

Posologies fortes des anti bactériens

Concertation entre le microbiologiste et le clinicien

JP Bru

Infectiologie

Centre Hospitalier Annecy Genevois

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Nom/Prénom. Bru Jean-Pierre

Titre : Intitulé de l'intervention **Posologies fortes des β -Lactamines**
Concertation entre le microbiologiste et le clinicien

L'orateur ne souhaite pas répondre

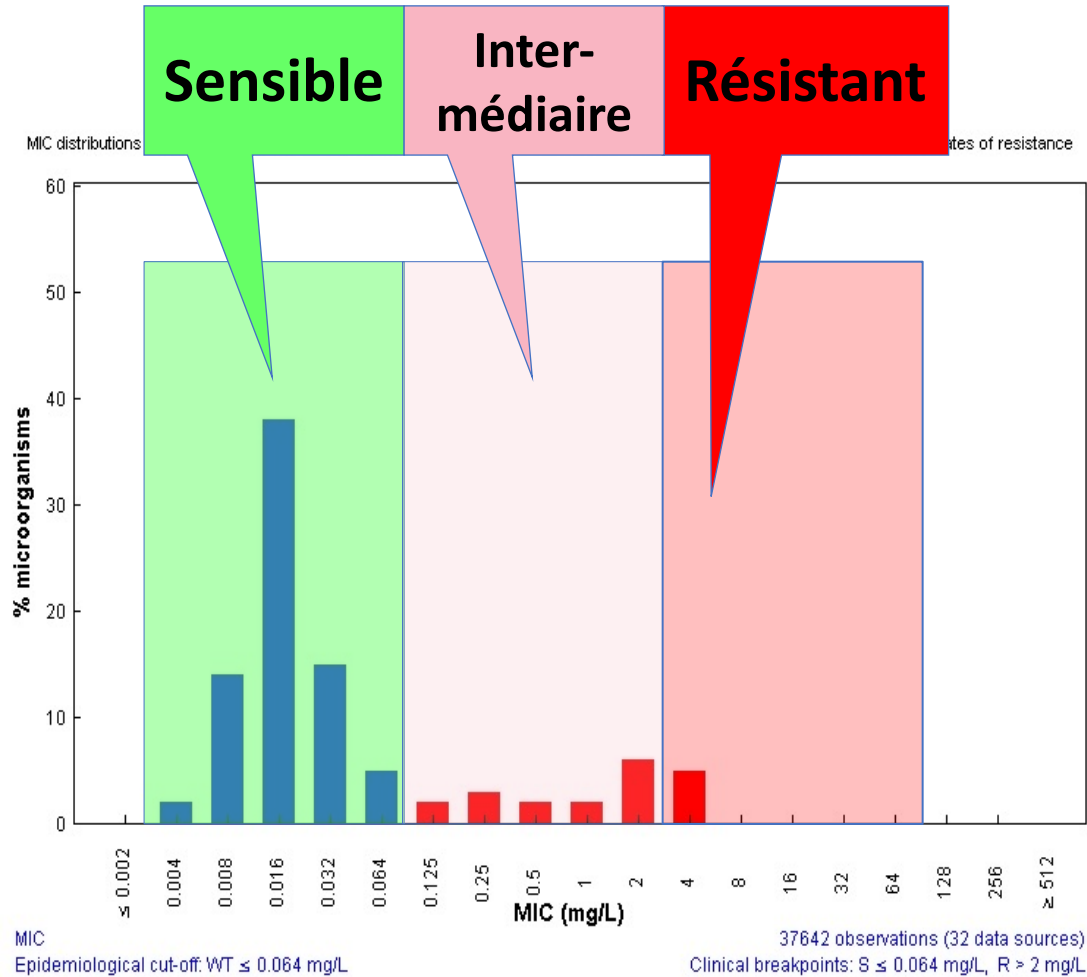
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

1 / SFP : quelle information microbiologique ?

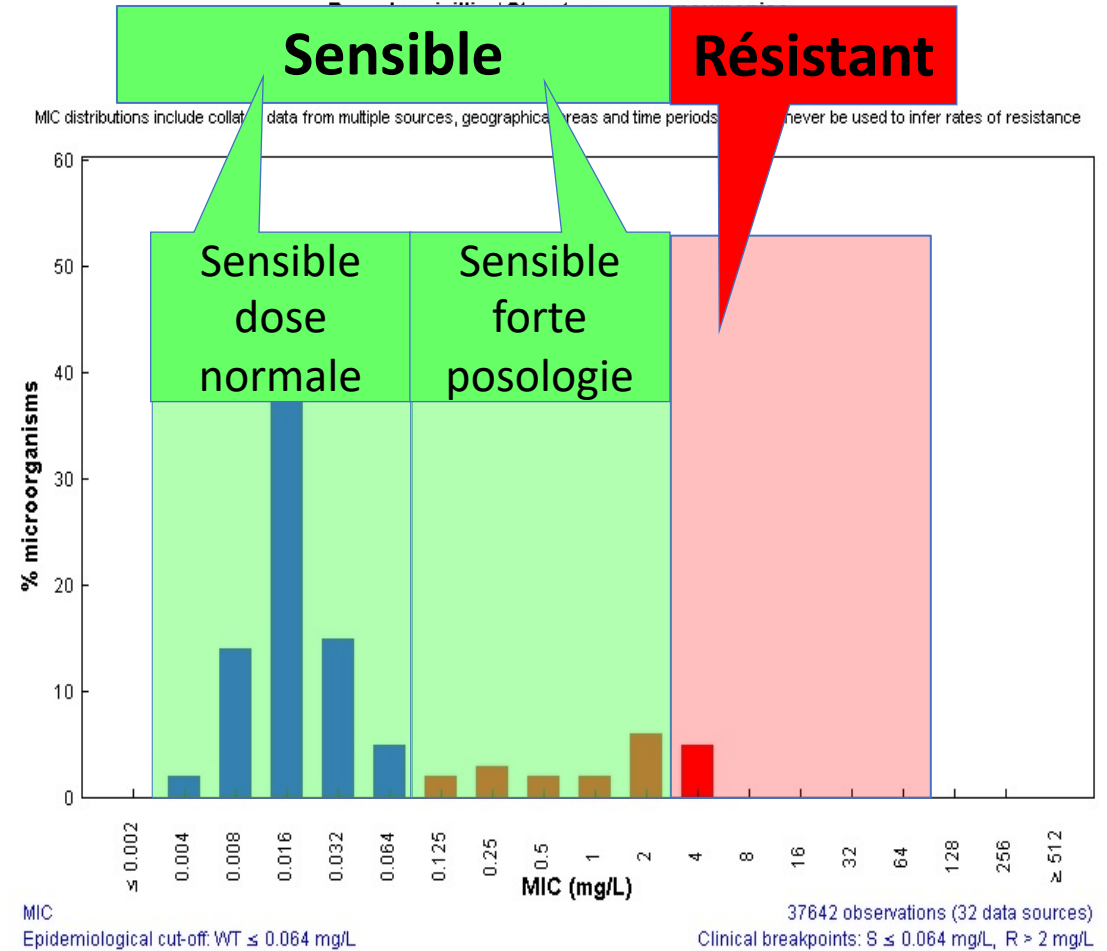


2 / SFP : quelle information pour la thérapeutique ?

Ancien système de définition

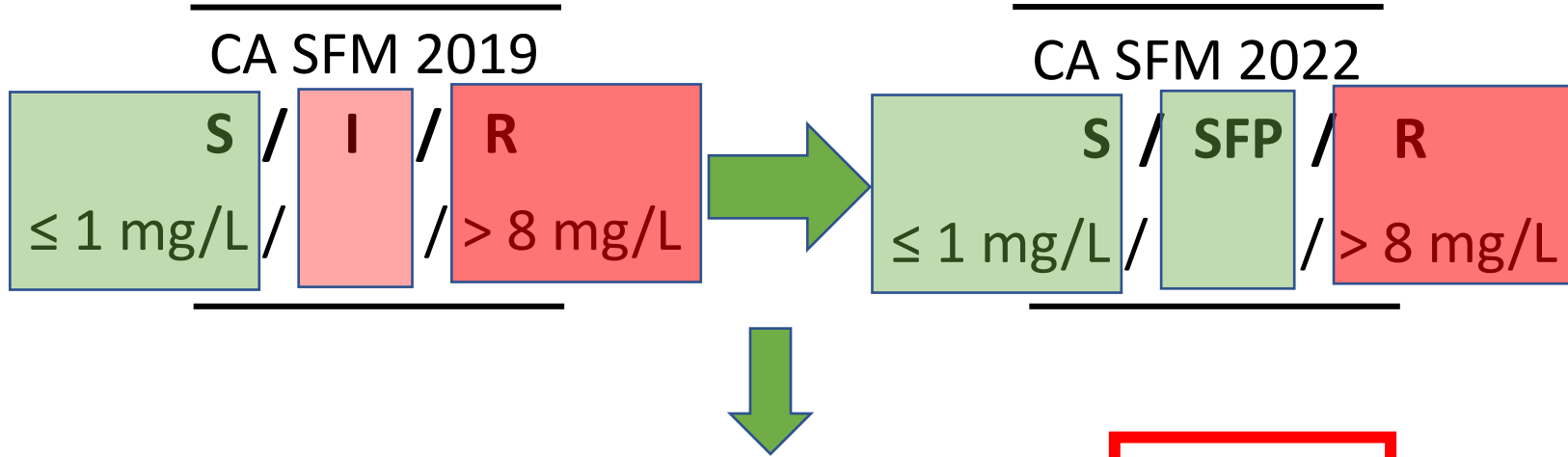


Nouveau système de définition (2019)



Pneumocoque – Pénicilline G

Ceftazidime -- enterobacterales

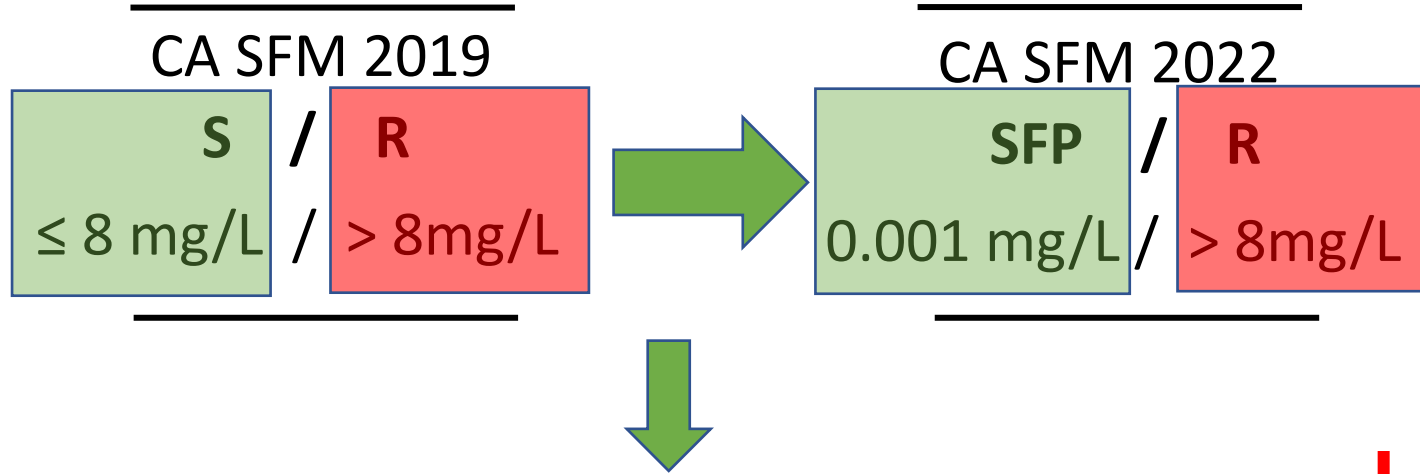


2. MIC distributions and epidemiological cut-off (ECOFF) values (mg/L)

	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)

	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

SFP = CMI élevées

Couples antibiotique/bactérie à “forte poso” obligatoire

Bactéries	Molécules	Bactéries	Molécules
Enterobacterales (toutes espèces) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i> <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp.	Témocilline Céfuroxime iv Imipénème	Staphylocoques	Ciprofloxacine Lévofloxacine
<i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémases (EPC)	Tigécycline (2023)	Entérocoques	Imipénème
Pseudomonas spp.	Ticaracilline Ticaracilline-acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Céfépime Aztréonam Imipénème	Pneumocoques	Lévofloxacine
	Ciprofloxacine Lévofloxacine	Strepto ABCG	Lévofloxacine
Acinetobacter spp.	Ampicilline-sulbactam Ciprofloxacine Minocycline (2023) Tigécycline (2023)	Corynébactéries spp. (hors complexe <i>diphtheriae</i>)	Ciprofloxacine
	Minocycline (2023)	Corynebacterium diphtheriae complex	Pénicilline G (2023) Céfotaxime (2023)
Stenotrophomonas maltophilia	Triméthoprime-sulfaméthoxazole		Ciprofloxacine (2023)
Burkholderia pseudomallei	Amoxicilline-acide clavulanique Ceftazidime Doxycycline Chloramphénicol Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Bacillus (sauf <i>B. anthracis</i>)	Ciprofloxacine Lévofloxacine
		Haemophilus spp.	Amoxicilline <i>per os</i> Amoxicilline-acide clavulanique <i>per os</i> Céfuroxime <i>per os</i> Céfuroxime <i>per os</i>
		Moraxella catarrhalis	Ciprofloxacine
		Campylobacter (sauf <i>C. fetus</i>)	Ciprofloxacine
		Anaérobies stricts	Amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Imipénème Méropénème Chloramphénicol

FQ - Enterobacterales

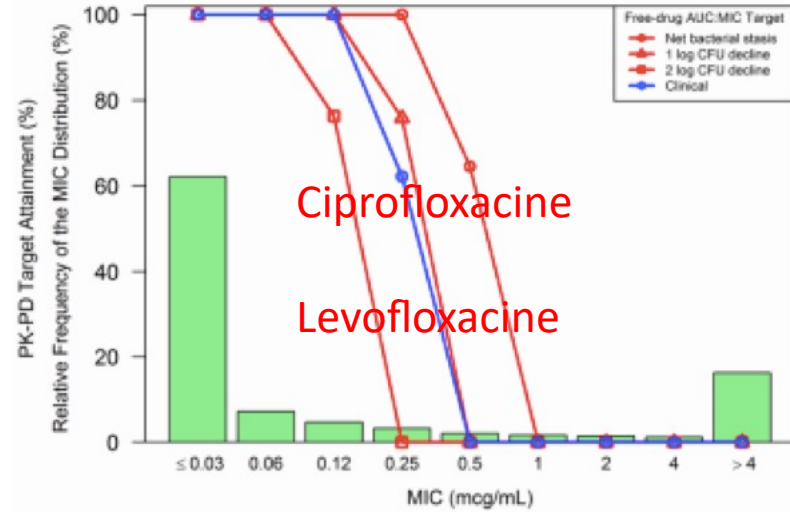
CA SFM 2022

S / SFP / R

≤ 0.5 mg/L / > 1 mg/L

Enterobacterales 500 mg x 2 oral

Healthy subjects



EUCAST 2022

FQ - staph / pneumo

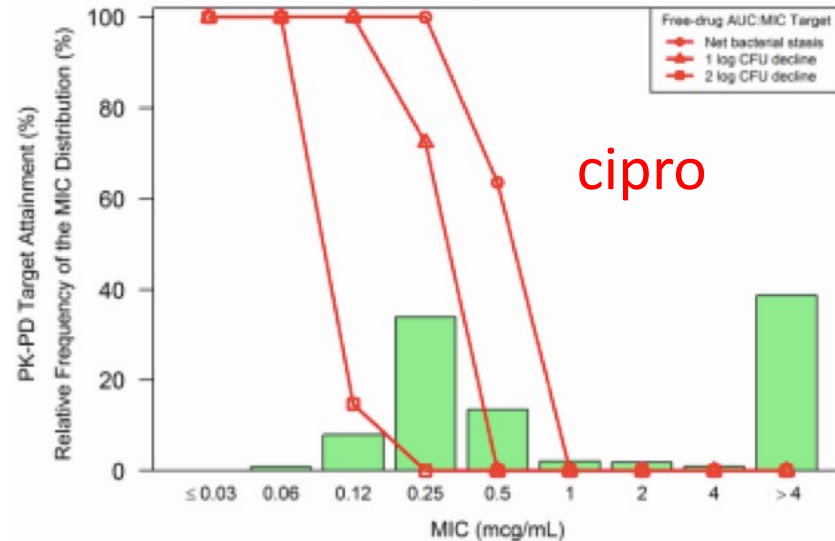
CA SFM 2022

SFP / R

0.001 mg/L / > 1 mg/L

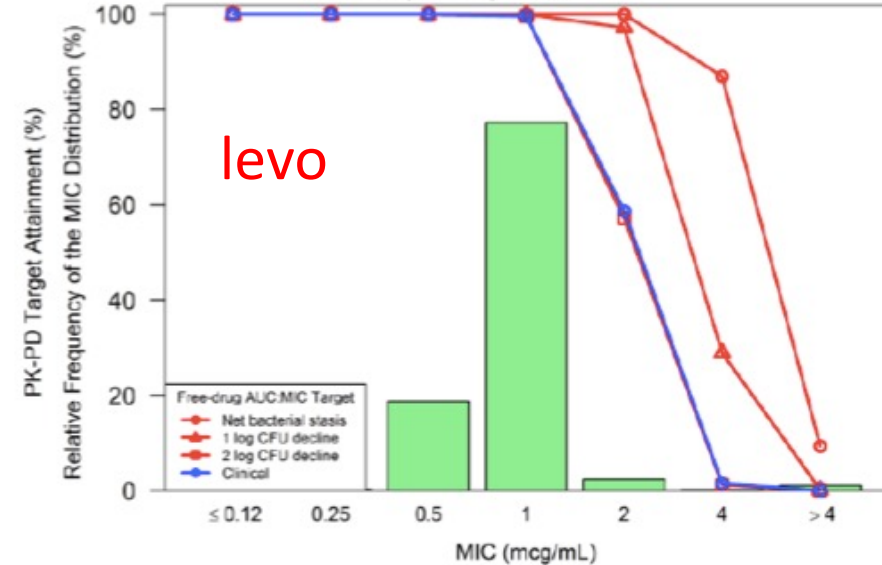
S. aureus 500 mg x 2 oral

Healthy subjects



S. pneumoniae 750 mg x 1 iv

Healthy subjects



Temocilline - enterobacterales

CA SFM 2022

SFP / R

0.001 mg/L / > 16 mg/L

Table 1 Temocillin activity against various bacteria without acquired resistance [6–16]

Organisms	No. of isolates	MIC range (mg/L)	MIC50 (mg/L)	MIC90 (mg/L)
Enterobacteriaceae				
<i>Citrobacter freundii</i>	172	2–64	4	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	445	1–128	4	8
<i>Escherichia coli</i>	932	0.5–32	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	547	0.5–32	4	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	119	0.5–16	2	4
<i>Morganella morganii</i>	119	1–8	4	8
<i>Proteus mirabilis</i>	353	0.5–32	2	4
<i>Proteus vulgaris</i>	113	0.5–4	2	4
<i>Salmonella</i> spp.	212	1–16	4	8
<i>Serratia marcescens</i>	303	2–256	16	32
<i>Shigella</i> spp.	27	2–32	8	16
<i>Providencia stuartii</i>	86	1–256	2	4

1 / SFP quelle information microbiologique ?

CMI élevée



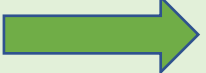
2 / SFP quelle information pour la thérapeutique ?

haute probabilité de succès clinique à condition
d'utiliser des fortes posologies

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfotaxime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 à 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 12 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Cefpodoxime	0,1 à 0,2 g toutes les 12 h	Non applicable	
Ceftaroline	0,6 g toutes les 12 h en perfusion de 1 h	0,6 g toutes les 8 h en perfusions de 2 h	
Ceftazidime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...

Couples antibiotique-bactérie « **SFP toujours** » (2 catégories : SFP / R)

S  **SFP**

Données cliniques connues ont été produites avec des bactéries catégoriées **S** (devenu **SFP**)

Céfépime – pseudomonas

Lévofloxacine – pneumocoque / staphylocoque

Couples antibiotique-bactérie « **SFP parfois** » (3 catégories S / SFP / R)

I  **SFP**

- Données cliniques connues ont été produites avec des bactéries catégoriées **S**.
- Données cliniques avec des bactéries classées SFP sont rares
- Données PKPD

Cible PKPD couple antibiotique bactérie

(C)  CMI

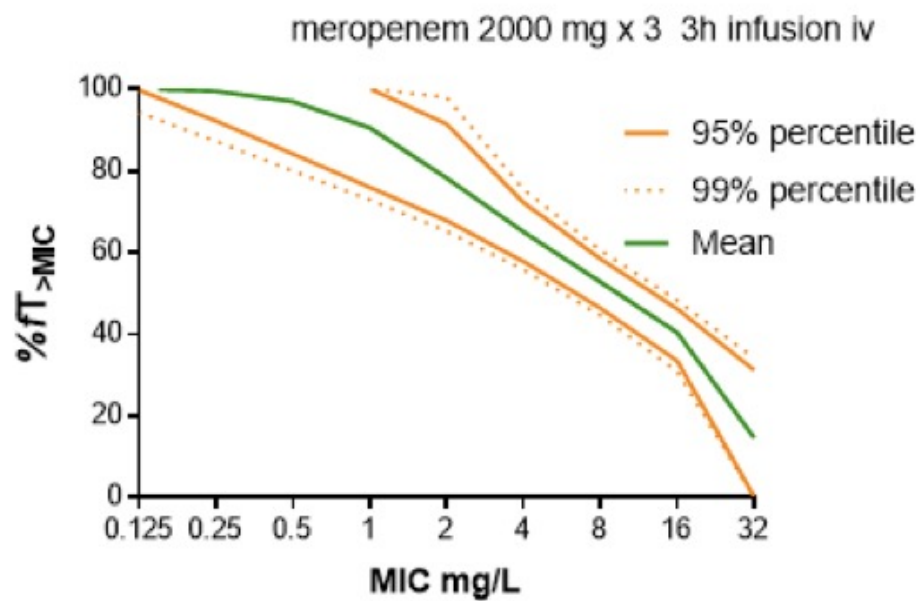
$f_T(C) > n \text{ CMI}$

f_T 40%. 100% ? $n = 1 ? 4 ?$

$(C)_{\text{Max}} / \text{CMI}$

AUC / CMI

Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles **des posologies plus élevées peuvent être nécessaires** : choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...



The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA (Wijma, 2018, based on data from Krueger, 2005)

V_c: 10.5 L, CV 17.7%

Cl: 15.6 L/h, CV 15.3%

Q: 7.17 L/h, CV 66.8%

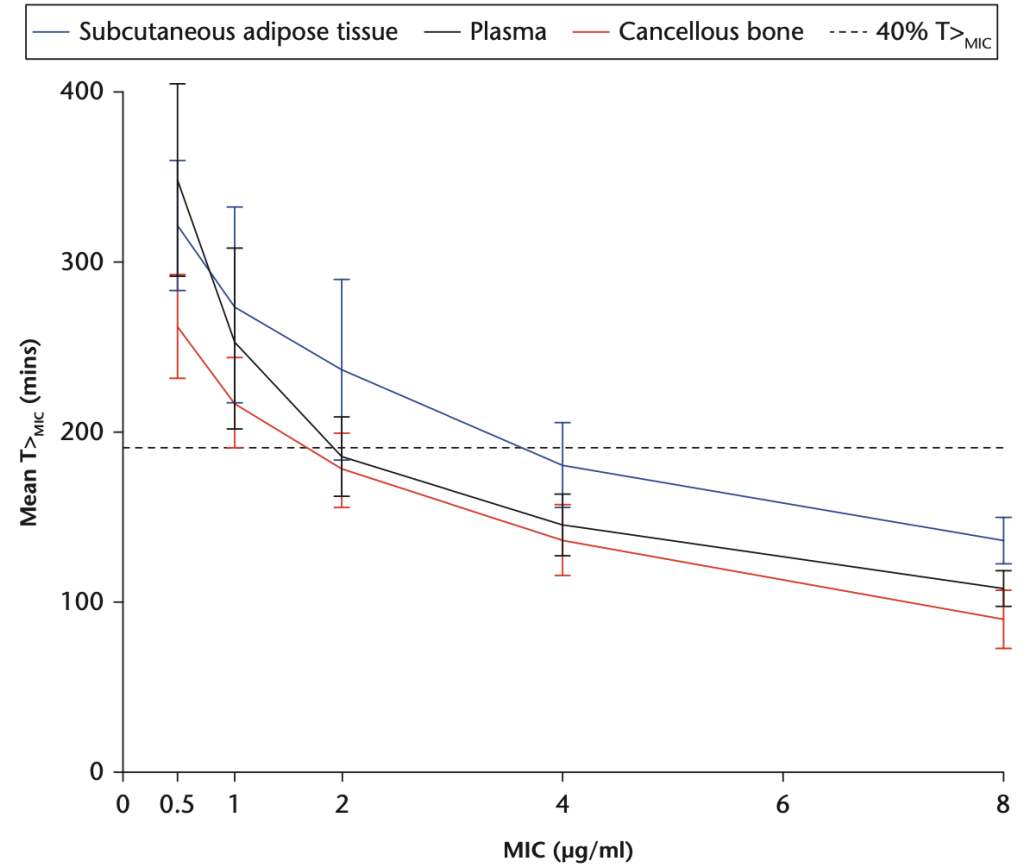
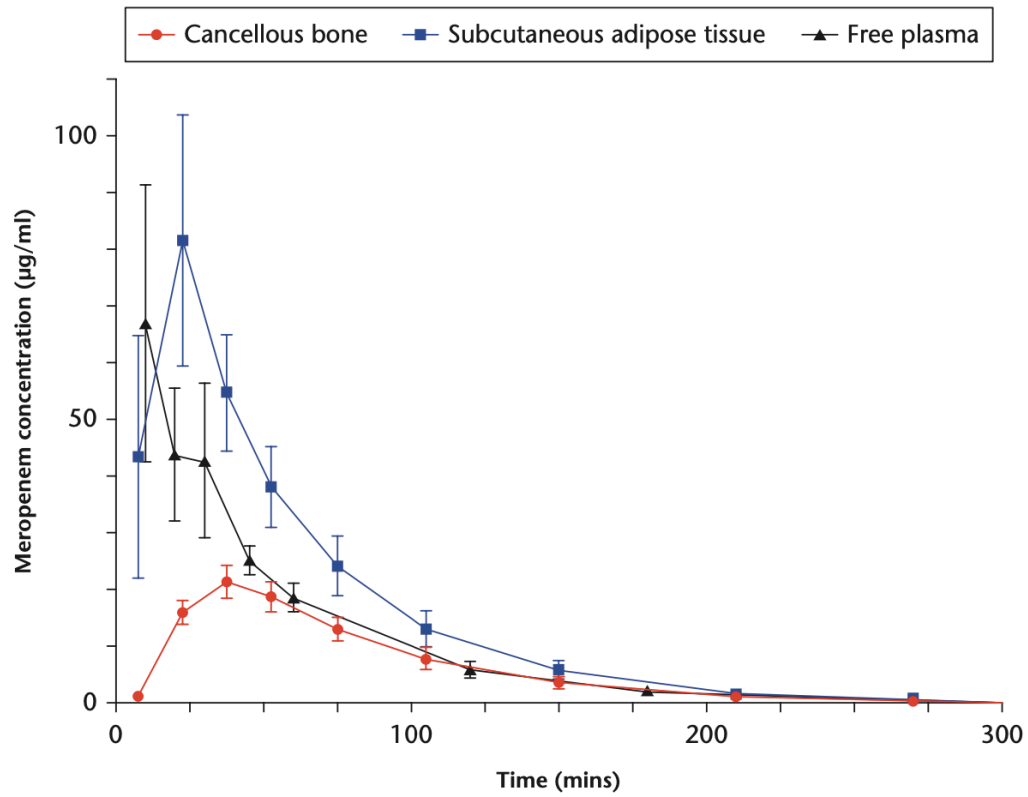
V_p: 5.09 L, CV 44.9%

Fraction unbound (F_u): 90%

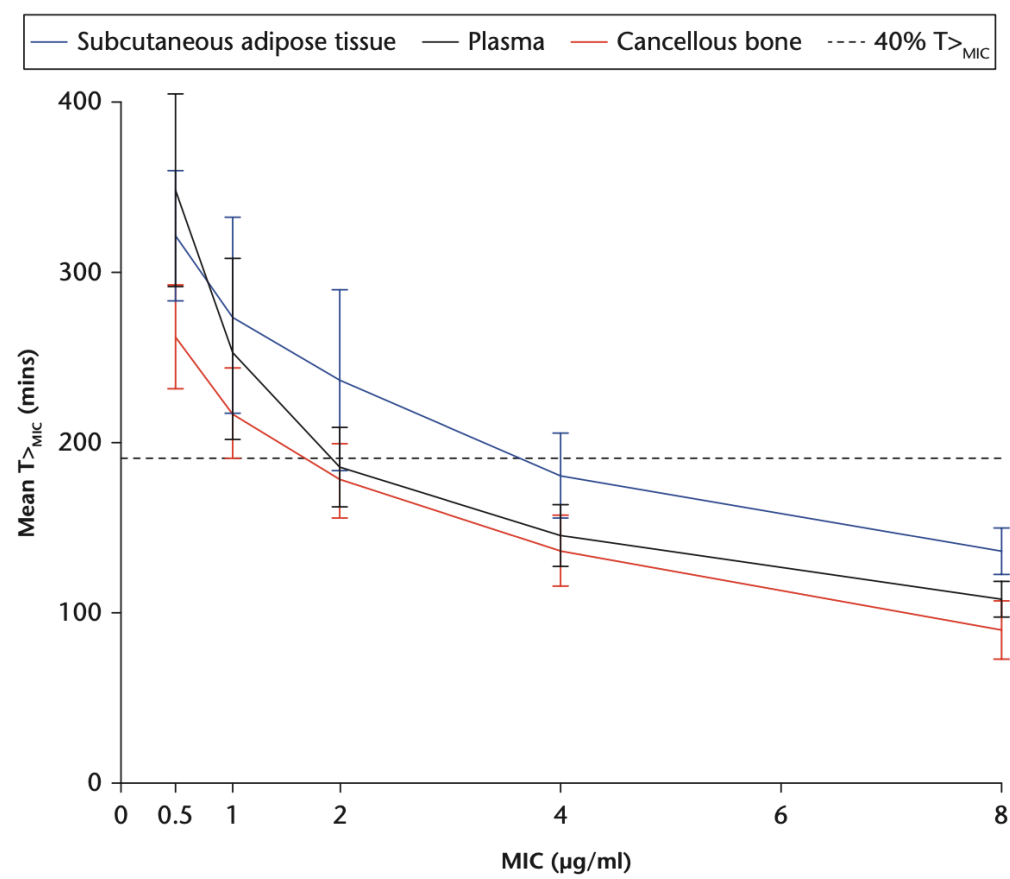
Infusion time 3 h

Note: Covariance matrix used in simulations

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Méropénème	2	8	
Méropénème (méningites)	2	2	



Méropénème modèle animal diffusion osseuse



MIC, µg/ml	Plasma PTA, % (40% T_{>MIC})	Subcutaneous adipose tissue PTA, % (40% T_{>MIC})	Cancellous bone PTA, % (40% T_{>MIC})
0.5	100	100	100
1.0	83	100	83
2.0	33	100	17
4.0	0	17	0
8.0	0	0	0

T_{>MIC}, time with concentration above the minimal inhibitory concentration

Table 1. Levofloxacin concentrations in plasma, cancellous and cortical bone, and synovial tissues, and tissue/plasma ratios of levofloxacin concentration after a single intravenous infusion of 500 mg in patients undergoing elective total hip replacement surgery

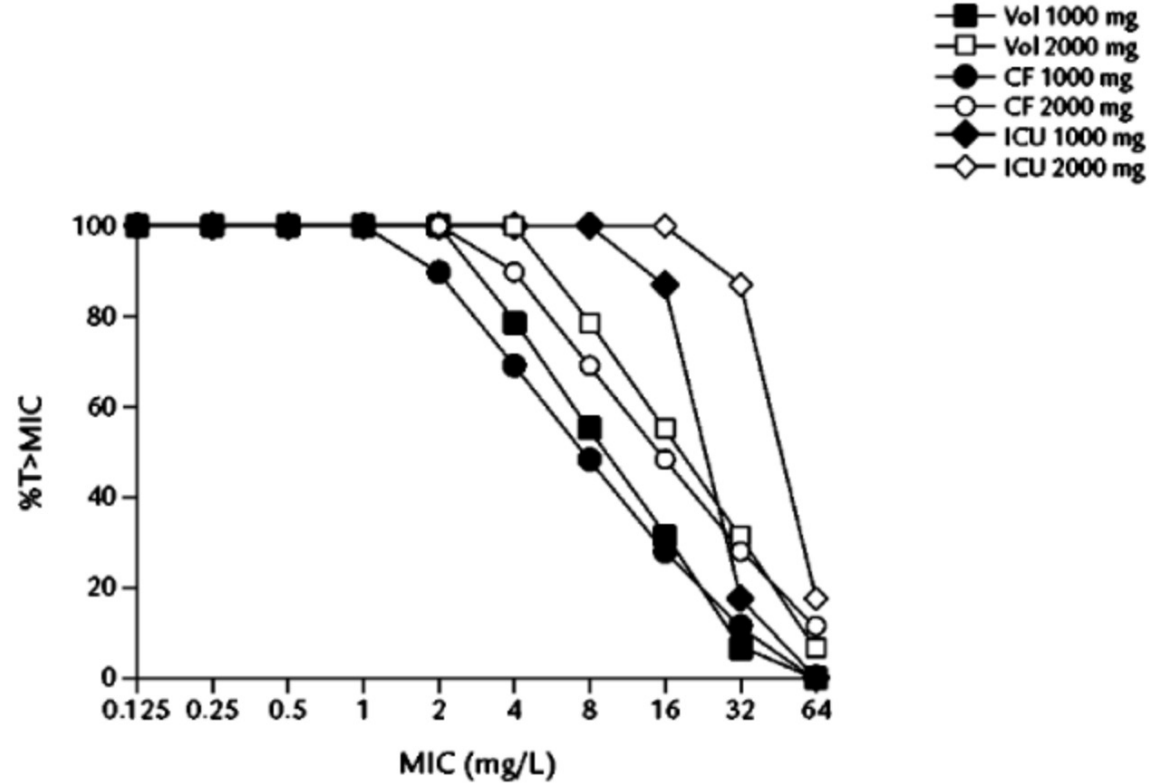
Subject	Time of sample removal (h)	LVX concentration in plasma (mg/L)	LVX concentration in tissue (mg/kg)			Tissue/plasma ratio of LVX concentration		
			cancellous	cortical	synovial	cancellous	cortical	synovial
1	2.0	5.5	10.6	4.1	10.3	1.9	0.7	1.9
2	1.5	6.4	3.9	2.8	10.6	0.6	0.4	1.7
3	1.0	6.4	8.6	3.6	9.6	1.3	0.6	1.5
4	1.0	10.2	7.6	5.3	10.0	0.7	0.5	1.0
5	1.5	6.9	7.0	3.7	11.0	1.0	0.5	1.6
6	1.0	6.9	5.9	3.3	10.5	0.9	0.5	1.5
7	1.0	8.0	5.3	3.9	7.3	0.7	0.5	0.9
8	1.5	8.7	11.2	6.8	10.3	1.3	0.8	1.2
9	1.0	8.1	8.6	4.1	9.3	1.1	0.5	1.1
10	1.0	8.2	6.8	3.2	6.0	0.8	0.4	0.7
11	1.0	8.4	8.5	3.6	6.4	1.0	0.4	0.8
12	0.7	6.5	5.4	2.5	5.0	0.8	0.4	0.8
Mean	1.2	7.5	7.4	3.9	8.9	1.0	0.5	1.2
S.D.	0.4	1.3	2.2	1.2	2.1	0.4	0.1	0.4

TABLE 1 Meropenem regimens, concentrations, and pharmacodynamics during therapy^a

Day of therapy	MEM dose	Time of sampling	MEM concn (mg/liter)	MIC (mg/liter)	% T > 4× MIC
1	1 g q8h				
2	1 g q8h	2 h	12.3	2	37
		8 h	<2.0		
5	1 g q8h	2 h	13.4	2	39
		8 h	<2.0		
9	2 g EI q8h	3 h	17	4	39
		8 h	3		
15	3 g EI q6h	3 h	43	8	51
		6 h	19		

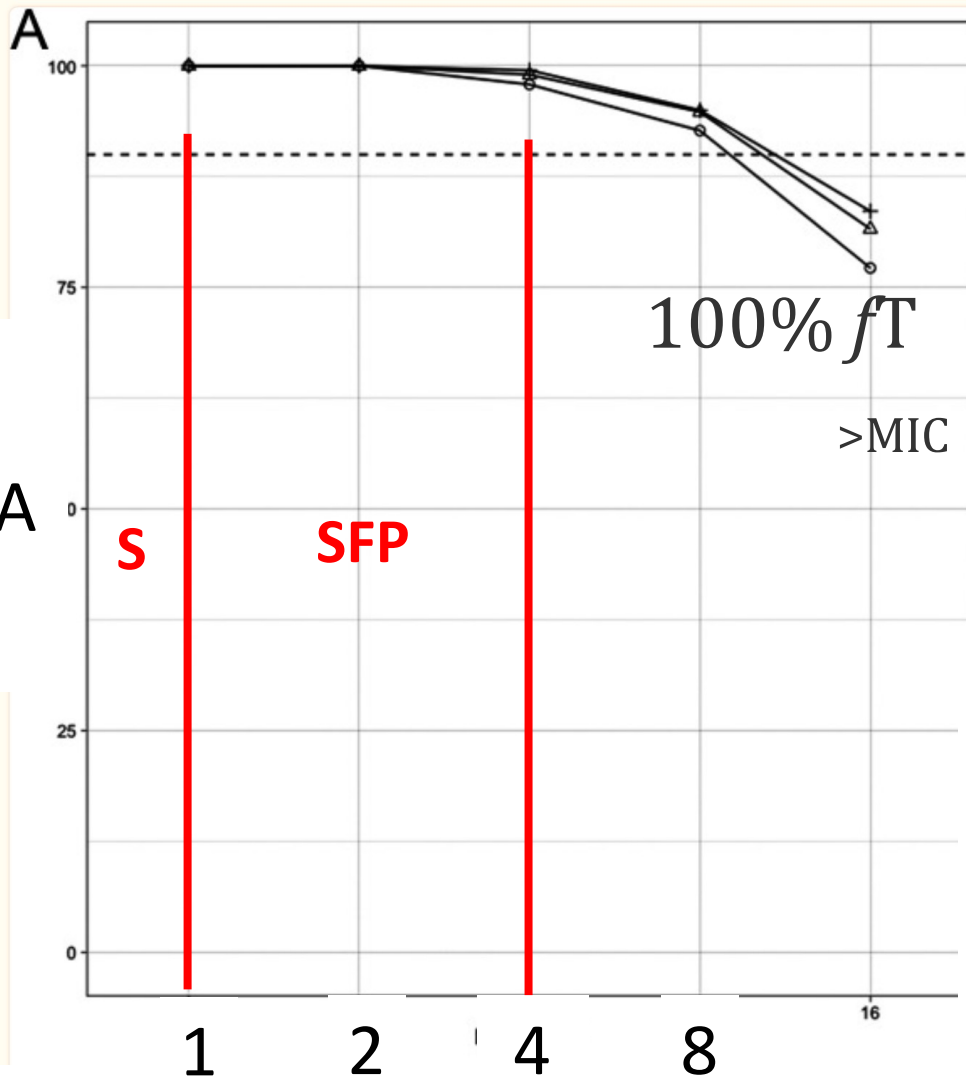
^a MEM, meropenem; q8h and q6h, every 8 h and 6 h; EI, extended infusion (over 3-h period); 2 h, 3 h, 6 h, and 8 h, 2, 3, 6, and 8 h after the onset of MEM administration; T > 4× MIC, time above 4 times the MIC.

Optimal Meropenem Concentrations To Treat Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Septic Shock

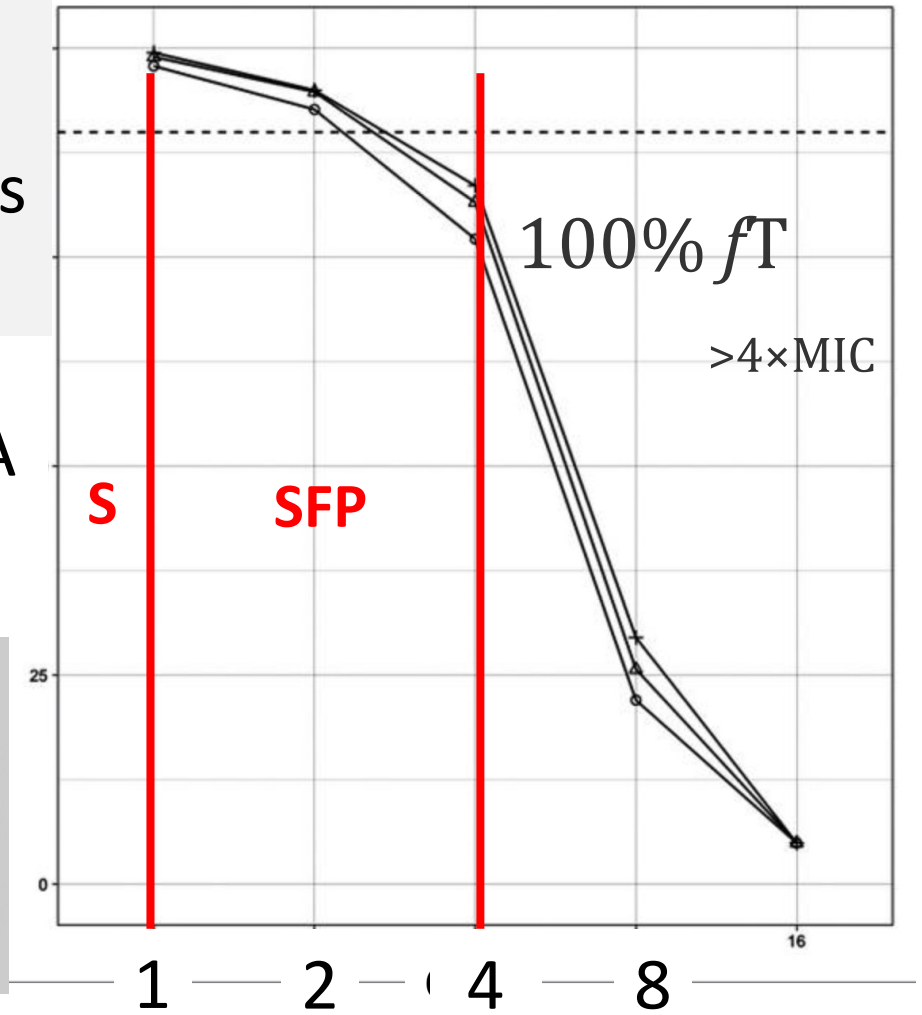


Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Ceftazidime	1	4	

2. Percent of time the unbound fraction of ceftazidime remained above the MIC (%T>MIC), based on the population pharmacokinetic parameter estimates, as a function of the MIC for 2 regimens (1000 and 2000 mg q8h) in healthy volunteers (Vol), patients with cystic fibrosis (CF), and patients in the intensive care unit (ICU).



Céfépime
malades
soins critiques
ClCr 116



Dosage regimens

- 4g/4hr then 6g CI
- △ 4g/4hr then 7g CI
- + 4g/4hr then 8g CI

CMI (mg/L)

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Céfépime	1	4	

CMI (mg/L)

Pénicillines ¹	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Pénicilline G (dépistage)	0,25 ¹	0,25 ¹	
Pénicilline G	0,25	2	
Ampicilline	0,5	2	
Amoxicilline	0,5	2	

Antibiothérapie des endocardites à streptocoques oraux et du groupe *bovis*



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Souche sensible aux pénicillines (CMI < 0,125 mg/l) Streptocoques oraux et groupe <i>bovis</i>			
<i>Traitement standard : durée de 4 semaines</i>			
Pénicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone	12-18 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en administration continue 100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en 1 injection	4 4 4	Ce schéma de 4 semaines sans aminoside est préféré chez les patients > 65 ans et/ou avec insuffisance rénale ou atteinte du nerf vestibulo-cochléaire Durée de 6 semaines pour les endocardite sur valve prothétique



Souche relativement sensible aux pénicillines (CMI 0,250-2 mg/l) Streptococcus oraux et groupe <i>bovis</i>			
<i>Traitement standard</i>			
Penicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone	24 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en continu 200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en 1 injection	4 4 4	Durée de 6 semaines recommandée pour les endocardites sur valve prothétique
Associé à			
Gentamicine ¹	3 mg/kg/jour, IV en 1 injection	2	

Conclusions

SFP = sensible avec CMI élevées

Couples antibiotique-bactérie « **SFP toujours** » (2 catégories : SFP / R)
On fait comme d'habitude

Couples antibiotique-bactérie « **SFP parfois** » (3 catégories S / SFP / R)

- Malade non grave non compliqué non difficile
  traitement en utilisant les fortes posologies recommandées
- Choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...
  Les fortes posologies n'assurent pas forcément d'une haute probabilité de succès et ne sont pas toujours possibles : concertation, traitement au cas par cas (doses plus élevées, autre molécule, association, Bidouillage PKPD)