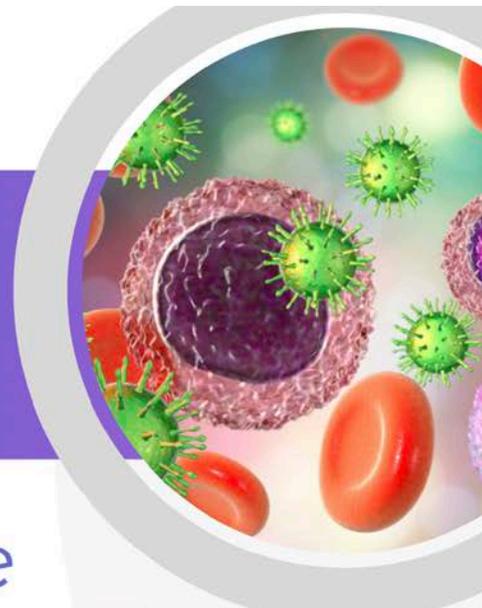


1^{ères} journées d'Infectiologie de Polynésie française

📅 14 au 18 octobre 2024 ⌚ 16h à 20h 📍 Amphithéâtre du CHPF

Programme



Stratégies d'optimisation des antibiotiques pour les infections difficiles à traiter

Jean-Pierre Bru

Infectiologie CH Annecy Genevois

Objectifs de l'antibiothérapie

Efficacité clinique

Toxicité faible

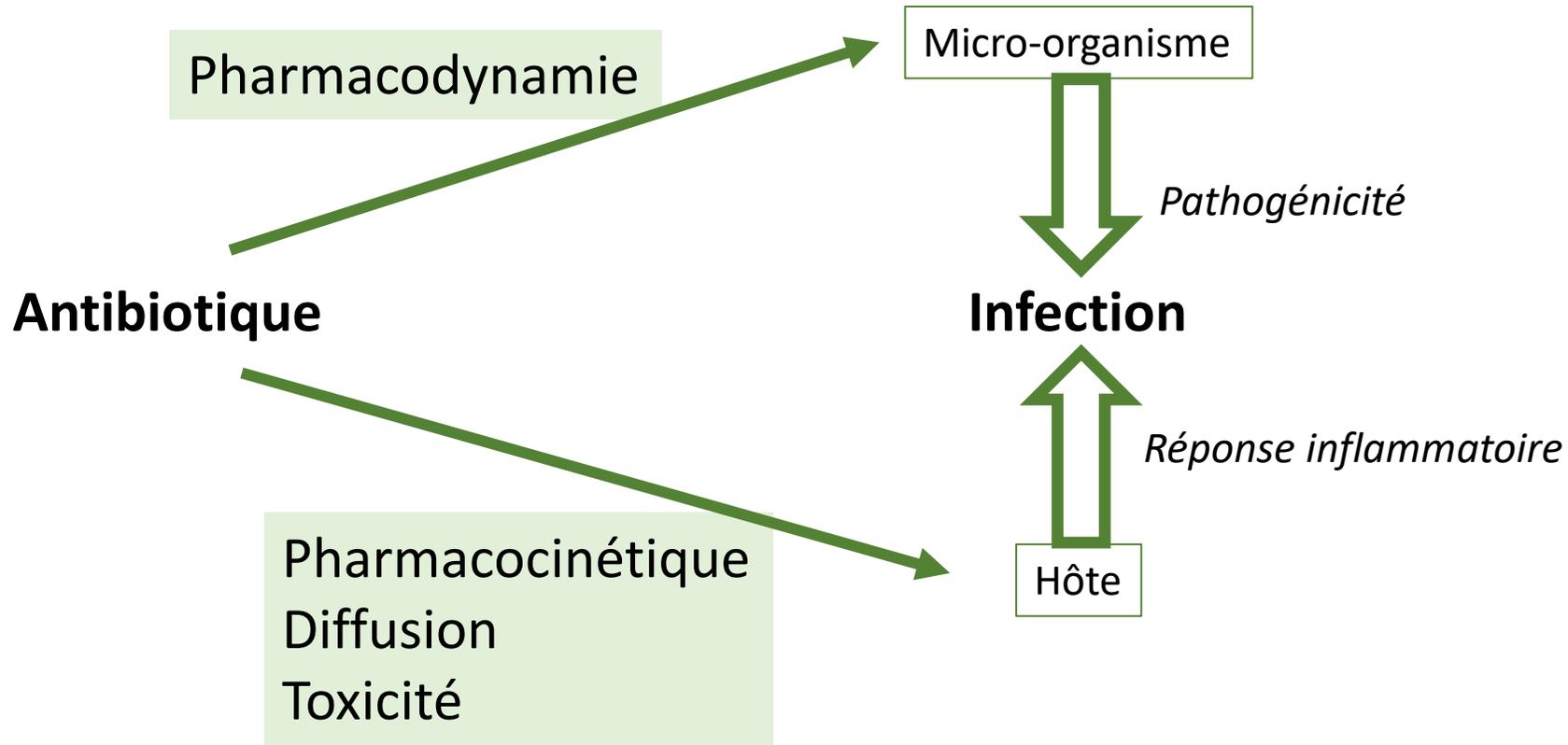
Conséquences écologiques limitées

Utilisation rationnelle des ressources

Stratégies d'**optimisation** des antibiotiques pour les **infections difficiles à traiter**



Quelles modalités d'utilisation pour atteindre les cibles PKPD dans les situations difficiles



La cible est le microbe au site de l'infection

L'efficacité est fonction de la relation entre
CMI et **exposition au site de l'infection**

Efficacité

Paramètres du couple antibiotique / bactérie associés à l'efficacité

CMI / sensibilité

Exposition = paramètres PKPD les mieux associés au succès

[C] au site de l'infection

Infections difficiles à traiter

- gravité ↔ PK modifiée dans les situations de désordres métaboliques de l'hôte
- microbe ↔ Peu d'antibiotiques disponibles
CMI élevées
- Tissus difficiles ↔ Diffusion limitée de l'antibiotique / matériel

Antibiogramme : Sensibilité et CMI

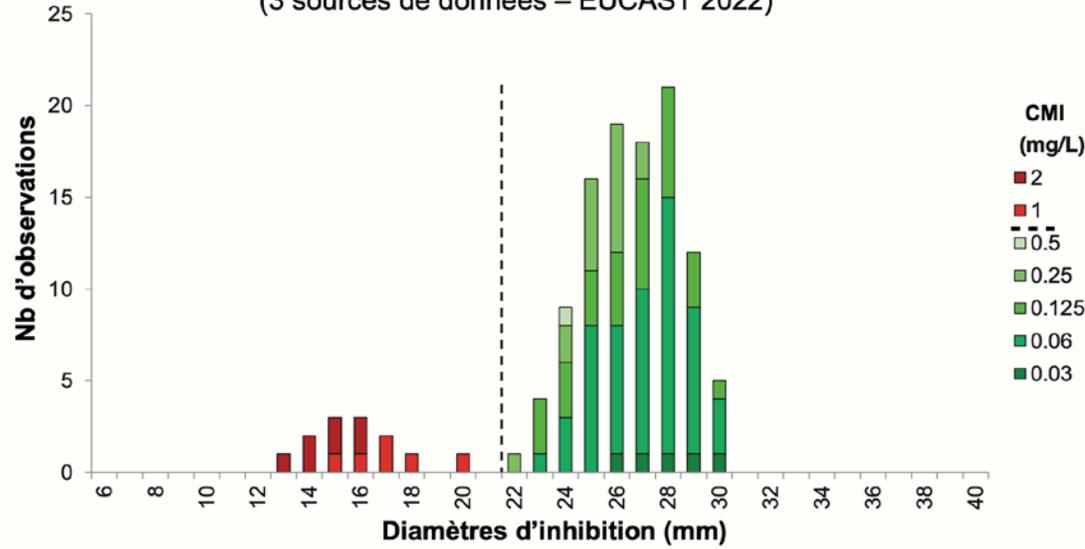
La sensibilité est identifiée par une concentration « critique » d'antibiotique

Un microorganisme est défini comme sensible si le niveau d'activité antimicrobienne est associé à une forte probabilité de succès thérapeutique

La concentration critique est choisie en prenant en compte plusieurs paramètres : CMI des souches sauvages, distribution des résistances, paramètres PK, pharmacodynamie, résultats cliniques....

B

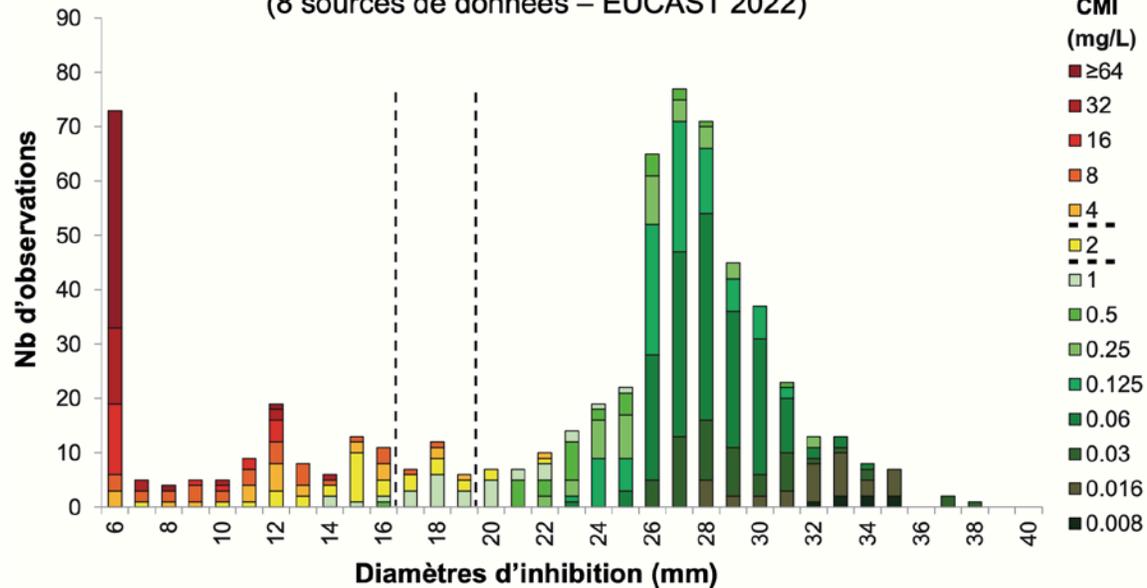
Moxifloxacin 5 µg vs CMI
***S. pneumoniae*, 118 souches**
 (3 sources de données – EUCAST 2022)



Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	10 ^A	10 ^A	
Lévofloxacine	0,001	2		5	50 ^A	16 ^A	
Moxifloxacine	0,5	0,5		5	22 ^A	22 ^A	

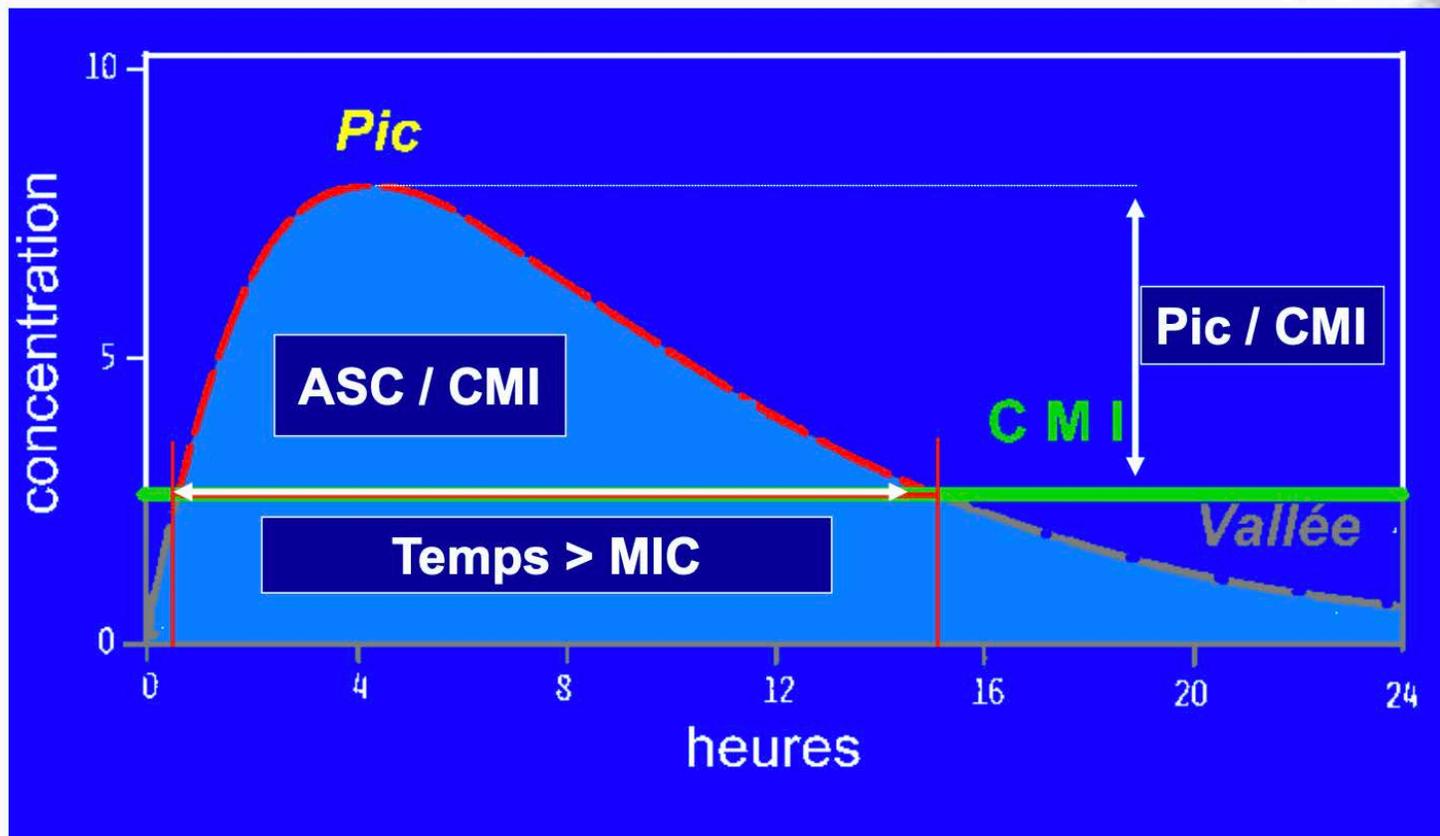
C

Céfotaxime 5 µg vs CMI
***Enterobacterales*, 573 souches**
 (8 sources de données – EUCAST 2022)



Céphalosporines et monobactames	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
[...]							
Céfalexine ¹ [...]	16	16		30	14	14	
Céfépime ²	1	4		30	27	24	
Céfiderocol	2 ³	2 ³			Note ^A	Note ^A	
Céfixime (cystites ou relais pour pyélonéphrites) ⁴	1	1		5	17	17	
Céfotaxime ^{4,5}	1	2		5	20	17	
Céfotaxime (méningites) ^{4,5}	1	1		5	20	20	

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection



B lactamines

T > CMI

Aminosides

Pic / CMI

Fluoroquinolones

ASC / CMI

Macrolides

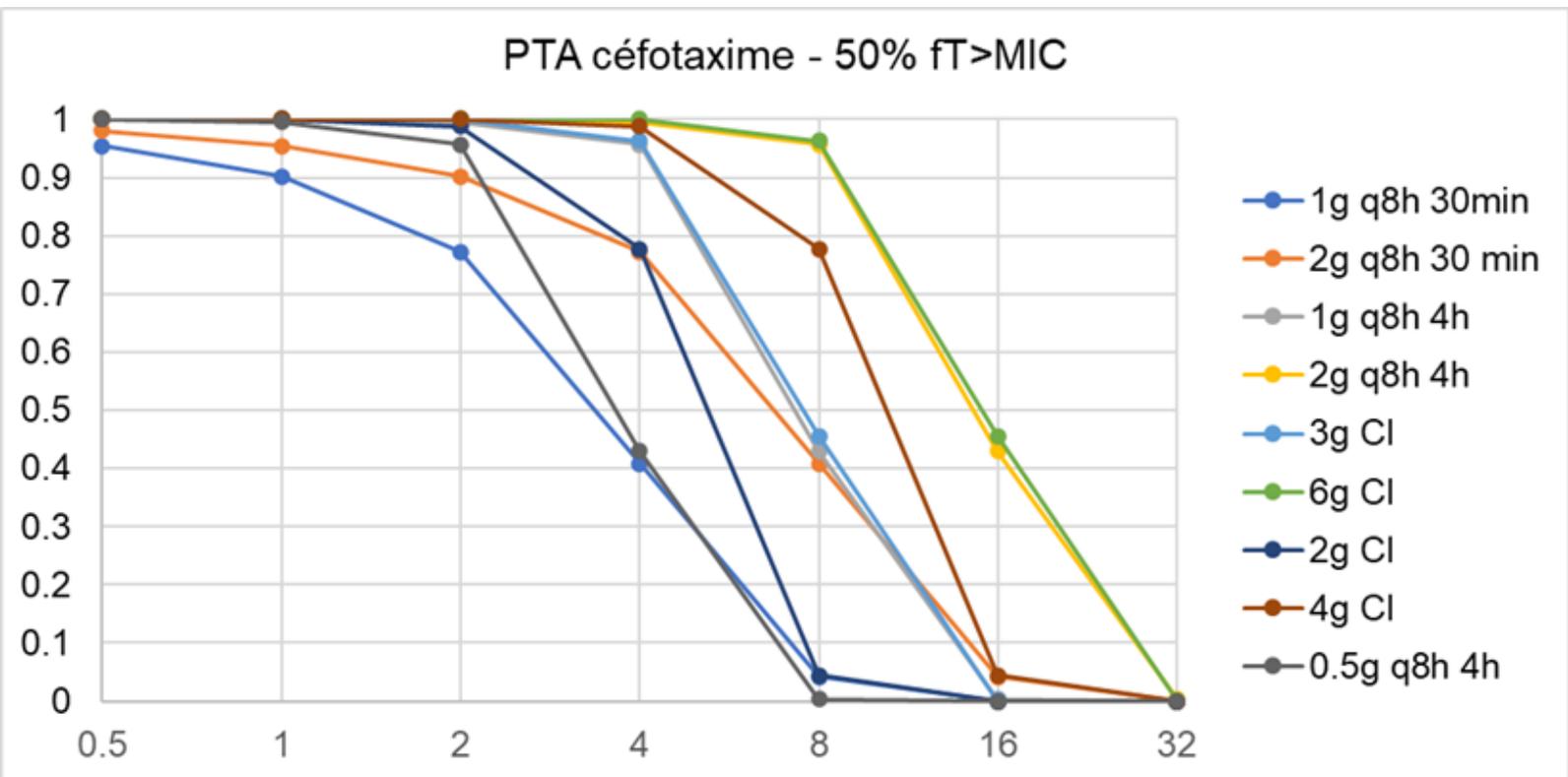
Cyclines

Vancomycine

ASC / CMI

CA SFM 2022

Enterobacterales / céphalosporines



Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	Z
Céfadroxil (cystites)	16	16	
Céfalexine (cystites)	16	16	
Céfépime	1	4	
Céfidérol	2 ¹	2 ¹	
Céfixime (cystites ou relais pour pyélonéphrites)	1	1	
Céfotaxime	1	2	
Céfotaxime (méningites)	1	1	
Céfoxitine ² , <i>E. coli</i>	8	8	
Ceftaroline	0,5	0,5	
Ceftazidime	1	4	
Ceftazidime-avibactam	8 ³	8 ³	
Ceftobiprole	0,25	0,25	
Ceftolozane-tazobactam ⁴	2 ⁵	2 ⁵	
Ceftriaxone	1	2	
Ceftriaxone (méningites)	1	1	
Céfuroxime iv, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	0,001	8	
Céfuroxime per os (cystites), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8	8	

Définir les concentrations critiques à partir de la PDT

Relation CMI - exposition

PDT 60% $fT > CMI$

Dose ceftazidime

500mg/8h CC = 4 mg/L

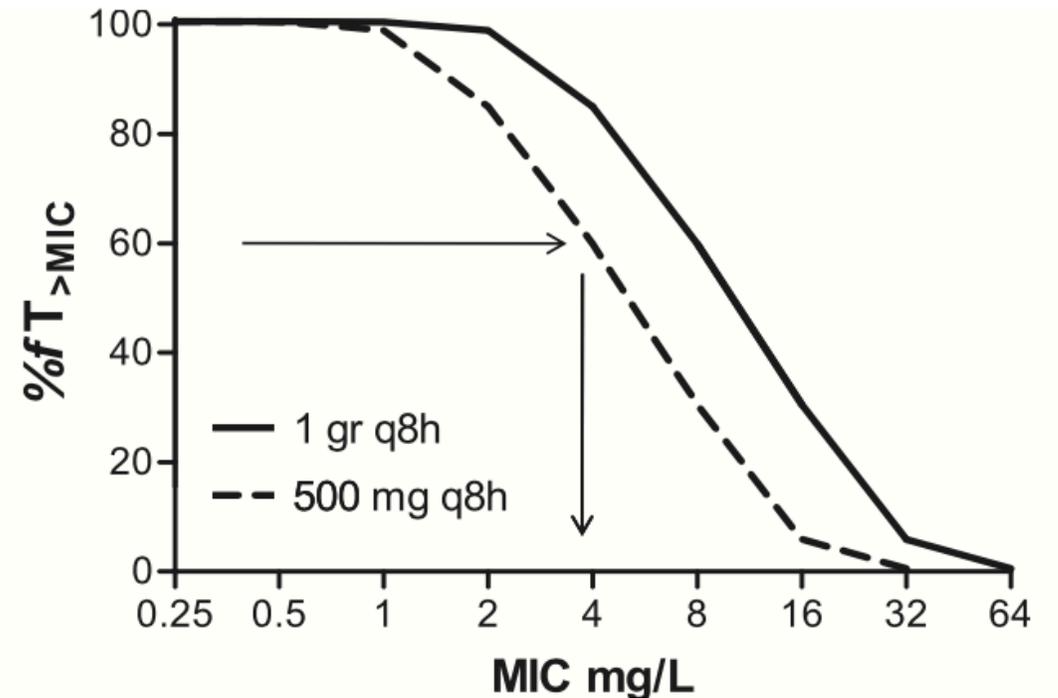
1g /8h CC = 8 mg/L

PDT 40% $fT > CMI$

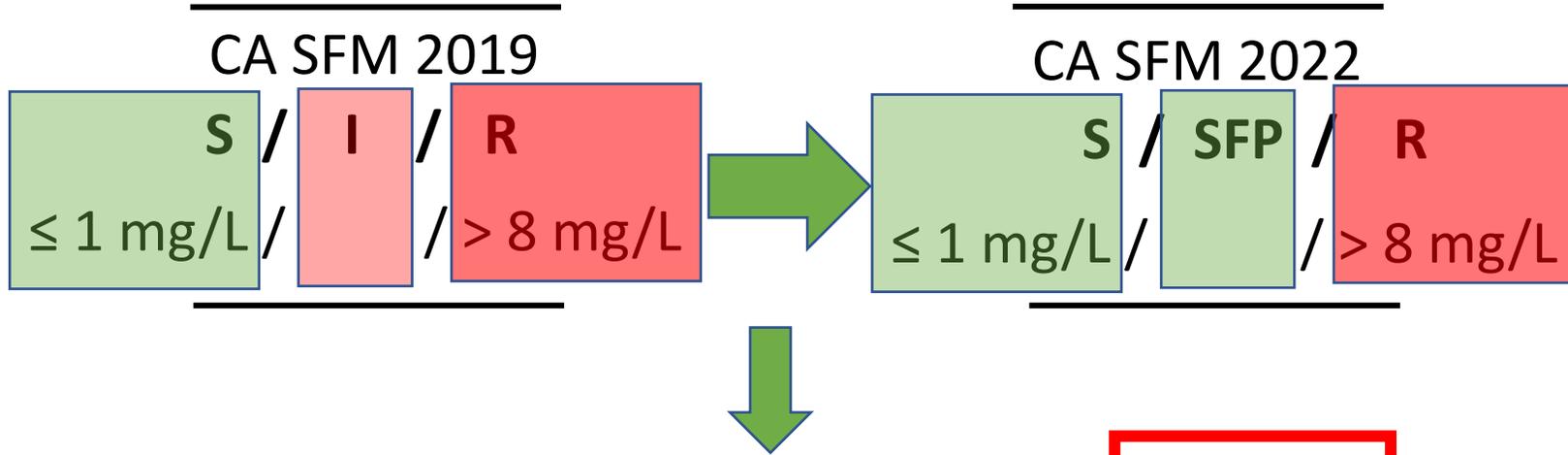
Dose ceftazidime

500mg/8h CC = 8 mg/L

1g /8h CC = 16 mg/L



Ceftazidime -- enterobacterales

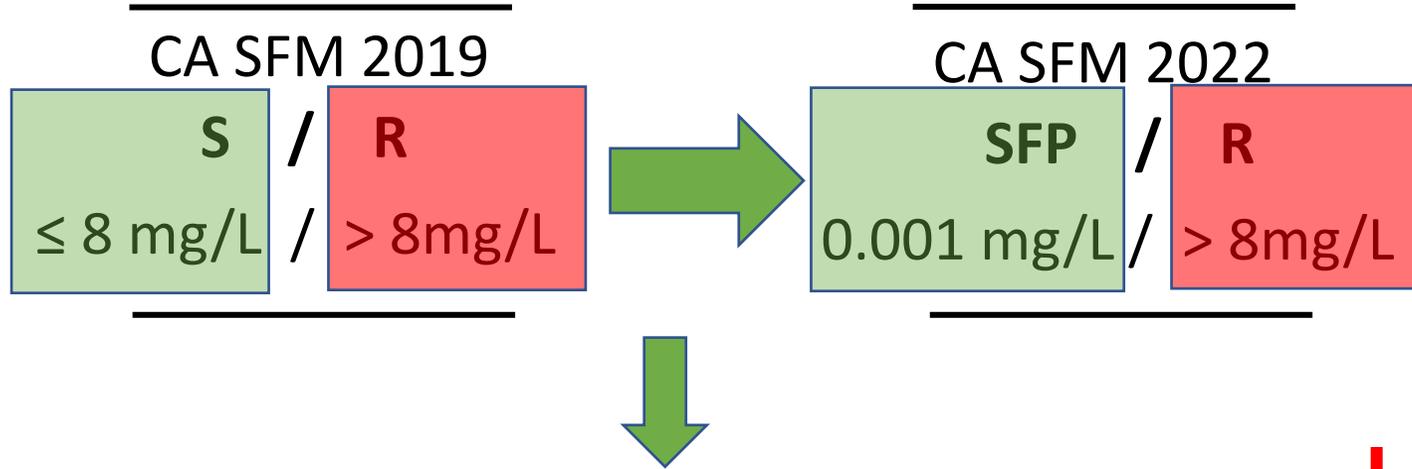


2. MIC distributions and epidemiological cut-off (ECOFF) values (mg/L)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
<i>Escherichia coli</i>	0	0	21	53	243	1671	5422	5294	1228	323	200	141	128	138	140	79	25	25	5	0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	0	31	127	114	30	5	9	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	4	9	58	368	532	385	159	99	83	66	18	17	15	14	13	12	8	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	10	9	89	592	1346	1425	611	280	143	88	104	112	143	136	92	112	27	0.5
<i>Klebsiella spp</i>	0	0	0	15	76	252	296	147	64	39	12	2	2	0	1	0	1	0	0	0.5

Source EUCAST 2022

Ceftazidime. -- *Pseudomonas aeruginosa*



2. MIC distributions and epidemiological cut-off (ECOFF) values (mg/L)

SFP

R

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	1	4	8	30	291	959	5909	12190	6205	2721	1689	795	726	167	117	106	8

FQ - Enterobacterales

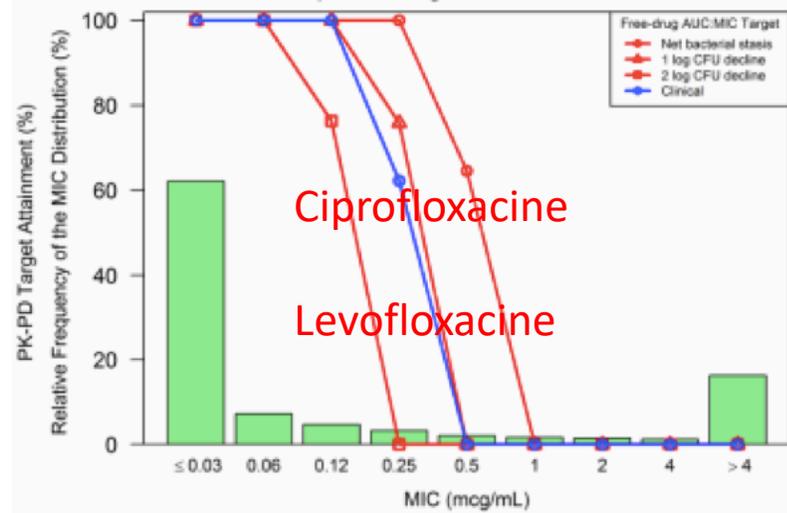
CA SFM 2022

S / SFP / R

≤ 0.5 mg/L / > 1 mg/L

Enterobacterales 500 mg x 2 oral

Healthy subjects



EUCAST 2022

FQ - staph / pneumo

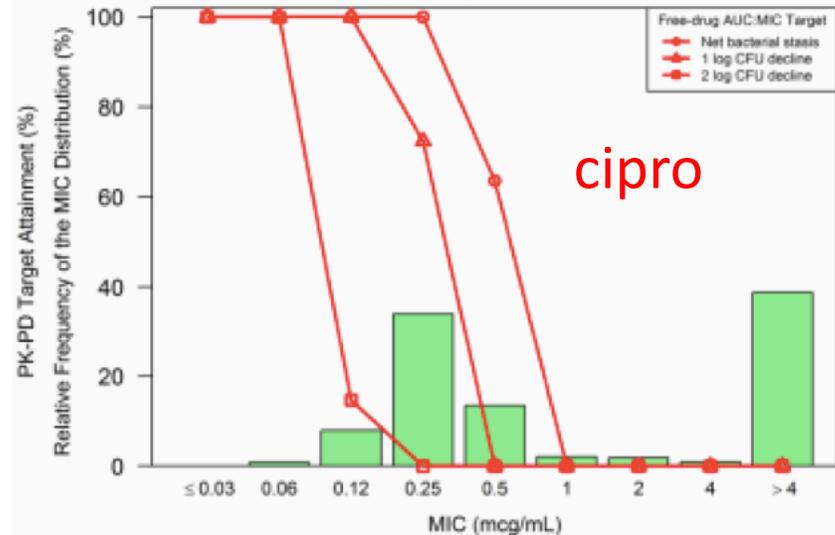
CA SFM 2022

SFP / R

0.001 mg/L / > 1 mg/L

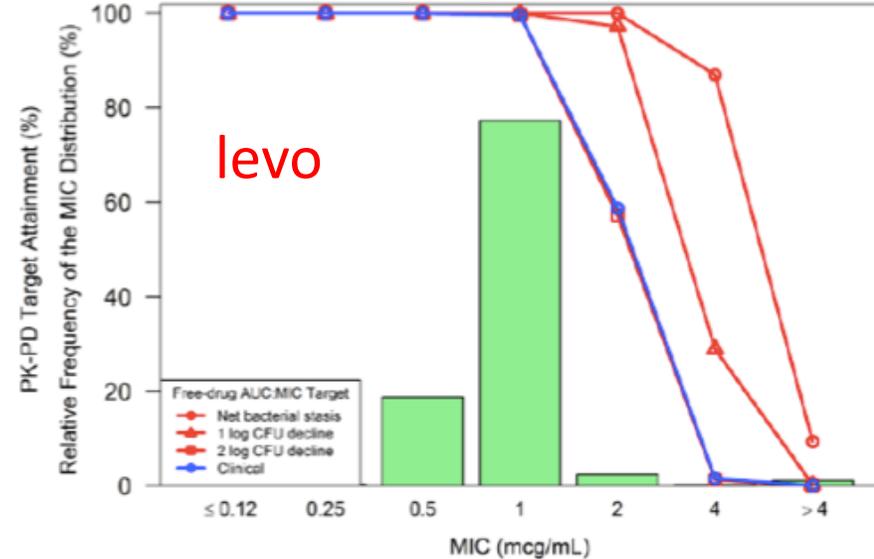
S. aureus 500 mg x 2 oral

Healthy subjects



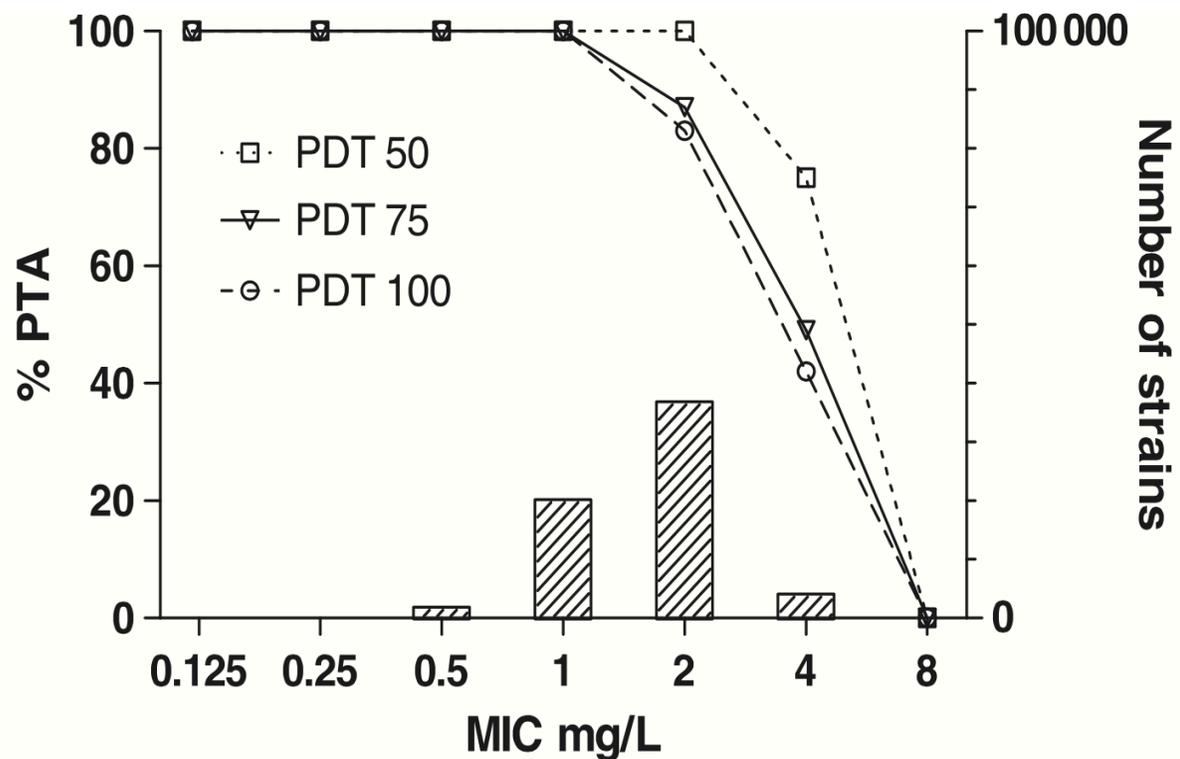
S. pneumoniae 750 mg x 1 iv

Healthy subjects



Définir les concentrations critiques à partir de la PDT

Relation CMI - exposition



Autres	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Acide fusidique	1	1	
Chloramphénicol (dépistage)	Note ¹	Note ¹	
Daptomycine ²	1 ³	1 ³	
Fosfomycine iv ⁴	32	32	
Linézolide	4	4	

Linezolid PDT : AUC/CMI *S. aureus*

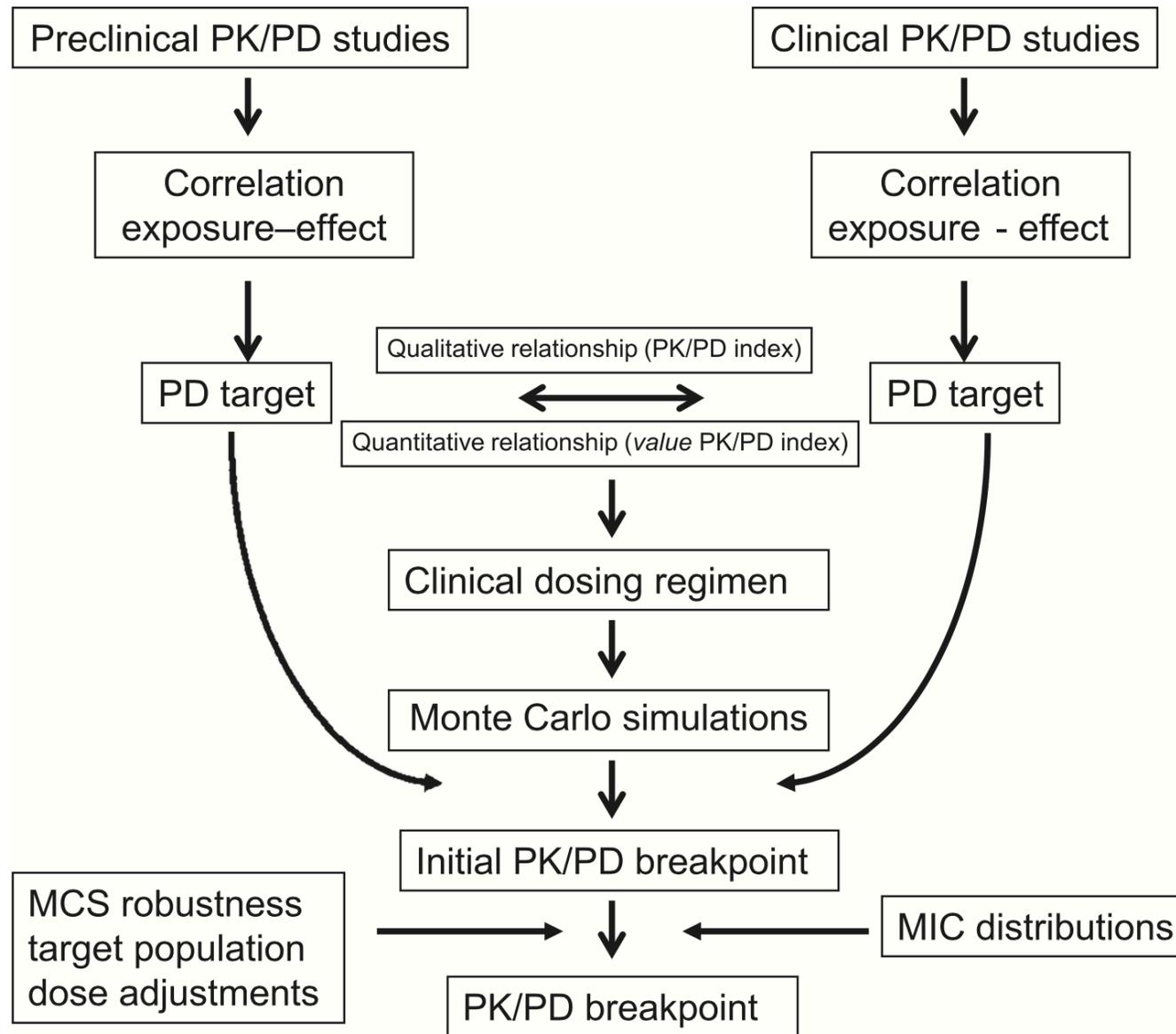


FIG. 7. Summary of the process of setting pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints by EUCAST.

Antibiogramme : Sensibilité et CMI

La sensibilité est identifiée par une concentration « critique » d'antibiotique

Un microorganisme est défini comme sensible si le niveau d'activité antimicrobienne est associé à une forte probabilité de succès thérapeutique

La concentration critique est choisie en prenant en compte plusieurs paramètres : CMI des souches sauvages, distribution des résistances, paramètres PK, pharmacodynamie, résultats cliniques....

Dans les situations cliniques générales

Efficacité

Paramètres du couple antibiotique / bactérie associés à l'efficacité

CMI / sensibilité

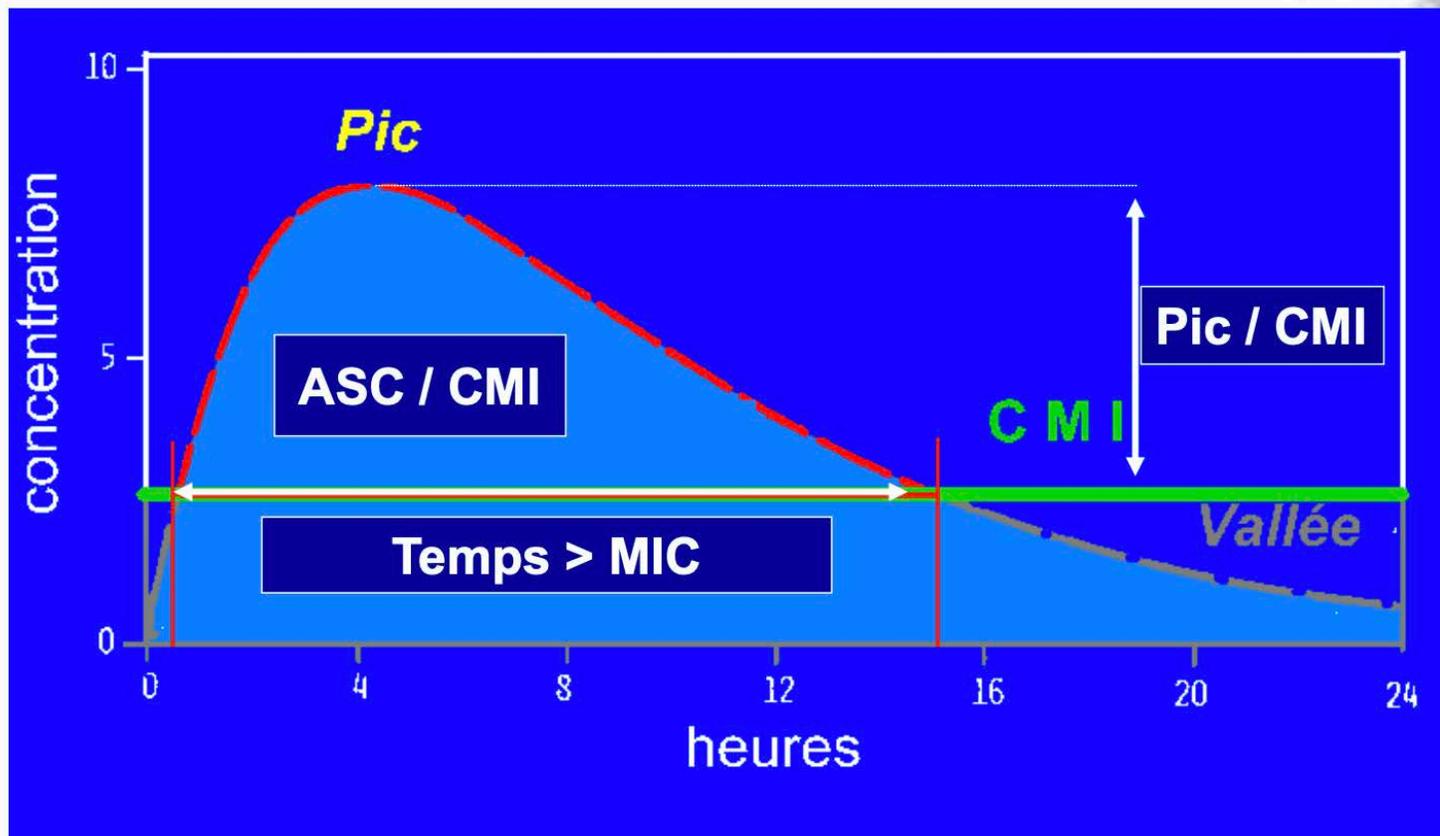
Exposition = paramètres PKPD les mieux associés au succès

[C] au site de l'infection

Infections difficiles à traiter

- gravité ↔ PK modifiée dans les situations de désordres métaboliques de l'hôte
- microbe ↔ Peu d'antibiotiques disponibles
CMI élevées
- Tissus difficiles ↔ Diffusion limitée de l'antibiotique / matériel

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection



B lactamines

T > CMI

Aminosides

Pic / CMI

Fluoroquinolones

ASC / CMI

Macrolides

Cyclines

Vancomycine

ASC / CMI

B lactamines

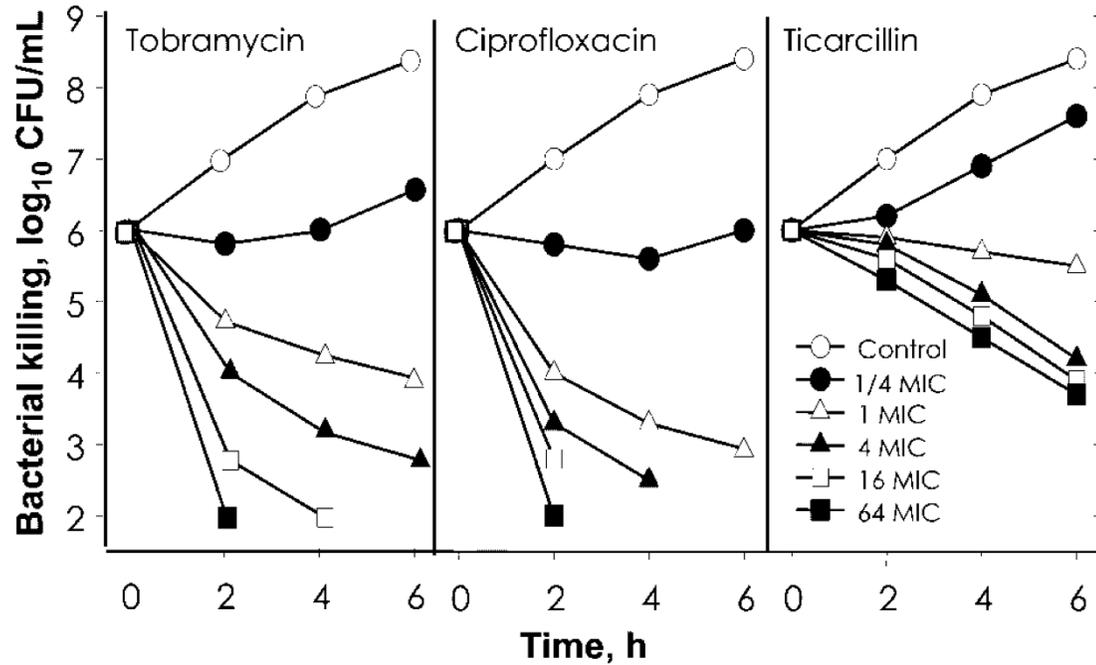


Figure 1. Time-kill curves, ranging from one-fourth to 64 times the MIC, that show the bactericidal pattern of activity of tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* American Type Culture Collection (ATCC) 27853. Reprinted with permission from [6]. CFU, colony-forming units.

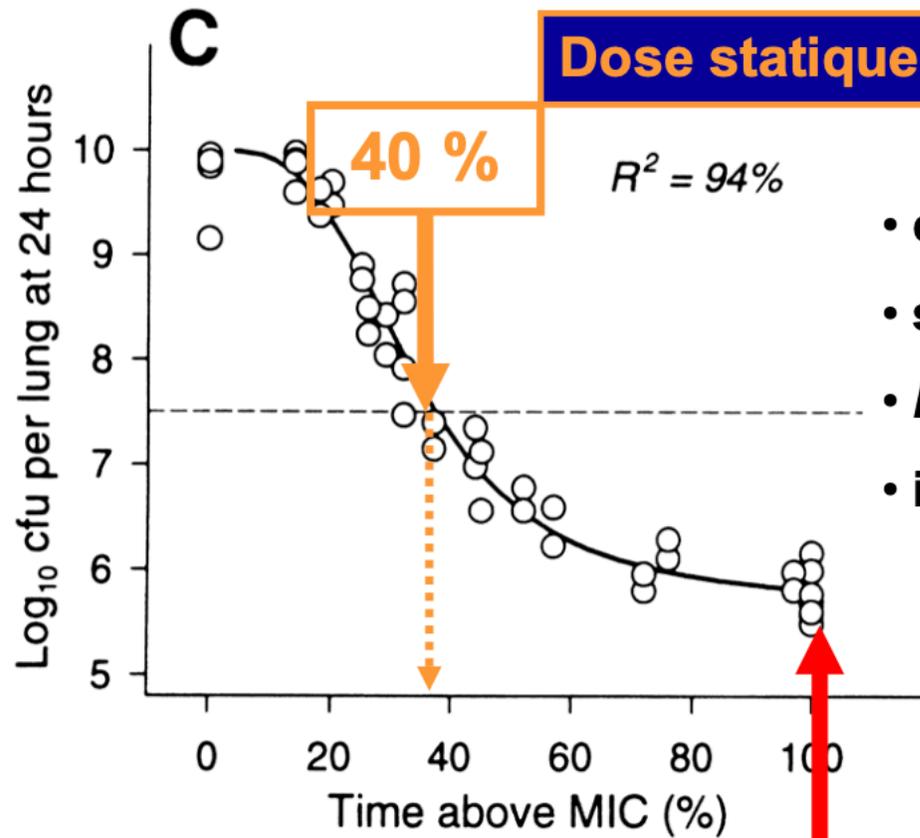
Craig et al 1998

T > n CMI

CMI laquelle ?

T = ?

n = ?



- cefotaxime
- souris neutropénique
- *K. pneumoniae*
- infection pulmonaire

Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T>MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections

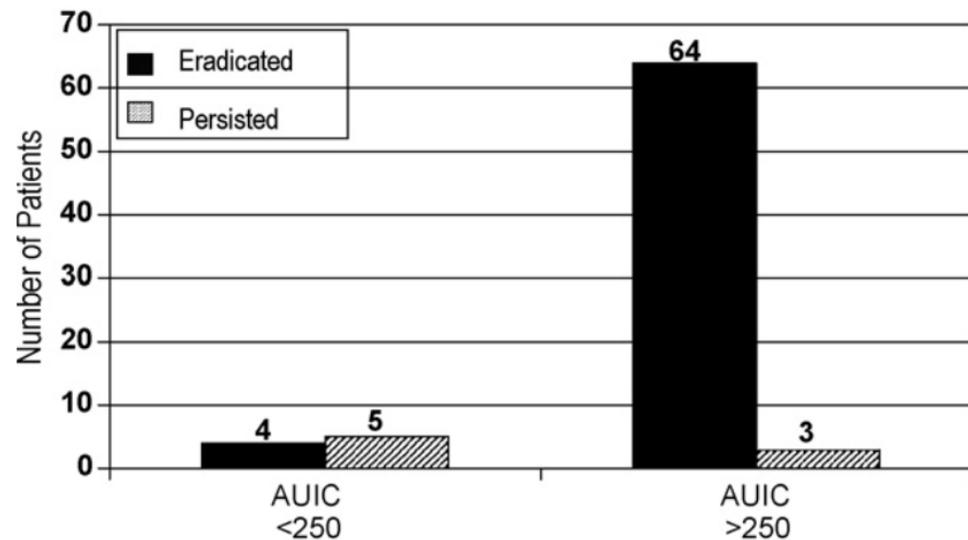


Fig. 1. Bacteriological eradication of pathogens at 24-h area under the inhibitory curve (AUC) values of ≥ 250 and < 250 .

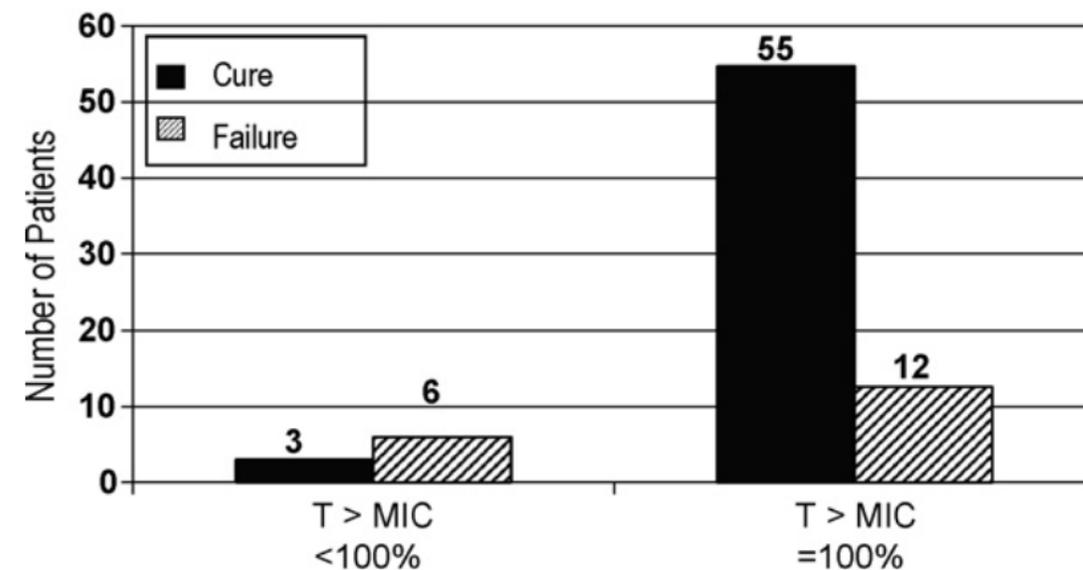


Fig. 3. Clinical cure rates for patients with duration of time that the serum concentration exceeds the minimum inhibitory concentration ($T>MIC$) of 100% or $< 100\%$.

B lactamines

Infections modérées T variable, n = 1

Couple antibiotique/ bactéries	T>CMI requis pour une activité bactéricide
C3G / entérobactéries	70
C3G / <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G / pneumocoques	40
Amoxicilline / pneumocoques	50

Infections graves

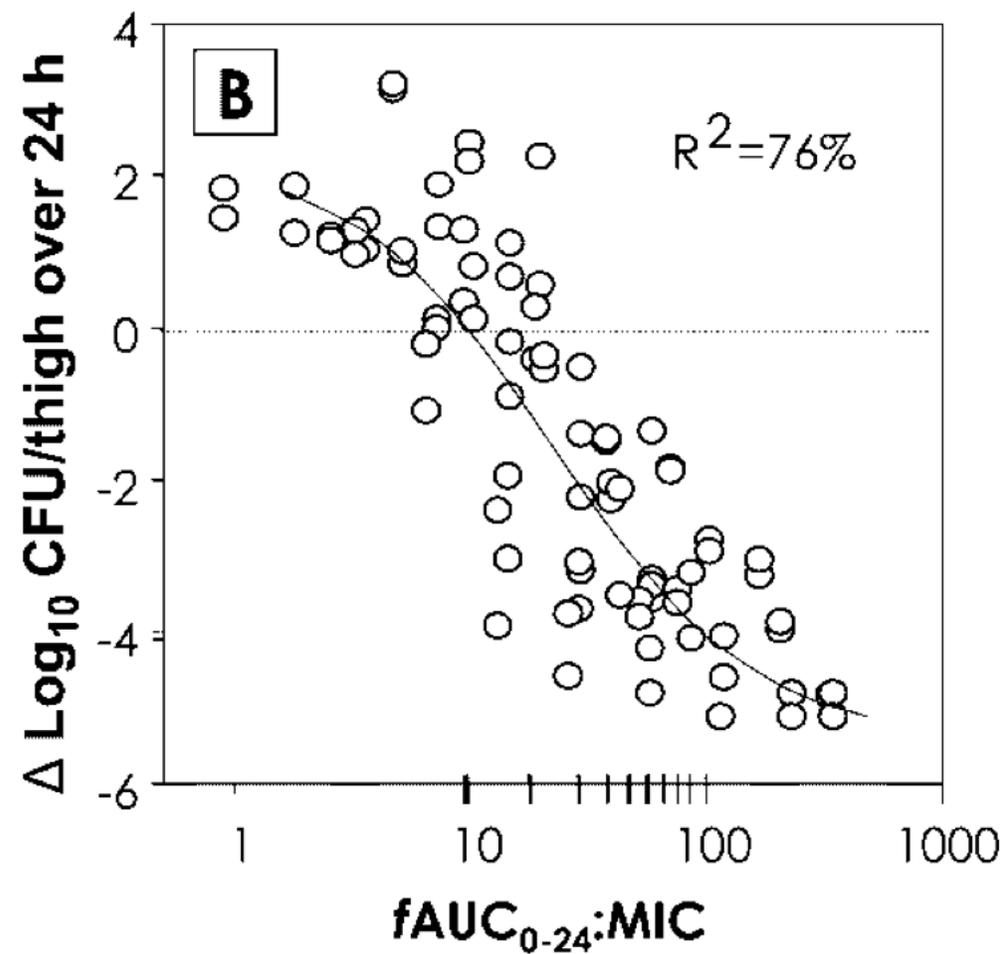
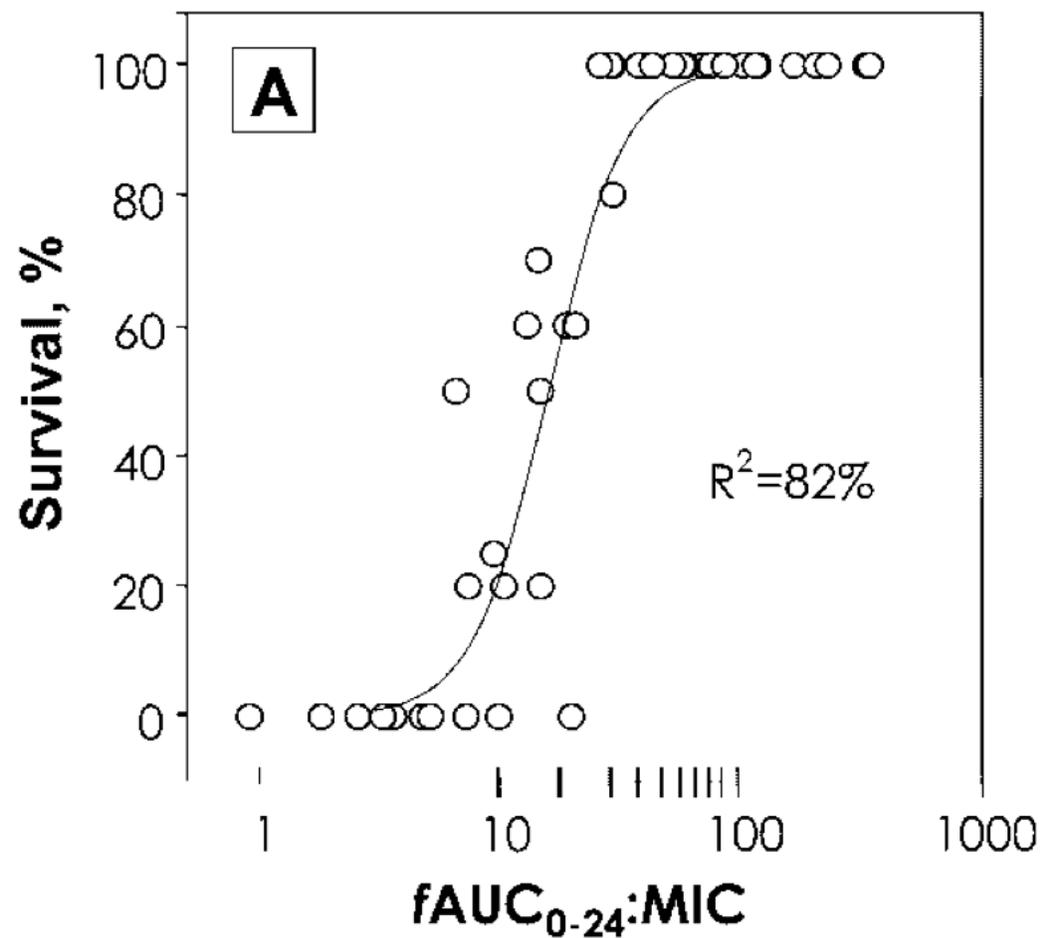
T = 100%
n = 4 – 8 x CMI

Gomez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98 ,
Mouton JAC 96, Vinks JAC 99 – Roberts, IJAA, 2007 – Kaziakou, Lancet Inf. Dis,2005

Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.02365-12

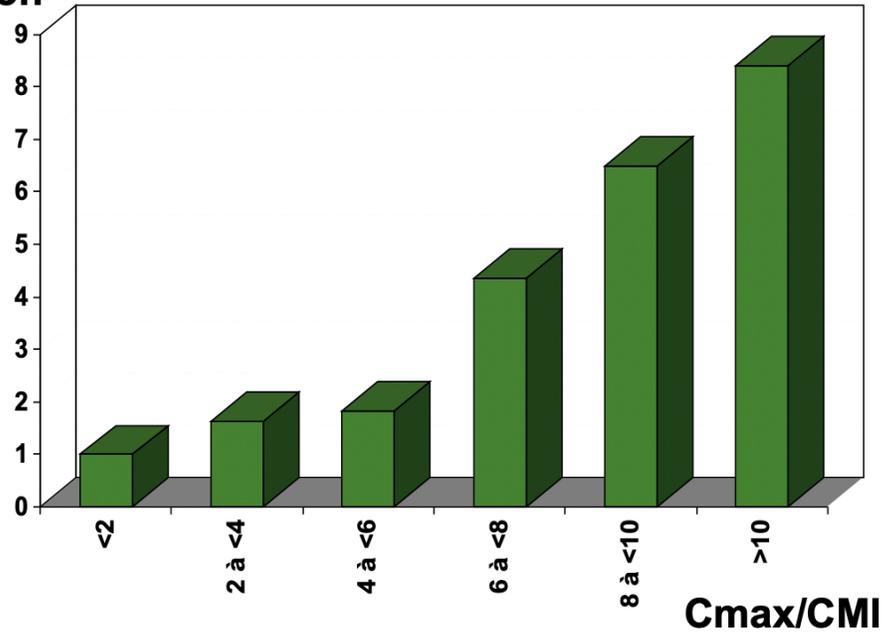
Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236–44
J Antimicrob Chemother 2019 doi:10.1093/jac/dkz437

fluoroquinolone



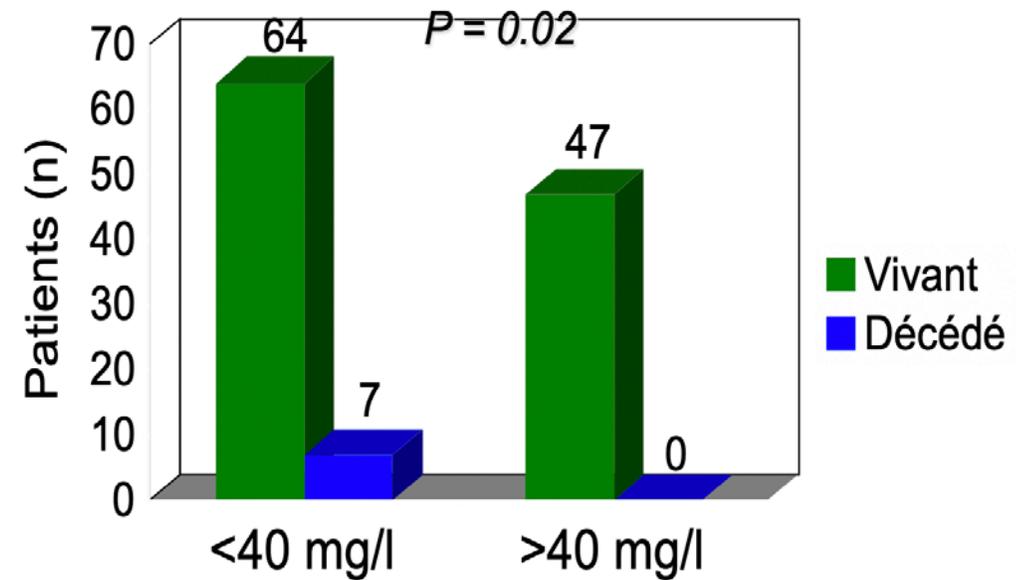
Amikacine

RR de guérison clinique



Moore JID 1987; 155 : 93-99

Concentration au pic



119 patients de Réanimation

Beucaire 1991

Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

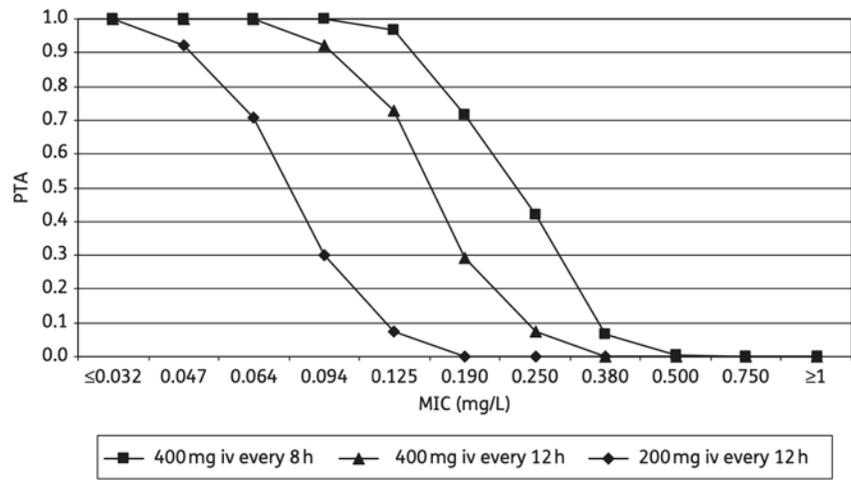


Figure 4. Probability of attaining an AUC₂₄/MIC ≥250 in Monte Carlo simulations of 5000 study subjects with Enterobact according to MIC.

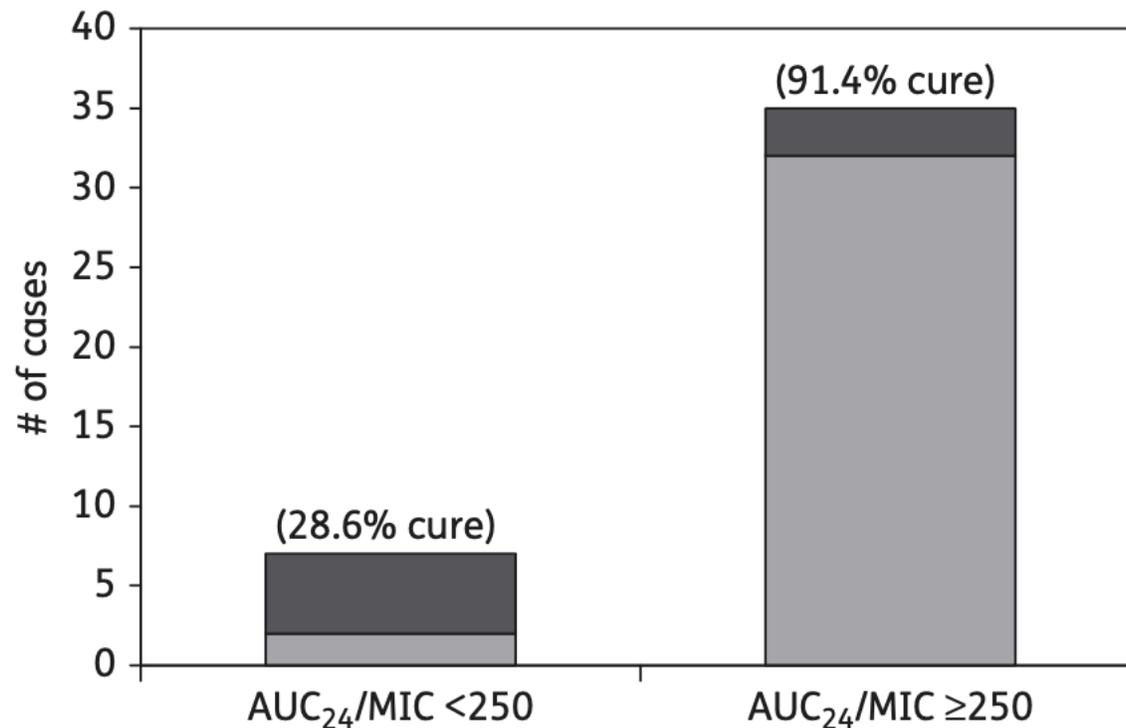
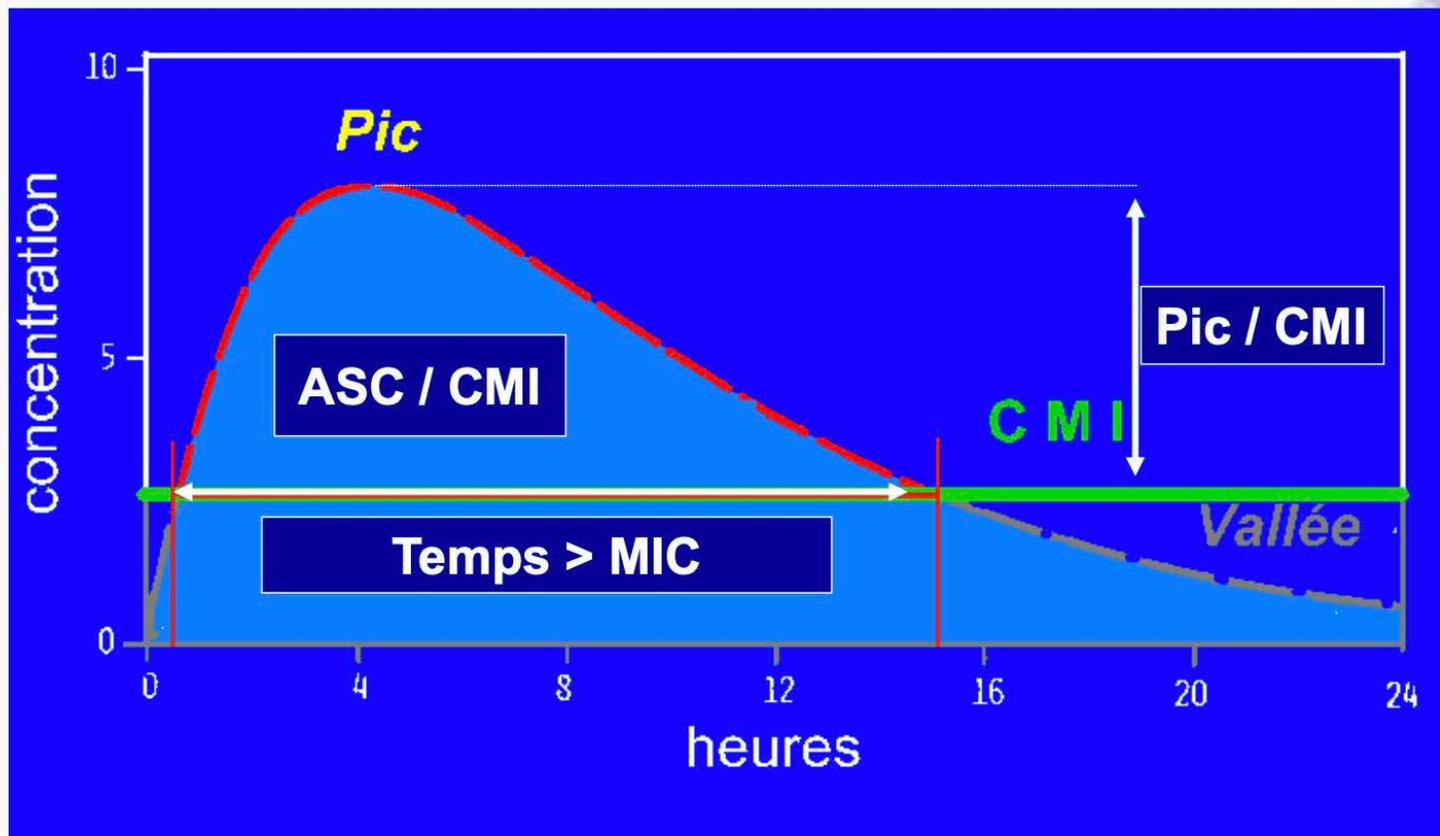


Figure 3. Clinical response stratified according to an AUC₂₄/MIC breakpoint of 250 in the PD analysis (n=42). Light grey bars represent clinical cures and dark grey bars represent treatment failures.

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection



B lactamines

T > CMI

Aminosides

Pic / CMI

Fluoroquinolones

ASC / CMI

Macrolides

Cyclines

Vancomycine

ASC / CMI

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection

Comment optimiser une antibiothérapie ?

Être bactéricide ?

Associer plusieurs antibiotiques pour un effet synergique ?

Augmenter les doses ?

Améliorer l'exposition par les modalités d'administration ?

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection

Comment optimiser une antibiothérapie ?

Être bactéricide ?

Associer plusieurs antibiotiques pour un effet synergique ?

BGN	Non sauf cas particulier des BHR en l'absence des molécules complètement actives
Staphylocoques	Non sauf infection sur matériel / EI....
Streptocoques	Non sauf EI et CMI élevées
Entérocoques	Non sauf EI

PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection

Comment optimiser une antibiothérapie ?

Être bactéricide ?

Associer plusieurs antibiotiques pour un effet synergique ?

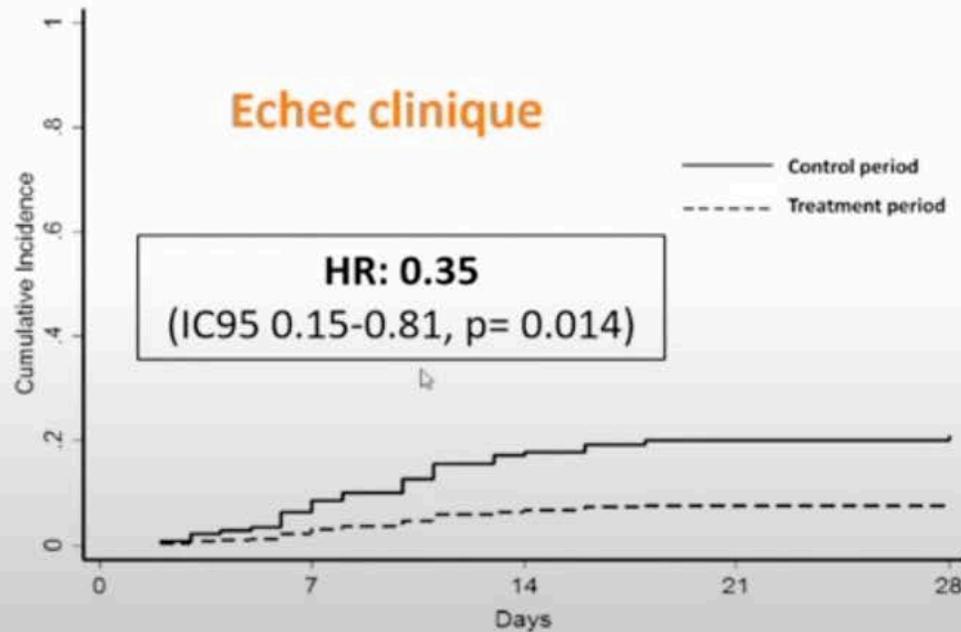
Augmenter les doses ?



Increased β -Lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia: a before and after study

Cédric Carrié^{1*}, Grégoire Chadefaix², Noémie Sauvage³, Hugues de Courson³, Laurent Petit¹, Karine Nouette-Gaulain^{1,2}, Bruno Pereira³ and Matthieu Bias^{1,2}

- 177 patients présentant une hyperclairance et PAVM



	Période contrôle Doses standard	Période interventionnelle Doses augmentées
Amox-AC	2g/8h	2g/6h
Cefotaxime	2g/8h	2g/6h
Ceftriaxone	2g/24h	2g/12h
Piperacilline- taz	16g/24h IVSE	20g/24h IVSE
Cefepime	6g/24h IVSE	6g/24h IVSE
Ceftazidime	6g/24h IVSE	6g/24h IVSE
Meropenem	6g/24h IVSE	6g/24h IVSE



PD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection

Comment optimiser une antibiothérapie ?

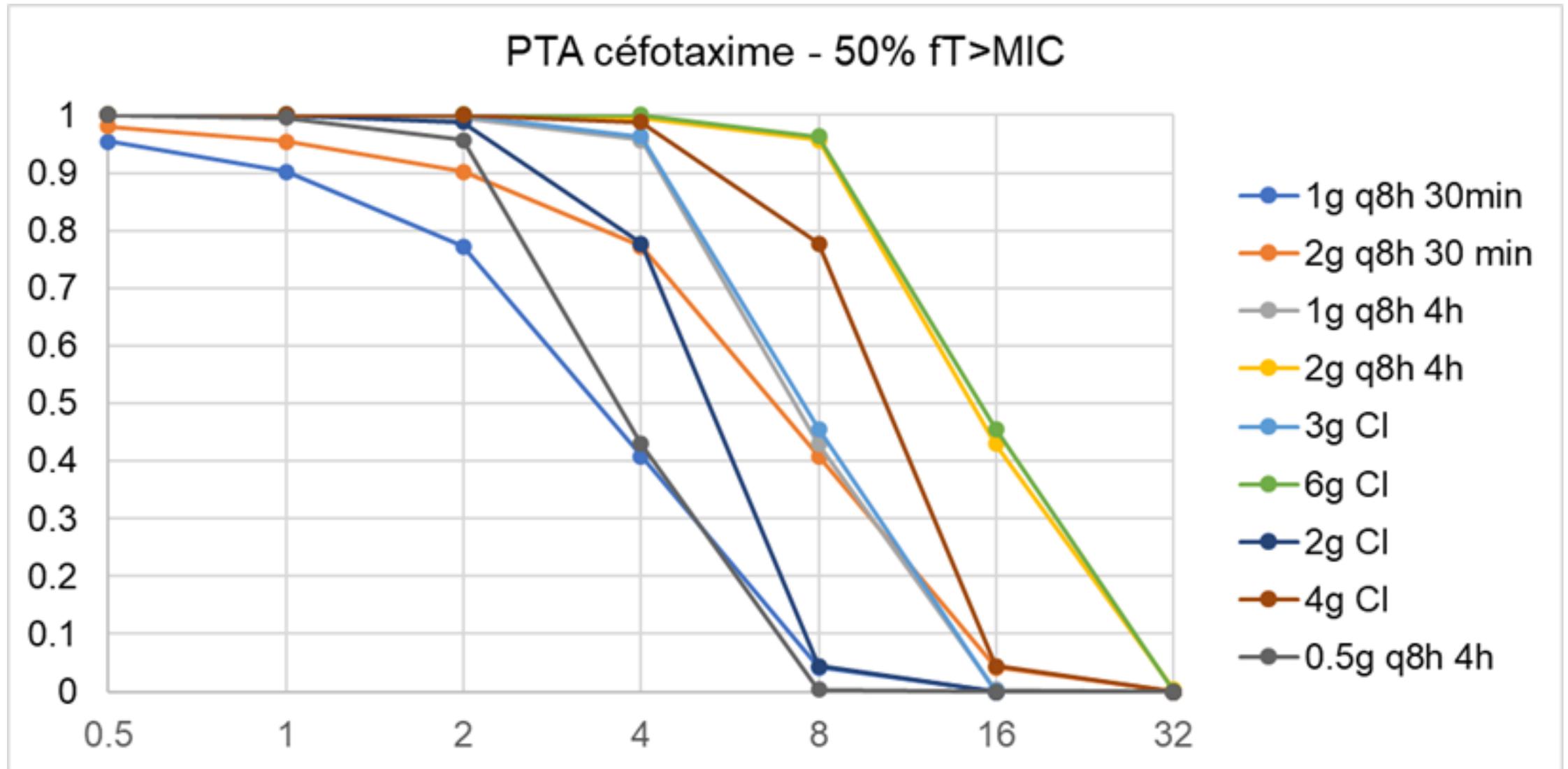
Être bactéricide ?

Associer plusieurs antibiotiques pour un effet synergique ?

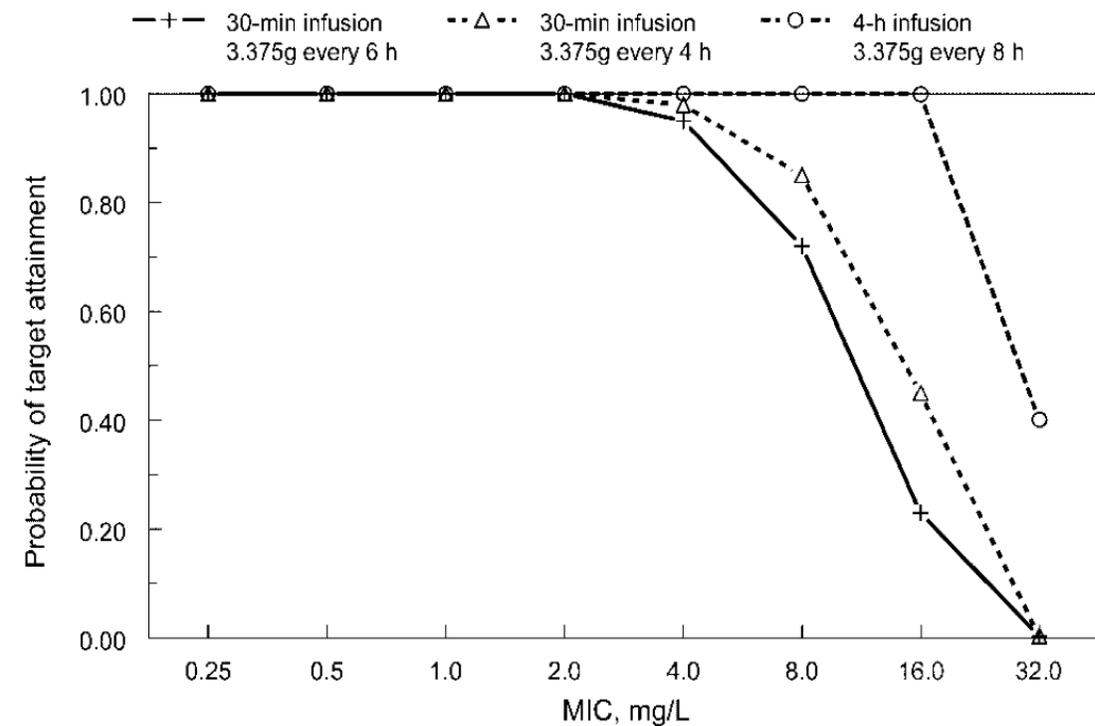
Augmenter les doses ?

Améliorer l'exposition par les modalités d'administration ?

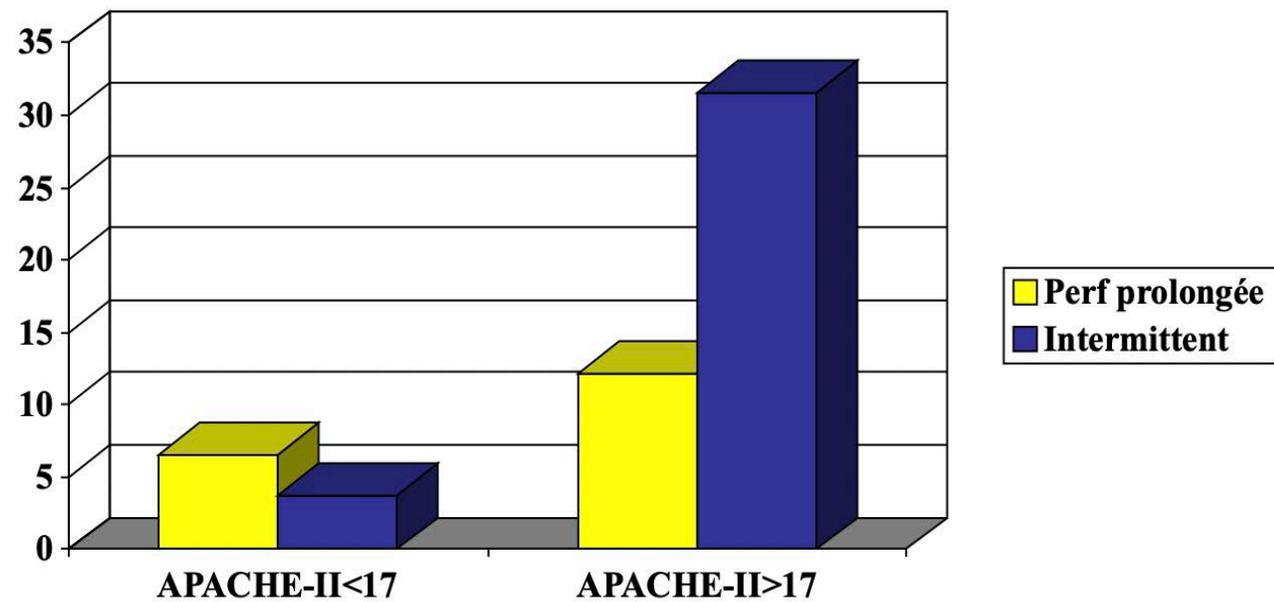
PTA (Probability of target attainment) et modalités d'administration



Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended- Infusion Dosing Strategy



Mortalité à 14 j (%)

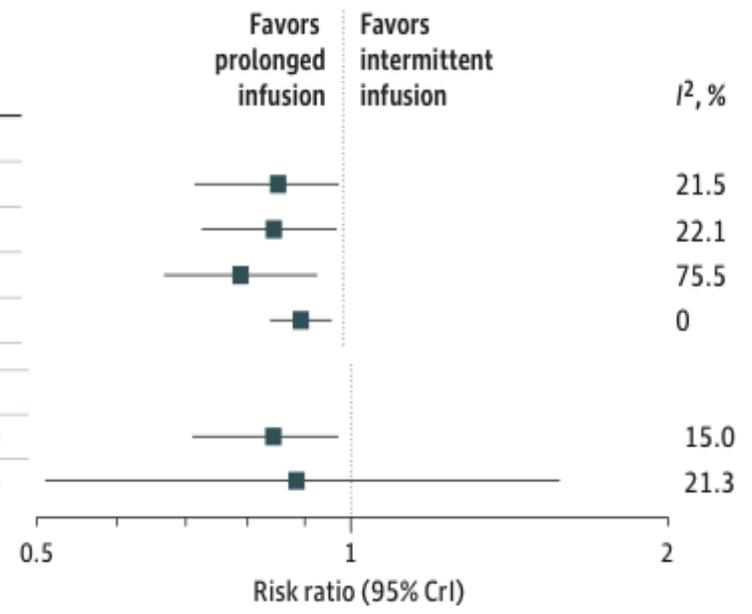


Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock

A Systematic Review and Meta-Analysis

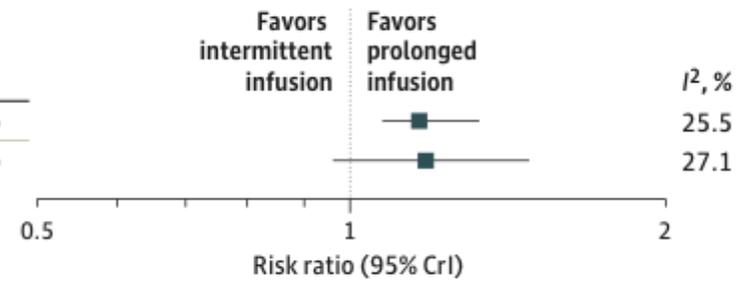
A Primary outcome, subgroup analysis of primary outcome, and secondary outcomes

Outcomes	No. of trials	No. of participants	Risk ratio (95% CrI)
Primary outcome: all-cause 90-d mortality			
Vague priors	17	9014	0.86 (0.72 to 0.98)
Semi-informative priors	17	9014	0.86 (0.73 to 0.98)
Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman ^a	17	9014	0.80 (0.67 to 0.94)
DerSimonian-Laird ^a	17	9014	0.91 (0.85 to 0.97)
Secondary outcomes			
ICU mortality	15	8967	0.84 (0.70 to 0.97)
Adverse events	4	7761	0.89 (0.51 to 1.57)



B Secondary outcomes

Outcomes	No. of trials	No. of participants	Risk ratio (95% CrI)
Clinical cure	12	8301	1.16 (1.07 to 1.31)
Microbiologic cure	4	352	1.18 (0.96 to 1.48)



Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis

The BLING III Randomized Clinical Trial

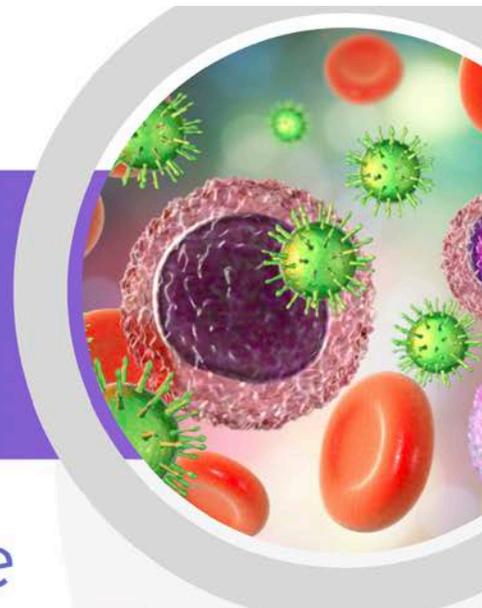
Table 2. Reporting of Primary, Secondary, and Tertiary Outcomes

Outcome	Continuous infusion (n = 3498) ^a	Intermittent infusion (n = 3533) ^a	Absolute difference, % (95% CI)	Odds ratio or mean difference (95% CI)	P value ^b
Primary outcome					
All-cause mortality at day 90, No./total (%)	864/3474 (24.9)	939/3507 (26.8)	-1.9 (-4.9 to 1.1)	0.91 (0.81 to 1.01)	.08
Adjusted analysis			-2.2 (-5.5 to 1.1)	0.89 (0.79 to 0.99)	.04
Secondary outcomes					
Clinical cure at day 14, No./total (%)	1930/3467 (55.7)	1744/3491 (50.0)	5.7 (2.4 to 9.1)	1.26 (1.15 to 1.38)	<.001
New acquisition, colonization, or infection with an MRO or <i>C difficile</i> , No./total (%) ^c	253/3498 (7.2)	266/3533 (7.5)	-0.3 (-1.9 to 1.4)	0.96 (0.80 to 1.15)	.65
All-cause ICU mortality, No./total (%)	595/3474 (17.1)	645/3507 (18.4)	-1.3 (-4.0 to 1.4)	0.92 (0.81 to 1.04)	.35
All-cause hospital mortality, No./total (%)	808/3474 (23.3)	878/3507 (25.0)	-1.8 (-4.8 to 1.2)	0.91 (0.81 to 1.02)	.27

1^{ères} journées d'Infectiologie de Polynésie française

 14 au 18 octobre 2024  16h à 20h  Amphithéâtre du CHPF

Programme



Merci de votre attention

Jean-Pierre Bru

Infectiologie CH Annecy Genevois