



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes



32^{ème} Congrès National de la STPI

2^{ème} Congrès Francophone de Pathologie Infectieuse et de Microbiologie Clinique

Du 5 au 7 mai 2023

Hôtel Golden Tulip Taj Sultan, Yasmine Hammamet, Tunisie

Comment traiter une infection à entérobactérie sécrétrice de carbapénèmases en 2023?

Dr Bernard Castan
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Centre hospitalier de Périgueux.
Président de la SPILF



Liens d'intérêt en lien avec la présentation
Président de la SPILF,

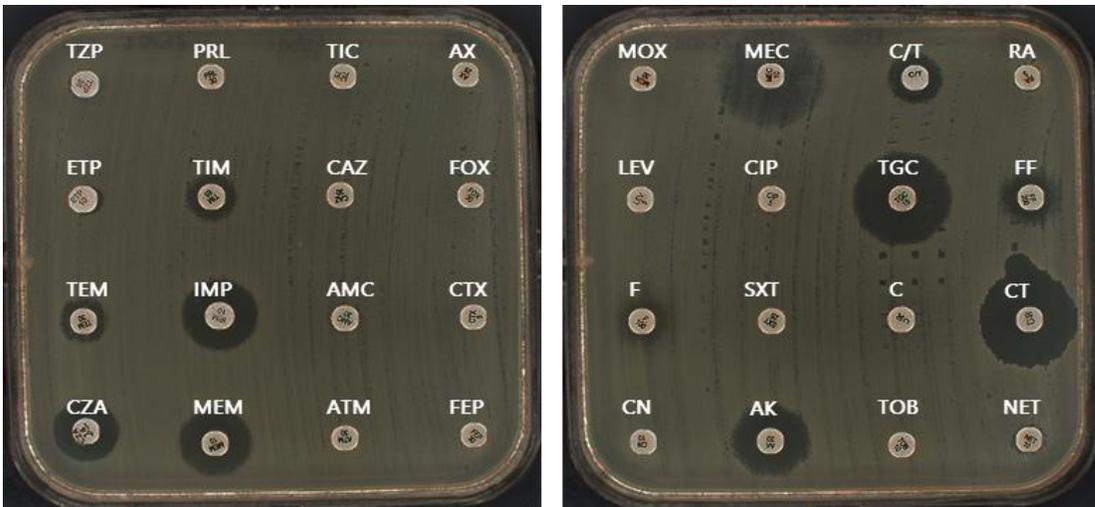
- MSD: membre du comité scientifique de l'étude de cohorte CONDUCT (ceftolozane/tazobactam)
- Shionogi: Activité ponctuelle de Consultant en 2022
- Pfizer: Invitation au congrès ECCMID 2023

Enterobactérales sécrétrices de carbapénémases

- Le phénotype de résistance CARB-R n'est pas synonyme de production de carbapénémases
- Interprétation des mécanismes impliqués parfois difficiles à partir du profil de résistance phénotypique
 - Diminution de la perméabilité membranaire (porines)
 - Hyperexpression des mécanismes d'efflux
 - Inactivation enzymatique

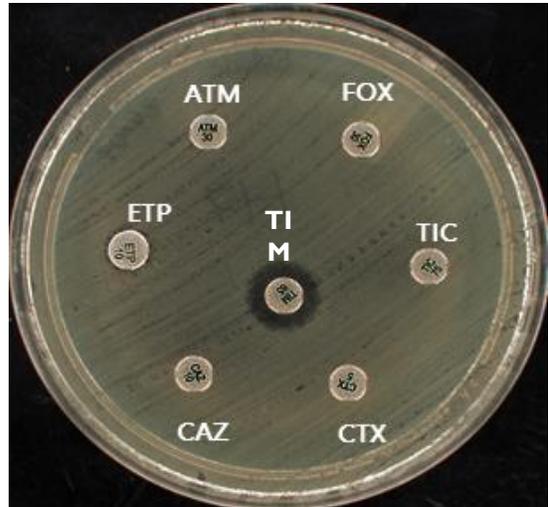
La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (ex. amoxicilline-acide clavulanique) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie dite en « bouchon de champagne ». Toutefois, si les souches productrices de BLSE ont aussi d'autres mécanismes de résistance aux β -lactamines comme l'hyperproduction de céphalosporinase, la détection de l'image de synergie peut être facilitée par le rapprochement des disques de céphalosporine de celui du disque contenant de l'acide clavulanique ou en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase).

■ *Enterobacter hormaechei*

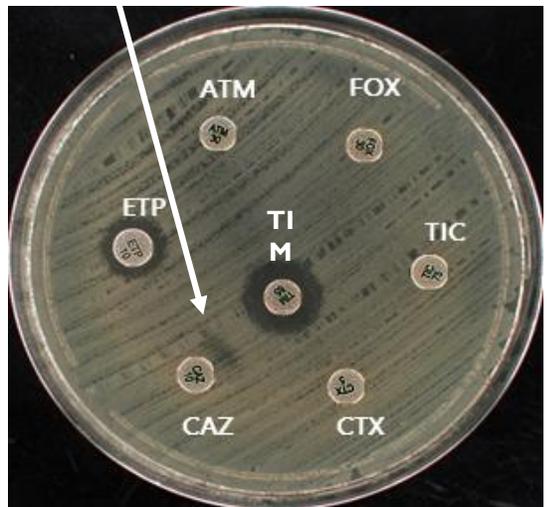


TZP, Piperacillin-tazobactam; **PRL**, Pieracillin; **TIC**, Ticarcillin; **AX**, Amoxicillin;
ETP, Etapenam; **TIM**, Ticarcillin-clavulanate; **CAZ**, Ceftazidime; **FOX**, Cefoxitin;
TEM, Temocillin; **IPM**, Imipenem; **AMC**, Amoxicillin-clavulanate; **CTX**, Cefotaxime;
CZA, Ceftazidime-avibactam; **ATM**, Aztreonam; **MOX**, Moxalactam; **MEC**, Mecillinam;
C/T, Ceftolozane-tazobactam; **RA**, Rifampicin; **LEV**, Levofloxacin; **CIP**, Ciprofloxacin; **TGC**, Tigecycline; **FF**, Fosfomycine; **F**, Nitrofurantoin; **SXT**, Sulfamethoxazol-Trimethoprim; **C**, Chloramphenicol; **CT**, Colistin; **CN**, Gentamicin; **AK**, Amikacin; **TOB**, Tobramycin; **NET**, Netilmicin

Synergie = BLSE



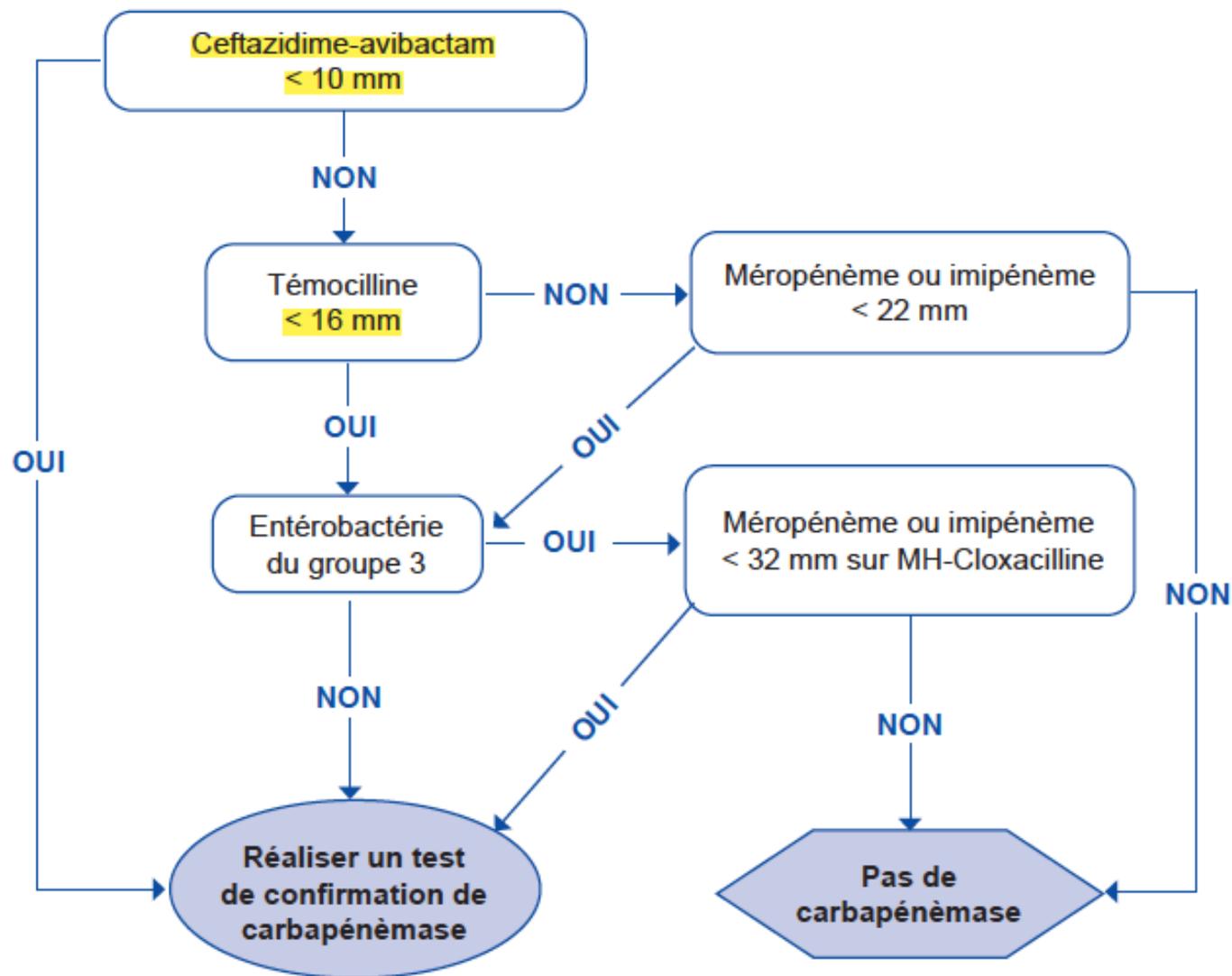
Mueller-Hinton



Mueller-Hinton supplemented with cloxacillin 250 mg/L (= cephalosporinase inhibitor)



Algorithme phénotypique de criblage des souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémases : recommandations (2022) du CA-SFM/EUCAST



PAS DE CARBAPENEMASE !

Type de carbapénèmase

Bêta-lactamase type KPC

Négative

Type de carbapénèmase

Bêta-lactamase type KPC

Négative

Bêta-lactamase type OXA gpe OXA-48

Négative

Bêta-lactamase type VIM

Négative

Bêta-lactamase type NDM

Négative

Bêta-lactamase type IMP

Négatif(ve)

NG Biotech CARBA5

RESISTANCE A LA COLISTINE

CMI Colistine

0.5

mg/L

Amoxicilline (20µg)	R
Amoxicilline/acide clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline/tazobactam	R
Témocilline	R
Céfuroxime	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	R
Ceftolozane/Tazobactam	R (CMI:48 mg/L)
Ceftazidime/Avibactam	R (CMI:12 mg/L)
Aztréonam	R
Céftazidime	R
Céfépime	R
Imipénème	R (CMI:12 mg/L)
Méropénème	R
Ertapénème	R (CMI:> 32 mg/L)
Gentamicine	R
Nétilmicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	I
Tétracycline	R (CMI:> 256 mg/L)
Doxycycline	R (CMI:24 mg/L)
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Colistine	S (CMI:0.5 mg/L)
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	R

CMI :

Colistine = 0.5 mg/L (Sensible)

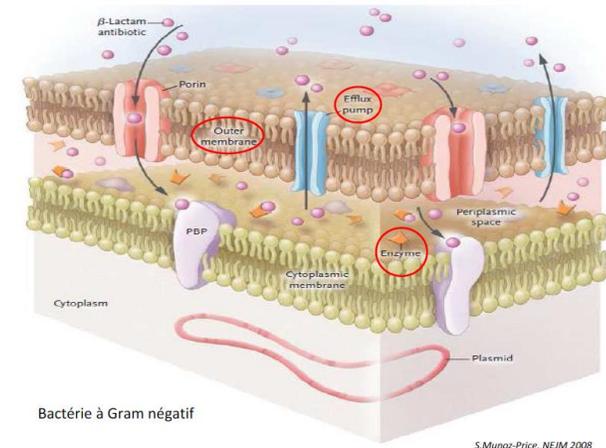
**Production de cephalosporinase intrinsèque + BLSE +
diminution de la perméabilité membranaire**

Diminution de la concentration périplasmique des ATB

- Porines de la membrane externe: Mutation OprD/Carb-R Pa: Imi + Mero.
- Pompes à efflux: Résistance nodulation division (RND)/
MexAB-OprM, MexCD-OprJ (BL), MexEF-OprN (FQ) ,MexXY-OprM (AG)

MexAB-OprM: (FQ, tétracyclines, TMP, Sulfonamides, BL-inhibitors), et « large spectre » d'épuration des BL: Carboxy-P, Aztreonam, cephalo à large spectre et carbapénèmes/ Mero but not Imi.

Profil MDR/XDR: surexpression de combinaisons de pompes à efflux et porins
downrégulation



Bétalactamases Ambler class A-D.

- **Class A** serine BL: PSE (Pseudomonas-spécifics enzymes), CARB, TEM, ESBL:TEM, SHV CTX-M, PER, GES, IBC, **KPC**.
- **Class B: MBLs:** IMP, VIM, SPM, GIM/ NDM++: **Pas d'inhibiteur spécifique à ce jour.** Intérêt de la combinaison aztreonam/avibactam si ATM-R (AmpC overexpression)
- **Class C:** AmpC derepression or constitutive: impact sur ceftazidime et tazobactam mais peu Carba (sauf mécanisme de résistance associé)
- **Class D:** OXA (Oxa48). Pas d'activité de tazobactam et parfois faible pour relebactam ou vaborbactam. Oxa10 (Cefta-R, ATM-R), Oxa 31 (CFP-R)

Ambler Class	A	B	C	D
Active Site	Serine	Metallo <small>(zinc-binding thiol)</small>	Serine	Serine
Enzyme Type	TEM, SHV, CTX-M, KPC	NMD-1, IMP, VIM	AmpC, CMY	OXA
Host Organisms	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Enterobacteriaceae and Non-fermenters
Substrates	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3 rd gen cephalosporins; Extended- spectrum cephalosporins; carbapenems	All β -lactams	Cephameycins; 3 rd -generation cephalosporins	Cloxacillin; Extended-spectrum cephalosporins; carbapenems

KPC-2 is the most prevalent class A carbapenemase in the world and can hydrolyze the β -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam.

Résistance adaptative: un mécanisme à ne pas négliger

- Régulation de gènes spécifiques à réponse à un stimulus (Quorum sensing et régulation des facteurs de virulence)
- Biofilm et « Persister cells », mucoviscidose, infections sur matériel.
- Prendre également en compte les paramètres influant sur la PK/PD:
- Effet inoculum, vascularisation in situ, zones de séquestre, matériel, barrière à la diffusion au site de l'infection.
- Et le terrain dont l'immunodépression: Ou quand tout repose sur les anti-infectieux!

Pseudomonas aeruginosa et résistances: définitions (1)

- MDR-Pa: Non-susceptible to at least one agent in three or more antimicrobial categories
- XDR-Pa: Non susceptible to all but two or fewer antibiotic classes among anti-pseudomonal cephalosporins, anti-pseudomonal penicillins plus B-lactamase inhibitors, monobactams, anti-pseudomonal carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones, phosphonic acid and polymyxins.

Pseudomonas aeruginosa et résistances: définitions (2)

- DTR-Pa (ESCMID: DTR-CRPa): Resistance to piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin and levofloxacin but with preserved susceptibility to the novel BL-BLI combinations and colistin.
- CR-PA as one of the priority pathogens for research and development of new antibiotics

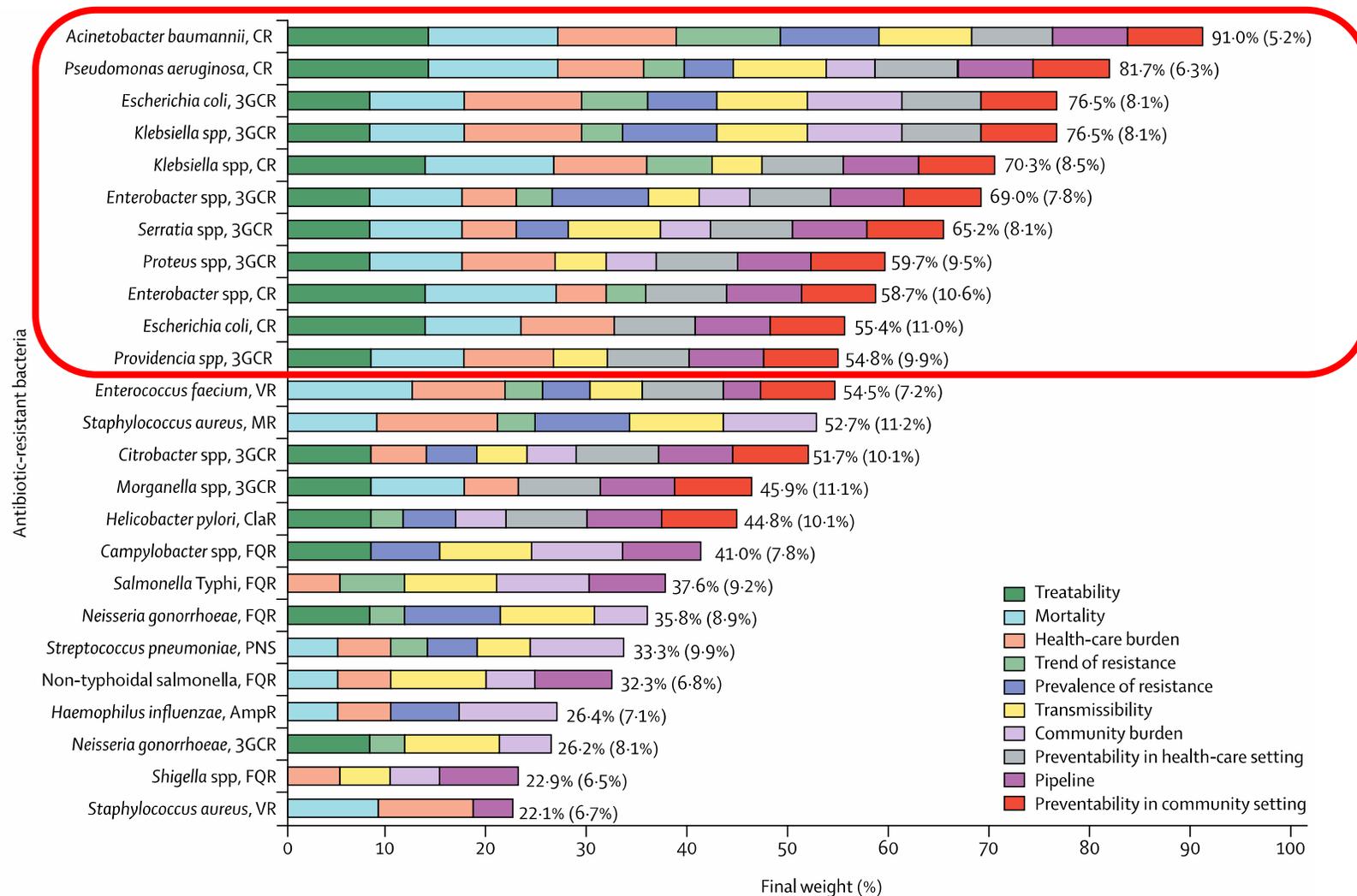
Kadri et al. Clin Infect Dis 2018

E Tacconelli et al. . WHO list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *Lancet Infect Dis* 2018;18; 318–27

Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis

Evelina Tacconelli, Elena Carrara*, Alessia Savoldi*, Stephan Harbarth, Marc Mendelson, Dominique L Monnet, Céline Pulcini, Gunnar Kahlmeter, Jan Kluytmans, Yehuda Carmeli, Marc Ouellette, Kevin Outterson, Jean Patel, Marco Cavaleri, Edward M Cox, Chris R Houchens, M Lindsay Grayson, Paul Hansen, Nalini Singh, Ursula Theuretzbacher, Nicola Magrini, and the WHO Pathogens Priority List Working Group†

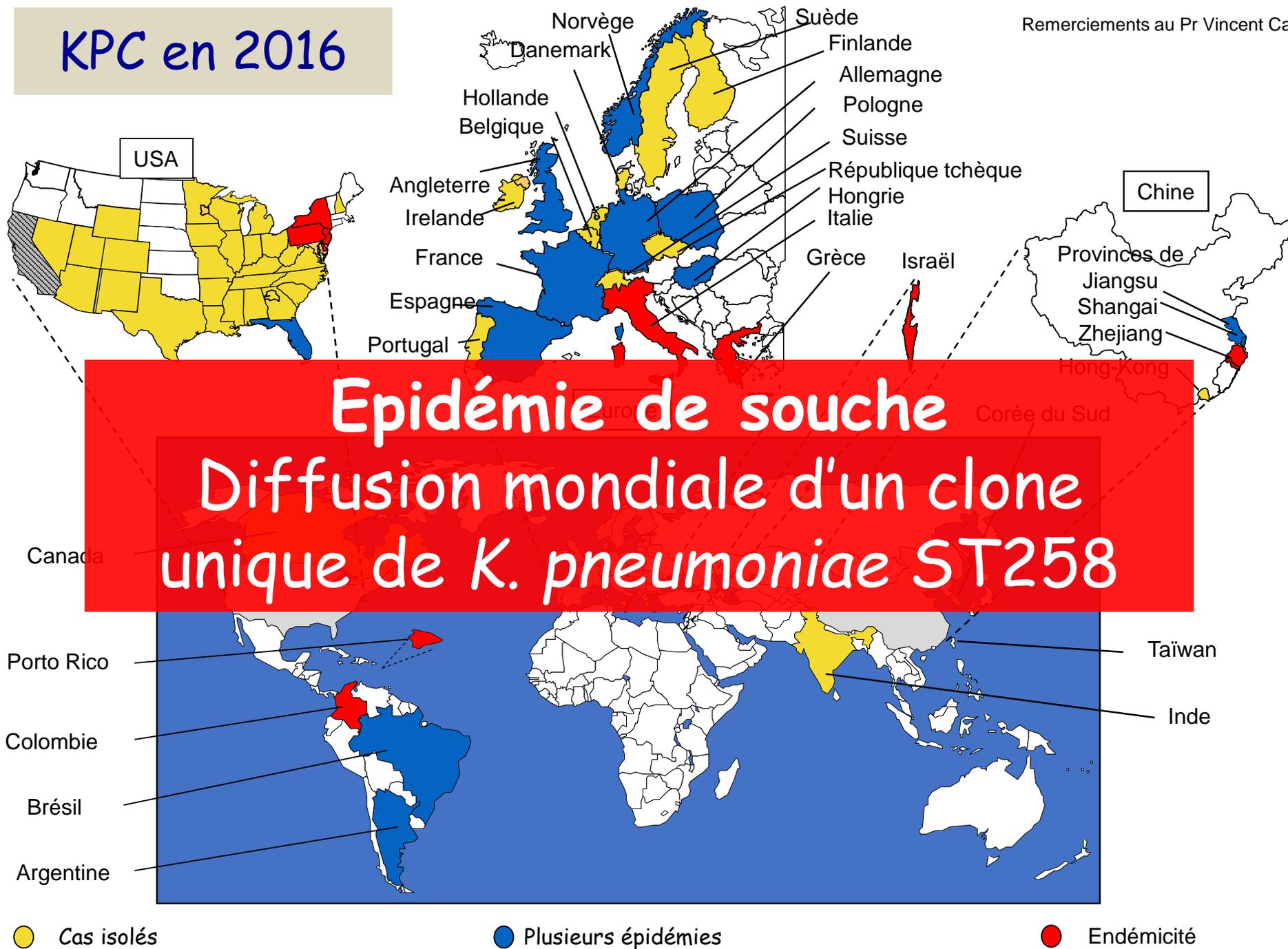
CRPA as one of the priority pathogens for research and development of new antibiotics



CR=résistant aux carbapénèmes. 3GCR=résistant aux céphalosporines de troisième génération.
 VR=résistant à la vancomycine.
 MR=résistant à la méticilline.
 ClaR=résistant à la clarithromycine. FQR=résistant aux fluoroquinolones. PNS=non sensible à la pénicilline. AmpR=résistant à l'ampicilline

KPC en 2016

Remerciements au Pr Vincent Cattoir CHU Rennes



**Epidémie de souche
Diffusion mondiale d'un clone
unique de *K. pneumoniae* ST258**

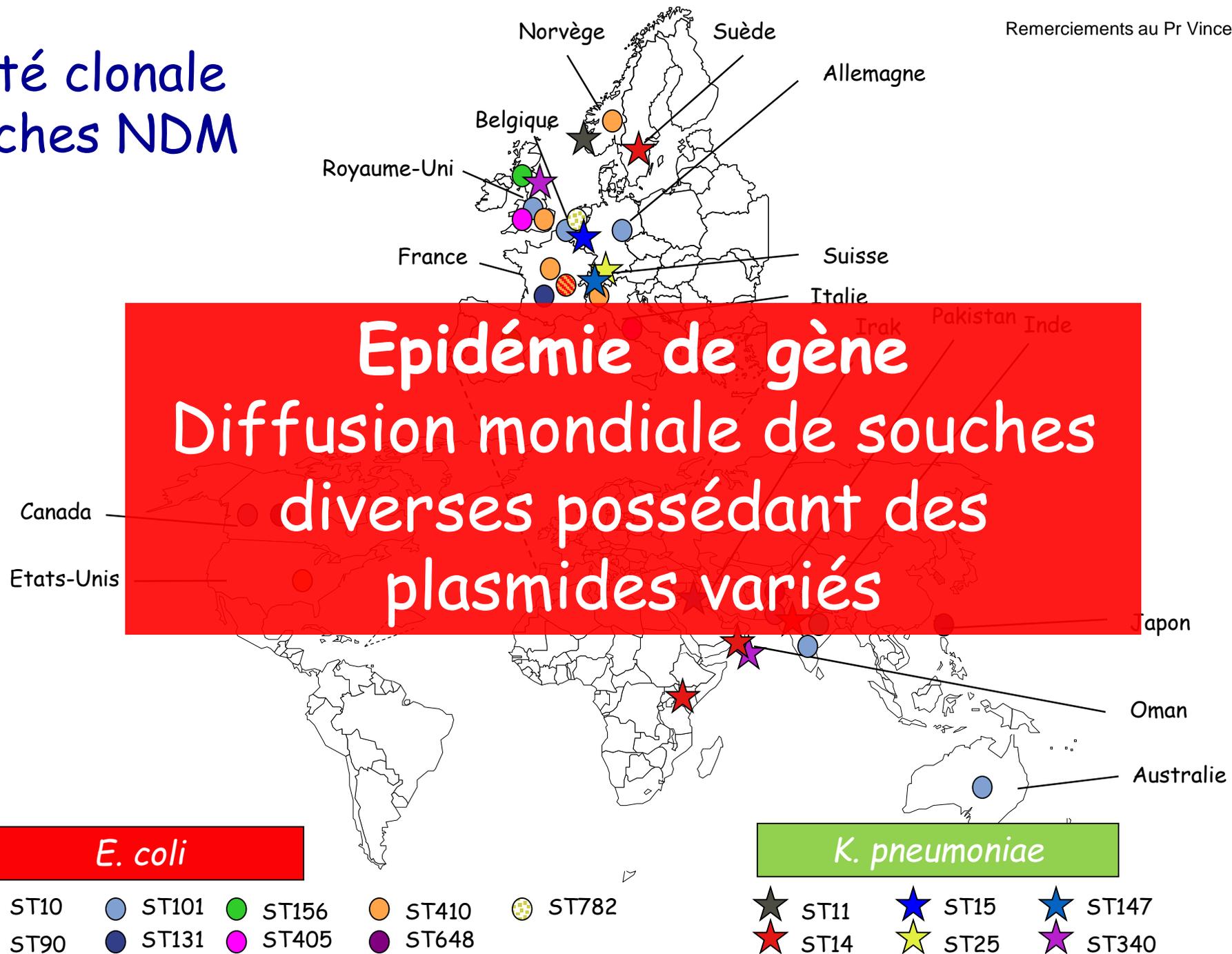
● Cas isolés

● Plusieurs épidémies

● Endémicité

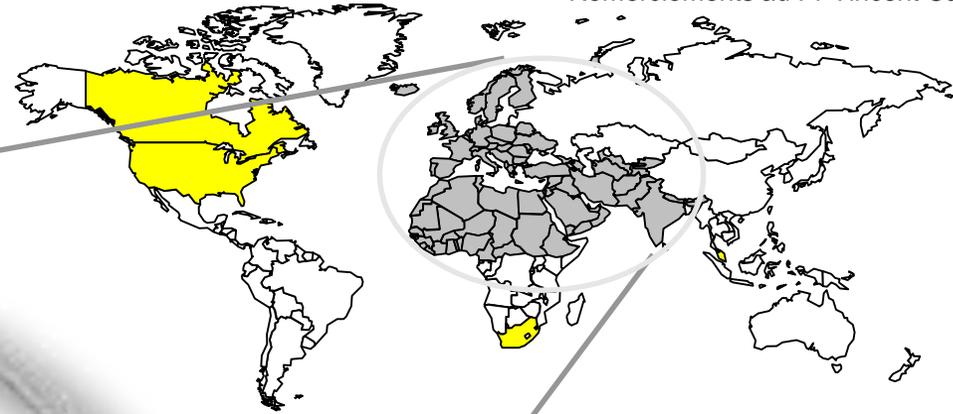
Diversité clonale des souches NDM

Remerciements au Pr Vincent Cattoir CHU Rennes



Dissémination d'OXA-48 dans les pays du pourtour méditerranéen

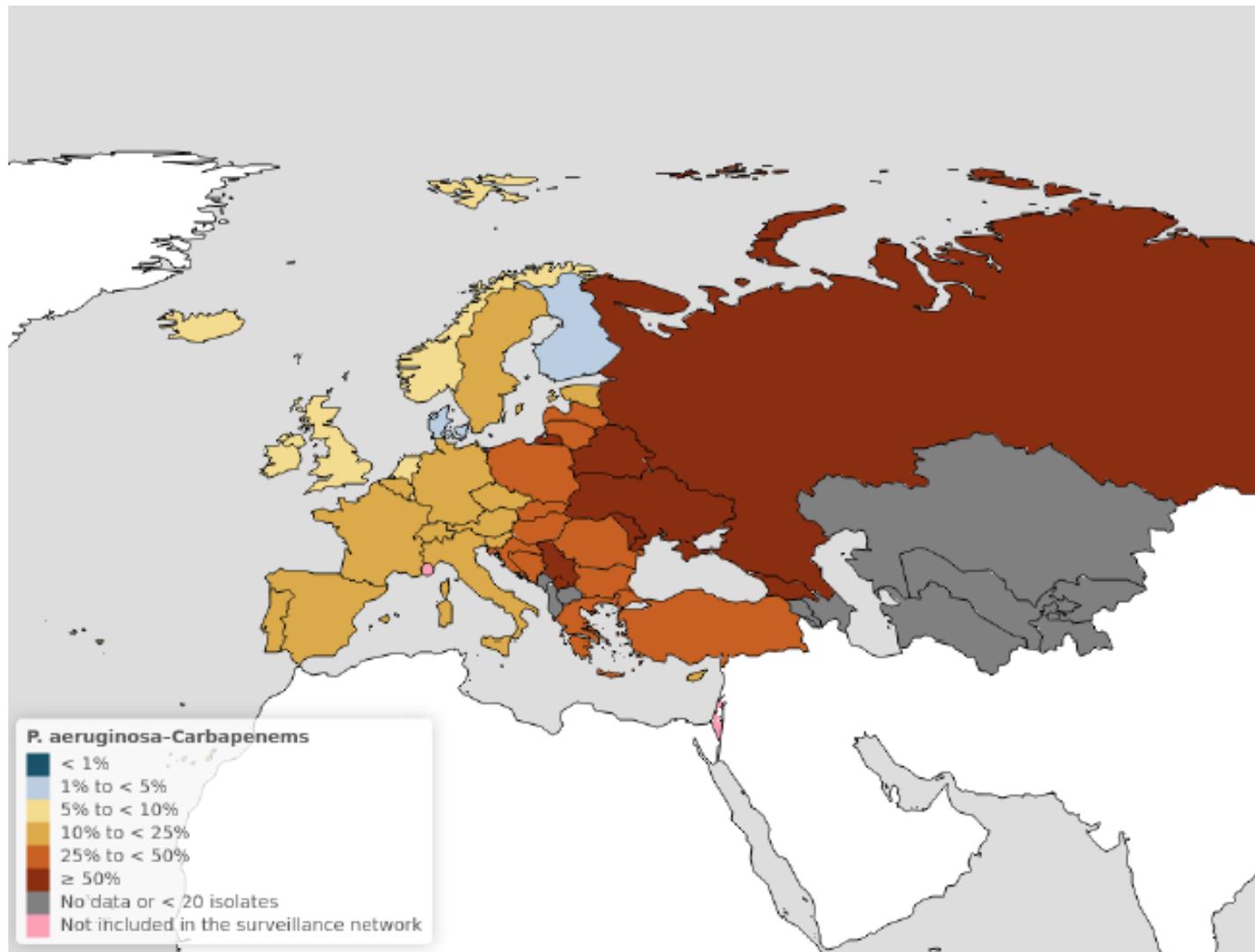
Remerciements au Pr Vincent Cattoir CHU Rennes



Epidémie de plasmide
Diffusion chez des souches
d'entérobactéries diverses d'un
même plasmide hyper-conjugatif

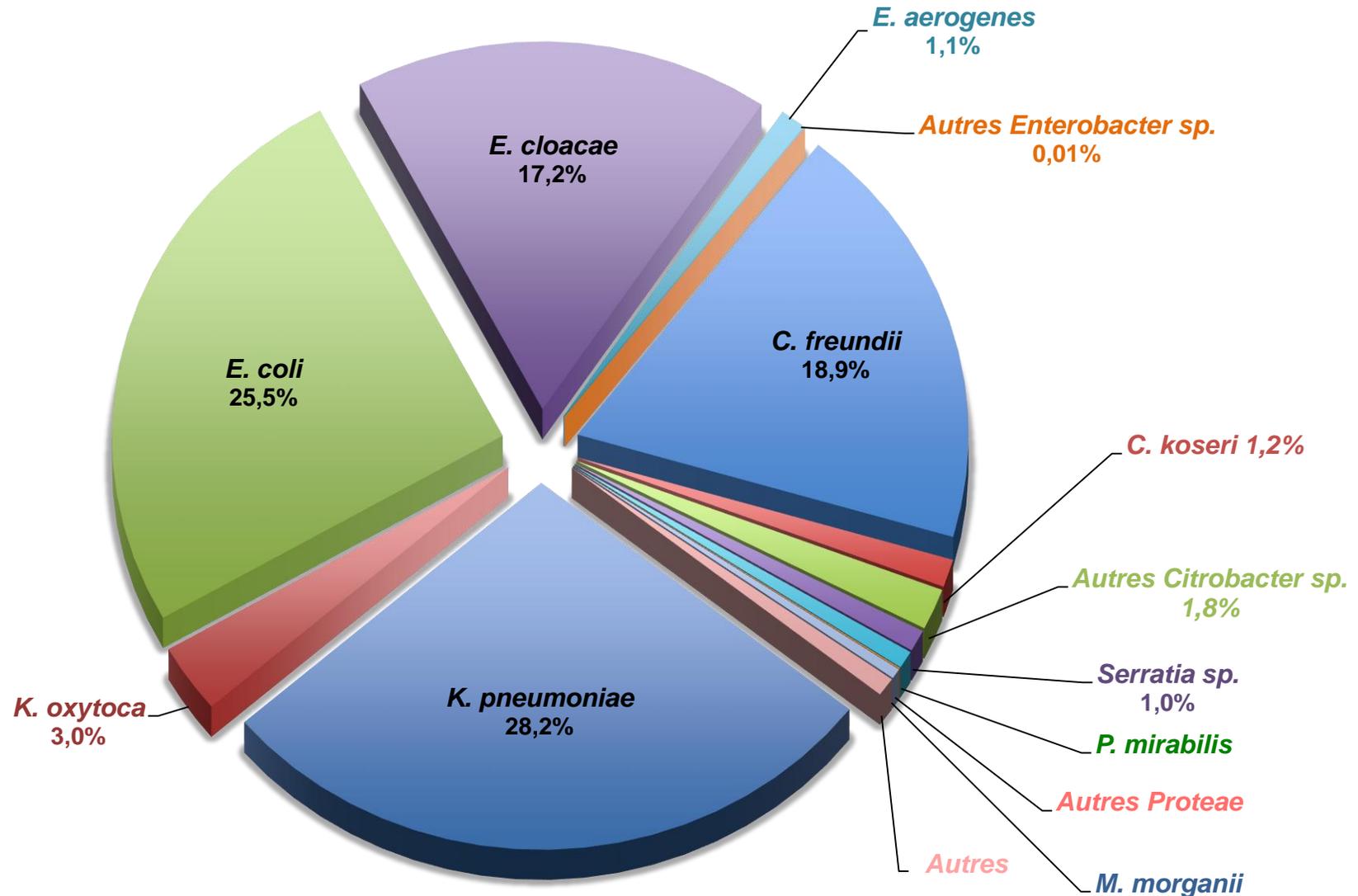


ECDC report 2021: Prévalence de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes en Europe.

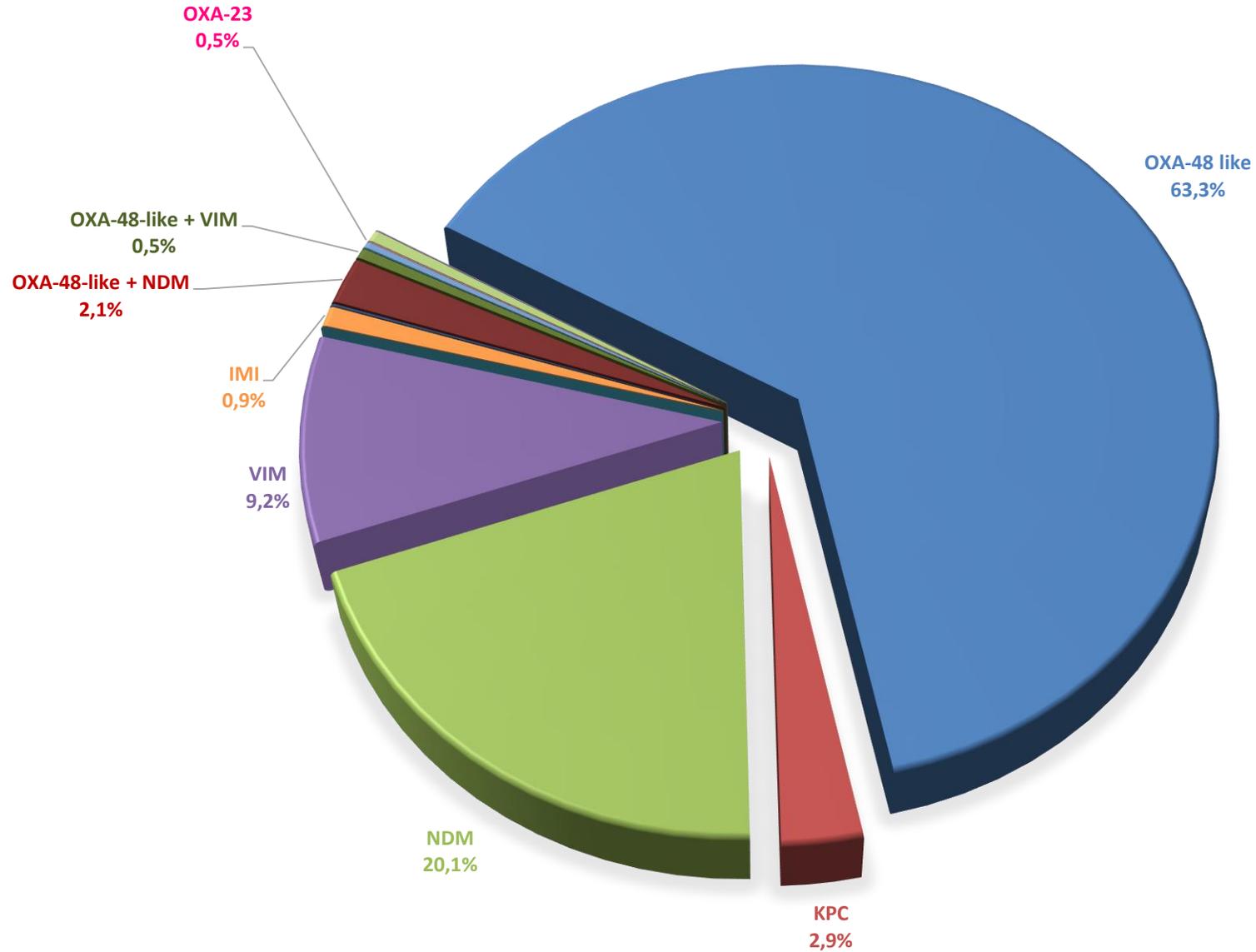


EPC en France (2020) par espèce

Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	622	28,2
<i>K. oxytoca</i>	67	3,0
<i>E. coli</i>	563	25,5
<i>E. cloacae</i>	380	17,2
<i>E. aerogenes</i>	24	1,1
Autres <i>Enterobacter</i> sp.	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
Autres <i>Citrobacter</i> sp.	40	1,8
<i>Serratia</i> sp.	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
Autres <i>Proteae</i>	1	0,0
<i>M. morganii</i>	10	0,5
Autres	18	0,8
Total	2208	100,0



EPC en France (2020) par type de carbapénémase



Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	1398	63,3
KPC	65	2,9
NDM	443	20,1
VIM	204	9,2
IMI	20	0,9
NMC-A	2	0,1
OXA-48-like + NDM	46	2,1
OXA-48-like + VIM	10	0,5
KPC + OXA-48-like	1	0,05
NDM + VIM	6	0,3
OXA + NDM + VIM	1	0,05
OXA-23	11	0,5
GES-5	1	0,05
Total	2208	100

CARBAPENEMASES au CHP: Evolution 2020 – 2022. Pour l'instant tout va bien!



	2022	2021	2020
<i>K. pneumoniae</i>	0	1	0
<i>E. cloacae</i>	1	1	0
<i>E. coli</i>	1	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0
<i>C. freundii</i>	0	1	0

100% OXA-48

	2022	2021
HEMOC	0	1
ECBU	3	2

PROFIL MOLÉCULAIRE ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÈMASES CHEZ LE BRÛLÉ

CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN BURNS: PHENOTYPIC AND MOLECULAR STUDY

Maamar B.,[✉] Messadi A.A., Thabet L.

Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie

<i>Espèce</i>	Nombre	EPC+	Prévalence
<i>K. pneumoniae</i>	96	24	25%
<i>P. stuartii</i>	52	1	2%
<i>P. mirabilis</i>	47	13	28%
<i>E. coli</i>	25	1	4%
<i>E. cloacae</i>	24	1	4%
<i>P. rettgeri</i>	16	0	0%
<i>K. oxytoca</i>	11	2	18%
<i>Autres*</i>	20	0	0%
Total	291	42	14,43%

* *C. koseri*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *M. morgani*,
P. vulgaris, *S. marcescens*, *Salmonella*



- ✓ La prévalence des EPCs parmi les entérobactéries était de 14,43%
- ✓ Le gène blaNDM (59%) prédominait sur le blaOXA-48 (33%),
- ✓ 7% des souches co-exprimaient ces deux gènes.

Nouveaux Antibiotiques Anti-BGN

Antibiotic	Enterobacteriaceae (e.g. E. coli, Klebsiella spp.)					<i>Pseudomonas</i> spp.		<i>Acinetobacter</i> spp.
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam	Green	Yellow	Red	Yellow	Red	Green	Green	Red
Ceftazidime-avibactam	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red
Meropenem-vaborbactam	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Yellow
Imipenem-relebactam	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Yellow
Aztreonam-avibactam	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Red
Eravacycline	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green
Plazomicin	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

ESBL – Extended spectrum beta-lactamase

AmpC – Ambler class C beta-lactamase (the Amp probably stands for Ampicillin)

KPC - Klebsiella pneumoniae carbapenemase

OXA - Oxacillin carbapenemase number 48

NDM - New Delhi metallo-beta-lactamase

Arsenal thérapeutique et indications selon le type de Carbapénémases

- Ceftazidime / Avibactam (Oxa+++, KPC)
- Ceftolozane / Tazobactam (Pa Carba-R)
- Imipénème-cilastatine / Relebactam (KPC)
- Meropénème-Vabobarctam (KPC)
- Cefiderocol (MBL)
- Aztreonam/Avibactam (MBL)
- Autres: Aminosides, fosfomycine, colistine, tigecycline.



Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF
le **07.09.2022**

à partir des recommandations de
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
&
Infectious Diseases Society of America

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like »** : Ceftazidime-avibactam est recommandé y compris chez l'enfant.
- **KPC** : Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.
- **ERC productrices de métallo-bêta-lactamases** et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris Ceftazidime-avibactam et Méropénème-vaborbactam : l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam ou le Céfiderocol peuvent être proposés après avis spécialisé.
Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfiderocol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections non graves

- **Infections autres qu'urinaires**

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisis parmi ceux actifs in-vitro est de bonne pratique clinique. Un avis spécialisé est recommandé, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

- **Infections urinaires**

L'utilisation des aminosides, y compris la Plazomicine (quand elle sera disponible) est proposée. La Tigécycline peut être envisagée en dernier recours.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Associations d'antibiotiques

- Infections à ERC sensibles à, et traitées par Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Céfiderocol ou Aztréonam+Ceftazidime-avibactam : les associations ne sont pas recommandées.
- Infection graves à ERC sensibles in-vitro uniquement aux Polymyxines, Aminosides, Tigécycline ou Fosfomycine; ou en cas de non-disponibilité des nouvelles associations β L/I β L : un traitement avec plus d'un médicament actif in-vitro est suggéré.
Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.
- Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes pour les infections à ERC, sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L. Dans ce cas le Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Antibiotiques non recommandés

- La Tigécycline ne doit pas être utilisée pour les bactériémies et les pneumonies associées aux soins ou sous ventilation mécanique. Dans les autres situations son utilisation nécessite un avis spécialisé.
- Il n'y a pas de preuves permettant de recommander ou de déconseiller l'utilisation de la Fosfomycine en monothérapie pour traiter les ERC.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Traitement des infections graves

- Ceftolozane-tazobactam est recommandé
- En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont : Imipénème-relebactam, Céfiderocol et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

Traitement des infections non graves

Ou pour les infections urinaires ou biliaires, bactériémiques ou non, après contrôle de la source

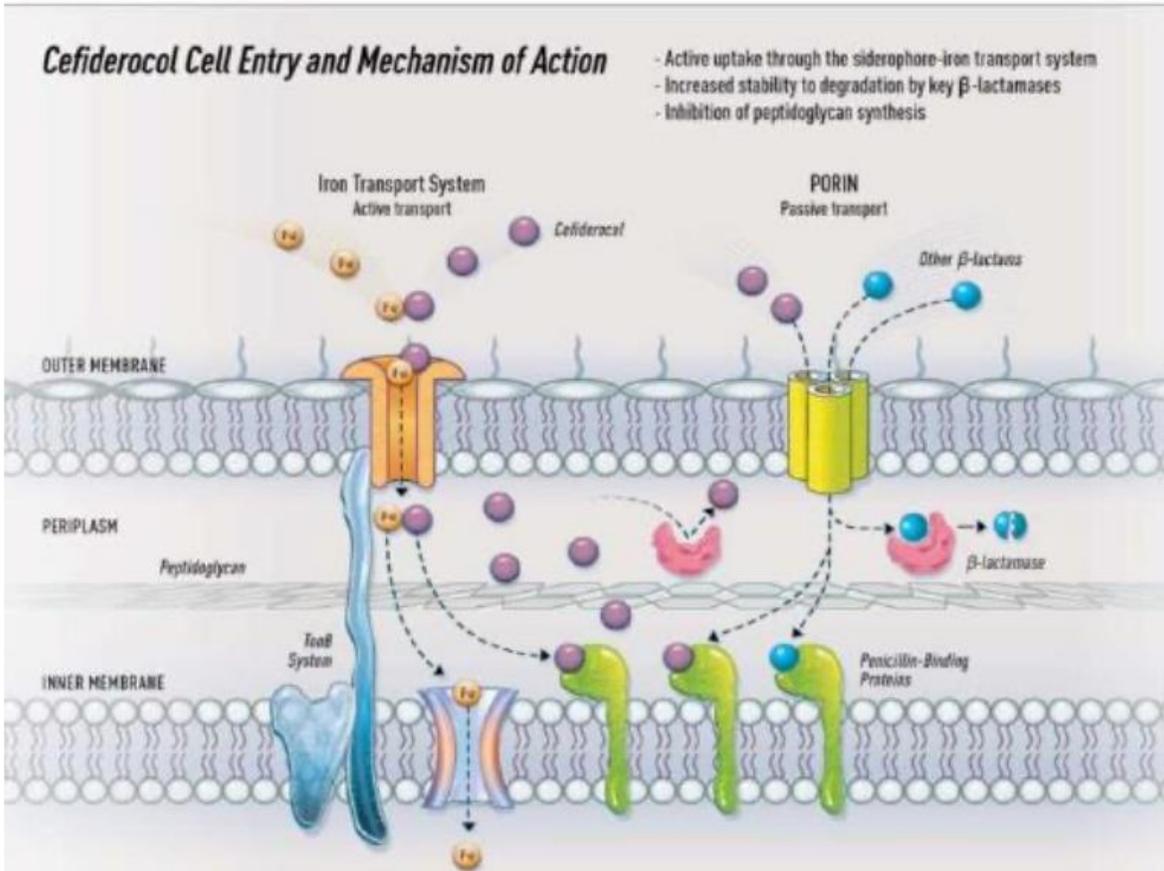
L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisi parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Associations d'antibiotiques

- En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec les nouveaux β L/ β L (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane-tazobactam) ou le Céfiderocol.
- En cas d'utilisation de Colimycine, Aminoside ou Fosfomycine, une association de 2 antibiotiques est **recommandée**.
Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

CEFIDEROCOL



- Céphalosporine conjuguée à un sidérophore
- Liaison au fer ferrique transporté dans les cellules bactériennes



Comment déterminer la sensibilité au céfidérol : Pas si simple pour la microbiologie

- **Efficacité médiocre des disques mais pas mieux en attendant**
...
- **Bandelette imprégnée à bannir** pour les entérobactéries :
Forte sous estimation de la CMI
- Les systèmes automatisés d'AST : **Céfidérol non inclus actuellement**
et... ça va être compliqué
- **Nécessité d'une CMI faite par microdilution**



Microdilution +++
(ComASP, UMIC, ThermoFisher)



The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a blue, sans-serif font. A red, wavy line is positioned beneath the 'A', extending from the left side of the 'A' towards the right.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

céfidérocol

FETCROJA 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

PIP/TAZ: Pa , toujours à forte posologie: 2 options possibles:

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	

Ceftazidime-avibactam	[2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
Ceftobiprole	0,5 g toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
Ceftolozane-tazobactam (infections intra-abdominales et infections urinaires)	[1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
Ceftolozane-tazobactam (pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique)	[2 g ceftolozane + 1 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	

CARB: Pa , forte posologie si SFP:

IMI instable donc pas de perfusions prolongées et posologie maximale 4g /24H

MER Perfusion prolongée si SFP et pour anaérobies.

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ertapénème	1 g toutes les 24 h en perfusions de 30 min	Non applicable	Pour les souches dont la CMI est égale à 0,5 mg/L, une posologie journalière de 1 g × 2 peut se discuter.
Imipénème	0,5 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min ou 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Du fait de la faible stabilité de l'imipénème, il n'est pas recommandé de réaliser des perfusions prolongées ou continues avec cette molécule. Posologie maximale journalière : 4 g. <i>Morganellaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
Imipénème-relebactam	[0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Non applicable	
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	La posologie de 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min ne permet pas d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD pour les souches catégorisées « SFP ». Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
Méropénème-vaborbactam	[2 g méropénème + 2 g vaborbactam] toutes les 8 h en perfusions de 3 h	Non applicable	

Un grand merci à la STPI, et au comité scientifique pour votre invitation et votre confiance.



Spéciale dédicace au futur ex président de la STPI
Et vive la fraternité Franco-Tunisienne

