

Ce que je pense et comment j'utilise.... les céphalosporines

O. Leroy

Service de réanimation et maladies infectieuses

CH Tourcoing

Préambule

- **Limitations du sujet aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) injectables prescrites à l'hôpital**
- **Distinction +/- arbitraire entre les C3G suivantes**
 - **C3G sans activité sur *P.aeruginosa***
 - Céfotaxime et ceftriaxone
 - **C3G avec activité anti-*P.aeruginosa***
 - Ceftazidime
 - **C3G « à très large spectre »**
 - Céfépime

Ce que j'en pense...

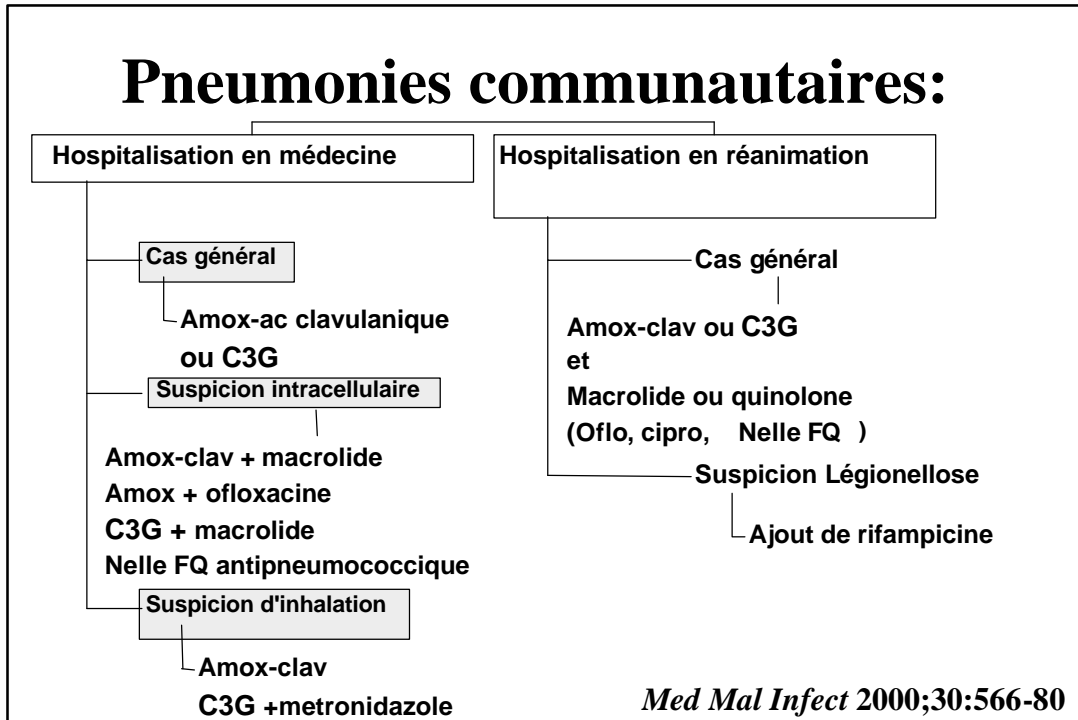
- **Ce sont des ATB**
« irremplaçables »
car proposées par
toutes les
recommandations
- **Leur usage**
« intensif » est à
l'origine de
l'émergence de
résistance

Exemples de recommandations usuelles et consensuelles

- **Pneumonies communautaires**
- **Pneumonies nosocomiales**
- **Infections urinaires hautes**
- **Péritonites**
- **Méningites**

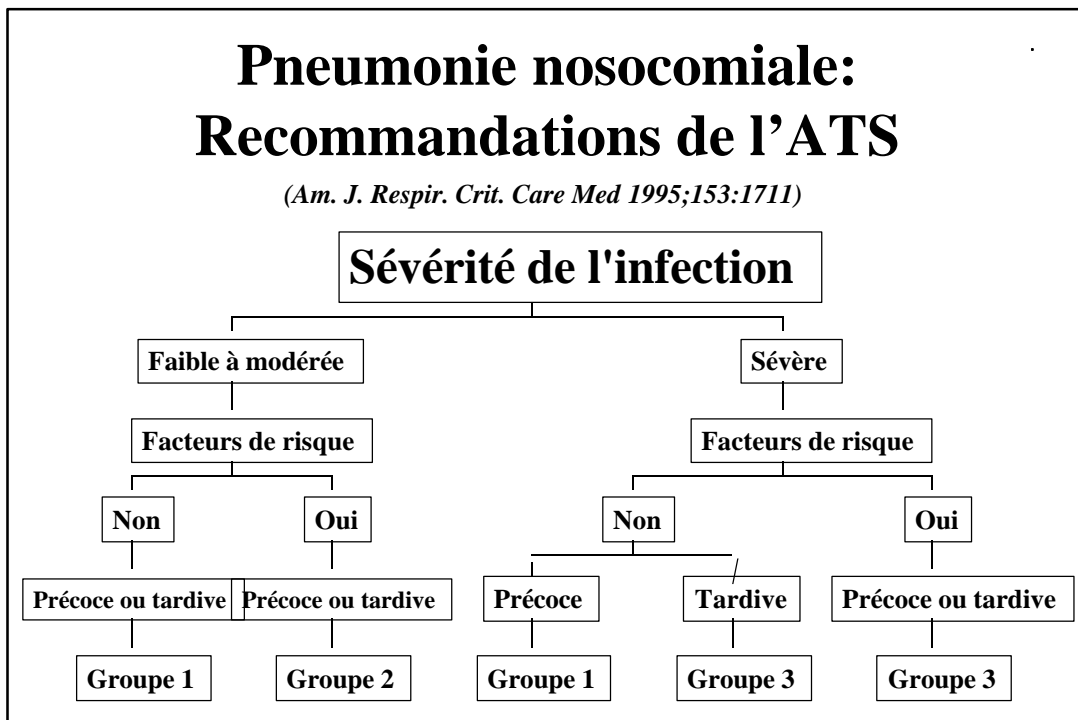
ATB Probabiliste

Pneumonies communautaires:



Pneumonie nosocomiale: Recommandations de l'ATS

(Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711)



Pneumonie nosocomiale: Recommandations de l'ATS

- **Groupe 1**

patient sans «facteur de risque notable» & infection soit peu sévère, quelque soit son moment de début, soit sévère mais précoce.

- **Groupe 2**

patient avec des «facteurs de risque notables», mais infection peu sévère et cela quel que soit son moment de survenue

- **Groupe 3**

patient avec infection sévère, soit précoce & facteurs de risque soit tardive.

Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;153:1711

Pneumonie nosocomiale: Recommandations de l'ATS Groupe 1

- **Germes causals**

Enterobactéries

- *E.coli*
- *Klebsiella sp*
- *Enterobacter*
- *Proteus*
- *Serratia*

H.influenzae

MS *S.aureus*

S.pneumoniae

- **Antibiotiques**

- Céphalosporine
 - seconde génération
 - C3G sans activité anti -*Pseudomonas*
- Béta-lactamine + inhibiteur

Si allergie à pénicilline

- Fluoroquinolone
- clindamycine + aztreonam

**Pneumonie nosocomiale:
Recommandations de l'ATS
Groupe 3**

Antibiotiques

Germes causals = Idem

+

- *P.aeruginosa*
- *Acinetobacter sp*
- MR *S.aureus*

Aminoside ou ciprofloxacine

+

**Pénicilline Anti*Pseudomonas*
Béta-lactamine + Inhibiteur
Imipénème
C3G anti *Pseudomonas*
Aztreonam**

+/- glycopeptides

Infections urinaires hautes

• **Pyélonéphrite:**

– **Non compliquée**

- **C3G sans activité sur *Pseudomonas* ou quinolone**

– **Compliquée**

- **Aminoside + [C3G sans activité sur *Pseudomonas* ou quinolone]**

Péritonites secondaires

- **Perforation viscère creux**
- **Nécroses viscérales**
- **Extension foyer infectieux voisin**
- **Post-opératoires**
- **Dialyse péritonéale**
 - **Communautaire**
 - **Nosocomiale**

ATB des péritonites secondaires

- **Communautaires sus méso coliques**

- **Sans signe de gravité**
- **Chirurgie complète**

-Amox-clav
-Céphamycine

- **Signes de gravité**
- **Amox-clav**
- **C3G + anti-anaérobie**
- +
- **aminoside ou quinolone**

Carlet J. Lettre Infect 1997

ATB des péritonites secondaires

• Communautaires sous méso coliques

- Sans signe de gravité
- Chirurgie complète

-Amox-clav
-C3G + anti-anaérobie

Signes de gravité

[Amox-clav ou
(C3G + anti-anaérobie)
+
(aminoside ou quinolone)]
ou
Pipéracilline -tazobactam
imipénème

Carlet J. *Lettre Infect* 1997

ATB des péritonites secondaires

• Nosocomiales

- Pipéracilline-tazobactam
- Imipénème
- [céfepime ou ceftazidime] + anti-anaérobie

ET

- aminoside ou quinolone

ET éventuellement

- glycopeptide et antifongique

Carlet J. *Lettre Infect* 1997

Méningites purulentes

Examen direct négatif

- **orientation**
 - pneumocoque : C3G +/- vancomycine
 - méningocoque : amoxicilline ou C3G
 - Listéria : amoxicilline + gentamicine
- **pas d'orientation mais signes de gravité:**
 - amoxicilline + C3G
- **pas d'orientation et pas de signes de gravité:**
 - amoxicilline ou C3G

Méningites purulentes

Examen direct positif

- **Bacille Gram + = amoxicilline + gentamicine**
- **Cocci Gram négatif = amoxicilline ou C3G**
- **Cocci Gram positif = C3G +/- vancomycine**
- **Bacille Gram - = C3G ou autre bêta-lactamine**

Impact « écologique » des C3G

- « The weight of evidence suggests that empirical use of C3G as workhorse empirical antibiotic therapy should be avoided ».
- In many ICU's, these antibiotics may be unable to provide adequate empirical coverage and, in addition, they have been implicated in outbreaks of multidrug - resistant organisms of a variety of species ».

Paterson DL, Rice LB *Clin Infect Dis* 2003;36:1006-12

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des BMR

Entérocoque Résistant à la Vancomycine

1- Usage massif des C3G et Quinolones

Emergence des entérocoques dans flore digestive

+

Usage massif des glycopeptides

VRE

2- Emergence des SARM

3- Usage des glycopeptides dans
colite Pseudomembraneuse

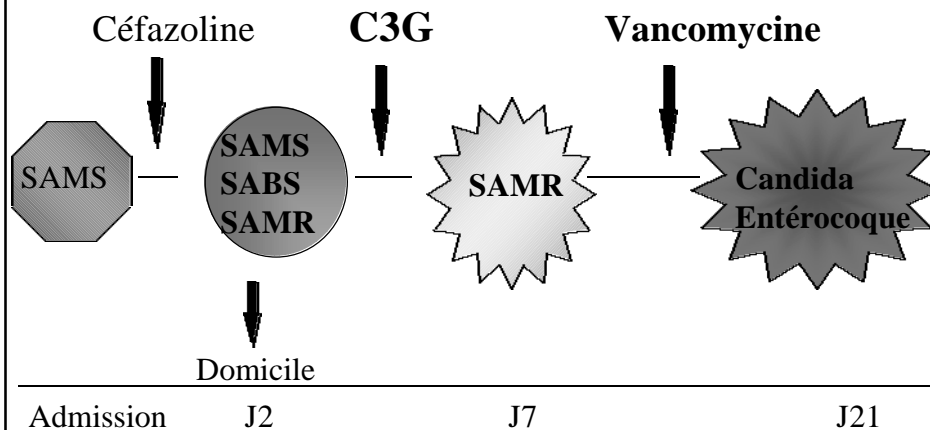
French *Clin Infect Dis* 1998;27:S75-S83

Enquête sur une incidence anormale de *S.aureus* méti R

- Hôpital nord-américain avec taux endémique de SAMR > 40%.
- 3 questions posées
 - incidence accrue du portage des SAMR en ville ?
 - défaut des mesures d'hygiène ?
 - pression de sélection antibiotique ?

Schentag JJ et al. *Clin. Infect. Dis* 1998;26:1204-14.

Responsabilité de la pression de sélection des Antibiotiques



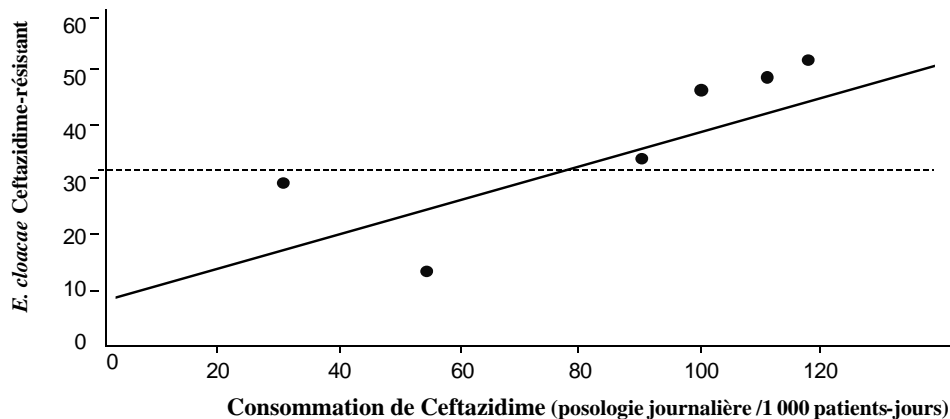
Schentag JJ et al. *Clin. Infect. Dis* 1998;26:1204-14.

Relation antibiothérapie - résistances

- **Projet ICARE**
- **Relation entre incidence de la résistance et consommation d'antibiotiques**
- **Phase I**
 - 8 hôpitaux
 - 13 couples germes -ATB

Germes	ATB
<i>Acinetobacter</i>	Pipéracilline
<i>Acinetobacter</i>	Ceftazidime
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem
<i>E.cloacae</i>	Ceftazidime
<i>Enterococcus</i>	Vancomycine
<i>E.coli</i>	Ceftazidime
<i>E.coli</i>	Ciprofloxacine
<i>K.pneumoniae</i>	Ceftazidime
<i>P.aeruginosa</i>	Pipéracilline
<i>P.aeruginosa</i>	Ceftazidime
<i>P.aeruginosa</i>	Imipenem
<i>S.aureus</i>	Oxacilline
SCN	Oxacilline

Monnet DL *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-94

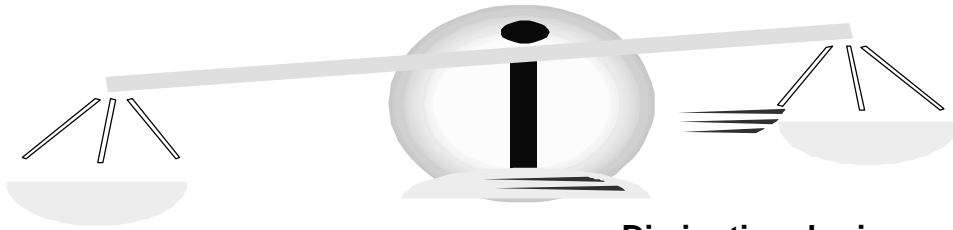


→ Il y a une forte corrélation entre l'utilisation de la ceftazidime et le pourcentage de résistance d'*E.cloacae* à cet antibiotique

(Pearson's correlation coefficient = 0.85; P=.005)

Monnet DL *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-94

Au total



**Traitement antibiotique adéquat
Respect des recommandations**

**Diminution du risque de
Sélection de résistants**

Paterson DL, Rice LB *Clin Infect Dis* 2003;36:1006-12

Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inadéquate dans les infections sévères

- **Étude prospective entre Juillet 1997 et Mars 1998**
- **Services de réanimation médicale et chirurgicale**
- **2000 patients consécutifs**
 - 1207 patients admis pour motif médical
 - 793 patients admis en post-opératoire
- **655 patients ont reçu une antibiothérapie pour infection**
- **26 % des patients ont reçu une antibiothérapie inadéquate**

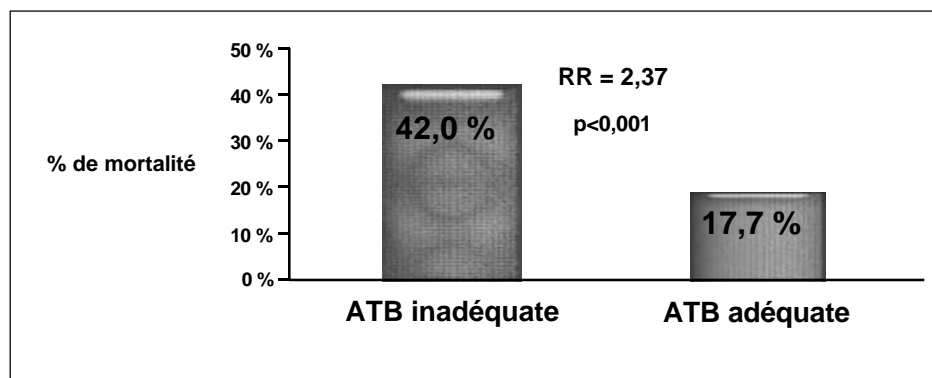
M. Kollef *Chest* 1999;115:462-74

Description des patients traités

	Variables	n=655	%
Sévérité du sepsis	• SRIS*	643	98,2 %
	• Sepsis	423	64,6 %
	• Sepsis sévère	185	28,2 %
	• Choc septique	152	23,2 %
Nature de l'infection	• Communautaire	369	56,3 %
	• Nosocomiale	213	32,5 %
	• D'origine mixte	73	11,2 %
Foyer infectieux	• Poumon	411	62,7 %
	• Tractus urinaire	157	24,0 %
	• Bactériémie	151	23,0 %
	• Tractus digestif	89	13,6 %
	• Divers	72	11,0 %
	• Plaie opératoire	57	8,7 %

M. Kollef *Chest* 1999;115:462-74

Une antibiothérapie probabiliste inadéquate augmente la mortalité des infections sévères



M. Kollef *Chest* 1999;115:462-74

Comment faire face à ce dilemme ?

Trois stratégies thérapeutiques sont possibles

- **Restriction d'usage de certains antibiotiques**
- **« Cycling »**
- **Antibiothérapie initiale maximaliste avec désescalade secondaire**

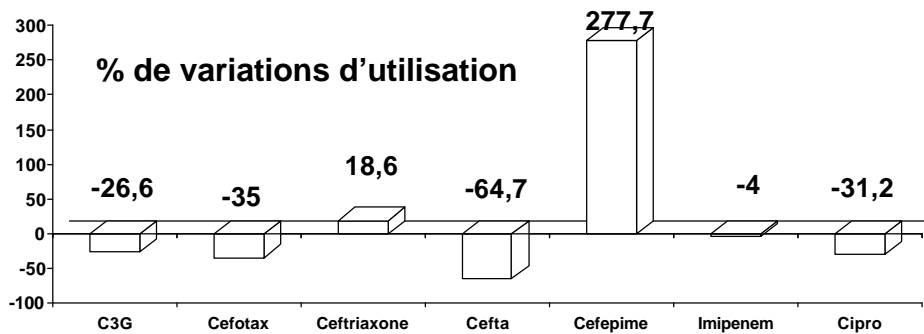
Restriction d'usage de certains antibiotiques

- **Intérêt et efficacité décrites lors de certaines épidémies**
- **Effet bénéfique sur la mortalité des patients...**

**Paterson DL, Rice LB *Clin Infect Dis* 2003;36:1006-12
Du B et al. *Crit Care Med* 2003;31:1088-93.**

Intérêt pronostic de la restriction des C3G

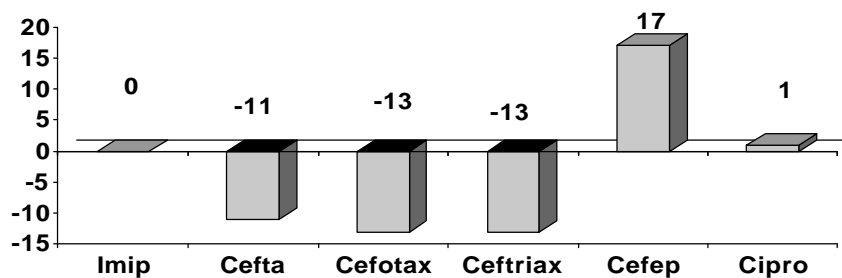
- 2 périodes d'étude, sans ou avec restriction des C3G.
- 560 vs. 645 patients



Du B et al. *Crit Care Med* 2003;31:1088-93.

Intérêt pronostic de la restriction des C3G

- Diminution de la résistance des bacilles à Gram négatif



- Diminution de la mortalité liée à l'infection: 36.3% vs. 19.3%

Du B et al. *Crit Care Med* 2003;31:1088-93.

Exemples dits de « cycling »

- 1 service de réanimation médicale de 16 lits
- Période de 2 ans (01/95 12/96) de référence avec prescription de ceftazidime et cipro pour PNP Noso
- Période de 2 ans avec nouvelle politique de l'antibiothérapie
 - Restriction des prescriptions de ceftazidime et cipro
 - Cycling des molécules
 - Prescriptions faites par un référent
 - Désescalade +++

Gruson D *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43

Rotation des antibiotiques

PNP Noso tardive

- **Béta-lactamines:**
 - 4 ATB - 1 mois chacun
- **Aminosides**
 - 4 ATB - 1 mois chacun
- **4 couples différents**
 - cefepime - amika
 - pipéra/tazo - tobra
 - imipenem- netil
 - Ticar/clav - isépa

PNP Noso précoce

- **Béta-lactamines:**
 - 4 ATB - 1 mois chacun
 - amox-clav, cefotaxime, ceftriaxone, cefpirome
- **Association avec**
 - Aminosides ou fosfomycine
- **Restriction des quinolones**

Gruson D *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43

Résultats

- **Diminution du nombre des pneumonies nosocomiales:**
 - 231 dans 1ère période à 161 dans seconde ($p < 0.001$)
- **Diminution du nombre des antibiothérapies inadéquates**
 - 73/231 (32%) dans 1ère période vs 32/161 (20%) dans 2ème période ($p < 0.05$)

Gruson D *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43

Antibiothérapie « maximaliste » avec désescalade

Qu'est-ce qu'une antibiothérapie « maximaliste » ?

- **Antibiothérapie qui, à un moment donné, donne à un patient donné la plus grande chance de survie ou de guérison (F.Trémolières)**

Antibiothérapie « maximaliste » avec désescalade

- **Comment faire une antibiothérapie « maximaliste »?**
 - **Connaissances épidémiologiques générales**
 - **Connaissances épidémiologiques locales**
 - **Utilisation d'antibiotiques selon les règles usuelles de prescription (dose, intervalle, durée...)**
 - **Diagnostic précis de la pathologie infectieuse traitée**
 - **C'est le traitement qui est probabiliste, pas le diagnostic (F. Trémolières)...**

Rationnels de la désescalade

- **Il est donc nécessaire**
 - **d'isoler l'agent causal, par des méthodes microbiologiques dont on connaît la sensibilité et la spécificité**
 - **d'adapter l'antibiothérapie à la sensibilité du germe causal**
 - **de réaliser, dans la mesure du possible, une désescalade thérapeutique...**

Exemple de notre attitude pour les pneumonies nosocomiales à Tourcoing

- **Étude prospective 1994 -99**
- **124 patients avec PNP Nosocomiale documentée**
- **Répartition selon durée VM et ATB antérieure +/-**
 - **Étude des données bactériologiques**
 - **Étude de l'adéquation des antibiotiques usuels**
 - **Monothérapie**
 - **Association**

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

Résultats

- **Classification selon durée de ventilation et antibiothérapie antérieure**
 - **31 patients dans groupe A (VM < 7 jours, ATB = 0)**
 - **33 patients dans groupe B (VM < 7 jours, ATB = +)**
 - **3 patients dans groupe C (VM > 7 jours, ATB = 0)**
 - **57 patients dans groupe D (VM > 7 jours, ATB = +)**

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

Données bactériologiques

	Total	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Nb épisodes	124	31	33	3	57
Nb germes	154	41	36	4	73
<i>S.pneumoniae</i>	9	5	2		2
SAMS	19	12 ‡	1	1	5
SAMR	10		1	1	8§
<i>H.influenzae</i>	10	8	1		1
<i>M.catarrhalis</i>	5	4			1
<i>E.coli</i>	8	4	3		1
KES	19	1	7	1	10
<i>Proteus sp</i>	5		1		4
<i>P.aeruginosa</i>	48	5	16 ll, ¶	1	26¶
<i>S.maltophilia</i>	8	1	3		4
<i>Acinetobacter sp</i>	9				9
Autres	4	1	1		2

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

Sensibilité ATB / épisodes

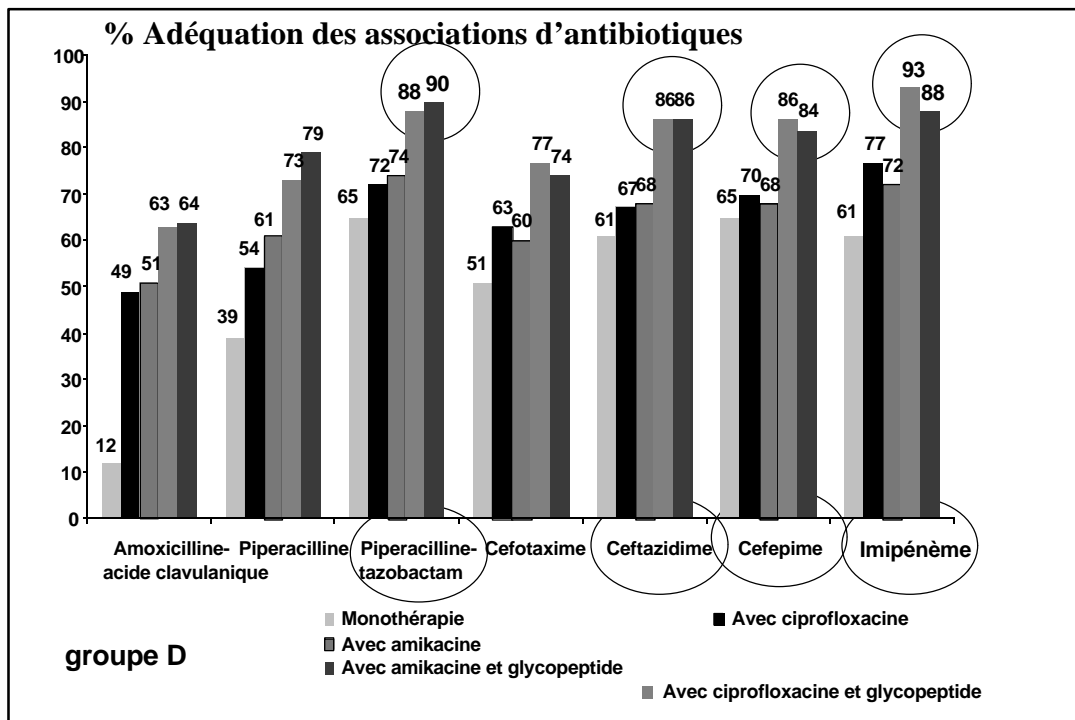
Episodes	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
	n=31	n=33	n=3	n=57
Amoxicilline-acide clavulanique	71	12	33	12
Céfotaxime	93	67	33	51
Pipéracilline	35	58	0	39
Pipéracilline - tazobactam	84	76	33	65
Ceftazidime	90	79	67	61
Céfépime	94	88	67	65
Imipenem	93	85	33	61
Amikacine	81	76	67	47
Ciprofloxacine	64	54	33	44

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945

Sensibilité ATB / épisodes

- Pour les patients du groupe D, aucune monothérapie n'apparaît adéquate
 - Moins de 70% de probabilité d'adéquation
 - Intérêt de l'étude d'associations

P. Girardie ICAAC 2000 Abst 944 & 945



En Conclusion

- **Usage possible des céphalosporines de 3ème génération en mélangeant**
 - **Restriction:** « Ceftazidime pour *P.aeruginosa* documentée »
 - « **Cycling** »: notre écologie nous permet de choisir entre de nombreuses bêta-lactamines
 - **Désescalade lors de la réception des données bactériologiques**
 - C3G puis amoxicilline si *S.pneumoniae* péni S