

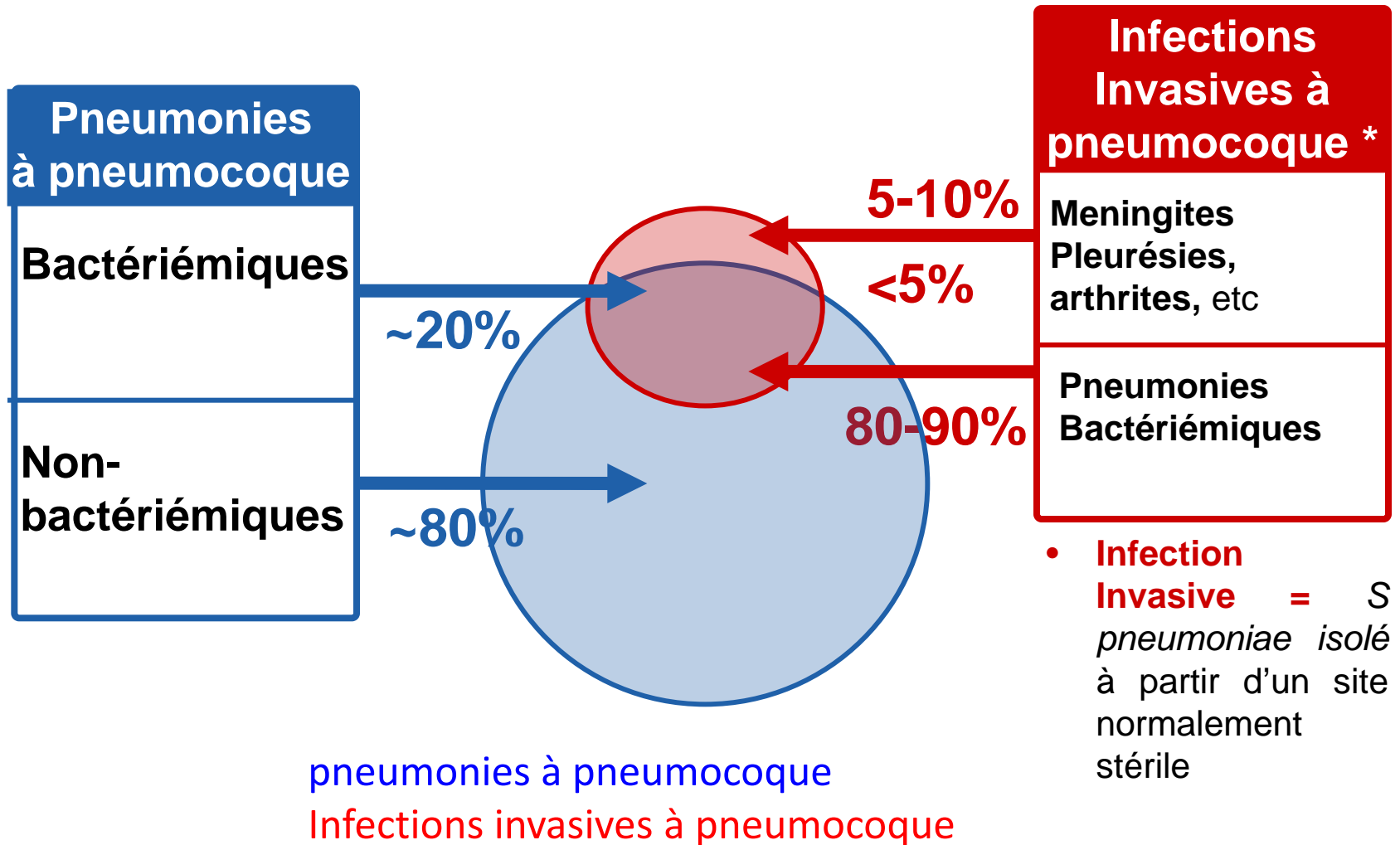


Impact de la résistance sur le traitement des infections invasives à Pneumocoque



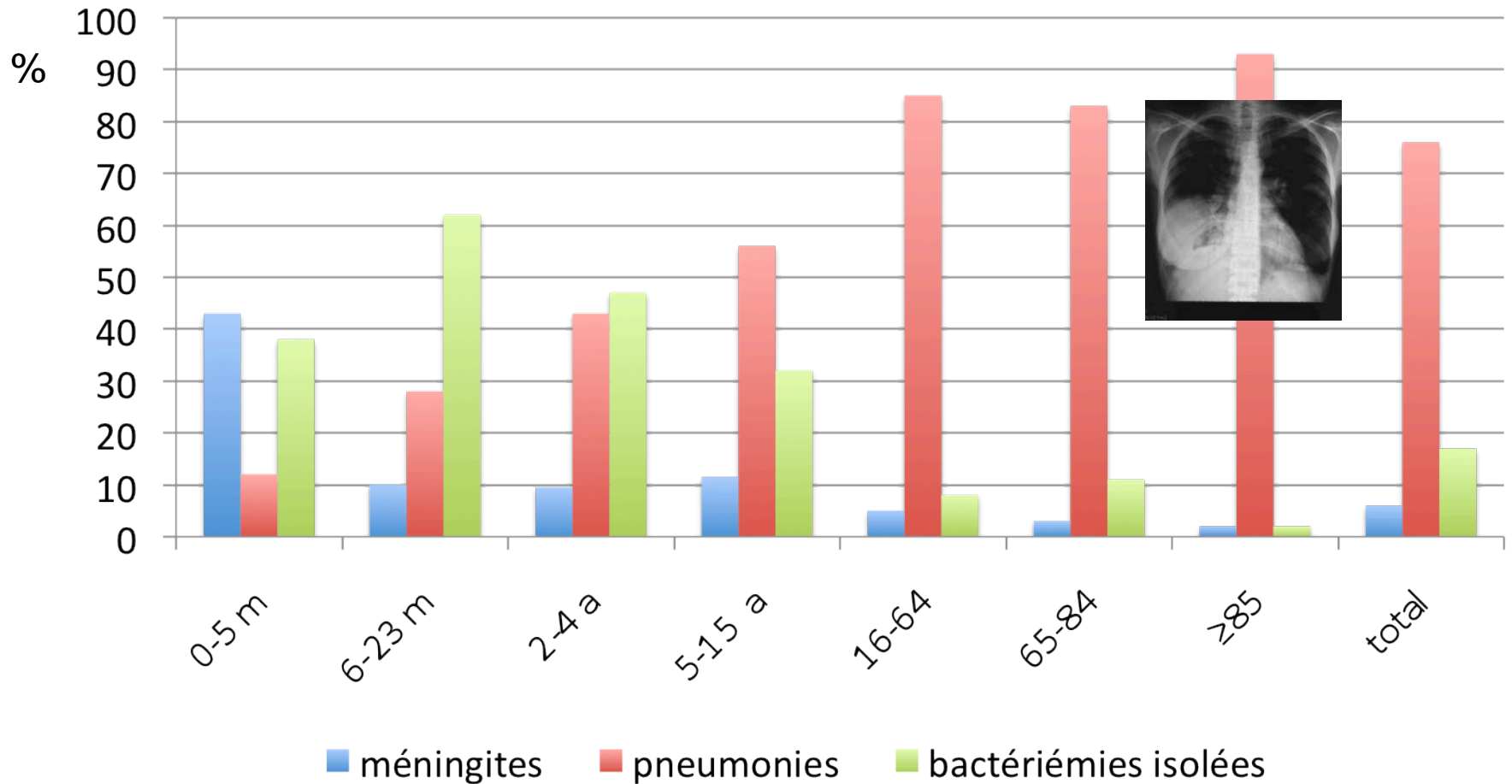
J Gaillat

Le spectre des infections invasives à pneumocoque : overlap entre pneumonies et infections invasives



La pneumonie; expression clinique favorite des IIP chez l'adulte

Epidémiologie des infections invasives à pneumocoque au Canada 1998–2007



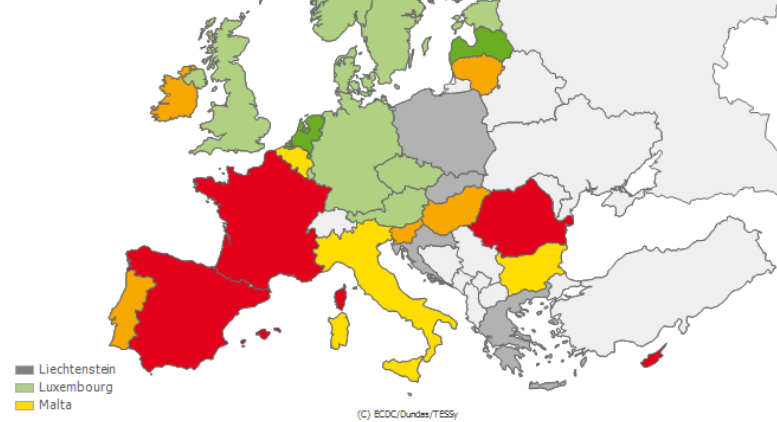
Peut on préjuger de la positivité des hémoculture sur la clinique?

- NON : pas de différence significative même si tableau un peu plus fébrile, tachycardie ou tension diastolique un peu plus basse.
- overlap clinique entre bactériémies et PAC non bactériémiques
- En conséquence l'antibiothérapie probabiliste devrait en théorie prendre en compte la possibilité d'une bactériémie

2006

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

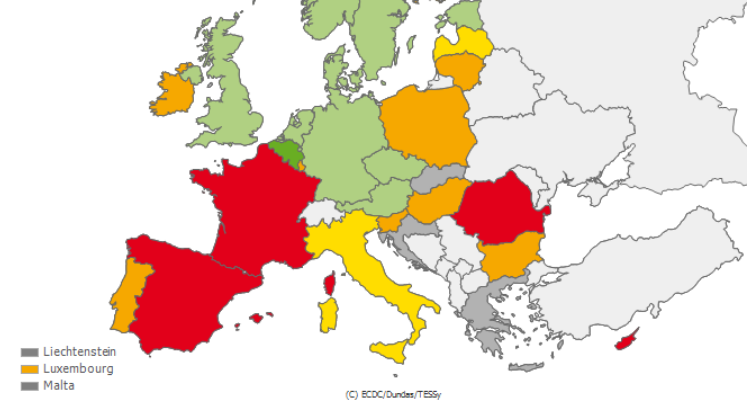


(C) ECDC/Dundes/TESSy

2010

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

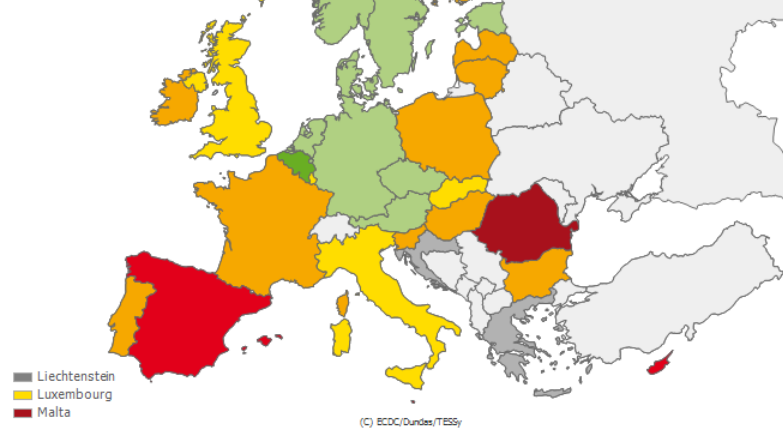


(C) ECDC/Dundes/TESSy

2011

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

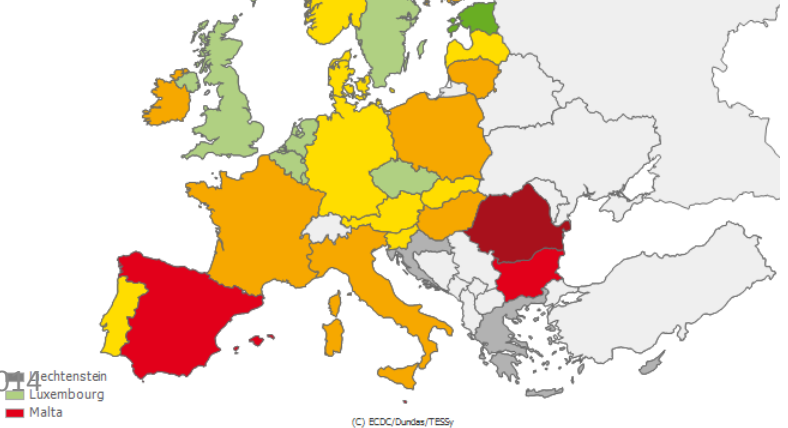


S pneumoniae Pénis I+R (>0,12mg/l)

(C) ECDC/Dundes/TESSy

2012

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

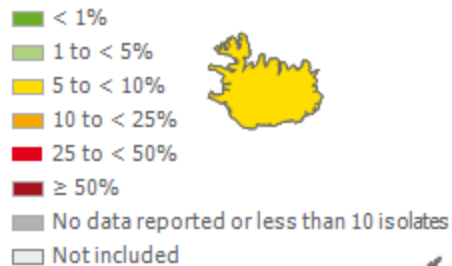


CI Tunis 2014
 ■ Liechtenstein
 ■ Luxembourg
 ■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

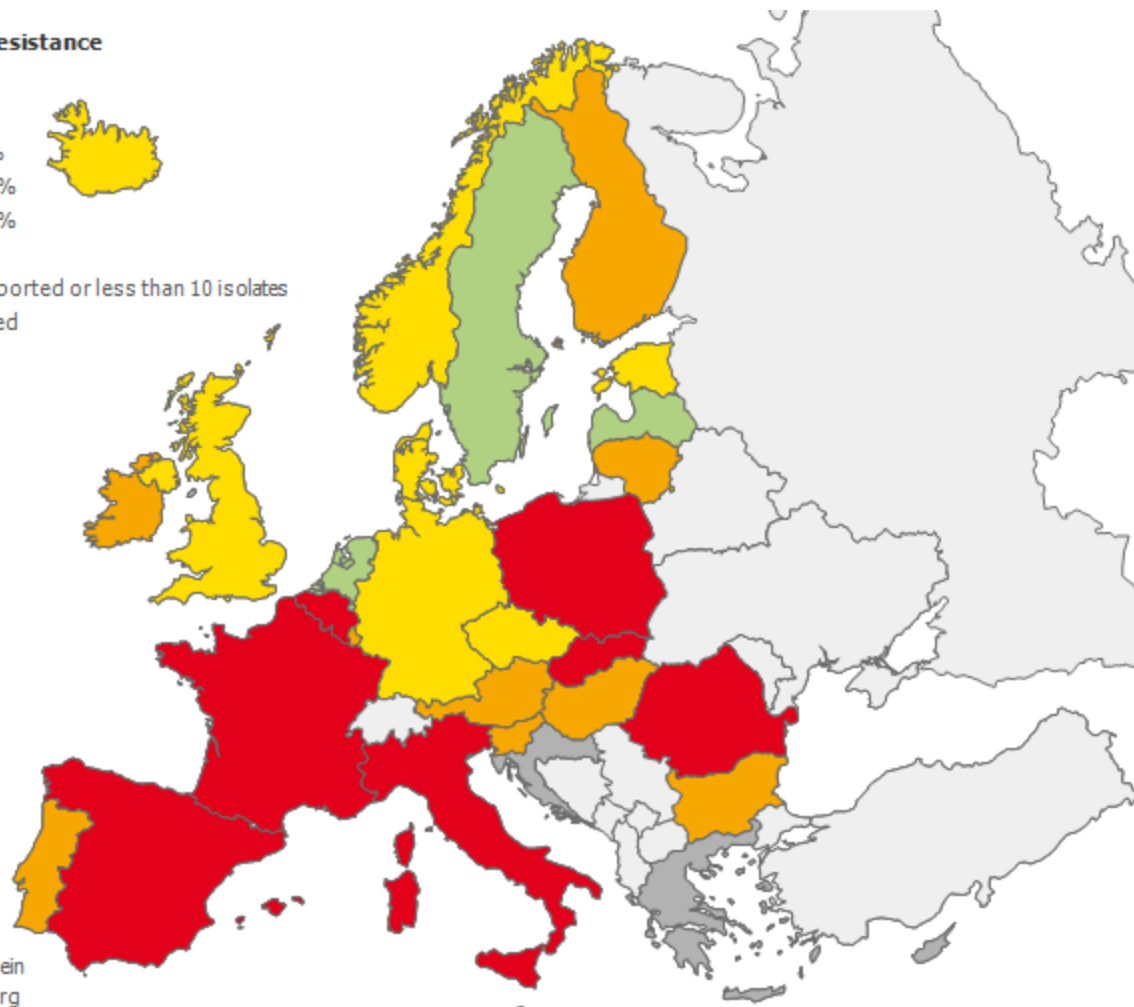
Résistance aux macrolides en 2012

Percentage resistance



Legend for specific countries:

- Liechtenstein (Grey)
- Luxembourg (Orange)
- Malta (Dark Red)



(C) ECDC/Dundas/TESSy

Multirésistance aux antibiotiques

Géographie	% MDR *
USA (1994-2007)	9-24
Europe (15 pays) (2004-5)	15 (0–42.9%)
Asie (2000-2001)	26,8 (Vietnam 71,4, Corée 45,2)
Brésil (2000-2004) ¹	4,5
France ²	26%

Résistance à au moins 3 antibiotiques différents

1 Lynch Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010, 16:217–225

2) E Varon Rapport 2012 site CNRP

Mais attention aux clones « MDR » avec des CMI > 8 mg/l

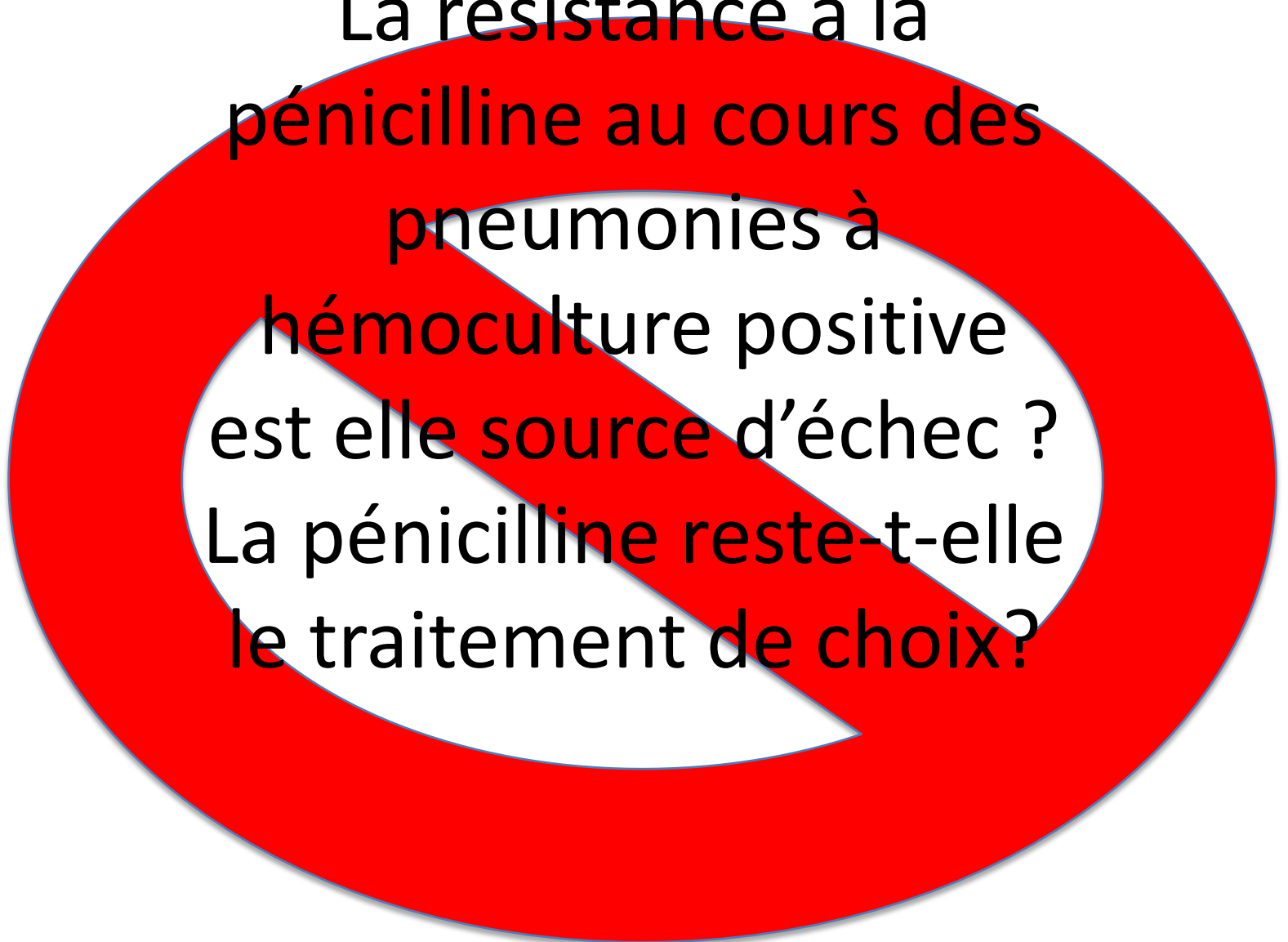
Cas clinique

- 81 ans
- Antécédents multiples et antibiothérapies multiples dans l'année précédent
- Tableau aigu admission en réanimation
- *S pneumoniae* en Hémoc et prélèvements bronchiques
- Bonne évolution sous vanco

antibiogramme

TABLE 1 Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolate SMC1205-93

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Resistance ^a
Penicillin	4	I
Amoxicillin	16	R
Amoxicillin-clavulanate	16/8	R
Ceftriaxone	16	R
Cefuroxime	>32	R
Erythromycin	>64	R
Clarithromycin	>32	R
Tetracycline	16	R
Tigecycline	≤ 0.03	S
Levofloxacin	16	R
Moxifloxacin	4	R
Gatifloxacin	8	R
Ciprofloxacin	32	R
Clindamycin	>32	R
Trimethoprim-sulfamethoxazole	32/608	R
Meropenem	16	R
Imipenem	4	R
Doripenem ^b	4	NS
Linezolid	0.5	S
Ceftobiprole ^c	4	I
Vancomycin	0.25	S



La résistance à la
pénicilline au cours des
pneumonies à
hémoculture positive
est elle source d'échec ?
La pénicilline reste-t-elle
le traitement de choix?

Risque de mortalité sous bêtalactamine monothérapie et résistance

Prospective, internationale, 844 inclusions (15% I+R NCCLS $\geq 0,12$ -1mg/L et 9,6% R (≥ 2 mg/L) , 360 monothérapies bêtalactamines évaluables, 335 adéquates (CMI < 0,12 mg/L) 24 inadéquates, CMI $\geq 0,12$ mg/L). 16,9% de décès, 64,5% < J3)

Factor	<i>P</i>
Critical illness ^a	.0001
Discordant therapy *	
Cefuroxime	.0175
Penicillin	NS
Ceftriaxone/cefotaxime	NS

* Discordance si CMI > 0,12

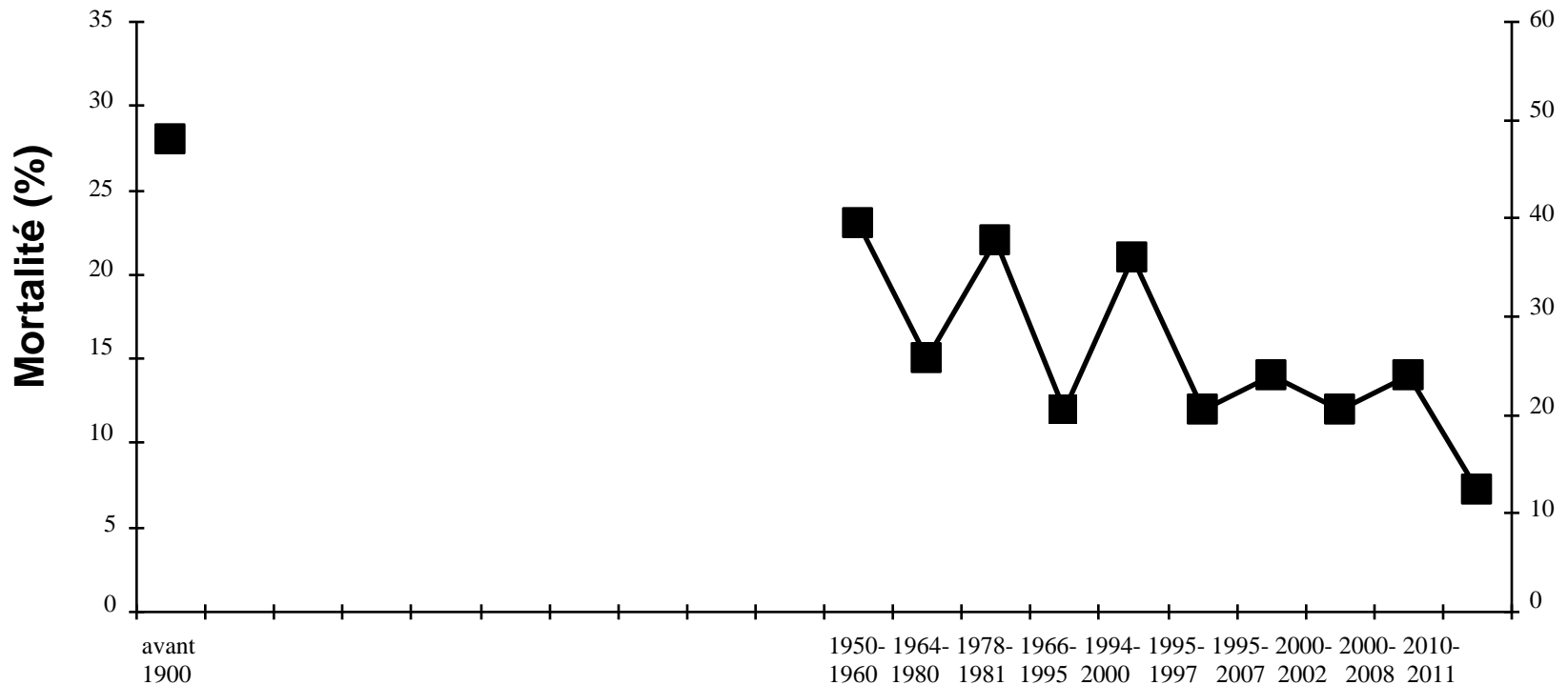
Niveau de CMI et risque d'échec au cours des PAC graves à Pneumocoque traitées par Pénicilline ou aminopénicilline

Variable	Success (n=187)	Failure (n=49)	OR (95 % CI)*		P†
			Unadjusted	Adjusted	
MIC					0.31
≤ 0.06 µg ml ⁻¹	94	25	1	1	
0.125–1 µg ml ⁻¹	49	14	1	1.18 (0.52–2.70)	
2 µg ml ⁻¹	39	8	1	0.90 (0.35–2.34)	
4 µg ml ⁻¹	5	2	1.55 (0.29–8.24)	2.53 (0.42–15.30)	
Age (months)			1.01 (0.99–1.03)	1.00 (0.98–1.03)	0.85
Pleural effusion on admission	90 (48 %)	35 (71 %)	2.69 (1.36–5.33)	2.94 (1.43–6.07)	0.003
Lethargy on admission	50 (27 %)	21 (43 %)	2.06 (1.07–3.94)	2.28 (1.14–4.65)	0.02
Previous antibiotic use	42 (22 %)	9 (18 %)	0.78 (0.35–1.73)	0.72 (0.30–1.69)	0.45

*OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

†Log-likelihood ratio test

Pneumonie : mortalité « fin XIX-XXI »



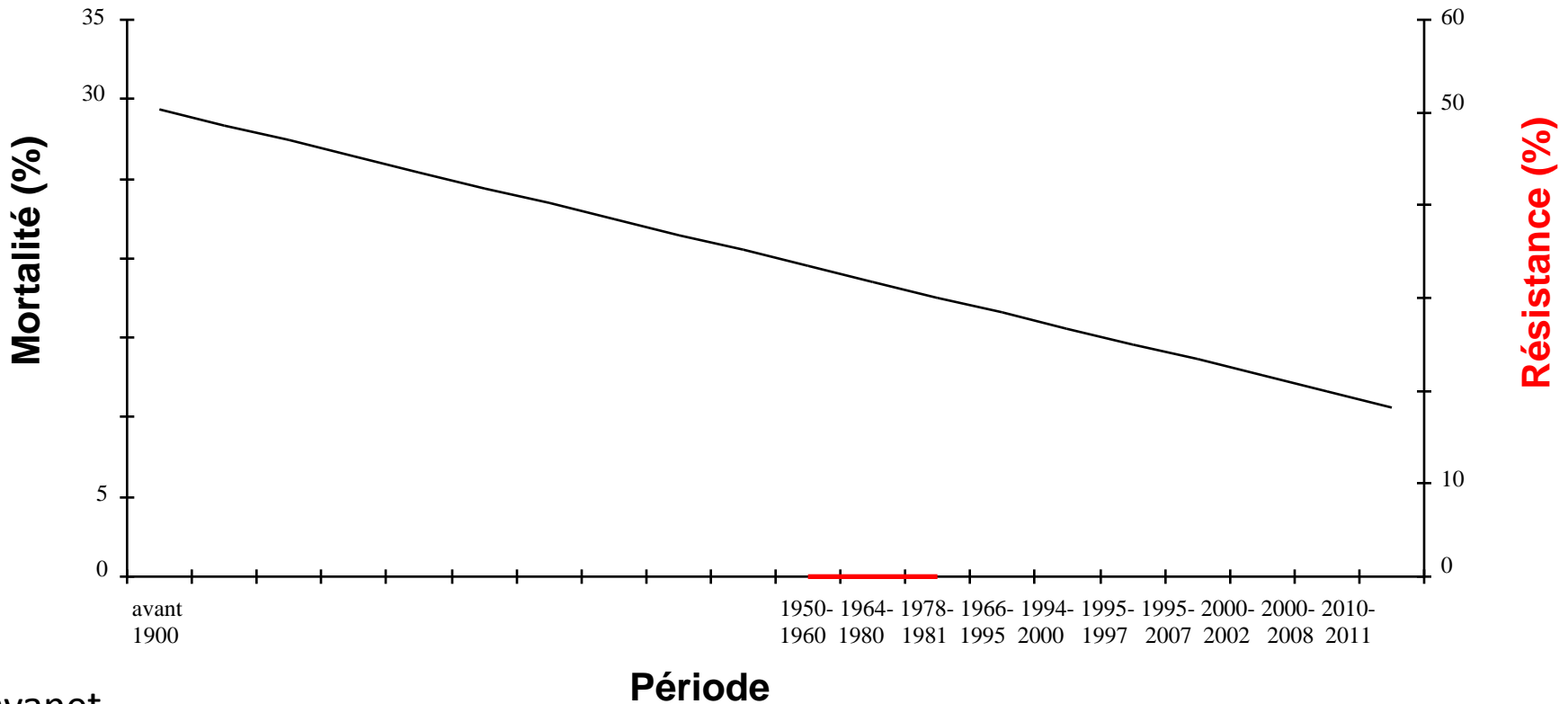
P Chavanet
Dijon

Rueda AM et al. *Medicine* 2010;89:331.
Austrian R et al. *Ann Intern Med.* 1964;60:759.
Mac Lean et al. *Lancet* 1939;1:562.
Fine MJ et al. *JAMA* 1996;275:134.
Feikin DR et al. *Am J Public Health* 2000;90:223.
Georges H et al. *BMC Infectious Dis* 2013;13:196.
Trampuz A et al. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:604-12.

Mongardon et al. *Critical Care* 2012;16:R155
Marrie T et al. *Chest* 2005;127:1260.
Blasi et al. *Respiratory Research* 2013;14:44.
Ruhnke GW et al. *Am J Med.* 2011;124:171-78.
Pulido M et al. *Vaccine* 2010;28:889-92.
Redelings MD et al. *Public Health Reports / March-April 2005 / Volume 120*
Osler W. *Practice of Medicine In Appleton and Co.* 1892.
Osler W. *Am J Med Sci* 1897.

CI Tunis 2014

Pneumonie : mortalité **résistance**

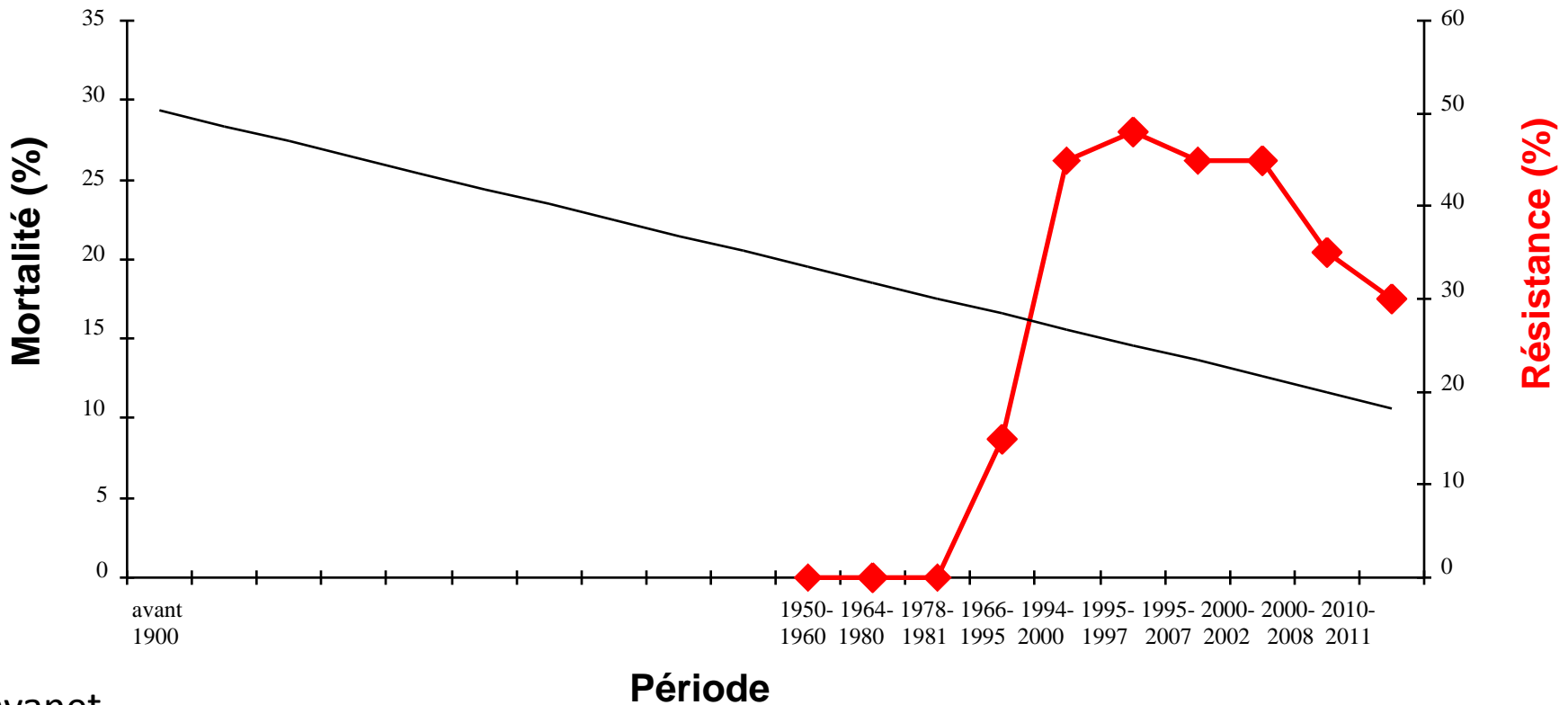


P Chavanet
Dijon

Rueda AM et al. *Medicine* 2010;89:331.
 Austrian R et al. *Ann Intern Med.* 1964;60:759.
 Mac Lean et al. *Lancet* 1939;1:562.
 Fine MJ et al. *JAMA* 1996;275:134.
 Feikin DR et al. *Am J Public Health* 2000;90:223.
 Georges H et al. *BMC Infectious Dis* 2013;13:196.
 Trampuz A et al. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:604-12.

Mongardon et al. *Critical Care* 2012;16:R155
 Marrie T et al. *Chest* 2005;127:1260.
 Blasi et al. *Respiratory Research* 2013;14:44.
 Ruhnke GW et al. *Am J Med.* 2011;124:171-78.
 Pulido M et al. *Vaccine* 2010;28:889-92.
 Redelings MD et al. *Public Health Reports / March–April 2005 / Volume 120*
 Osler W. *Practice of Medicine In Appleton and Co.* 1892.
 Osler W. *Am J Med Sci* 1897.

Pneumonie : mortalité **résistance**



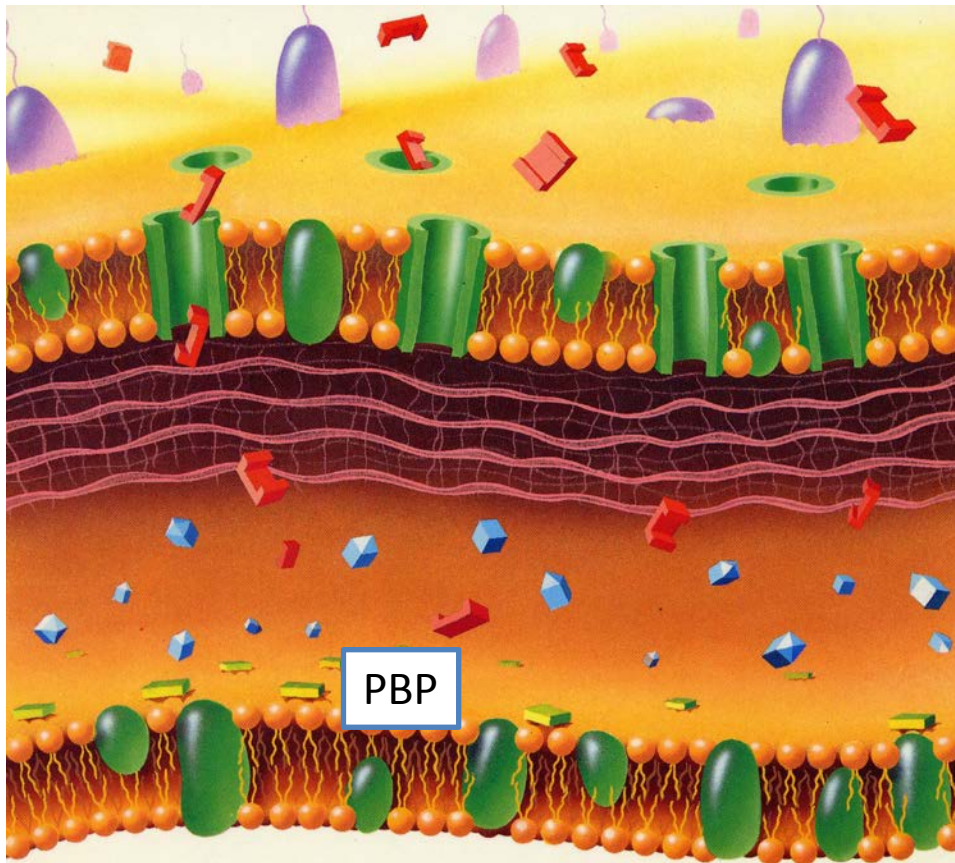
P Chavanet
Dijon

Rueda AM et al. *Medicine* 2010;89:331.
 Austrian R et al. *Ann Intern Med.* 1964;60:759.
 Mac Lean et al. *Lancet* 1939;1:562.
 Fine MJ et al. *JAMA* 1996;275:134.
 Feikin DR et al. *Am J Public Health* 2000;90:223.
 Georges H et al. *BMC Infectious Dis* 2013;13:196.
 Trampuz A et al. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:604-12.

Mongardon et al. *Critical Care* 2012;16:R155
 Marrie T et al. *Chest* 2005;127:1260.
 Blasi et al. *Respiratory Research* 2013;14:44.
 Ruhnke GW et al. *Am J Med.* 2011;124:171-78.
 Pulido M et al. *Vaccine* 2010;28:889-92.
 Redelings MD et al. *Public Health Reports / March-April 2005 / Volume 120*
 Osler W. *Practice of Medicine In Appleton and Co.* 1892.
 Osler W. *Am J Med Sci* 1897.



Mécanisme de résistance acquise du pneumocoque aux bêta-lactamines



- Modifications dans la cible (PLPs) par **transformation** et non mutation
- Transmission inter-espèce du gène naturel de résistance (*S. viridans*)
- Niveau de R variable selon nombre de PLPs modifiées
- Association fréquente avec d'autres résistances (transposons), cassettes de résistances avec macrolides, cyclines, cotrimoxazole)

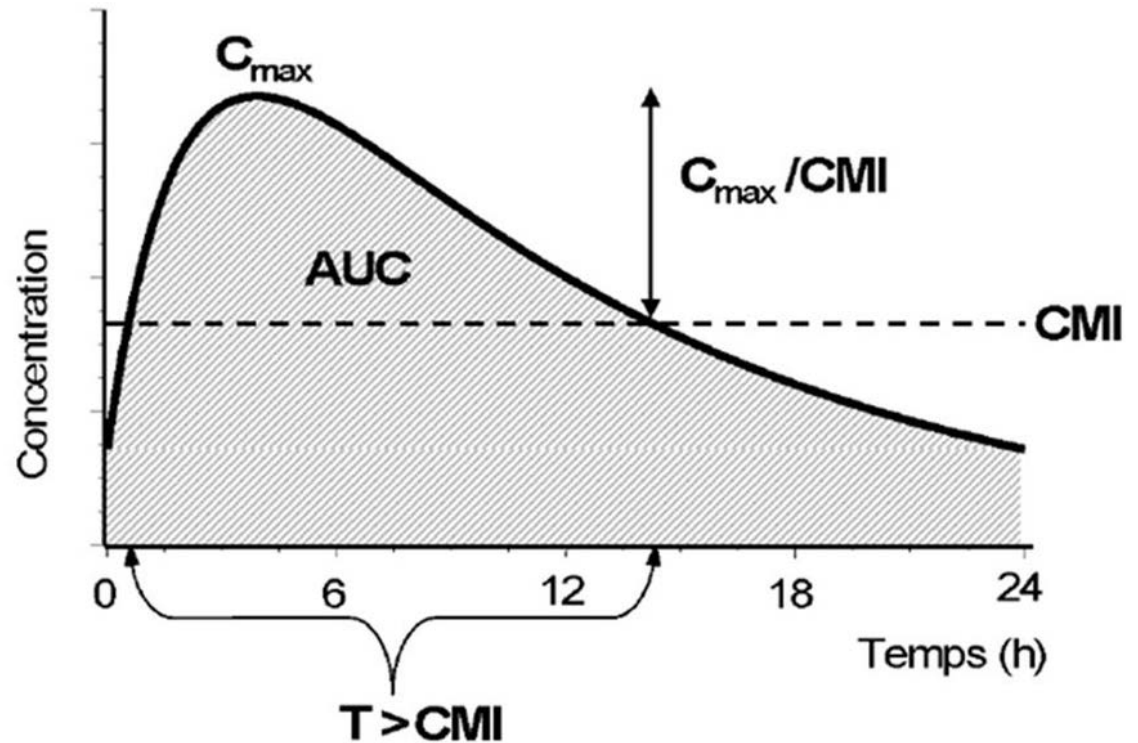
Breakpoints EUCAST 2014 et CASFM

S pneumoniae hors méningite

	S ≤	R >
PéniG	0,06	2
Aminopénicilline	0,5	2
C1G orale	0,03	0,5
Cefuroxime oral	0,25	0,5
Cepfpodoxime	0,25	0,5
Cefuroxime IV	0,5	1
Cefotaxime, ceftriaxone	0,5	2
Meropenem, imipénème	2	2
Doripénème	1	1
Lévofoxacine	2	2
Moxifloxacine	0,5	0,5
Érythromycine	0,25	0,5
Télithromycine	0,25	0,5
Glycopeptides	2	2

Données pharmacodynamiques

Bétalactamine : Temps
dépendant
 $T/CMI > 50\%$

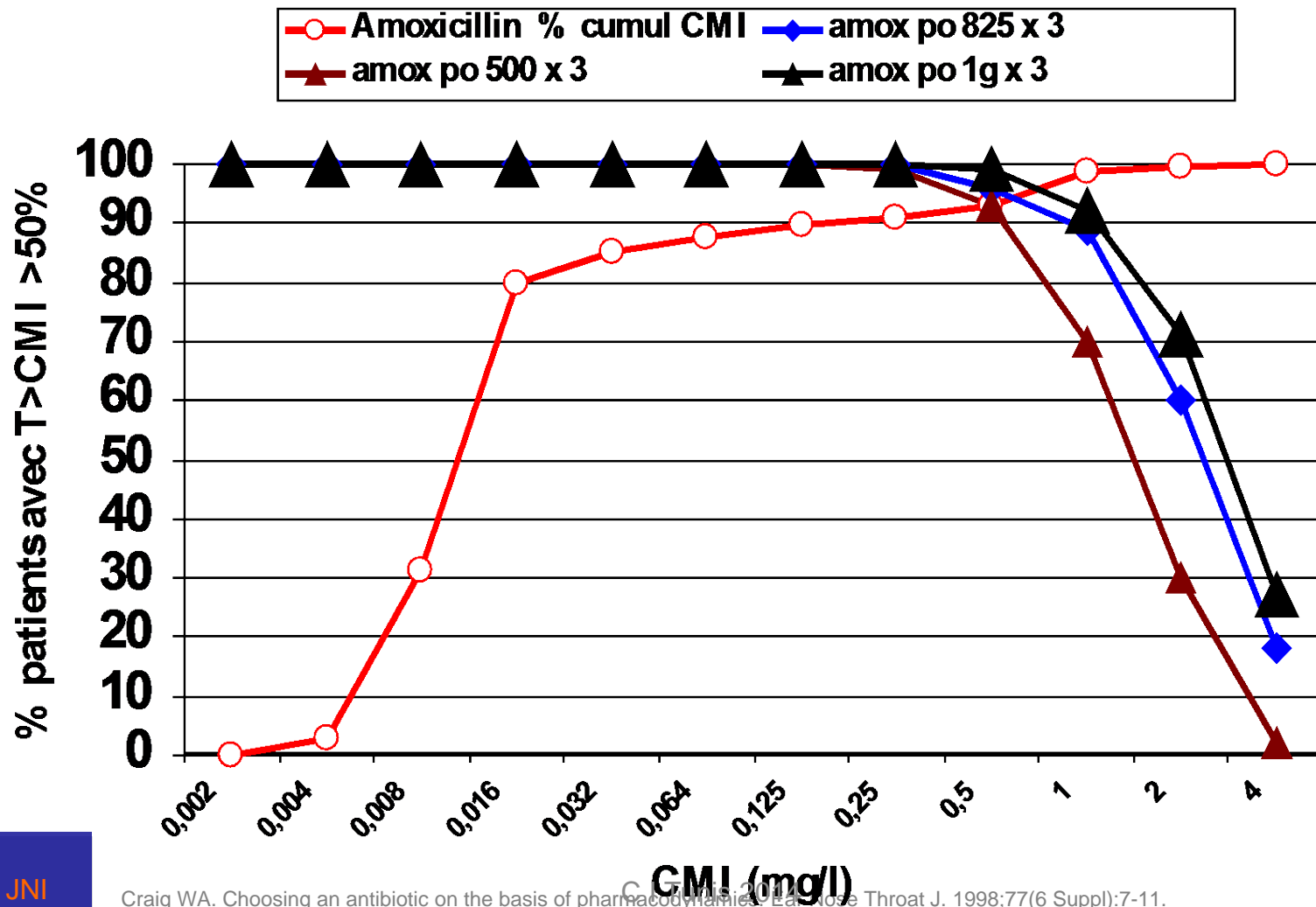


..égende : C_{max} = Concentration maximale, CMI = Concentration minimale inhibitrice, AUC = Area under the curve (aire sous la courbe).

Pneumonie à pneumocoque

Performances des traitements *per os*

% patients avec T_{CMI} > 50%



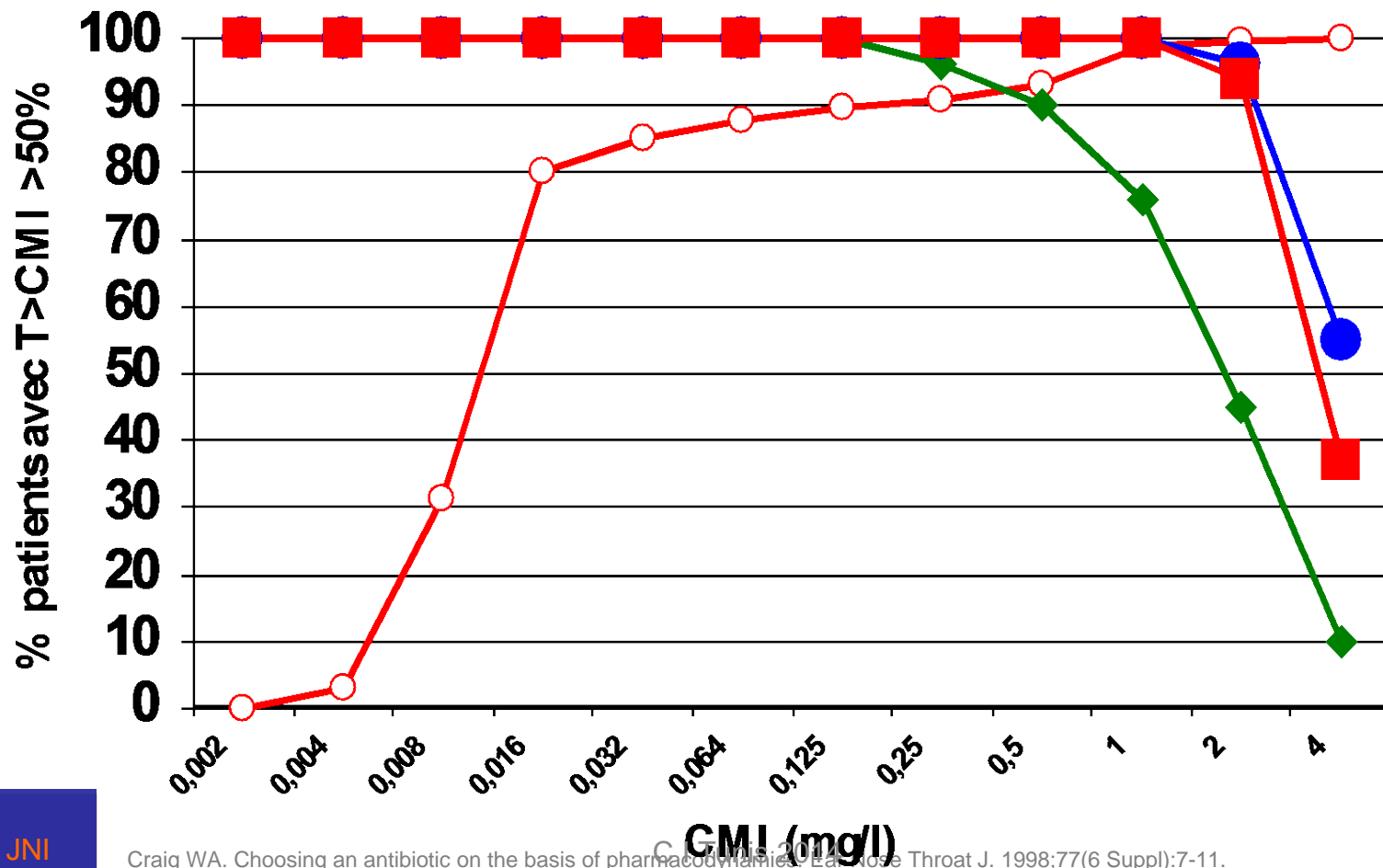
Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;77(6 Suppl):7-11.

Pneumonie à pneumocoque

Performances des traitements IV

% patients avec T_{CMI} > 50%

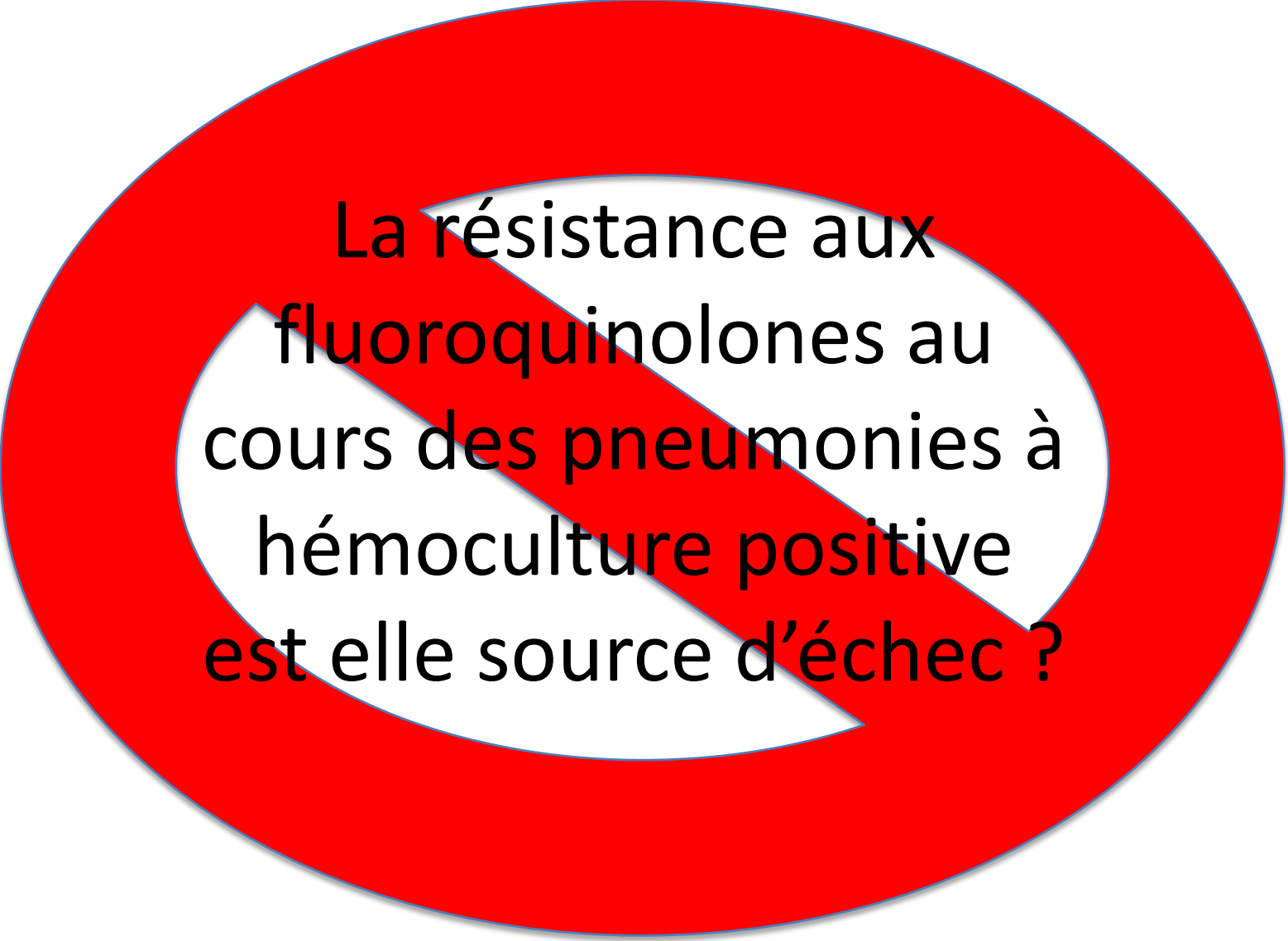
○ Amoxicillin % cumul CMI ◆ ceftriaxo 1g ● cefotax 1g x 3 ■ Amoxl V 1g x 3 T>



Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J.* 1998;77(6 Suppl):7-11.

Impact de la CMI sur le PK/PD amoxicilline au cours des pneumonies à hémoculture positive

- Jusqu'à 4mg/l la posologie de l'amoxicilline n' a pas lieu d'être remplacée.
- En cas de sepsis sévère on peut être amené à augmenter le posologie en raison de la modification des paramètres pharmacocinétiques (augmentation volume de distribution , hyperfiltration rénale)
- La pénicilline pour des S pneumocoque CMI à 4mg/L reste un traitement possible pour peu que les doses soient adaptées:
 - 5 millions = Concentration > CMI pour 4 h
 - 24 millions en continue après dose de charge = 20µg/



La résistance aux
fluoroquinolones au
cours des pneumonies à
hémoculture positive
est elle source d'échec ?

Quel impact clinique?

- Échec de traitement et acquisition de résistance en cours de traitement et récurrences de PAC chez des immunodéprimés ¹
- Echech de traitement^{2;3}
- Apparition de résistance au FQ de haut niveau au cours des BPCO⁴
- Acquisition de résistance sous traitement et évolution fatale⁵

1 Anderson CID 2003;37:376-81; 2 Perez Trallero Emer Inf Dis 2003;51:715-9 ; 3 Davidson NEJM 2002;346:747-50; 4 Perez Trallero CID 2005;41:514-7; 5 Cueto JAC 2008, p. 1558–1560

Surenroulement et réplication de l'ADN

ADN gyrase

Unités A and B
codées par *gyrA* and *gyrB*.

Cibles privilégiées

Topoisomérase IV

2 sous-unités C and E codées
par *parC* and *parE*

Bactéries GP cibles privilégiées

Inhibition irréversible par complexe ternaire Topoisomérase, ADN et FQ

Fluoroquinolones: mécanismes de résistances

1- **Modification de la cible:** mutation chromosomique

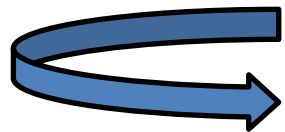
Gyr A : modification sous-unité Gyr A

Par C : modification sous-unité Par C

Mutations indépendantes, en deux étapes :

a- GyrA, qui donne une résistance à bas niveau indétectable (1×10^{-7})

b- ParC survenant à 1×10^{-5}



**Résistance à haut niveau
pouvant survenir sous traitement**

Fluoroquinolones: mécanismes de résistances

2- Diminution de la concentration intra-cellulaire:

- imperméabilité: porines
- pompes à efflux (augmentation des CMI X 32-64 pour ciprofloxacine et norfloxacine)

3- Protection de la topoisomérase de l' action de FQ par une protéine « qnr » (plasmidique)

- diminution de sensibilité aux FQ (CMI X16-32)

Effet majeur: facilitation de la sélection des mutants de cible (GyrA-ParC) par **AUGMENTATION DE LA Concentration Prévenant Mutation X 10 !!!**

Situation des résistances aux FQ

Pays (nbre souches)	années	FQ CMI > 2
Royaume Uni (772) ¹	2006-8	1,6%
France (1625) ²	2011	0,6%
Canada (26081) ³	1999-2009	<2%
USA ⁴ (3539)	2011	0,3

1 Orr. JAC 2010;65 : 449-52, 2 E Varon CNRP;3 Patel AAC 2011;55:3703-8 ; '
<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu11.pdf>

Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Invasive Pneumococcal Disease Strains in the Comunidad Valenciana, Spain, during the Winter of 2009-2010: Low PCV7 Coverage and High Levofloxacin Resistance

2008 : < 2 % de résistance aux fluoroquinolones
2012 : 10,6% sur sérotypes 19A

Gant AAC 2012. 56 : 4988-9

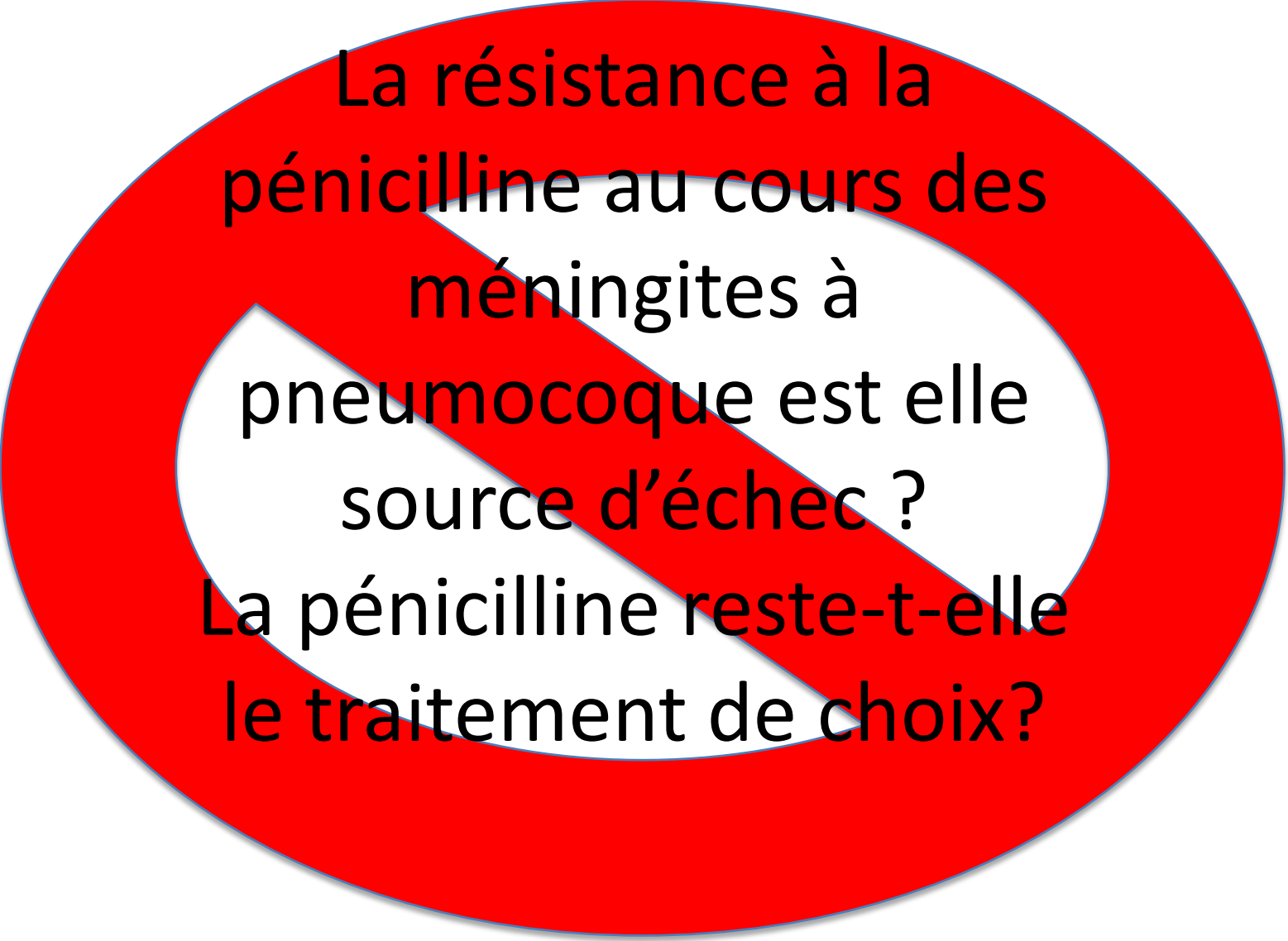
Facteurs associés à la résistance aux fluoroquinolones

- Vie en résidence de personnes âgées
- Avoir reçu une quinolone dans les 12 mois précédents
- Être porteur d'une BPCO¹
- Être immunodéprimé et avoir reçu une FQ²

1) Ho PL CID 2001, 32:701-71; 2 Anderson CID 2003;37:376-81

conséquences

- L'utilisation en monothérapie ne met pas à l'abris d'échec même si le niveau de résistance reste faible car
 - Le 1^{er} niveau de résistance n'est pas détectable sur un simple antibiogramme
 - La survenue de résistance peut apparaître sous traitement
- Il faut être particulièrement vigilant chez les patients susceptibles d'avoir une résistance
- Les recommandations d'associer en 1^{ère} intention les FQ à une bétalactamines au cours des PAC graves est justifiée.
- L'association des deux molécules n'est pas pour augmenter l'activité sur le pneumocoque mais pour élargir le spectre



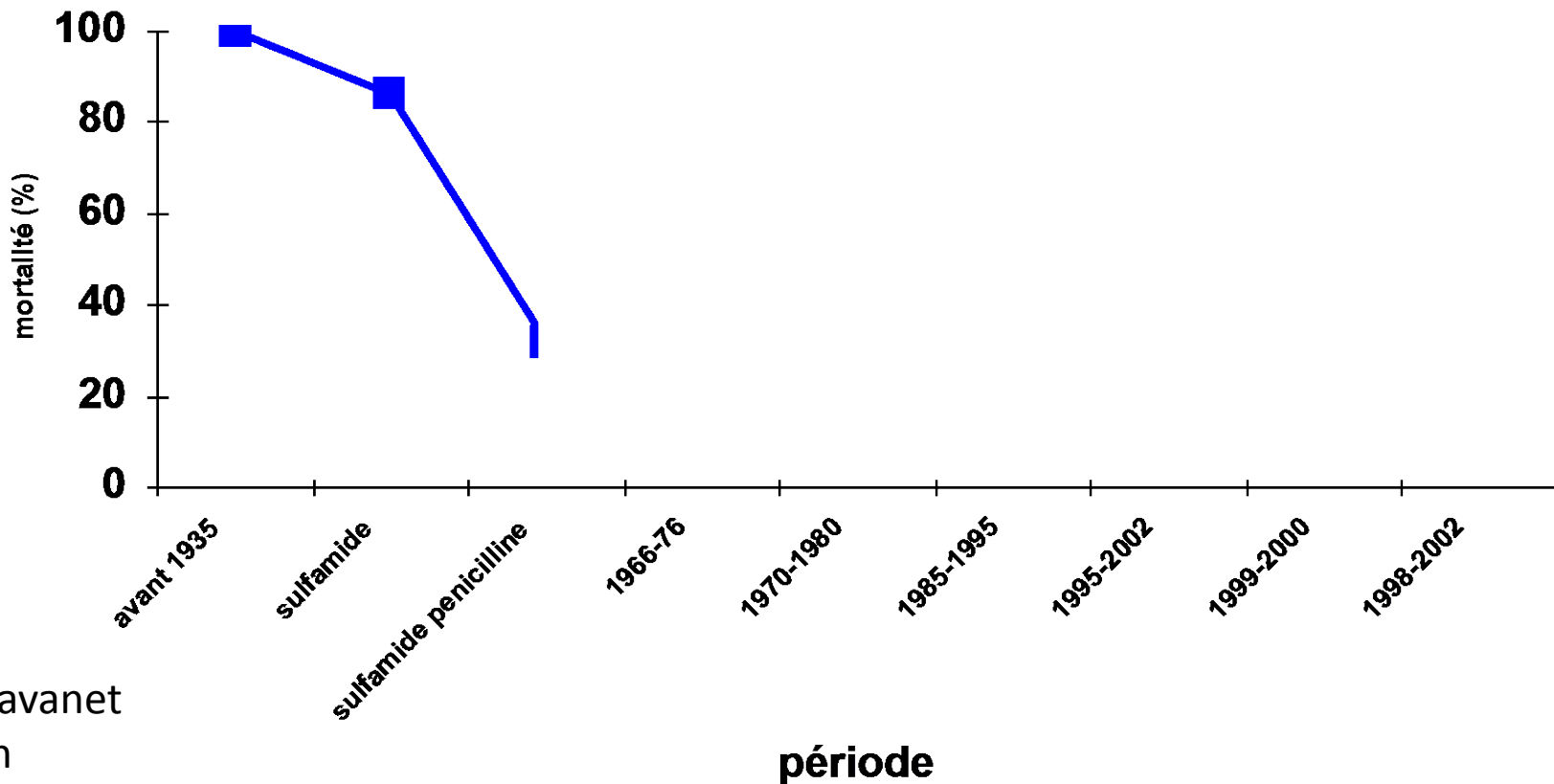
La résistance à la
pénicilline au cours des
méningites à
pneumocoque est elle
source d'échec ?
La pénicilline reste-t-elle
le traitement de choix?

Echec et bétalactamines

- En 1993 : 8^{ème} échec de C3G IV. Cas chez un nourrisson de 6 mois, CMI à 2 mg/L aux C3G et 1mg/L à l'amoxicilline. Guérison sous vancomycine-rifampicine¹ .
- conséquences
 - Révisions des break points dans le LCR
 - Recommandation 1996 proposant d'adjoindre à la C3G de la vancomycine en attendant la CMI

1 John CID 1994;18:188-93

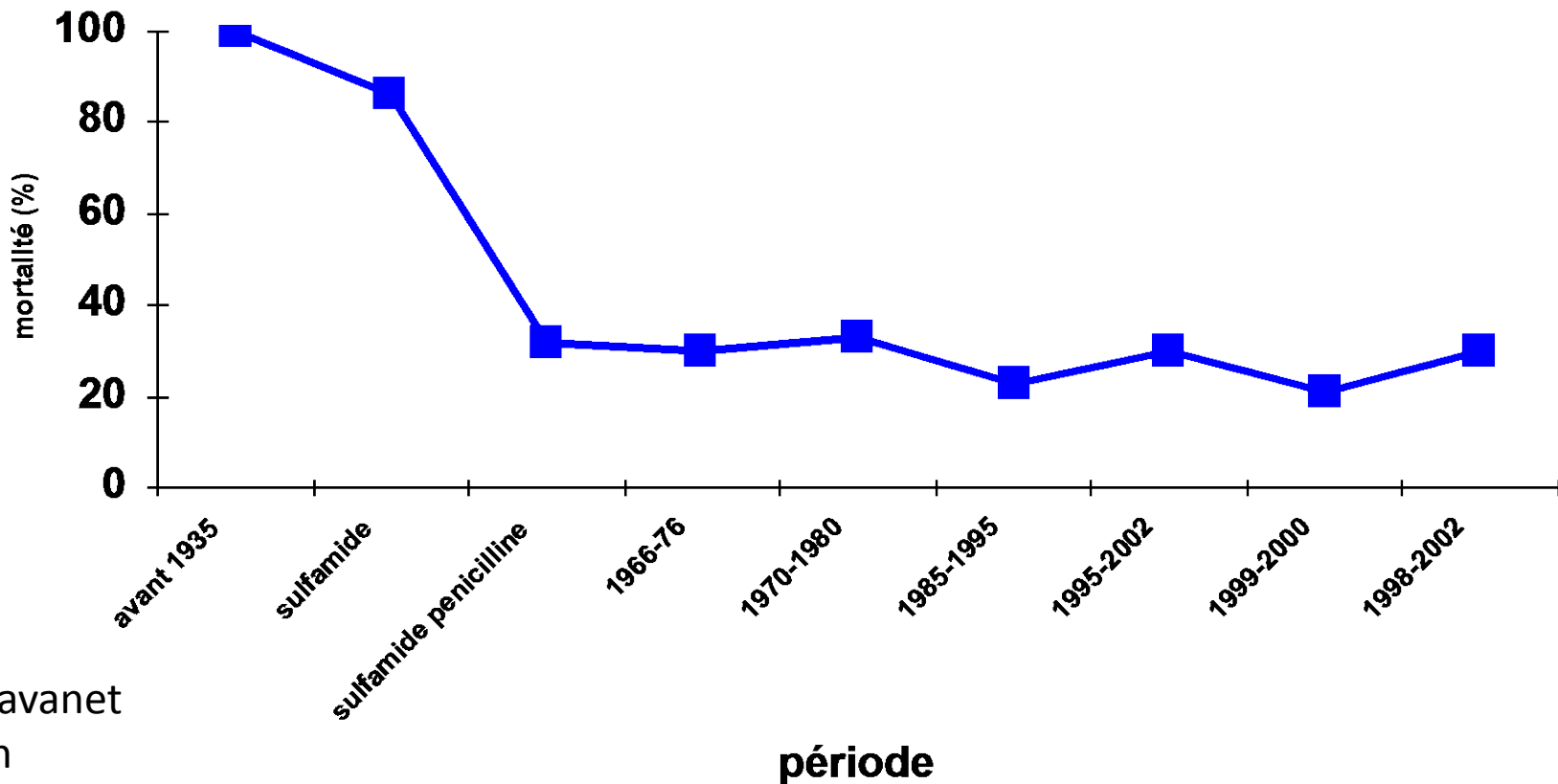
Méningite à pneumocoque adulte « pays riches » : mortalité



P Chavanet
Dijon

Jackson WPU et al. Arch Dis Child. 1949;22. • Bohr V et al, J Infect. 1985;10:143-57. • Bruyn GA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:695-700. • Almirante B et al. Med Clin (Barc). 1995;105:681-6. • Weisfelt M et al. Lancet Neurol. 2006;5:123-9. • Østergaard C et al. BMC Infectious Diseases 2005;5:93. • van de Beek D et al. N Engl J Med 2004;352:149-59.

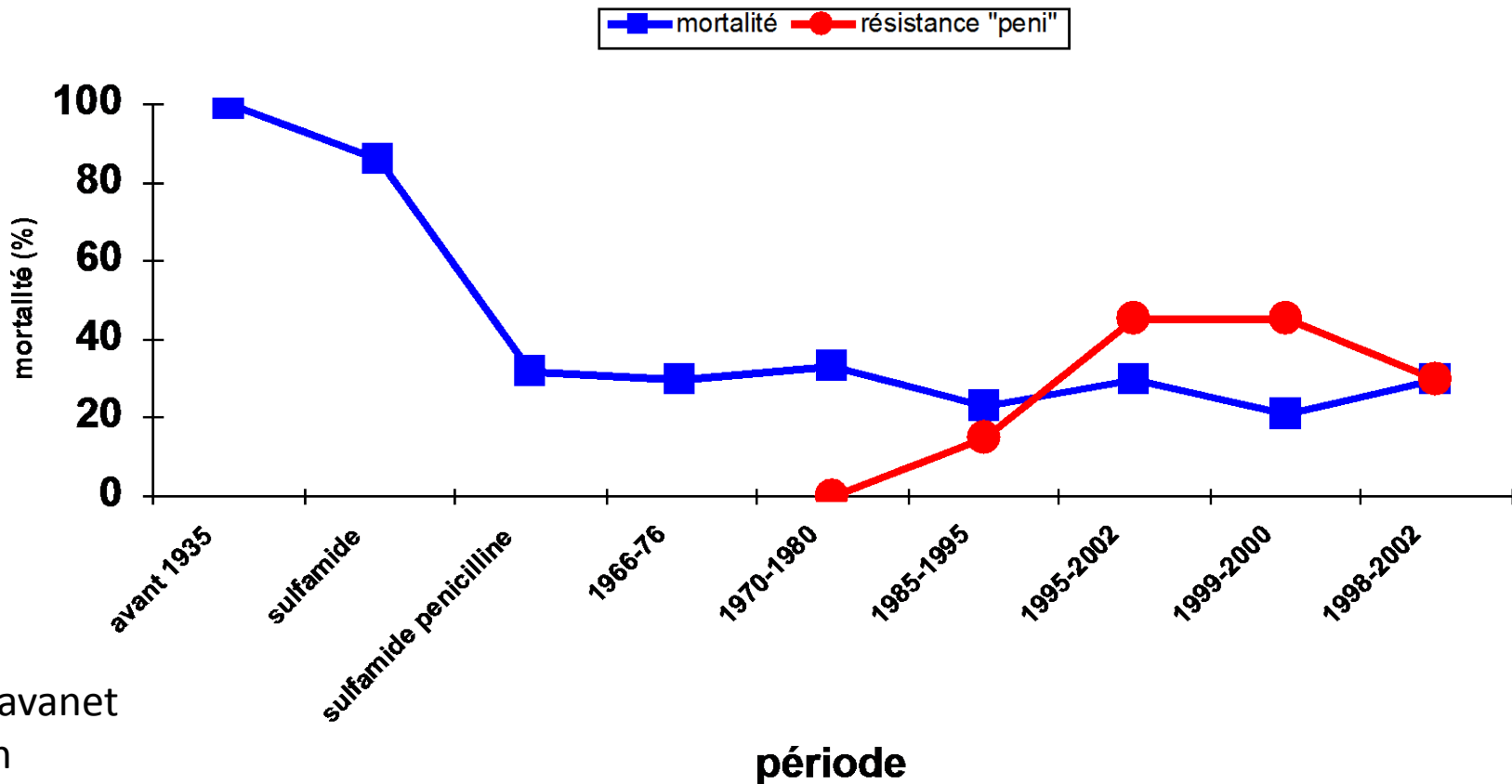
Méningite à pneumocoque adulte « pays riches » : mortalité



P Chavanet
Dijon

Jackson WPU et al. Arch Dis Child. 1949;22. • Bohr V et al, J Infect. 1985;10:143-57. • Bruyn GA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:695-700. • Almirante B et al. Med Clin (Barc). 1995;105:681-6. • Weisfelt M et al. Lancet Neurol. 2006;5:123-9. • Østergaard C et al. BMC Infectious Diseases 2005;5:93. • van de Beek D et al. N Engl J Med 2004;351:1849-59.

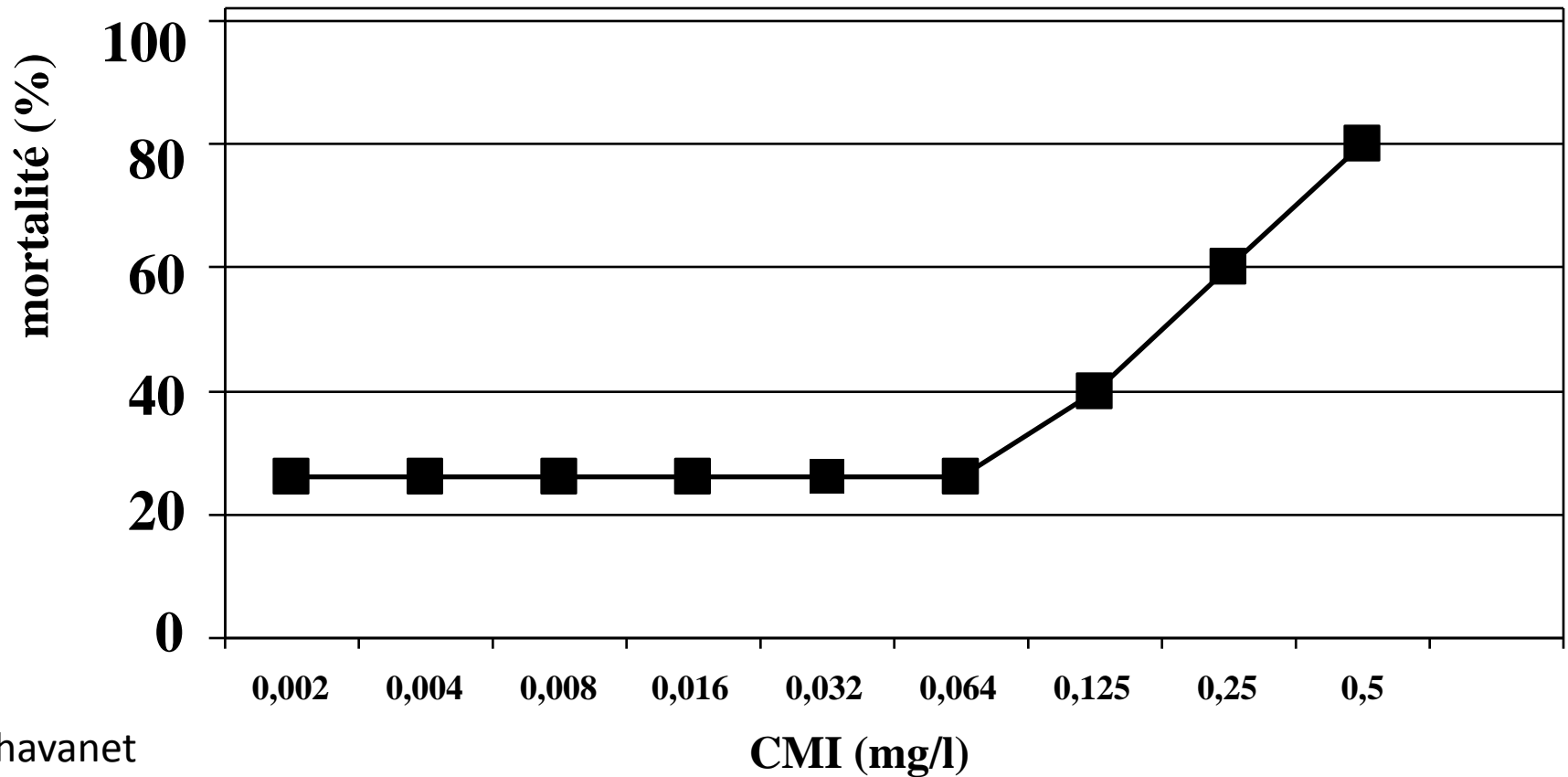
Méningite à pneumocoque adulte « pays riches » : mortalité



P Chavanet
Dijon

Jackson WPU et al. Arch Dis Child. 1949;22. • Bohr V et al, J Infect. 1985;10:143-57. • Bruyn GA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:695-700. • Almirante B et al. Med Clin (Barc). 1995;105:681-6. • Weisfelt M et al. Lancet Neurol. 2006;5:123-9. • Østergaard C et al. BMC Infectious Diseases 2005;5:93. • van de Beek D et al. N Engl J Med 2004;352:149-59.

Mortalité vs CMI pneumocoque à la pénicilline



P Chavanet
Dijon

Concentration antibiotique libre « LCR » simulations :

perfusion discontinue – C fin d' intervalle

	C LCR, libre (mg/l, extrêmes)	C LCR, total
Cefotaxime	7 ± 4 [1,2-18,0]	11 ± 7
Ceftriaxone	$1,5 \pm 1,2$ [0,1-4,5]	11 ± 6
Cefuroxime	$3,2 \pm 1,8$ [0,6-8,0]	$4,7 \pm 2,6$
Amoxicilline	$2,4 \pm 1,3$ [0,5-6,0]	$3 \pm 1,6$

CTX 300mg/kg/j <12g/j; 4 perfusions de 2 heures

Ceftriaxone 100 mg/kg/j < 6g/j; 2 perfusions d'une heure

Cefuroxime 240 mg/kg/j < 9g/j; 4 perfusions d'une heure

Amoxicilline 200 mg/kg/j < 16 g/j; 4 perfusions d'une heure

Concentration antibiotique libre « LCR » simulations : perfusion discontinue – C fin d'intervalle **à l'équilibre**

	C LCR, libre (mg/l, extrêmes)	C LCR, total
Cefotaxime à l'équilibre	7 ± 4 [1,2-18,0] 12 ± 10	11 ± 7
Ceftriaxone à l'équilibre	1,5 ± 1,2 [0,1-4,5] 2,3 ± 2	11 ± 6
Cefuroxime à l'équilibre	3,2 ± 1,8 [0,6-8,0] 5,2 ± 3,5	4,7 ± 2,6
Amoxicilline à l'équilibre	2,4 ± 1,3 [0,5-6,0] 2,7 ± 1,5	3 ± 1,6

CTX 300mg/kg/j <12g/j; 4 perfusions de 2 heures

Ceftriaxone 100 mg/kg/j < 6g/j; 2 perfusions d'une heure

Cefuroxime 240 mg/kg/j < 9g/j; 4 perfusions d'une heure

Amoxicilline 200 mg/kg/j < 16 g/j; 4 perfusions d'une heure

Concentration antibiotique libre « LCR » simulations :

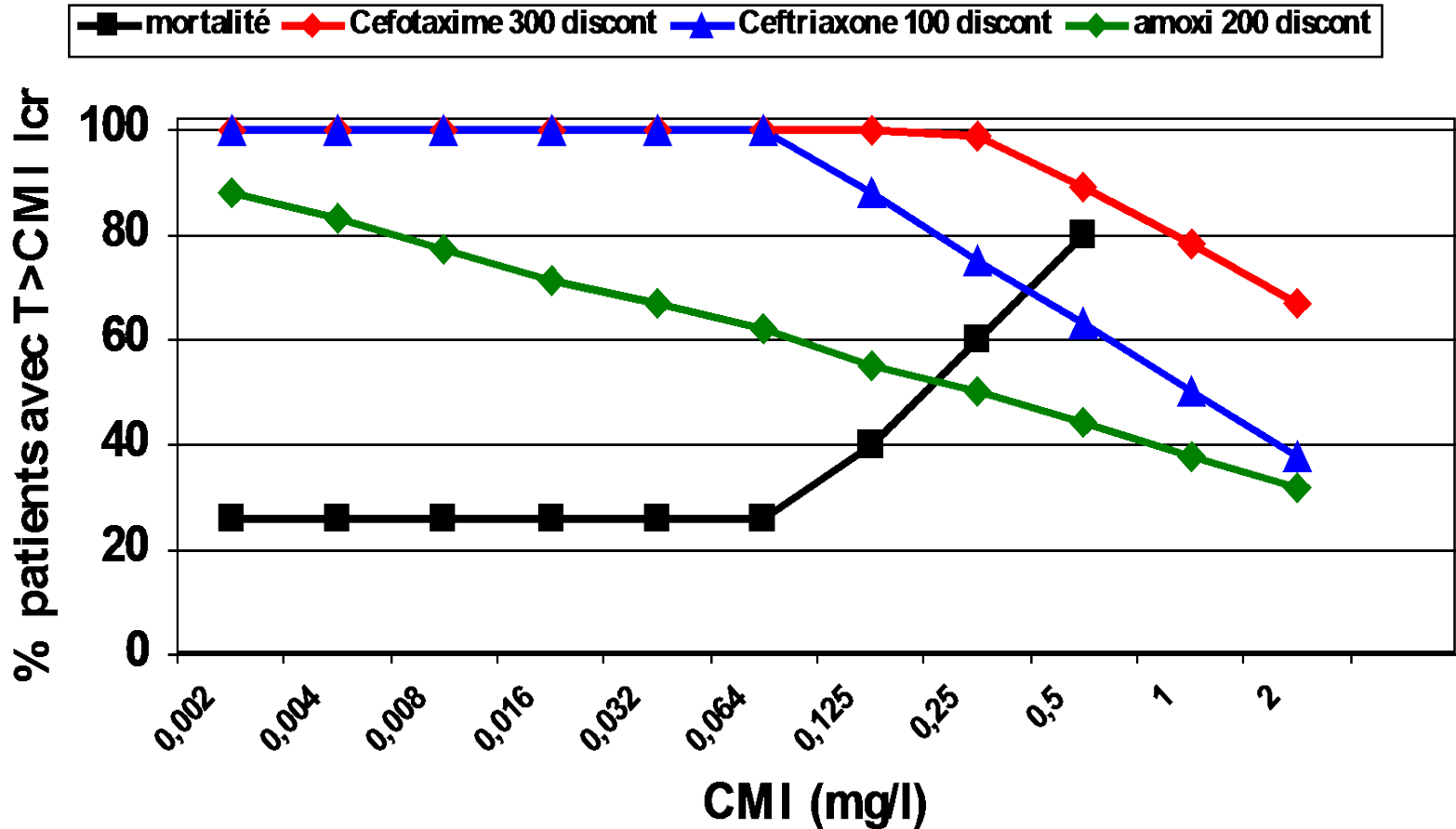
perfusion continue (à l'équilibre = après dose de charge)

	C LCR, libre (mg/l, extrêmes)	C LCR, total
Cefotaxime à l'équilibre perfusion continue	7 ± 4 [1,2-18,0] 12 ± 10 17 ± 11	11 ± 7
Ceftriaxone à l'équilibre perfusion continue	1,5 ± 1,2 [0,1-4,5] 2,3 ± 2 3,6 ± 3	11 ± 6
Cefuroxime à l'équilibre perfusion continue	3,2 ± 1,8 [0,6-8,0] 5,2 ± 3,5 7,9 ± 4,7	4,7 ± 2,6
Amoxicilline à l'équilibre perfusion continue	2,4 ± 1,3 [0,5-6,0] 2,7 ± 1,5 6,0 ± 3	3 ± 1,6

CTX 300mg/kg/j <12g/j; 4 perfusions de 2 heures
 Ceftriaxone 100 mg/kg/j < 6g/j; 2 perfusions d'une heure
 Cefuroxime 240 mg/kg/j < 9g/j; 4 perfusions d'une heure
 Amoxicilline 200 mg/kg/j < 16 g/j; 4 perfusions d'une heure

CI Tunis 2014

Pourcentage moyen T_{LCR}>CMI et mortalité appariement personnel audacieux !



Simulation Monte Carlo

CTX 300mg/kg/j < 12g/j; 4 perfusions de 2 heures

Ceftriaxone 100 mg/kg/j < 6g/j; 2 perfusions d'une heure

Cefuroxime 240 mg/kg/j < 9g/j; 4 perfusions

Amoxicilline 200 mg/kg/j < 16 g/j; 4 perfusions d'une heure

Gouveia EL et al. Clinical outcome of pneumococcal meningitis during the emergence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an observational study. BMC Infectious Diseases 2011;11:323.

CI Tunis 2014

Objectif de concentration dans le LCR

- Passage du cefotaxime \cong 5 – 20%
- pourcentage d'accès à la cible PAC Cefotaxime « LCR » > 3 mg/l

**PAC (%) Cefotaxime «LCR » > 3 mg/l
perfusion**

	discontinue	continue (dose de charge incluse)
• 150 mg/kg	63	94
• 200 mg/kg	77	98
• 250 mg/kg	87	99
• 300 mg/kg	92	99,6

➤ **La probabilité de stérilisation est forte**

Antibiotiques vs méningite

40 ans d'effort(s) pour une vraie stabilité !!

	Mortalité hospitalière imputable (%)
1962-1970	21
1971-1979	18
1980-1988	17

Antibiotiques vs méningite

40 ans d'effort(s) pour une vraie stabilité !!

	Mortalité hospitalière imputable (%)
	30-33
1962-1970	21
1971-1979	18
1980-1988	17
Pneumocoque	33-37

(1) Silverthorne N et al. Poliomyelitis: A clinical, epidemiologic and laboratory study. Am J Dis Child.1950;79:947-9. (2) Durand ML et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. NEJM 1993;328:21-8. (3) Auburtin M et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-non susceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. Crit Care Med. 2006;34:2758-65. (4) Gouveia EL et al. Clinical outcome of pneumococcal meningitis during the emergence of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: an observational study. BMC Infectious Diseases 2011;11:323. (5) van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351:1849-59.

Breakpoints selon les conditions cliniques

modification 2006/7

	Sensible	Résistant
Pénicilline et méningite	$\leq 0,06$	$>0,6$
Cefotaxime ceftriaxone	$\leq 0,5$	$>0,5^*$
vancomycine	≤ 4	>8
rifampicine	≤ 1	≥ 4

- NCCLS ≥ 4

Critères d'une prescription antibiotiques au cours des méningites à pneumocoque

- Prise en charge : précocité (délais de traitement < 3 h et Δ concentration bactérienne)
- Mode d'action de l'antibiotique : bactéricidie rapide
- PK /PD : [cLCR] > CMB
 - Nécessité de molécules diffusant suffisamment, posologies et modes d'administration adaptés
 - 5 à 20% des taux sériques pour bêtalactamines, 7% ertapénème
 - 5% vancomycine
 - 38% linézolide (voire [LCR]>[serum]*, 50% lévofloxacine et bonne daptomycine
 - Pas de relation [c/bactériémie] avec rifampicine
 - paramètre CMI : l'activité dépend des antibiotiques
 - bêtalactamines : X 30 la CMB
 - vancomycine : 5 à 10 fois CMB

Sensibilité aux antibiotiques en 2011

	Méningites		Bactériémies		Respiratoires Adultes (n=373)	OMA Enfants (n=151)
	Enfants (n=116)	Adultes (n=313)	Enfants (n=318)	Adultes (n=713)		
Pénicilline I (CMI >0,064 et ≤ 2 mg/L)	27,6%	28,1%	17,0%	26,2%	48,8%	59,6%
Pénicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,3%	0,3%	0,0%	0,5%	1,9%
Amoxicilline I (CMI >0,5 et ≤ 2 mg/L)	6,8%	11,9%	6,7%	11,4%	23,9%	33,8%
Amoxicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,4%	1,1%	1,3%
Céfotaxime I (CMI >0,5 et ≤ 2 mg/L)	2,6%	4,0%	1,9%	4,5%	7,7%	11,7%
Céfotaxime R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%	0,3%	0,6%
Erythromycine I+R (CMI > 0,5 mg/L)	36,2%	29,1%	17,8%	27,2%	48,9%	57,2%

Ca-SFM 2011



Recommandations 2008

- **Devant**
 - L'absence de souches avec CMI > 2mg/l aux C3G
 - Les échecs liés à des posologies insuffisantes
 - L'absence de bénéfice avéré avec adjonction de vancomycine, voire le risque d'ototoxicité
- **Proposition :**
 - Chez l'adulte cefotaxime 300 mg/kg en injection ou perf continue (après dose de charge de 50mg/Kg en 1 heure) ou ceftriaxone 2G/12h
 - Enfant : maintien de la vancomycine
 - Réduire posologie si sensible

Possibilités en cas de CMI élevée > 2 mg/l)

- Association C3G-rifampicine
- C3G vancomycine
- Linézolide avec dosage sérique (taux résiduel à 12 h 1 à 1,2 mg/L
- Méropénème

conclusion

- La résistance du pneumocoque a essentiellement conduit à
 - Une posologie standard de 1 gX 3 d'amoxiciline au cours des pneumonies y compris bactériémiques
 - Une posologie élevée de C3G pour les méningites avec éventuelle association en cas de résistance
- Cette attitude est clairement renforcée par la diminution des sérotypes résistants grâce à la vaccination

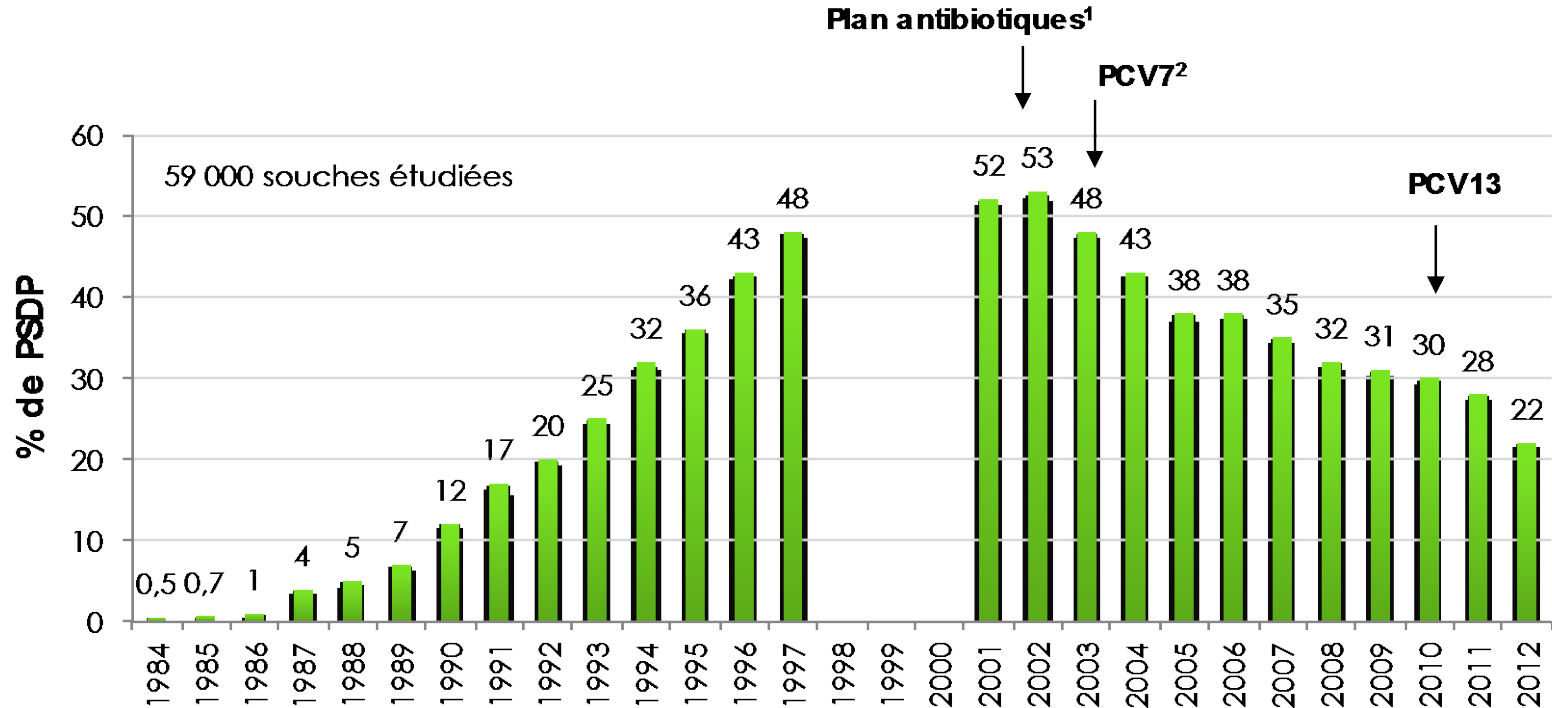
MERCI POUR VOTRE ATTENTION



En 2014

- La diminution des résistances sous VPC7 puis 13 renforce cette attitude qui devrait s'étendre aux enfants

Evolution de la proportion des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France sur 30 ans



1984-1997 : P. Geslin; 2001-2012 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann

¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)