



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



Mise au point sur les fortes posologies en 2024

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



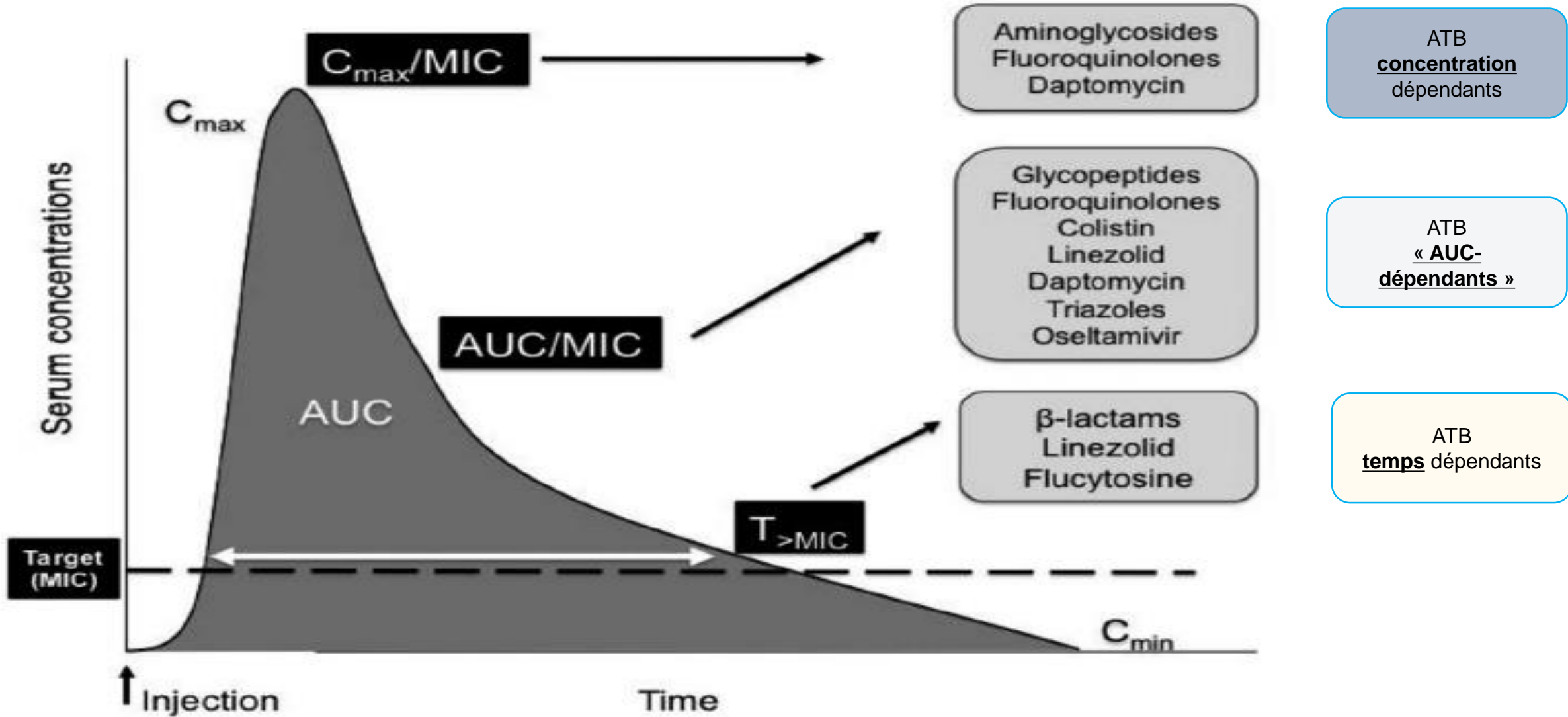
Augmentation de la posologie: Loin d'être un nouveau concept

- Pour les ATB concentration et temps dépendants
- En fonction de certaines situations cliniques (diffusion, effet inoculum)
- Pour atteindre des objectifs PK/PD
- Pour une meilleure efficacité thérapeutique
- Pour prévenir l'acquisition de résistances bactériennes
- Avec la limite de la tolérance clinique (posologie maximale acceptable: Monitoring de la concentration plasmatique)

Objectif: Forte exposition

L'un des moyens: Forte posologie...Mais pas le
seul

PK/PD des antibiotiques: les bases



Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique

Fluoroquinolones

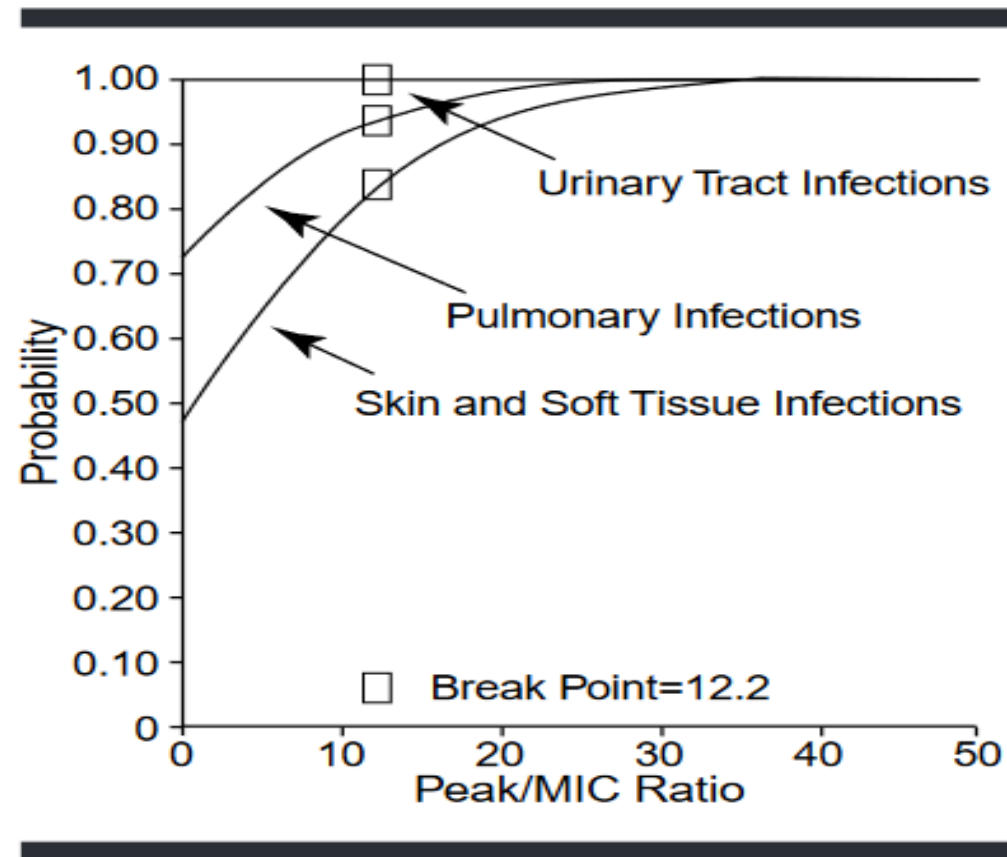
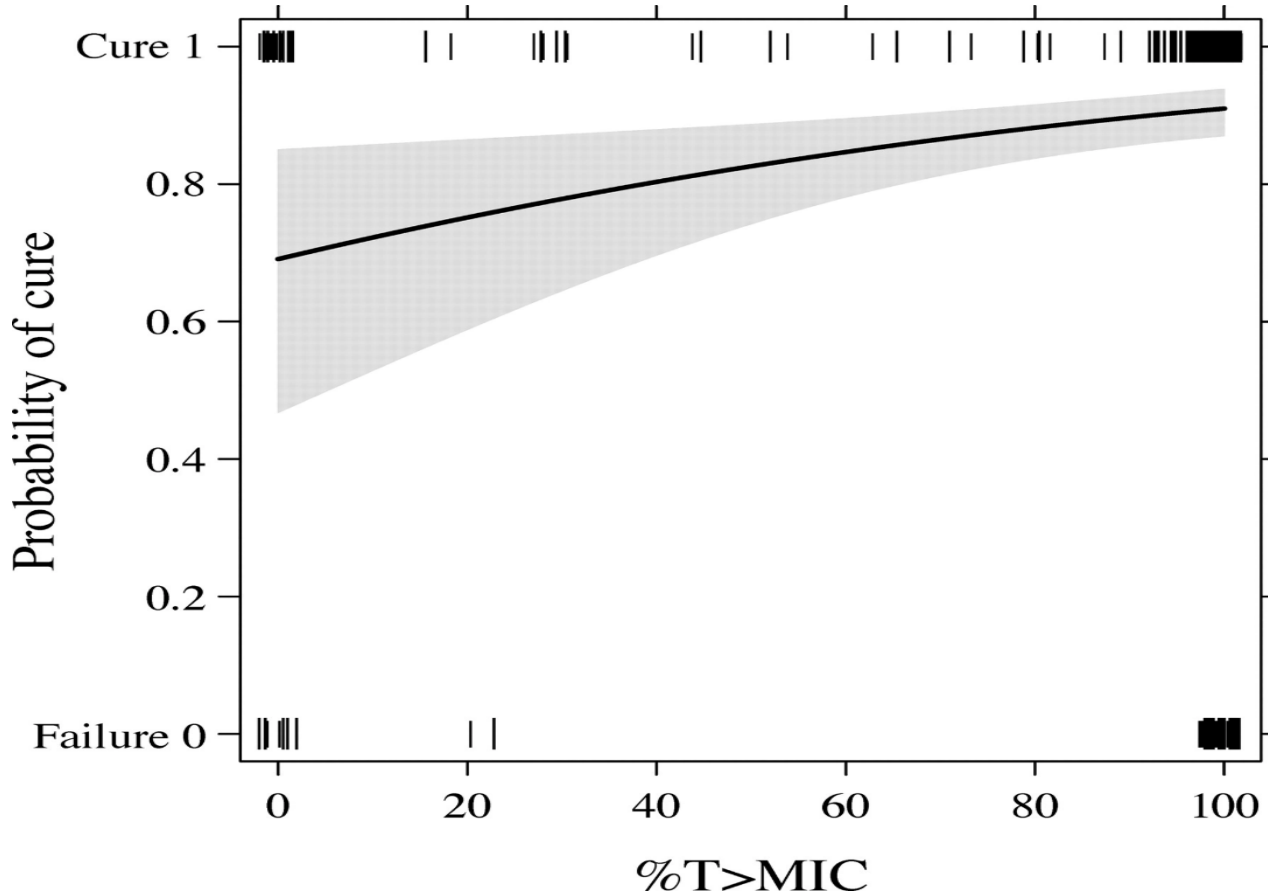


Figure 1.—Levofloxacin clinical outcome probabilities of successful outcome (n = 134 patients; 7 clinical failures). The probability curve for successful

Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique



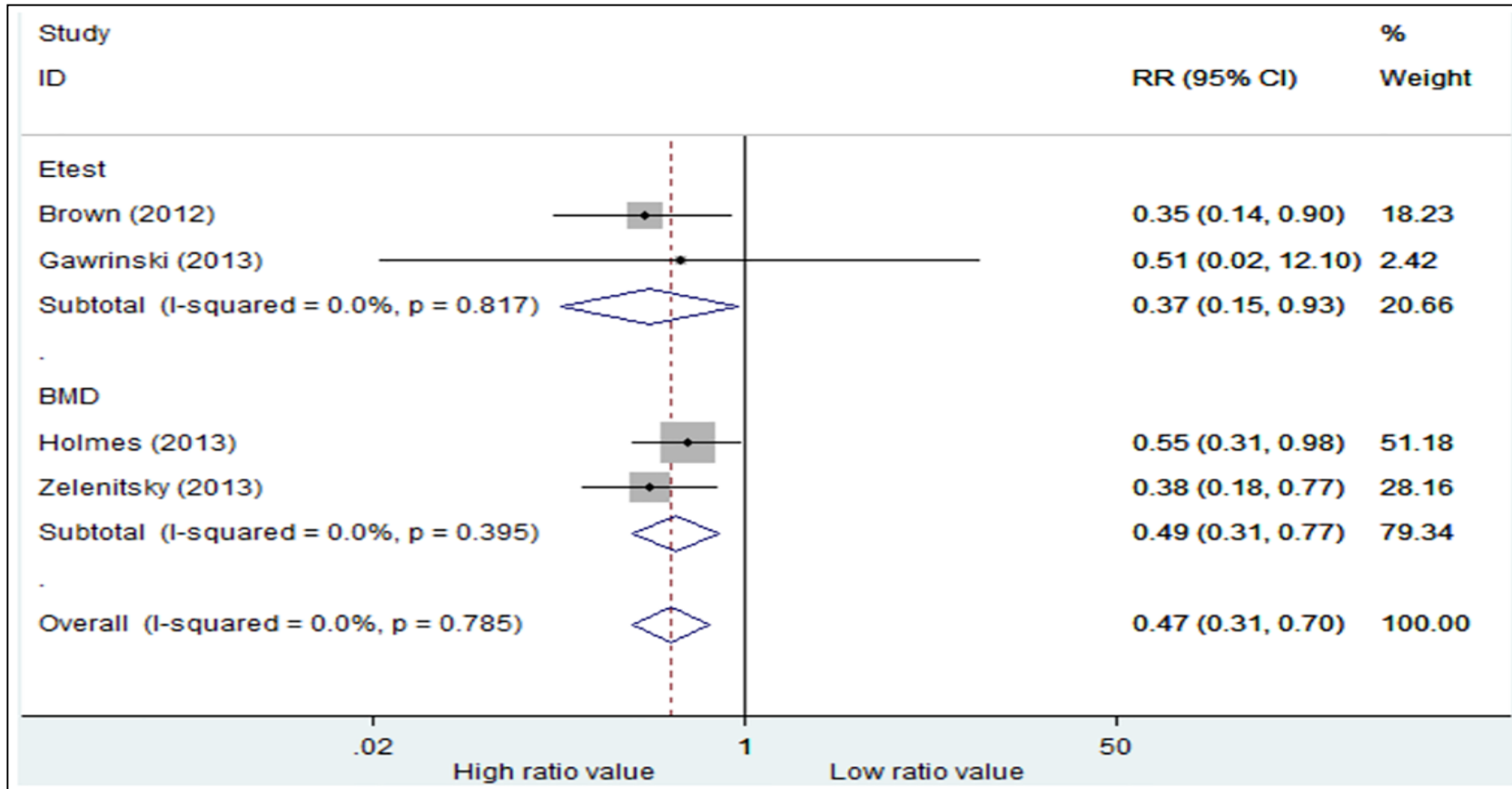
Ceftobiprole

Peau et tissus mous

N = 309 patients

% T>MIC	No. (%) of clinical:		P value ^a
	Cures	Failures	
≥30	261 (91)	26 (9)	0.003
<30	15 (68)	7 (32)	
≥50	259 (91)	26 (9)	0.007
<50	17 (71)	7 (29)	

Corrélation entre concentration d'antibiotiques et efficacité clinique



Vancomycine

Atteindre la cible d'AUC/CMI > 400 réduit la mortalité

Risk ratios of all-cause mortality rates: high versus low AUC₀₋₂₄/MIC ratio

Pour les durées moins c'est mieux....

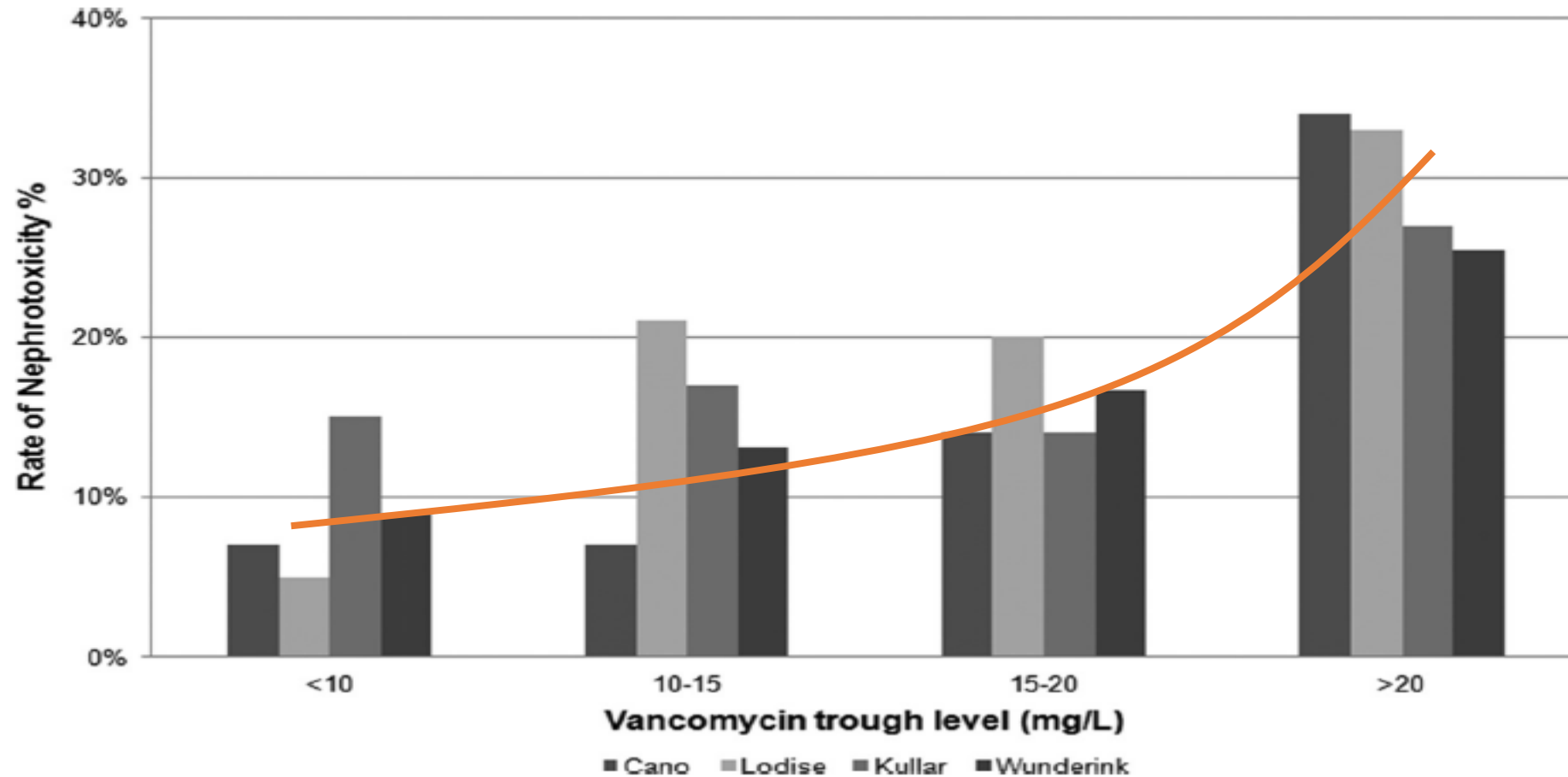
Pour les posologies plus c'est mieux,

DONC

Augmentons toutes les posologies...

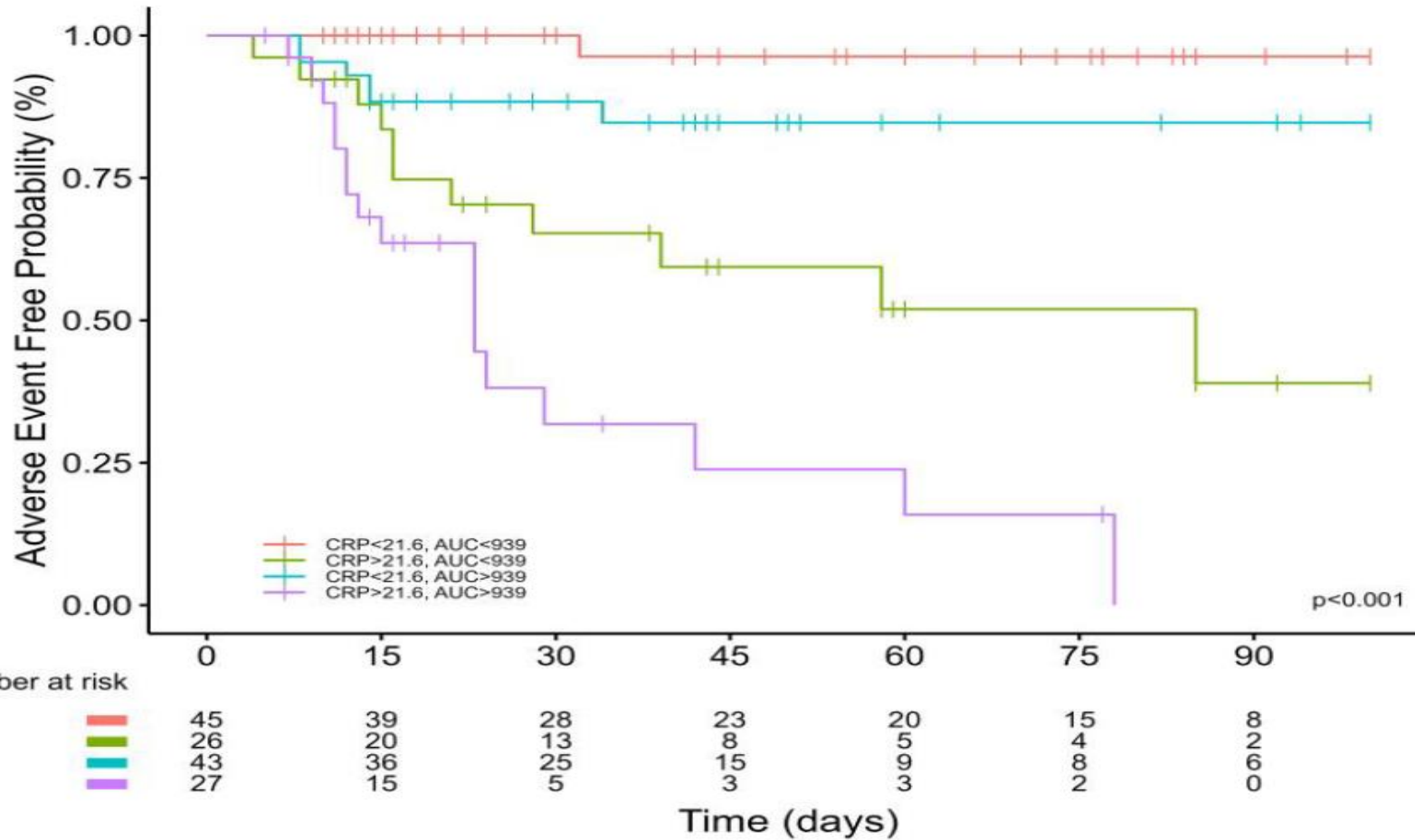
Merci pour votre attention!!

Relation concentration-toxicité des ATB



Relation entre concentration résiduelle et néphrotoxicité de la vancomycine

Relation concentration-toxicité des ATB



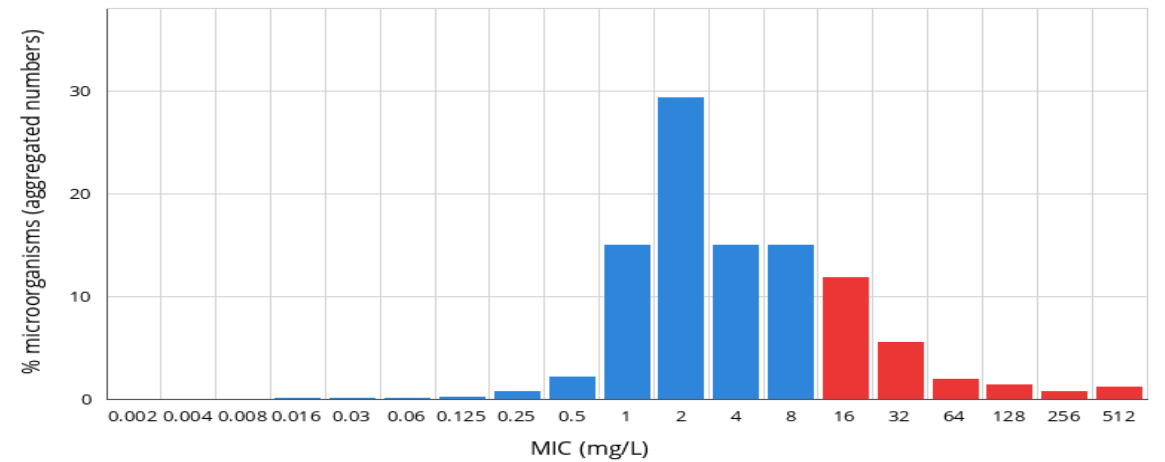
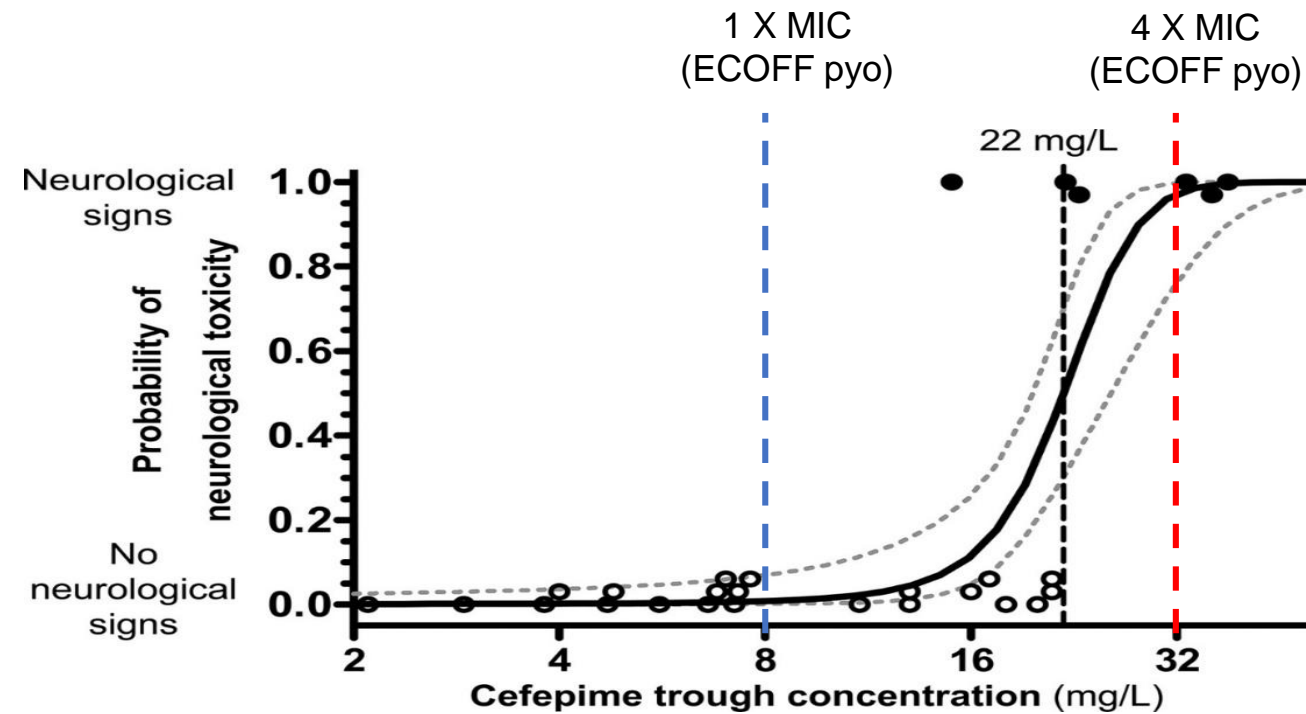
Etude CRIOAc HCL

Une AUC de daptomycine > 939 est associé à un risque accru d'EI (myotoxicité ou pneumopathie à éosinophiles)

Objectif PK/PD des antibiotiques :Le plafond de verre c'est la toxicité

MIC value	AUC/MIC ratio ≥ 400			Nephrotoxic event	
	0.5mg/L (%)	1.0mg/L (%)	2.0mg/L (%)	Non-ICU (%)	ICU (%)
500 mg IV Q12H	57	15	0.7	3	10
1000 mg IV Q12H	90	57	15	6	16
1500 mg IV Q12H	97	79	38	9	25
2000 mg IV Q12H	98	90	57	14	34

PK/PD des antibiotiques : La CMI conditionne la marge thérapeutique



Dosages des antibiotiques : modalités

Classe	Cible efficacité	Cible de toxicité	Prélèvement	Délai
Pénicillines	100% fT > 1-4 xCMI	Pipéracilline: Css < 150 mg/L	Résiduel	24-48h
Céphalosporines	100% fT > 1-4 xCMI	Céfépime: Cmin < 20 mg/L	Résiduel	24-48h
Carbapénèmes	T > CMI > 75% Cmin/CMI > 5 100% fT > 1-4 xCMI	Méropénème: Cmin < 45 mg/L	Résiduel	24-48h

A l'origine les infectiologues vivaient heureux....
Faisant leur cuisine dans leur coin



Examen Direct et PCR négatifs	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
Pas d'arguments pour listériose <i>si enfant < 3 mois</i>	Céfotaxime ou Ceftriaxone + <i>Gentamicine</i>	300 mg/kg 100 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 1 perfusion
Arguments pour listériose	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Amoxicilline + Gentamicine	300 mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 4 perfusions ou continue 1 perfusion

* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

** si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

*** 5-8 mg/kg chez l'enfant

Application au traitement probabiliste des méningites purulentes

Bactérie/sensibilité	Traitement antibiotique
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
CMI C3G \leq 0,5 mg/L	
Si CMI amoxicilline \leq 0,5 mg/l	Amoxicilline 200 mg/kg/j OU Maintien C3G en diminuant la dose à : - céfotaxime 200 mg/kg/j Sensible à forte posologie SFP - ceftriaxone 75 mg/kg/j
Si CMI amoxicilline $>$ 0,5 mg/l	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU Ceftriaxone 75 mg/kg/j
CMI C3G $>$ 0,5 mg/L	
	Céfotaxime 300 mg/kg/j Sensible à super forte posologie SSFP OU Ceftriaxone 100 mg/kg/j
<i>Neisseria meningitidis</i>	
CMI amoxicilline \leq 0,125 mg/l	Amoxicilline 200 mg/kg/j OU maintien C3G même dose
CMI amoxicilline $>$ 0,125 mg/l	Céfotaxime 200 mg/kg/j OU ceftriaxone 75 mg/kg/j

Votre patient

Sexe

Homme

Poids (en KG)

150

Taille (en cm)

170

Votre prescription

cefotaxime

À titre indicatif, la(les) équivalence(s) de Dose(s) usuelle(s) quotidienne(s) standard pour la DCI sélectionnée et pour un(e) patient(e) de BMI normal est (sont) :

Renseignez ici la dose quotidienne que vous auriez prescrit pour un(e) patient(e) de BMI normal :

en mg/kg/j

en mg/kg/dose

300

Recommandation en fonction du BMI de votre patient(e)

Recommandation

Le BMI de votre patient est de : **51.9 (Obésité morbide)**.

En l'absence de données spécifiques et en raison des caractéristiques d'hydrophilie, les auteurs recommandent d'adapter la dose selon la formule générale des β -lactamines (poids ajusté au delà d'un BMI de 35).

Pour ce(cette) patient(e) le poids ajusté est de : **91.3 Kg**.

Adaptation posologique proposée pour ce(cette) patient(e) :

Céfotaxime 27390mg/jour.

Les aminosides aussi: Posologie standard et forte posologie

Dose unique journalière (IV 30 minutes)

Posologie variable en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du pathogène identifié ou suspecté

Gentamicine, tobramycine, netilmicine

De 3-5 mg/kg/j à 7-8 mg/kg/j

Amikacine

De 15-20 mg/kg/j à 25-30 mg/kg/j

Puis sont arrivés les microbiologistes et les pharmacologues...pour mettre un peu d'ordre dans tout cela



Anciennes catégorisations (avant 2019)

S

Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique

I

Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

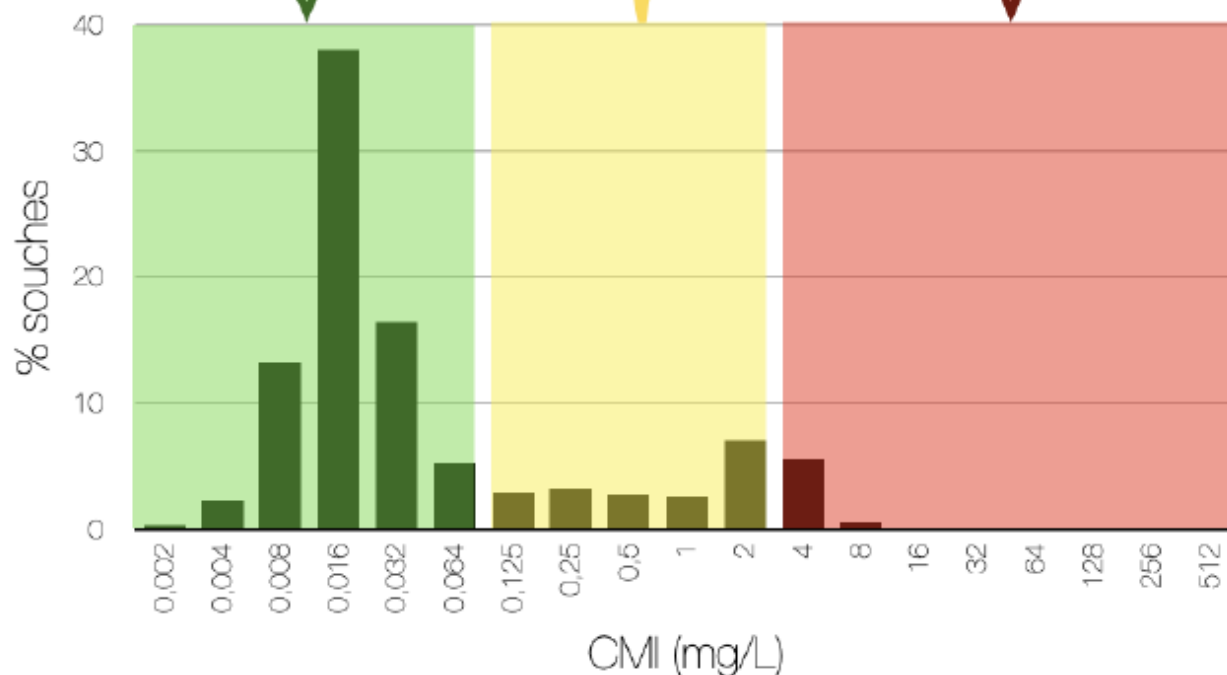
Anciennes catégorisations (avant 2019)

Intermédiaire

- Exigence d'une forte exposition à l'antibiotique : utilisation de la forte posologie ou bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude : efficacité thérapeutique incertaine ou zone grise technique

Sensible

Résistant



Pour la majorité des cliniciens :

I = incertitude donc très rarement utilisé, uniquement dans les situations d'impasse.

« S à forte exposition » ou « forte posologie » : notion largement ignorée.

Nouvelles catégorisations (mai 2022)

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

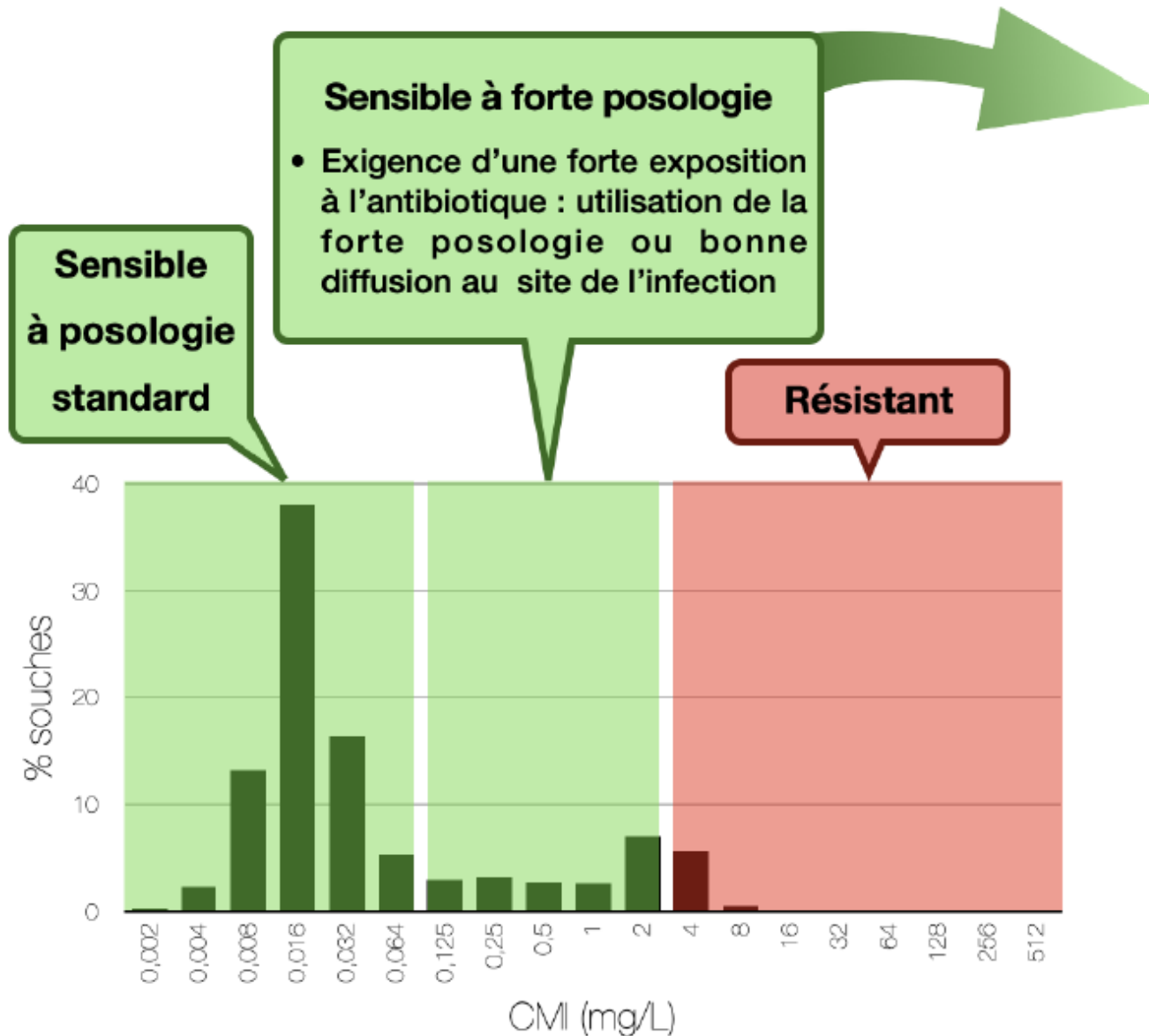
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

Nouvelles catégorisations

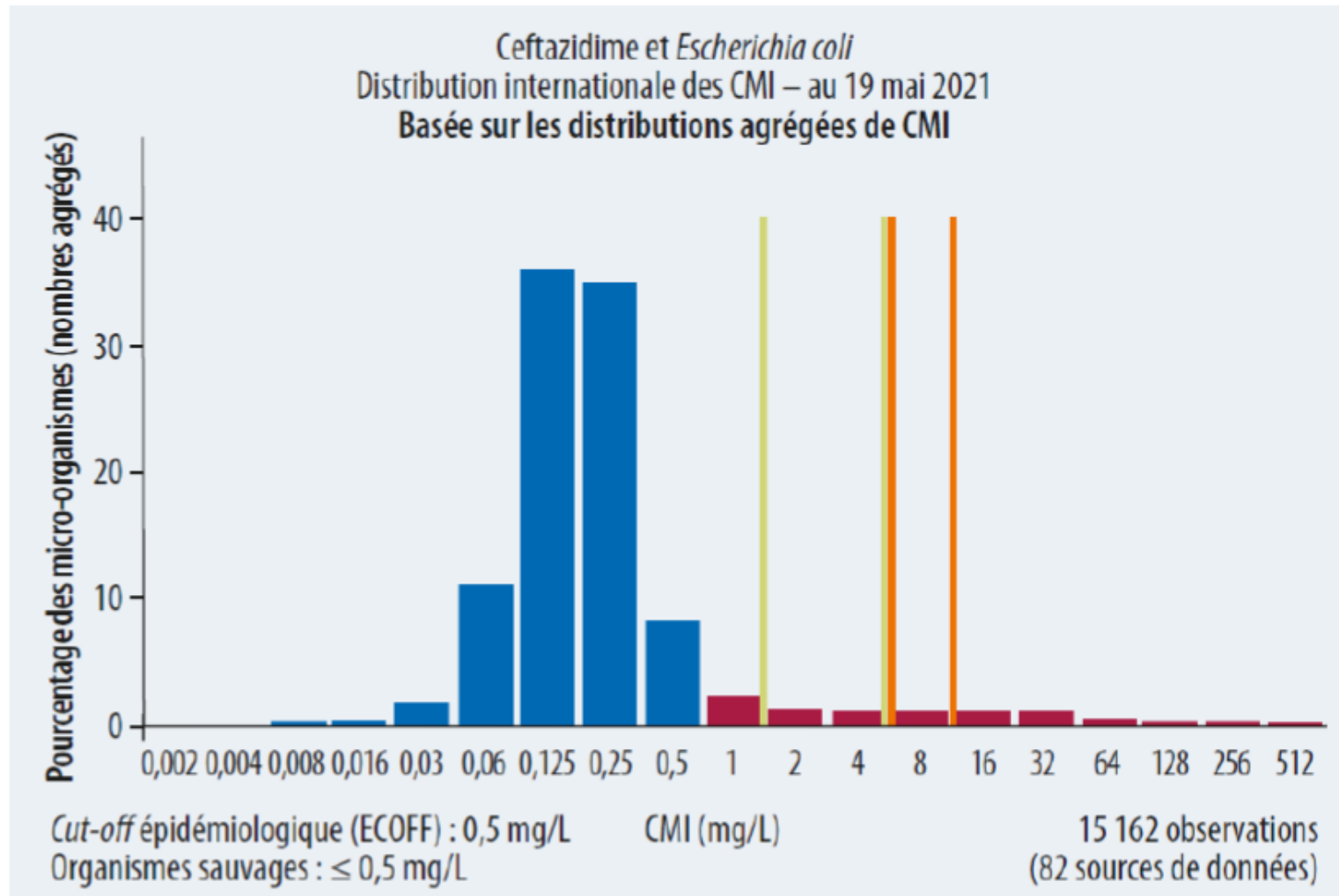


Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration dose unitaire, augmentation du nombre de prises, modification voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex: β -lactamines dans les urines)

Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



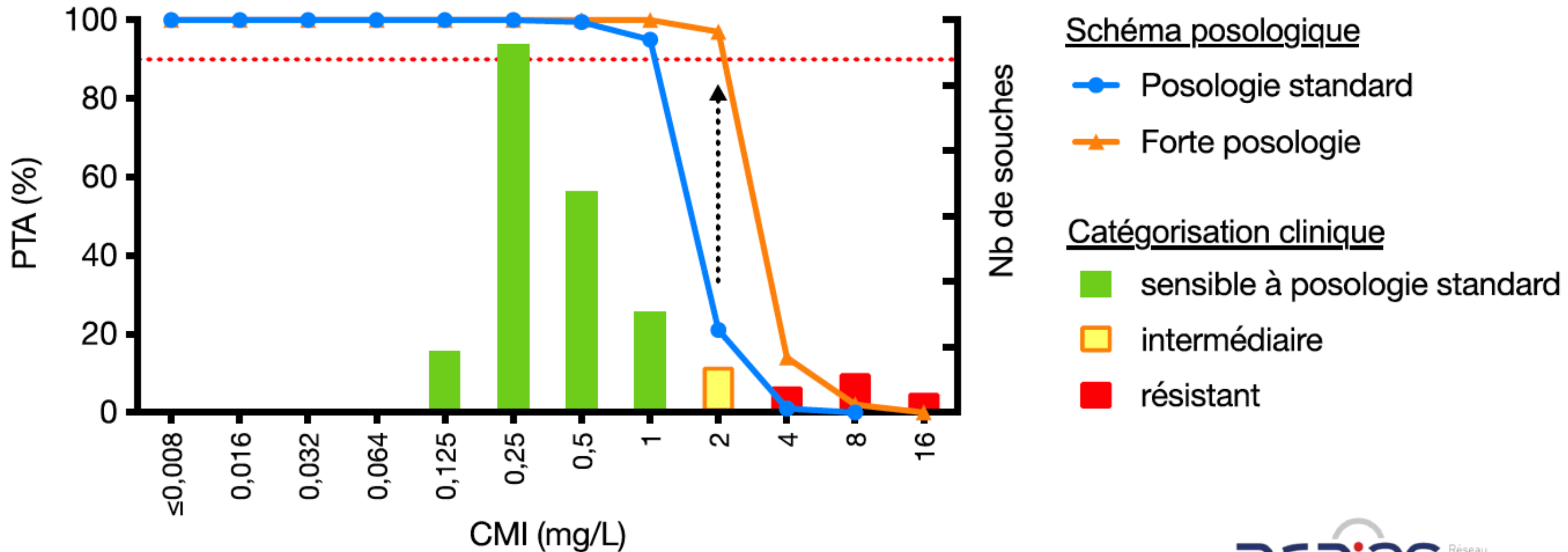
ECOFF = 0,5 mg/L

CC cliniques = 1 et 4

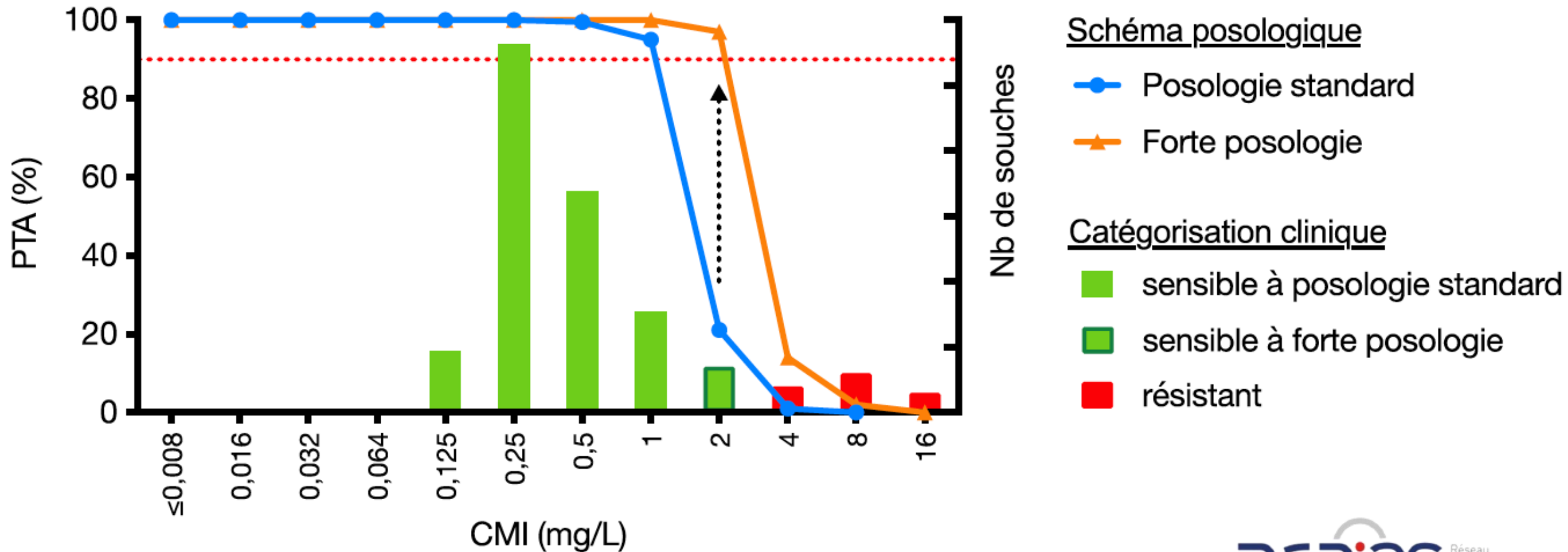
CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de
l'EUCAST
(<https://mic.eucast.org>).

Concentrations critiques PK/PD (avant 2019)



Concentrations critiques PK/PD (nouvelles catégorisations)

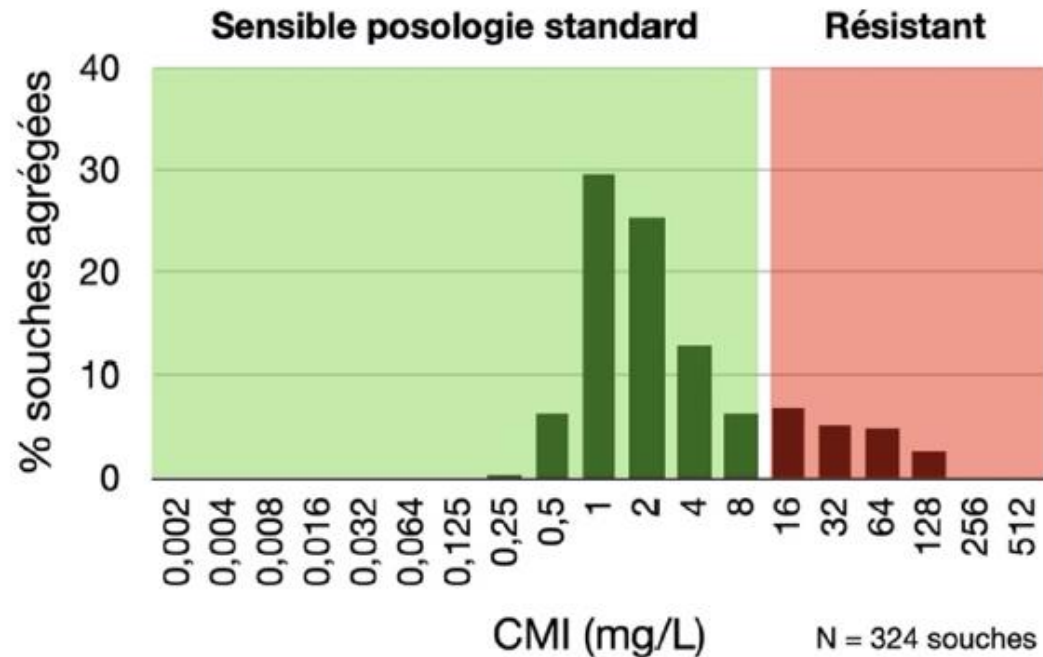


Les couples antibiotique/bactérie « a forte posologie » obligatoire

A

Ceftazidime-avibactam – *P. aeruginosa*

Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022

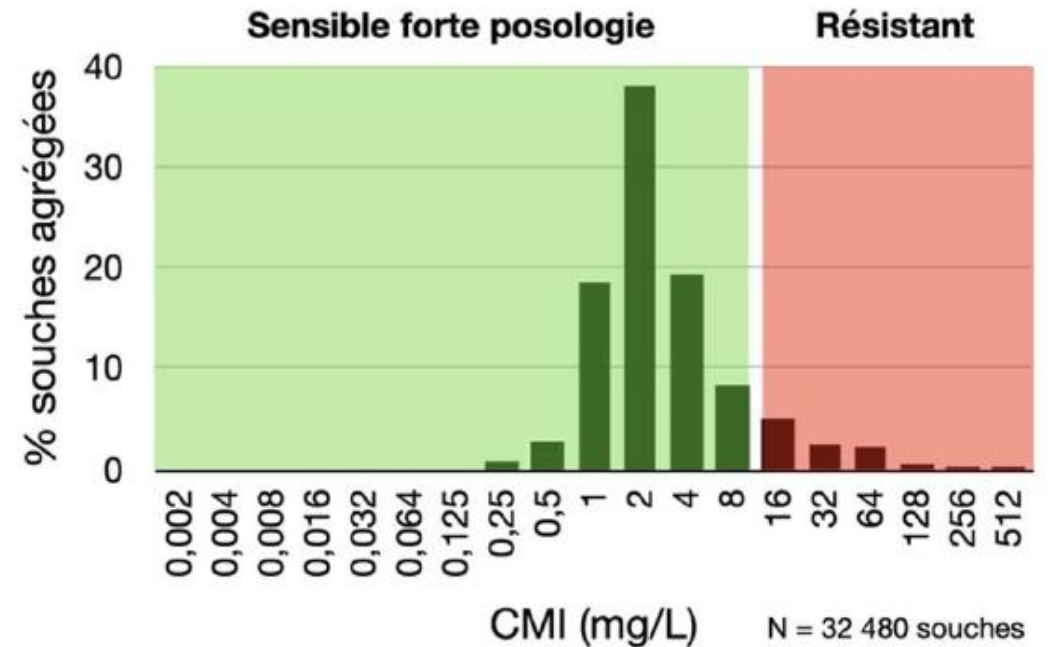


Concentrations critiques : 8/8 (mg/L)

B

Ceftazidime – *Pseudomonas aeruginosa*

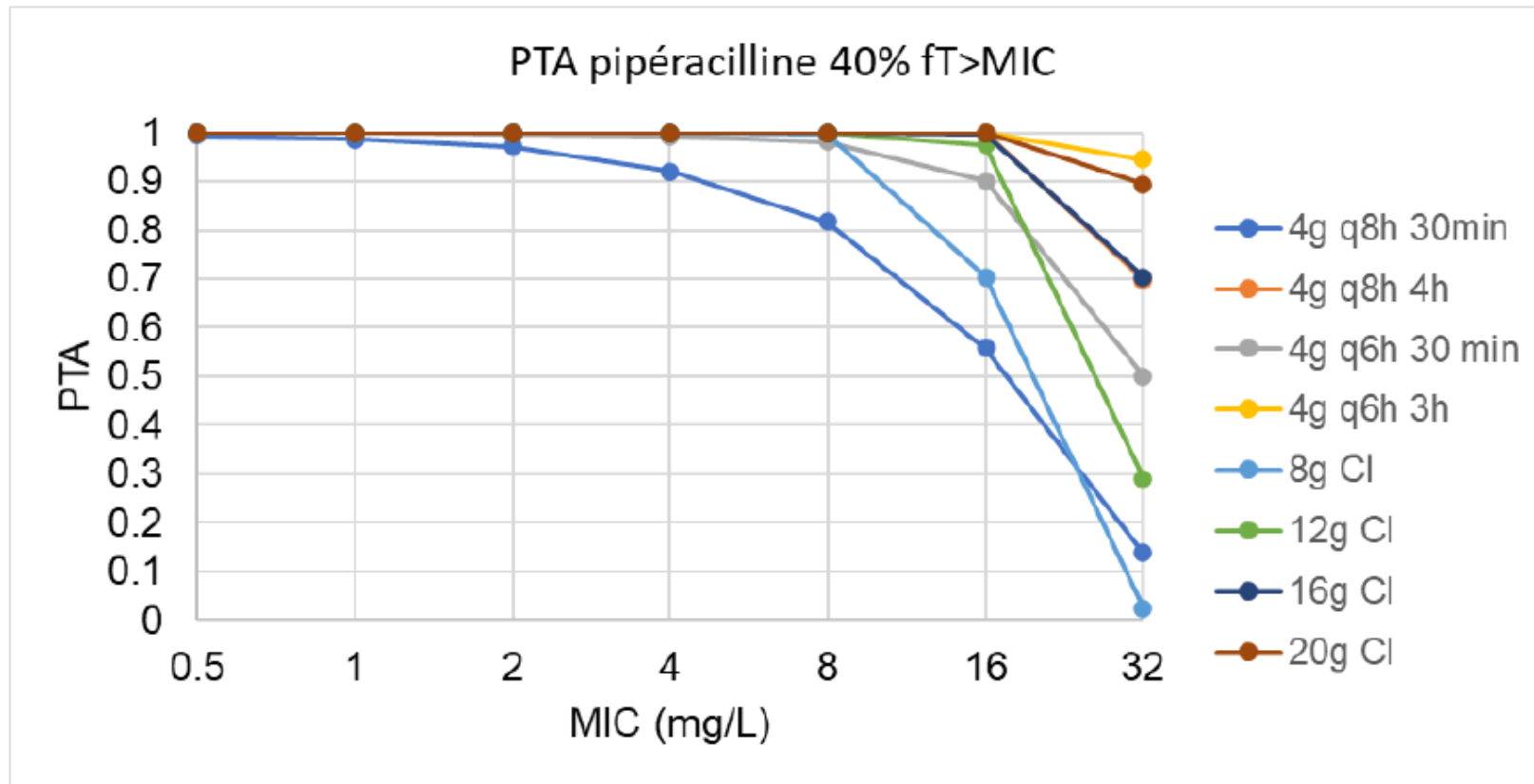
Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



Concentrations critiques : 0,001/8 (mg/L)

	2 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui
AUGMENTIN	R
TICARCILLINE	SFP
CLAVENTIN	SFP
PIPERACILLINE	SFP
TAZOCILLINE	SFP
IMIPENEME	SFP
MEROPENEME	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	SFP
CEFEPIME	SFP
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	SFP
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
LEVOFLOXACINE	SFP
CIPROFLOXACINE	SFP

Exemple de la pipéracilline-tazobactam



Breakpoint PK/PD = 8/16 mg/L

Posologies standards
4g q6h 30min (Eucast)
8g CI

Fortes posologies
4g q6h 3h (Eucast)
≥ 12g CI

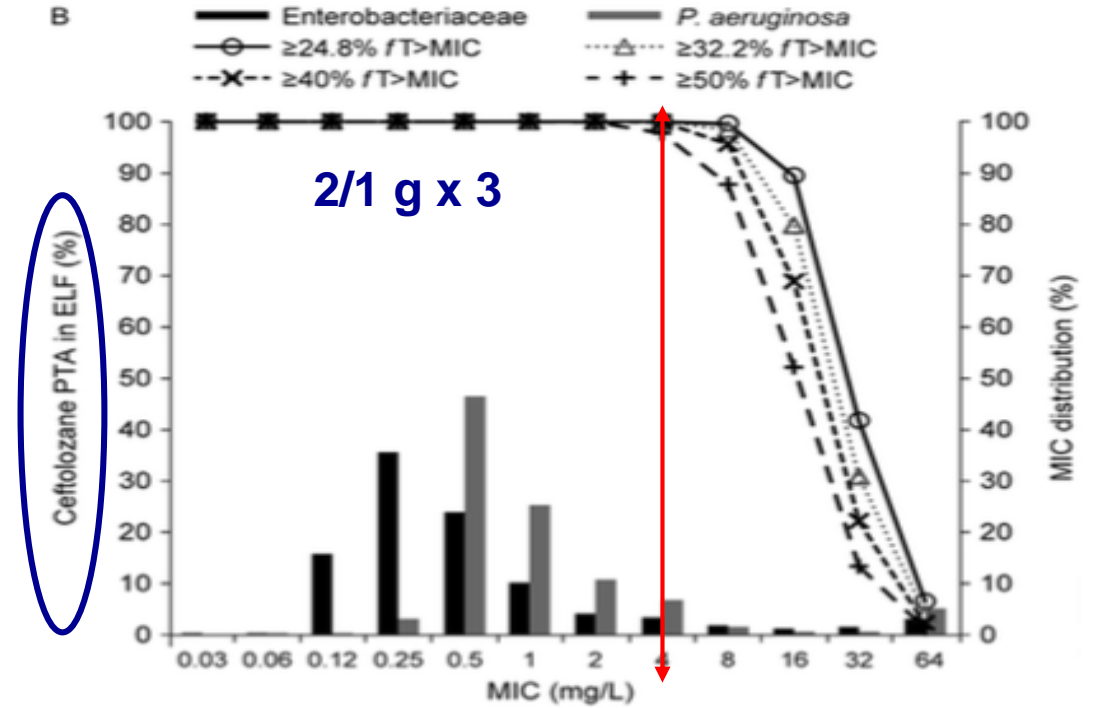
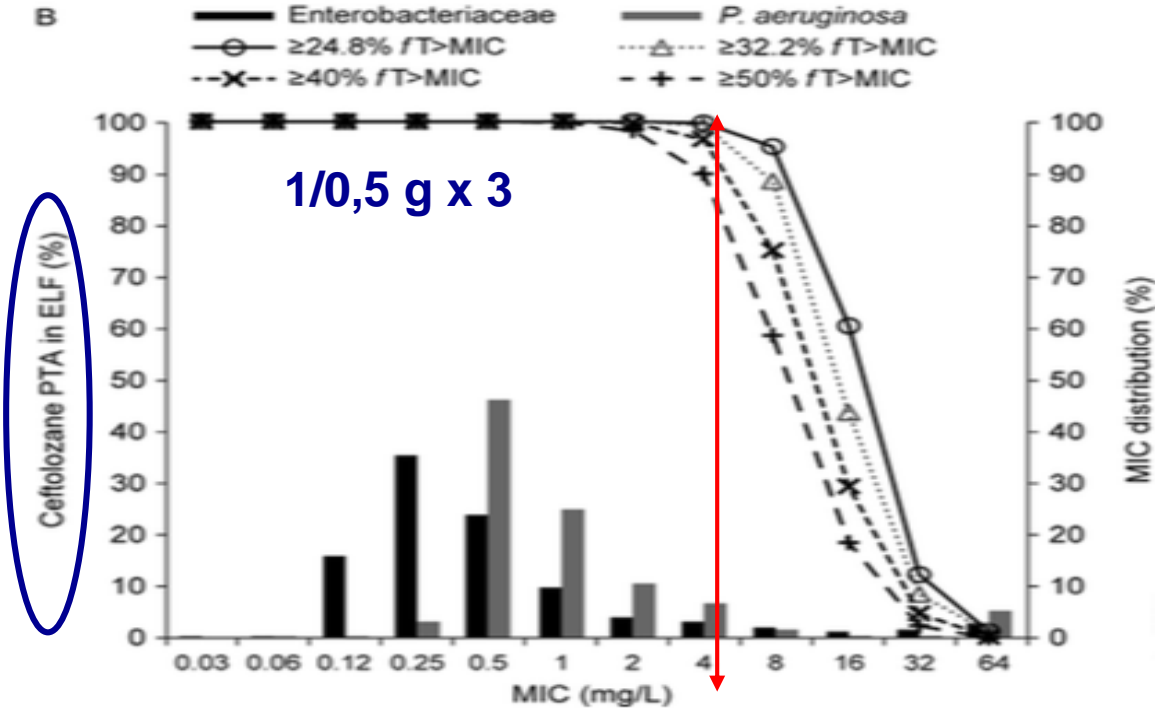
ANNEXE 8

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

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	

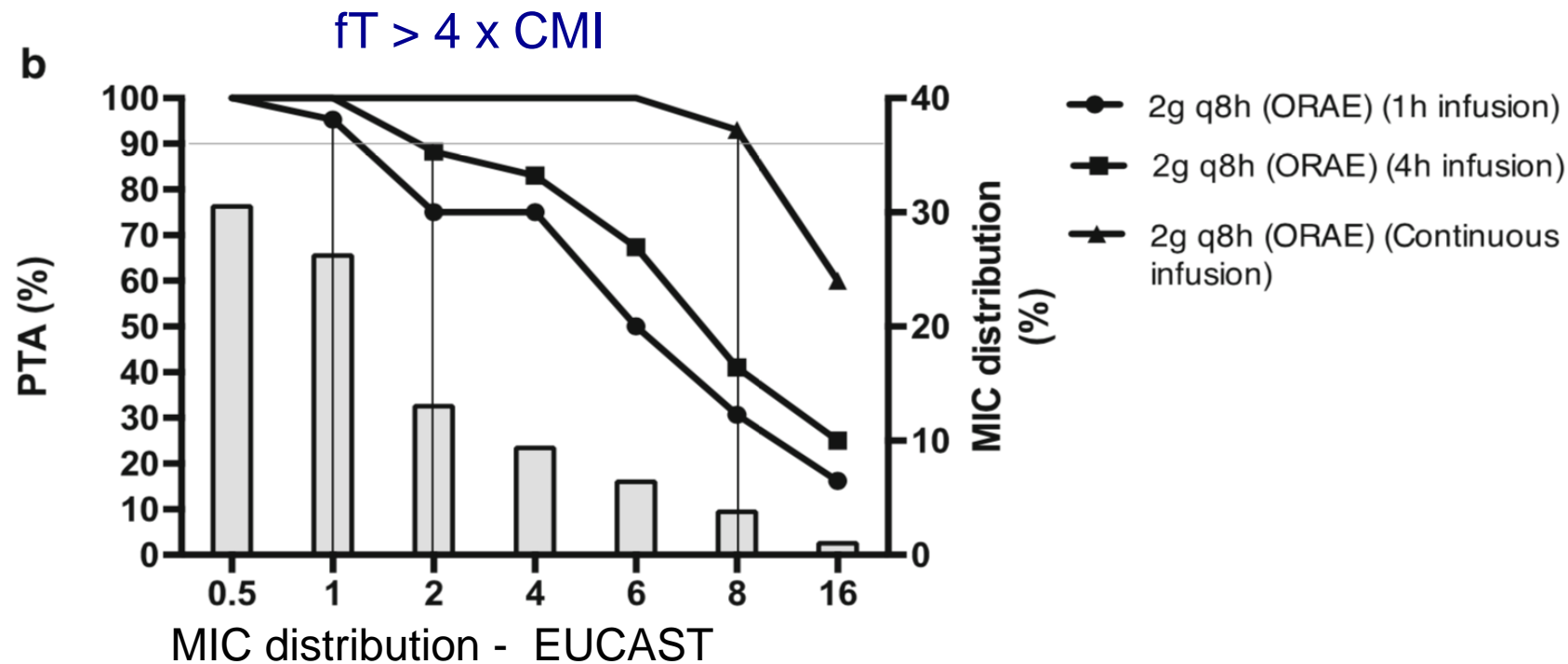
Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration ceftolozane plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 mg/L



Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*

- 67 infections à *P. aeruginosa* MDR,
- 2 g/1 g par 8 h : bolus vs perf continue ou prolongée



Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15

Effet inoculum

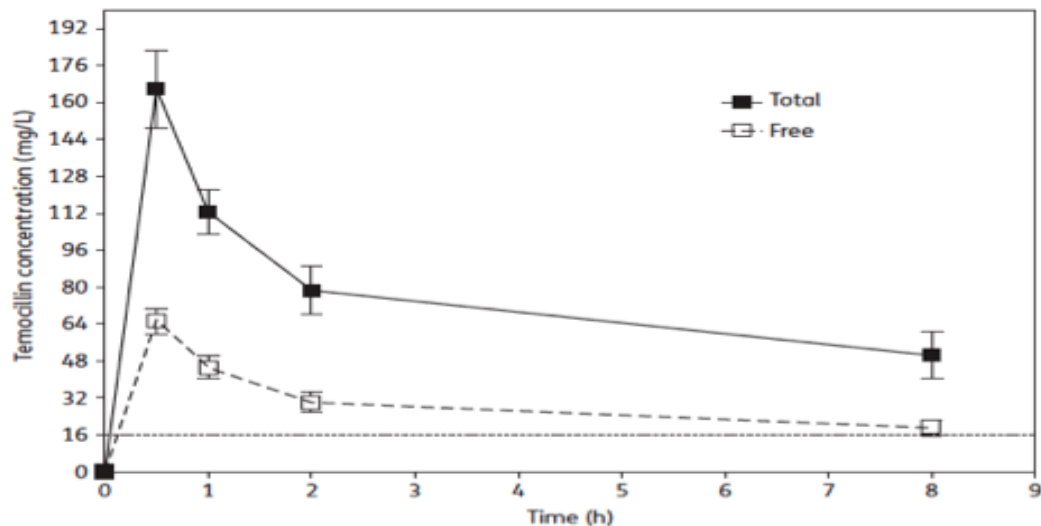
Table 1. MICs of temocillin for *E. coli* strains according to reference methods, inoculum size and the presence of albumin in the medium

<i>E. coli</i> strains	MIC (mg/L)					
	agar dilution method	microdilution broth method	macrodilution broth method ^a			
			10 ³ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL+albumin	10 ⁷ cfu/mL
CFT073-RR	4	8	8	32	128	32
CFT073-RR CTX-M-15	8	8	8	32	128	64

^aMICs were determined by the macrodilution method in MH broth with or without 4% human albumin.

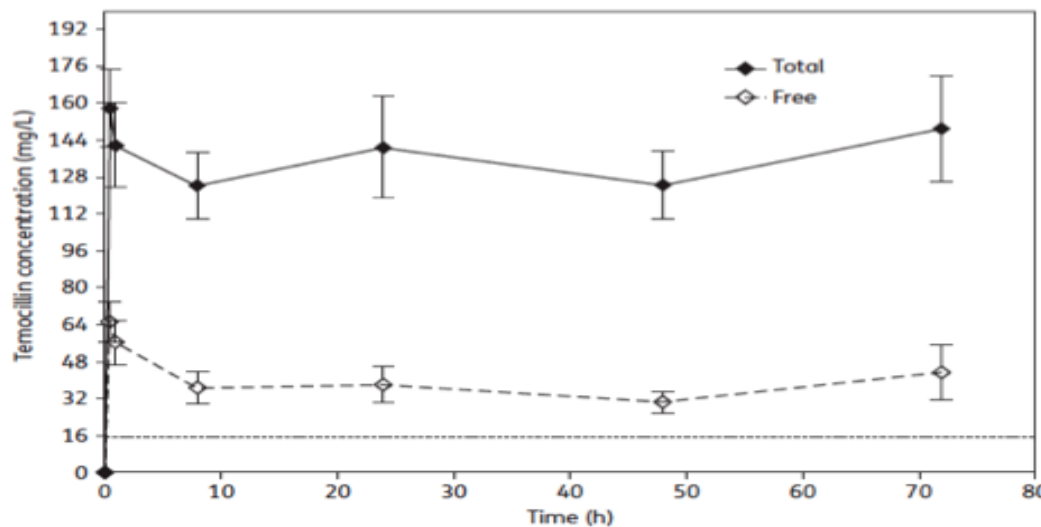
Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

2g x 3



CMI 16 mg/l

6 g en continu



CMI 16 mg/l

Céphalosporines anti pyo

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ceftazidime	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue 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 discontinue en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4h	
	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	
Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Céfépime (infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

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. Morganellaceae, Pseudomonas spp., Enterococcus 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.

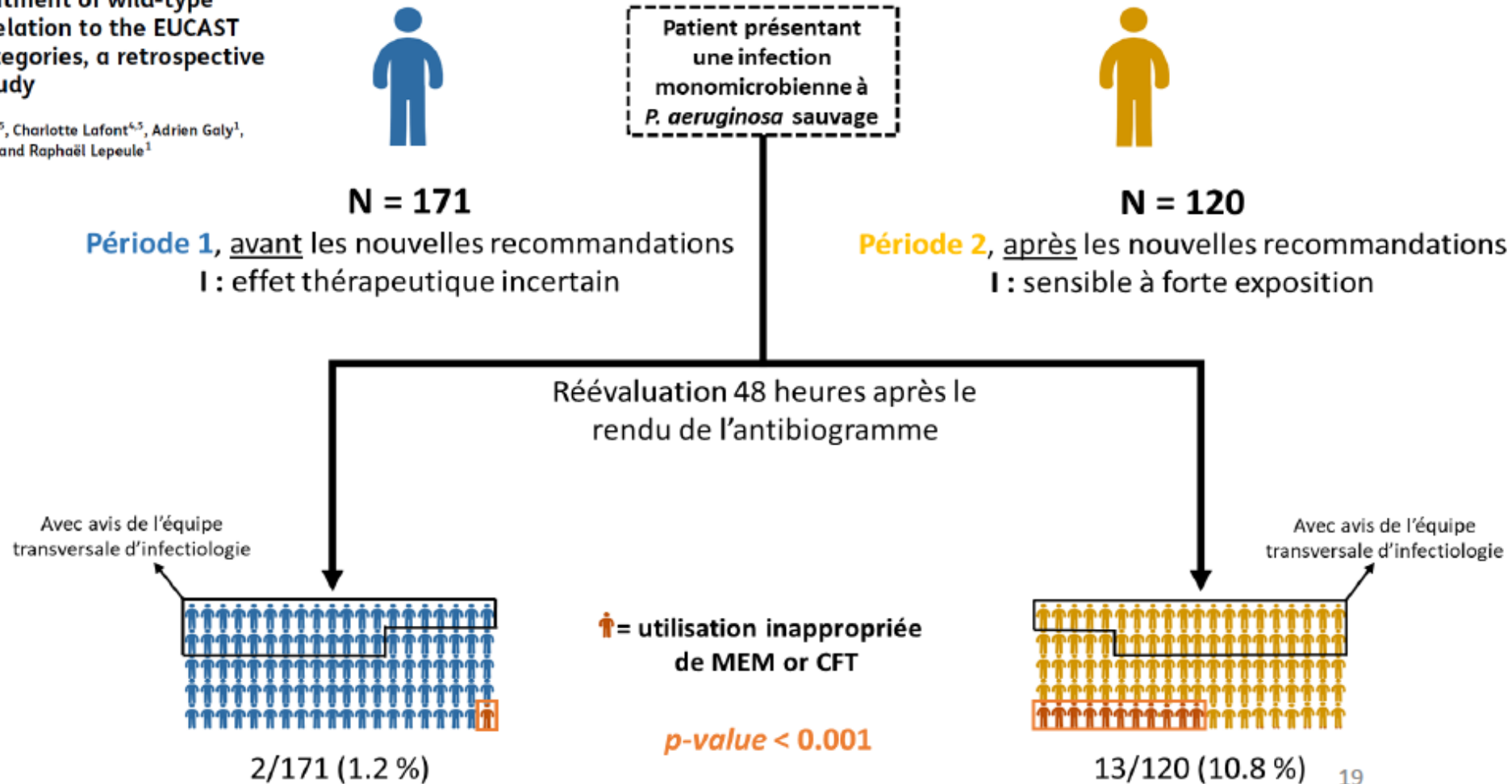
Risque de mésusage des antibiotiques ?

JAC Antimicrob Resist
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac099>

JAC-
Antimicrobial
Resistance

Overly broad-spectrum antibiotic treatment of wild-type *Pseudomonas aeruginosa* infections in relation to the EUCAST new definition of susceptibility testing categories, a retrospective multicentre cohort study

Clément Ourghanlian^{1,2*}, Vincent Fihman³, Antoine Morel^{4,5}, Charlotte Lafont^{4,5}, Adrien Galy¹, Emma Calimouttoupoulle², Paul-Louis Woerther^{3,6} and Raphaël Lepeule¹



Risque de mésusage des antibiotiques ?



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Etude rétrospective avant/après la mise en place des nouvelles catégorisations à Lausanne

Infections à *P aeruginosa* sensible aux bêta lactamines

Original article

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Aline Munting¹, Jean Regina¹, José Damas¹, Loïc Lhopitallier¹, Antonios Kritikos², Benoît Guery¹, Laurence Senn³, Benjamin Viala^{3,*}

Among the 264 patients included, 40 (15.2%) received meropenem, 3.4% (5/148) before EUCAST update versus 30.2% (35/116) after ($p < 0.001$)

Table 2

Unadjusted risk factors associated with meropenem prescription

	Overall (n = 264)	No meropenem prescription (n = 224)	Meropenem prescription (n = 40)	Univariable OR [95% CI]	P-Value
Study period after new EUCAST criteria (%)	116 (43.9)	81 (36.2)	35 (87.5)	12.3 [5.07- 37.11]	<0.001

Groupe de travail fortes posologies : objectifs

- **Adaptées aux pratiques réelles des prescriptions d'antibiotiques en France.**
- Patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique.
- **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...**
- Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues pour les antibiotiques « temps dépendant » (β -lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir les cibles PK/PD d'efficacité, mais le risque de toxicité doit être pris en compte.
- Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en **administration continue** sont proposés, dans ces cas **la durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif**. Cependant la stabilité des antibiotiques dépend de leurs concentrations, du solvant utilisé et de la température extérieure, les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.