



CHPF
Centre Hospitalier
de la Polynésie française

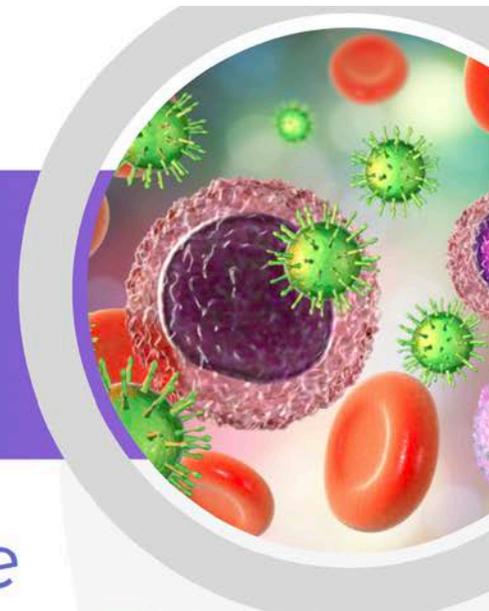
**POLYCLINIQUE
PAOFAI**



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

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

Programme



CMI & TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Jean-Pierre Bru
Infectiologie CH Annecy Genevois

One size fits All ?

Objectif pharmacodynamique précis

L'efficacité est associée au rapport entre CMI et exposition à l'antibiotique

Une part de la toxicité est liée aux concentrations de l'antibiotique

aminosides

glycopeptides

Beta Lactamines

Table 1 Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G, from [67, 69, 70]

Beta-lactam	Relative pro-convulsive activity (reference: penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Les causes de l'incertitude sur les {C} de l'antibiotique

L'antibiotique Hétérogénéités inter & intra individuelles
Inter-actions médicamenteuses

La bactérie Rapport entre {C} et CMI étroit

L'infection Gravité / neutropénie
Tissus « difficiles »

Le malade Désordres métaboliques / défaillances d'organes / hy
Modifications dans les situations pondérales extrême
Neutropénie
Brûlé
Troubles de l'absorption digestive

Les causes de l'incertitude sur les {C} de l'antibiotique

L'antibiotique **Hétérogénéités inter & intra individuelles**

Inter-actions médicamenteuses

La bactérie Rapport entre {C} et CMI étroit

L'infection Gravité / neutropénie
Tissus « difficiles »

Le malade Désordres métaboliques / défaillances d'organes / hy
Modifications dans les situations pondérales extrême
Neutropénie
Brûlé
Troubles de l'absorption digestive

ICU patients

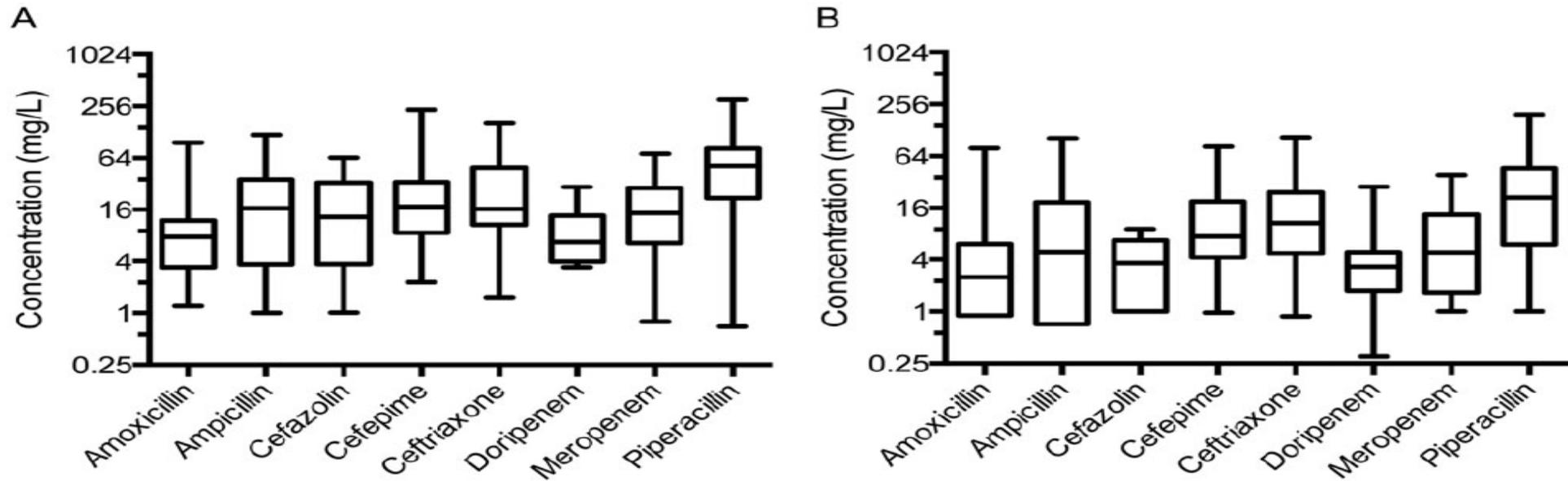


Figure 1. The boxplot of antibiotic concentrations observed at 50% (A) and 100% (B) of the dosing interval. Median, interquartile range, and range are presented. The y-axes are presented on a log₂ scale.

Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

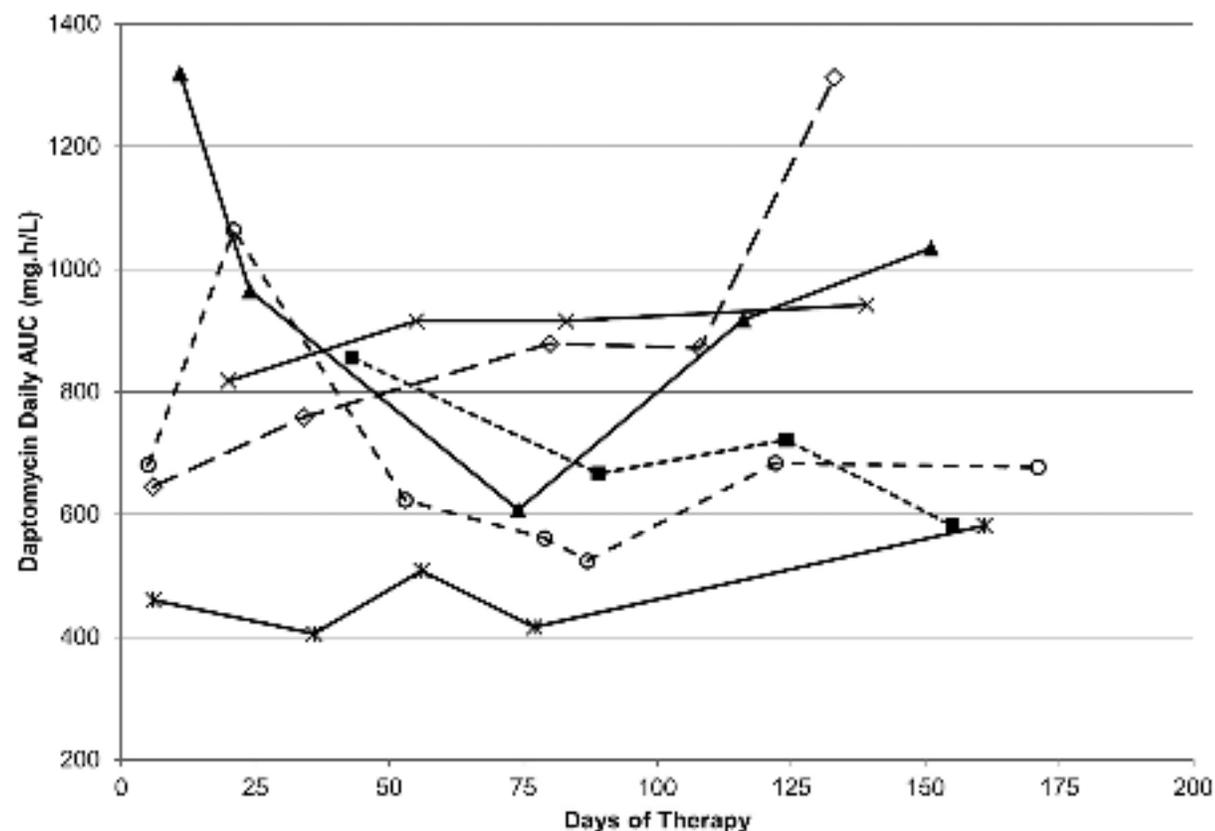


FIG 3 Intraindividual changes in daptomycin AUC during therapy. For ease of graphical display, only data from six individuals who had four or more TDM occasions with the same daptomycin daily dose are shown. The AUC values calculated for 24 h were estimated from the final model.

Goutelle S.
Antimicrob Agents Chemother
60:3148–3151.
[doi:10.1128/AAC.02597-15.](https://doi.org/10.1128/AAC.02597-15)

Les causes de l'incertitude sur les {C} de l'antibiotique

L'antibiotique Hétérogénéités inter & intra individuelles
Inter-actions médicamenteuses

La bactérie Rapport entre {C} et CMI étroit

L'infection Gravité / neutropénie
Tissus « difficiles »

Le malade

**Désordres métaboliques / défaillances
d'organes / hypoalbuminémie**

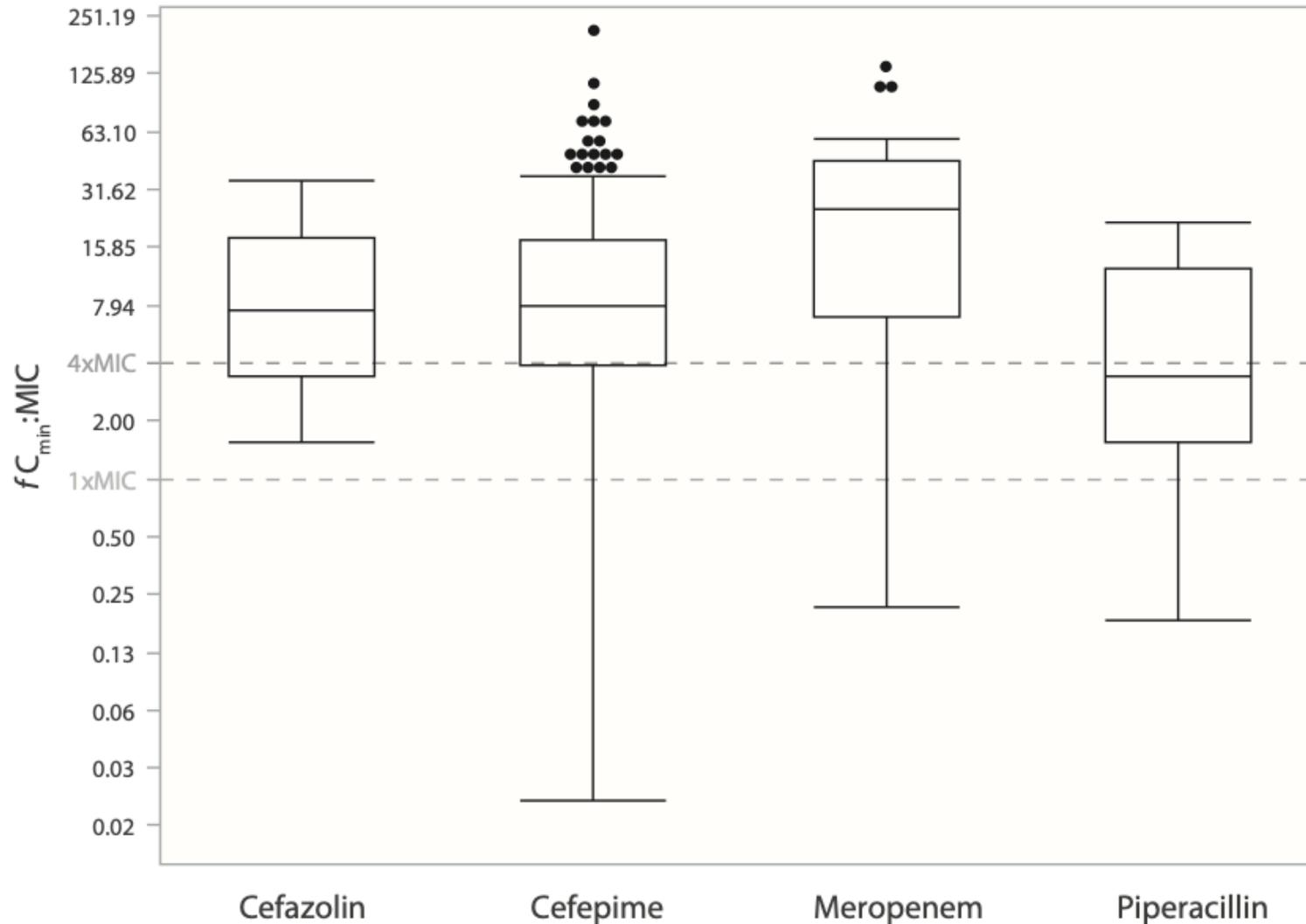
Modifications dans les situations pondérales extrême

Neutropénie

Brûlé

Troubles de l'absorption digestive

Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients



Al Shaer
J Antimicrob Chemother
2020
doi:10.1093/jac/dkaa359

Figure 2. Boxplot of $fC_{\min}:\text{MIC}$ ratios for β -lactams administered in the ICU.

Les causes de l'incertitude sur les {C} de l'antibiotique

L'antibiotique Hétérogénéités inter & intra individuelles
Inter-actions médicamenteuses

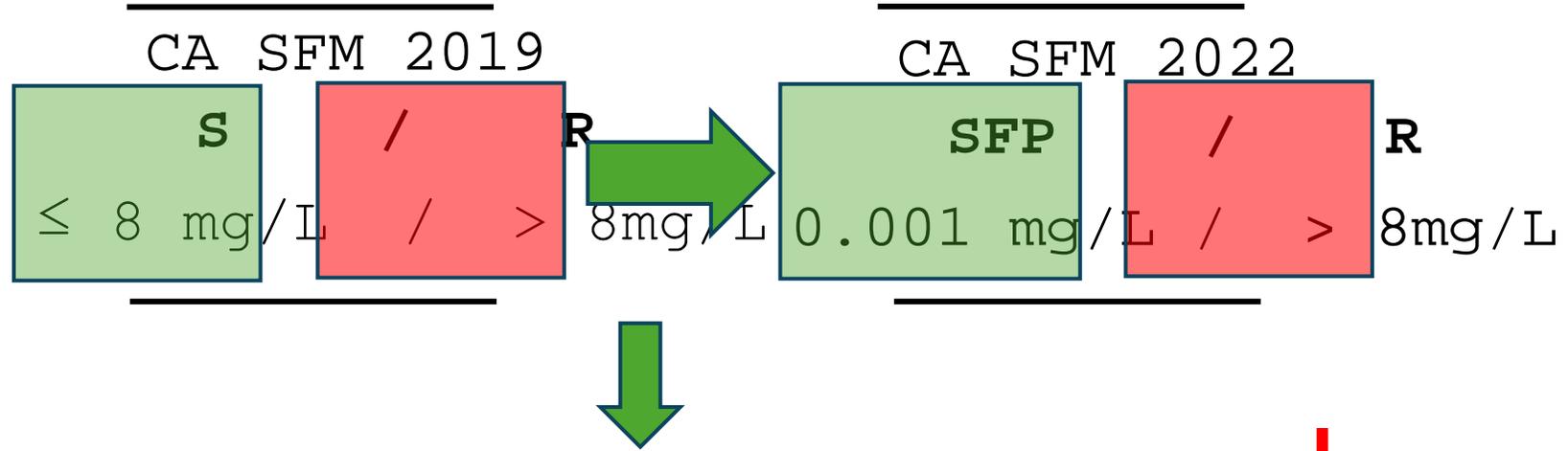
La bactérie **Rapport entre {C} et CMI étroit**

L'infection Gravité / neutropénie
Tissus « difficiles »

Le malade Désordres métaboliques / défaillances d'organes / hy
Modifications dans les situations pondérales extrême
Neutropénie
Brûlé
Troubles de l'absorption digestive

Ceftazidime. --

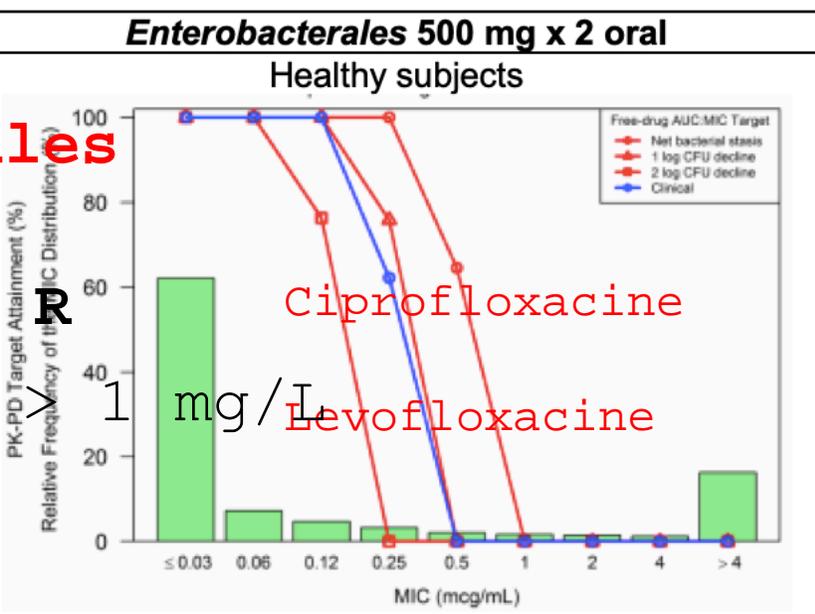
Pseudomonas aeruginosa



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

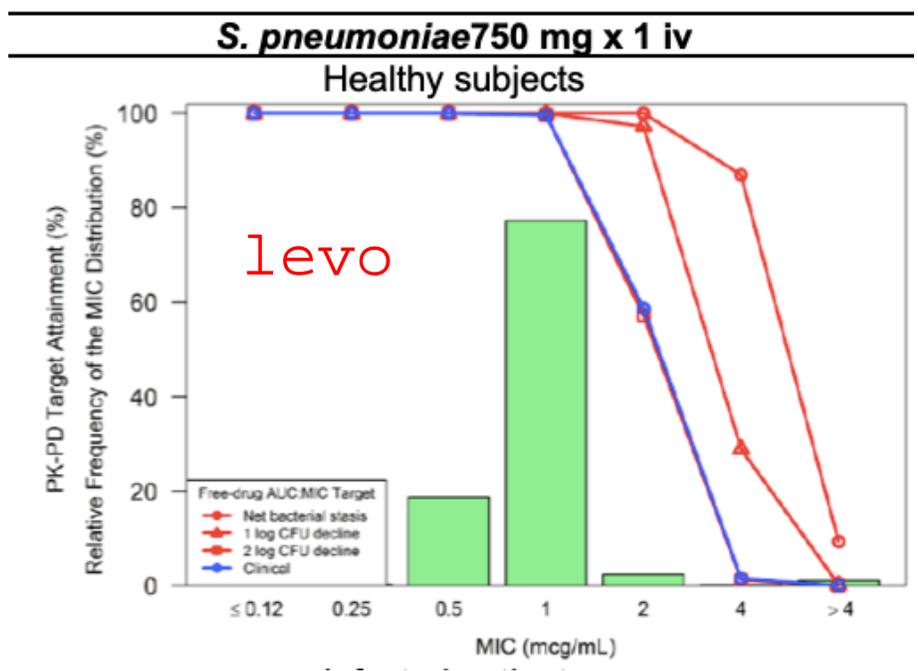
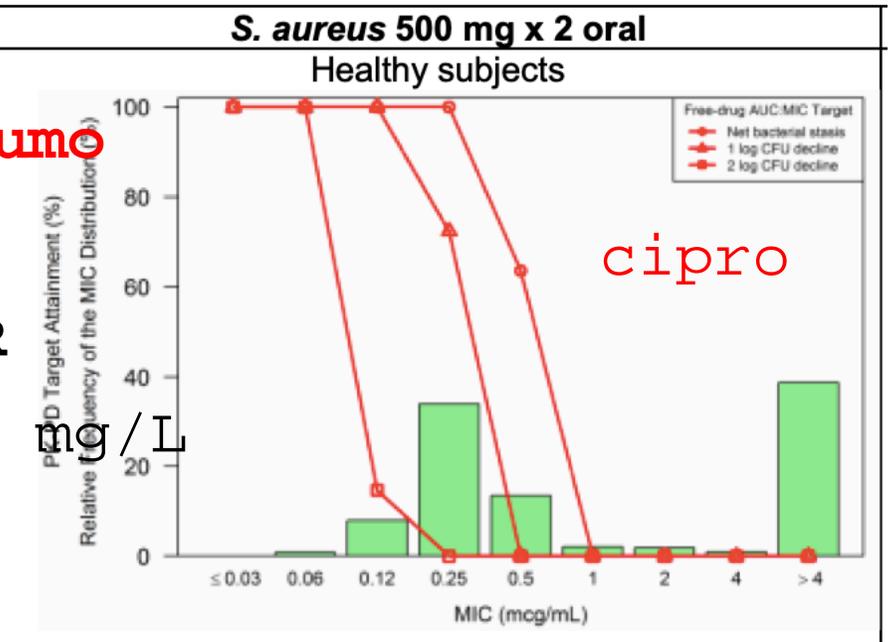
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	R					ECOFF	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	1	4	8	30	291	959	5909	12190	6205	2721	1689	795	726	167	117	106	8

FQ - Enterobacterales
 CA SFM 2022
S / SFP /
 $\leq 0.5 \text{ mg/L} / > 1 \text{ mg/L}$



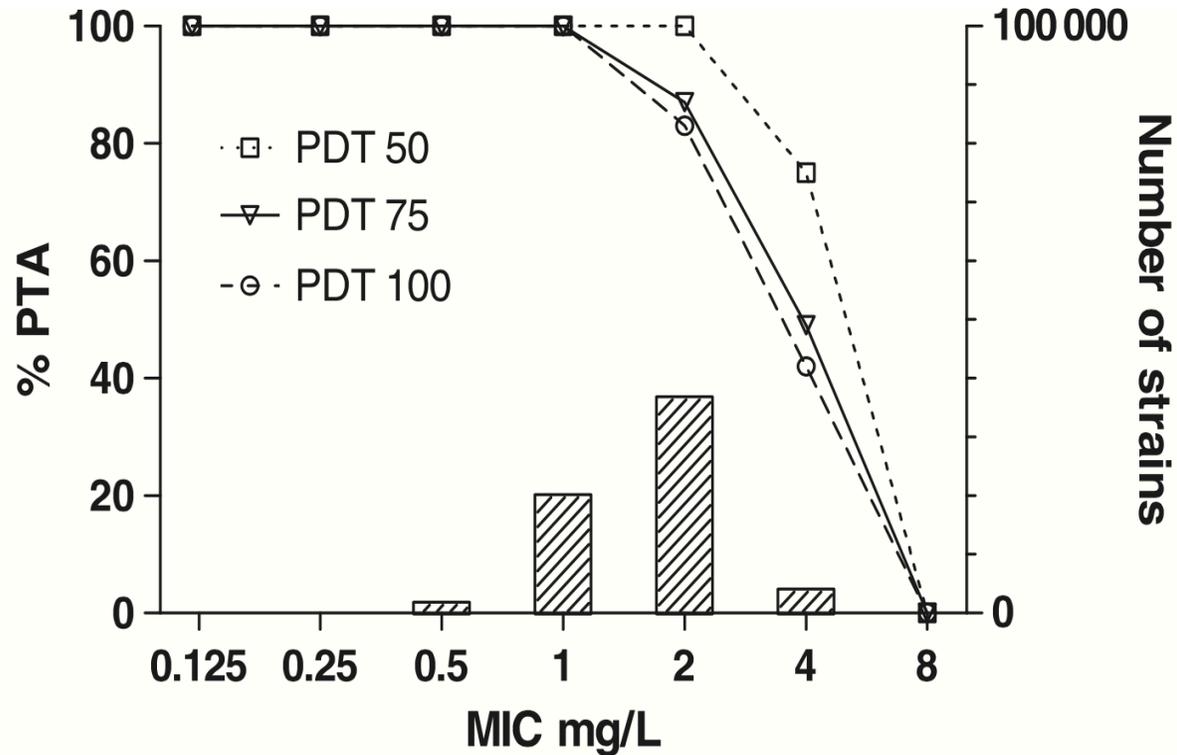
EUCAST 2022

FQ - staph / pneumo
 CA SFM 2022
SFP /
 $0.001 \text{ mg/L} / > 1 \text{ mg/L}$



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	

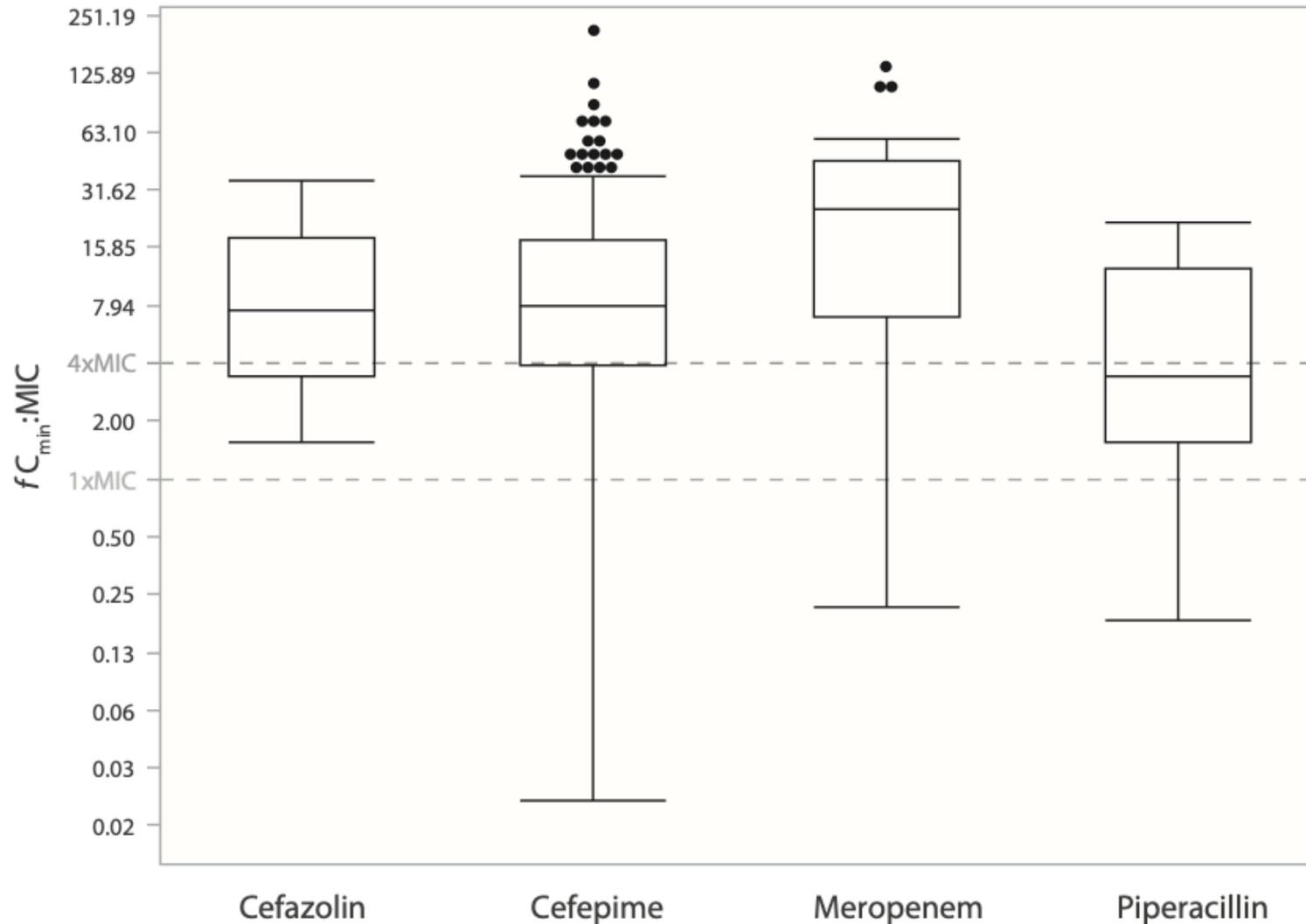
Linezolid PDT : AUC/CMI *S. aureus*

Optimization of the treatment with beta- lactam antibiotics in critically ill patients - French Guidelines

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold ^f [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80*mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

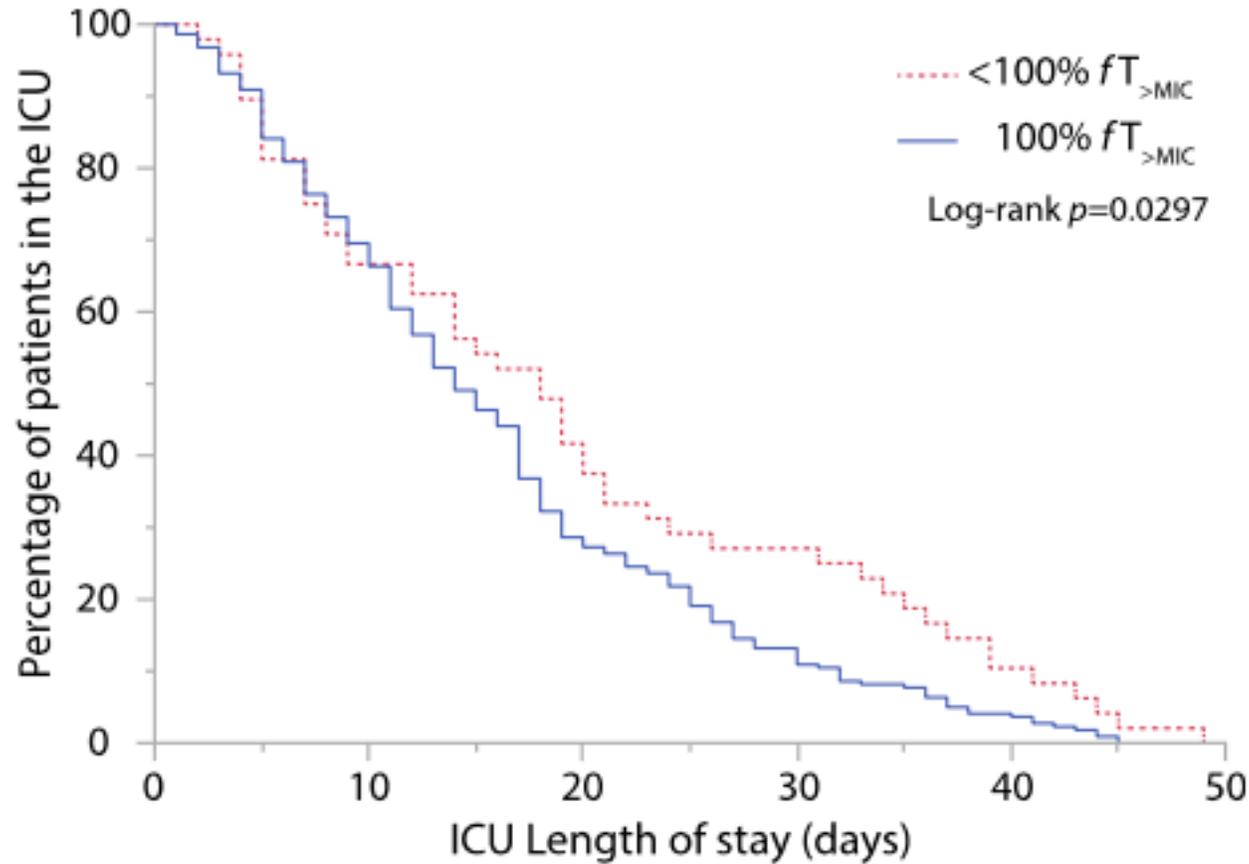
Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients



Al Shaer
J Antimicrob Chemother
2020
doi:10.1093/jac/dkaa359

Figure 2. Boxplot of $fC_{\min}:\text{MIC}$ ratios for β -lactams administered in the ICU.

Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients



Al Shaer
J Antimicrob Chemother
2020
doi:10.1093/jac/dkaa359

Figure 3. Kaplan–Meier curves for days in ICU comparing patients based on $fT_{>MIC}$ achievement. Patients with 30 day mortality were excluded from this analysis. Patients with ICU stay >50 days were censored.

Amoxicillin therapeutic drug monitoring for endocarditis: A comparative study (EI-STAB).

206 EI incluses, 140 à streptocoque, 66 à entérocoque.

114 malades ont bénéficié de TDM, avec en moyenne 4,7 mesures par malade.

Concentrations plasmatiques d'amoxicilline :

- La concentration plasmatique moyenne était de 41.2 ± 19 mg/L
- Un surdosage (>80 mg/L) a été constatée chez 12/114 (10%) malades
- Un sous dosage (<20 mg/L) a été constaté chez 23/114 (20%) malades

Amoxicillin therapeutic drug monitoring for endocarditis: A comparative study (EI-STAB).

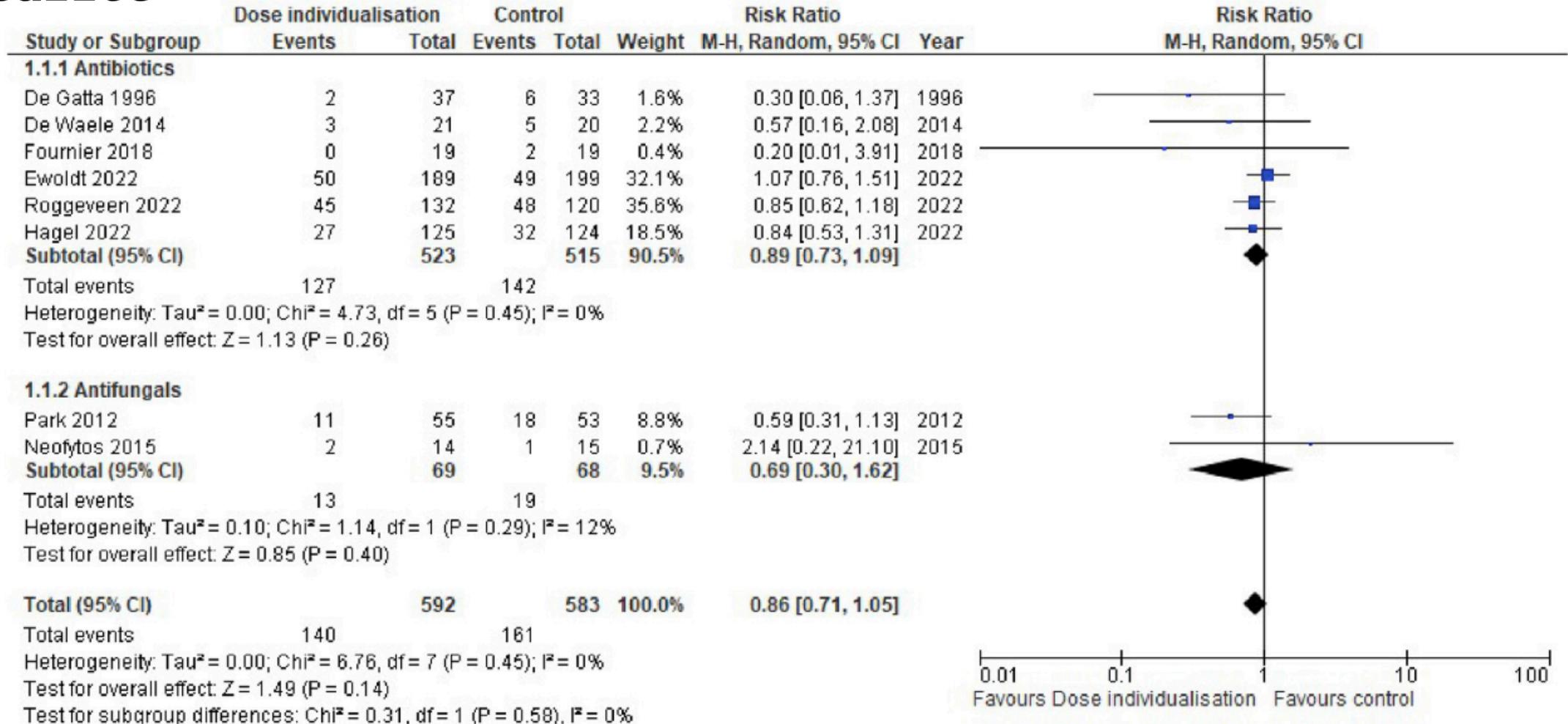
Table 2

Outcomes of 206 episodes of infective endocarditis with or without amoxicillin therapeutic drug monitoring (TDM).

Characteristic	Both groups (N= 206)	TDM + (n=114)	TDM - (n=92)	P Value ¹
Primary endpoint				
Average amoxicillin daily dose, g	10.6 ± 2.8	10.0 ± 3.3	11.3 ± 2.0	0.003
Secondary endpoint				
At least one dose change	87 (42)	76 (67)	11 (12)	< 0.001
Acute kidney injury	54 (26)	26 (23)	28 (30)	0.22
Crystalluria	9 (4)	2 (2)	7 (8)	0.09
Encephalopathy	12 (6)	7 (6)	5 (5)	0.83
Mortality				
In-hospital	17 (8)	7 (6)	10 (11)	0.22
One-year	39 (19)	16 (14)	23 (25)	0.046
Relapse	5 (2)	2 (2)	3 (3)	0.70

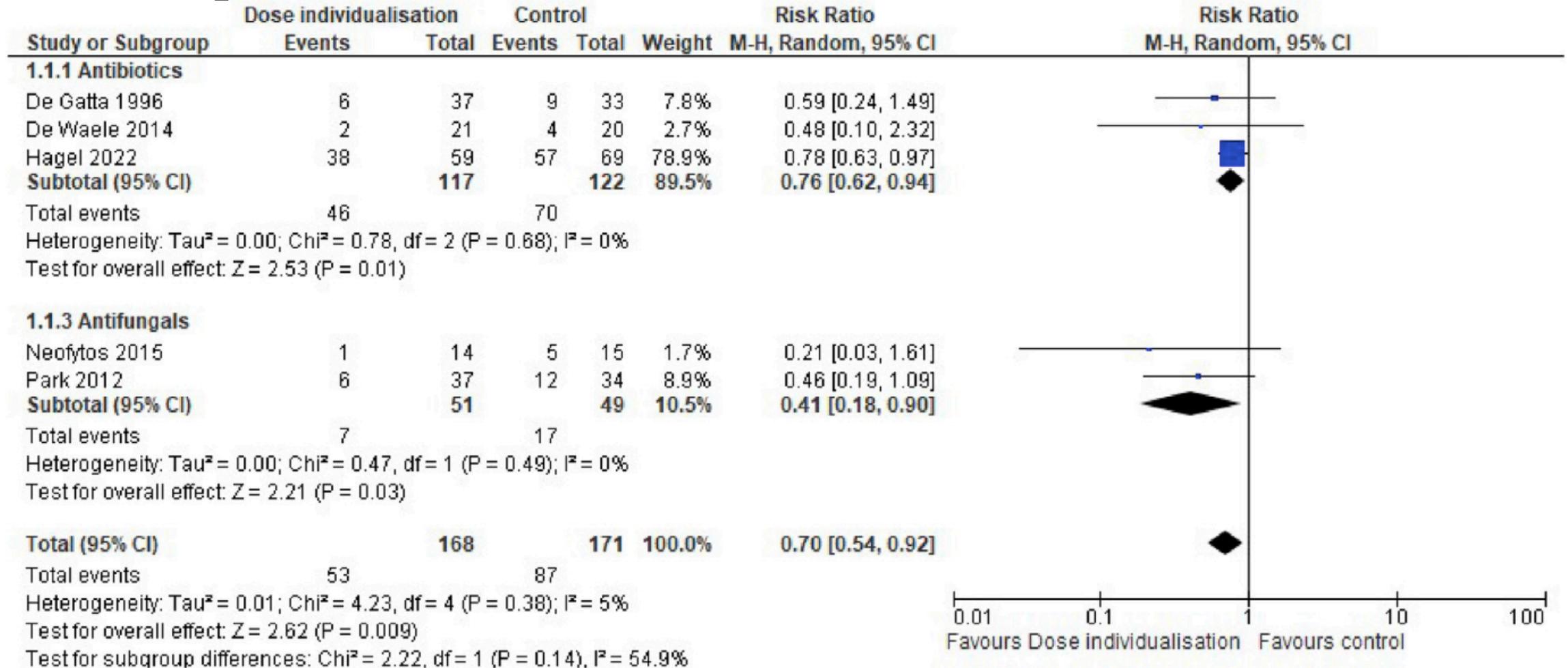
Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - 1241 patients

mortalité



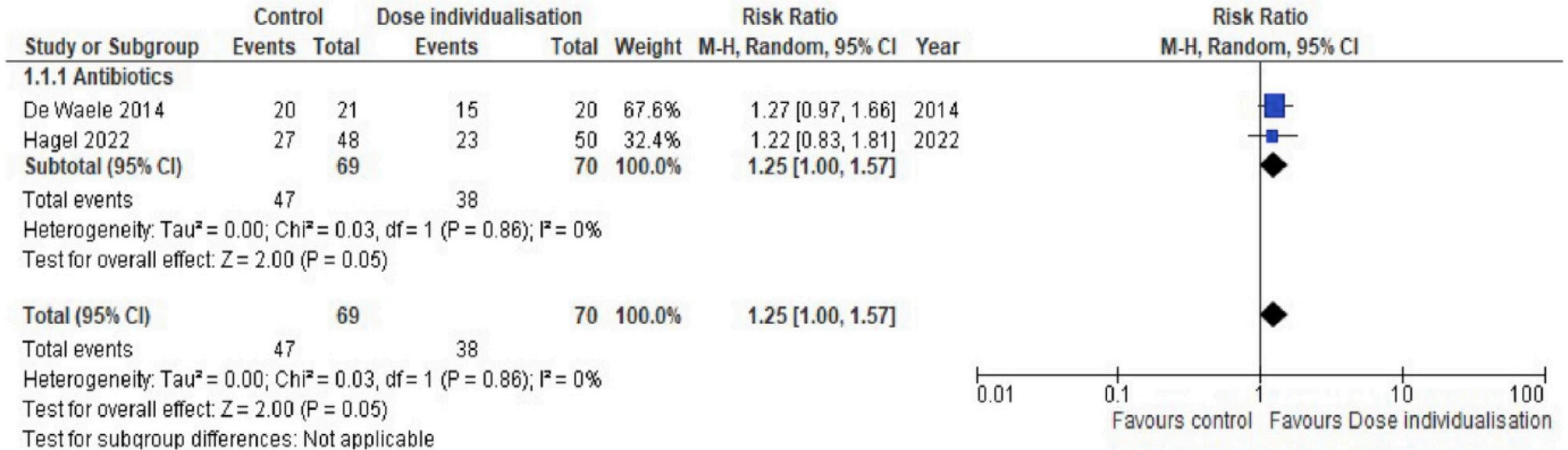
Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - 1241 malades

Echec clinique



Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - 1241 malades

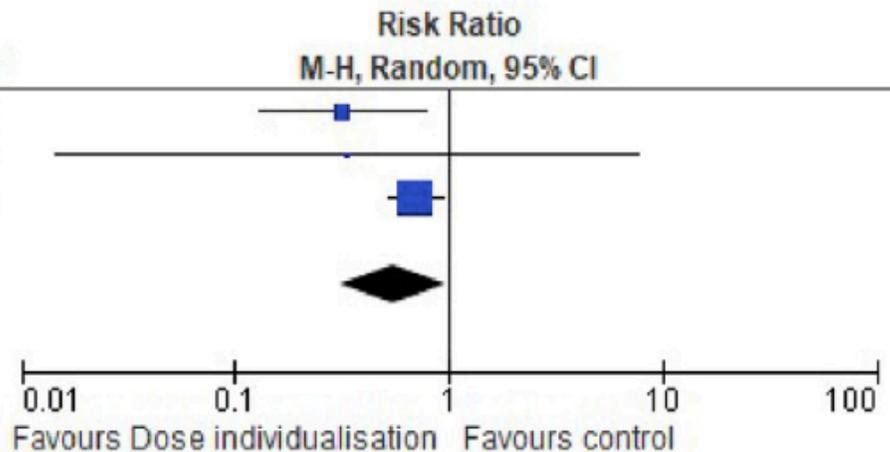
Eradication microbiologique



Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - 1241 malades

néphrotoxicité

Study or Subgroup	Dose individualisation		Control		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
De Gatta 1996	5	37	14	33	26.7%	0.32 [0.13, 0.79]		1996
Pea 2002	0	16	1	16	3.1%	0.33 [0.01, 7.62]		2002
Roggeveen 2022	44	115	50	91	70.1%	0.70 [0.52, 0.94]		2022
Total (95% CI)		168		140	100.0%	0.55 [0.31, 0.97]		
Total events	49		65					
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 2.87, df = 2 (P = 0.24); I ² = 30%								
Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)								



Les causes de l'incertitude sur les {C} de l'antibiotique

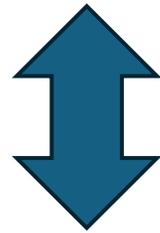
L'antibiotique Hétérogénéités inter & intra individuelles
Inter-actions médicamenteuses

La bactérie Rapport entre {C} et CMI étroit

L'infection Gravité / neutropénie
Tissus « difficiles »

Le malade Désordres métaboliques / défaillances d'organes / hy
Modifications dans les situations pondérales extrême
Neutropénie
Brûlé
Troubles de l'absorption digestive

One size fits All ?

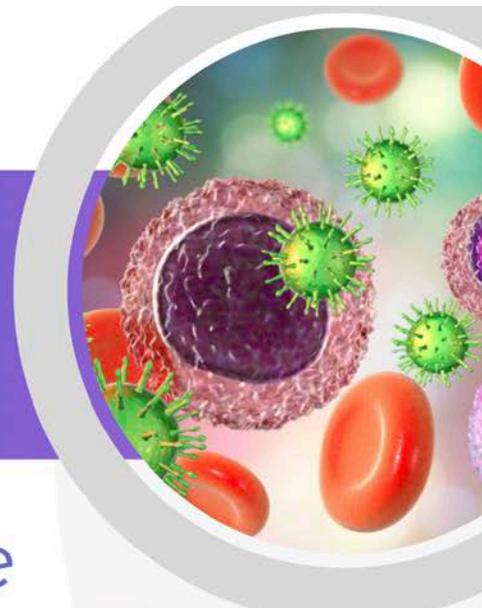


Médecine personnalisée

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