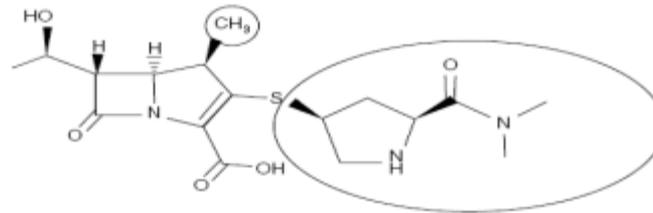
- Longtemps limité au seul imipénème, aujourd'hui 4 molécules disponibles
- Les libellés d'AMM ne reflètent pas les conditions d'utilisation « réelles » ni en probabiliste ni infections documentées
- Evolution des résistances des BGN
- Risque de sur-utilisation exposant au risque de diffusion des souches carbapénèmes-R

# Traitement de référence des BLSE : carbapénèmes

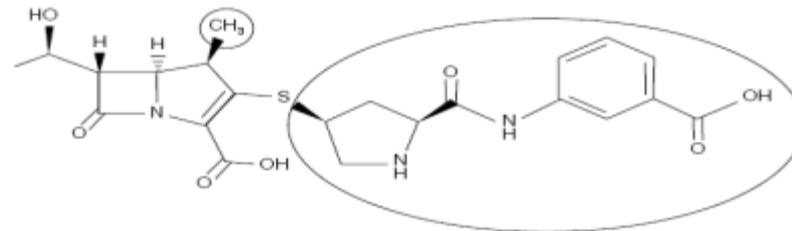
**1985**  
**Imipénème**



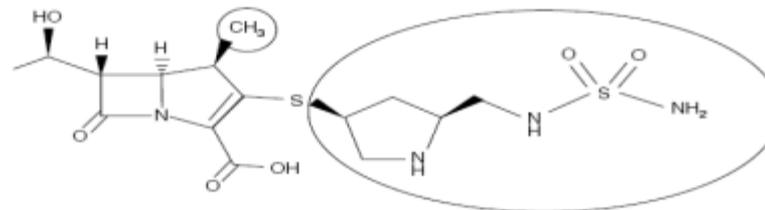
**1995**  
**Méropénème**



**2002**  
**Ertapénème**



**2008**  
**Doripénème**



**MAIS ...**

# Emergence de souches carbapénèmes-R

- **Spectre très large, pression de sélection flores commensales**
- **↘ perméabilité membranaire, carbapénémases**

# Emergence de souches carbapénèmes-R

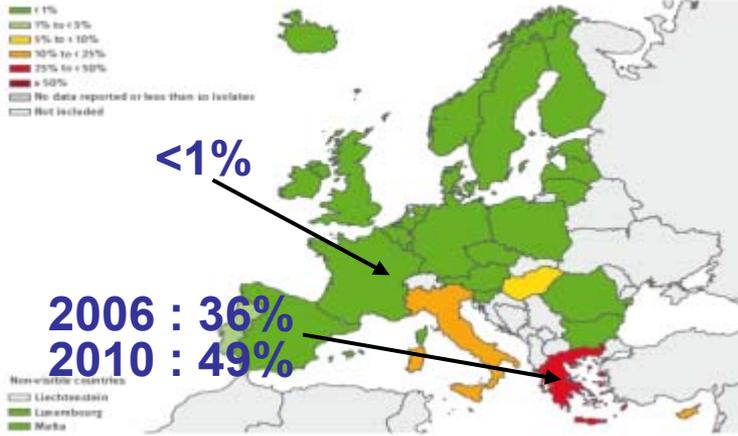
- Spectre très large, pression de sélection flores commensales
- ↘ perméabilité membranaire, carbapénémases

Réanimation Bichat, 36 pts ayant acquis BGN I/R pénèmes, 51 témoins

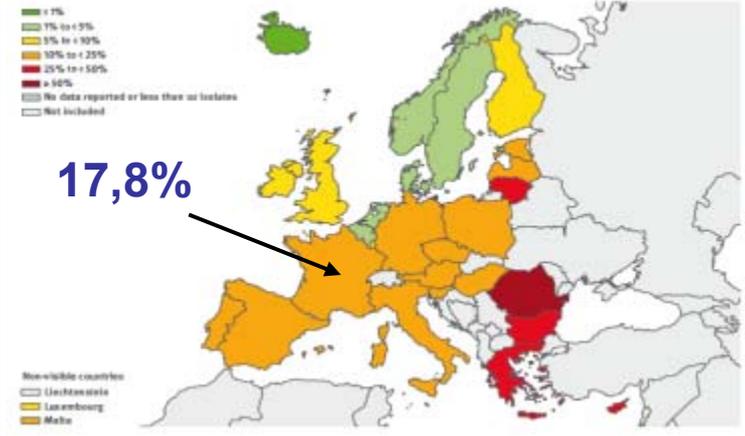
	Cas N=36(%)		Témoins N=51 (%)		OR univarié <sup>a</sup>	P <sup>b</sup> univarié	OR multivarié <sup>c</sup>
Durée moyenne d'ATB	12,1		10,8			0,48	
Pénicillines	22 (61,1)	40 (78,4)	0,4	[0,2- 1,2]	0,10	0,4 [0,1- 1,0]	
Cephalosporine	20 (55,6)	22 (43,1)	1,6	[0,6- 4,3]	0,28		
FQ	9 (25,0)	9 (17,6)	1,5	[0,5- 5,0]	0,43		
Prise d'imipeneme						<0.01*	
0	8 (22,2)	31 (60,8)	1,0			1,0	
1 à 3	10 (27,8)	9 (17,6)	4,2	[1,1- 16,7]		4,5* [1,3- 15,9]	
4 à 21	18 (50,0)	11 (21,6)	6,1	[1,9- 21,6]		7,0* [2,4- 22,7]	
Aminoside	25 (69,4)	31 (60,8)	1,5	[0,5- 4,1]	0,50		
Prise de glycopeptides						0,02*	—
0	16 (44,4)	38 (74,5)	1,0				
1 à 3	10 (27,8)	7 (13,7)	3,3	[1,0- 12,4]			
4 à 21	10 (27,8)	6 (11,8)	3,9	[1,1- 15,4]			
Metronidazole	5 (13,9)	6 (11,8)	1,2	[0,3- 5,2]	0,76		
MLS	5 (13,9)	5 (9,8)	1,5	[0,3- 7,0]	0,73		
Colistine	5 (13,9)	2 (3,9)	3,9	[0,6- 43,2]	0,12	—	
Autre	2 (5,6)	3 (5,9)	0,9	[0,1- 8,7]	1,00		

# Résistance aux carbapénèmes

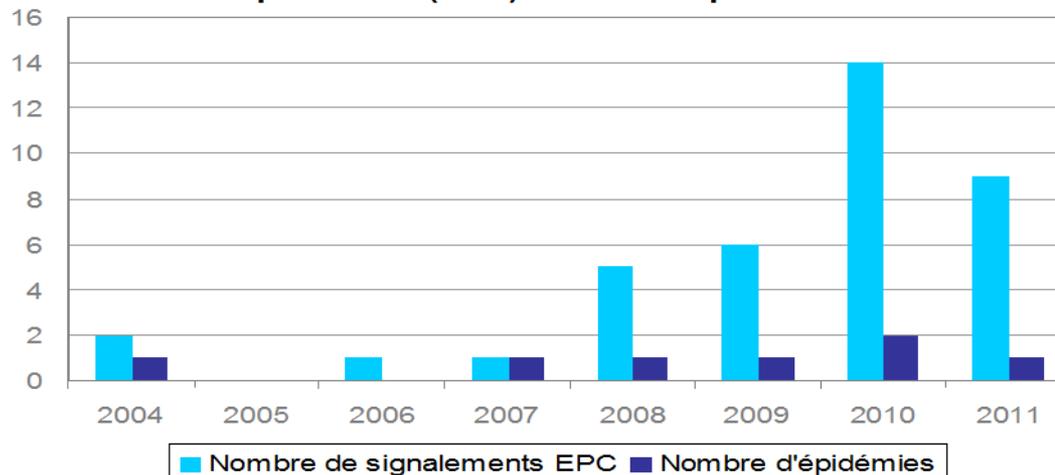
## Kp carbapénèmes-R EARSS 2010



## Pseudomonas carbapénèmes-R EARSS 2010



## Nombre de signalements d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) dans les hôpitaux de l'AP-HP



**S Fournier/AP-HP**  
**26 mai 2011**

# Le cauchemar

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

*Lancet Infect Dis*  
Sept 2010

Emergence of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1-producing multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia

Laurent Poirel,<sup>1</sup> Emilie Lagrutta,<sup>1</sup> Peter Taylor,<sup>2</sup> Jeanette Pham,<sup>2</sup>  
and Patrice Nordmann<sup>1\*</sup>

AAC  
Sept 2010

CDC Home



Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Jun 2010

Detection of *Enterobacteriaceae* Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase --- United States, 2010

## RECOMMANDATIONS

**Dépistage du portage digestif des bactéries commensales  
multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion  
du rapatriement de patients en provenance de l'étranger  
et maîtrise de leur diffusion**

*Mai 2010*

## RECOMMANDATIONS

**Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion**

CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

*Dec 2010*

### **6 – La prévention de l'émergence des EPC :**

S'il est essentiel de contrôler les EPC importées, il est tout aussi essentiel de prévenir l'émergence de tels phénomènes sur le territoire français.

Dans cette optique, il est demandé aux établissements de santé de réunir leur instance chargée du bon usage des agents anti infectieux en vue d'inscrire les carbapénèmes dans la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours (cf. circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002)

## Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination

*Fev 2010*

« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une **« fausse bonne solution »** : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases »

*COMAI APHP 2010*

« Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une **des alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) ».



**Comité de l'Antibiogramme  
de la  
Société Française de Microbiologie**

**Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries**

**Décembre 2011**

**EN RÉSUMÉ**

- Rechercher la production d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Ne plus faire d'interprétation des résultats bruts obtenus vis-à-vis des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) et l'aztréonam (AZT) pour les souches productrices de BLSE = catégoriser les souches en S, I, R sur la base du résultat brut.
- Si une souche productrice de BLSE est catégorisée « S » à une C3G ou à l'AZT, et si cette C3G ou l'AZT est utilisé pour traiter l'infection due à la souche productrice de BLSE, déterminer la CMI de la C3G en question ou de l'AZT.

# Quand suspecter une EBLSE ?

- **Infection nosocomiale**

- écologie locale
- infection tardives
- ATB antérieures
- colonisation connue
- rapatriement sanitaire

**Pas facile : si EBLSE  
ATB initiale adaptée que dans  
30 à 50 % des cas**

- **Infection « communautaire »**

- hospitalisation dans les 3 mois
- exposition récente FQ,  $\beta$ -lactamine
- vie en institution médicalisée
- co-morbidités (diabète +++)
- infection urinaire récidivante
- séjour Europe de l'Est, Grèce, Maghreb, Inde

**Pas facile  
du tout : FR peu  
discriminatifs**

*Schwaber AAC 2006, Tumbarello AAC 2007  
Moore J Hosp Infect 2008, Ben-Ami CID 2009*

# Distribution de *E.coli* BLSE selon les prélèvements (AP HP 2007)

	N	%
<b>Tous prélèvements</b>	<b>379</b>	<b>100 %</b>
<b>dont : Hémocultures</b>	<b>16</b>	<b>4.2</b>
<b>Séreuses, pus profond</b>	<b>17</b>	<b>4.5</b>
<b>Prélèvements respi protégés</b>	<b>7</b>	<b>1.8</b>
<b>Prélèvements respi non protégés</b>	<b>10</b>	<b>2.6</b>
<b>Dispositifs inta-vasculaires<sup>5</sup></b>	<b>5</b>	<b>1.3</b>
<b>Urines</b>	<b>278</b>	<b>73.5</b>
<b>Autres</b>	<b>46</b>	<b>12.1</b>

# Alternatives : deux situations différentes

## Infections urinaires basses

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale ou traitement IV/IM court

## Per os :

- Fosfomycine
- Nitrofurantoïne
- Amoxicilline/clavulanate
- Pivmécillinam
- (Fluoroquinolones, TMP/SMX)

## Parentérale :

- Aminosides si S
- C3G si S ?

# Alternatives : deux situations différentes

## Infections urinaires basses

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale ou traitement IV/IM court

## Infections invasives

- Entérobactéries diverses
- Graves
- Inoculum plus important
- Concentrations suffisantes dans le foyer infectieux
- Milieu hospitalier

## Per os :

- Fosfomycine
- Nitrofurantoïne
- Amoxicilline/clavulanate
- Pivmécillinam
- (Fluoroquinolones, TMP/SMX)

## Parentérale :

- Aminosides si S
- C3G si S ?

## $\beta$ -lactamines

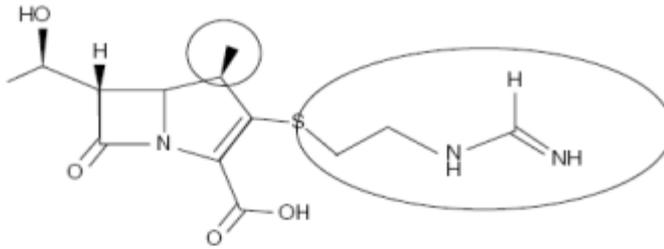
- $\beta$ -lactamines + inhibiteurs
- Témocilline
- C3G/Aztréonam si S
- Céphamycines

## Associations avec fosfomycine

Tigécycline

Colimycine

**1985**  
**Imipénème**

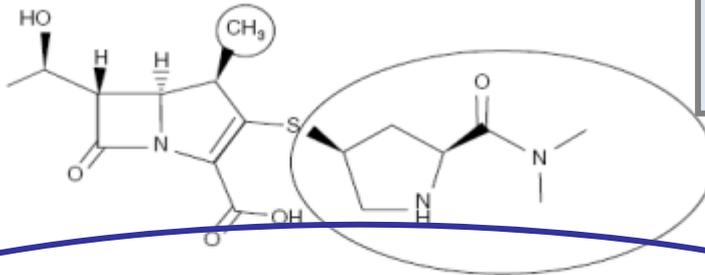


**Absence d'activité sur BGN non fermentants**

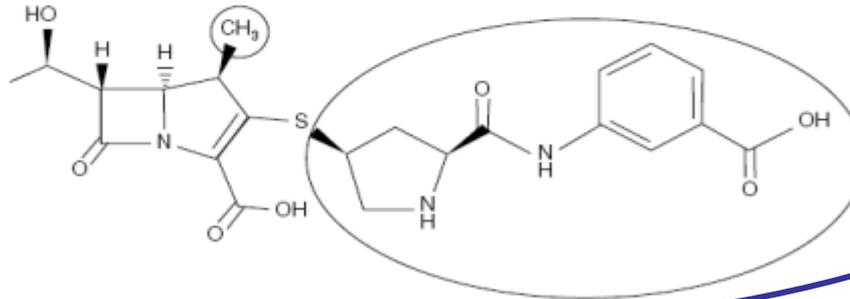
- *P. aeruginosa*
- *B. cepacia*
- *Acinetobacter spp*

**Inactif sur certaines CTX-M**  
**Inactif sur entérocoques**

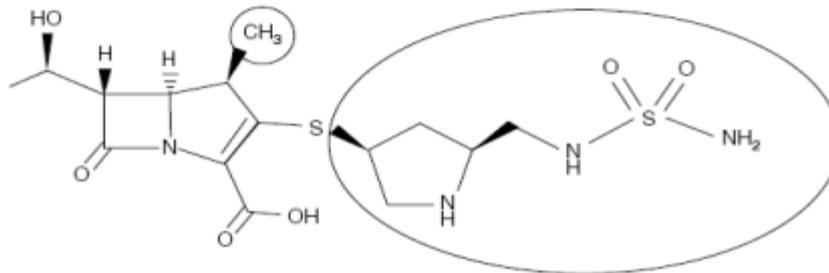
**1995**  
**Méropénème**



**2002**  
**Ertapénème**



**2008**  
**Doripénème**



# Ertapénème

- **CMI + élevées**
- **Moins actif sur *K. pneumoniae***
- **Pk/Pd moins performant**
  - pendant 30 % T : C sérique < 1 mg/l
  - posologie de 1 g/j : suffisante ?  
1 g → risque +++ si CMI = 0,25 -0,5 mg/l
  - ↘ intervalle entre 2 injections ?
- **Doute sur effet inoculum**

*Livermore AAC 2001, Boselli ICM 2006  
Chen AAC 2006, Burkhardt JAC 2007, Brink 2009*

# Ertapénème

## Emergence de résistances

- **Le + souvent par perte de porine**
- **Impact clinique ? Diminution de la virulence ?**
- **Facteur de risque**
  - **antécédents hospitalisation**
  - **traitements par FQ, carbapénème, C3G**
- **Apparition possible en cours de traitement**  
**Intérêt d'une augmentation de la posologie ?**
- **La quasi totalité des souches restent imipénème-S**  
**Très rares résistances croisée avec le méropénème**

*Elliott CID 2006, Lartigue MF Emerg Inf Dis 2007*

*Leavitt J Clin Microbiol 2009, Asheroft Int J Antimicrob Agents 2009*

*Hyle EP ICHE 2010, Orsi GB J Hosp Infect 2011, Teo J Plos ONE 2012*

# L'utilisation de l'ertapénème risque-t-elle d'augmenter la résistance de *P. aeruginosa* aux autres carbapénèmes ?

M. J. DiNubile · I. Friedland · C. Y. Chan ·  
M. R. Motyl · H. Giezek · M. Shivaprakash ·  
R. A. Weinstein · J. P. Quinn

**Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy**



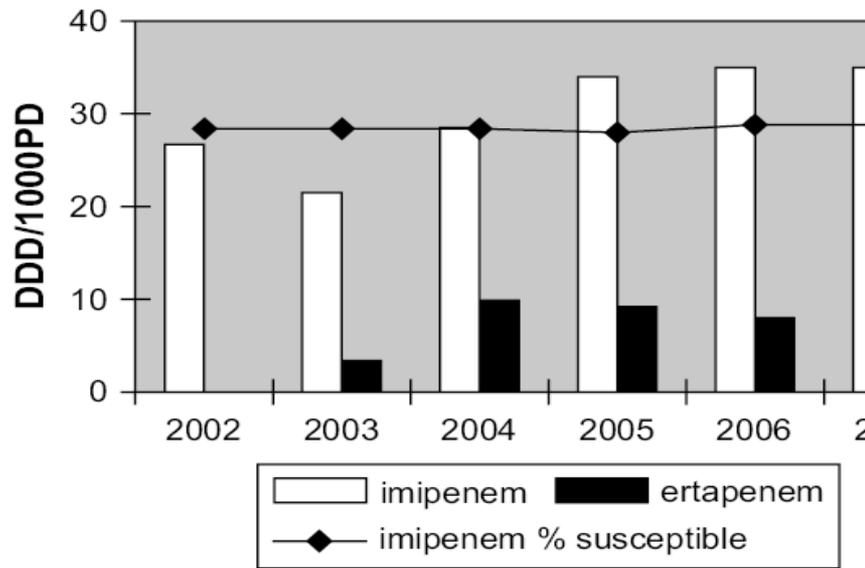
2005; 24: 443

- Seule étude sur le suivi colonisation de la flore digestive
- Flore digestive 15 j après arrêt du traitement
- Regroupements des 2 études du dossier AMM sur IIA
- Petits effectifs : erta 351 pts vs comparateurs 349 pts

# Ertapenem: No effect on aerobic gram-negative susceptibilities to imipenem<sup>☆</sup>

Debra A. Goff<sup>a,\*</sup>, Julie E. Mangino<sup>b</sup>

- Etude **monocentrique** rétrospective 2002-2007  
770 lits (dont 138 USI)  
5 671 **prélèvements cliniques** positifs à *P. aeruginosa*  
Introduction ertapénème en 2003



## Données identiques (toutes monocentriques)

*Goldstein E (AAC 2009)*

*Lima A (ICHE 2009)*

*Lima A (JID 2011)*

*Crank C (IDSA 2006)*

*Carmeli Y (DMID 2011)*

*Gonzalez F (SRLF 2009)*

*Graber CJ (Epidemiol infect 2012)*

*Cook PP (AAC 2011)*

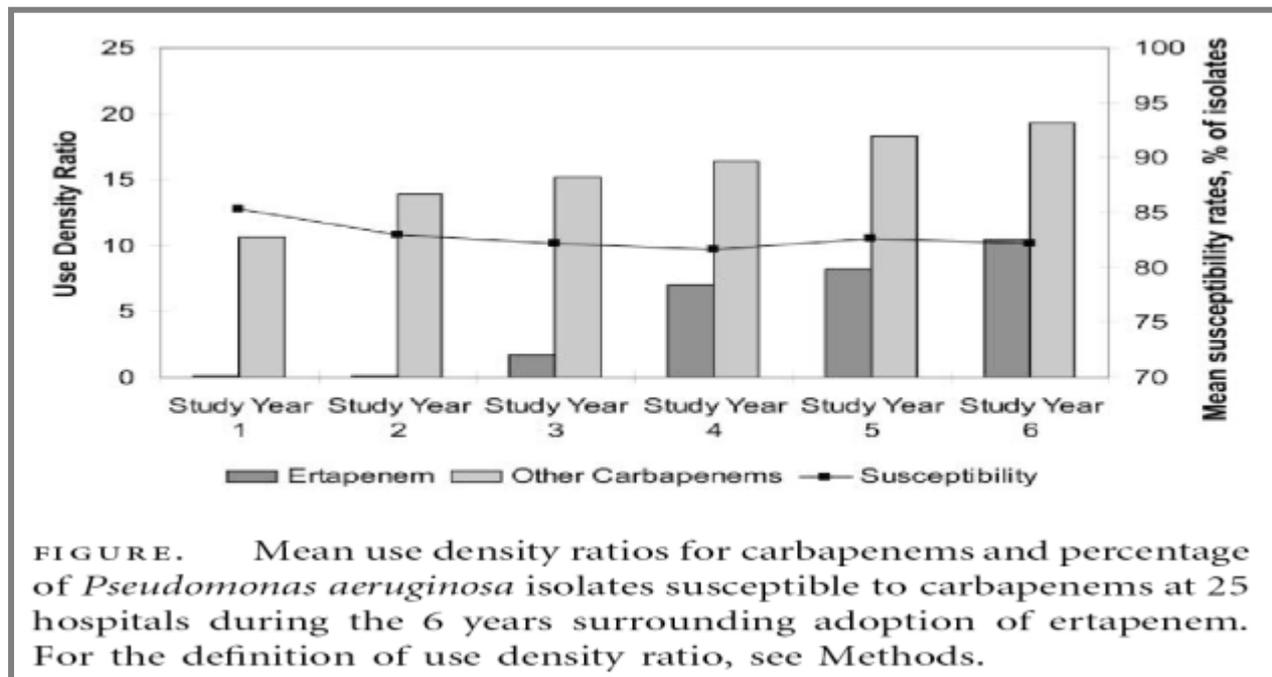
Figure 1 Carbapenem utilization and *P. aeruginosa* susceptibilities to imipenem.

# Absence of Association between Use of Ertapenem and Change in Antipseudomonal Carbapenem Susceptibility Rates in 25 Hospitals

2010; 31: 485

Kathryn J. Eagye, MPH; David P. Nicolau, PharmD, FCCP, FIDSA

- 25 hôpitaux, étude rétrospective + surveillance prospective
- *P. aeruginosa* imipénème-R : 3 ans avant et 3 ans après introduction ertapénème
- Ertapénème  $\approx$  IIA 77 %, peau 16 %, respiratoire 7 %



# Absence of Association between Use of Ertapenem and Change in Antipseudomonal Carbapenem Susceptibility Rates in 25 Hospitals

2010; 31: 485

Kathryn J. Eagye, MPH; David P. Nicolau, PharmD, FCCP, FIDSA

- 25 hôpitaux, étude rétrospective + surveillance prospective
- *P. aeruginosa* imipénème-R : 3 ans avant et 3 ans après introduction ertapénème
- Ertapénème  $\approx$  IIA 77 %, peau 16 %, respiratoire 7 %

25

100  
ates

**Poursuite de la surveillance 3 années supplémentaires**



**Pas augmentation des souches de  
*P. aeruginosa* imipénème-R malgré une  
augmentation de la consommation d'ertapénème**

**Eagye KJ JAC 2011; 66 : 1392**

Of *Pseudomonas aeruginosa* isolates susceptible to carbapenems at 25 hospitals during the 6 years surrounding adoption of ertapenem. For the definition of use density ratio, see Methods.

# Ertapénème

- **Indications « potentielles »**  
**Infections urinaires (hors AMM)**  
**IIA et pelviennes ?**

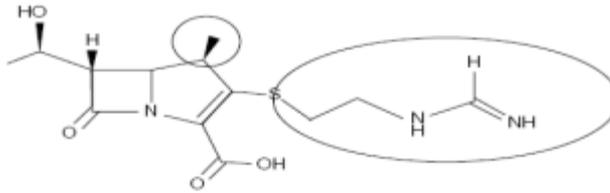
## Carbapénèmes du G2

Tous égaux ?

Certains plus égaux  
que d'autres ?

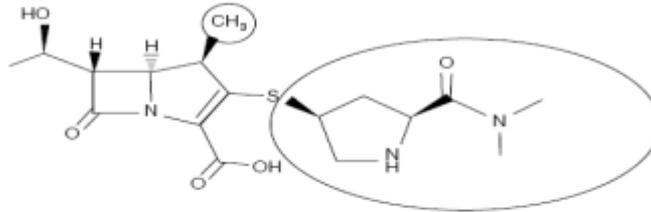
1985

Imipénème



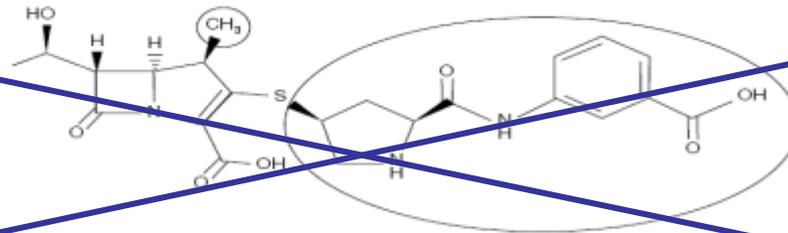
1995

Méropénème



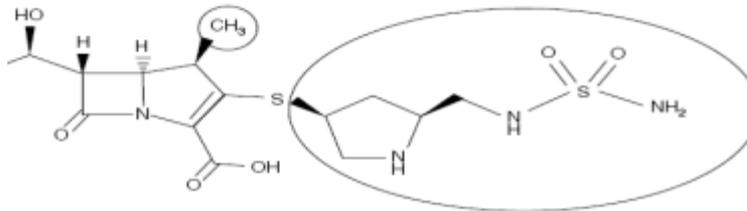
2002

Ertapénème



2008

Doripénème



# Comparative Review of the Carbapenems

George G. Zhanel,<sup>1,2,3</sup> Ryan Wiebe,<sup>1</sup> Leanne Dilay,<sup>1</sup> Kristjan Thomson,<sup>1</sup> Ethan Rubinstein,<sup>1,2</sup> Daryl J. Hoban,<sup>1,3</sup> Ayman M. Noreddin<sup>4</sup> and James A. Karlowsky<sup>1,3</sup>



2007; 67 : 1027

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

Bacteria	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>						
<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; MIC<sub>50</sub> = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; MIC<sub>90</sub> = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; NA = information not available.

**CMI imipénème en général + élevées  
méropénème ≈ doripénème**

# ***P. aeruginosa* carbapénèmes - R**

## • **France**

**résistance doripénème 8 %**

**résistance imipénème 14 %**

ONERBA 2009

- 20 à 30 % des souches de *P. aeruginosa* imipénème-R restent sensibles au doripénème

## • **Singapour**

- 698 souches

- 38 % des souches imipénème-R restent doripénème-S

*Lim TP P E-826 ICAAC 2010*

## • **Allemagne**

- 165 souches

- 37 % des souches imipénème-R restent doripénème-S

*Mutters R P E-823 ICAAC 2010*

# Carbapénèmes G2 : Indications

- Indications en probabiliste répondent à un contexte :
  - hospitalisation et/ou ATB large spectre dans les 3 mois
  - colonisation connue à BGN multi-R
  - **IN tardive (> 5 à 7 jours)**
  - épidémie à BGN multi-R dans le secteur de soins
- **PAVM**
  - Péritonites postopératoires et nosocomiales**
  - Surinfections tardives des PAN**
  - Surinfections mucoviscidoses**
  - Neutropénies fébriles**
  - Septicémies et ILC à BGN**
- **Méningites : seul le méropénème**

# Pharmacodynamie et Pk/Pd

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

**%T > CMI supérieur à 40-50 %**

(autres  $\beta$ -lactamines plutôt 60-70 %)

- Diffusion adéquat dans la majorité des organes...  
**MAIS** : variations individuelles +++  
concentrations variables selon les études  
💣 si CMI > 1 mg/l : risques concentrations  
tissulaires insuffisantes, tout en restant au dessus



**Probabilités d'échec augmentent (*Pseudomonas* +++)**

# Pharmacodynamie et Pk/Pd

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

Arguments en faveur de la perfusion  
prolongée ou continue

CONCENTRATIONS VARIABLES SELON LES ETUDES

 si CMI > 1 mg/l : risques concentrations  
tissulaires insuffisantes, tout en restant au dessus



Probabilités d'échec augmentent (*Pseudomonas* +++)

# Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients

Florian Thalhammer<sup>a\*</sup>, Friedericke Traummüller<sup>a</sup>, Ibrahim El Menyawi<sup>a</sup>, Michael Frass<sup>b</sup>,  
Ursula M. Hollenstein<sup>a</sup>, Gottfried J. Locker<sup>b</sup>, Brigitte Stoiser<sup>b</sup>, Thomas Staudinger<sup>b</sup>,  
Renate Thalhammer-Scherrer<sup>c</sup> and Heinz Burgmann<sup>a</sup>



1999; 43: 523

**Table II.** Pharmacokinetic parameters

Parameter (unit)	Intermittent administration (mean ± S.D.)	Continuous infusion (mean ± S.D.)
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.32 ± 0.12	ND
$t_{1/2}$ (h)	2.4 ± 0.7	ND
$V_{SS}$ (L)	26.6 ± 3.2	25.9 ± 5.7
$C_{max}$ (mg/L)	110.1 ± 6.9	ND
$C_{min}$ (mg/L)	8.5 ± 1.0	ND
$C_{ss}$ (mg/L)	ND	11.9 ± 5.0
<b>AUC<sup>a</sup> (mg/L · h)</b>	<b>193.8 ± 21.1</b>	<b>117.5 ± 12.9</b>
$Cl_{tot}^a$ (L/h)	9.4 ± 1.2	7.7 ± 1.4

<sup>a</sup> $P < 0.05$ .

# Perfusion prolongée ... ?

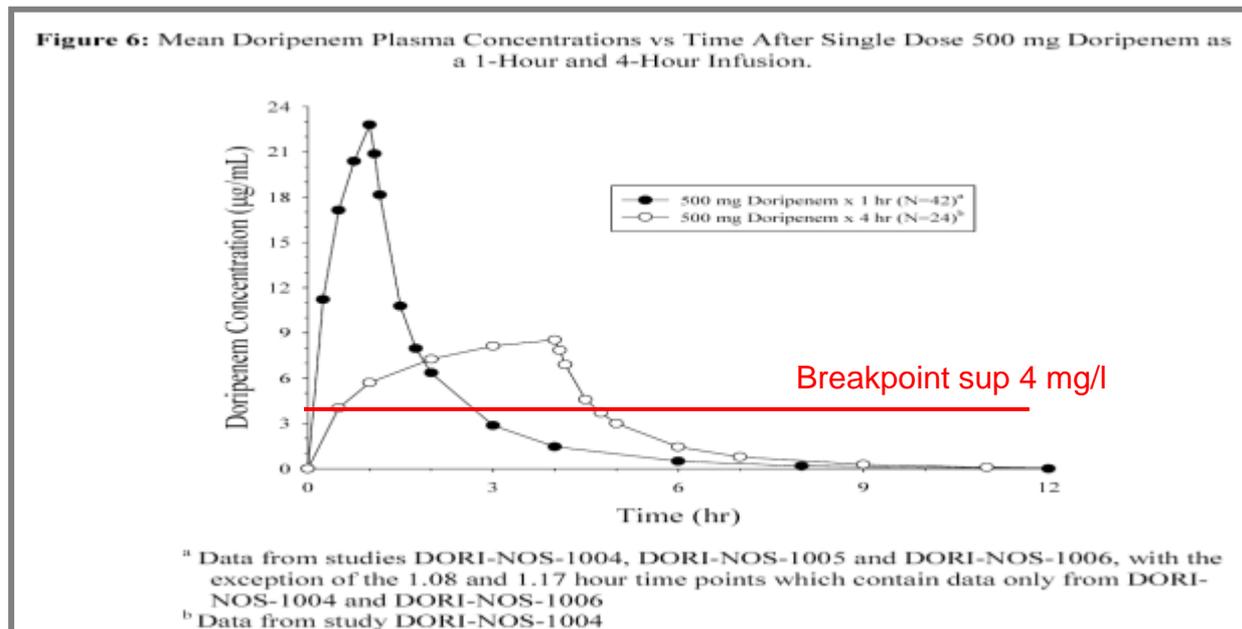
## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)



# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)
- **Bonne posologie : 1g/8 h perf courte ?  
perf prolongée ?**

**Mais pb de tolérance ?**

- ↗ transaminases ?
- convulsions ?



# FDA Statement on recently terminated clinical trial with Doribax (doripenem)

5 jan 2012

- PAVM : doripénème (500 mg x 3 en 60 min)  
VS  
Imipénème 1 g x 3

Analysis Population	Doripenem Group %	Imipenem Group %	Difference %	2-sided 95% CI %
Clinical Cure Rates				
MITT	45.6	56.8	-11.2	-26.3 to 3.8
ME	49.1	66.1	-17	-34.7 to -0.8
All Cause 28-day Mortality Rate (MITT)	21.5	14.8	6.7	-5.0 to 18.5

[Janssen](#) is issuing a Dear Healthcare Professional letter with information about this clinical trial.

**Healthcare professionals should be aware that Doribax is not approved to treat any type of pneumonia, nor is it approved for doses greater than 500 mg every eight hours.**

# Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie plus rapide et supérieure à celle des autres  $\beta$ -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Le coefficient de corrélation efficacité/temps est de l'ordre de 70 % (autres  $\beta$ -lactamines : coef > 95 %)



## Caractéristiques des AB concentration-dépendants

- Carbapénèmes probablement à la fois T et C dépendants
- En jouant sur le mode d'administration, on favorise sans doute le caractère T ou C-dépendant de l'activité

*Louie IDSA 2007, Egushi ICAAC 2007  
Mitropoulos ICAAC 2008, Muller-Serieys ICAAC 2008*

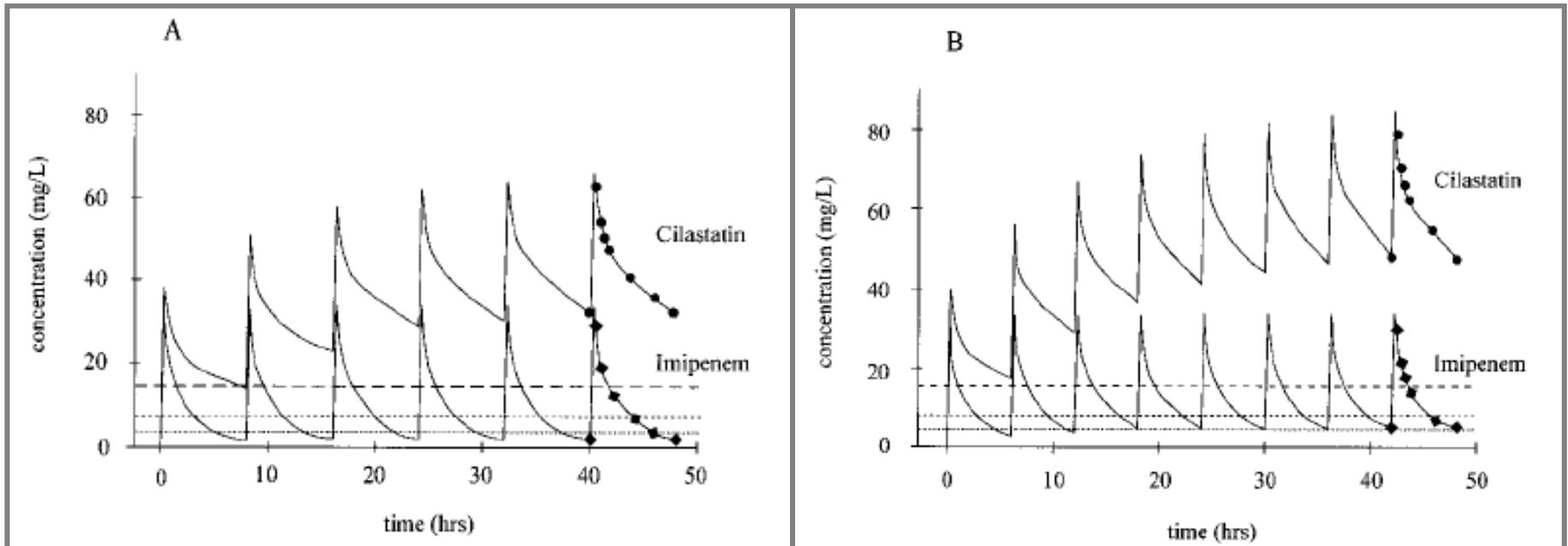
# En pratique...?



- Perf 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- Préférer perf courte si patient avec ↗ VD pour diminuer les risques de sous-dosages
- Tout gain d'effet passe par ↗ de la posologie/j + que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)
  - harmonisation RCP
    - méropénème : 2 g x 3/24 h pour tout patient grave et si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
    - imipénème 1 g x 4 pour patient sévère

# Imipenem/cilastatin et insuffisance rénale

**Clearance totale**  
**imipénème  $122 \pm 29$  ml/min**  
**cilastatine  $29 \pm 14$  ml/min**



*Tegeder I AAC 1997*

# Epuration extra rénale

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
Epuration : dialyse conventionnelle	40-70 %	50-70 %	30-40 %	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1-2 g/24 h	0,5 g/24 h	?
<i>Fin de séance</i>	500 mg	500 mg	0,5 g/	
Epuration : HF continue	30-50 %	40-50 %	?	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1 g/12 h	?	?

**Doripénème dialysable (clearance  $\approx$  30 ml/min)  
MAIS accumulation  
métabolite inactif M-1 dont l'effet n'est pas connu**  
↓  
**Utilisation « délicate »**

*Hidaka Yakugaku Zasshi 2010*  
*Cirillo AAC 2011*

# Conclusion

- **Carbapénèmes** : un des derniers rempart contre les BMR mais les résistances existent déjà
- **Utilisation non contrôlée** : risque d'extension des résistances
- **Aucun argument définitif ne permet de favoriser l'imipénème, le méropénème ou (le doripénème)**
- **Fortes posologies si sepsis grave/choc septique**
- **4 « règles » d'utilisation**
  - **BGN multirésistants, si absence d'alternative**
  - **traitement probabiliste : réévaluation à 48 h**
  - **réévaluation à 7-10 j de traitement**
  - **ertapénème plutôt réservé aux IU à EBLSE**