



Réponses à la saisine de l'ANSM du 23 Janvier 2017, sur les ruptures de stock de 2 dosages d'amox/ac.clav injectables (500 mg/50mg et 2000 mg/200 mg)

Préambule :

Ces préconisations sont émises par défaut, dans le contexte de pénurie de l'association amoxicilline/acide clavulanique injectable (AAC). Elles ne remettent pas en cause le positionnement de cette molécule tel qu'il est défini dans les recommandations et qui reste une association essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien.

Ce document ne se substitue donc pas aux recommandations en vigueur pour chaque situation clinique et deviendra de fait caduc dès que les deux dosages concernés seront à nouveau disponibles.

Nous rappelons que :

- De nombreuses situations cliniques ne justifient d'aucune antibiothérapie
- l'AAC ne doit pas être utilisé quand l'amoxicilline est recommandée
- La voie orale doit être privilégiée quand elle est possible
- Les durées courtes de traitement doivent être privilégiées

Le respect de ces principes permettra de limiter les conséquences de la pénurie.

Le positionnement en premier choix d'AAC dans les recommandations, repose sur des preuves d'efficacité clinique supérieures et/ou de meilleures propriétés pharmacocinétiques-pharmacodynamiques et d'un impact écologique moindre que celui des céphalosporines et les quinolones.

I. Préconisation chez l'adulte

Dans toutes les situations où l'AAC injectable 2gr/200 mg est recommandé, il est préconisé d'utiliser l'AAC 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 gr, à chaque administration.

Cette préconisation s'applique à la fois pour le traitement curatif et l'antibioprophylaxie.



II. Préconisation chez l'enfant

Les situations où l'AAC injectable est recommandé en premier choix ont été listées à partir des recommandations du guide d'antibiothérapie du GPIP publié en 2016 (1). Un deuxième choix est proposé pour chacune de ces situations. Il a également été tenu compte des pénuries actuelles (pénicillines M injectables et cefamandole...)

Il est rappelé que l'utilisation de formes adultes d'AAC injectable (1g/200 mg) aux posologies pédiatrique, même après dilution, n'est pas recommandé car exposant à un surdosage d'acide clavulanique

Les préconisations présentées ci-dessous sous forme de tableaux sont proposées par le GPIP et la Société Française de Pédiatrie et ne concernent que les situations pédiatriques :



I°) Infection ORL de l'enfant

Situations cliniques	Antibiotiques préconisés	En cas d'allergie	Commentaires
<p><u>Mastoiidites aiguës</u> <u>Forme traînante</u> (>5j)</p> <p><i>S. pneumoniae</i> SGA <i>Fusobacterium sp.</i></p>	<p>Amoxicilline 150 mg/kg IV en 3-4 IVL (max 4 g / j) +</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/1 en 2-3 IVL (max 1,5 g / j)</p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL (max 12 g / j) +</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/1 en 2-3 IVL (max 1,5 g / j)</p>	<p>L'antibiotique de choix pour les formes aiguës (non traînante) reste l'amoxicilline seule en 1^{ère} intention justifié par la proportion faible d'anaérobies dans cette situation</p>
<p><u>Mastoiidites aiguës</u> <u>Forme compliquée</u> (atteinte neurologique, thrombose)</p> <p><i>idem</i></p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg/j en 3 ou 4 IVL (max 12 g / j) +</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/1 en 2-3 IVL (max 1,5 g / j)</p>	<p>Avis infectiologue</p>	
<p><u>Ethmoïdites, Sinusites et Cellulites orbitaires non compliquées</u></p> <p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i></p>	<p>Céfotaxime 200 mg/kg/j en 3 IVL (max 12 g / j)</p>	<p>Avis infectiologue</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relais oral rapide possible si forme non compliquée et apyréxie. - Adjonction de Métronidazole si forme traînante ou compliquée avec suspicion d'atteinte intracrânienne
<p><u>Parotidites aiguës bactériennes du nouveau-né</u> (absence de méningite)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> SASM</p>	<p>Cefazoline 25 à 50mg/kg/dose* 2 à 3 fois j IV** +</p> <p>Gentamicine 5mg/kg/j IVL (30') pendant 48 h si forme septicémique (8 jours)</p>		<p>Hors période néonatale, la plupart des parotidites sont d'origine virale</p> <p>* dose unitaire variable selon le poids : 25 mg/kg si <2000 g 50 mg/kg si > 2000 g</p> <p>** nbre de dose /24H variable selon l'âge 1 dose/12h si < 7 jours 1 dose/8h si > 7 jours</p>
<p><u>Abcès parapharyngés ou rétropharyngés</u></p> <p>SGA SASM <i>S.pneumoniae</i> <i>Fusobacterium sp</i> <i>Bacteroides sp</i></p>	<p>Amoxicilline 150 mg/kg en 3-4 IVL (max 4 g / j) +</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/1 en 2-3 IVL (max 1,5 g / j)</p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg en 3 IVL (max 12 g / j) +</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/j en 3 IVL (max 1,5 g / j) ou</p> <p>Clindamycine 40 mg/kg/j en 4 IVL (max 2,4 g / j)</p>	

II°) Infections respiratoires basses de l'enfant

Situation clinique	Antibiotiques Préférentiels	Alternatives en cas d'allergie	Remarques
<p><u>Pneumopathies de déglutition ou d'inhalation</u></p> <p><i>S. pneumoniae</i> <i>Anaérobies</i></p>	<p>Amoxicilline 150 mg/kg IV en 3-4 IVL</p> <p>+</p> <p>Métronidazole 30 mg/kg/l en 2-3 IVL (max 1,5 g / j)</p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg /j en 3 IVL</p> <p>+</p> <p>Métronidazole 30mg/kg /j en 3 IVL (5 jours)</p>	Rechercher abcédation si fièvre persistante (TDM thoracique)
<p><u>Pleuropneumopathie communautaire</u> (avant identification bactériologique*, sans éléments de gravité)</p> <p><i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> (SGA) <i>S. aureus</i> meti-S (SASM)</p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg /j en 3 IVL</p> <p>Relais oral et durée totale en fonction de l'évolution clinique 2 à 6 semaines</p>	Avis infectiologue	<p>- La ponction pleurale est nécessaire à visée de documentation bactériologique*.</p> <p>- La persistance de la fièvre au delà du 3^{ème} jour n'est pas un signe d'échec du traitement antibiotique. Avant un changement antibiotique éventuel un avis d'un infectiologue est recommandé.</p>
<p><u>Pneumonies ou pleuro-pneumopathie sévère avec signes de gravité</u> Avant documentation bactériologique*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> meti S ou R (30%) Ou <i>Streptococcus pyogènes</i> (SGA)</p>	<p>Cefotaxime 200 mg/kg /j en 3 IVL</p> <p>+</p> <p>Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL</p> <p>+</p> <p>Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL</p>	Avis infectiologue	<p>Les signes de gravités sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoptysie - Leucopénie - Signes toxiques (éruption nécrose) - Choc septique <p>Association à un antibiotique à action antitoxinique impérative Drainage indispensable si épanchement pleural + Avis spécialisé (CNR)</p>
<p><u>Pleuropneumopathie</u> due à <i>S. aureus</i> meti-S (SASM) Sans élément de gravité)</p>	<p>Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL</p>	Avis infectiologue	Adjonction Clindamycine** si signes de gravité (cf supra)

* Le diagnostic microbiologique peut être fait dans plus de 2/3 des cas si sont associé à la culture, le binax et la PCR sur le liquide de ponction

** si souche Ery S (risque de résistance inductible si ery R => Rifampicine ou linezolid)

III°) Infections de la peau et des tissus mous de l'enfant

Situation clinique	Antibiotiques préférentiels	Alternatives	Commentaires
<p>Dermohypodermite sans signe toxinique, sans nécrose</p> <p><i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i></p> <p>Avec facteurs de risque* ou signes de gravité (si absents : traitement oral)</p>	<p>Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL</p> <p>Puis relais per os rapide (dès l'amélioration clinique en moyenne 2-3 jours)</p>	<p>Clindamycine 40 mg/kg/j IVL en 4 injections en cas d'allergie aux céphalosporines</p> <p>pendant 10 jours</p>	<p>*Facteurs de risque nécessitant un traitement parentéral :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général • Âge (< 1 an) • Immunodépression • Lésion étendue ou d'évolution rapide • Echec d'une antibiothérapie orale • Présomption d'une localisation secondaire (arthrite ..) <p>Mauvaise compliance thérapeutique</p>
<p>Dermohypodermite avec syndrome toxinique Dermohypodermite nécrosante Fasciite nécrosante</p> <p><i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Co-infections fréquentes</p>	<p>Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL + Clindamycine 40 mg/kg/j IVL en 3 injections</p>	<p>Avis infectiologue</p>	<p>En cas d'infection nécrosante: Débridement chirurgical en urgence</p> <p>En cas de choc toxinique : discuter Immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg/j)</p> <p>Prophylaxie des sujets contacts si présence d'un sujet à risque dans l'entourage proche (http://www.sante.gouv.fr/avis-et-rapports-du-cshpf.html)</p>
<p>Epidermolyse aiguë staphylococcique Avec lésion étendues/signes généraux*</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (producteur d'exfoliatine)</p> <p>*Traitement oral dans les formes localisées (< 20%)</p>	<p>Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL</p>	<p>Clindamycine 40 mg/kg/j en 4 injections</p>	<p>Pas d'intérêt des traitements antitoxiniques</p> <p>Pas de recherche de portage</p> <p>Pas de décontamination</p>



IV°) Endocardite infectieuse de l'enfant

Situation clinique	Antibiotiques préférés	Alternatives	Commentaires
Endocardite sur valve native ou chirurgie > 1 an avant documentation bactériologique <i>S aureus</i> <i>Streptocoques dont entérocoques</i>	Cefazoline 100 mg/kg/j en 3 IVL + Amoxicilline 100 mg/kg/j en 3 IVL + Gentamicine 5 mg/kg/j en une IVL	Vancomycine 60 mg/kg/j en 4 IVL + Gentamicine 5 mg/kg/j en une IVL	
Endocardite à germes « HACEK »	Ceftriaxone 100 mg/kg/j en une IVL	Ciprofloxacine 30 à 40 mg/kg/j en 2 IVL	



V°) Antibio prophylaxie chirurgicale de l'enfant

Situation clinique	Antibiotiques préférentiels	Alternatives	Commentaires
Fracture ouverte grade II – III <i>S aureus</i> S coag neg Streptocoques <i>Propionibacterium</i> Anaérobies	Cefazoline 30 à 50 mg/kg (max 2g) Réinjection si 25 mg/kg si intervention >4h + Métronidazole 15 mg/kg (max 1g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 600 mg)	
Appendicite compliquée Enterobactérie Anaérobies	Cefotaxime 50 mg/kg Réinjection 25 mg/kg si intervention > 4h + Métronidazole 15 mg/kg (max 1g)	Avis infectiologue	
Chirurgie cervico-faciale avec ouverture buccopharyngée Chirurgie nasosinusienne avec méchage Flore buccale anérobies	Amoxicilline 50 mg/kg (max 2g) + Métronidazole 15 mg/kg (max 1g)	Clindamycine 10 mg/kg (max 600 mg)	



Références



- 1- Guide de prescription d'antibiotiques en pédiatrie (GPIP). *Archives de Pédiatrie*. Hors série n° 3 Juin 2016 vol 23
www.gpip.sfpediatrie.com/doc-du-gpip
- 2- De Cock *et al.* Population pharmacokinetic modelling of total and unbound Cefazolin plasma concentration as a guide for dosing in term and preterm neonates. *J antimicrob Chemother* 2014; 69: 1330-38
- 3- Baltimore *et al.* Infective endocarditis in childhood : 2015 update. *Circulation* 2015; 132