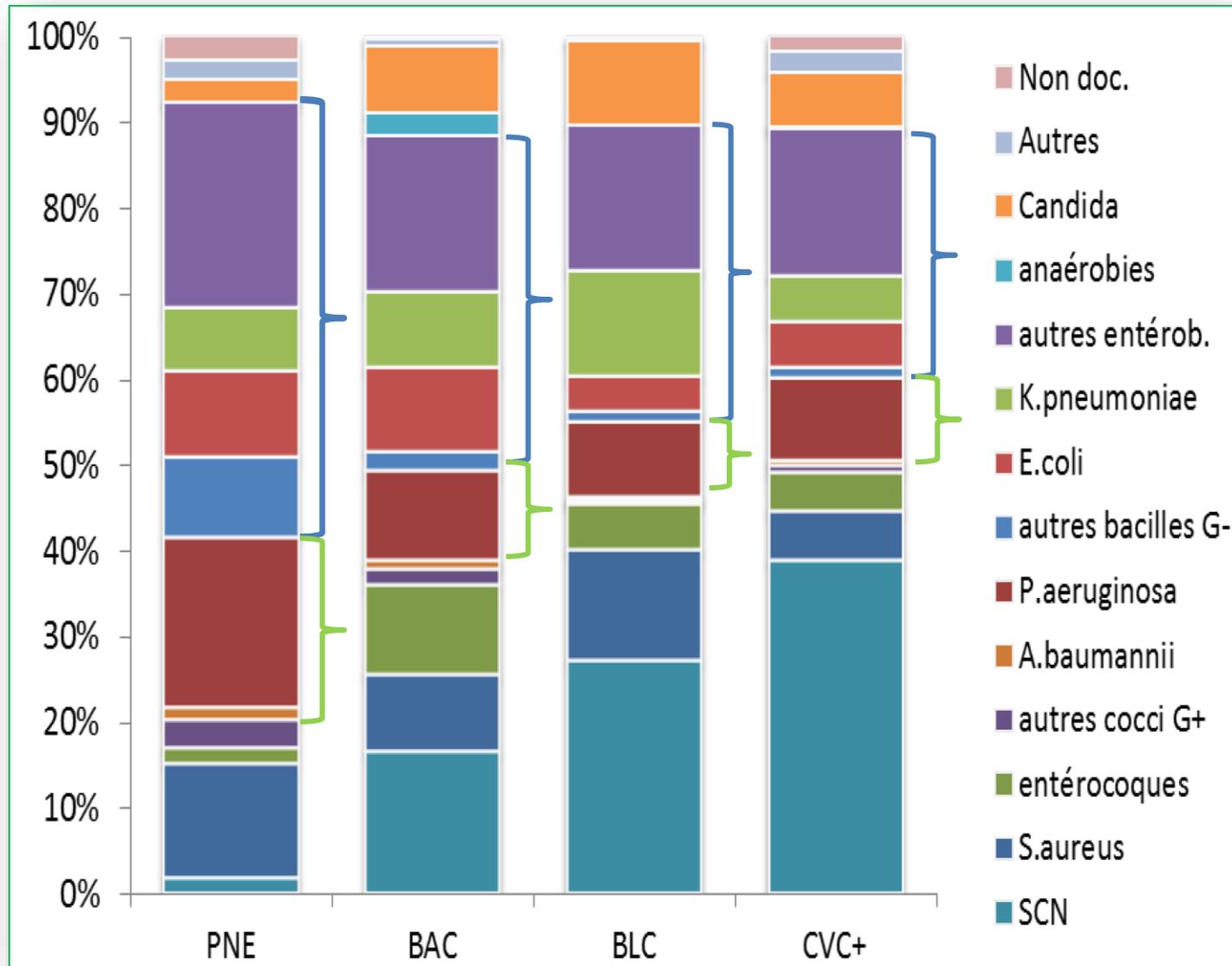


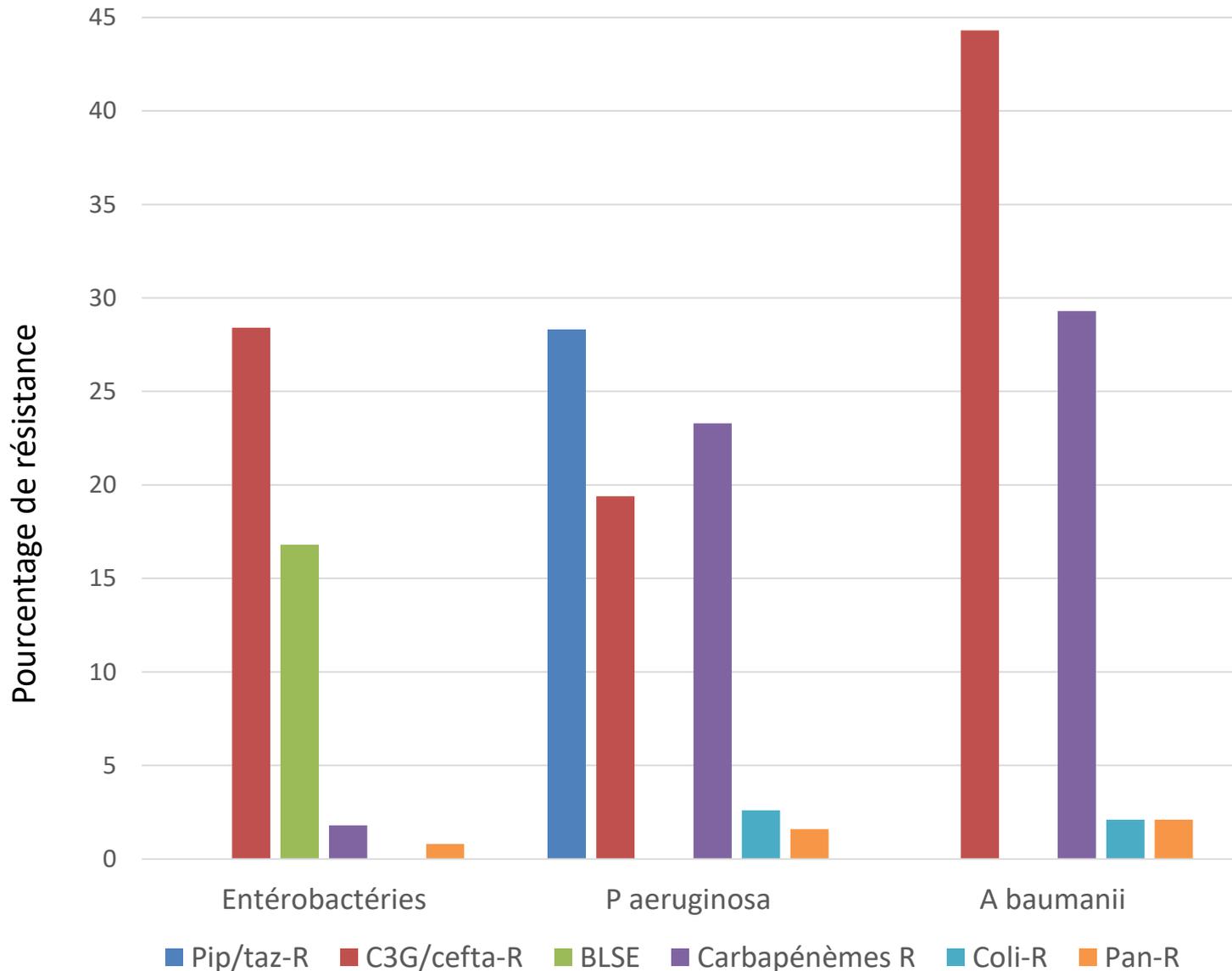


Nouveaux Antibiotiques en réanimation (infections à Bactéries à Gram négatif)

La proportion des infections à BGN en réanimation



La résistance parmi les BGN en réanimation



D'après ReaRaisin 2016. SPF

De quoi parle t-on?

Céphalosporine + IBL

- Ceftolozane/ tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

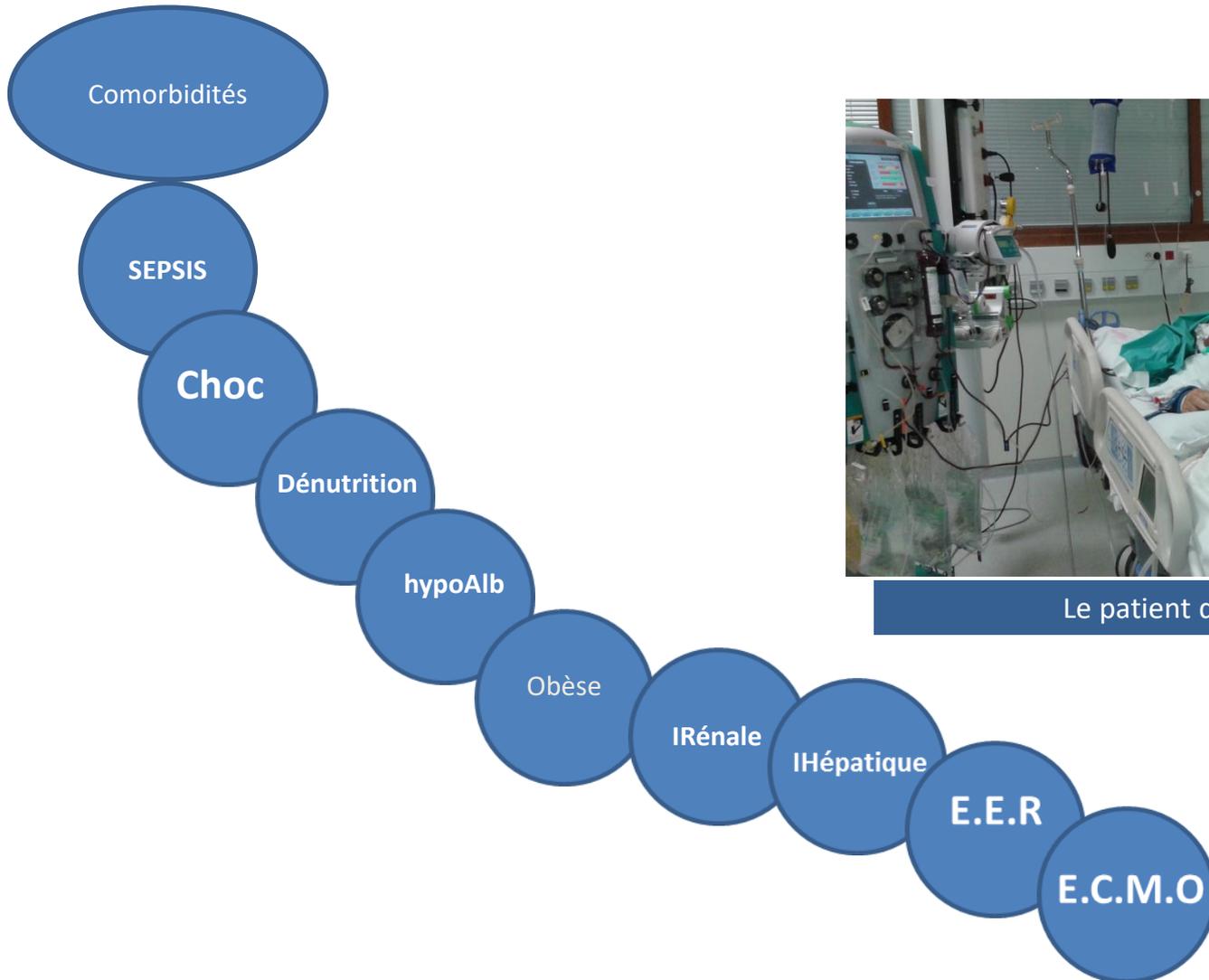
Carbapénème + IBL

- Méropénème-vaborbactam
- Imipénème-cilastatine- relebactam

Céphalosporine conjuguée à un
sidérophore

- Céfidéocol

Dans quel environnement?



Le patient de Réanimation

Quelques nouveaux ATB mis sur le marché



Puis C.S, C3G-IBL,
lipoglycopeptides

2006 Glycylcyclines

2003 Lipopeptides

1999 Oxazolidinones

1962 Quinolones

1962 Streptogramines

1958 Glycopeptides

1952 Macrolides

1950 Aminosides

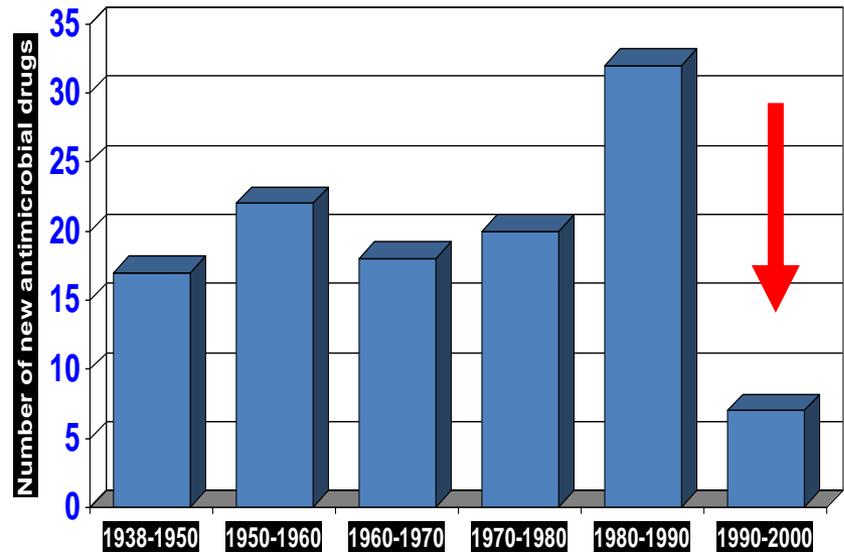
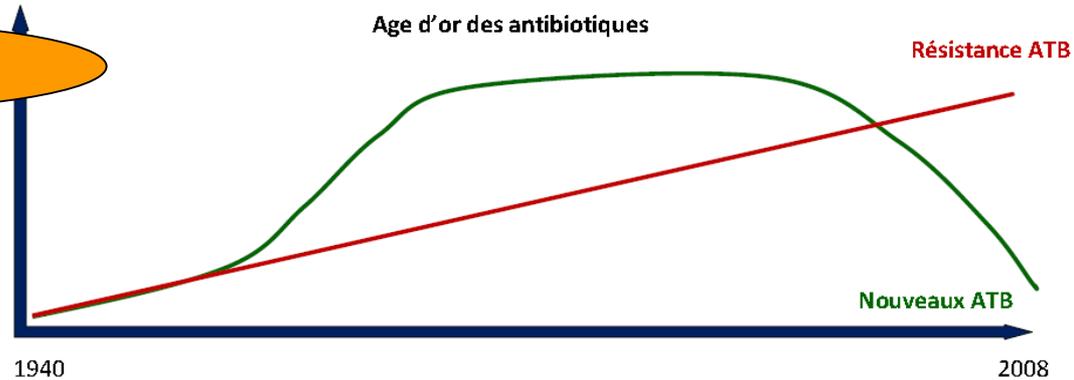
1949 Chloramphenicol

1949 Tetracyclines

1940 B-Lactamines

1936 Sulfonamides

1930 1940 1950 1960 1979 1980 1990 2000



Le patient de Réanimation

spécificités

- Profil des patients
- Facteurs de risques
- Immunodépression
- Séjour antérieur
- Antibiothérapie antérieure
- Colonisation bactérienne (E β LSE, EPC)
- Écologie de l'établissement
- CVC, Hémodialyse,
- Gravité

Antibiothérapie probabiliste-Impact écologique

Feelings



Feelings and Facts



Le patient de Réanimation

Profil des patients
Facteurs de risques
Immunodépression
Séjour antérieur
Antibiothérapie antérieure
Colonisation bactérienne (E β LSE, EPC)
Écologie de l'établissement
CVC, Hémodialyse,
Gravité

Abthérapie probabiliste-Impact écologique

Documentation

PK/PD

IR/IH/CEC

Obésité/ Monitoring

Stratégie d'épargne

Pourquoi une Conférence de Consensus?

Modification de l'écologie bactérienne

Émergence et diffusion de bactéries résistantes aux carbapénèmes

- Production de carbapénémases
- Modification de perméabilité/ efflux

Nouvelles molécules – nouvelles perspectives thérapeutiques

Mésusage- surutilisation

Apparition de résistances

Peu de publications sur le sujet

Essais de non infériorité

Faible niveau de preuve

Conférence de Consensus

30 Novembre 2022

REVIEW

Open Access



The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference

Pierre-François Dequin^{1,2*} , Cécile Aubron³, Henri Faure⁴, Denis Garot², Max Guillot⁵, Olfa Hamzaoui⁶, Virginie Lemiale⁷, Julien Maizel⁸, Joy Y. Mootien⁹, David Osman¹⁰, Marie Simon¹¹, Arnaud W. Thille¹², Christophe Vinsonneau¹³ and Khaldoun Kuteifan⁹

Annals of Intensive Care

Les éléments à considérer

posologie

probabiliste

priorisation

**Nouvelles
molécules**

Mode
d'administration

Association

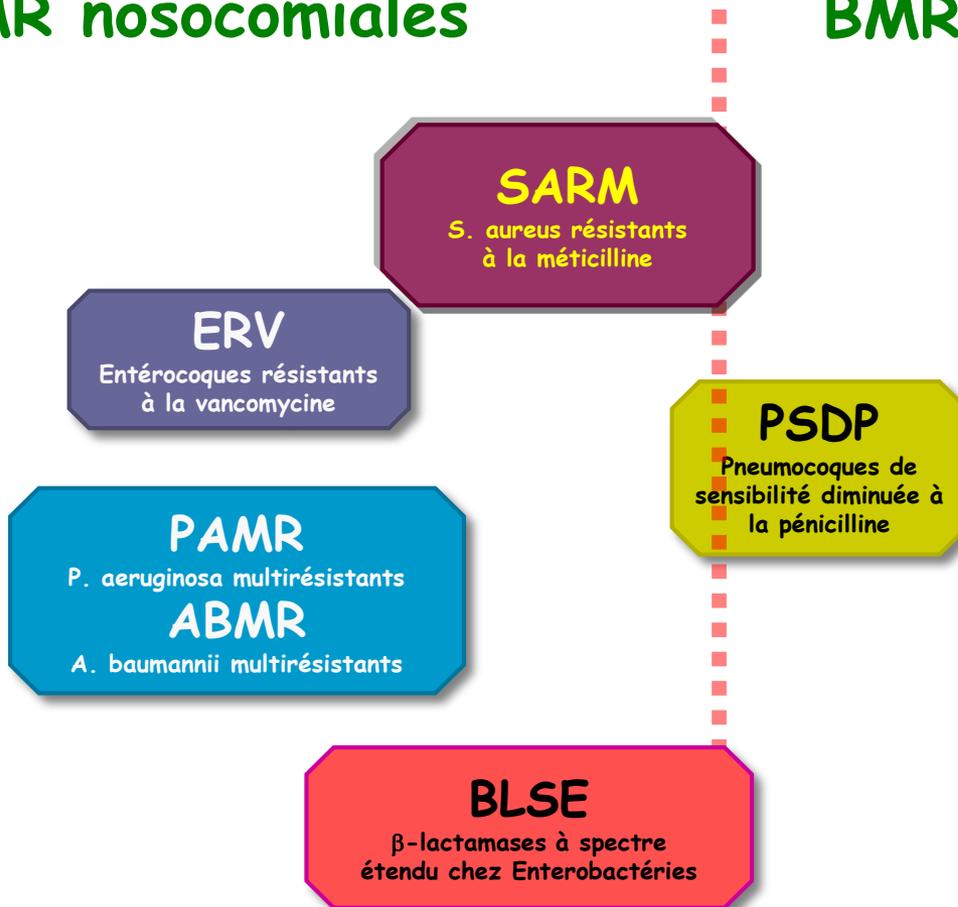
v/s
Carbapénèmes

Emergence de BMR

Hier

BMR nosocomiales

BMR communautaires

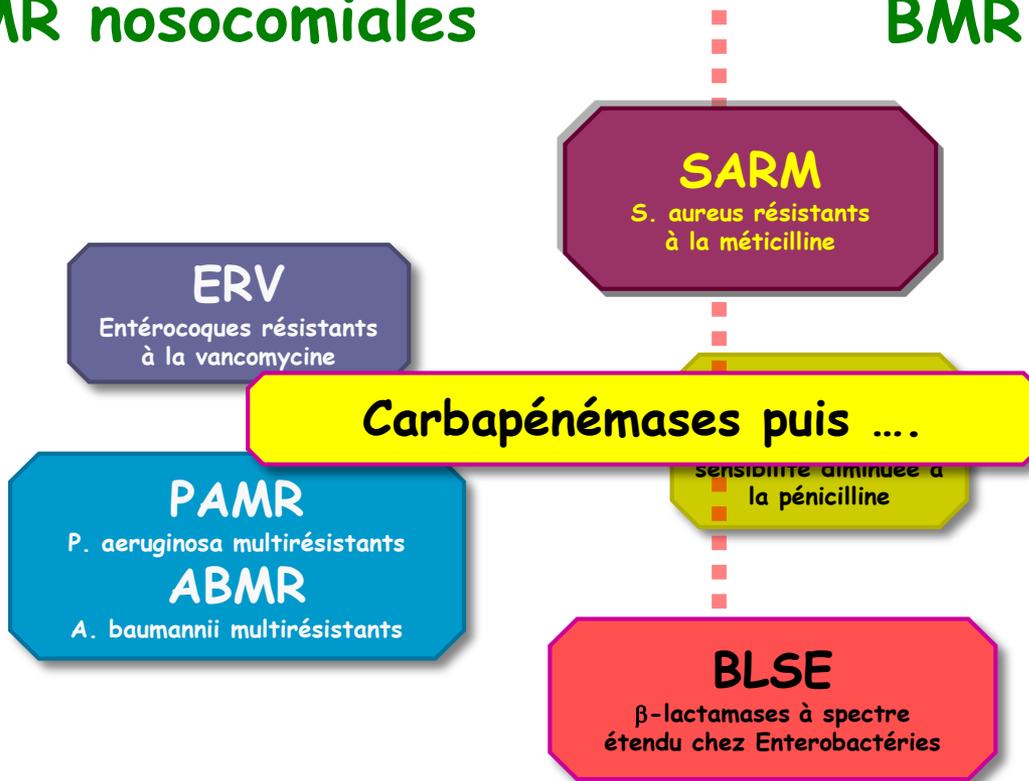


Emergence de BMR

Aujourd'hui

BMR nosocomiales

BMR communautaires



β-lactamases – classification de AMBLER



Classification des βlactamases de AMBLER et exemples

Classe	Site actif	Enzyme	Organismes habituels	Exemples
A	Serine	Spectre étroit	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Penicillinase staphylococcale, TEM-1, TEM-2, SHV-1
A	Serine	Spectre large	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>	SHV-derived, CTX-M, PER-1, VEB-1
A	Serine	Carbapénèmases	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-derived, IMI-1
B	Zinc	Metallo-β-lactamases (carbapénèmases)	<i>B. fragilis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	IMP-1, VI M-1, NDM-1
C	Serine	Céphalosporinases	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, MIR-1, FOX-1
D	Serine	OXA-type enzymes (BLSE, carbapénèmases)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Dérivés-OXA

En synthèse



Antibiotiques β -lactamines

Pénicillines Céphalosporines Monobactames Carbapénèmes

β -lactamases (profils d'hydrolyse)

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

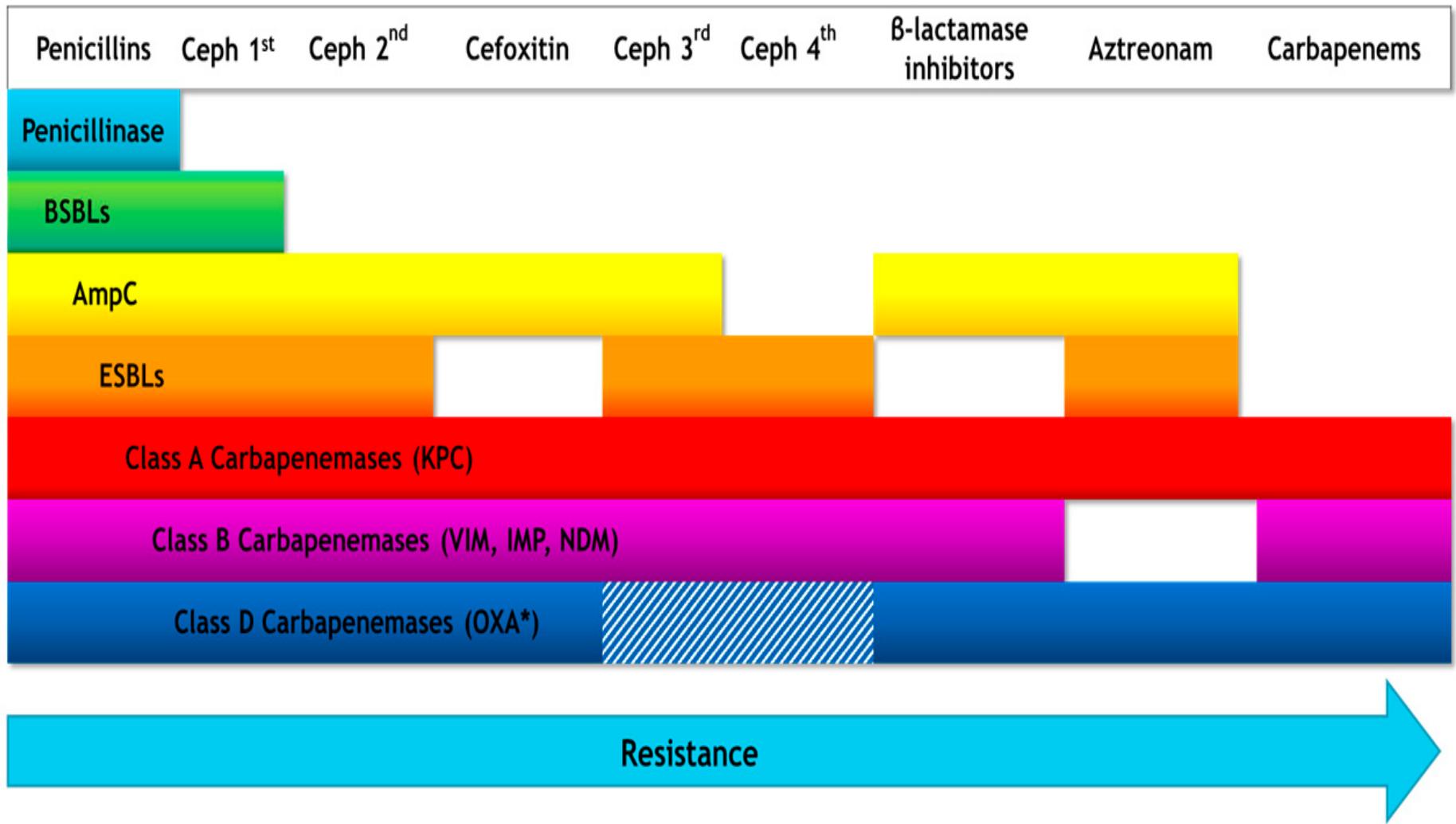
Pénicillinases

BLSE

KPC

OXA-2, OXA-10

OXA-23, OXA-40, OXA-48?
OXA-51, OXA-58



Questions ?

- Q1 Y-a –t-il une place en réanimation, pour l'utilisation **en probabiliste** des nouvelles bêta-lactamines actives contre les bactéries à Gram négatif ?
- Q2 Dans le cadre des infections documentées avec une sensibilité à plusieurs de ces molécules, y a-t-il des éléments pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, écologiques ou médico-économiques de **priorisation**?
- Q3 Quelles sont les **associations possibles** avec ces molécules et dans quel contexte?

Questions ?

- Q4 Devons nous intégrer ces nouvelles molécules dans une **stratégie d'épargne des carbapénèmes** ?
- Q5 Quelles sont les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie disponibles pour les patients de réanimation permettant d'**optimiser** leur mode d'administration, notamment perfusion continue, augmentation de la posologie, stratégie d'administration guidée par le dosage plasmatique de l'antibiotique ?
- Q6 Quelles sont les **adaptations de posologie** en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'obésité ?

- **Q1 Y-a-t-il une place en réanimation, pour l'utilisation en probabiliste des nouvelles bêta-lactamines actives contre les bactéries à Gram négatif**

Recommandation 1A: Il ne faut probablement pas les utiliser en probabiliste chez les patients de réanimation (*grade 2-, niveau de preuve modérée, accord fort*)

Recommandation 1B: Le jury suggère leur utilisation dans la situation exceptionnelle de choc septique survenant

- Patient connu comme porteur d'une EPC ou d'un *P aeruginosa* résistant aux autres antibiotiques anti-pyocyanique
- Soit lors d'une situation d'épidémie locale à l'un de ces germes

(avis du jury, accord fort)

- **Q2 Dans le cadre des infections documentées avec une sensibilité à plusieurs de ces molécules, y a-t-il des éléments pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, écologiques ou médico-économiques de priorisation?**

Recommandation 2A: Données insuffisantes pour choisir entre C/A, M/V ou I/C/R dans les infections à EPC et sensible à ces antibiotiques (*pas de recommandation, niveau de preuve insuffisant, accord fort*)

Recommandation 2B: Le jury suggère de réserver le céfidérol aux cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements suscités dans les infections documentées à EPC de classe A ou D (*avis du jury, accord fort*)

Recommandation 2C: Données insuffisantes pour choisir entre Céficerocol et l'association C/A et aztréonam dans les infections documentées à EPC de type métallo- β -lactamase, Notamment NDM (*pas de recommandation, niveau de preuve insuffisant, accord fort*)

- **Q2 Dans le cadre des infections documentées avec une sensibilité à plusieurs de ces molécules, y a-t-il des éléments pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, écologiques ou médico-économiques de priorisation?**

Recommandation 2D: Données insuffisantes pour choisir entre C/T,C/A et I/C/R dans les infections documentées à *P aeruginosa* résistant aux autres antibiotiques (*pas de recommandation, niveau de preuve insuffisant, accord fort*)

Recommandation 2E: Le jury suggère de réserver le céfidérol aux cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements suscités dans les infections documentées à *P aeruginosa* résistant aux autres antibiotiques (*avis du jury, accord fort*)

Recommandation 2F: Il ne faut probablement pas utiliser le céfidérol dans les infections à *A baumannii* résistant aux carbapénèmes , sauf s'il n'existe aucune autre option disponible (*grade 2-, niveau de preuve modéré, accord fort*)

- **Q3 Quelles sont les associations possibles avec ces molécules et dans quel contexte?**

Recommandation3: Les données sont insuffisantes pour recommander une association de ces nouvelles molécules aux aminoglycosides ou à d'autres antibiotiques
(pas de recommandation, niveau de preuve insuffisant, accord fort)

- **Aminosides:** In vitro il semble exister une synergie entre C/A ou C/T , mais aucune donnée disponible montrant le bénéfice de ces associations ,notamment sur la survie. Dans quelques cas cliniques et études rétrospectives, de niveau de preuve insuffisant, on ne retrouve pas de toxicité accrue ni de particularité par rapport à l'association des aminosides avec d'autres bêta-lactamines.
- **Colistine:** Effet synergique inconstant in vitro. Un antagonisme a même été retrouvé avec C/A in vitro. In vivo on ne dispose que de cas cliniques qui insistent sur la toxicité rénale connue de la colistine.
- **Tigécycline,Fosfomycine:** synergie inconstamment retrouvée in vitro et les données cliniques ont un très faible niveau de preuve

- **Q4 Devons nous intégrer ces nouvelles molécules dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes**

- Recommandation 4: Le jury suggère de ne pas utiliser ces nouvelles molécules dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes (*avis du jury, accord fort*)

Dans les infections documentées à des germes sensibles à la fois à ces nouvelles molécules et aux carbapénèmes

- Tous les essais sont en faveur d'une simple non infériorité (en dehors d'une étude ancillaire)
- Les études médico-économiques ne privilégie pas une des deux stratégies
- Impact écologique encore mal évalué pour ces nouvelles molécules [*mais émergence de résistance après utilisation C/T (14% P aeruginosa) , C/A (15% K pneumoniae), ↑ CMI sous céfidérol*]
- AB de recours pour certaines infections à EPC ou à P aeruginosa résistant aux autres antibiotiques anti-pyocyanique

- **Q5 Quelles sont les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie disponibles pour les patients de réanimation permettant d'optimiser leur mode d'administration, notamment perfusion continue, augmentation de la posologie, stratégie d'administration guidée par le dosage plasmatique de l'antibiotique**

Recommandation 5A: Afin d'augmenter la durée pendant laquelle la concentration plasmatique de l'antibiotique dépasse la concentration cible, il faut utiliser une perfusion prolongée (2 à 4 h) de ces molécules (*grade 1+, niveau de preuve élevé, accord fort*)

Recommandation 5B: Le jury suggère d'augmenter la posologie de certaines de ces molécules dans les situations à risque de sous-dosage, notamment clairance rénale augmentée, CMI élevée, foyer à risque de pénétration difficile (*avis du jury, accord fort*)

Recommandation 5C: Il n'y a pas d'argument pour une stratégie d'utilisation de ces antibiotiques guidée par le dosage plasmatique systématique (*pas de recommandation, niveau de preuve insuffisant, accord fort*)

- **Q6 Quelles sont les adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'obésité**

Recommandation 6A: En cas d'insuffisance rénale aiguë, il ne faut probablement pas adapter la posologie de ces molécules dans les premières 24 heures du traitement
(grade 2-, niveau de preuve modéré, accord fort)

Recommandation 6B: Au-delà des premières 24 heures du traitement, il faut adapter la posologie de ces molécules à la clairance de la créatinine, ou au mode d'épuration extra-rénale le cas échéant *(grade 1+, niveau de preuve élevé, accord fort)*

- **Q6 Quelles sont les adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'obésité**

Recommandation 6C: Le jury suggère de ne pas diminuer la posologie de ces molécules en cas d'insuffisance hépatocellulaire (*avis du jury, accord fort*)

Recommandation 6D: Le jury suggère de ne pas augmenter la posologie de ces molécules en cas d'obésité (*avis du jury, accord fort*)

Conférence de Consensus

30 Novembre 2022

REVIEW

Open Access



The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference

Pierre-François Dequin^{1,2*} , Cécile Aubron³, Henri Faure⁴, Denis Garot², Max Guillot⁵, Olfa Hamzaoui⁶, Virginie Lemiale⁷, Julien Maizel⁸, Joy Y. Mootien⁹, David Osman¹⁰, Marie Simon¹¹, Arnaud W. Thille¹², Christophe Vinsonneau¹³ and Khaldoun Kuteifan⁹

Annals of Intensive Care