

Situations particulières en antibiothérapie : personne âgée, dosages, insuffisance rénale, dialyse...

DIU Stratégies thérapeutiques et préventives en pathologie infectieuse 2024/2025

Raphaël Lepeule

Unité Transversale de Traitement des Infections
Département Prévention, Diagnostic et Traitement des
Infections.

Hôpitaux Henri Mondor, APHP, Créteil



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Cas clinique - 1

- Femme de 82 ans, vit en EHPAD, adressée aux urgences pour chutes à répétition, syndrome inflammatoire biologique depuis 10 jours. Apparition de diarrhées profuses non glairo sanglantes depuis 2 jours.
- Traitement « d'épreuve » par Augmentin 1g x 3 depuis 7 jours par le médecin traitant, aggravation du syndrome inflammatoire biologique.
- Antécédents : BPCO post tabagique et emphysème, maladie rythmique de l'oreillette appareillée par PM double chambre et fibrillation atriale persistante traitement anticoagulant curatif par AVK, HTA sous Ramipril, insuffisance rénale chronique modérée (vasculaire), DFG de base autour de 60 mL/min/m² en CKD EPI, reflux gastro œsophagien sous IPP, prothèse totale de genou droit pour gonarthrose. Pas d'allergie connue. Poids = 86 kg.

Aux urgences :

37.8°C, SpO₂ = 90% en air ambiant, PA = 137/68 mmHg, FC = 85 bpm

Toux spastique, ronchis diffus

Diarrhées 6 selles par jour liquides ++ et douleurs abdominales

Insuffisance rénale aiguë

Syndrome inflammatoire biologique

Radio de thorax de mauvaise qualité

ECBU : leucocyturie, pas de germe à l'examen direct

Hémocultures en cours

Antigénuries pneumocoque et légionnelle négatives

PCR SARS CoV2 négative

Recherche *C. difficile* : Toxine + et Ag GDH +

=> Hospitalisation en gériatrie aiguë

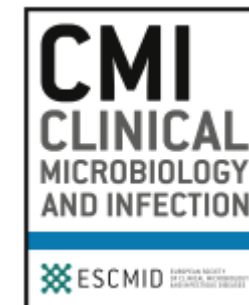
Quel traitement pour la colite à C. difficile ?

1. Métronidazole IV
2. Métronidazole PO
3. Vancomycine PO
4. Vancomycine IV
5. Fidaxomicine PO
6. Arrêt de l'Augmentin

Quel traitement pour la colite à C. difficile ?

1. Métronidazole IV
2. Métronidazole PO
3. Vancomycine PO
4. Vancomycine IV
5. Fidaxomicine PO
6. Arrêt de l'Augmentin

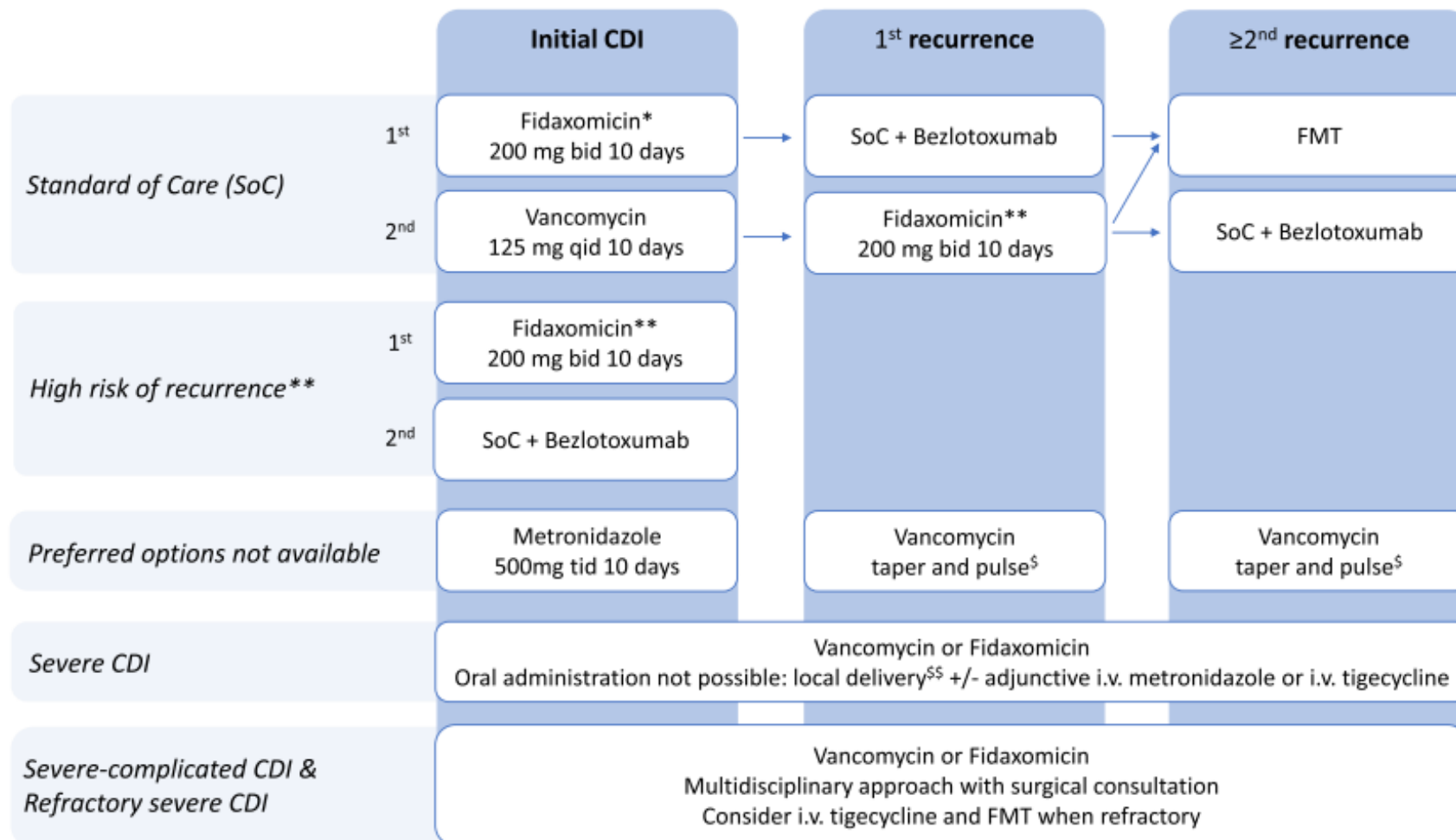
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults



**=> Plus de métronidazole
PO**

Haut risque de récurrence

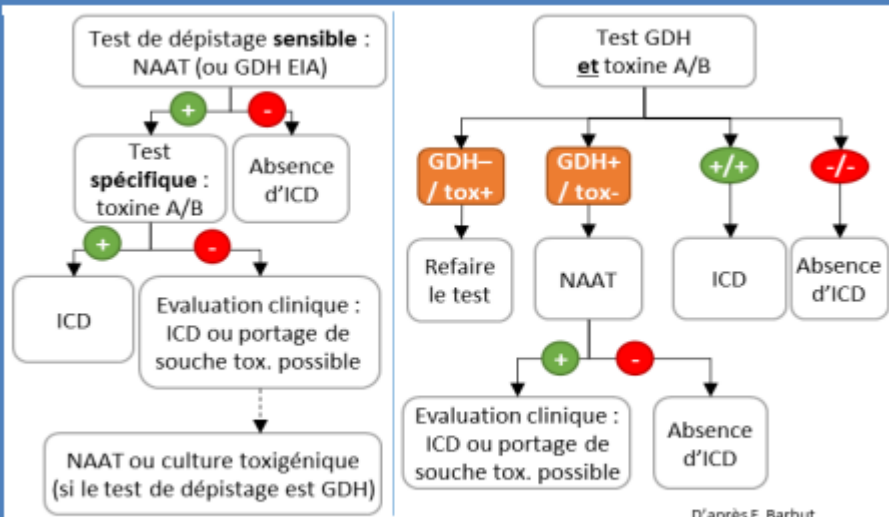
- (≥1 parmi) :
- âge ≥ 65 ans
 - épisode antérieur d'infection à C. difficile
 - traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) **qui ne peuvent pas être suspendus**
 - antibiothérapie en cours
 - épisode liés au soins ou hospitalisation dans les 3 derniers mois



Symptômes	Définition
Diarrhée	Selles liquides fréquence $\geq 3/j$
Iléus	Vomissements + absence de selles + signes radiologiques de distension intestinale
Mégacôlon toxique	Distension colique radio ($\varnothing > 6$ cm) + SIRS

NB: La culture n'est pas obligatoire mais il est fortement recommandé de conserver les selles des patients positifs à -80°C pour pouvoir, si nécessaire en cas de cas groupés, isoler et comparer les souches (CNR).

Arbre décisionnel : diagnostic des ICD



EIA : test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique. GDH : glutamate déshydrogénase. NAAT : test d'amplification génique (PCR ou amplification isotherme).

Mesures générales

- Mesures d'hygiène spécifiques
- Arrêt antibiothérapie inductrice si possible
- Arrêt des IPP (sauf indication formelle)
- Pas de traitement ralentisseur du transit

Pas de recherche de *C. difficile* de contrôle après les 10 j de traitement.

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement repose sur l'amélioration clinique de patient.

Prise en charge des ICD :

	Stratégie de traitement désormais guidée par le risque de récurrence plus que par la gravité initiale :	Excepté pour les formes compliquées :	
Durée du traitement	Absence de facteur de risque de récurrence (cf. ci-contre)	Haut risque de récurrence (≥ 1 parmi) : <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 65 ans - épisode antérieur d'ICD - traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ne pouvant être suspendus - antibiothérapie en cours, de durée prévue > 7 jours - hospitalisation dans les 3 derniers mois, en dehors de l'hospitalisation actuelle 	Forme compliquée (*)

1^{er} épisode documenté

10 jours (‡)	Vancomycine PO 125 mg x 4 /j	Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j schéma pulsé possible si antibiothérapie en cours (§)	Vancomycine PO* 125 mg x 4 /j + Métronidazole IV 500 mg x 3/j
--------------	---------------------------------	---	--

1^{ère} récurrence documentée

10 jours (‡)	Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j	Procédure vancomycine + TMF (§) ou Fidaxomicine PO 200 mg x 2/j + Bezlotoxumab, perfusion IV unique de 10 mg/kg, sur avis référent anti-infectieux	Vancomycine PO* 125 mg x 4 /j + Métronidazole IV 500 mg x3/j
--------------	---------------------------------	--	---

2^{ème} récurrence : procédure vancomycine + transplantation de microbiote fécal (TMF) (§)

☎ TMF center : 01.49.28.31.66 Fax : 01.86.69.70.90

Mail : thuman.truong@aphp.fr

Aspect particulier de l'antibiothérapie du sujet âgé

- Polymédication fréquente : interactions
- Effets indésirables : fréquence ↑
- Infections plus fréquentes et récidivantes
- Modification des flores bactériennes et de leur sensibilité (institution, hospitalisation, antibiothérapie récente)
- Comorbidités



Modification de la flore digestive par les ATB

- Colonisation par BGN et levures

- Favorise infection à *Clostridium difficile*

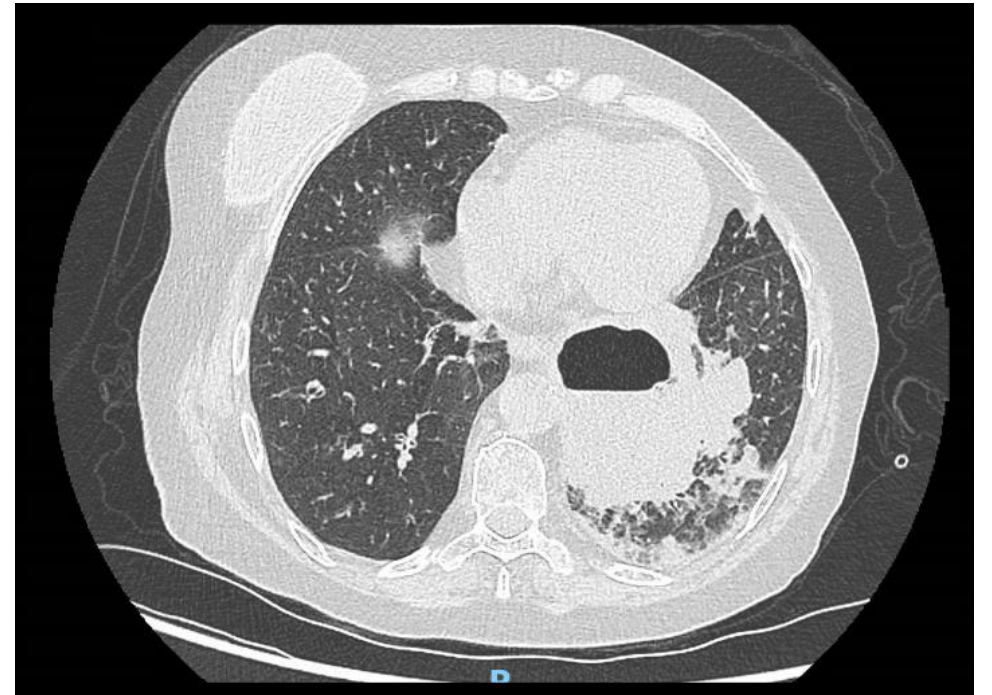
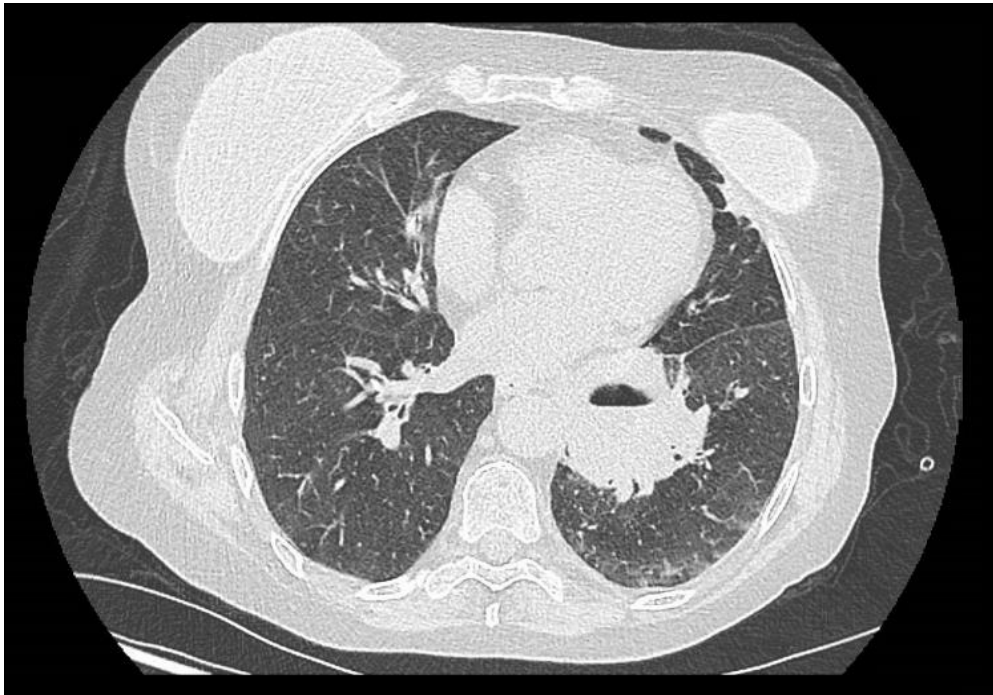
- bêta-lactamines (Péni A et C2-3G)
- Clindamycine
- FQ

- Risque de carence en vitamine K

(surtout pts âgés, dénutris, en alimentation parentérale)

- B-lactamines, fluoroquinolones, clindamycine

- Traitement de la colite à *C. difficile*, évolution favorable des diarrhées mais récurrence de la fièvre et persistance du syndrome inflammatoire biologique sans point d'appel et asthénie inhabituelle. Demande de TDM TAP.
- Le scanner montre :



- Demande de fibroscopie avec LBA car pas d'amélioration sous Augmentin et ECBC non contributif.
- LBA : *P. aeruginosa* 10⁶ UFC/mL

	2 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui
AUGMENTIN	R
TICARCILLINE	SFP
CLAVENTIN	SFP
PIPERACILLINE	SFP
TAZOCILLINE	SFP
IMIPENEME	SFP
MEROPENEME	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	SFP
CEFEPIME	SFP
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	SFP
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
LEVOFLOXACINE	SFP
CIPROFLOXACINE	SFP

(R = Resistant - SFP = Sensible à forte posologie - S = Sensible à posologie standard - ZIT = Zone d'Incertitude Technique - selon le référentiel CA-SFM 2021)

- Quel traitement antibiotique pouvez vous proposer pour la pneumopathie abcédée à *P. aeruginosa* ?

1. Méropénème 1 g toutes les 8 heures en perfusions de 30 min
2. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 8 heures en perfusions de 4 heures
3. Céfépime 1 g toutes les 8 heures
4. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 6 heures en perfusions de 30 minutes
5. Céftazidime 4 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 2 g
6. Pipéracilline 12 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 4 g

- Quel traitement antibiotique pouvez vous proposer pour la pneumopathie abcédée à *P. aeruginosa* ?
 1. Méropénème 1 g toutes les 8 heures en perfusions de 30 min
 2. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 8 heures en perfusions de 4 heures
 3. Céfépime 1 g toutes les 8 heures
 4. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 6 heures en perfusions de 30 minutes
 5. Céftazidime 4 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 2 g
 6. Pipéracilline 12 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 4 g

Anciennes catégorisations (avant 2019)

S

Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique

I

Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

CMI, Concentration critique



- **CMI** : concentration minimale à laquelle la croissance bactérienne est inhibée.
- **Concentration critique** :
 - Valeur de CMI à laquelle on pose la limite entre une souche R, I et S.
 - Tient compte des concentrations atb qui sont atteintes à doses standard
 - Spécifique de chaque association bactérie/ATB
 - Etablie par différents organismes SFM, EUCAST, CLSI...
 - Mis à jour tous les ans.

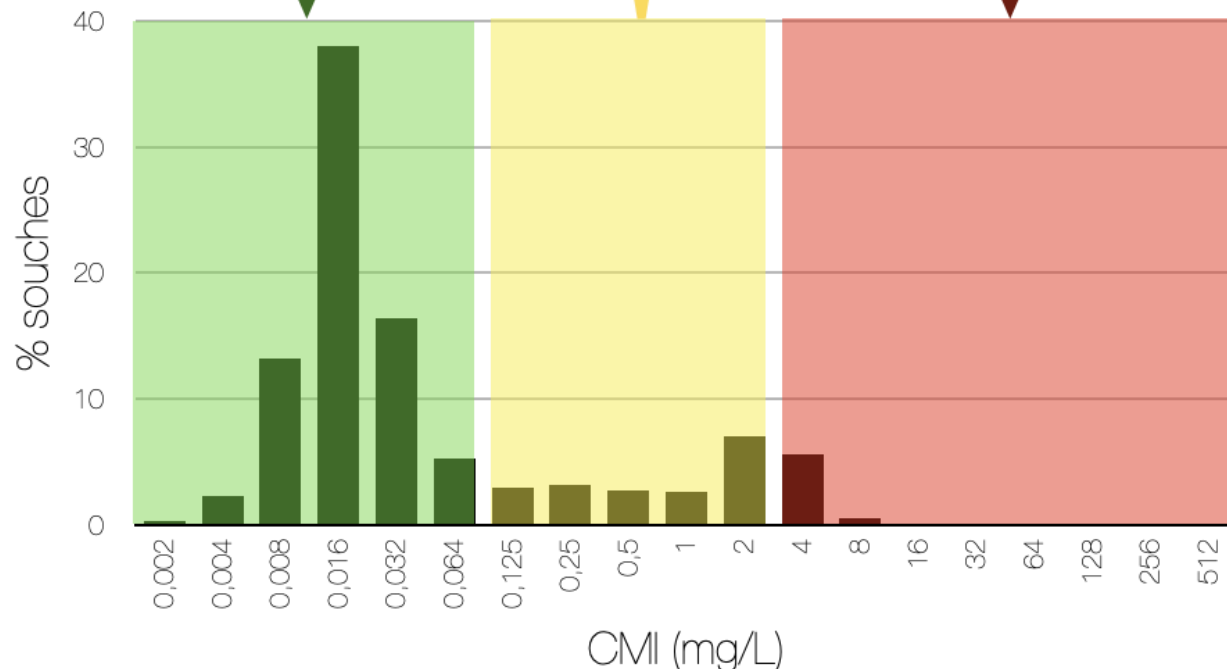
Anciennes catégorisations (avant 2019)

Intermédiaire

- Exigence d'une forte exposition à l'antibiotique : utilisation de la forte posologie ou bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude : efficacité thérapeutique incertaine ou zone grise technique

Sensible

Résistant



Pour la majorité des cliniciens :

I = incertitude donc très rarement utilisé, uniquement dans les situations d'impasse.

« S à forte exposition » ou « forte posologie » : notion largement ignorée.

Nouvelles catégorisations (mai 2022)

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

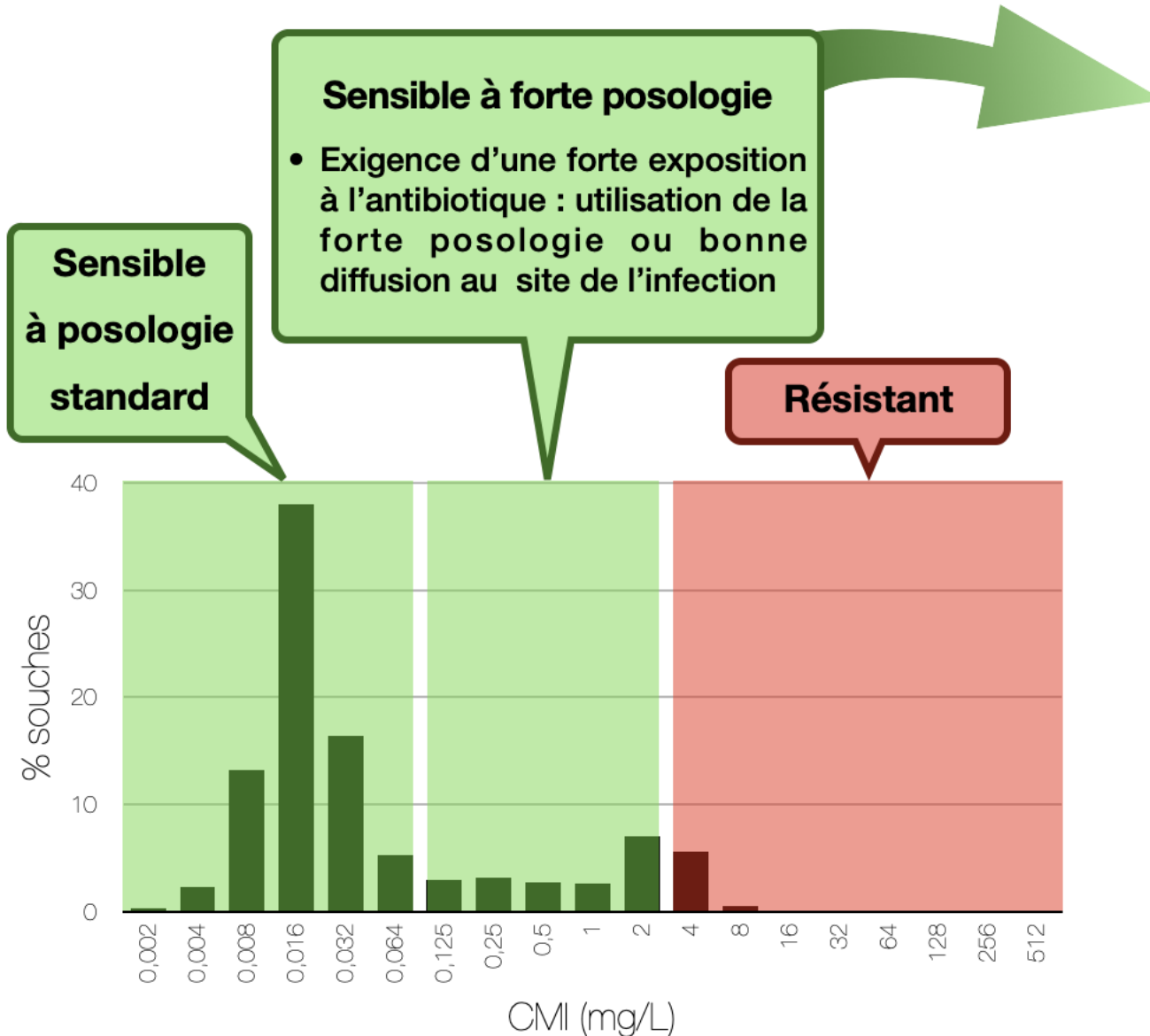
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

Nouvelles catégorisations



Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration dose unitaire, augmentation du nombre de prises, modification voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex: β -lactamines dans les urines)

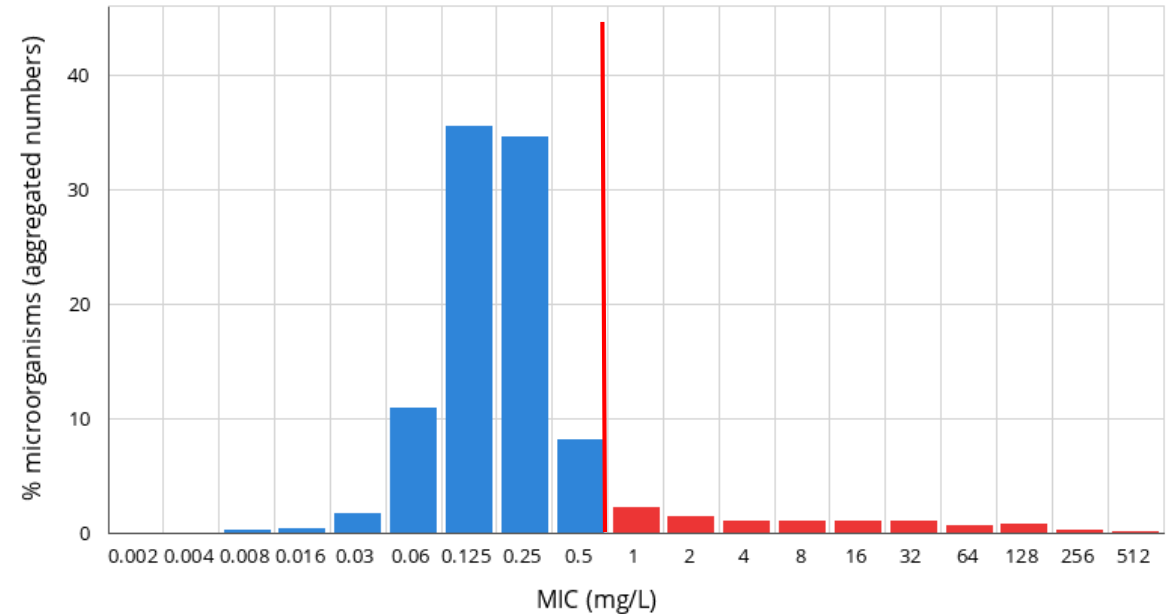
Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

Détermination des concentrations critiques : approche bactériologique

=> Cut-Off épidémiologique *ECOFF*

Ceftazidime / Escherichia coli
International MIC distribution - Reference database 2022-06-01
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

Confidence interval: -
15364 observations (85 data sources)

Détermination des concentrations critiques : approche clinique

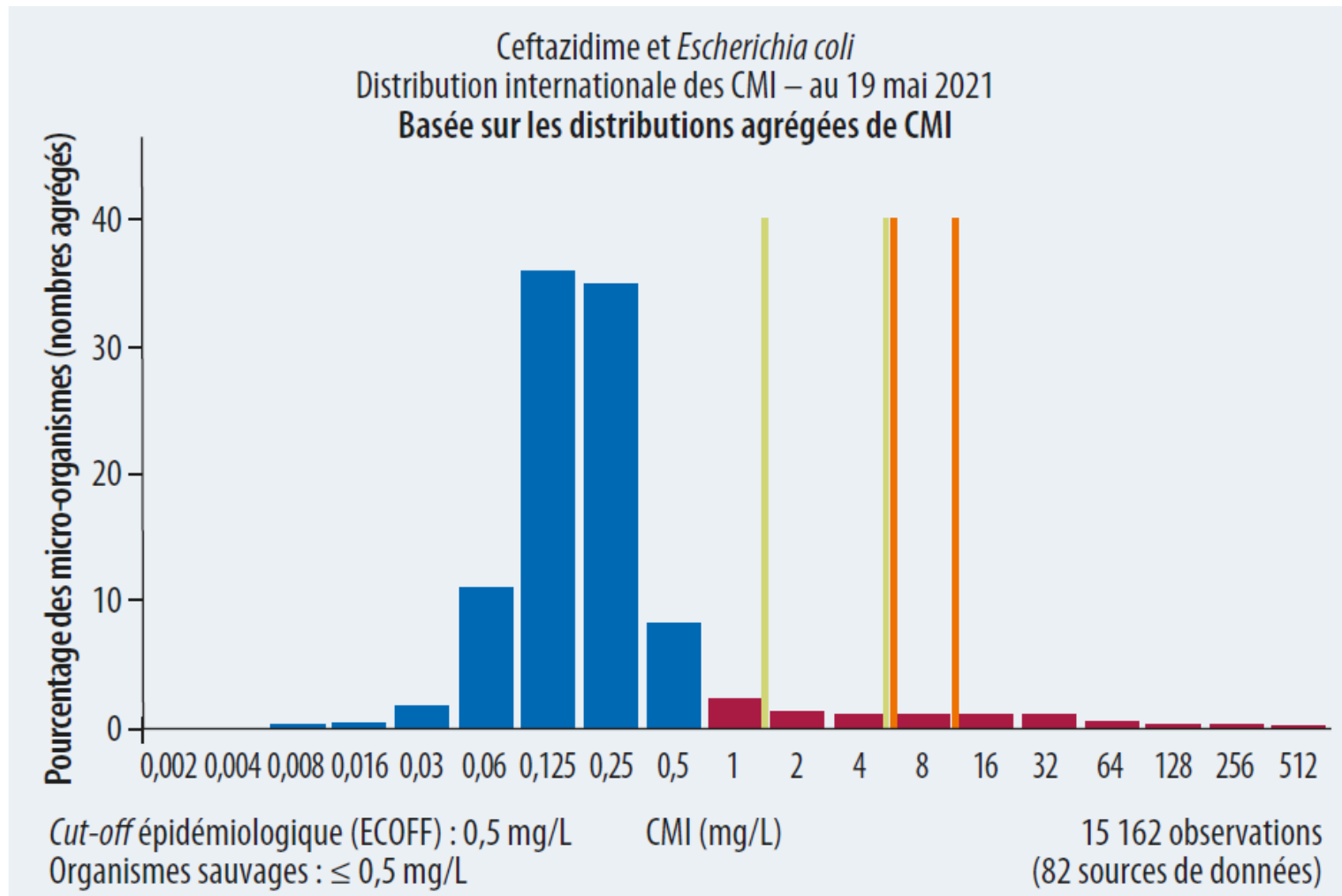
=> valeurs de CMI seuil au-delà desquelles l'échec clinique est probable.

Analyse de 5 études publiées

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC \leq 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



ECOFF = 0,5 mg/L

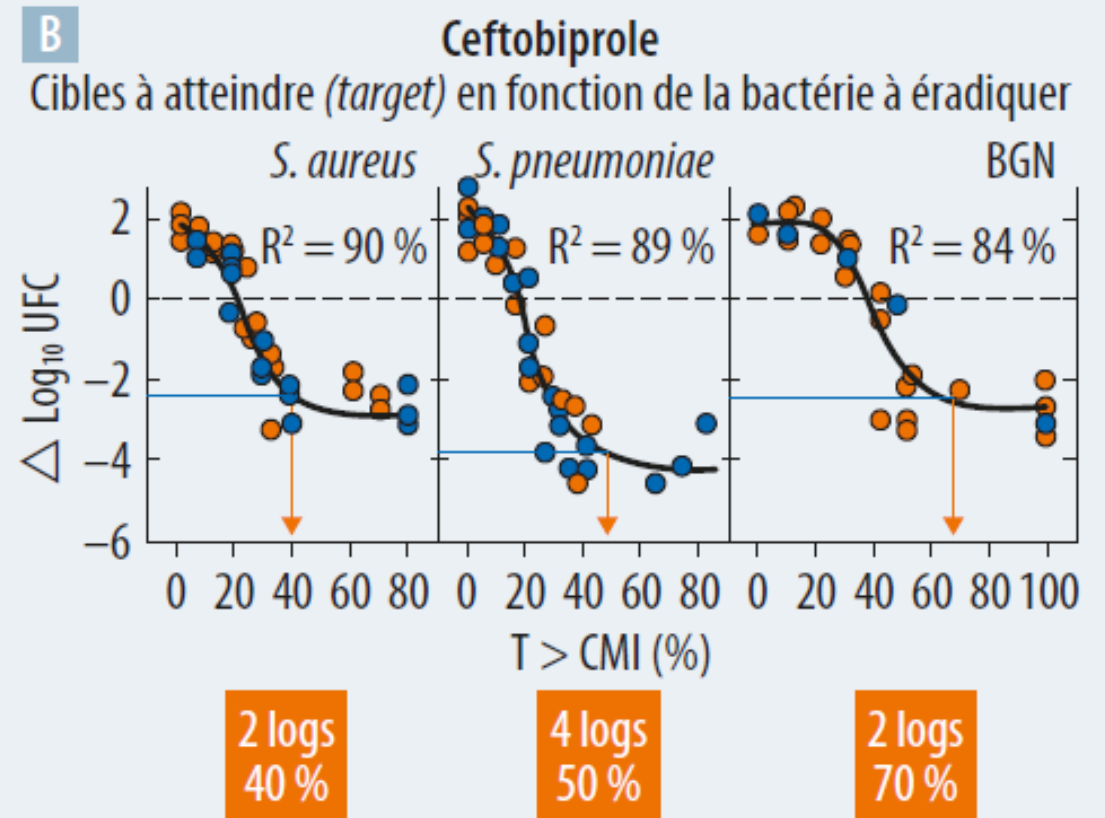
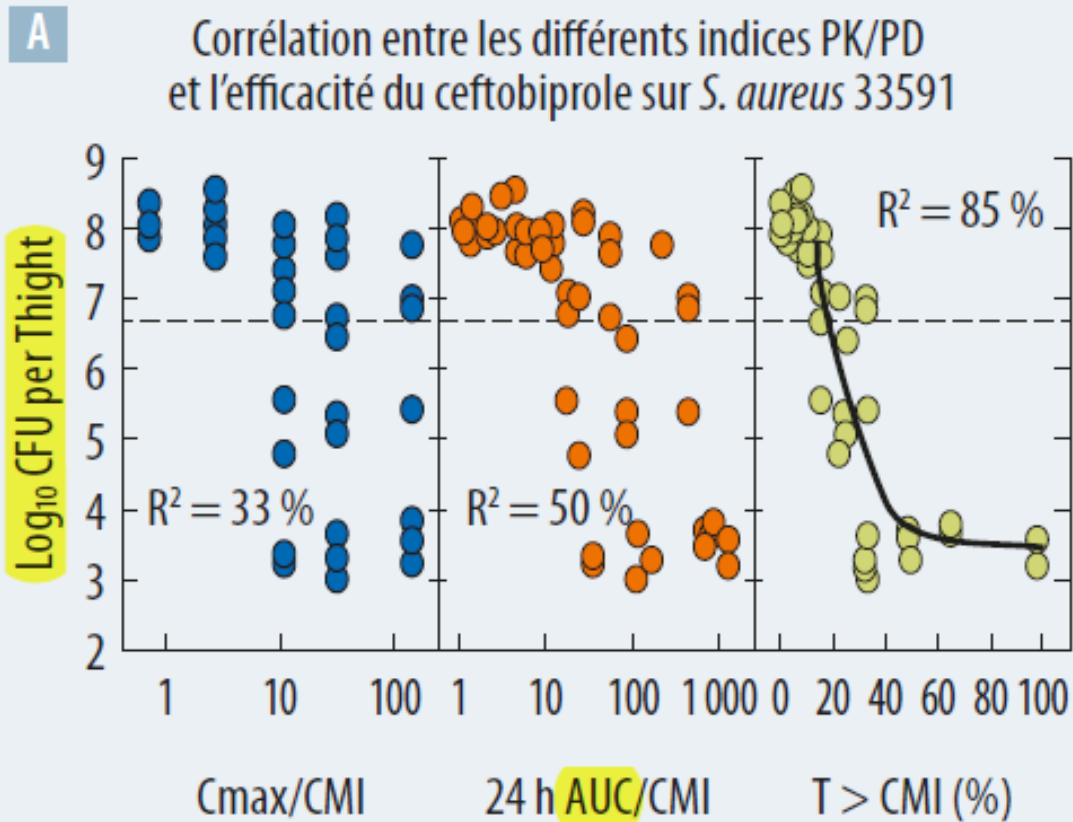
CC cliniques = 1 et 4

CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

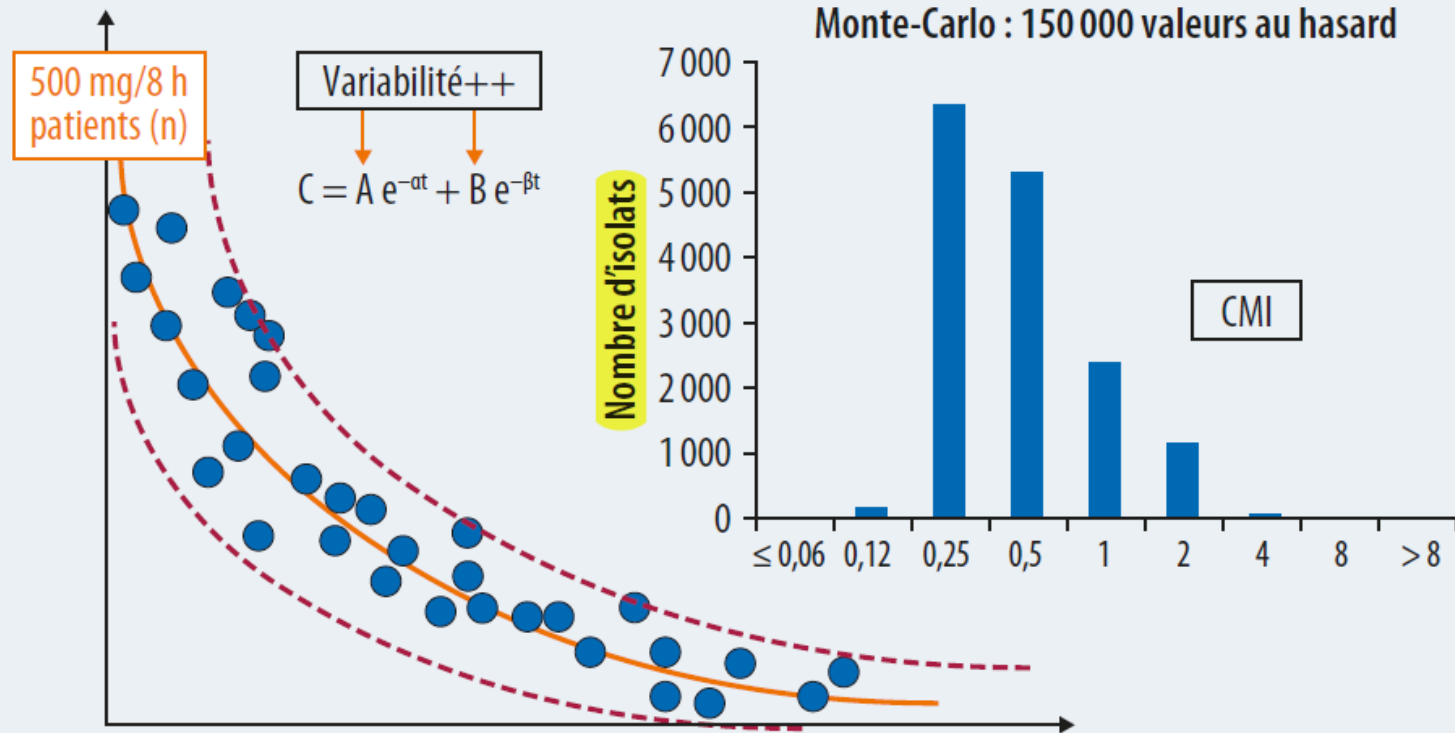
Concentrations critiques PK/PD ?

Première étape : déterminer la cible d'efficacité « PD »



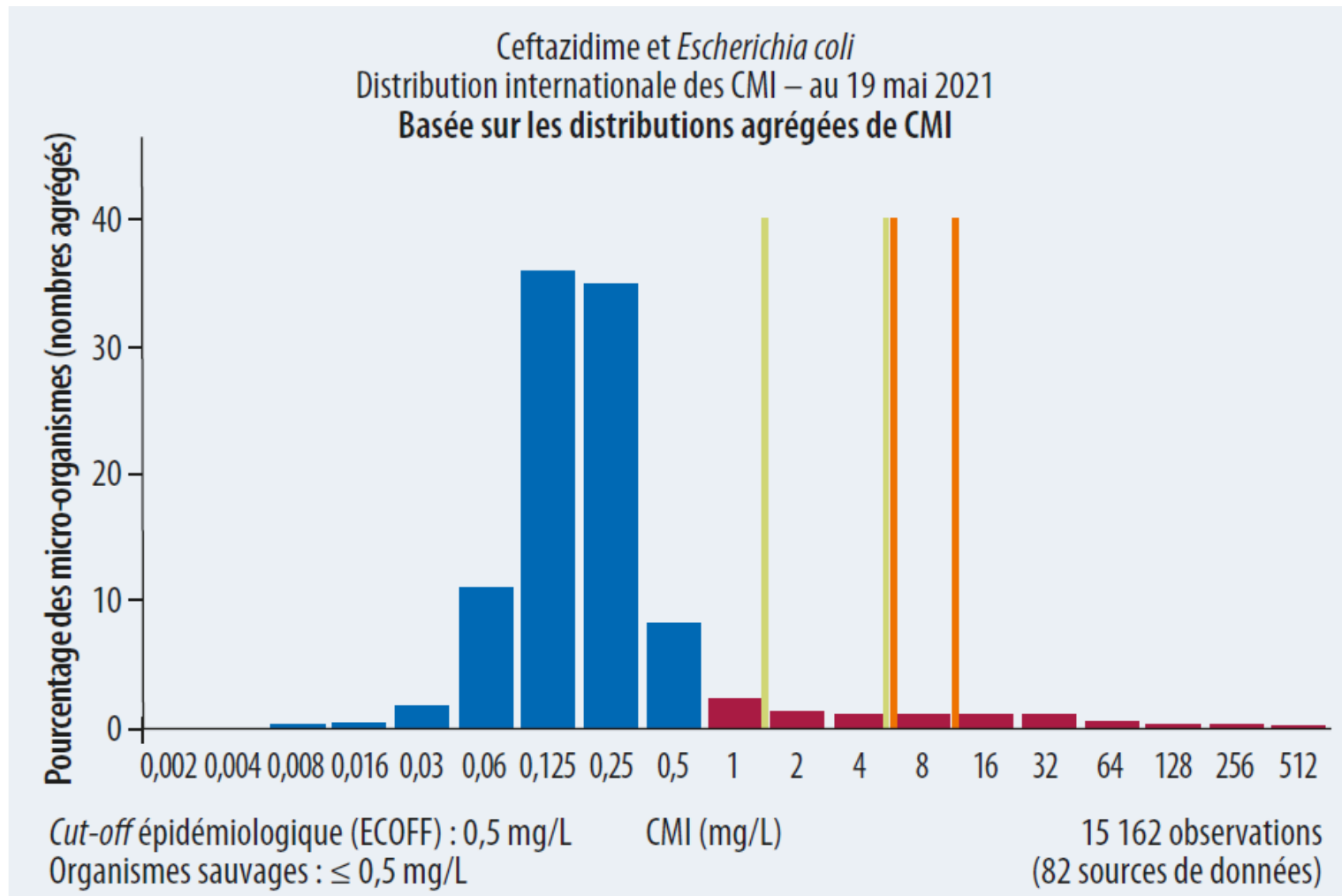
Concentrations critiques PK/PD ?

Deuxième étape : corrélérer la PK à la cible d'efficacité



- Simulation de Monte-Carlo
- Pour chaque CMI et pour une posologie donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD
- PTA (probability of target attainment) > 90%

Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



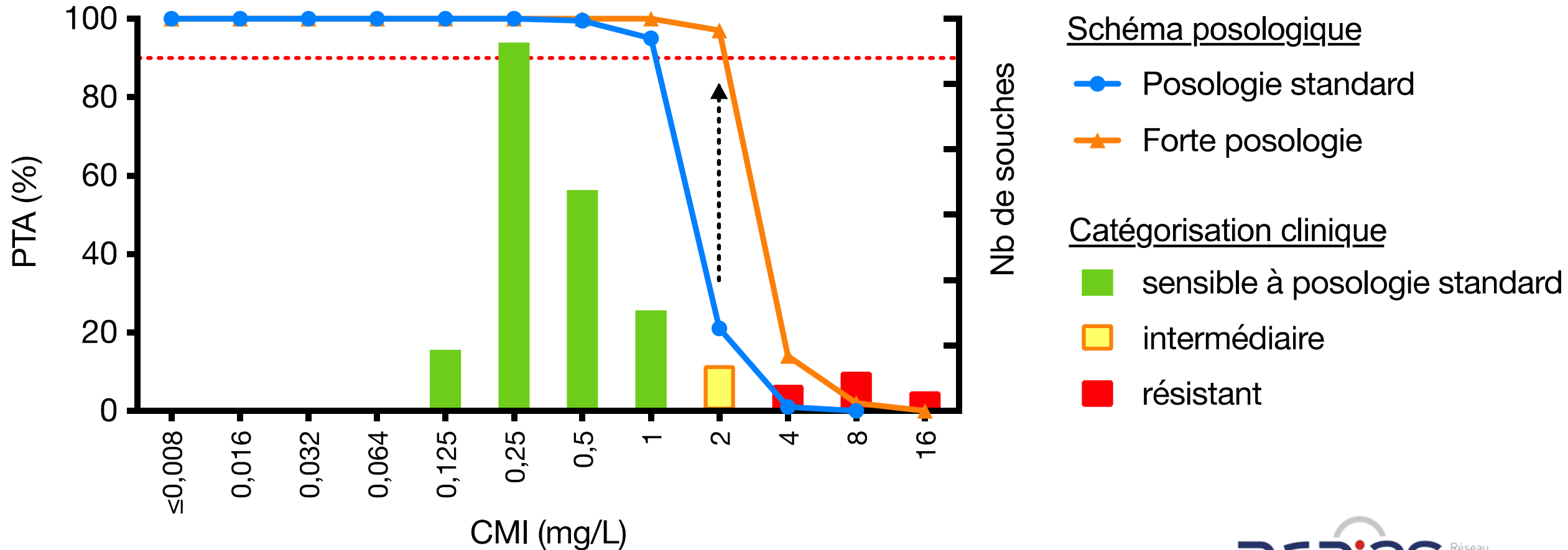
ECOFF = 0,5 mg/L

CC cliniques = 1 et 4

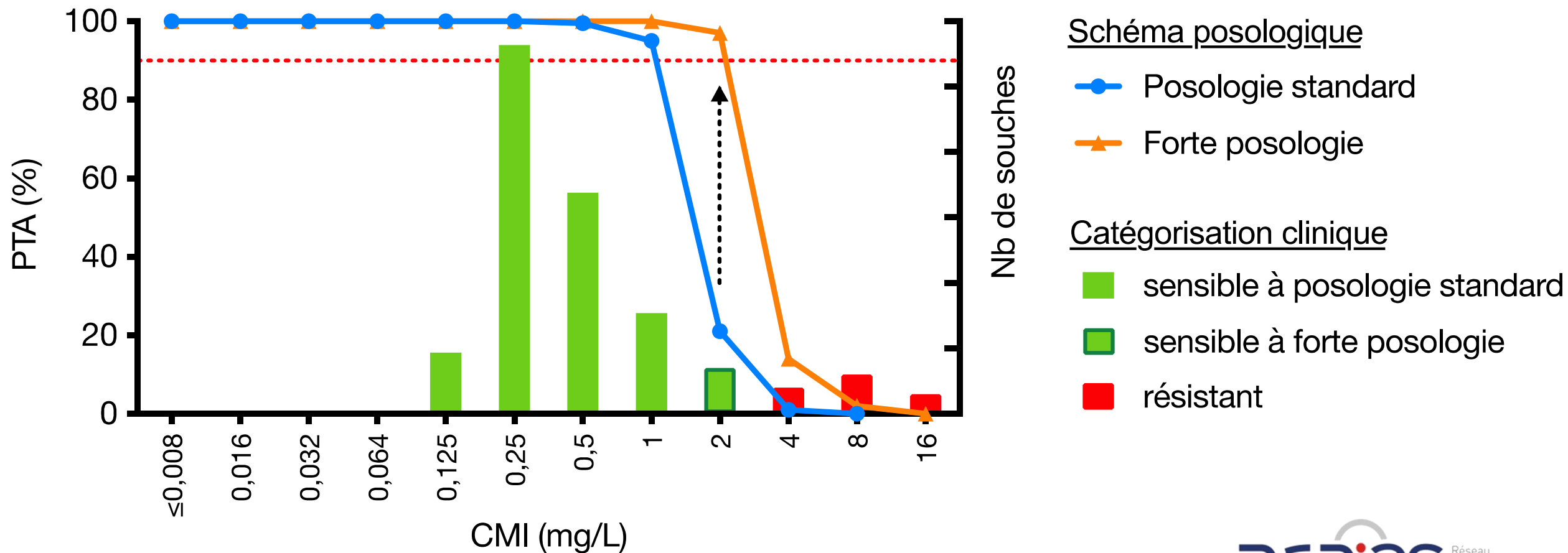
CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

Concentrations critiques PK/PD (avant 2019)



Concentrations critiques PK/PD (nouvelles catégorisations)

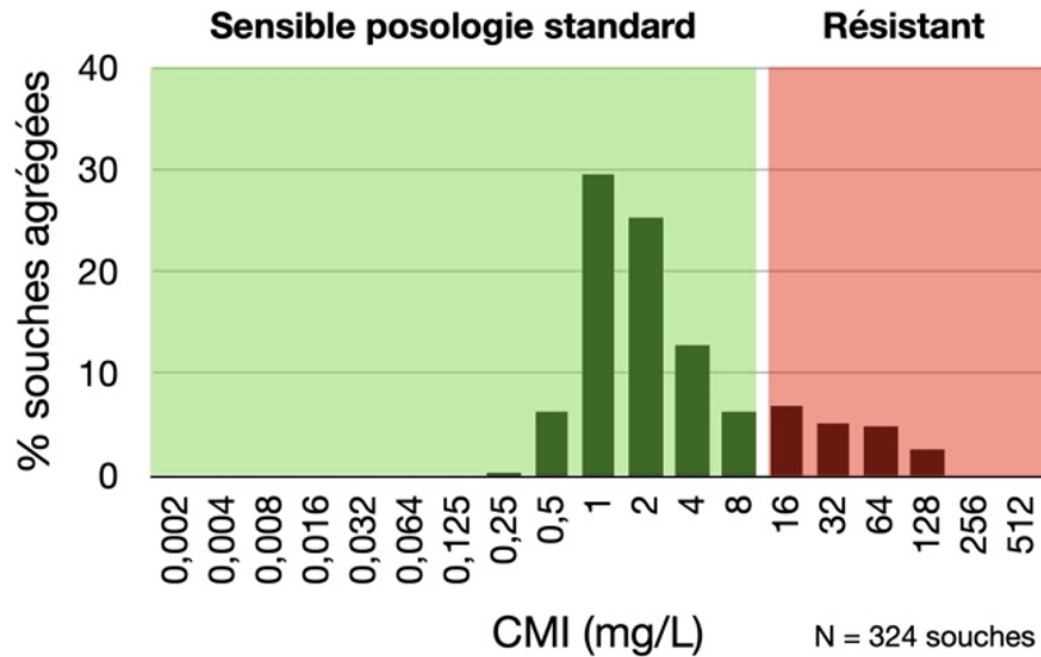


Les couples antibiotique/bactérie « a forte posologie » obligatoire

A

Ceftazidime-avibactam – *P. aeruginosa*

Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022

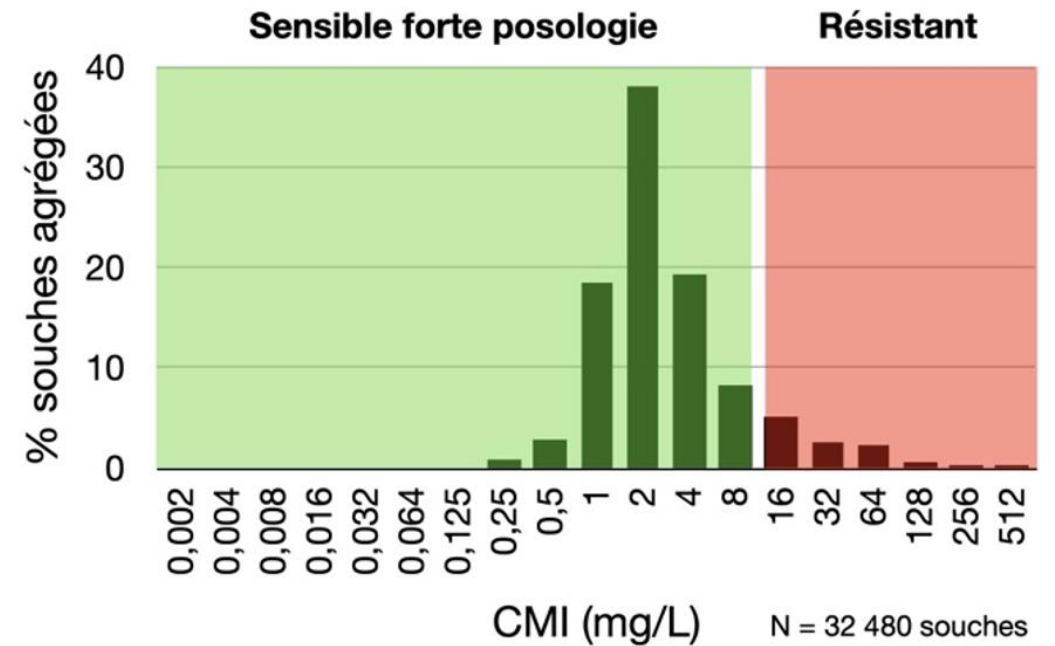


Concentrations critiques : 8/8 (mg/L)

B

Ceftazidime – *Pseudomonas aeruginosa*

Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



Concentrations critiques : 0,001/8 (mg/L)

Posologie standard ? Forte posologie ?



Posologie standard ? Forte posologie ?

CEFOTAXIME MYLAN 500 mg, poudre pour solution injectable (IM-IV)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

Adultes

- 3 g/jour en moyenne pouvant être portée jusqu'à 12 g selon la sévérité de l'infection.
- Dans les infections urinaires, la posologie de 2 g/jour peut être suffisante.
- Prophylaxie des résections endoscopiques de prostate: 1 g I.V à l'induction anesthésique.
- Méningites: 200 à 300 mg/kg/jour, on ne dispose pas d'éléments d'efficacité ou de tolérance au-delà de 24 g/jour.
Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48-72 heures:
 - 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
 - suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48-72 heures selon la CMI de la souche isolée

ANSM - Mis à jour le : 21/02/2011



Groupe de travail fortes posologies



INFECTIOLOGIE.com

Infectiologie ▾ Groupes de travail ▾ Documents ▾ Formation ▾ Congrès et Réunions ▾

SPILF

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT

COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf

SYNDICAT NATIONAL DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

CNP-MIT

CONSEIL NATIONAL PROFESSIONNEL MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Accueil / Documents / Recommandations / Recommandations

Les concentrations critiques européenne identique à l'antibiotique sont acceptables. Ce tableau ne doit pas être considéré comme nationales spécifiques. Cependant, si les posologies standards et fortes sont à appliquer le cas échéant.

Pénicillines	Posologie
Benzylopénicilline	0,6 g (1)
Ampicilline	2 g
Ampicilline-sulbactam	(2 g amp sulbactam)
Amoxicilline IV	1 g ; En-t

Recommandations

Recommandations

Diaporamas des recommandations

Autres documents

Antibiotiques

Sociétés partenaires

Actualités

Recommandations

Cette page liste les recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux issues de sociétés savantes et d'agences de l'état.

Seule la version la plus à jour des documents est présentée mais certaines, anciennes, sont clairement obsolètes.

Les recommandations issues de sources autres que la SPILF, mais encore non validées par celle-ci, sont à utiliser avec précautions jusqu'au positionnement du groupe référentiel de la SPILF*

Le groupe recommandations de la SPILF réalise des diaporamas synthétiques sur de nombreuses recommandations. Ils sont consultables ci-dessous, et sont rassemblés sur www.infectiologie.com/site/dia_consensus.php.

ACCÈS DIRECT:

antibiothérapie - Infections neuroméningées - Infections respiratoires basses - Infections génito urinaires - Infections ORL - Infections digestives - Infections ostéo articulaire - sepsis sévère - Infections cutanées - VIH - hépatites - fungi - grippe - paludisme - Chikungunya - bactéries particulières (brucellose, charbon, tuberculose, Lyme, légionelle, etc) - Prévention - Vaccins - Hygiène

Bon usage des anti infectieux

Sujet	Source	Année
-------	--------	-------

Outils d'adaptation des posologies.

- Chez l'insuffisant rénal
- Aller sur sitegpr.com/
- Administration continue

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile IDN 2021

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable mmi 2016

- Posologies "standard" et "fortes posologies" recommandations SPILF et CASFM

Extrait du communiqué CASFM2022

Posologie :
; SFPT & CA-SFM

ies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : aire, infection sur matériel prothétique... posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le

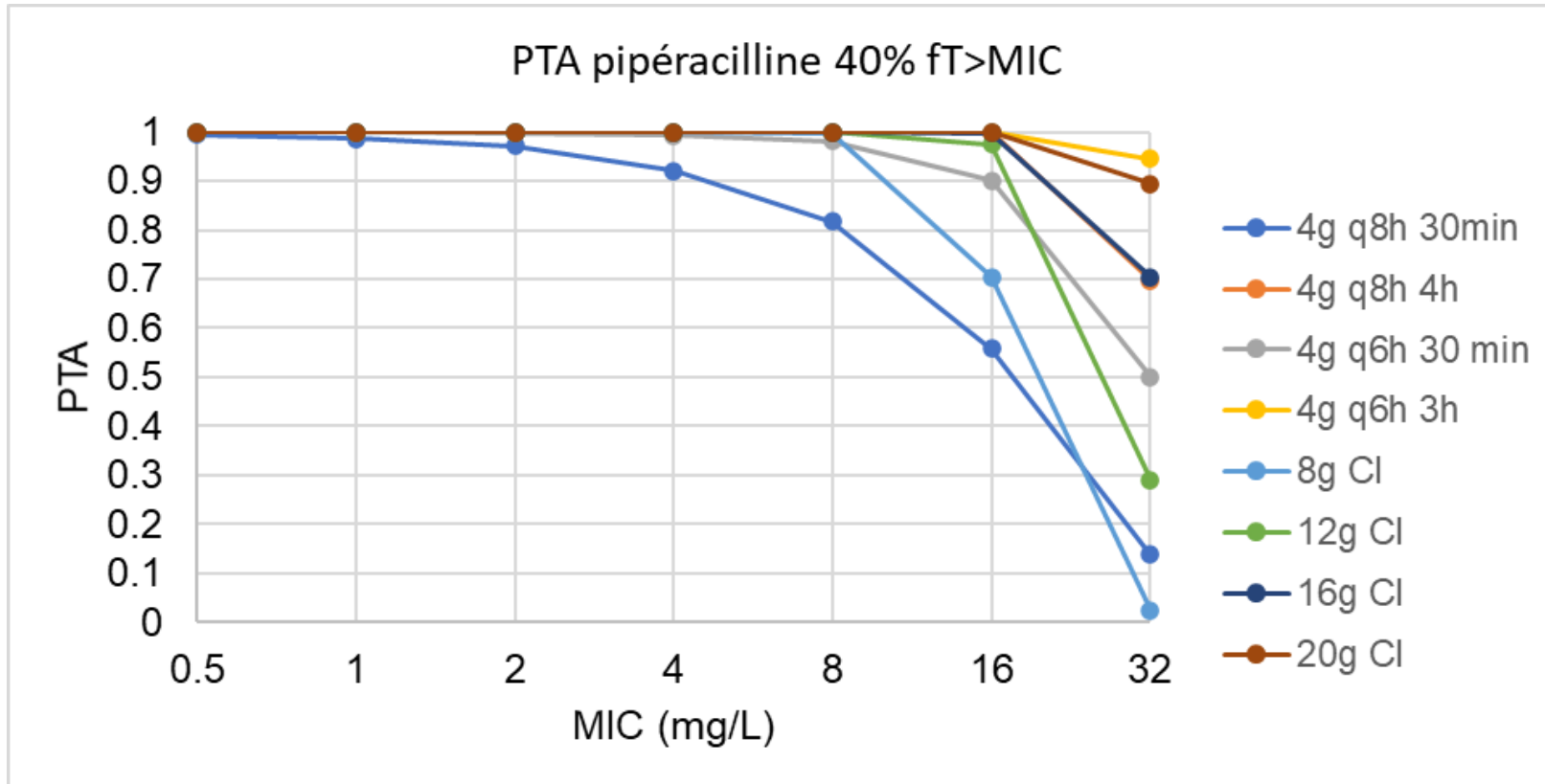
ant » (β-lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir

à durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif. extérieure : les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.

	Situations particulières & commentaires
h	En cas de pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , la posologie dépend de la CMI : - CMI ≤ 0,5 mg/L : 3 MU × 4 - CMI = 1 mg/L : 4 MU × 4 - CMI = 2 mg/L : 4 MU × 6
10 mg/kg/jour	Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
les 4 h)	
0 mg/kg/jour	
sur 1 h	



Exemple de la pipéracilline-tazobactam



Breakpoint PK/PD = 8/16 mg/L

Posologies standards
4g q6h 30min (Eucast)
8g CI

Fortes posologies
4g q6h 3h (Eucast)
≥ 12g CI

Exemple de la pipéracilline-tazobactam

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 3 IV x 4 IV ou x3 en perfusion de 4h	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV en perfusion de 3h		Une posologie plus faible de (4g pipéracilline +0.5g tazobactam) x3 est adaptée à certaines infections telles les IU compliquées, les infections intra-abdominales et les infections du pied diabétique, mais inadaptée aux infections liées à des souches résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.



Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

Céphalosporines anti pyo

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ceftazidime	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Céfépime (infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Quel relais per os et quelle durée ?

=> Ciprofloxacine pour 6 semaines au total

Quelle posologie ?

	2 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui
AUGMENTIN	R
TICARCILLINE	SFP
CLAVENTIN	SFP
PIPERACILLINE	SFP
TAZOCILLINE	SFP
IMIPENEME	SFP
MEROPENEME	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	SFP
CEFEPIME	SFP
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	SFP
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
LEVOFLOXACINE	SFP
CIPROFLOXACINE	SFP

(R = Resistant - SFP = Sensible à forte posologie - S = Sensible à posologie standard - ZIT = Zone d'Incertitude Technique - selon le référentiel CA-SFM 2021)

Fluoroquinolones: posologies SFP ?

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ciprofloxacine	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 12 h	0,75 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,4 g par voie iv toutes les 8 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. <i>Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Staphylococcus spp. Corynebacterium spp., Bacillus spp. et Campylobacter spp. (sauf C. fetus)</i> : forte posologie uniquement.
Délaflaxacine	0,45 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,3 g par voie iv toutes les 12 h	Non applicable	
Lévofloxacine	0,5 g <i>per os</i> toutes les 24 h 0,5 g par voie iv toutes les 24 h	0,5 g <i>per os</i> toutes les 12 h 0,5 g par voie iv toutes les 12 h	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », l'utilisation en monothérapie des fluoroquinolones doit être prudente. <i>Pseudomonas spp., Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Streptococcus des groupes ABCG et Bacillus spp.</i> : forte posologie uniquement.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Avril 2019

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.

- Ne prescrivez pas les médicaments à base de (fluoro)quinolones :
 - pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive (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.
- Prescrivez ces médicaments 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**

Fluoroquinolones: principaux effets secondaires

Tendinopathies

> 90% tendon d'Achille

Facteurs de risque: âge, stéroïdes, exercice

Anévrismes artériels

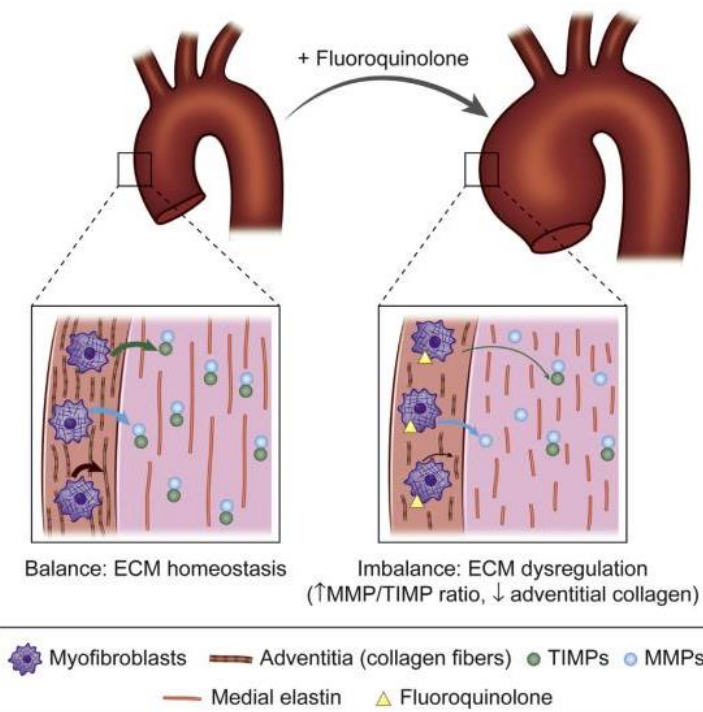
Photosensibilité

Toxicité neuropsychique : sd confusionnel,

« psychose »

Allongement du QT (moxifloxacin)

Interactions AVK (FQ les potentialisent)

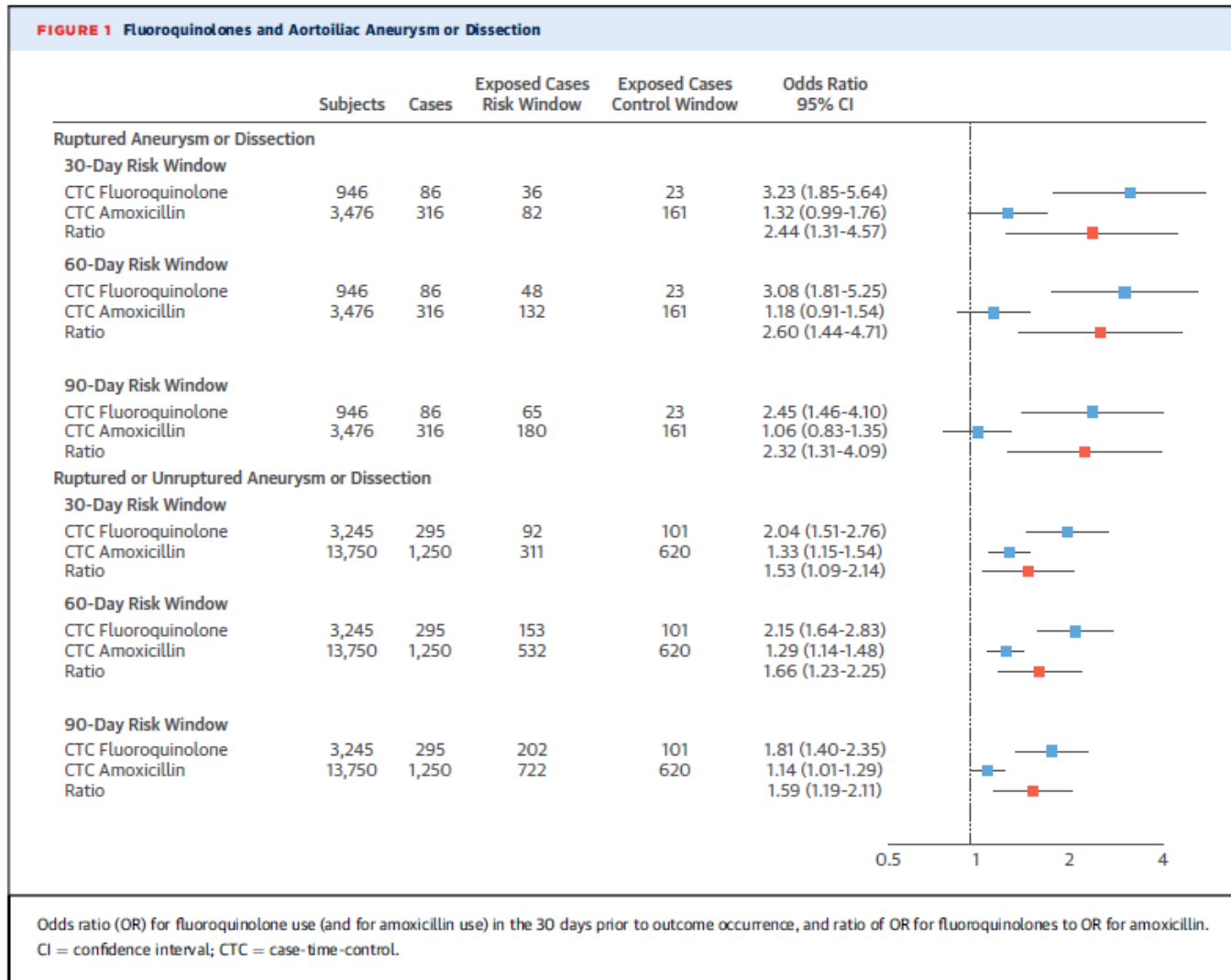


Short-Term Risk of Aortoiliac Aneurysm or Dissection Associated With Fluoroquinolone Use



*Sandy Maumus-Robert, PharmD, PhD
 Xavier Bérard, MD, PhD
 Yohann Mansiaux, PhD
 Pascale Tubert-Bitter, PhD
 Stéphanie Debette, MD, PhD
 Antoine Pariente, MD, PhD

JACC VOL. 73, NO. 7, 2019
 FEBRUARY 26, 2019:873-7



In conclusion, our results confirm the existence of an increased risk of aortoiliac aneurysms or dissections in the month following fluoroquinolone initiation, which appears to be independent from the potential role of underlying infections.

Fluoroquinolones : interactions

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H₂.

Fluoroquinolones en pratique

- Beaucoup de qualités : diffusion, bactéricidie, voie orale
- Donc à préserver :

Pas en probabiliste

A éviter si R à l'acide nalidixique

Staphylocoque : en association

Doses correctes

Sous traitement antibiotique IV, la patiente s'améliore mais refuse catégoriquement les traitements per os car maladie d'Alzheimer sévère, agitation. Pour ne rien simplifier, elle a un QTc = 450 ms.

Comment traiter l'abcès pulmonaire à *P. aeruginosa* ?



Cas clinique - 2

- Homme de 89 ans, hospitalisé en rééducation post AVC. Troubles de la déglutition, encombrement, fausses routes. Poids = 103 kg, DFG = 75 mL/min/m². Albumine = 24 g/L. Syndrome myélodysplasique.
- Infection urinaire masculine diagnostiquée sur fièvre, moins bien neurologique, syndrome inflammatoire biologique, ECBU sur sonde urinaire positif à *E. coli* Pase BN, sensible cotrimoxazole 10⁷ et *E. faecalis* 10⁴ et hémocultures positives à *E. coli* même antibiogramme.

=> Quel traitement débutez vous ?

Enfin un traitement par par Céfotaxime 1g /8h est débuté

Après 48h de traitement, appel du médecin de rééducation car persistance de la fièvre, pas d'autre point d'appel → augmentation de la posologie à 2g /8h

Rappel car difficultés de voie d'abord, le patient s'arrache la perfusion

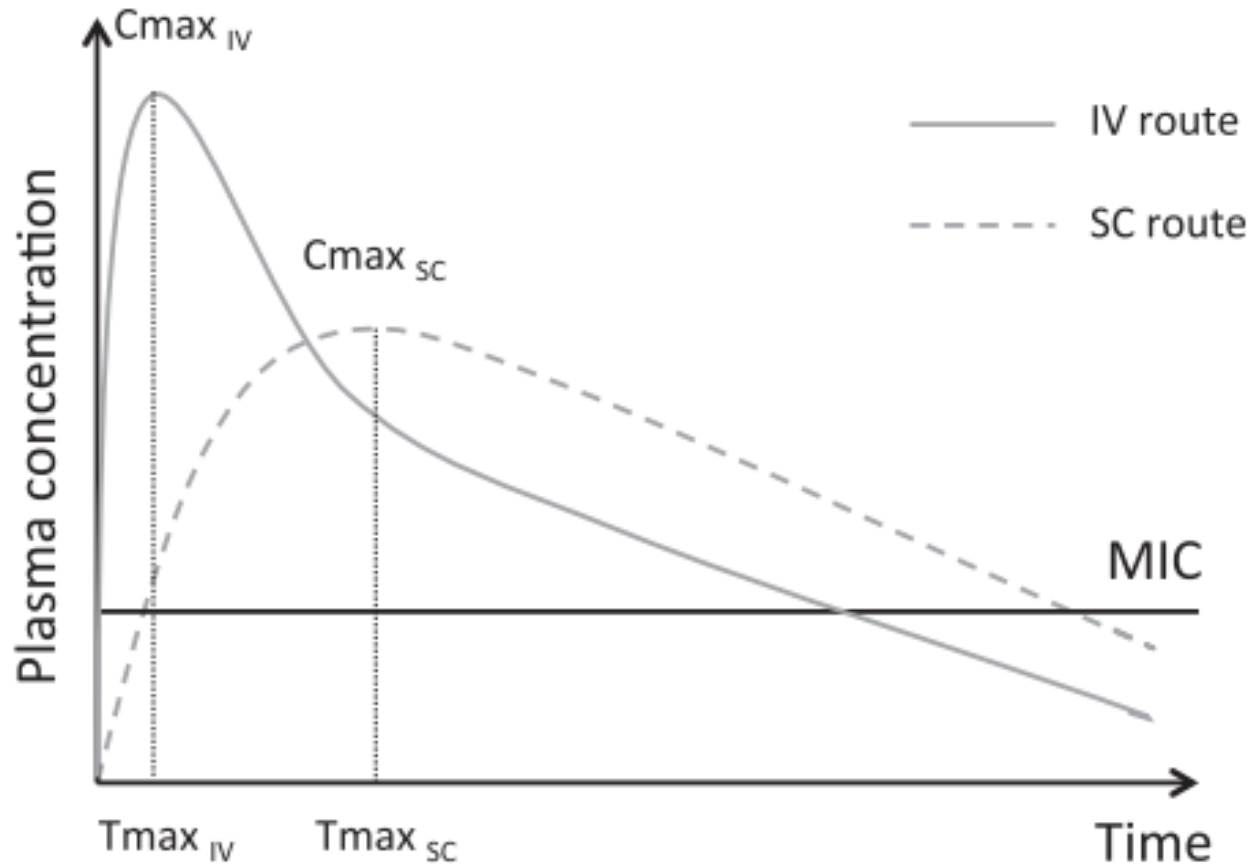
⇒ Que proposez vous ?

1. Relais ceftriaxone 2g /24h SC
2. Relais par ceftriaxone 2g/24h IM
3. Relais PO par cotrimoxazole 800 mg/ 12h
4. Pose d'un PICCLINE

Utilisation des ATB en sous-cutané

- AMM : amikacine (mais déconseillé par l'AFSSAPS), ~~ceftriaxone~~
- Hors AMM (littérature, avec ou sans complications locales) : gentamicine, tobramycine, céfépime, ertapénème, teicoplanine
- Faire varier le site d'injection
- Pas d'intérêt en cas de choc

Utilisation des ATB en sous-cutané



$T > CMI$ et AUC/CMI conservés

C_{mas}/CMI diminué

Fig. 1. Illustration of plasma concentration profile of drugs administered by IV and SC infusion.

Utilisation des ATB en sous-cutané

- Cephalosporins

Time-dependent antibiotics

Ceftriaxone⁺⁺
Cefepime⁴⁹
Ceftazidime⁵⁰

- Most of the available evidence comes from SC ceftriaxone.
- Bioavailability \approx 100%. Trough level, AUC, and T > MIC are noninferior to IV route.³⁵⁻³⁹
- Evidence from clinical use in hospitalization, ambulatory care, and palliative-care (including older population).^{6,27,29,39,51,52}
- Described as well tolerated, pain may be reduced by previous injection of lidocaine.^{35-37,39,51,52}
- Co-administration of SC antibiotics (ceftriaxone) with recombinant hyaluronidase has been described to $\uparrow C_{max}$ and $\downarrow T_{max}$.³⁷
- Approximate number of individuals having received SC cephalosporins within the revised studies: 438

- SC use of ceftriaxone might be considered (similar bioavailability compared with the IV route with a good safety profile)*
- Other cephalosporins may be considered too but evidence is scarce.*

- Carbapenems

Time-dependent antibiotics

Ertapenem

- Ertapenem is the main carbapenem studied for SC use.
- Similar AUC, T > MIC, and PTA vs IV route.^{26,30,40,41}
- Clinical studies in hospitalized and ambulatory patients with ESBL-E infections (including older population).^{6,27,29,30,40,53}
- Described as well tolerated, one reported case of skin necrosis.^{27,30,40,41,53}
- Approximate number of individuals having received SC ertapenem within the revised studies: 174

SC use of ertapenem might be considered (similar bioavailability compared with the IV route with a good safety profile).*

Utilisation des ATB en sous-cutané

- Glycopeptides

Time-dependent antibiotics

Teicoplanin

- \uparrow or $= C_{min}$ after loading phases.^{25,42-44}
- Clinical evidence for hospitalized and ambulatory patients with BJI, and anecdotal use for endocarditis.^{25,27,42-44,54}
- \uparrow rate of AEs reported with teicoplanin in comparison with other SC antibiotics.^{25,27,42,44,54}
- Approximate number of individuals having received SC Teicoplanin within the revised studies: 81
- Vancomycin is venotoxic

SC teicoplanin might be considered (similar bioavailability compared with the IV route with a good safety profile).^{*} Vancomycin should not be used by SC route.[†]

- Aminoglycosides

Concentration dependent antibiotics

Tobramycin^{45,47}

Amikacin⁴⁶

Netilmicin⁴⁸

Gentamycin⁵⁵⁻⁵⁸

- $\downarrow C_{max}$ and $\uparrow T_{max}$. Important caveat, as aminoglycosides are concentration-dependent antibiotics.
- Comparable, or difficult to interpret bioavailability respect to the IV route.⁴⁵⁻⁴⁸
- Poor tolerability and diverse reports of cutaneous necrosis and painful ulcers.^{29,45,55-59}

SC aminoglycosides should not be performed (poor safety profile and inappropriate PK/PD data)^{*}

TABLE 1. Subcutaneous antibiotics prescription patterns of French ID practitioners and geriatricians

Pattern	ID practitioners	Geriatricians	Total
	(n = 86)	(n = 281)	(n = 367)
No. of patients treated by sc antibiotics (per month)			
<1	32 (37.2%)	30 (11%)	62 (16.9%)
1 to 5	41 (47.7%)	141 (50%)	182 (49.6%)
6 to 10	10 (11.6%)	65 (23%)	75 (20.4%)
>10	2 (2.3%)	40 (14%)	42 (11.4%)
DNP	1 (1.2%)	5 (2%)	6 (1.6%)
Antibiotics used by sc route			
Amoxicillin	8 (9.3%)	48 (17.1%)	56 (15.3%)
Aminoglycosides	14 (16.3%)	115 (40.9%)	129 (35.1%)
Ceftriaxone	85 (98.9%)	281 (100%)	366 (100%)
Ertapenem	61 (70.9%)	61 (21.7%)	122 (33.2%)
Reason for not resorting to sc route			
No pharmacokinetic data published	48 (55.8%)	171 (60.9%)	219 (59.7%)
No marketing authorization	10 (11.6%)	97 (34.5%)	107 (29.2%)
Serum monitoring not available	2 (2.3%)	9 (3.2%)	11 (3%)
No previous iv treatment	28 (32.6%)	25 (8.9%)	53 (14.4%)
Other	6 (7%)	6 (2.1%)	12 (3.3%)
DNP	17 (19.8%)	53 (18.9%)	70 (19.1%)

ID, infectious disease; DNP, did not pronounce; sc, subcutaneous; iv, intravenous; im, intramuscular.

Enquête de pratique SPILF/SFGG

382 participants (ID=93, G=289)

G=97,2% ID=92,5%

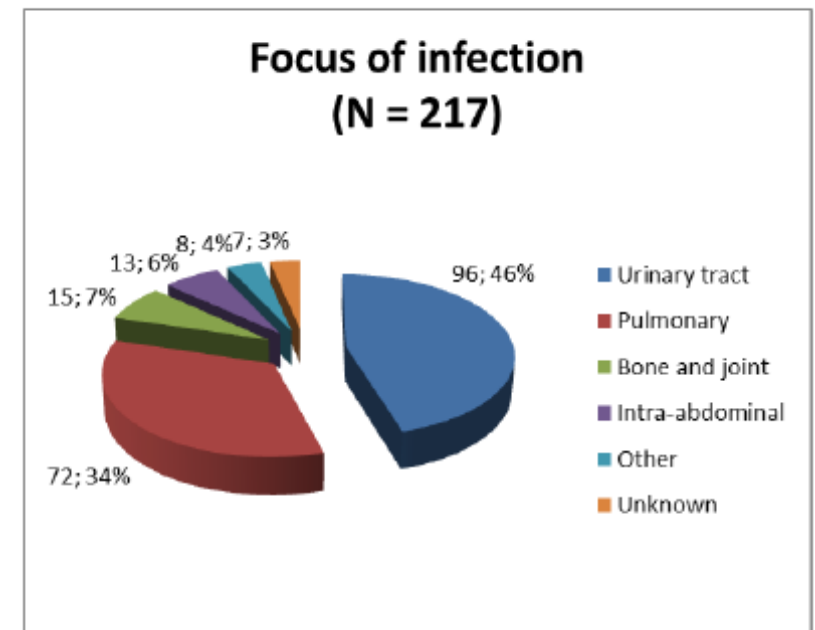
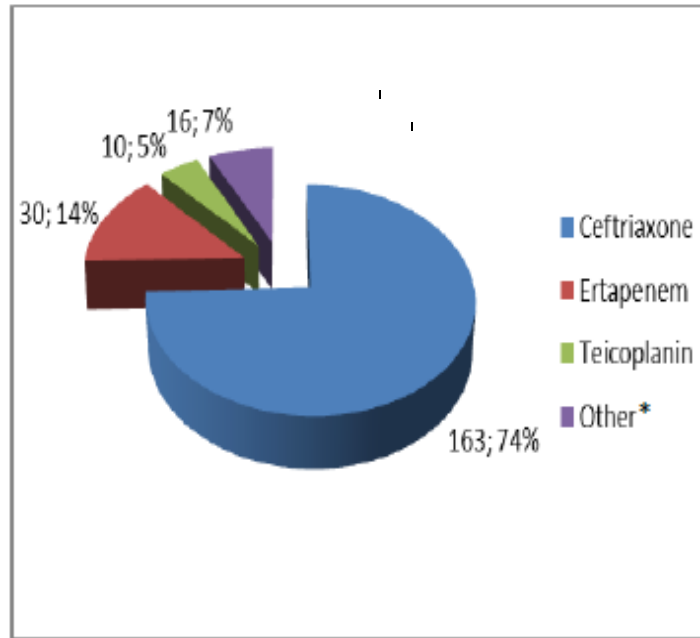
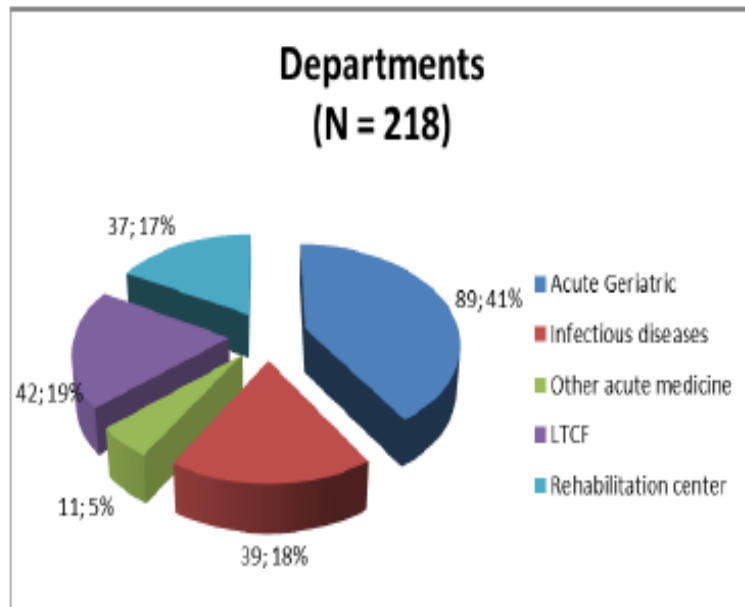
CRO++

Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study

Etude prospective observationnelle multicentrique

Tout patient adulte traité pendant au moins un jour par antibiotique

Durée moyenne de traitement 14,4 jours (1-208)



Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study

- 50 patients ont développé au moins un effet indésirable en cours de traitement (22,8%)
- Nature et fréquence des EI :
 - douleur (13,2%)>induration (7,8%)>hématome (7%)> erythème(2,7%)> systémique(2,3%)
 - 2 EI graves : IRA sous teicoplanine, 1 ré-hospitalisation à cause de la douleur (CRO)
 - pas de nécrose cutanée
- Facteurs associée à la survenue d'un EI :
 - Injection rapide (<5 min) : OR 2(1,1-3,9), p = 0,028
 - Utilisation de lidocaine (ceftriaxone) : OR 2,72 (1,26-5,87), p = 0,009
 - Utilisation d'un cathéter non rigide: OR 0,33 (OR 0,33 (0,17-0,64), p= 0,002
 - Pas d'impact des traitements anti thrombotiques

=> Tolérance correcte de la voie sous cutanée.

Céftriaxone voie sous cutanée ?

23 January 2014
EMA/144854/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Assessment report

The parenteral administration of Rocephin either by intramuscular injection, intravenous injection or infusion was also maintained. However the CHMP was of the view that there is insufficient data to support the recommendation for subcutaneous administration of ceftriaxone.

*Information destinée aux médecins généralistes et pharmaciens d'officine
A la Société Française de Pédiatrie
A SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)*



14/09/2015

Les principales informations modifiées dans le RCP concernent les rubriques suivantes :

- **rubrique 4.1 Indications thérapeutiques** : le libellé des indications a été entièrement reformulé
- **rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration** : l'administration par voie sous-cutanée (SC) n'est plus recommandée en l'absence de données cliniques suffisantes et les recommandations posologiques relatives aux différentes indications ont été revues en fonction des différentes indications.

Pas de nouvelle de l'ANSM. A suivre...

Evolution défavorable, persistance de la fièvre
IRM prostate : abcès de prostate 19 mm, pas d'indication de drainage
chirurgical ni radiologique

Poursuite Ceftriaxone 2g/24h, à J7 évolution finalement favorable

⇒ Durée de traitement ?

⇒ relais per os Bactrim + supplémentation acide folique ?

⇒ poursuite C3G parentérale ?

Cas clinique - 3

- Patient de 60 ans, hémodialyse chronique sur un FAV, HTA, Diabète de type 2, cardiopathie ischémique.
- PAC X 2 il y a 10 jours
- Fièvre, cicatrice sternale douloureuse, sternum instable et écoulement purulent
- Hémocultures positives à SAMS

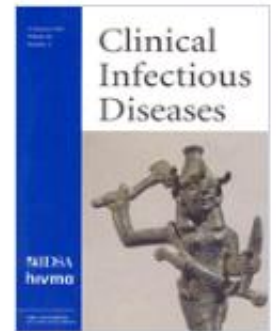
=> Traitement chirurgical avec mise en place de 4 drains de Redon aspiratifs.

=> Prélèvements per opératoires positifs à SAMS (3/3)

=> Quel antibiothérapie débutez vous ?

Use of Vancomycin or First-Generation Cephalosporins for the Treatment of Hemodialysis-Dependent Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Martin E. Stryjewski,^{1,5} Lynda A. Szczech,^{1,3} Daniel K. Benjamin, Jr.,¹ Jula K. Inrig,^{1,3} Zeina A. Kanafani,^{1,2} John J. Engemann,² Vivian H. Chu,^{1,2} Maria J. Joyce,^{2,4} L. Barth Reller,^{2,4} G. Ralph Corey,^{1,2} and Vance G. Fowler, Jr.^{1,2}



Volume 44, Issue 2
15 January 2007

In summary, vancomycin appears to be inferior to cefazolin for the treatment of MSSA bacteremia in patients who are undergoing long-term hemodialysis

to administer a 2-g dose of cefazolin when dialysis was anticipated to occur again in 2 days and a 3-g dose when dialysis was anticipated to occur in 3 days.

x CLOXACILLINE - IV

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veuillez saisir le DFG (ml/min)

DFG (ml/min)

**EN
HÉMODIALYSE**

**EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE**

HDVVC

DCI

Cloxacilline

[Voir la fiche](#)

Posologie usuelle chez le patient normorénal

100 à 200 mg/kg/jour selon la gravité de l'infection réparties en 4 à 6 perfusions de 60 min, ou en perfusion continue

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

Posologie identifiée

Non disponible / pas de données

* CÉFAZOLINE - INFECTIONS SÉVÈRES OU TRÈS SÉVÈRES

Votre patient est-il ?

<p>NON DIALYSÉ Veuillez saisir le DFG (ml/min)</p> <input type="text" value="DFG (ml/min)"/> <input type="button" value=">..."/>	EN HÉMODIALYSE	EN DIALYSE PÉRITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE	HDVVC
--	-----------------------	--	--------------

DCI	Céfazoline Voir la fiche
Posologie usuelle chez le patient normorénal	80 à 100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF
Posologie identifiée	posologie proposée dans la littérature : 500 mg 3 fois par semaine et jusqu'à 2 g 3 fois par semaine selon le contexte après la séance de dialyse dose théorique correspondant aux recommandations d'infectiologie : 20 à 25 mg/kg/48 heures mais données sur la tolérance limitées chez le patient insuffisant rénal

Apyrétique, évolution favorable de la cicatrice.

Apparition d'une **confusion, somnolence** puis crise d'épilepsie précédée de myoclonies

=> dosage de la concentration résiduelle de céfazoline : 120 mg/l

Neurotoxicité des β -lactamines

Encéphalopathie associée aux antibiotiques de type 1

- Myoclonies, **convulsions**, anomalies EEG, pas d'anomalies IRM
- Effet concentration dépendant, diminution du seuil épileptogène
- Apparition en qq jours, résolution en qq jours
- Physiopathologie : inhibition de la transmission synaptique, affinité compétitive (péni) ou non (céphalo) / récepteur GABA

Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage?



Claire Roger ^{1,2,*}  and Benjamin Louart ^{1,2} 

Table 1. Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G [14,24].

Beta-Lactam	Relative Pro-Convulsive Activity (Reference: Penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8.8
Cefoxitine	1.8

Dosage des β -lactamines

Patients en soins critiques, infections graves

Insuffisance rénale / hyper-clairance

Poids extrêmes

Infections complexes et problèmes de diffusion des antibiotiques

Conclusion

- ⇒ **Nouvelle catégorie SFP : nouveau tableau CA-SFM -SPILF –SFPT**
- ⇒ Particularités du patient âgé : effets secondaires, interactions médicamenteuses, intérêt de la voie sous cutanée
- ⇒ Place des dosages en particulier des Béta-lactamines
- ⇒ Adaptation à la fonction rénale (et dosage)
- ⇒ **Dialogue clinico-biologique**

***Préservons les
antibiotiques,
Changeons nos pratiques.***