

# Actualités sur les antibiotiques

Eric Bonnet

Equipe Mobile d'Infectiologie. Hôpital Joseph Ducuing. Toulouse.

Membre du groupe des référentiels de la SPILF

Membre du groupe Bon Usage des Antibiotiques de la SPILF.

# Préambule

- Actualités sur les antibiotiques inclut:
  - Dernières recommandations (« guidelines ») → indications (et non indications) et utilisation pratique des antibiotiques dans telle ou telle pathologie.
  - Point sur la prise en charge des bactériémies à *S. aureus*.
  - Alerte sur les quinolones.
  - Mise au point sur les nouveaux antibiotiques.
  - Actions diverses pour le Bon Usage des Antibiotiques (BUA).

# Recommandations

- Groupe des référentiels : recommandations finalisées 2018-2019
  - Infections cutanées (*HAS-SFD-SPILF*)
  - Méningites (*SPILF*)
  - Infections invasives à méningocoque: prophylaxie (*SPILF*)
  - Encéphalites
  - Infections de prothèse vasculaire [IPV] (*SPILF*)
  - Infections de dispositif électronique cardiaque implantable (DECI) (*SFC, SPILF*)
  - Infections génitales hautes (*CNGO, SPILF*)
  - Maladie de Lyme (*SPILF*)
  - Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives (*HAS-SRLF-SPILF*)
  - **Verrous antibiotiques dans le traitement des infections sur chambre implantable (*SPILF*)**
  - Antibioprophylaxie en chirurgie et radiologie interventionnelle (*SFAR*)

# Infections cutanées (1)

## Points forts

- Le terme « **érysipèle** », correspondant à une dermo-hypodermite non nécrosante (DHBNN) d'origine streptococcique, **n'est plus utilisé**
- **La durée totale de l'antibiothérapie** en ambulatoire de **7 jours** au maximum
- DHBNN
  - En **l'absence de signes de gravité, pas d'examens complémentaires**
  - Etiologie microbienne
    - Adulte → *Streptococcus pyogenes*
    - Enfant → *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*

## Infections cutanées (2)

- En présence de **signes de gravité, pas d'examens complémentaires en ville** pour ne pas retarder la prise en charge thérapeutique qui doit être hospitalière
- **Appeler le 15** pour une hospitalisation immédiate dans un service spécialisé car il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale avec mise en jeu du pronostic vital

# Infections cutanées (3)

- DHBNN

- **Traitement**

- Antibiothérapie orale : pendant **7 jours** (voir tableau)
- **Pas d'antibiothérapie locale**
- **Pas de corticoïdes ni d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** en adjuvant
- Si atteinte d'un membre : repos avec surélévation du membre atteint
- Contention veineuse dès l'amélioration de la douleur
- **Vaccination antitétanique**
- En prévention des récurrences
  - Prise en charge des facteurs de risque (lymphoedème, porte d'entrée, obésité)
  - Antibioprophylaxie à discuter si facteurs de risque non contrôlables et après 2 épisodes dans l'année écoulée (uniquement chez l'adulte): durée en fonction de l'évolution des facteurs de risque de récurrence (voir tableau)

# Infections cutanées (4)

- **Traitement curatif/Prévention antibiotique des récurrences**

Pathologie	Traitement antibiotique 1° intention	Si allergie à la Pénicilline	Durée
DHBNN adulte	<b>amoxicilline</b> : 50 mg/kg/jour en trois prises avec un maximum de 6 g/jour	<b>Pristinamycine</b> : 1g x 3 /jour OU Clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg	7 jours
DHBNN enfant	<b>amoxicilline-acide clavulanique</b> : 80 mg/kg/jour d'amoxicilline en 3 prises par jour (sans dépasser 3g/jour)	Clindamycine : 40 mg/kg/jour en 3 prises par jour (enfants > 6 ans) OU Sulfaméthoxazole-triméthoprimine : 30 mg/kg/jour (exprimé en sulfaméthoxazole) en 3 prises par jour (forme suspension buvable pour enfants < 6 ans)	7 jours
DHBNN adulte Antibioprophylaxie	Benzathine-benzyl-pénicilline G (retard) : 2,4 MUI IM toutes les 2 à 4 semaines Pénicilline V (phénoxy-méthylpénicilline): 1 à 2 millions UI/jour selon le poids en 2 prises	Azithromycine : 250 mg/jour	A évaluer : en fonction de l'évolution et des facteurs de risque de récurrence.

# Infections cutanées (5)

## DHBNN

- **Traitement : quand hospitaliser ?**
  - **En urgence si**
    - Si signes de gravité locaux ou généraux
    - Risque de décompensation d'une comorbidité
    - Obésité morbide (IMC > 40)
    - Sujet âgé > 75 ans poly-pathologique
    - Age inférieur à un an
    - Risque de non-observance thérapeutique
  - **Secondairement si**
    - Evolution défavorable dans les 24 à 48h après l'instauration de l'antibiothérapie

# Infections cutanées (6)

## Infections bactériennes des plaies chroniques

- **Dermohypodermite** aiguë en contiguïté d'une plaie chronique  
→ chapitre DHBNN
- **Abcès** ou suppuration franche au sein de la plaie  
→ voir chapitre abcès
- **Suspicion d'infection de plaie chronique**, en cas d'association de plusieurs signes suivants :
  - une douleur inhabituelle au niveau ou en périphérie de la plaie,
  - un arrêt de la cicatrisation, un tissu de granulation friable,
  - l'aggravation de la plaie (augmentation rapide de la taille, de l'exsudat, caractère purulent ou nécrotique)
  - des signes généraux d'infection
- **Pas de prélèvement bactériologique systématique**
  - Sauf si suppuration franche ou abcédation : prélèvement du pus avant antibiothérapie

# Infections cutanées (7)

## Infections bactériennes des plaies chroniques

- **Traitement**

- Dermohypodermite ou abcès : voir chapitres correspondants
- Suspicion de plaie chronique cliniquement infectée : soins locaux, pas d'antibiotiques, avis spécialisé

# Infections cutanées (8)

## Traitement du furoncle simple

- Soins locaux uniquement
  - Pas de manipulation du furoncle (limite le risque de complications)
  - Soins de toilette quotidiens (lavage à l'eau et au savon)
  - Incision de l'extrémité pour évacuer le bourbillon (furoncle volumineux)
  - Protection de la lésion avec un pansement
- Pas d'antibiothérapie (locale ou générale)

## Infections cutanées (9)

### Traitement du furoncle compliqué

- Antibiothérapie orale [clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg ou pristnamycine : 1g x 3 /jour] pendant 5 jours
- Pas d'antibiothérapie locale
- Mesures d'hygiène rigoureuses (changement de linge et toilette à l'eau et au savon tous les jours)
- Chez l'enfant : avis spécialisé (pédiatre hospitalier) car les formes compliquées abcédées sont plus fréquentes

# Infections cutanées (10)

## Furonculose

- Diagnostic et bilan
  - Répétition de furoncles pendant plusieurs mois, voire des années
  - Prélèvement bactériologique d'un furoncle avant traitement
  - Dépistage du portage de SA au niveau des gîtes bactériens (nez, gorge, anus, périnée) : après échec d'une première décolonisation des gîtes bactériens

# Infections cutanées (11)

## Furonculose

- **Traitement**

- **Lors d'une poussée :**

- antibiothérapie orale [clindamycine : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg ou pristinamycine : 1 g x 3 /jour] pendant 7 jours]
    - mesures d'hygiène et protection des lésions par pansement,
    - douches antiseptiques avec une solution moussante de chlorhexidine comme savon et comme shampoing (une fois par jour pendant 7 jours).

- **Après guérison de la poussée :**

- décolonisation des gîtes bactériens du patient et de son entourage (personnes vivant sous le même toit, et personnes en contact proche).

# Infections cutanées (12)

## Furonculose

### Protocole de décolonisation

- Application nasale de pommade de mupirocine deux fois par jour pendant 7 jours
- Utilisation une fois par jour pendant 7 jours d'une solution moussante de chlorhexidine comme savon et comme shampoing
- Mesures d'hygiène corporelle, porter des vêtements propres, changer fréquemment le linge de toilette, non partage du linge)
- Bains de bouche biquotidiens à la chlorhexidine (adulte et enfant à partir de 6 ans)

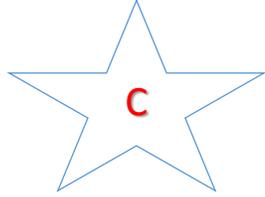
# Infections cutanées (13)

Les **abcès cutanés** primaires sont le plus souvent dus à *S. aureus* .

- Prélèvement bactériologique du pus de l'abcès
- **Traitement**
  - Incision/drainage
- ET
- Antibiothérapie pendant **5 jours**
  - **Clindamycine *per os*/IV** : 1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg, ou
  - **Pristinamycine *per os*** : 1 g x 3 /jour ou
  - **Oxacilline ou cloxacilline IV** : 6 à 12 g/jour ou
  - **Céfazoline IV** : 3 à 6 g/ jour
- \* non adapté au traitement en ambulatoire
- Renforcement des mesures d'hygiène



# ABCES CUTANES



Commentaires du groupe des référentiels de la  
SPILF

La voie IV n'est pas adaptée à un traitement en ambulatoire.

**La cloxacilline, si elle est prescrite, ne doit pas être utilisée par voie orale.**

Des doses de bêta-lactamines moins élevées peuvent être utilisées pour traiter ce type d'infection.

# Infections cutanées (14)

## **IMPETIGO**

### **Forme simple**

#### **• Traitement**

- **Soins de toilette** quotidiens ou biquotidiens, avec nettoyage à l'eau et au savon suivi d'un rinçage soigneux
- Pas d'application d'antiseptiques locaux
- Antibiothérapie locale par mupirocine : 2 à 3 fois par jour durant 5 jours
- **Éviction de collectivité** : si lésions non protégeables par pansement : 3 jours d'éviction après le début du traitement.

# Infections cutanées (15)

## IMPETIGO

### Forme compliquée

- Antibiothérapie orale durant 7 jours, sans attendre les résultats du prélèvement bactériologique (voir tableau)
- Applications biquotidiennes de vaseline (après les soins de toilette)
- **Pas d'antibiothérapie locale.**
- Pas de nécessité de prendre en compte le SARM pour le traitement probabiliste de première intention d'un impétigo

# Infections cutanées (16)

## IMPETIGO

<p>Formes graves d'impétigo <b>Adulte</b></p>	<p>Pristinamycine per os : 1 g x 3 /jour ou Céfalexine per os : 2 à 4 g/jour</p> <p>A réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques</p>	<p>7 jours</p>
<p>Formes graves d'impétigo <b>Enfant</b></p>	<p>Amoxicilline/acide clavulanique : 80 mg/kg/ jour ou Céfadroxil : 100 mg/kg/ jour</p> <p>Josamycine : 50 mg/kg/ jour, en cas d'allergie aux bêta-lactamines.</p> <p>A réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques</p>	<p>7 jours</p>

# Méningites- CAT aux urgences



Recommandations SPILF 2018

V1 Septembre 2019

## Suspicion de méningite bactérienne ou de méningococcie chez l'adulte

### Précautions complémentaires gouttelettes

#### ABSENCE de CI à la PL\*

- Hémocultures
- PL - 4 tubes (10 gouttes/tube au minimum)
- Traitement urgent si :

LCS trouble

Ou examen direct positif

Ou LCS clair ET cytologie et biochimie évocatrices d'une méningite bactérienne (protéinorachie  $\geq 0,5$  g/L, glycorachie/glycémie  $\leq 0,4$ , lactate  $\geq 3,8$  mmol/L, PCT  $\geq 0,25$  ng/ml)

#### PRESENCE de CI à la PL\* ou Purpura rapidement extensif

- Prise en charge du sepsis
- + Hémocultures
- + Traitement probabiliste

Puis

- Imagerie cérébrale si CI neurologique à la PL
- PL dès levée des CI

### Traitement probabiliste URGENT à débiter dans l'heure suivant l'admission

Dexaméthasone\*\* 10 mg x 4 par jour IV

- + Céfotaxime : dose de charge 50 mg/kg puis 300 mg/kg/jour IV en 4 perfusions ou en continu
- Ou Ceftriaxone : dose de charge 50 mg/kg puis 100 mg/kg/jour IV en 1 ou 2 perfusions
- + Amoxicilline 200 mg/kg/jour IV en 4 à 6 perfusions si suspicion Listériose\*\*\*

### \*\*Dexaméthasone

Doit être injectée de manière concomitante à la 1<sup>ère</sup> injection d'antibiotiques  
Peut être administrée jusqu'à 12h après le début de l'antibiothérapie

### \*\*\*Listériose

En faveur : Age > 75 ans, alcoolisme, immunodépression, comorbidités, symptomatologie progressive, rhombencéphalite, examen direct négatif

### Exclusivement en cas d'allergie grave aux bêta-lactamines (ATCD choc anaphylactique ou œdème de Quincke)

- Avis infectiologique si possible
- Traitement probabiliste:
  - Vancomycine ET Rifampicine
  - Ou Méropénème
- Si suspicion de Listeria : ajouter Triméthoprim-sulfaméthoxazole

Vancomycine : charge de 30 mg/kg en 1h puis 40-60 mg/kg en continu

Rifampicine : adulte 600 mg/j en 2 perfusions

Méropénème : adulte 6 g en 3 perfusions

Triméthoprim-sulfaméthoxazole : TMP 10-20 mg/kg/j en 4 perfusions

Déclaration obligatoire Méningocoque, Purpura fulminans, Listériose

## Méningites- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention (2)

Examen Direct LCS positif	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
CG + (pneumocoque)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	300 mg/kg 100 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
CG - (méningocoque) BG - ( <i>H. influenzae</i> )	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200 mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
BG + ( <i>Listeria</i> )	Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue 1 perfusion
BG - ( <i>E. coli</i> )	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions

\* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

\*\* si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

\*\*\* 5-8 mg/kg chez l'enfant

# Méningites- Antibiothérapie après documentation microbiologique

Bactérie/sensibilité	Traitement antibiotique
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	
<b>CMI C3G ≤ 0,5 mg/L</b>	
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
<b>CMI C3G &gt; 0,5 mg/L</b>	
	Céfotaxime 300 mg/kg/j OU Ceftriaxone 100 mg/kg/j
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	
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

# Méningites- Antibiothérapie après documentation microbiologique

Bactérie/sensibilité	Traitement antibiotique
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	Amoxicilline 200 mg/kg/j + gentamicine 5 mg/kg/j* (pdt 5 j)
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	Amoxicilline 200 mg/kg/j
<b><i>Escherichia coli</i></b>	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU Ceftriaxone 75 mg/kg/j
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU Ceftriaxone 75 mg/kg/j

\* 5 à 8 mg/kg/j chez l'enfant

# Méningites- Antibiothérapie après documentation microbiologique

- **Régimes d'administration :**

- Amoxicilline : en 4 à 6 perfusions ou en administration continue.
- Céfotaxime : en 4 à 6 perfusions ou en administration continue ; dose journalière maximale chez l'enfant = 12 g/jour
- Ceftriaxone : en 1 ou 2 perfusions ; dose journalière maximale chez l'enfant = 4 g/jour.

- **Durée :**

- Pneumocoque **10 jours** si évolution favorable dès 48h et CMI C3G  $\leq 0,5$  mg/l, sinon 14 jours
- Méningocoque **4 jours** si évolution favorable dès 48h, sinon 7 jours
- Listéria **21 jours**
- *Streptocoque agalactiae* **14-21 jours**
- *E. coli* **21 jours**
- *Haemophilus influenzae* **7 jours**
- Méningite bactérienne non documentée d'évolution favorable : poursuite de l'antibiothérapie jusqu'au **14<sup>ème</sup> jour**

# Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque (IIM)

- Diapositives adaptées à partir de l'instruction de la DGOS du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

# Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

- **Sujet contact**

Personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhino-pharyngées du cas dans les 10 jours précédant le début de l'hospitalisation (personnes qui vivent/sont gardées sous le même toit que la cas index pendant sa période de contagiosité)

- **Autres circonstances, évaluation du risque dépend de :**

- la proximité : distance < 1 m
- le type de contact : face à face
- la durée > 1 heure
- contact « bouche à bouche » : la durée importe peu

- **Pour le personnel soignant : sont considérés comme contact les personnes ayant réalisé le bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale sans masque**

# Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

- Schéma

- **Rifampicine** PO 48h (600 mgx2/j chez l'adulte, 10 mg/kg x 2/j pour l'enfant)
- **en cas de contre-indication**, de résistance documentée ou d'infections répétées dans une même communauté, **ceftriaxone** IV dose unique (250 mg chez l'adulte et 125 mg chez l'enfant) ou **ciprofloxacine** PO dose unique (500 mg chez l'adulte, 20 mg/kg chez l'enfant).

- A débiter dans les plus brefs délais, si possible dans les 24 à 48h après le diagnostic
- Inutile au delà de 10 jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité

# Vaccination autour d'un cas d'IIM

- Vaccination uniquement proposée aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du cas
- A réaliser dans un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas index dans sa période de contagiosité
- **Complète l'antibioprophylaxie** lorsque la souche responsable du cas est d'un séro groupe A, C, W ou Y,
- Pas de vaccination pour une IIM du séro groupe B sauf indication particulière des autorités de santé
- La survenue d'une IIM chez un sujet antérieurement vacciné contre le séro groupe en cause doit être signalée et explorée

# Encéphalites. Conduite initiale (premières 48 h)

## • Traitements anti-infectieux (1)

- ✓ A débiter en urgence
- ✓ Absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique),
  - Acyclovir : 10 mg/kg IV toutes les 8 heures **et**
  - Amoxicilline : 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions, ou en administration continue
  - Réévaluation systématique à 48h.
- ✓ Si vésicules cutanées ou signes de vasculopathie à l'imagerie
  - Acyclovir : 15 mg/kg IV toutes les 8 heures.

# Encéphalite. Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (2)**

- ✓ Si LCS trouble : appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires
- ✓ Si examen microscopique du LCS positif : débiter un traitement étiologique.

# Encéphalite. Conduite initiale (premières 48 h)

## • Traitements anti-infectieux (3)

✓ Dans les premières 48 heures :

- Contact avec le microbiologiste
- Résultats PCR HSV, VZV et entérovirus doivent être connus
- Traitement anti tuberculeux (en plus du traitement par acyclovir + amoxicilline) seulement si :
  - Présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie **ou**
  - Présence de BAAR ou PCR temps réel positive

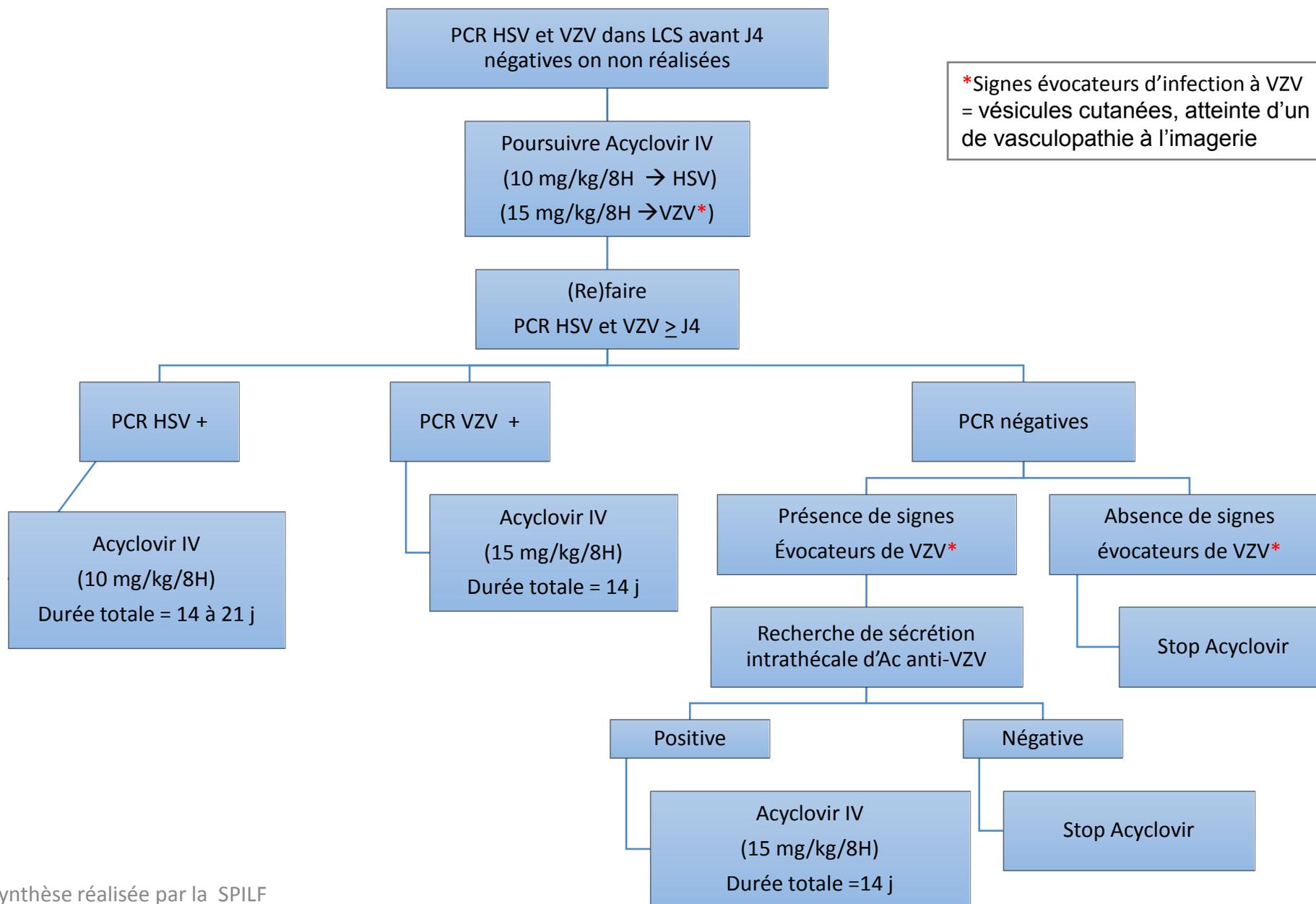
# Encéphalite. Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux systématiquement réévalués dans les 48 heures avec les résultats disponibles**
  - ✓ Si PCR HSV positive : arrêt amoxicilline et poursuite acyclovir (10 mg/kg/8 heures)
  - ✓ Si PCR VZV positive : arrêt amoxicilline et augmentation acyclovir (15 mg/kg/8 heures)
  - ✓ Si PCR entérovirus positive, arrêt acyclovir et amoxicilline.
  - ✓ Si culture positive à *Listeria* : arrêt acyclovir, poursuite amoxicilline et ajout de gentamicine (5 mg/kg en une dose unique quotidienne)

# Encéphalite. Conduite initiale (premières 48 h)

- **Si tout est négatif à 48 heures :**
  - ✓ Poursuite acyclovir jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCS **au moins 4 jours après le début des signes neurologiques**) et
  - ✓ Arrêt amoxicilline, sauf si prise d'antibiotique avant la PL ou contexte évocateur de listériose
- **Pas de corticothérapie** sauf si tuberculose prouvée ou fortement suspectée
- **Pas de traitement anticonvulsivant en prophylaxie primaire** (à discuter si lésions corticales)

# Encéphalites. Faut-il poursuivre l'acyclovir si PCR HSV et VZV négatives ?



# Infections de prothèse vasculaire (IPV)

- Mise au point réalisée par le comité des référentiels de la SPIL le 22 mai 2019
- Références
  - M. Revest, F. Camou, E. Senneville, J. Caillon, Frédéric Laurent, Brigitte Calvet, P. Feugier, M. Batt, C Chidiac, pour le Groupe de Réflexion sur les Infections de Prothèses vasculaires (GRIP). Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. Intern J Antimicrob Agents 2015 ; 46 : 254-265
  - Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O'Gara PT, Lockhart PB et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2016 ;15;134 : e412-e460

# IPV. Antibiothérapie probabiliste pré-opératoire

- Indication : IPV non documentée **ET** existence d'un sepsis \*
- Spectre incluant systématiquement :
  - BGN (dont BLSE si antécédents de colonisation ou infection)
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Staphylococcus* (dont SARM)
  - Anaérobies stricts
- L'intervention chirurgicale doit être réalisée le plus vite possible et au mieux dans les 48 h

\* Selon nouvelle définition

# IPV. Antibiothérapie probabiliste pré-opératoire

Antibiotique	Dosage et voie	Commentaires
<p><b>Sepsis avec ou sans colonisation ni infection à BGN résistant aux C3G connues dans les 3 mois</b>  <b>OU</b>  <b>Choc Septique sans colonisation ni infection à BGN résistant aux C3G connues dans les 3 mois</b></p>		
Pipéracilline-tazobactam  <b>Ou</b>  Cefepime plus  Métronidazole  <b>AVEC</b> Daptomycine  <b>ET</b>  Amikacine	200 mg/kg/j en perfusion prolongée ou continue après 4 g de dose de charge. Maximum 16g/j   2gx3/j en perfusion prolongée ou continue après 2 g de dose de charge 500mgx3/j IV ou PO  10 mg/kg/j, IV une fois par jour   30 mg/kg/j en 1 perfusion IVL 30'	Si allergie pénicilline     Second choix Vancomycine 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg en 120mn
<p><b>Choc septique ET colonisation connue ou antécédent d'infection BGN résistant aux C3G connu dans les 3 mois</b></p>		
Méropénème   <b>AVEC</b> Daptomycine  <b>ET</b>  Amikacine	100 mg/kg/j en 3 à 4 perfusions de 4h00   10 mg/kg/j, IV, une fois par jour   30 mg/kg/j en 1 perfusion IVL 30'	Si allergie Bêtalactamine : avis d'expert   Second choix Vancomycine 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg en 120 mn

# IPV. Antibiothérapie probabiliste per-opératoire

- Indication : IPV non documentée en l'absence de sepsis \*
- Principes :
  - Antibiothérapie large spectre couvrant les BGN dont *Pseudomonas*, SARM et anaérobies
  - Début de l'antibiothérapie en per opératoire une fois les prélèvements multiples réalisés
  - Poursuite jusqu'aux résultats définitifs des cultures avant adaptation.
  - Antibiotiques identiques aux prescriptions probabilistes pré opératoires, sans aminoside (dont l'indication est l'existence d'un sepsis \*)

\* Selon nouvelle définition



# Antibiothérapie documentée en post opératoire

- Indication : IPV documentée en post opératoire après résultats définitifs des cultures (entre J5-J7)
- Principes :
  - Adaptation aux résultats microbiologiques
  - Optimisation PK/PD
  - Usage si possible des molécules actives dans le biofilm :
    - Rifampicine pour les staphylocoques
    - Fluoroquinolone pour les BGN

# IPV. Antibiothérapie documentée en post opératoire

Deux situations différentes en fonction de la chirurgie

- Intervention chirurgicale optimale :

Ablation des implants infectés, excision d'un abcès



- Relais précoce par voie orale possible
- Durée de traitement court

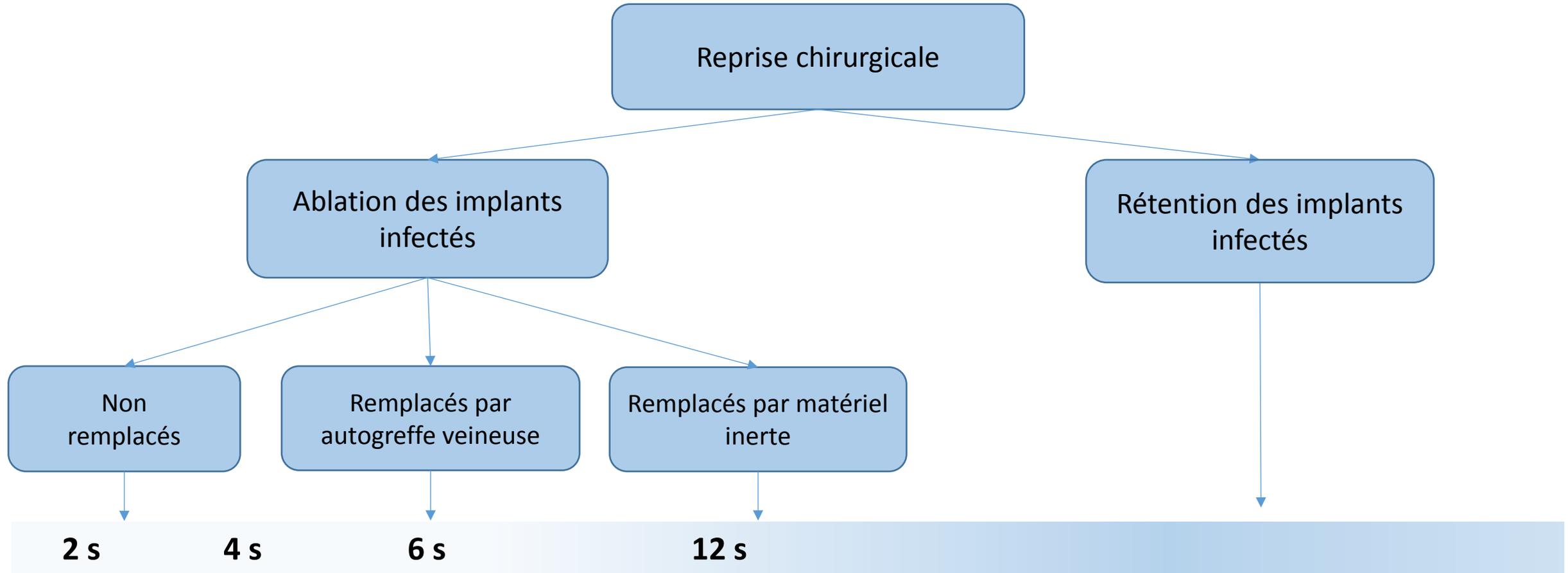
- Intervention chirurgicale non optimale :

Rétention des implants infectés



- Durée de traitement prolongée
- Antibiothérapie suppressive à discuter

# IPV. Durée de traitement



# IPV. Antibiothérapie suppressive

- Indications : IPV documentée microbiologiquement et incurable
  - en l'absence de chirurgie
  - chirurgie non-optimale : pas d'ablation complète du matériel
- Modalités:
  - Après diminution maximale de l'inoculum par lavage/drainage
  - Après 6 semaines d'antibiothérapie curative
  - Monothérapie PO : C1G, Cotrimoxazole, doxycycline
  - Décision après une discussion multidisciplinaire
  - Suivi du patient à M2 et M3 puis tous les 6 mois



# Infection de DECI. Antibiothérapie probabiliste



Antibiotique	Dosage et voie	Durée	Commentaires
<b>Infection précoce superficielle</b>			
Pristinamycine	1gx3/j PO	7 jours	si poids > 100kg: Clindamycine 600 mgx4/j PO
<b>Suspicion d'infection de DECI</b>			
<b>Sepsis (Quick sofa <math>\geq 2</math>): traitement sans délai</b>			
Daptomycine <i>Avec</i>	10 mg/kg/j, IVL	Jusqu'au résultat des cultures	Second choix: Vancomycine 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00
Cefotaxime <i>Ou</i>	150 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions ou en perfusion prolongée ou continue après 2 g de dose de charge		Allergie aux Bêtalactamines: Aztreonam 100 mg/kg/j en 3 à 4 perfusions de 30' ou en continue après dose de charge de 2 g
Ceftriaxone	50 mg//kg/j		
<b>Absence de sepsis: traitement probabiliste initié au bloc opératoire après extraction et prélèvements</b>			
Daptomycine	10 mg/kg/j, IVL	Jusqu'au résultat des cultures	Second choix Vancomycine 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00



# Infection de DECI. Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage	Durée	
<b>Infection du boîtier sans bactériémie : traitement oral après ablation du matériel et documentation</b>			
<b><i>Staphylococcus spp.</i></b>			
Pristinamycine ou Clindamycine	1gx3/j  1,8 g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4 g/jour si poids > 100 kg	7 j	
<b><i>Streptococcus spp</i></b>			
Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises par jour		
<b><i>Streptococcus spp et allergie pénicilline</i></b>			
Pristinamycine	1gx3/j		
<b><i>Enterococcus spp.</i></b>			
Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises par jour		
<b><i>Enterococcus spp. résistant à l'amoxicilline ou allergique</i></b>			
Linezolide	600 mgx2/j		



# Infection de DECI. Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)	Commentaires
<b>Bactériémie sans endocardite après ablation complète</b>			
<b><i>Staphylocoque sensible à méticilline</i></b>			
(cl)Oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions par jour ou 100mg/kg en perfusion continue	2	
<b><i>Staphylocoque spp. sensible à la méticilline et allergie à la pénicilline</i></b>			
Céfazoline	100mg/kg en perfusion continue	2	
<b><i>Allergie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à la méticilline</i></b>			
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	2	Second choix Vancomycine 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00



# Infection de DECI. Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)	Commentaires
<b>Bactériémie sans endocardite, après ablation complète du matériel</b>			
<b><i>Streptococcus spp</i></b>			
Amoxicilline	100 mg/kg/j en 4 perfusion par jour	2	si poids > 100kg: Clindamycine 600 mgx4/j
<b><i>Streptococcus spp</i> et allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique</b>			
Ceftriaxone ou Cefotaxime	2g/j IV  100 mg/kg/j	2	
<b><i>Streptococcus spp</i> et allergie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines</b>			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
<b><i>Enterococcus spp.</i></b>			
Amoxicilline	200 mg/kg/j en 6 injections ou en perfusion continue	2	
<b><i>Enterococcus spp.</i> Résistant à l'amoxicilline ou allergique</b>			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)



# Infection de DECI. Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)		Commentaires
		Avec ablation	Sans ablation	
<b>Infection de sonde</b>				
<b>Staphylocoque sensible à méticilline</b>				
(Cl)oxacilline ou Cefazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections  80-100 mg/kg/j en perfusion continue	2  2	6  6	
<b>Avec</b> Rifampicine	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 fois		6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
<b>Et</b> Gentamicine	3 mg/kg/j, IV en 1 injection		2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
<b>Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à la méticilline</b>				
Daptomycine ou Vancomycine	10 mg/kg/j , IV, une fois par jour  40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2  2	6  6	
<b>Avec</b> Rifampicine	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 fois		6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
<b>Et</b> Gentamicine	3 mg/kg/j, IV en 1 injection		2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)



# Infection de DECI. Antibiothérapie suppressive



- Indication : infection de DECI documentée en l'absence d'extraction complète, devant le risque élevé de rechute
- Décision prise après concertation multidisciplinaire
- Modalités:
  - après 6 semaines d'antibiothérapie curative
  - monothérapie PO bien toléré: C1G, cotrimoxazole, doxycycline
  - suivi à M2 et M3 puis tous les 6 mois

# **Les infections génitales hautes**

## **Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique**

Élaborées par le Collège national des gynécologues  
et obstétriciens français en collaboration avec  
la Société de pathologie infectieuse de langue française

# Infections génitales hautes

## Protocoles d'antibiothérapie pour les IGH non compliquées

	Antibiotiques	Posologie <sup>a</sup>	Voie	Durée <sup>b</sup>	Remarques
Externe 1 <sup>re</sup> intention	ceftriaxone	1 g	IM	1 fois	schéma couvrant NG, CT et anaérobies, ainsi que BGN et streptocoques sur 24 à 48 h
	+ doxycycline	100 mg x 2/j	PO	10 j	
	+ métronidazole	500 mg x 2/j	PO	10 j	
Externe Alternatives	ofloxacine	200 mg x 2/j	PO	10 j	AMM pour ofloxacine à 400 mg/j, plutôt que littérature rapportant 800 mg/j
	+ métronidazole	500 mg x 2/j	PO	10 j	
	+/- ceftriaxone <sup>c</sup>	1 g	IM	1 fois	
	lévofloxacine <sup>d</sup>	500 mg/j	PO	10 j	pas d'AMM pour lévofloxacine, aussi efficace qu'ofloxacine
	+ métronidazole	500 mg x 2/j	PO	10 j	
	+/- ceftriaxone <sup>c</sup>	1 g	IM	1 fois	
	moxifloxacine <sup>e</sup>	400 mg/j	PO	10 j	AMM pour moxifloxacine, spectre large, mais précautions d'emploi à connaître
	+/- ceftriaxone <sup>c</sup>	1 g	IM	1 fois	

# Infections génitales hautes

## IGH non compliquées

Hospitalisation 1 <sup>re</sup> intention	ceftriaxone + doxycycline <sup>f</sup> + métronidazole <sup>f</sup>	1 g/j 100 mg x 2/j 500 mg x 2/j	IV IV, PO IV, PO	1 fois 10 j 10 j	schéma couvrant NG, CT et anaérobies, ainsi que BGN et streptocoques sur 24 à 48 h
Hospitalisation Alternatives	doxycycline + céfoxitine <i>puis relais par</i> doxycycline + métronidazole	100 mg x 2/j 2 g x 4/j 100 mg x 2/j 500 mg x 2/j	IV, PO IV PO PO	10 jours 10 jours	relais oral après 24 h d'amélioration ; céfoxitine efficace sur anaérobies
	clindamycine + gentamicine <i>puis relais par</i> clindamycine	600 mg x 3/j 5 mg/kg/j 600 mg x 3 /j	IV IV PO	≤ 3 jours 10 jours	clindamycine efficace sur CT et anaérobies ; gentamicine efficace sur BGN et NG

IM : Intramusculaire ; PO : per os ; IV : intraveineuse ; NG : *Neisseria gonorrhoeae* ; CT : *Chlamydia trachomatis* ; BGN : bacilles Gram négatif ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

# IGH

Tableau 2 - Protocoles d'antibiothérapie pour les IGH **compliquées**

	Antibiotique(s)	Posologie	Voie
Traitement d'induction en hospitalisation <sup>a</sup> Première intention	ceftriaxone + métronidazole <sup>b</sup> + doxycycline <sup>b</sup>	1 à 2 g/j 500 mg x 3/j 100 mg x 2/j	IV IV, PO IV, PO
Traitement d'induction en hospitalisation <sup>a</sup> Alternatives	céfoxitine + doxycycline <sup>b</sup>	2 g x 4/j 100 mg x 2/j	IV IV, PO
	clindamycine + gentamicine	600 mg x 4/j 5 mg/kg x 1/j	IV IV
Relais par voie orale	doxycycline <sup>b,c</sup> + métronidazole <sup>c</sup>	100 mg x 2/j 500 mg x 3/j	PO PO
	clindamycine <sup>c</sup>	600 mg x 3/j	PO
	ofloxacine + métronidazole	200 mg x 3/j 500 mg x 3/j	PO PO
	lévofloxacine <sup>d</sup> + métronidazole	500 mg x 1/j 500 mg x 3/j	PO PO
	moxifloxacine <sup>e</sup>	400 mg x 1/j	PO

# IGH

La durée totale (induction et voie orale) est de 14 jours ; le relais oral en externe est proposé en cas d'amélioration franche sous antibiothérapie parentérale avec au moins 24 h de recul ; la durée totale de traitement peut cependant être prolongée à 21 jours en fonction de l'évolution au cas par cas.

- <sup>a</sup> Si signes de gravité, adjoindre gentamicine adaptée à la fonction rénale 5 mg/kg x 1/j IV  $\leq$  5 j et adaptation à fonction rénale ; avis réanimateur.
- <sup>b</sup> Excellente biodisponibilité orale du métronidazole et de la doxycycline, administrer per os si la situation autorise la prise orale.
- <sup>c</sup> Antibiotiques validés par des études cliniques, mais absence de couverture des bacilles gram négatif aérobies et couverture sous-optimale des streptocoques ; le recours à un schéma avec fluoroquinolone ou l'adjonction de ceftriaxone doit être proposé si bactéries non couvertes (streptocoques, BGN) mises en évidence.
- <sup>d</sup> Sur des bases pharmacologiques et d'essais cliniques, la lévofloxacine à 500 mg x 1/j peut remplacer l'ofloxacine.
- <sup>e</sup> L'utilisation de la moxifloxacine impose de vérifier l'ECG, l'absence de conditions pro-arythmogènes, de co-prescription de médicaments risquant d'allonger le QT, qui contre-indiqueraient le traitement.

# Endométrite du post-partum

26. L'antibiothérapie des endométrites du post-partum prend en compte les données d'efficacité et l'épidémiologie actuelle des résistances bactériennes, en particulier des bactéries anaérobies et des streptocoques, ainsi que les données de tolérance. En première intention, l'antibiothérapie des endométrites du post-partum est l'association amoxicilline-acide clavulanique, 3 à 6 g/jour selon le poids, IV ou PO (grade C). Le traitement est poursuivi jusqu'à 48 heures d'apyrexie et disparition des douleurs provoquées.

27. En cas d'allergie grave aux pénicillines, une association clindamycine (600 mg x 4/j) et gentamicine (5 mg/kg x 1/j) par voie IV est recommandée pour traiter les endométrites du post-partum (grade A). Cette association n'est pas conseillée en cas d'allaitement. Un avis spécialisé est indiqué pour choisir l'antibiothérapie adaptée en cas d'allergie et d'allaitement.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Review

Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis

*Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises. Argumentaire 2: diagnostic biologique, traitement, symptômes persistants au décours d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée*

B. Jaulhac<sup>a</sup>, A. Saunier<sup>b</sup>, E. Caumes<sup>c</sup>, K. Bouiller<sup>d</sup>, J.F. Gehanno<sup>e</sup>, C. Rabaud<sup>f</sup>, S. Perrot<sup>g</sup>, C. Eldin<sup>h</sup>, T. de Broucker<sup>i</sup>, F. Roblot<sup>j</sup>, J. Toubiana<sup>k</sup>, F. Sellal<sup>l</sup>, F. Vuillemet<sup>l</sup>, C. Sordet<sup>m</sup>, B. Fantin<sup>n</sup>, G. Lina<sup>o</sup>, C. Sobas<sup>o</sup>, X. Gocko<sup>p</sup>, J. Figoni<sup>q,r</sup>, C. Chirouze<sup>d</sup>, Y. Hansmann<sup>s</sup>, V. Hentgen<sup>t</sup>, P. Cathebras<sup>u</sup>, M. Dieudonné<sup>v</sup>, O. Picone<sup>ag</sup>, B. Bodaghi<sup>w</sup>, J.P. Gangneux<sup>x</sup>, B. Degeilh<sup>x</sup>, H. Partouche<sup>y</sup>, C. Lenormand<sup>z</sup>, A. Sotto<sup>aa</sup>, A. Raffetin<sup>ab</sup>, J.J. Monsuez<sup>ac</sup>, C. Michel<sup>ad</sup>, N. Boulanger<sup>n</sup>, C. Lemogne<sup>ae</sup>, P. Tattevin<sup>af,\*</sup>, endorsed by scientific societies<sup>1</sup>

# Maladie de Lyme

Treatment of erythema migrans (single or multiple) and of borrelial lymphocytoma.

*Traitement de l'érythème migrant, unique ou multiple, et du lymphocytome borrélien.*

Antibiotics	Dosing regimen duration	Duration
Adults and children from 8 years of age		
1st line	Doxycycline 100 mg twice daily Children: 4 mg/kg/day as two intakes (maximum 100 mg/intake, and 200 mg/day)	14 days for erythema migrans, 21 days for borrelial lymphocytoma
2nd line	amoxicillin 1 g thrice daily Children: 50 mg/kg/day as three intakes, every 8 hours if possible* (maximum 1 g per intake)	
Children <8 years of age		
1st line	amoxicillin 50 mg/kg/day as three intakes, every 8 hours if possible <sup>a</sup>	14 days for erythema migrans, 21 days for borrelial lymphocytoma
2nd line	azithromycin 20 mg/kg/day without exceeding 500 mg/day	5 days for erythema migrans, 10 days for borrelial lymphocytoma

<sup>a</sup> If the 8-hour interval between each intake is not possible, 25 mg/kg every 12 hours.

# Maladie de Lyme

Treatment of Lyme neuroborreliosis.

*Traitement des neuroborrélioses.*

Antibiotics	Adults	Children	Duration
Early Lyme neuroborreliosis (symptom onset < 6 months)			
Doxycycline	100 mg twice daily	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes	14 days
IV ceftriaxone	2 g once daily	80 mg/kg once daily (maximum 2 g)	14 days
Late Lyme neuroborreliosis (symptom onset >6 months)			
Doxycycline <sup>a</sup>	100 mg twice daily 200 mg twice daily in case of central nervous system impairment**	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes 8 mg/kg/day (maximum 400 mg/day) as two intakes in case of central nervous system impairment <sup>b</sup>	21 days
IV ceftriaxone	2 g once daily	80 mg/kg once daily (maximum 2 g)	21 days

<sup>a</sup> Some studies showed the good tolerability of doxycycline as a short treatment ( $\leq 14$  days) in children below 8 years of age. Treatment with doxycycline could be discussed on a case-by-case basis in children, especially when beta-lactams are contraindicated or when the IV line is difficult to insert or manage, after having informed the parents that such treatment does not have a marketing authorization in France for use in children aged below 8 years.

<sup>b</sup> Central nervous system impairment = encephalitis, myelitis, vasculitis.

# Maladie de Lyme

Treatment of joint manifestations of Lyme borreliosis.

*Traitement des manifestations articulaires de la borréliose de Lyme.*

Antibiotics	Adults	Children	Duration
Oral doxycycline <sup>a</sup> as first-line treatment	100 mg twice daily	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes	28 days <sup>a</sup>
IV ceftriaxone, 2nd line, in case of failure or contraindication to doxycycline	2 g once daily, IV	80 mg/kg once daily (maximum 2 g)	
Oral amoxicillin as third-line treatment	1 g thrice daily	80 mg/kg/day as three intakes (maximum 3 g)	

<sup>a</sup> When the first-line antibiotic therapy has failed, the parenteral route should be favored for the second-line antibiotic therapy



## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

# Questions retenues

## ✓ Q1 Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

- Facteurs de risque, impact de la colonisation
- Rôle du site de l'infection, de la gravité

## ✓ Q2 Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G

- Apport de la microbiologie
- $\beta$ -lactamines alternatives aux CP
- Rôle du site de l'infection, de la gravité
- Modalités d'administration des ATB, durée de traitement
- Place de la désescalade

## ✓ Q3 Antibiothérapie d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*

- Antibiothérapie probabiliste
- Antibiothérapie documentée

# Antibiothérapie probabiliste : facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (1)

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants (Grade B) :

- L'exposition à un antibiotique (amoxicilline/acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents
- une infection associée aux soins
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire)

# Antibiothérapie probabiliste : facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (2)

- En l'absence de signe de gravité\*, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).
- Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque.
- En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

\* définie par la présence d'un choc septique ou d'une infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital

# Infections documentées : $\beta$ -lactamines alternatives aux carbapénèmes (1)

- Dans le traitement documenté des infections à entérobactéries résistantes aux C3G (par production de BLSE ou hyperproduction de céphalosporinase), il est recommandé de réserver les carbapénèmes aux situations cliniques et/ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible. (AE)
- Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes la ceftazidime/avibactam ou le ceftolozane/tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes. (AE)

# Infections documentées : $\beta$ -lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)

$\beta$ -lactamine	Situation clinique	Posologie, modalités
Céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par 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 d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être $\leq 4$ 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 à entérobactérie résistante aux C3G 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 clavulanique	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 Relais oral : 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

# Antibiothérapie documentée : infections urinaires

		EBLSE	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
Ordre de préférence des antibiotiques	1 <sup>er</sup>	cotrimoxazole	cotrimoxazole
	2 <sup>e</sup>	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3 <sup>e</sup>	céfoxitine (pour <i>E. coli</i> ) ou témocilline	céfépime ou témocilline
	4 <sup>e</sup>	amoxicilline/acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i> ) ou piperacilline/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 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	imipénème ou méropénème ou ertapénème	

# Antibiothérapie documentée : pneumonies

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

Une monothérapie est recommandée

## Désescalade (1)

- ✓ Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à entérobactéries résistantes aux C3G. (Grade B)
- ✓ Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients. (AE)
- ✓ Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible. (AE)

# Désescalade (2)

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole †
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline/acide clavulanique
Rang 4	Pipéracilline/tazobactam, céfépime, fluoroquinolones †
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime/avibactam, ceftolozane/

\* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les PNA simples et pour une durée courte (5 jours au maximum)

† Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1ère intention pour le relais oral des IU

# Infection à *P. aeruginosa* : antibiothérapie probabiliste

- Le choix de la  $\beta$ -lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. (Grade C)
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent. (Grade C)
- Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection avec signes de gravité. (Grade B)
- La ceftazidime/avibactam et le ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. (AE)

## Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (1)

- Il est recommandé de mettre en place une **désescalade** de l'antibiothérapie **en épargnant les carbapénèmes**. (AE)
- Une fois l'antibiogramme disponible, une **bithérapie n'est pas recommandée**. (Grade B)
- **Certaines situations** cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la **poursuite d'une bithérapie**. (AE)
- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une  $\beta$ -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) (cf. plus haut)
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (Grade B).

## Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (2)

- Il est recommandé de **ne pas utiliser la ceftazidime/avibactam**, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)
- En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de **ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam** dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. **Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier** (AE)
- Choix du carbapénème en l'absence d'alternative :
  - ✓ Les données de la littérature ne permettent pas de recommander préférentiellement le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité. (Grade C)
  - ✓ Le méropénème peut être administré avec une posologie élevée et en perfusion prolongée avec une bonne tolérance. Son utilisation doit être préférée dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez des patients à risque de toxicité neurologique. (Grade C)

Nouveaux antibiotiques :  
quelle valeur ajoutée sur les  
bactéries à Gram négatif ?

## Indications AMM. Spectre.

	Ceftazidime- avibactam	Ceftolozane- tazobactam
<b>Statut</b>	AMM juin 16 ( <u>IIA</u> , <u>IU</u> , PN dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 ( <u>IIA</u> et <u>IU</u> ) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
<b>Forces</b>	<p style="text-align: center;">Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLSE</li> <li>• AmpC</li> <li>• <b>Carbapénèmases (KPC, OXA 48)</b></li> </ul>	<p style="text-align: center;">Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLSE (E. coli +++, Kp ±)</li> <li>• <b><i>P.aeruginosa</i> - R cefta et imipénème</b></li> </ul>
<b>Faiblesses</b>	<p style="text-align: center;">Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaérobies</li> <li>• <b>Metallo-carbapénèmases</b></li> <li>• Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i></li> </ul>	<p style="text-align: center;">Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaérobies</li> <li>• <b>Carbapénèmases</b></li> <li>• AmpC hyperproduite</li> <li>• Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i></li> </ul> <p><b>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur</b></p>

# Quelles indications hors AMM potentielles ?

- Infections peau et tissus mous
- Infections ostéo-articulaires
- Infections neuro-méningées
- Bactériémies (sur cathéter...)
- PN pour Ceftolozane-avibactam
- Infection BP/mucoviscidose
- ISO diverses (médiastinites,...)



Infections nosocomiales +++

# Recommandations HAS

## ► Association ceftazidime-avibactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftazidime-avibactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

## ► Association ceftolozane-tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftolozane-tazobactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane-tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

**Tableau 1. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif**

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole (TMP-SMX) **
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), <u>ceftazidime-avibactam</u> , <u>ceftolozane-tazobactam</u>

\* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les pyélonéphrites aiguës simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

\*\* Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1re intention pour le relais oral des infections urinaires.

Bactériémie à *S. aureus*

A propos de quelques données récentes

Eric Bonnet

# Plan

- Choix des antibiotiques
- Durée de traitement
- Suivi-examens complémentaires

# Choix des antibiotiques

- **Traitement empirique ou « semi-documenté » couvrant *S. aureus***
  - **Couvrir systématiquement SAMR ?**
    - **Béta-lactamines anti-staphylo > vancomycine sur SAMS ?**
      - Pour mémoire, taux de résistance à la méticilline en France (2017) : 13% (souches « invasives »)...continue à baisser...
      - Données Clinique Pasteur
      - Seuil pour infections « graves » (les bactériémies en font partie): 10%
    - **Quid de la daptomycine ?**
      - Alternative à la vanco
      - Forte dose
      - Données en association avec béta-lactamines [cf ultra] et d'autres
    - **Association vanco + béta-lactamine\***
    - **Autres antibiotiques : ceftaroline, ceftobiprole....**

# The Impact of Concomitant Empiric Cefepime on Patient Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Treated With Vancomycin

Evan J. Zasowski,<sup>1,2,3</sup> Trang D. Trinh,<sup>1,4</sup> Safana M. Atwan,<sup>1</sup> Marina Merzlyakova,<sup>1</sup> Abdalhamid M. Langf,<sup>1</sup> Sahil Bhatia,<sup>1</sup> and Michael J. Rybak<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan; <sup>2</sup>Department of Pharmacy Practice and Translational Research, University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences, Touro University California College of Pharmacy, Vallejo, California; <sup>4</sup>Department of Clinical Pharmacy, UCSF School of Pharmacy, San Francisco, California; <sup>5</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan; <sup>6</sup>Department of Pharmacy Services, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan

**Background.** Data suggest that vancomycin +  $\beta$ -lactam combinations improve clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections (BSIs). However, it is unclear which specific  $\beta$ -lactams confer benefit. This analysis evaluates the impact of concomitant empiric cefepime on outcomes of MRSA BSIs treated with vancomycin.

**Methods.** Retrospective cohort study of adults with MRSA BSI from 2006 to 2017. Vancomycin + cefepime therapy was defined as  $\geq 24$  hours of cefepime during the first 72 hours of vancomycin. The primary outcome was microbiologic failure, defined as BSI duration  $\geq 7$  days and/or 60-day recurrence. Multivariable logistic regression was used to evaluate the association between vancomycin + cefepime therapy and binary outcomes. Cause-specific and subdistribution hazard models were used to evaluate the association between vancomycin + cefepime and BSI clearance.

**Results.** Three hundred fifty-eight patients were included, 129 vancomycin and 229 vancomycin + cefepime. Vancomycin + cefepime therapy was independently associated with reduced microbiologic failure (adjusted odds ratio [aOR], 0.488; 95% confidence interval [CI], 0.271–0.741). This was driven by a reduction in the incidence of BSI durations  $\geq 7$  days (vancomycin + cefepime aOR, 0.354; 95% CI, 0.202–0.621). Vancomycin + cefepime had no association with 30-day mortality (aOR, 0.952; 95% CI, 0.435–2.425). Vancomycin + cefepime was associated with faster BSI clearance in both cause-specific (HR, 1.408; 95% CI, 1.125–1.762) and subdistribution hazard models (HR, 1.264; 95% CI, 1.040–1.536).

**Conclusions.** Concomitant empiric cefepime improved MRSA BSI clearance and may be useful as the  $\beta$ -lactam component of synergistic vancomycin +  $\beta$ -lactam regimens when empiric or directed gram-negative coverage is desired.

**Keywords.** bacteremia; beta-lactam; combination therapy; MRSA; synergy.

## Highlights

- 10.6% of cases of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection were due to Penicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (PSSA)
- Clinicians were more likely to use benzylpenicillin for endocarditis and flucloxacillin for uncomplicated bloodstream infections (primary or with a skin and soft tissue focus)
- Use of flucloxacillin compared with benzylpenicillin was associated with a higher 30 day mortality

# Choix des antibiotiques

- **Bactériémie à SAMS**

- **Béta-lactamines anti-staphylo > vancomycine\***
- **Céfazo > Pénim\***
- **Béta-lactamine anti-staphylo > amoxiclav ou autre béta-lactamine anti-staphylo (sauf céfazo)\***
- **Pip-Taz < Béta-lactamine anti-staphylo\***
- **Quid de la dapto seule ? → à réserver aux SAMR ?**
- **Quid des associations ?**
  - **A base de Béta-lactamine anti-staphylo**
    - **+ Genta (si sepsis ou choc septique)**
    - **+ Rifam → décevant**
  - **A base de dapto**
    - **+ Béta-lactamine → promesses à confirmer ?**

# Choix des antibiotiques

- Bactériémie à SAMR
  - **Vanco vs Dapto**
    - Quid de la téico ?
    - Quid des associations ?
      - A base de vanco
        - + Genta (si sepsis ou choc septique)
        - + Rifam → décevant
      - A base de dapto
        - + Béta-lactamine...laquelle ? (ceftaroline ? ceftobiprole ?)
    - Quid des nouvelles molécules ?
      - Dalbavancine, ...

1 Clinical Data on Daptomycin Plus Ceftaroline Versus Standard of Care  
2 Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*  
3 Bacteremia

4

5 Matthew Geriak<sup>1</sup>, Fadi Haddad<sup>2</sup>, Khulood Rizvi<sup>3</sup>, Warren Rose<sup>4</sup>, Ravina Kullar<sup>5</sup>, Kerry

6 LaPlante<sup>6</sup>, Marie Yu<sup>2</sup>, Logan Vasina<sup>1</sup>, Krista Ouellette<sup>1</sup>, Marcus Zervos<sup>3</sup>, Victor Nizet<sup>6</sup>,

7 George Sakoulas<sup>1,7</sup>

25 **Abstract**

26 Vancomycin (VAN) and daptomycin (DAP) are approved as monotherapy for methicillin-  
27 resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia. A regimen of daptomycin plus  
28 ceftaroline (DAP+CPT) has shown promise in published case series of MRSA salvage  
29 therapy, but no comparative data exist to compare up front DAP+CPT head-to-head vs.  
30 standard monotherapy as initial treatment.

31 In a pilot study, we evaluated 40 adult patients who were randomized to receive DAP 6-  
32 8 mg/kg/d + CPT 600 mg IV q8 h (n=17) or standard monotherapy (n=23) with  
33 vancomycin (VAN, dosed to achieve serum trough concentrations 15-20 mg/L, n=21) or  
34 DAP 6-8 mg/kg/d (n=2). Serum drawn on the first day of bacteremia was sent to a  
35 reference laboratory post-hoc for measurement of IL-10 concentrations and correlation  
36 to in-hospital mortality.

37 Sources of bacteremia, median Pitt bacteremia scores, Charlson comorbidity indices,  
38 and median serum IL-10 serum concentrations were similar in both groups. Although

39 we observed an  
40 unanticipated in-hospital mortality difference of 0% (0/17) for combination and 26%  
41 (6/23) for monotherapy (P=0.029), causing us to halt the study. Among patients with IL-  
42 10 > 5 pg/mL, 0% (0/14) died in the DAP+CPT group vs. 26% (5/19) in the monotherapy  
43 group (P=0.057). Here we share the full results of this preliminary (but aborted)

44 assessment of early DAP+CPT versus standard monotherapy in MRSA bacteremia,  
45 hoping to encourage a more definitive clinical trial of its potential benefits against this  
46 leading cause of infection associated mortality.

# Durée de traitement

- Pas moins de 2 semaines
- > 2 semaines si foyers secondaires (endocardite, spondylodiscite,...) et thrombophlébite\* (bactériémie sur voie veineuse)

# Catheter-Related *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy

Rita Wilson Dib,<sup>1</sup> Anne-Marie Chaftari,<sup>1</sup> Ray Y. Hachem,<sup>1</sup> Ying Yuan,<sup>1</sup> Dima Dandachi,<sup>1,2</sup> and Issam I. Raad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Infection Control & Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; <sup>2</sup>Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

**Background.** Catheter-related septic thrombosis is suspected in patients with persistent central line-associated bloodstream infection (CLABSI) after 72 hours of appropriate antimicrobial therapy. The clinical diagnosis and management of this entity can be challenging as limited data are available. We retrospectively studied the clinical characteristics of patients with *Staphylococcus aureus* catheter-related septic thrombosis and the outcomes related to different management strategies.

**Methods.** This retrospective study included patients with CLABSI due to *S. aureus* who had concomitant radiographic evidence of catheter site thrombosis treated at our institution between the years 2005 and 2016. We collected data pertaining to patients' medical history, clinical presentation, management, and outcome within 3 months of bacteremia onset.

**Results.** A total of 128 patients were included. We found no significant difference in overall outcome between patients who had deep vs superficial thrombosis. Patients with superficial thrombosis were found to have a higher rate of pulmonary complications (25% vs 6%;  $P = .01$ ) compared with those with deep thrombosis. Patients who received less than 28 days of intravascular antibiotic therapy had higher all-cause mortality (31 vs 5%;  $P = .001$ ). A multivariate logistic regression analysis identified 2 predictors of treatment failure: ICU admission during their illness (odds ratio [OR], 2.74; 95% confidence interval [CI], 1.08–6.99;  $P = .034$ ) and not receiving anticoagulation therapy (OR, 0.24; 95% CI, 0.11–0.54;  $P < .001$ ).

**Conclusions.** Our findings suggest that the presence of *S. aureus* CLABSI in the setting of catheter-related thrombosis may warrant prolonged intravascular antimicrobial therapy and administration of anticoagulation therapy in critically ill cancer patients.

# Suivi-examens complémentaires

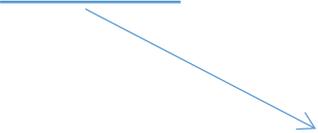
- Hémocultures tous les jours jusqu'à négativation.

→ si non négativation après 48 heures complètes  
d'antibiothérapie adaptée => appel à un ami

- Echographie cardiaque ?

- Identifier facteurs de risque (bactériémie prolongée, diabète, présence d'un DECI, hospitalisation récente)

→ ETT ou ETO ?



Si DECI ou prothèse valvulaire

Faut-il craindre les  
(fluoro)quinolones ?

5 October 2018  
EMA/668915/2018

## Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use

New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects

- ***Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - Lettre aux professionnels de santé. ANSM 06/11/2018.***
- ***Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de santé. ANSM 10/04/2019.***

Des données provenant d'études épidémiologiques et d'études non cliniques indiquent une augmentation du risque de survenue d'anévrisme et de dissections aortiques après traitement par des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine).

Ainsi, chez les patients présentant un risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques.

Les facteurs prédisposant à la survenue d'un anévrisme et d'une dissection aortique comprennent les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose (!!!)

Les patients doivent être informés du risque d'anévrisme et de dissection aortiques. Ils doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence en cas d'apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'**effets indésirables graves, durables** (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le **système musculo-squelettique et le système nerveux**.

A la suite de cette réévaluation, le comité de pharmacovigilance européen (PRAC) a jugé que **le rapport bénéfice/risque des quinolones est désormais défavorable**. La spécialité Apurone (fluméquine), seule quinolone commercialisée en France sera donc retirée du marché.

**Pour les fluoroquinolones**, le PRAC recommande une **restriction des indications** afin que ces antibiotiques soient réservés aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés.

Ainsi, les médicaments à base de fluoroquinolones **ne doivent pas être prescrits** :

- pour traiter des **infections non sévères ou spontanément résolutive**s (par exemple : pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- pour prévenir la **diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses** ;
- pour traiter des **infections non bactériennes**, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- pour traiter des **infections de sévérité légère à modérée** (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO], rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections soient jugés inappropriés ;
- **chez des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou fluoroquinolones.**

Ces médicaments doivent être prescrits avec une **prudence particulière** chez les **personnes âgées**, les patients atteints d'**insuffisance rénale**, les patients ayant bénéficié de **greffes d'organes solides** et ceux traités simultanément par des **corticoïdes**, car le risque de tendinite et de rupture de tendon induites par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients.

**L'utilisation concomitante de corticoïdes et de fluoroquinolones doit être évitée.**

**Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et consulter leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.**

# Autres toxicités

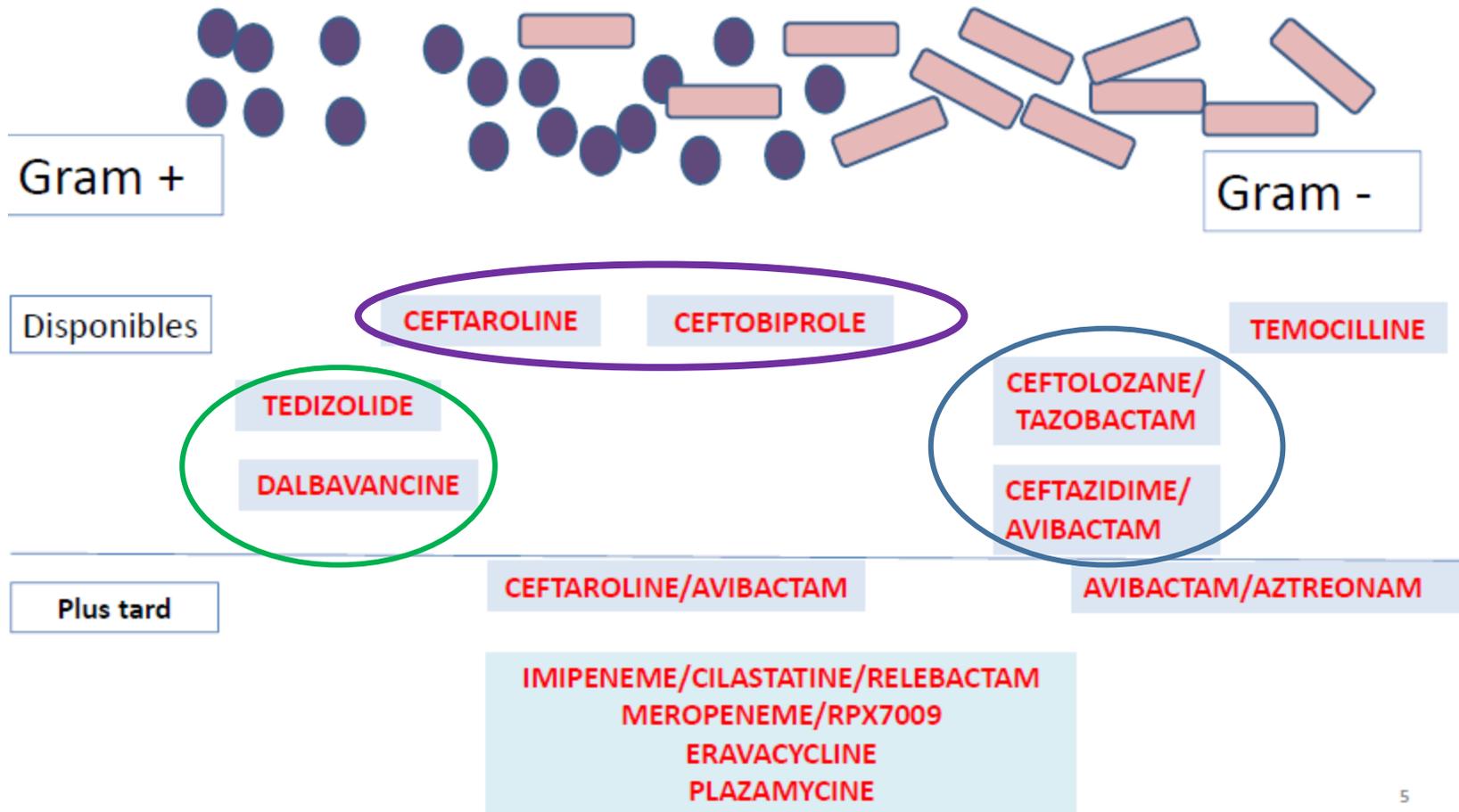
- Tendinopathies (incluant rupture du tendon d'Achille)
  - Toutes les FQ sont concernées (Pefloxacine >> autres FQ)
  - Risque majoré si :
    - Sujet âgé
    - Corticothérapie
    - Patient greffé
  - Toute douleur tendineuse **même modeste** doit faire suspendre le traitement
- Toxicité hépatique (Moxifloxacine+++)
- Troubles neurologiques
  - Troubles cognitifs (sujets âgés)
  - Convulsions
  - Neuropathies
  - Aggravation de myasthénie....
- Photosensibilisation
- Troubles digestifs : gastriques, risque de colite à *C. difficile*
- Dysglycémie ( ! si patient diabétique, sujet âgé surtout avec moxifloxacine)
- Troubles cardiaques (cf diapo suivante)

## Toxicité cardiaque:

*Risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT*

- Risque élevé
  - Moxifloxacine , forme IV surtout
  - Contre-indiquée chez les patients avec facteurs de risque de torsade de pointes
    - Hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie,
    - Allongement congénital du QT
    - Co-prescription de molécules à risque d'allongement de l'intervalle QT
- Risque faible (à ne prendre en compte que si surdosage)
  - Lévofloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine

Nouveaux antibiotiques



# Conclusion Cefta/Avib et Cefto/Tazob

- Utilisation hors AMM fréquentes
  - Mais libellé AMM : « ZAVICEFTA est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées. » → porte ouverte...
- Données cliniques encore éparses
- Manques de données pharmacologiques (conc tissul.)
- Doses optimales ?
- Nécessité d'études complémentaires (randomisées...)

# Anti-CGP

- Tedizolide (Sivextro°)
- Dalbavancine (Xydalba°)
- Ceftaroline (Zinforo°) et Ceftobiprole (Mabélio°)

# Tédizolide (Sivextro°)

- Les avantages du linézolide (même spectre (inclut *E. faecium*), voie orale et IV équivalente)
- Une AMM pour un traitement de 6 j dans les infections de la peau et des parties molles.
- 1 seule prise par jour.
- A priori pas de neurotoxicité ni de risque d'acidose lactique.
- Hématotoxicité moindre, permettant des traitements prolongés.

# Dalbavancine (Xydalba<sup>o</sup>)

## Spectre antibactérien

Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

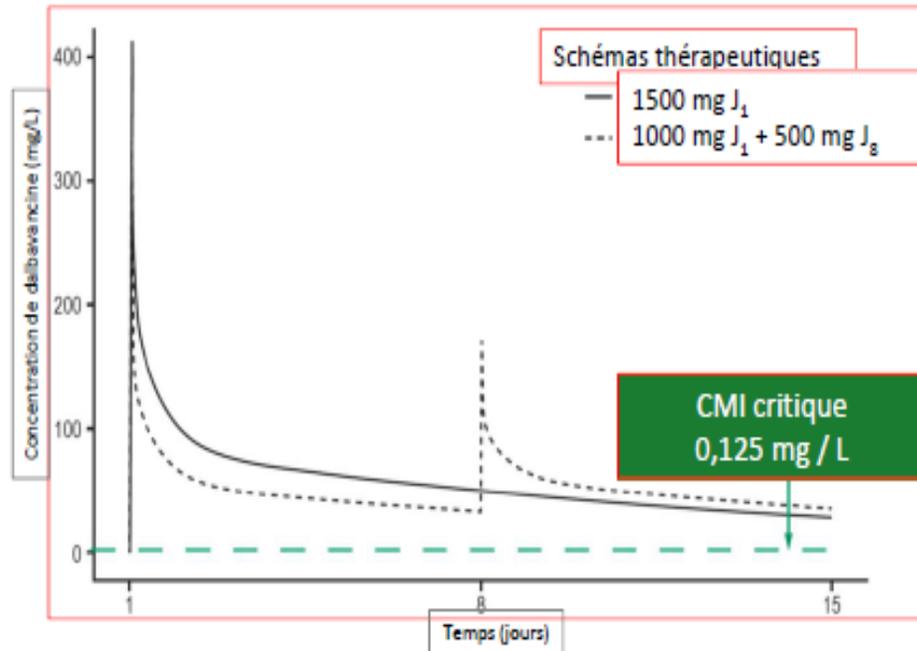
Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

# Dalbavancine (Xydalba°)

## Pharmacocinétique de la dalbavancine

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ( $T_{1/2}$ ): **14 jours !**



Soit une seule injection de 1500 mg J<sub>1</sub>

Soit 1000 mg J<sub>1</sub>, puis 500 mg J<sub>8</sub>

IV périphérique sur 30 min

# Dalbavancine (Xydalba°)

## Dalbavancine : perspectives

- Etudes simplement dans « peaux et tissus mous »
- ASMR V mais :
  - **Intérêt évident en OPAT**
    - Demi-vie
    - Pas de KT central
    - Bonne tolérance a priori
- Point de vigilance : transaminases
- Quid en cas de phénomène allergique sévère ?

# Dalbavancine (Xydalba°)

[French national cohort of first use of dalbavancin: a high proportion of off-label use | Int J Antimicrob Agents. 2019 Aug 7. pii: S0924-8579\(19\)30217-1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.006](#)  
[Dinh A. et al.](#)

Etude rétrospective descriptive de tous les patients adultes ayant reçu au moins une dose de Dalbavancine entre le 01/07/2017 et le 01/09/2018.

75 patients ont été inclus de 29 hôpitaux français.

## **Principales indications:**

- Infections ostéo articulaires (IOA 48pts-64%)
- Endocardites infectieuses (EI 19 pts-25%),
- Infections de la peau et des tissus mous (13 pts-17.3%), les infections vasculaires (5pts).

## **Principales bactéries:**

- Staphylococcus aureus (51.4%) (dont methicilline résistant 19.4%)
- Staphylocoques à coagulase négative (44.4%).

**La dalbavancine a été utilisée après 2.3 +/- 1.2 lignes de traitement**

**La guérison a été obtenue chez 54/72 pts (75%), dont 35/46 IOA (76%), 13/18 EI (72%)**

# Ceftaroline (Zinforo°)

- Active sur CG+ y compris staphylocoques méti-R mais pas sur entérocoques ET actif sur entérobactéries S aux CIIG, mais pas sur *P. aeruginosa*.
- AMM dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires des enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- Utilisation hors AMM = quelques données dans les endocardites, bactériémies, IOA.

# Ceftobiprole (Mabélio°)

- Active sur CG+ y compris staphylocoques méti-R et *E. faecalis* ET actif sur entérobactéries S aux CIII G et sur *P. aeruginosa*.
- AMM dans le traitement des pneumonies nosocomiales (PN) à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et dans le traitement des pneumonies communautaires (PC).
- Utilisation hors AMM = quelques données dans les endocardites, bactériémies, IOA, médiastinites, IPV.

				Comparators							
				Ceftobiprole		Vancomycine		Ceftriaxone		Ceftazidime	
				MIC <sub>50</sub> <sup>1</sup>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC range
Gram positive strains	<i>Staphylococcus sp.</i>	All	All (n=85)	0,75	0,002-1,5	1,5	0,25-2	No resistant strain to ceftobiprole			
			Methi-S <sup>2</sup> (n=51)	0,5	0,002-1,5	1,5	0,25-2				
			Methi-R <sup>2</sup> (n=34)	1	0,094-1,5	1,5	0,38-2				
		SAU <sup>4</sup>	All (n=39)	0,5	0,012-1	1	0,25-1				
			Methi-S (n=35)	0,38	0,012-0,5	1	0,25-1				
			Methi-R (n=4)	0,75	0,50-1	0,75	0,38-0,75				
		CoNS <sup>5</sup>	All (n=46)	1	0,002-1,5	1,5	0,25-2				
			Methi-S (n=16)	0,75	0,002-1,5	1,5	0,25-2				
			Methi-R (n=30)	1	0,094-1,5	1,5	0,38-2				
	<i>E. faecalis</i> (n=8)			0,19	0,047-0,38	2	0,38-2				
<i>Propionibacterium sp.</i> (n=7) whose 6 <i>P. acnes</i> )			0,032	0,006-0,047	0,19	0,094-0,38					
Gram negative strains	<i>Enterobacteria</i> <sup>6</sup> (n= 35)			0,064	0,016-0,094			0,19	<0,016-0,50		
	<i>P. aeruginosa</i> (n= 6)			3	0,75 - >32					2	0,75-8

<sup>1</sup> (mg/L)

<sup>2</sup> methicillin-susceptible strains

<sup>3</sup> methicillin-resistant strains

<sup>4</sup> *Staphylococcus aureus*

<sup>5</sup>Coagulase negative staphylococci

<sup>6</sup> extended- spectrum beta-lactamase (ESBL) and hyperexpressed cephalosporinase not included (n=22)

Activité in vitro du ceftobiprole sur les souches isolées d'IOA (prothèse +++). A. Bouige et al.

# Positionnement des nouveaux ATB - *La commission de transparence, HAS*

## Par rapport aux indications de l'AMM

• Ceftazidime/avibactam	ASMR IV
• Ceftolozane/tazobactam	ASMR V
• Ceftaroline	ASMR IV
• Ceftobiprole	ASMR V
• Fidaxomicine	ASMR III
• Daptomycine	ASMR IV
• Tédizolid	ASMR V
• Dalbavancine	ASMR V

**\*\* 5 niveaux d'ASMR appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants :**

I : majeur

II : important

III : modéré

IV : mineur

V : absence de progrès.

## Coût des nouvelles bêta-lactamines (données APHP)

- Cefta/avibactam      2 g → 170 €      → 510 € /j
- Ceftolozane/tazo      1 g → 93, 25 €      → 279 €/j
  
- Ceftobiprole      → 190 €/j
- Ceftaroline      → 160 €/j

## Coût des anti-staphylococciques (Prix APHP)

- Vancomycine 1g → 2,09 €
- Teicoplanine 400 mg → 47,15 €
- Daptomycine 500 mg → 109,67 €
- Dalbavancine 500 mg → 760 € → 2280 €/15j → 152 €/j
- Linezolide 600 mg IV → 3,06 €  
(Bactériostatique) 600 mg PO → 0,82 €
- Tedizolide 200 mg IV → 168,62 €  
(Bactériostatique) 200 mg PO → 169,66 €

# Travaux en cours

- Groupe des référentiels
  - Verrous antibiotiques/infection de PAC
  - Spondylodiscites
  - Infections respiratoires basses
  - Allergie aux antibiotiques
  - Utilisation des antifongiques
- Groupe BUA

## Ordre du jour de la réunion du Groupe Bon Usage, 11 septembre 2019

### 1. Production de contenus pédagogiques web & Société Fellow/Mr Benmouffo

Responsables : H. Aumaitre, H. Ferrand, P. Abgueguen

### 2. Séminaire Bon Usage

Responsables : R. Mayan, V. Meyssonier

### 3. Aide aux référents isolés : mentorship/observership

Responsables : A. Charmillon, E. Bonnet, S. Kernéis

En lien avec P. Pavese (centres régionaux de conseil en antibiothérapie)

### 4. Formation des formateurs sur les sciences de l'implémentation

Responsables : N. Peiffer-Smadja, N. Issa, S. Kernéis

En lien avec Gabriel Birgand et JC Lucet (SF2H)

### 5. Toolbox

Responsables : R. Lepeule, P. Lesprit, R. Mayan, V Mondain, N. Peiffer-Smadja

### 6. Infirmier(ère)s Référent(e)s

Responsables : H. Aumaitre, H. Ferrand, P. Abgueguen en lien avec C. Fildard et Y

### 7. Cahier des charges centres régionaux de conseil en antibiothérapie

Responsable : P. Pavese

### 8. Outil recueil activité

Responsables : P Pavese et JP Stahl

### 9. Journée des référents 2020

Responsables : B Castan et P Lesprit

### 10. Session groupe BUA pour ECCMID Paris 2020

Responsables ?

### 11. Projet top five antibiotiques

Responsables : X. Lescure, N. Peiffer Smadja

### 12. Compétences génériques

Responsables : N. Peiffer-Smadja et S. Kernéis

### 13. Implantation dans les congrès des autres sociétés savantes

Responsables : S. Kernéis et R. Lepeule

### 14. Autres projets à rediscuter

- Groupe de travail antibiogrammes ciblés (P. Lesprit, V. Meyssonier) : point sur la réunion au ministère du 30 août
- Communication du groupe (N. Peiffer Smadja, S. Diamantis, C. Vignes) : communication à intégrer au plan com de la SPILF (compte Tweeter, discussion en cours pour community manager etc)
- Outils de formation aux internes (V Mondain) : intégrer les outils/diaporamas dans la toolbox ?
- Antibiothérapie à domicile, bon usage des diffuseurs (S Diamantis) : papier écrit, prévoir une communication via la SPILF après publication

Merci d'avoir soutenu votre attention jusqu'ici