



ANTIBIOLOGIE EN PRATIQUE COURANTE

DES de pharmacie hospitalière

(pierreboyer@unistra.fr)

Objectifs

- Connaitre les modalités de détermination de la sensibilité aux antibiotiques
- Connaitre les principales résistances bactériennes
- Connaitre les principales caractéristiques PK/PD des familles d'antibiotiques

DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ

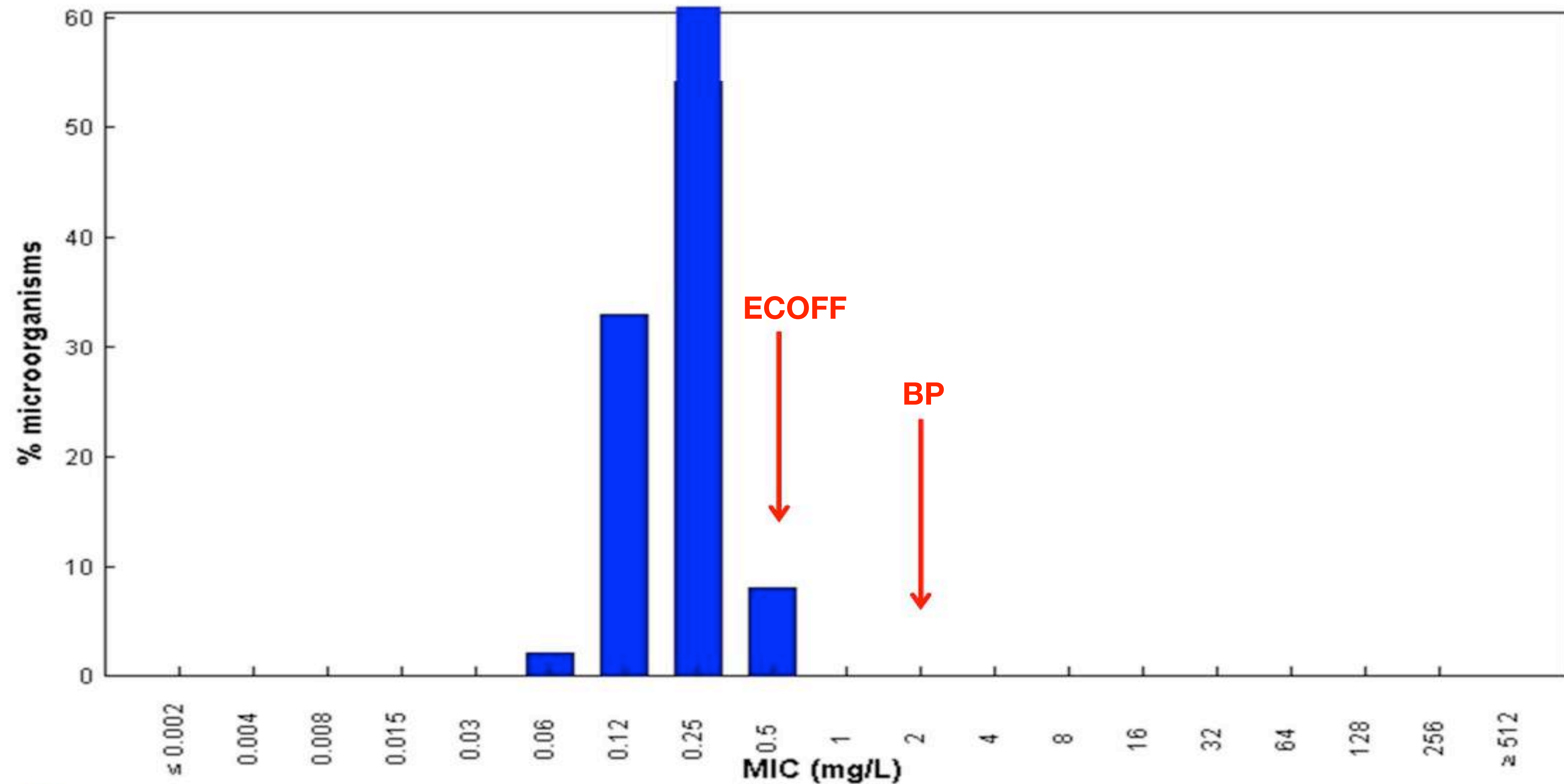
Résistance bactérienne

Définition clinique : Souche résistante quand elle supporte une concentration en antibiotique notablement plus élevée que celle utilisée in vivo = Clinical breakpoint

Définition microbiologique : Souche résistante quand elle supporte une concentration en antibiotique notablement plus élevée que celle supportée par les bactéries sans mécanismes de résistance = E-coff

Cloxacillin / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-10

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC

Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L

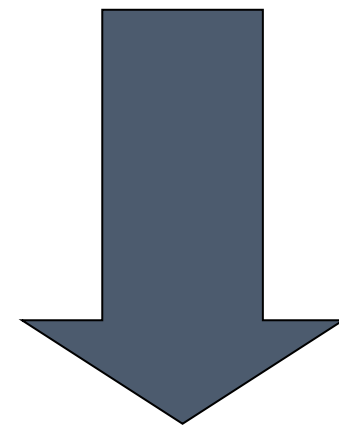
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

1181 observations

Sensibilité & résistance

Une souche bactérienne « résistante » peut devenir sensible si on augmente la concentration en antibiotique

NÉCESSITÉ D'UN ÉTALONNAGE DE LA RELATION

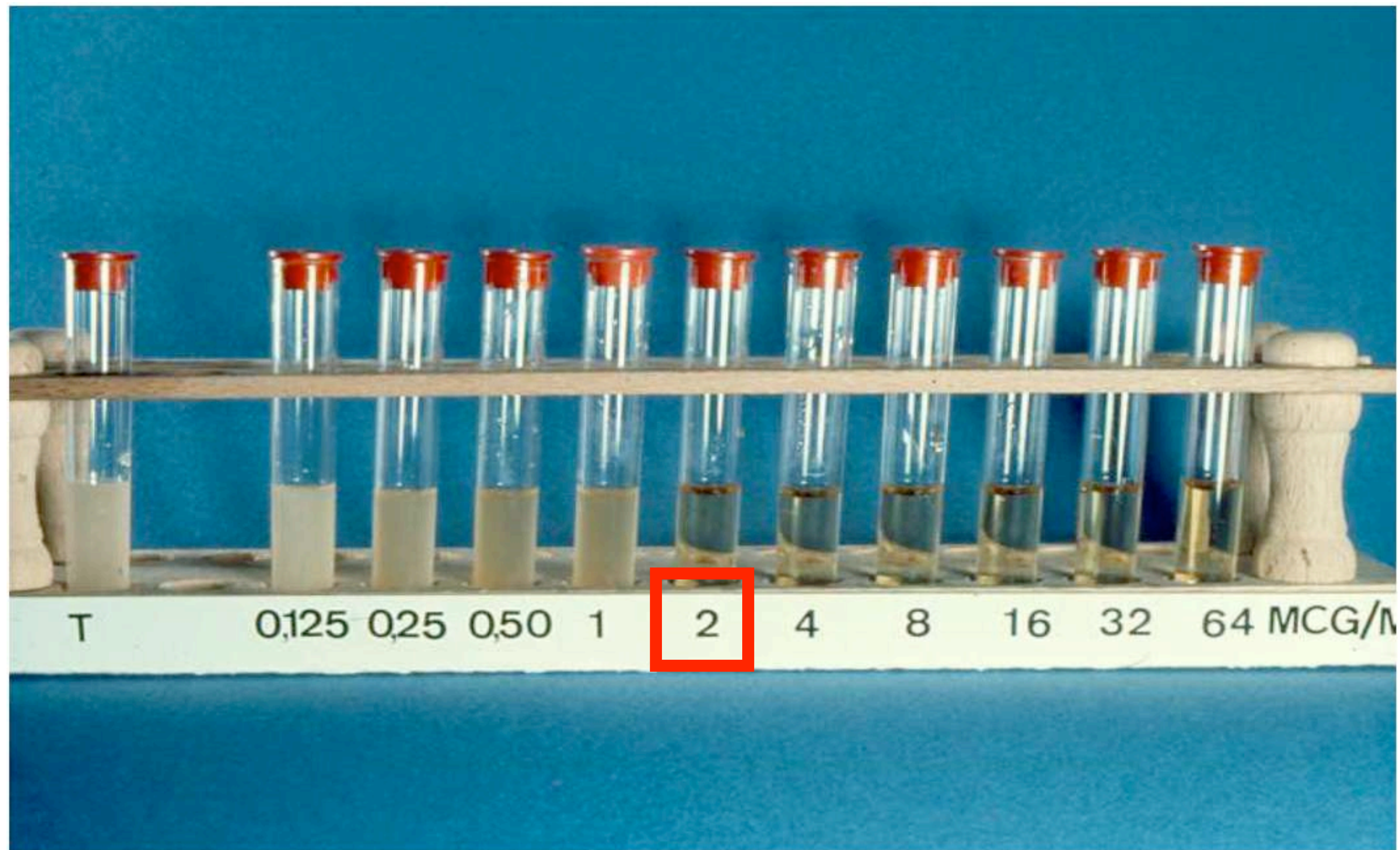


CMI

Concentration Minimale Inhibitrice

CMI

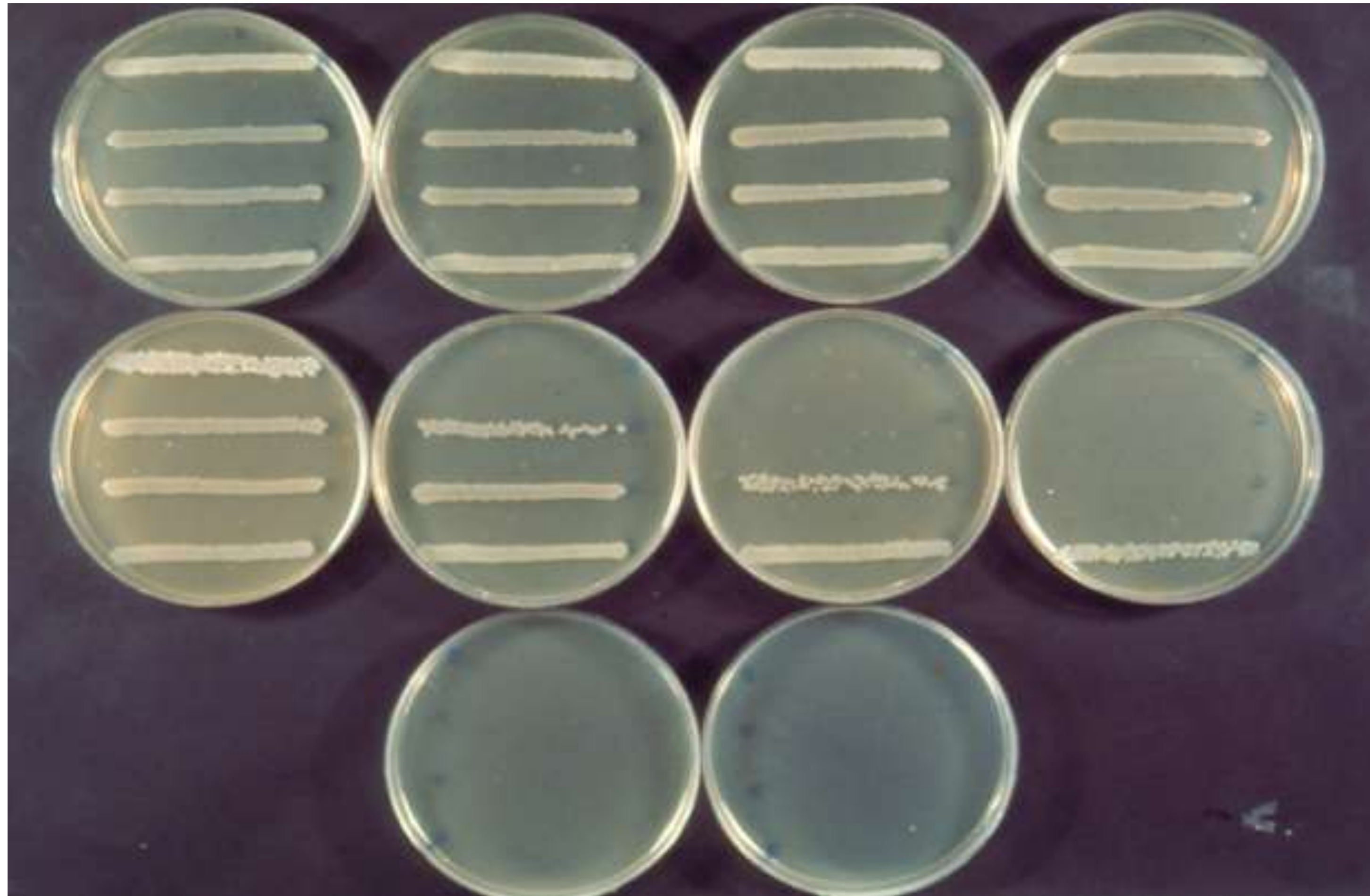
- « La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique d'une gamme de dilutions de raison 2, capable de stopper la croissance bactérienne observée à l'œil nu »
- CMI = paramètre de bactériostase
- Plus la CMI d'un antibiotique est faible, plus la bactérie lui est sensible



Méthodologies

- Dilution en milieu gélosé
- Dilution en milieu liquide
- Bandelettes à gradient de concentration
- Automates : microdilution en milieu liquide

Dilution en milieu gélosé



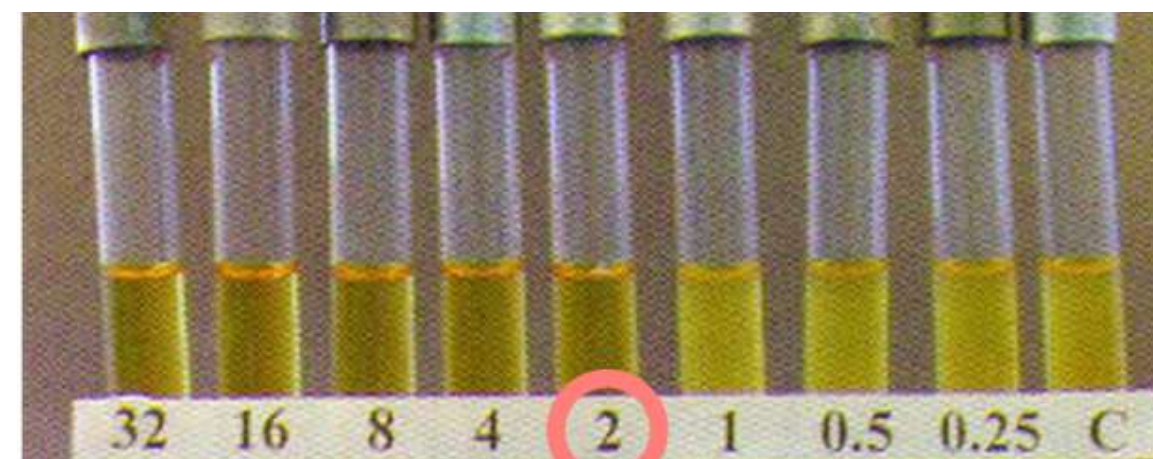
C - 0,025 mg/L – 0,125 mg/L - 0,5 mg/L

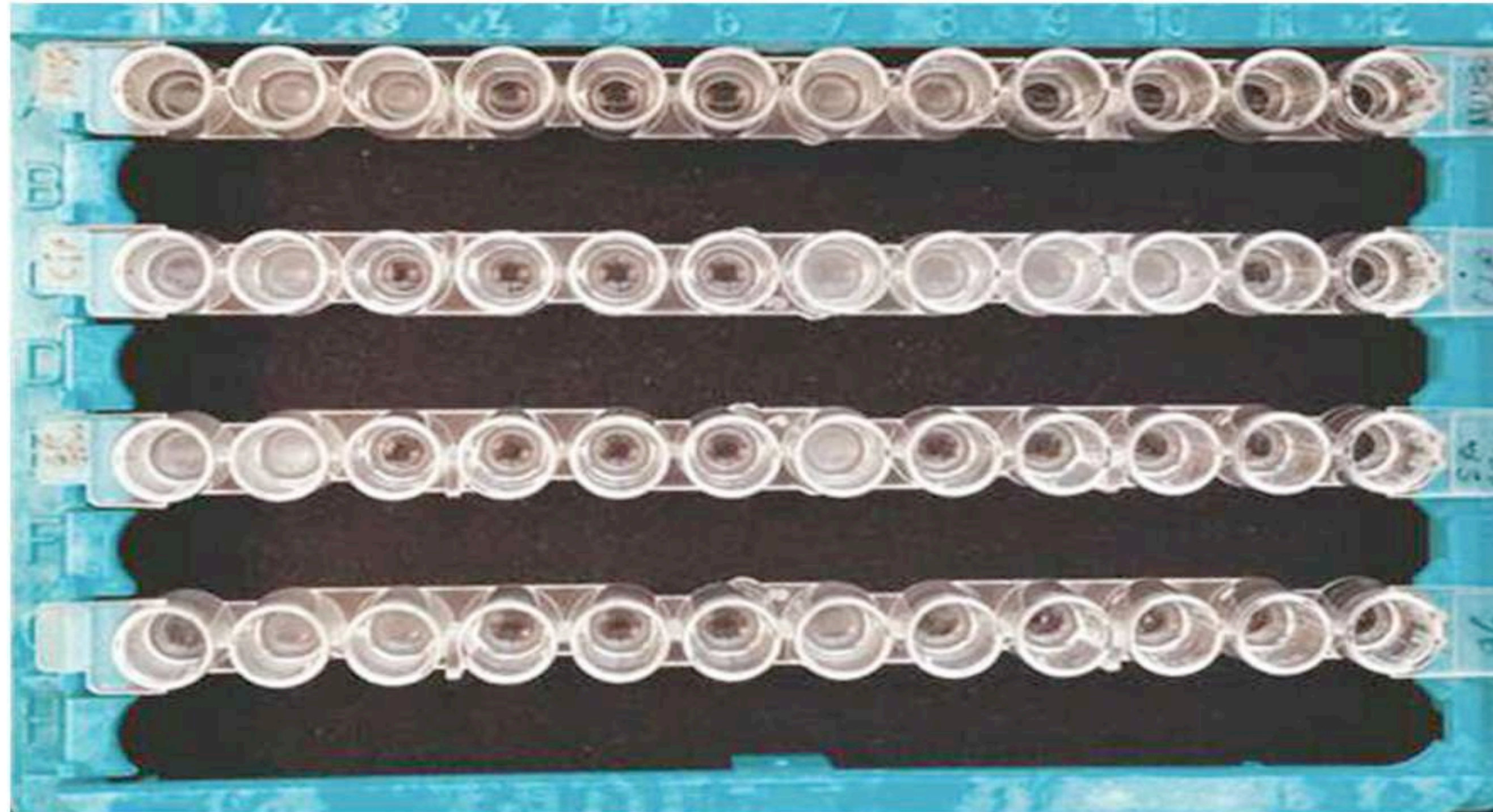
1 mg/L - 2 mg/L - 4 mg/L – 8 mg/L

16 mg/L - 32 mg/L

Dilution en milieu liquide

- Macro-dilution : historique
- Microdilution : méthodes de référence
- Automates :
 - ▶ microdilutions en milieu liquide
 - ▶ UMIC : barrettes unitaires de cupules





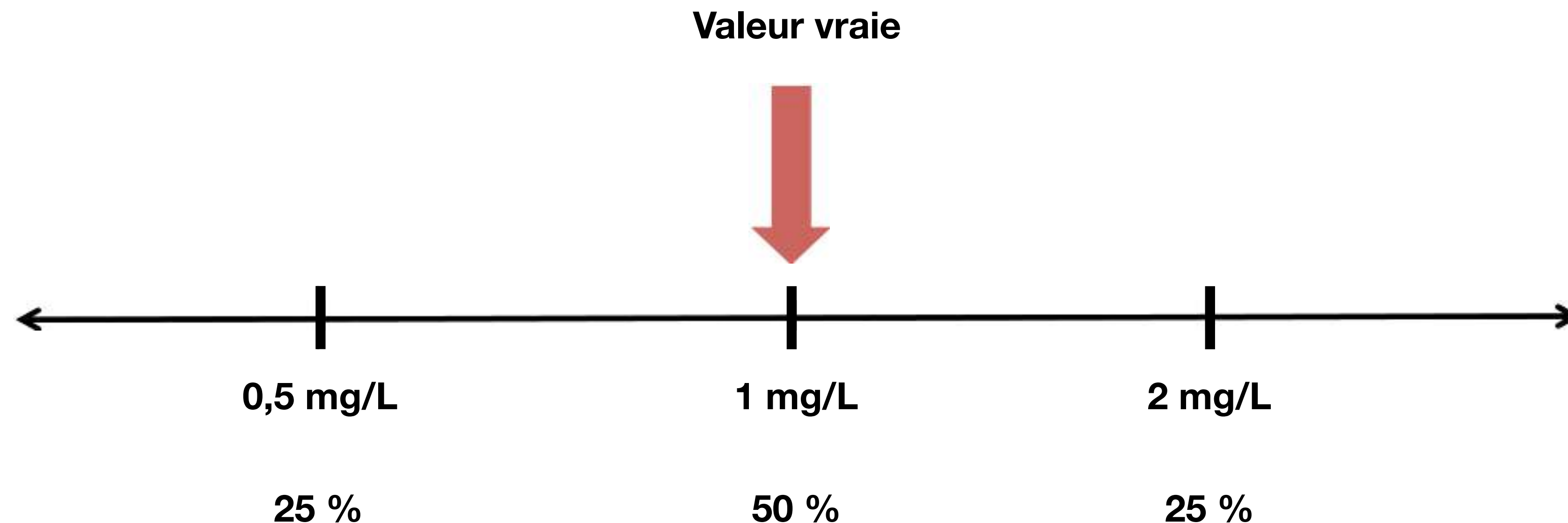
Exemple de microdilution

Bandelette en gradient de concentration



Précision de la mesure

La mesure d'une CMI est « vraie » pour une valeur de
+/- une dilution



Facteurs influençant la CMI

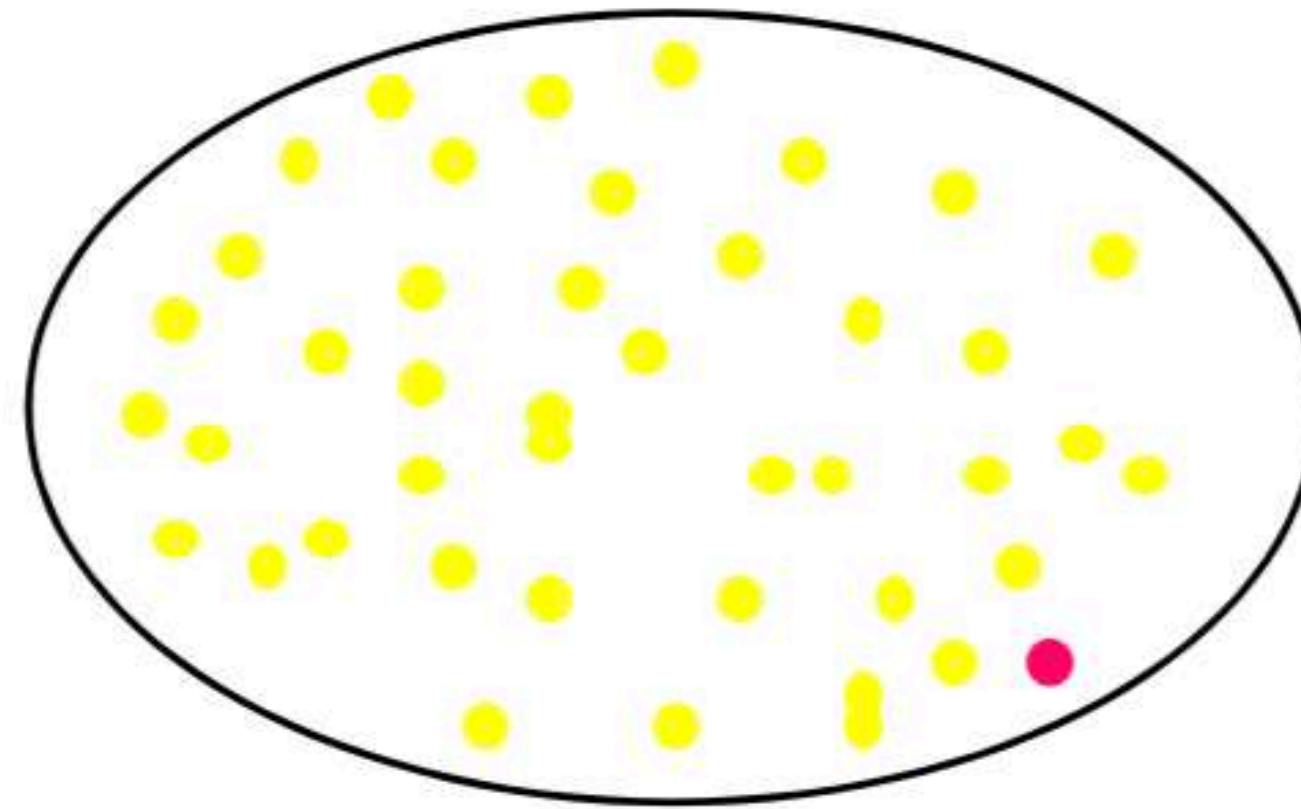
- Sensibilité intrinsèque de la bactérie
- Milieu de culture (milieux riches)
- Inoculum
- Incubation
- Le pH : acidification par le CO_2

Importance de la CMI

Sélection de mutants résistants pour un antibiotique donné

Inoculum bactérien

- foyer infectieux
- *in vitro*
- biotope
- autres...



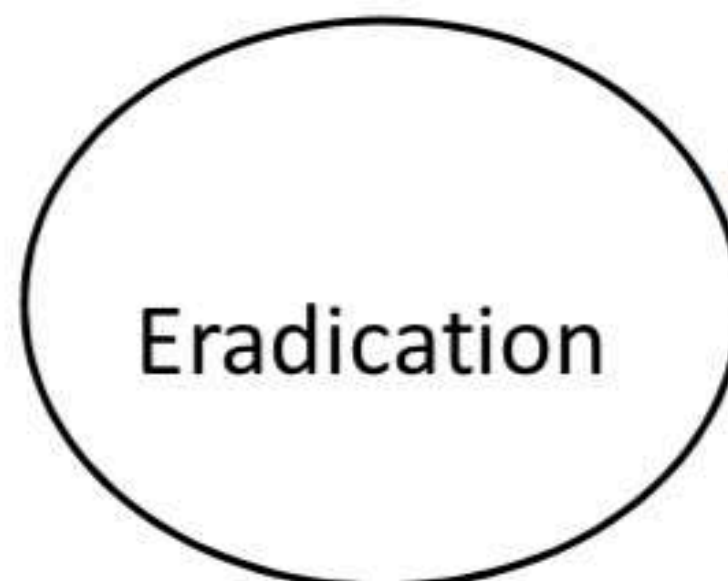
● bactéries sensibles

● mutants résistants

$CMI_s < CMI_r$

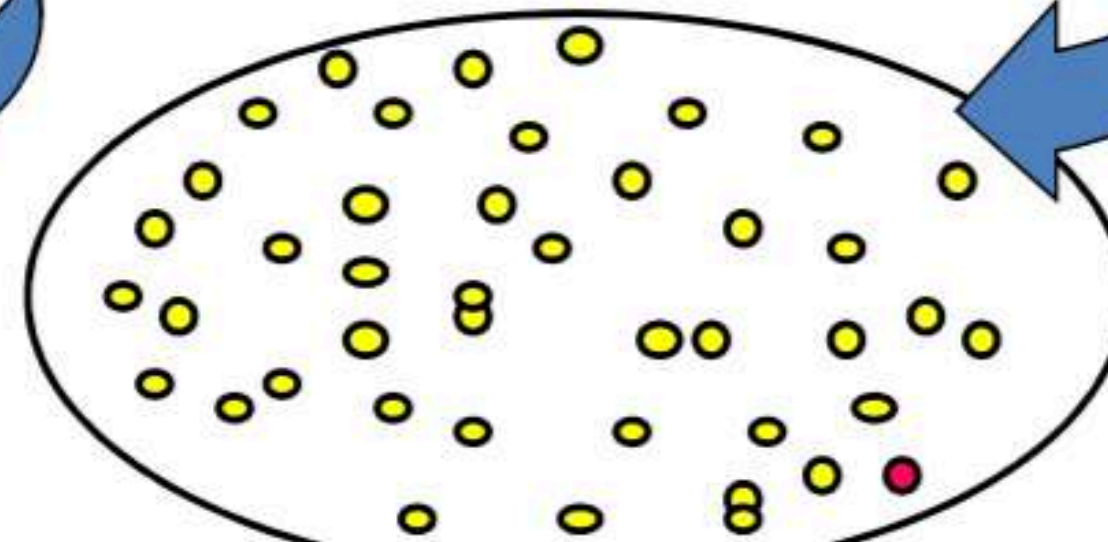
Si concentration $[C]$ en présence des bactéries :

$[C] > CMI_s$
 $> CMI_r$

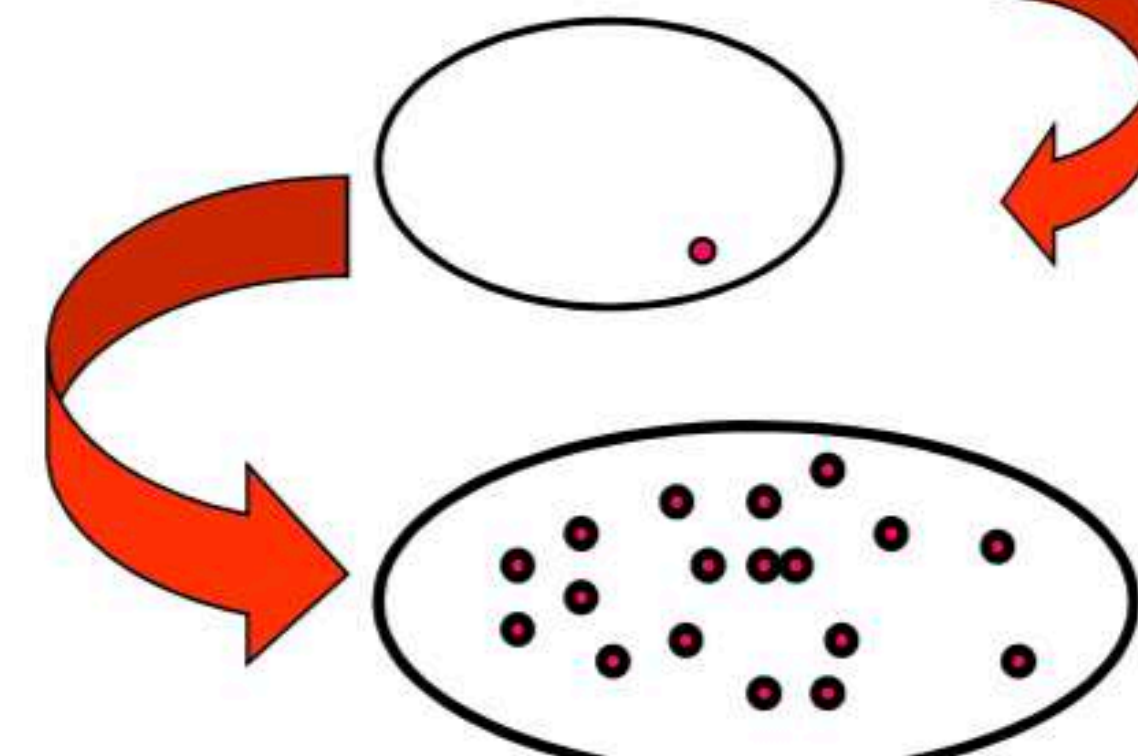


Eradication

$[C] < CMI_s$
 $< CMI_r$



$[C] > CMI_s$
 $< CMI_r$



La CMI 50

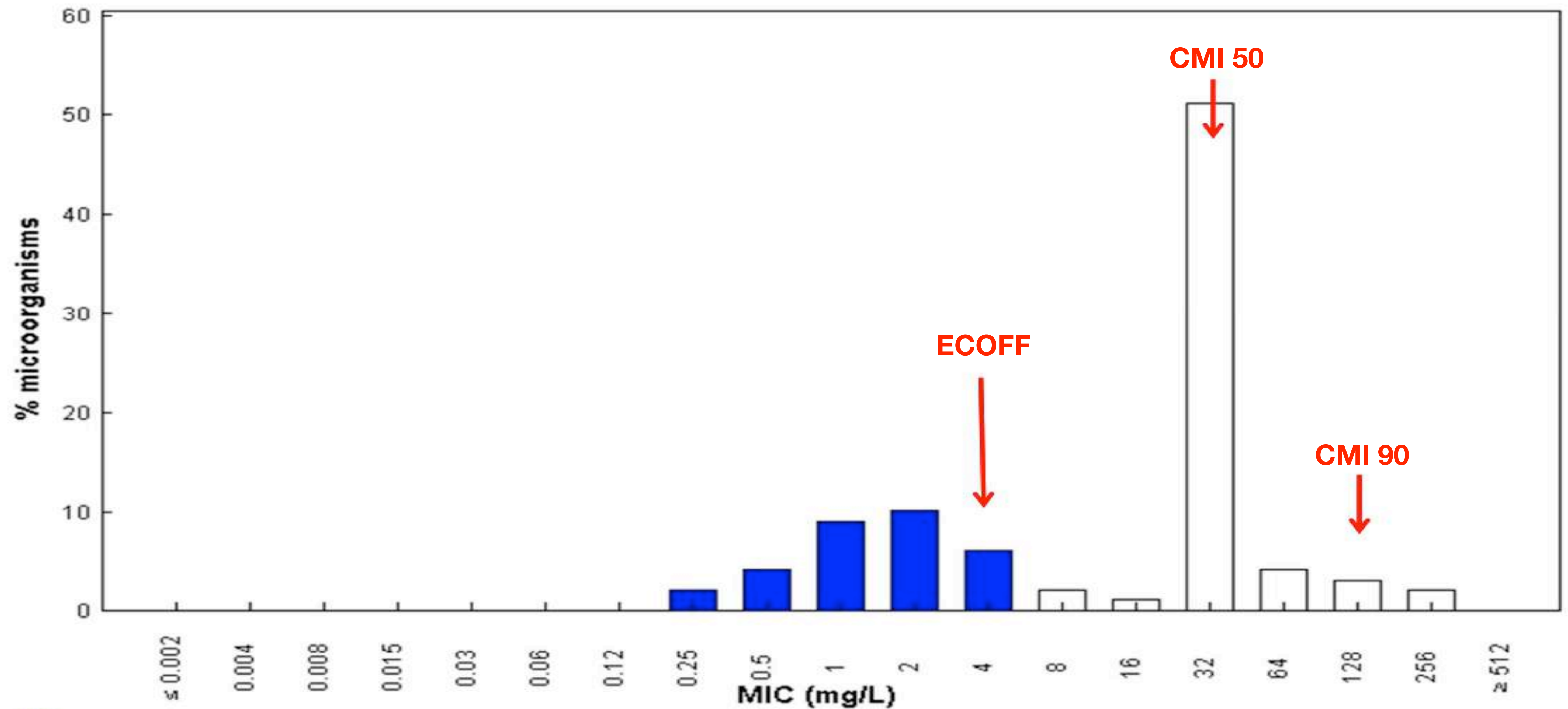
- Plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 50 % des souches d'une espèce bactérienne
- Marqueur de **sensibilité naturelle** d'une espèce à une bactérie

CMI 90

- Plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 90 % des souches d'une espèce bactérienne
- Marqueur de **résistance acquise** d'une espèce à une bactérie

Ampicillin / *Enterococcus faecium*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-12-11

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



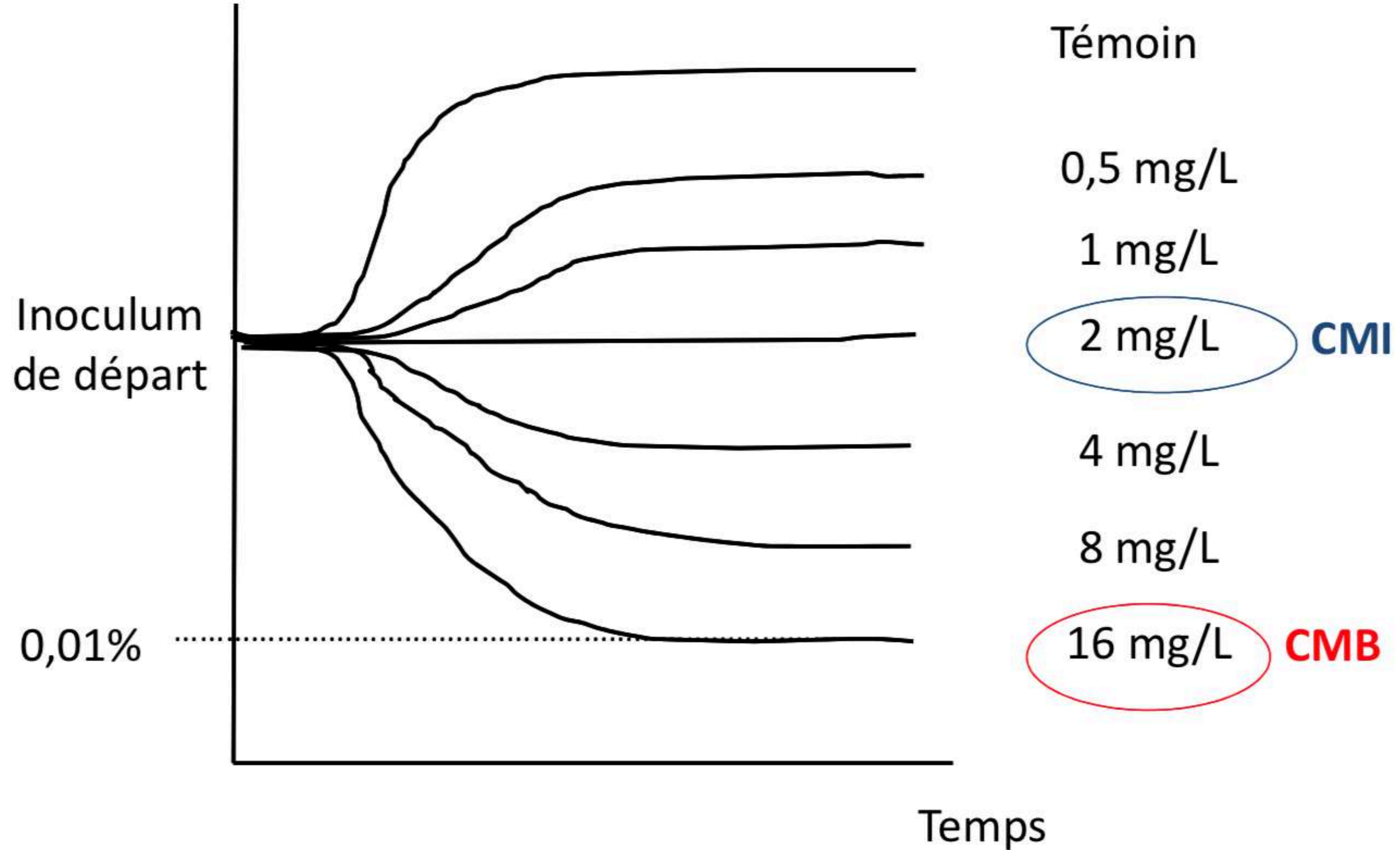
MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

6341 observations (28 data sources)

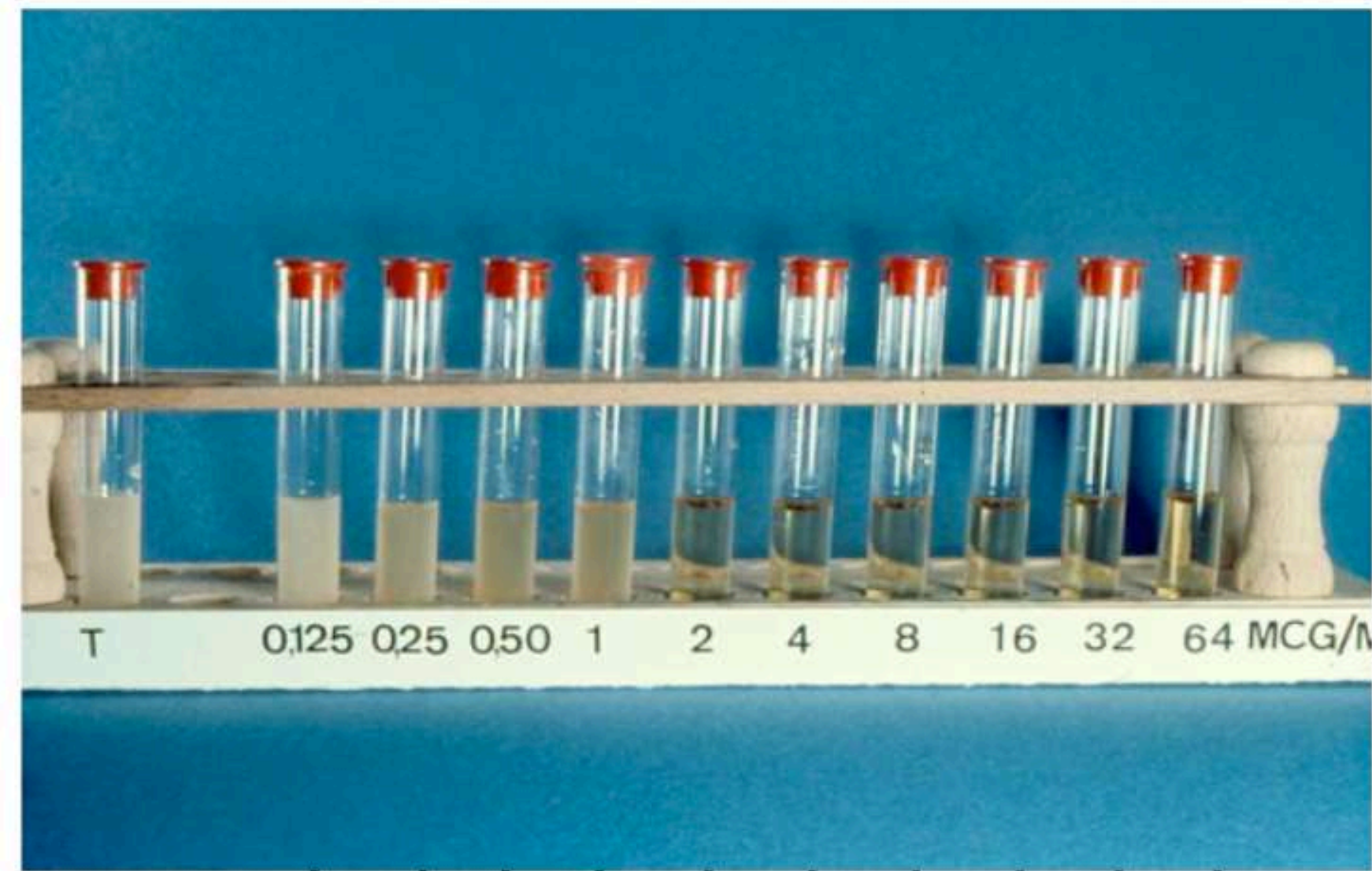
CMB

- Plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01 % ou moins dans l'inoculum de départ après 18 h de culture à 37 °C
- Paramètre de bactéricide d'un antibiotique donné

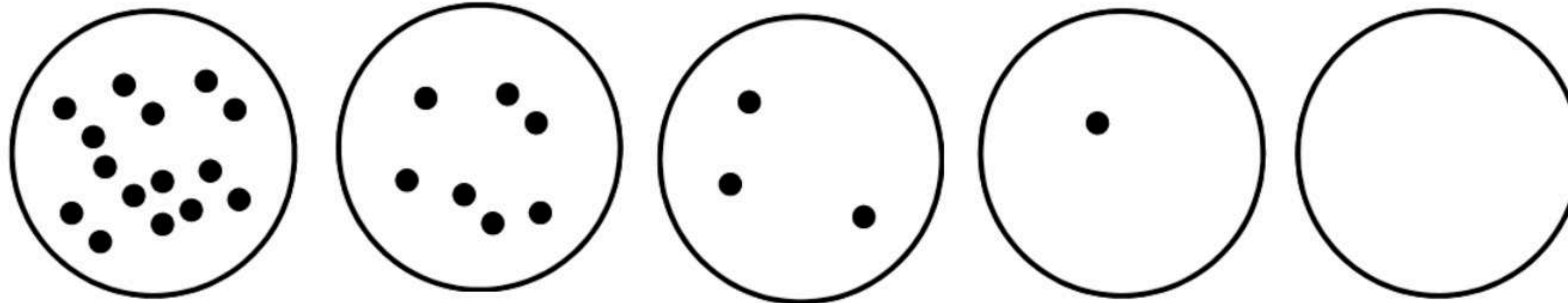
Nombre d'UFC/mL



Détermination de la CMB



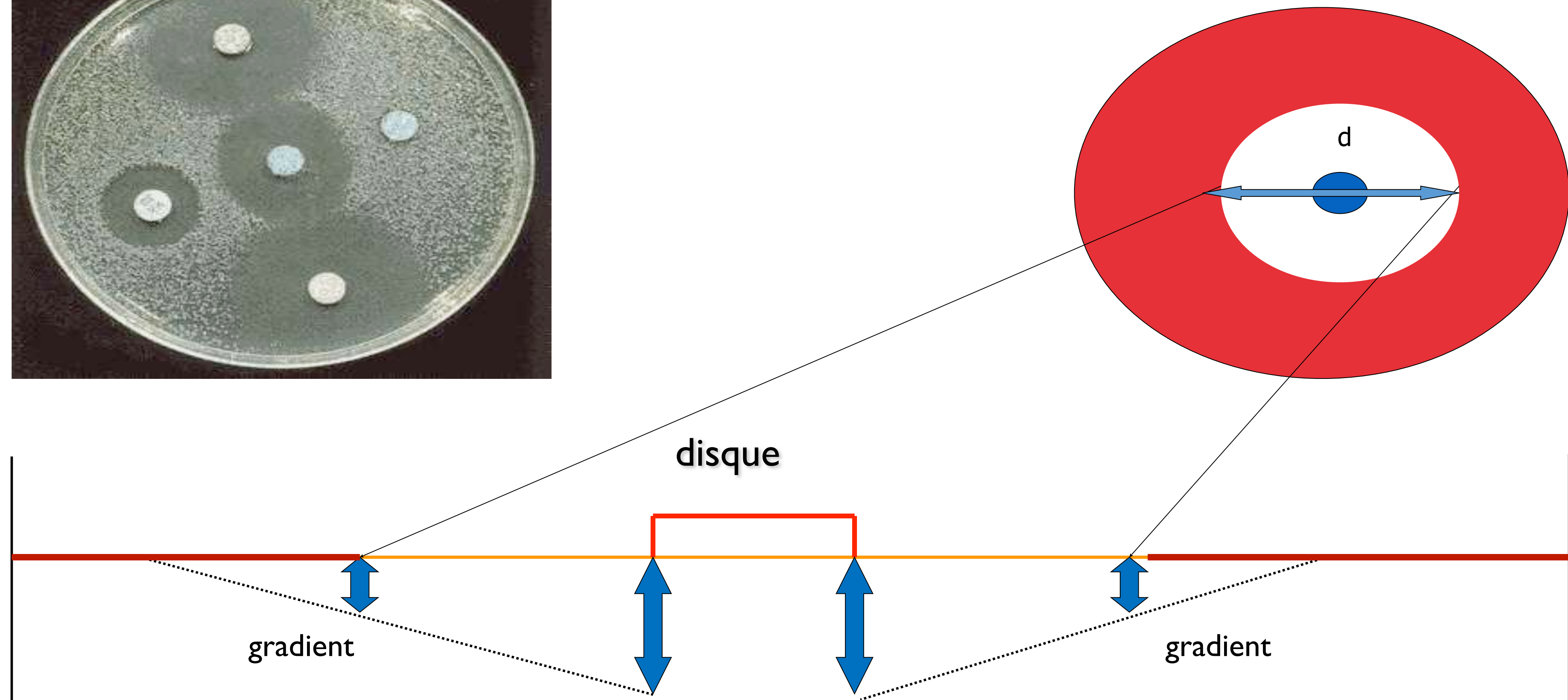
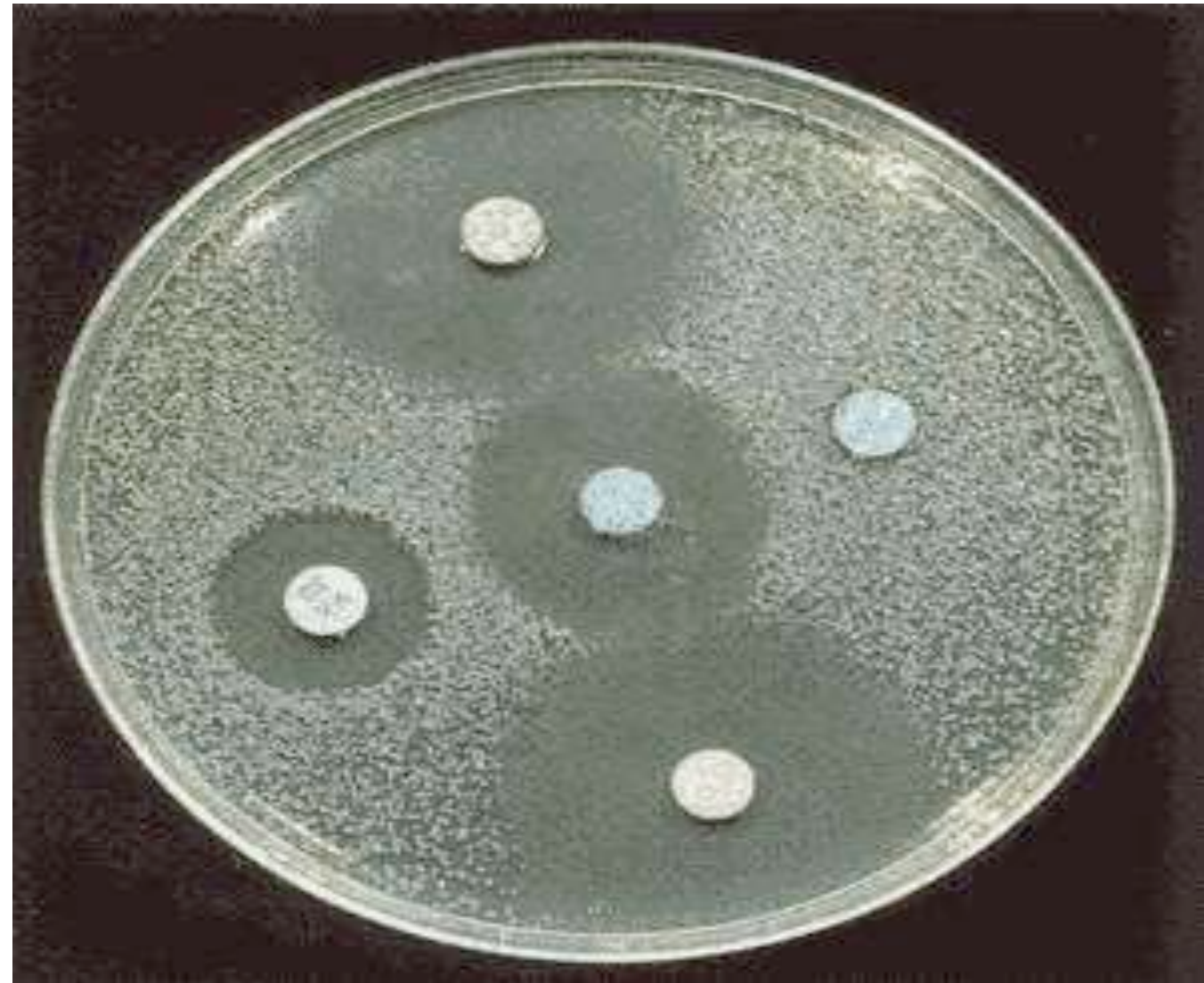
Repiquage et dilution
en cascade



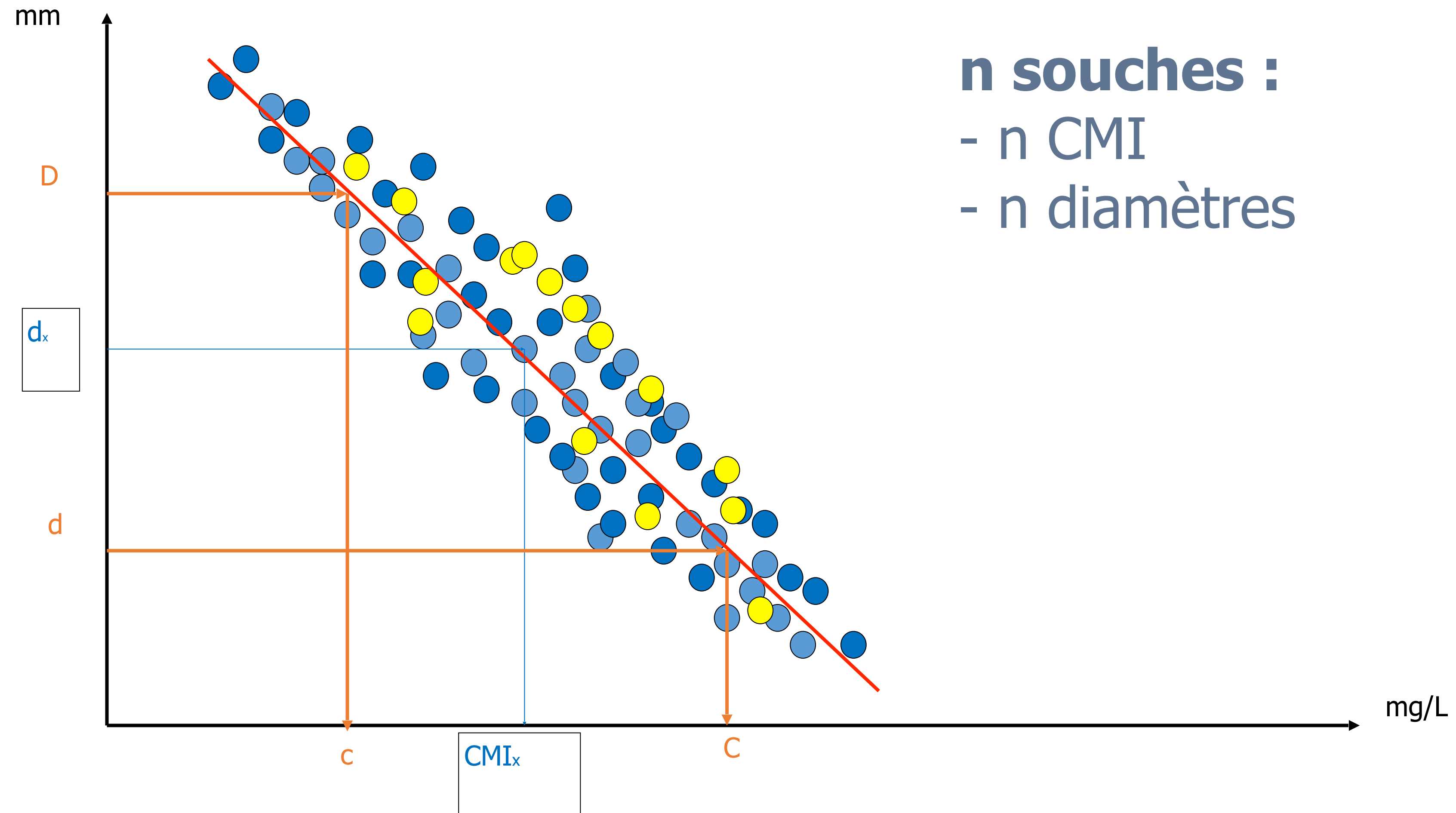
CMI/CMB: bactériostase/bactéricidie

- $CMB / CMI = 1 \Rightarrow$ bactéricide absolu
- CMB/CMI proche de 1 \Rightarrow bactéricide
- $CMB/CMI > 2 \Rightarrow$ bactériostatique

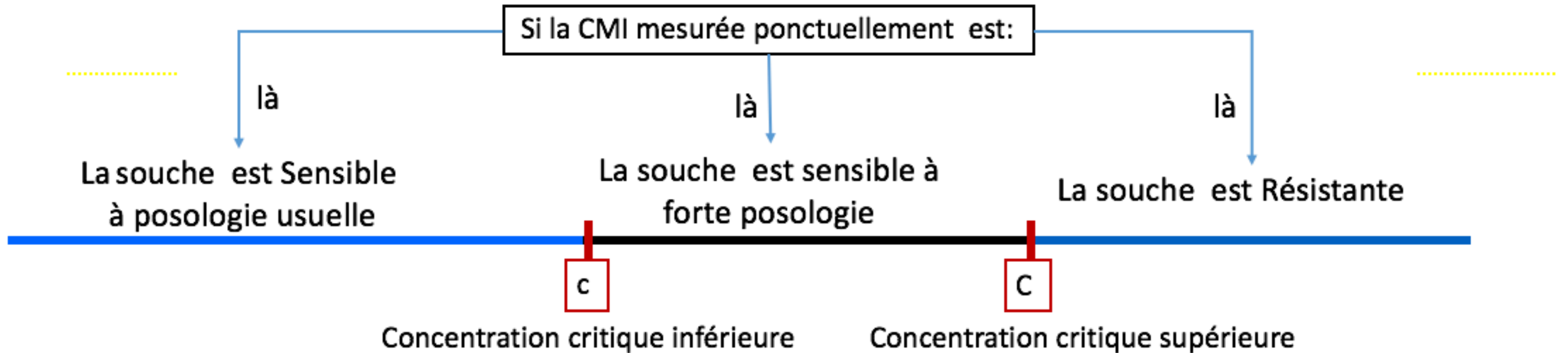
L'antibiogramme



Droite de concordance



Concentrations critiques





Société Française
de Microbiologie



EUCAST

European Committee
on Antimicrobial
Susceptibility Testing

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2018
5.2.0 Septembre

Coordonnées :

Stéphane JACQ
Hôpital Universitaire de Strasbourg
Tél : 03 80 55 44 00 (ext. 1)
Fax : 03 80 55 44 01
Email : stephane.jacq@unistra.fr
stephane.jacq@unistra.fr

Sections :

Centre GPA
CHU de Lyon
Tél : 04 72 00 00 00 (ext. 1100)
Fax : 04 72 00 00 00
Email : microbiologie@chu-lyon.fr

Membres :

Richard BOMMET, Jean-François BOUT, Françoise CHIRAZ
Christine DUTOUR, Vincent DUTOUR, Fabrice COUMET, La
urie DUBREUIL, Vincent MOUTON, Agnès LEPOT
André MÉRIZON, Fabrice RENAUD, Marie-Cécile RICH
Thierry-James SCHIDLER, Stéphane VIRET, Raphaël
FROST

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | Notes |
|---|---------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|---|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
| Les <i>Entérobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une <i>Entérobacterales</i> productrice de BLSE , il y a lieu de mesurer la CMI de l' association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire. | | | | | | |
| Catégoriser «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases. | | | | | | |
| Pour <i>Proteus mirabilis</i> , catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique. | | | | | | |
| Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporinse plasmidique. | | | | | | |
| Ampicilline | 8 ¹ | 8 | 10 | 14 ^{A,B} | 14 ^{A,B} | 1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I (<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition. |
| Ampicilline-sulbactam | 8 ² | 8 ² | 10-10 | 14 ^B | 14 ^B | 2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L. |
| Amoxicilline | 8 ¹ | 8 ¹ | 20 | 19 ^{A,B} | 19 ^{A,B} | |
| Amoxicilline-acide clavulanique | 8 ³ | 8 ³ | 20-10 | 19 ^B | 19 ^B | 3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. |
| Amoxicilline-acide clavulanique (cystites) | 32 ³ | 32 ³ | 20-10 | 16 ^B | 16 ^B | |
| Pipéracilline | 8 | 16 | 30 | 20 | 17 | |
| Pipéracilline-tazobactam | 8 ⁴ | 16 ⁴ | 30-6 | 20 | 17 | 4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. |
| Ticarcilline | 8 | 16 | 75 | 23 | 20 | |
| Ticarcilline-acide clavulanique | 8 ³ | 16 ³ | 75-10 | 23 | 20 | |
| Mécillinam (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 | 10 | 15 ^C | 15 ^C | C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> .» |
| Témocilline | 8 | 8 | 30 | 20 | 20 | Il est recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g x 2/jour. |

S/I/R

- S = Sensible à posologie **standard**. Forte probabilité de succès thérapeutique en utilisant la dose standard
- I = Sensible à posologie **élevée**. Forte probabilité de succès thérapeutique en utilisant la dose élevée ou forte concentration de l'antibiotique dans le site considéré
- R = Résistant. Forte probabilité **d'échec thérapeutique** même en cas de forte posologie

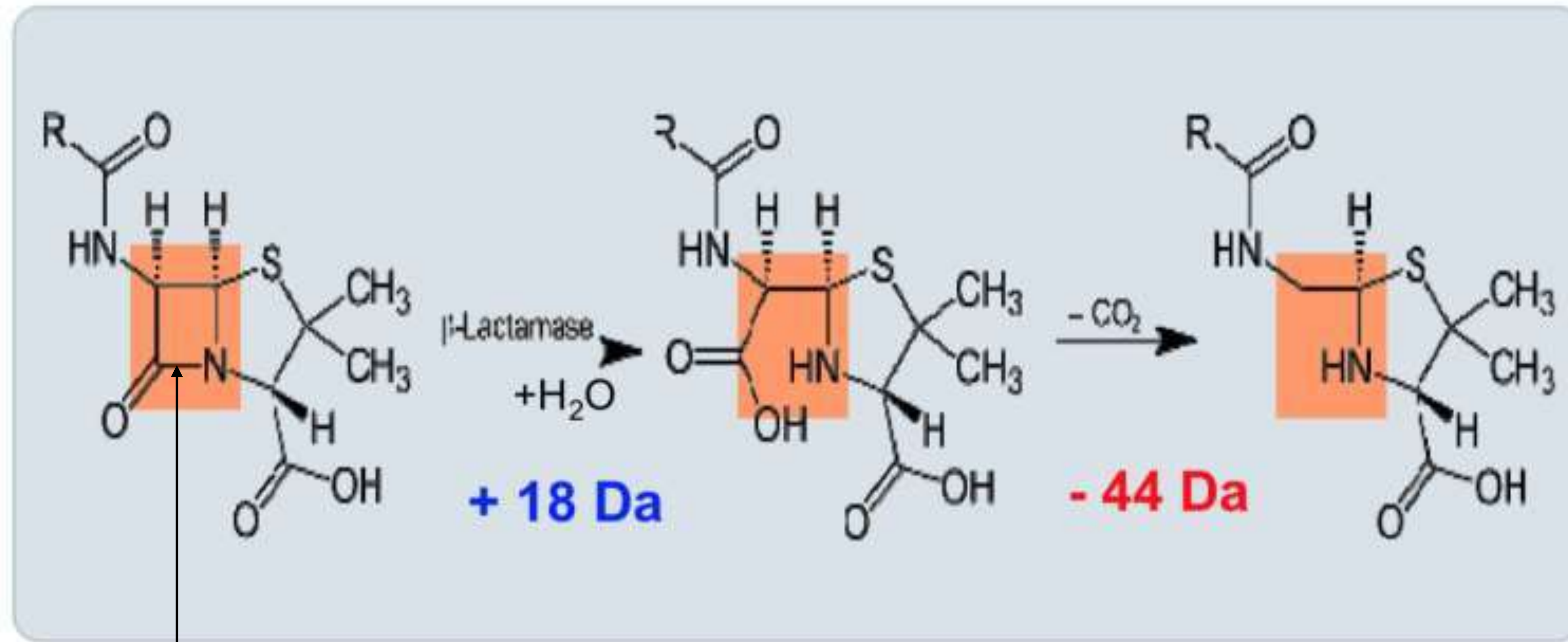
PRINCIPALES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

ENTEROBACTERIES ET BÉTA- LACTAMINES

Béta-lactamases

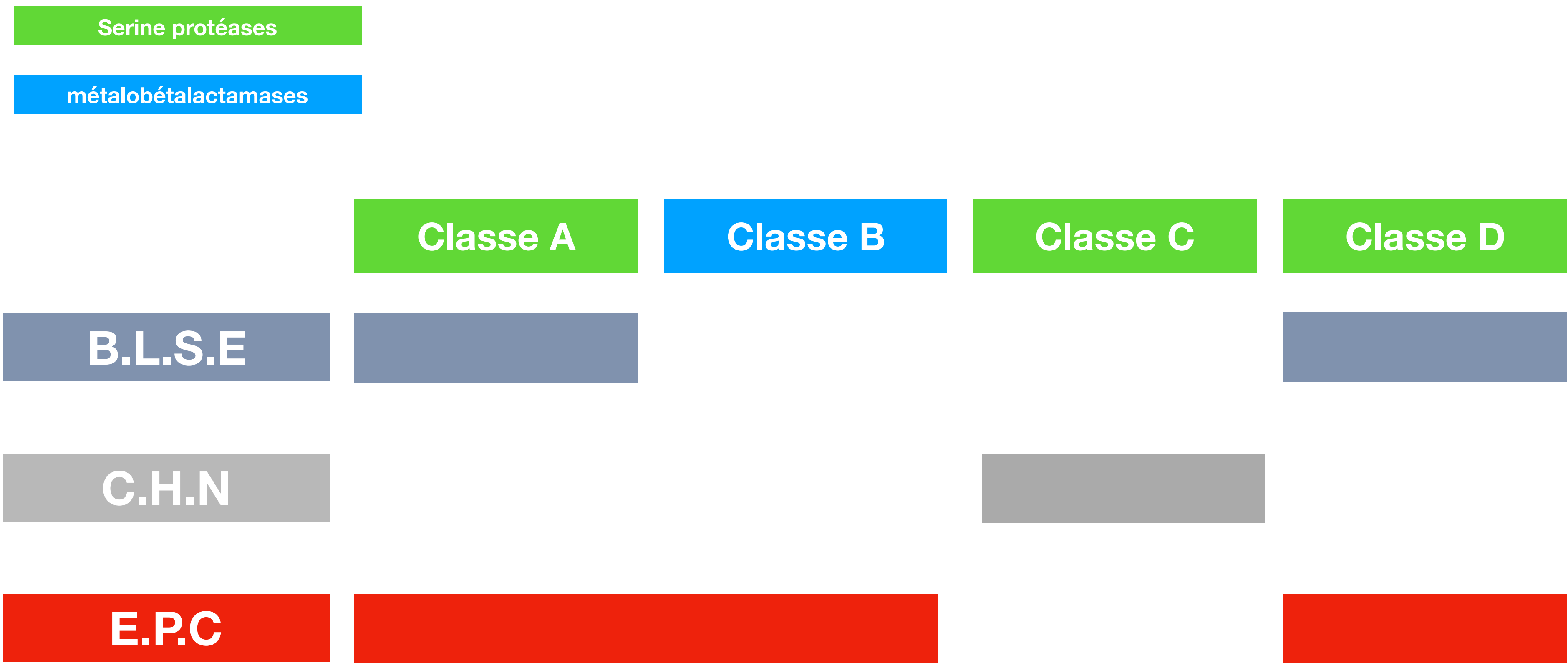
- Principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines
- Supports génétiques :
 - ▶ Gènes *bla*
 - ▶ Chromosomique
 - ▶ Éléments transférables
 - Plasmides
 - Intégrons

Mécanisme biochimique



Cycle bêta-lactame

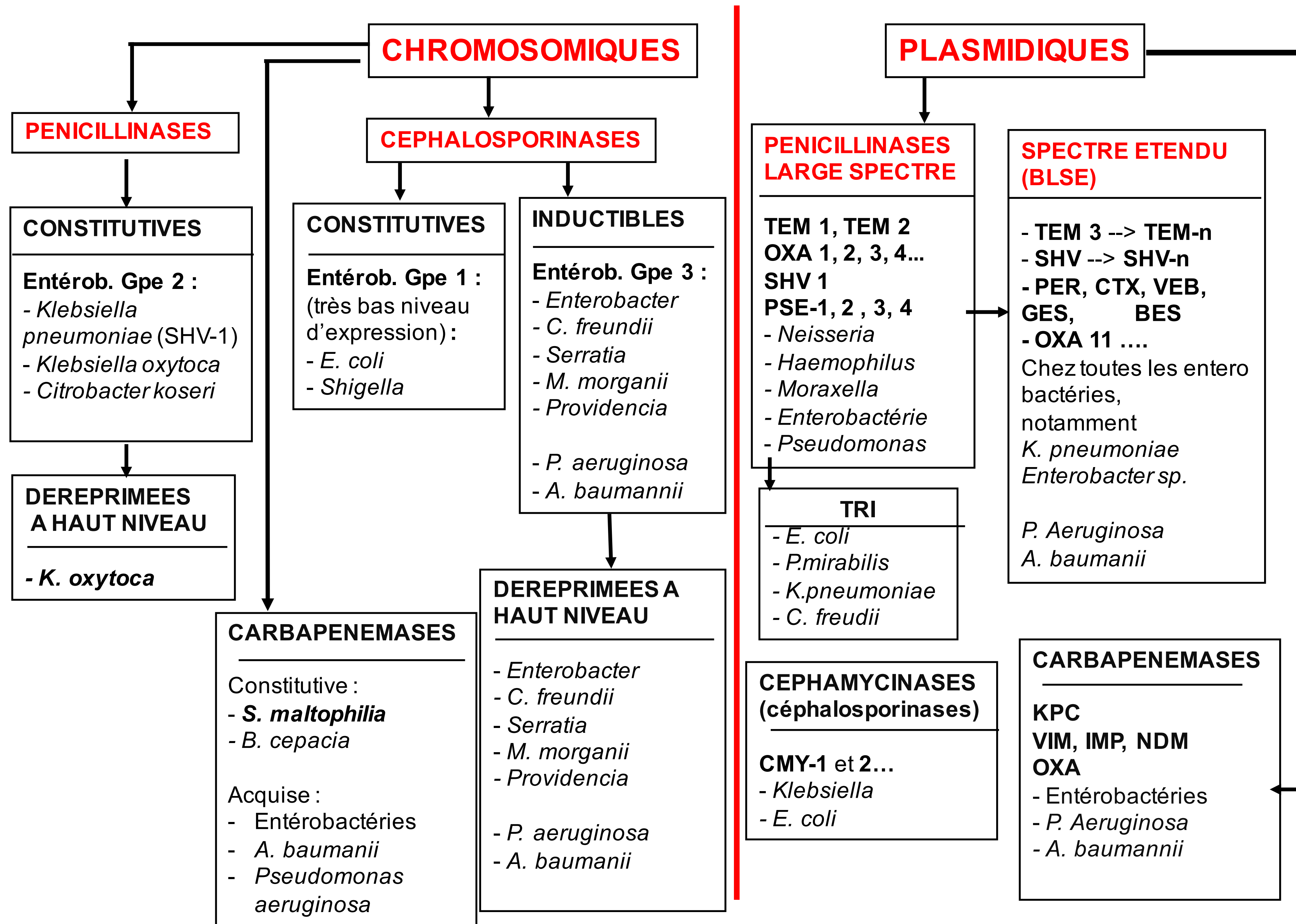
Classification d'Ambler



| Classe | Site actif | Type d'enzyme | Inhibiteur | Exemple |
|--|---|--|------------------------|-----------------------------|
| A | Sérine | Pénicillinases BLSE Carbapénémases | IBL | TEM, SHV, CTX-M, PER ... |
| B | Métallo- β - lactamase (Zn ²⁺) | Carbapénèmases | EDTA | NDM, IMP, VIM, ... |
| C | Sérine | Céphalosporinases | Cloxa ou Oxacilline | AmpC, CMY... |
| D (famille des oxacillinases) | Sérine | Pénicillinases BLSE Carbapénèmases | IBL | OXA-1, OXA-48 ... |

Classées en 7 groupes

- Amino-pénicillines +/- inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL)
- Carboxy-pénicillines +/- inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL)
- Uréido-pénicillines +/- inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL)
- Céphalosporines de 1ère génération (CI G)
- Céphalosporines de 2ème génération (CII G) et Céphamycines
- Céphalosporines de 3ème génération (CIII G)
- Carbapénèmes



Groupe des Entérobactéries

| | |
|-----------------|---|
| Groupe 0 | Salmonella spp, P. mirabilis |
| Groupe 1 | E. coli, Shigella spp |
| Groupe 2 | K. pneumoniae, K. oxytoca, Citrobacter koseri, Escherichia hermannii, Raoultella planticola |
| Groupe 3 | Enterobacter cloacae, E. aerogenes, Serratia spp, Citrobacter freundii, M. morganii, H. alvei, Providencia stuartii, P. rettgeri, Pantoea |
| Groupe 4 | Yersinia enterocolitica, Serratia fonticola |
| Groupe 5 | P. vulgaris, P. penneri |
| Groupe 6 | Kluyvera ascorbata, cryocrescens, georginia Rahnella aquatilis, Citrobacter sedlakii |

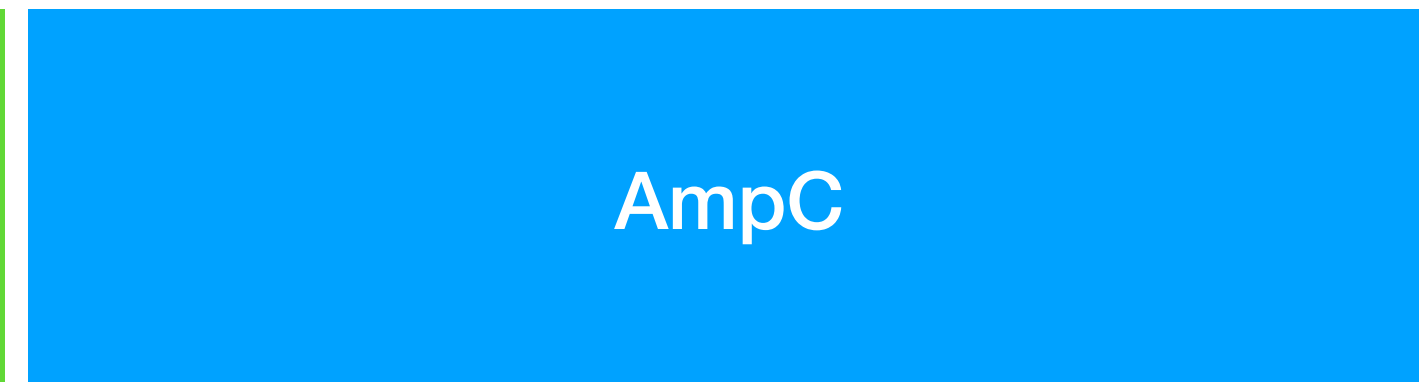
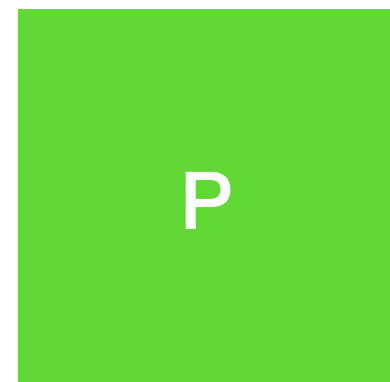
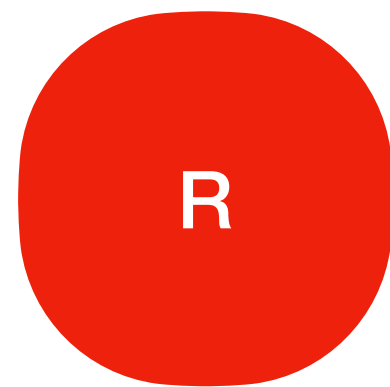
| Antibiotiques | Groupe 0 | Groupe 1 Sauvage= céphalosporinase constitutive de très bas niveau |
|---------------------------|----------|--|
| Aminopénicillines | S | S/I |
| Aminopénicillines + IBL | S | S/I |
| Carboxypénicillines | S | S |
| Carboxypénicillines + IBL | S | S |
| Uréidopénicillines | S | S |
| Uréidopénicillines + IBL | S | S |
| C1G | S | S/I |
| C2G | S | S |
| C3G | S | S |
| C4G | S | S |
| Aztréonam | S | S |
| Céphamycines | S | S |
| Carbapénèmes | S | S |

| Antibiotiques | Groupe 2 Sauvage= pénicillinase bas niveau |
|---------------------------|--|
| Aminopénicillines | R |
| Aminopénicillines + IBL | S |
| Carboxypénicillines | R |
| Carboxypénicillines + IBL | S |
| Uréidopénicillines | I/R |
| Uréidopénicillines + IBL | S |
| C1G | S |
| C2G | S |
| C3G | S |
| C4G | S |
| Aztréonam | S |
| Céphamycines | S |
| Carbapénèmes | S |

| | |
|--------------------------|---|
| Antibiotiques | Groupe 3 Sauvage = céphalosporinase inductible |
| Aminopénicillines | R |
| Aminopénicillines+IBL | R |
| Carboxypénicillines | S |
| Carboxypénicillines +IBL | S |
| Uréidopénicillines | S |
| Uréidopénicillines +IBL | S |
| C1G | R |
| C2G | S/R f(espèce) |
| C3G | S |
| C4G | S |
| Aztréonam | S |
| Céphamycines | S/R f(espèce) |
| Carbapénèmes | S |

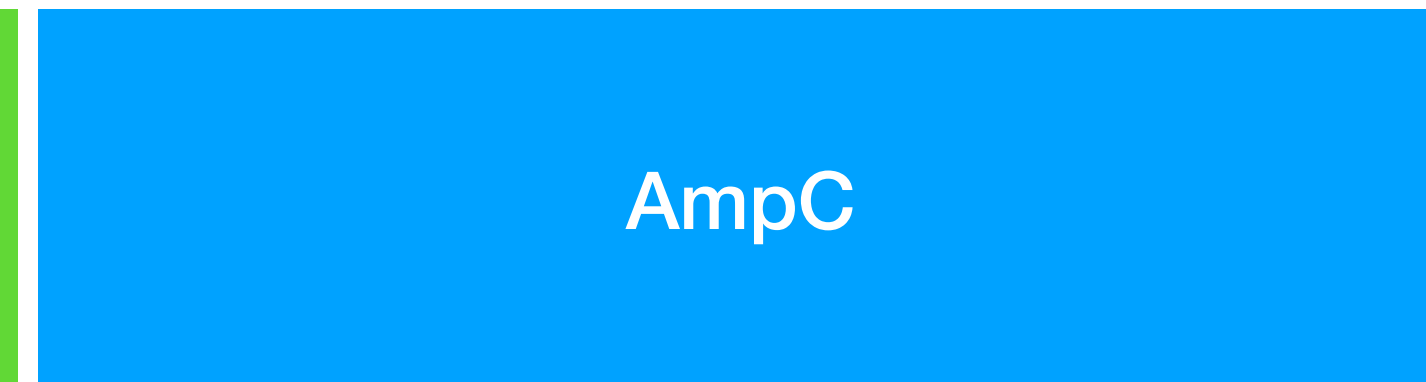
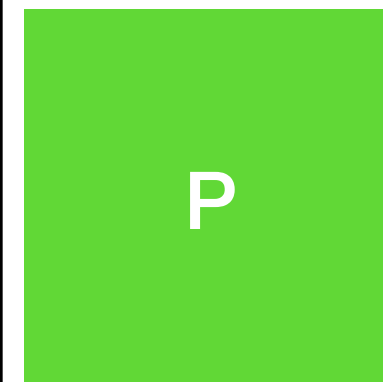
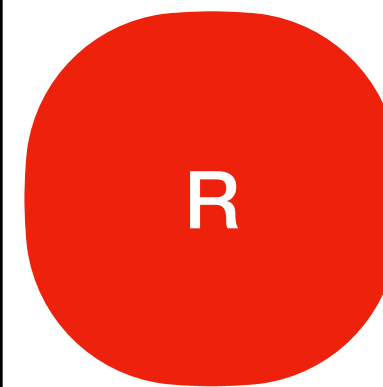
Groupe 1

+ ATB



Groupe 3

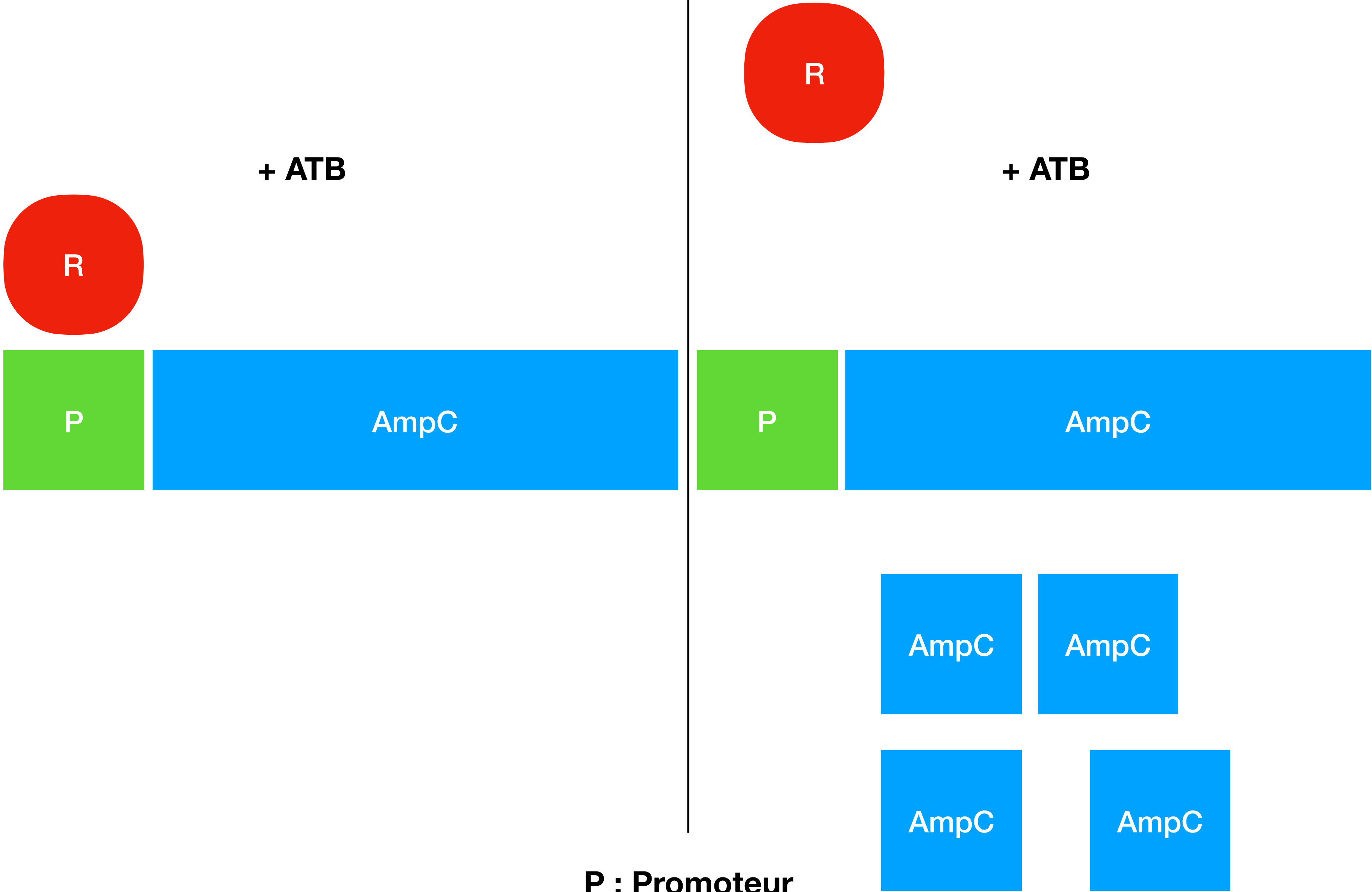
+ ATB



P : Promoteur
R : Répresseur

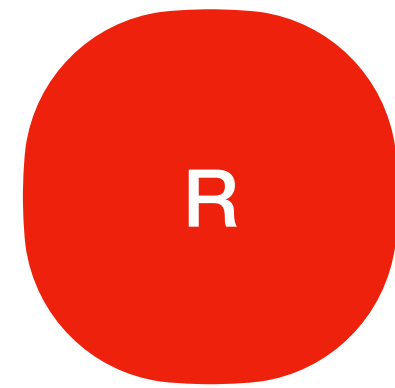
Groupe 1

Groupe 3

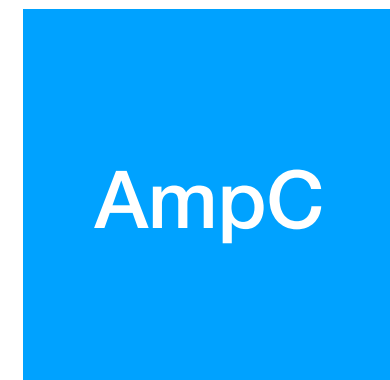
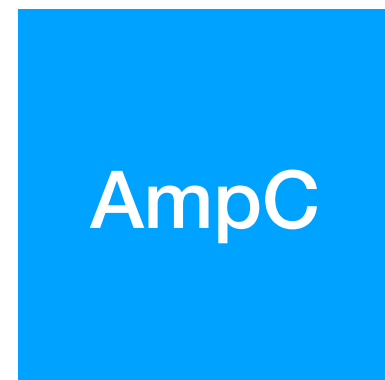
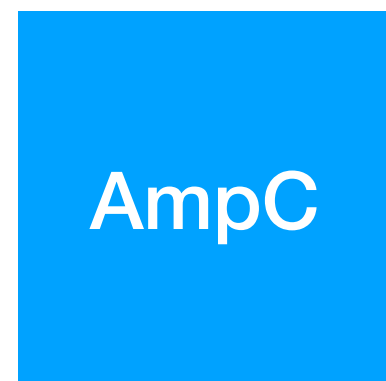
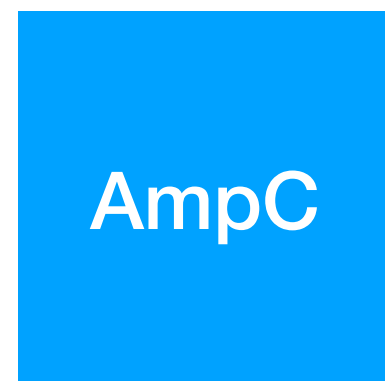
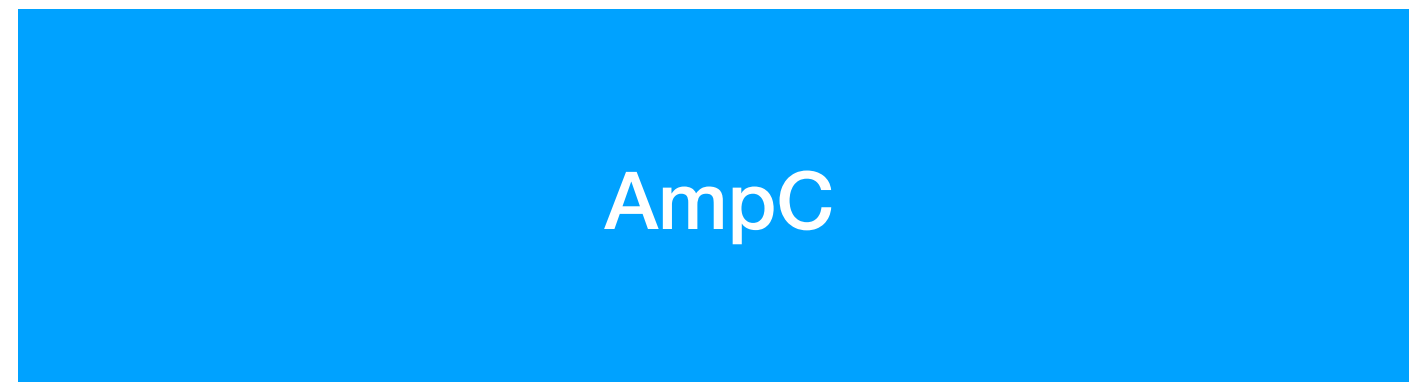


P : Promoteur
R : Répresseur

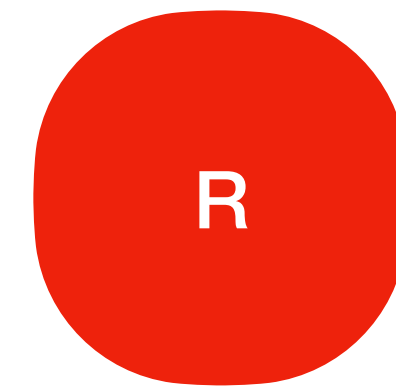
Groupe 1



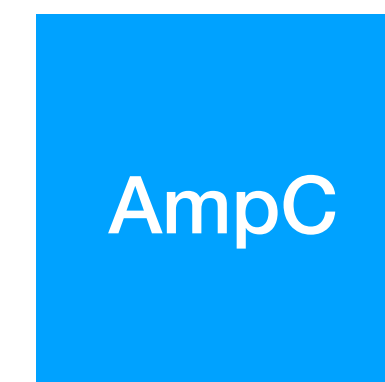
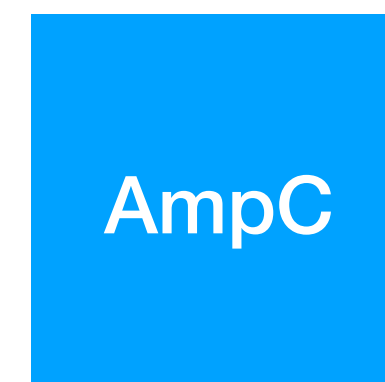
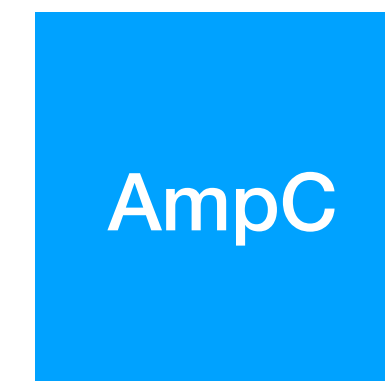
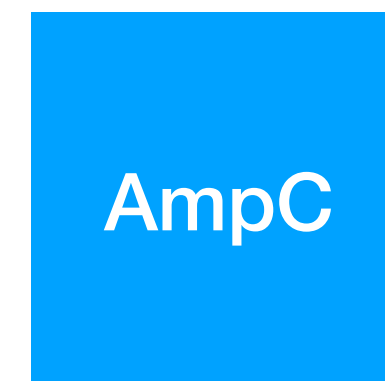
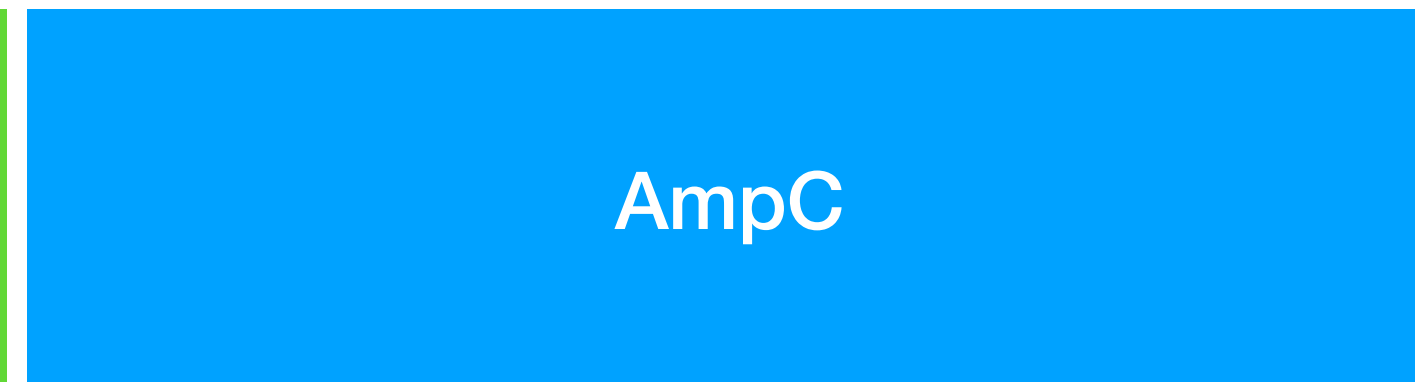
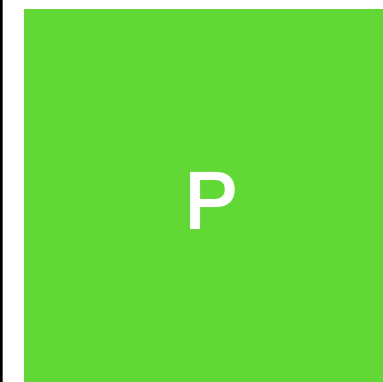
+ ATB



Groupe 3



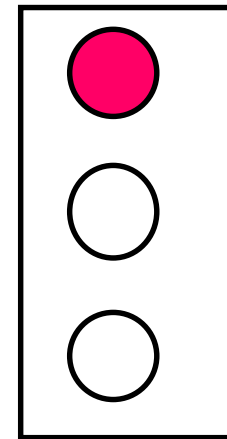
+ ATB



P : Promoteur
R : Répresseur



Céphalosporinase à haut niveau



Pénicillines +/- IBL

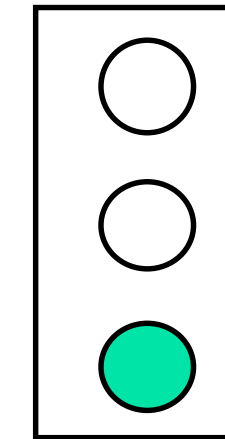
CIG

CIIG

Céphamycines

CIIG

Aztreonam



Cefta-avi

Céfépime

Cefpirome

Carbapénèmes

Ceftolozane

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) S ≤ R > | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) S ≥ R < | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---|-----------------------|--|---|
| Si une entérobactérie du groupe III est sensible <i>in vitro</i> au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants (voir annexe 4). La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérégulation de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une céphalosporine de 3 ^{ème} génération en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistant aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4 ^{ème} génération (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production. | | | | |

Groupe 3 et C2G et cephamycine

| Espèces bactériennes du groupe 3 | céfamandole | céfuroxime | céphamycines |
|---|--------------------|-------------------|---------------------|
| <i>Hafnia alvei</i> | S | S | S |
| <i>Providencia stuartii</i> | S | S | S |
| <i>S. Marcescens</i> | R | R | S |
| <i>M. Morganii</i> | R | R | S |
| <i>Proteus vulgaris</i> | R | R | S |
| <i>Proteus penneri</i> | R | R | S |
| <i>E. cloacae</i> | S | S | R |
| <i>E. aerogenes</i> | S | S | R |
| <i>C. freundii</i> | S | S | R |
| <i>Providencia rettgeri</i> | S | S | R |

| Antibiotiques | Groupe 4 Sauvage = CBN + PBN |
|--------------------------|---------------------------------|
| Aminopénicillines | R |
| Aminopénicillines+IBL | R |
| Carboxypénicillines | R |
| Carboxypénicillines +IBL | S |
| Uréidopénicillines | S/I S interprété I |
| Uréidopénicillines +IBL | S |
| C1G | R |
| C2G | R |
| C3G | S |
| C4G | S |
| Aztréonam | S |
| Céphamycines | R |
| Carbapénèmes | S |

| Antibiotiques | Groupe 5 Sauvage = céphalosporinase type céfuroximase |
|--------------------------|---|
| Aminopénicillines | R |
| Aminopénicillines+IBL | S |
| Carboxypénicillines | S |
| Carboxypénicillines +IBL | S |
| Uréidopénicillines | S |
| Uréidopénicillines +IBL | S |
| C1G | R |
| C2G | R |
| C3G | S |
| C4G | S |
| Aztréonam | S |
| Céphamycines | S |
| Carbapénèmes | S |

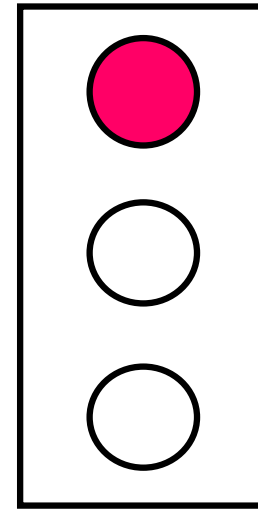
| Antibiotiques | Groupe 6 Sauvage = BLSE chromo | Hyperproduction de l'enzyme chromosomique |
|--------------------------|---|---|
| Aminopénicillines | R | R |
| Aminopénicillines+IBL | S | S/I/R |
| Carboxypénicillines | I/R | R |
| Carboxypénicillines +IBL | S | S/I/R |
| Uréidopénicillines | I/R | R |
| Uréidopénicillines +IBL | S | S/I/R |
| C1G | R | R |
| C2G | R | R |
| C3G | S | S/I/R |
| C4G | S | S/I/R |
| Aztréonam | S | I/R |
| Céphamycines | S | S |
| Carbapénèmes | S | S |

Pénicillines

| Antibiotiques | PaseBN | PaseHN |
|--------------------------------|--------|--------|
| Aminopénicillines | R | R |
| Aminopéni +IBL | S | R |
| Carboxypénicillines | R | R |
| Carboxypéni +IBL | S | R |
| Uréidopénicillines | I | R |
| Uréidopéni +IBL | S | S/I/R |
| C1G | S | R |
| C2G | S | S |
| Céphamycines | S | S |
| Aztréonam,C3G,C4G,Carbapénèmes | S | S |

BétaLactamases à Spectre Étendu





Pénicillines

CIIG

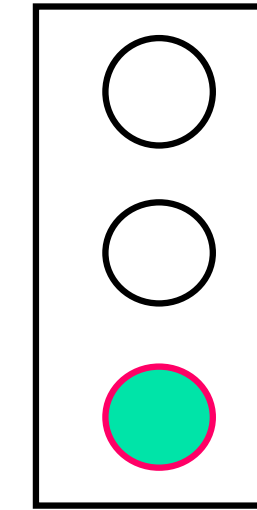
CIIG

CIIG

Céfépime

Cefpirome

Aztréonam



Céphamycines

Carbapénèmes

Uréïdopénicillines

ou

CIIG

ou

Céfépime / Cefpirome

+

Inhibiteur de bêta-lactamase

Résistance aux carbapénèmes

BLSE + Imperméabilité

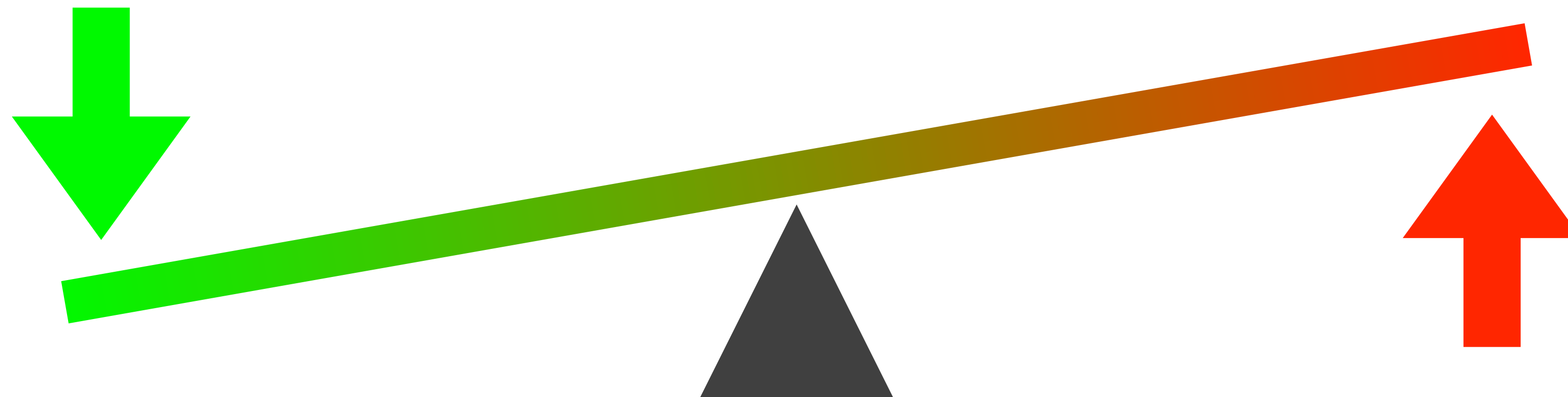
Carbapénèmases

Portage d'EPC

| Année | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | | Evolution 2013-2016 |
|---------------|------|------|------|------|-----|------------------------|
| BMR | % | % | % | n | % | Δ (%) |
| EPC | 0,1 | 0,1 | 0,3 | 194 | 0,3 | +200,0 |
| dont acquises | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 48 | 0,1 | 0,0 |

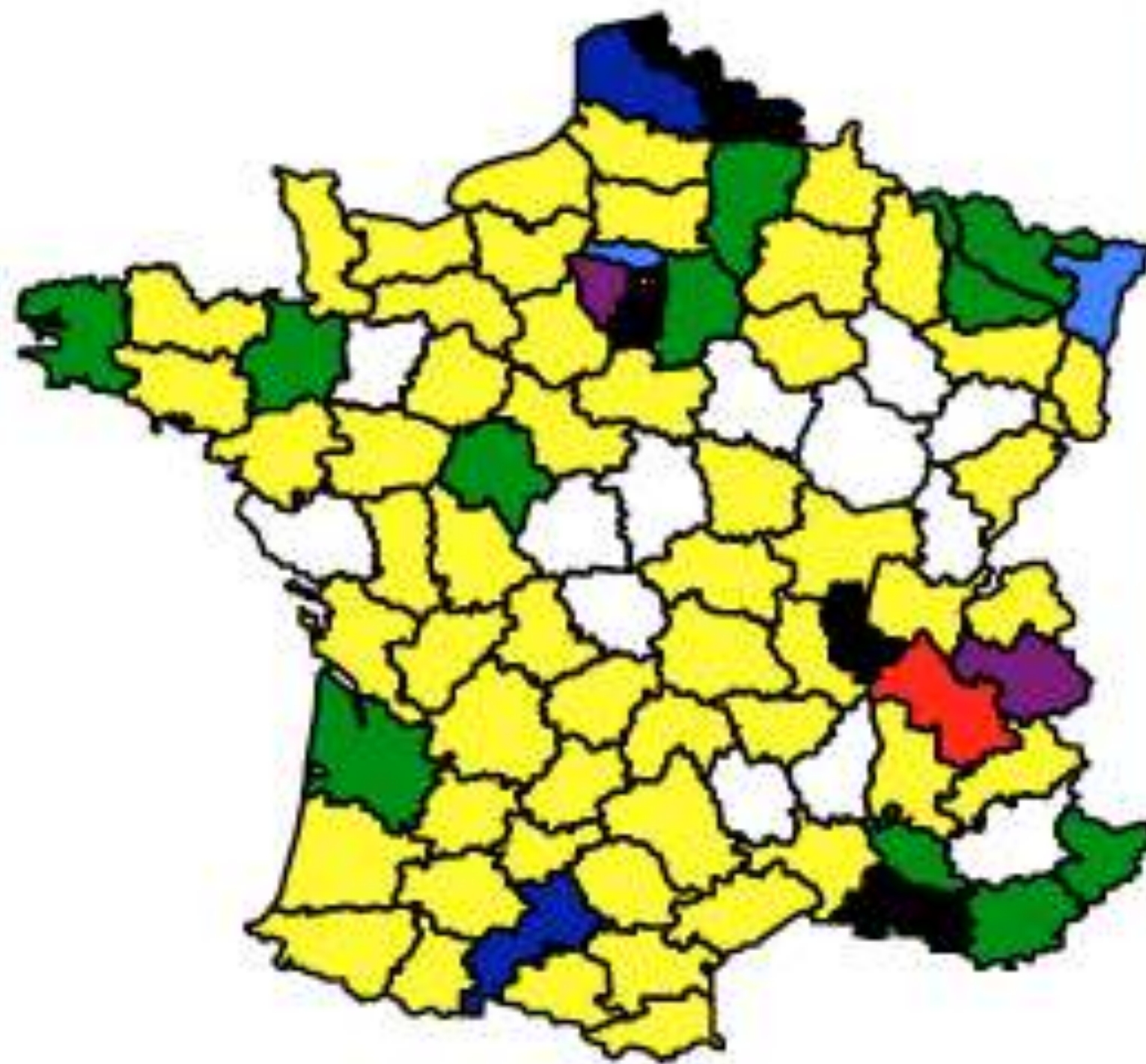
Prévalence faible

Incidence importante

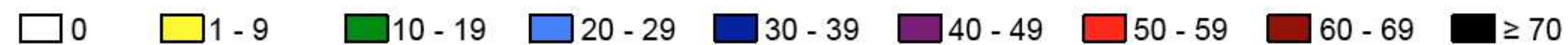


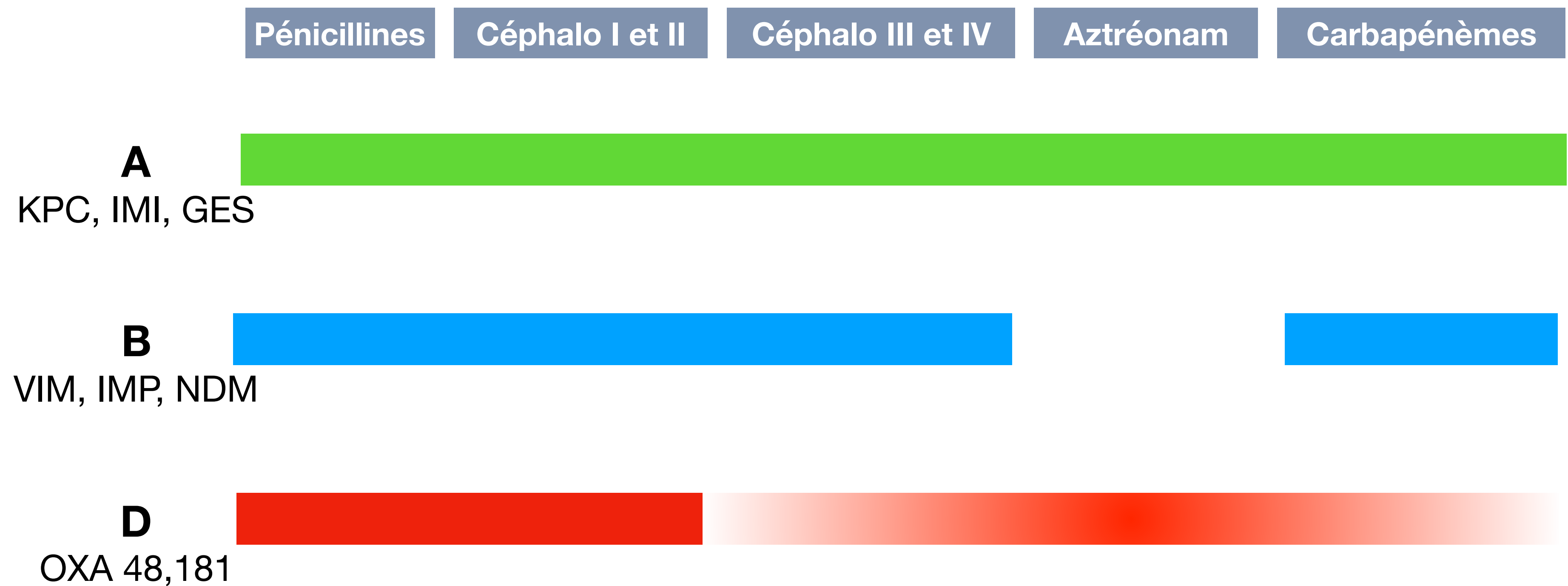
Épidémiologie : entérobactéries

OXA-48-like



VIM



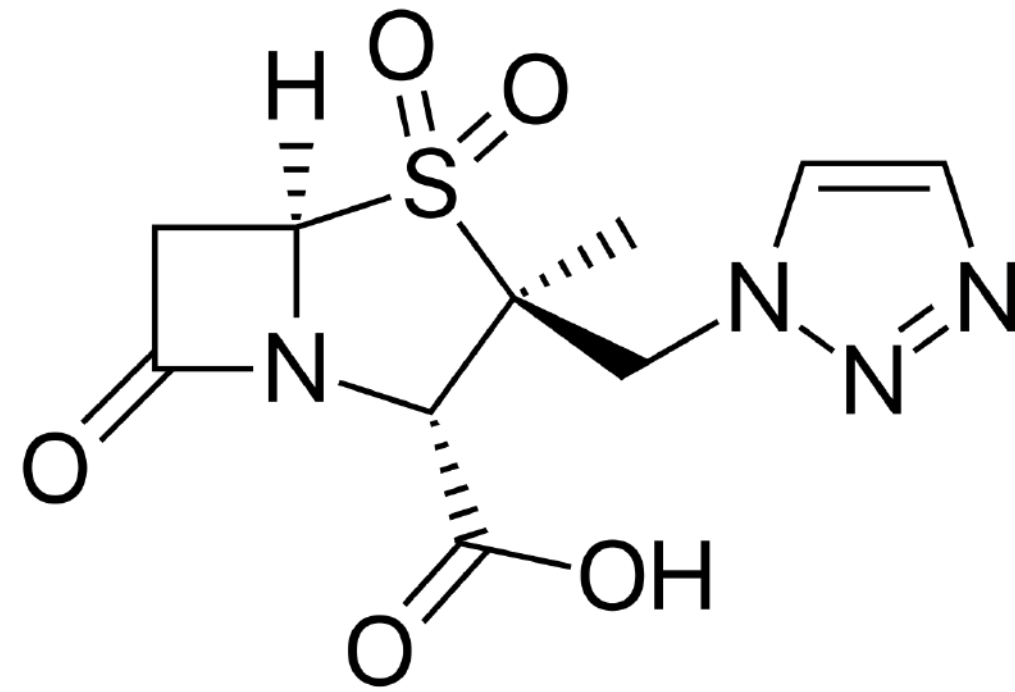


Combinaison de mécanismes

=> Résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques

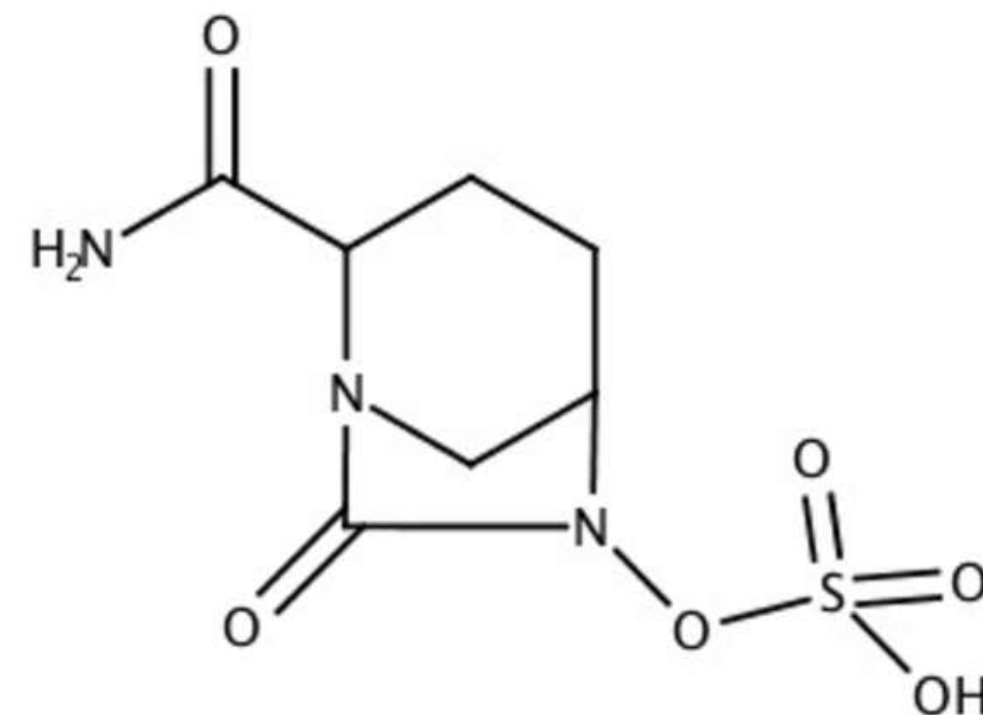
Inhibiteurs de β -lactamases

Dérivés des β -lactamines



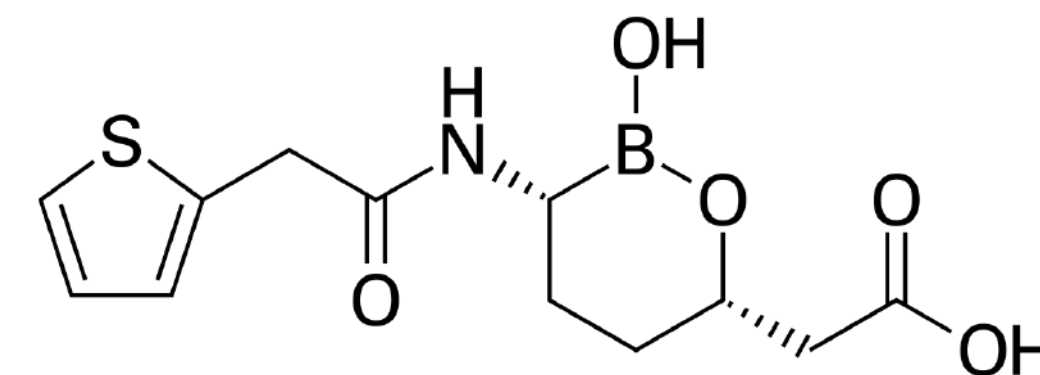
e.g ac. clavulanique/
tazobactam

Diazabicyclooctane
(D.B.O)



e.g avibactam

Dérivés de l'acide
boronique



e.g vaborbactam

Serine protéases

métalobétalactamases

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

B.L.S.E

C.H.N

E.P.C

Tazobactam

D.B.O

trou spectre
métallo-β lactamases

Vaborbactam

Mauvaise
activité sur
Acinetobacter

Associations à venir

| Combinaison | Classe de l'inhibiteur | A KPC et BLSE | B MBLs | C AmpC | D oxa |
|--------------------------|------------------------|---------------------|-----------|-----------|----------|
| Méropénème + vaborbactam | Acide boronique | ✓ | ✗ | | |
| Imipénème + relebactam | DBO | ✓ | ✗ | ✓ | |
| Aztréonam + avibactam | DBO | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Céfépime + zidebactam | DBO | ✓ | ✗ | | |
| Méropénème + nacubactam | DBO | ✓ | | | |

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

amoxicilline

C1G, C2G

céfotaxime, **ertapénème**

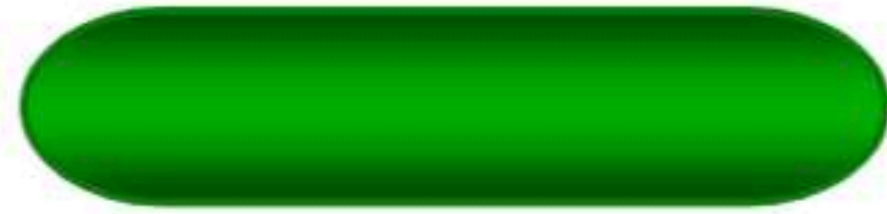
kanamycine

néomycine

spectinomycine

glycopeptides

chloramphénicol



nitroimidazoles

tétracyclines

tigécycline

triméthoprim

sulfamides

nitrofuranes

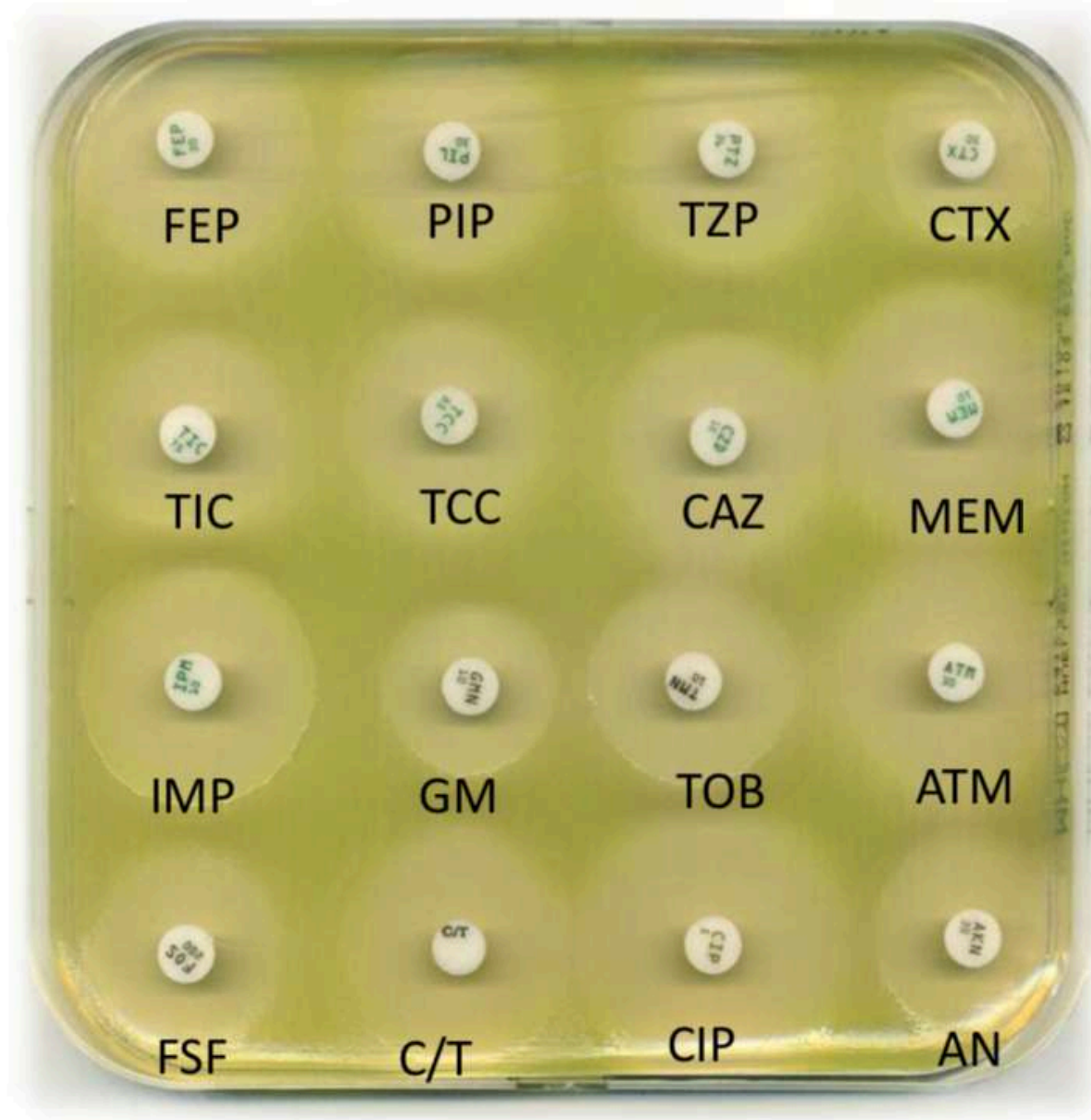
anciennes quinolones

péfloxacine...

macrolides

lincosamides

synergistines



P. aeruginosa

FEP (céfépime), PIP (pipéracilline), TZP (pipéracilline-tazobactam), CTX (céfotaxime), TIC (ticarcilline), TCC (ticarcilline-clavulanate), CAZ (ceftazidime), MEM (méropénème), IMP (imipénème), GM (gentamicine), TOB (tobramycine), ATM (aztréonam), FSF (fosfomycine), C/T, (ceftolozane/tazobactam), CIP (ciprofloxacine), AN (amikacine)

- Céphalosporinase
- Oxacillinase de spectre restreint, OXA-50 (PoxB)
- Enzyme modificatrice des aminosides, APH(3')-IIb
- Faible perméabilité membranaire
- Systèmes d'efflux actif MexAB- OprM and MexXY/OprM

β -lactamines

- Ticarcilline \pm clavu
- **Pipéracilline \pm tazobactam**
- Aztréonam
- Cefsulodine
- Céfopérazone
- **Ceftazidime**
- **Ceftazidime-avibactam**
- **Ceftolozane-tazobactam**
- Ceftobiprole
- Cefpirome
- **Céfépime**
- **Imipénème**
- **Méropénème**
- Doripénème

Aminosides

- Gentamicine
- Nétilmicine
- **Tobramycine**
- **Amikacine**

Fluoroquinolones

- Ofloxacin
- **Ciprofloxacin**
- Lévofoxacin

Autres

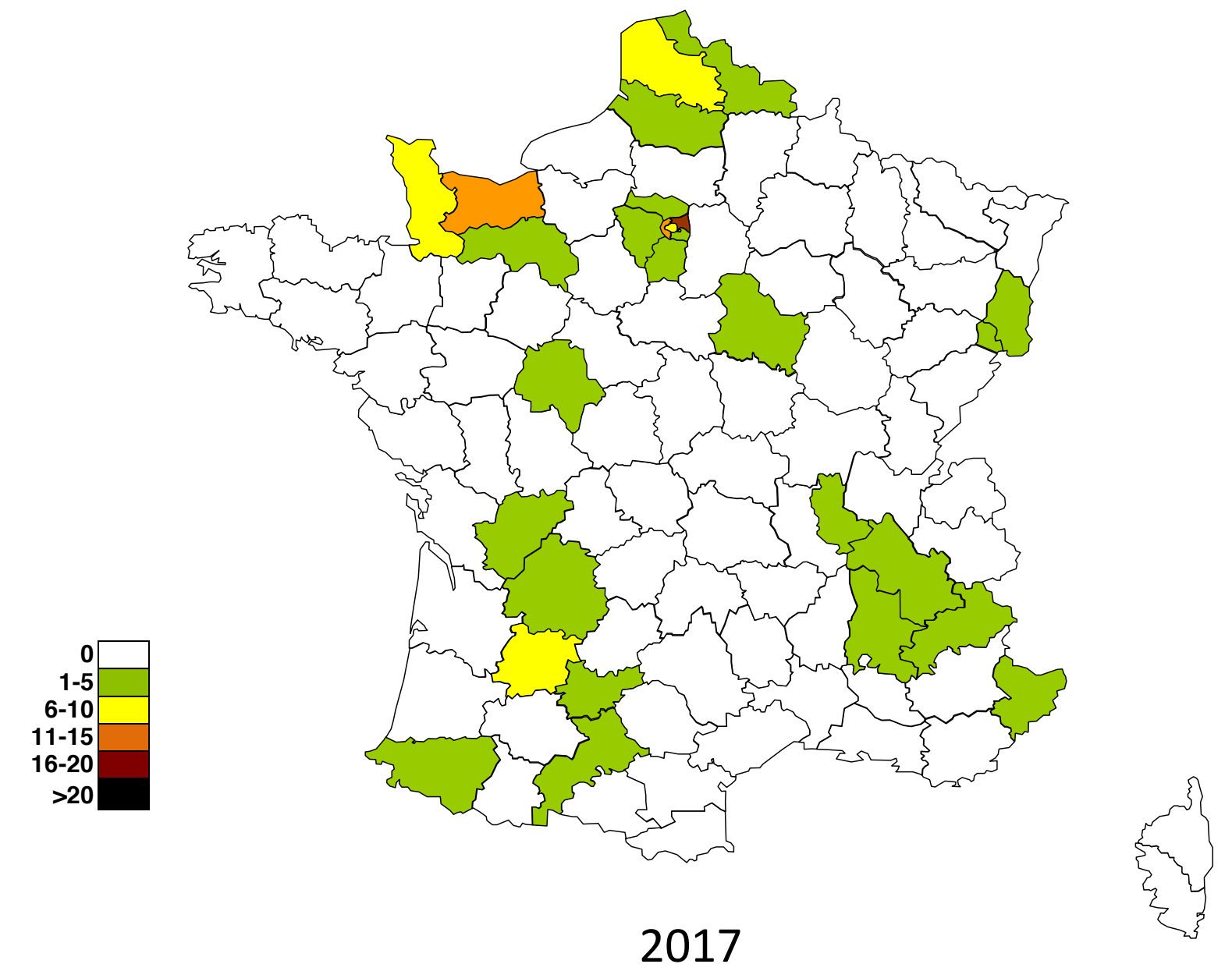
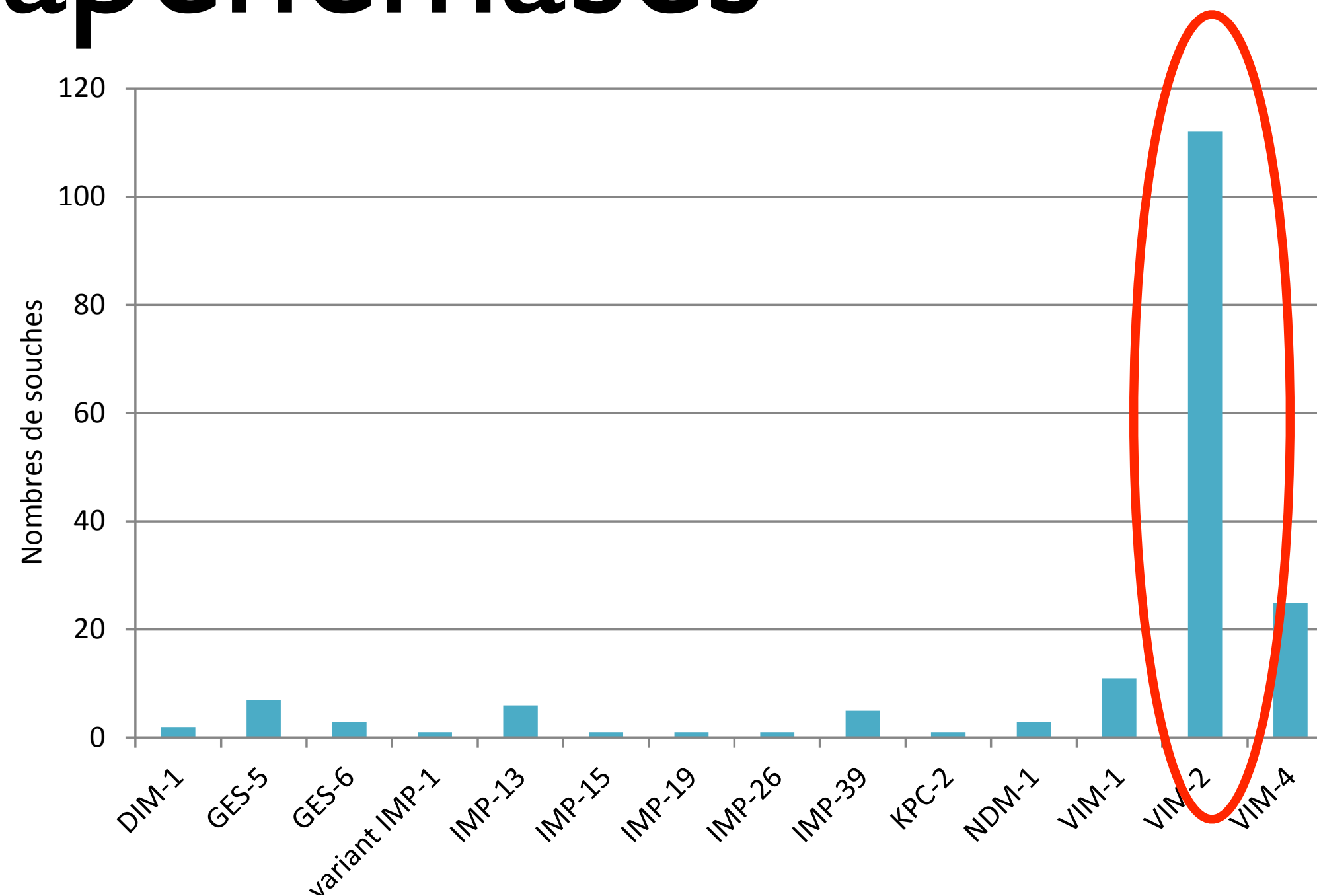
- **Colistine**
- Polymyxine B
- Rifampicine
- Fosfomycine

Résistance enzymatique

- Surproduction de la Céphalosporinase chromosomique (Mutation et dérégulation = CHN)
- Pénicillinases plasmidiques (PSE, TEM, CARB, OXA bas niveau)
 - ▶ La plus fréquente en France est PSE-I.
- BLSE : type pénicillinase : TEM, SHV, PER, VEB / ou type oxacillinase : OXA-2, OXA-10
- Carbapénémases (très rare) :
 - ▶ Classe B (Métallo-enzymes) surtout : VIM

Pseudomonas spp

- Résistance aux carbapénèmes : principalement imperméabilités/efflux
- Carbapénémases



Autres résistances

- Diminution de la porine OprD (ou D2).
 - ▶ Baisse de l'expression du gène ou altération de la porine OprD.
 - ▶ Imipénème I ou R, mais méro et dori peuvent rester actifs sur ces mutants.
- Surproduction du système d'efflux MexAB-OprM +++
 - ▶ mutation des gènes impliqués dans la régulation de ce système
 - ▶ (\pm acquisition de nouveaux systèmes d'efflux)
 - ▶ efficacité du méropénème plus affectée que celle de l'imipénème
- Modification des PLP (mécanisme exceptionnel)
 - ▶ Associée à une résistance aux carbapénèmes

ACINETOBACTER

Résistance

- **Phénotype sauvage**
 - ▶ Céphalosporinase chromosomique de type ampC
 - ▶ Toutes les espèces du genre sont R à : aminopénicillines +/- IBL, CIG, CIIG.
 - ▶ + résistance de faible niveau à l'aztréonam
- *A. baumannii* : rares souches sauvages.
- **Résistances acquises**
 - ▶ Production de bêta-lactamases +++ :
 - ▶ Pénicillinases plasmidiques : type TEM-1 (50-60 % de *A. baumannii*), TEM-2,
 - ▶ Céphalosporinases chromosomiques hyperproduites (hydrolysant toutes les céphalosporines y compris CIIG) : ACE-1 à ACE-4
 - ▶ BLSE : PER-1, VEB-1
 - ▶ Carbapénémases : **OXA 23**

| PHENOTYPE | Sauvage (5%) | CHN (35%) | Pase (4%) | Carba- pénémase | BLSE |
|--------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------|------|
| Ticarcilline | S | S/I | R | R | R |
| Ticarcilline + AC | S | S/I | S/I/R | R | R |
| Pipéracilline | S | I/R | R | R | R |
| Pipéracilline + AC | S | I/R | S/I/R | R | R |
| CAZ | | I/R | S | R | R |
| FEP | S | S/I/R | S | R | R |
| Aztréonam | I/R | R | I/R | R | R |
| Imipénème | S | S | S | R | S |

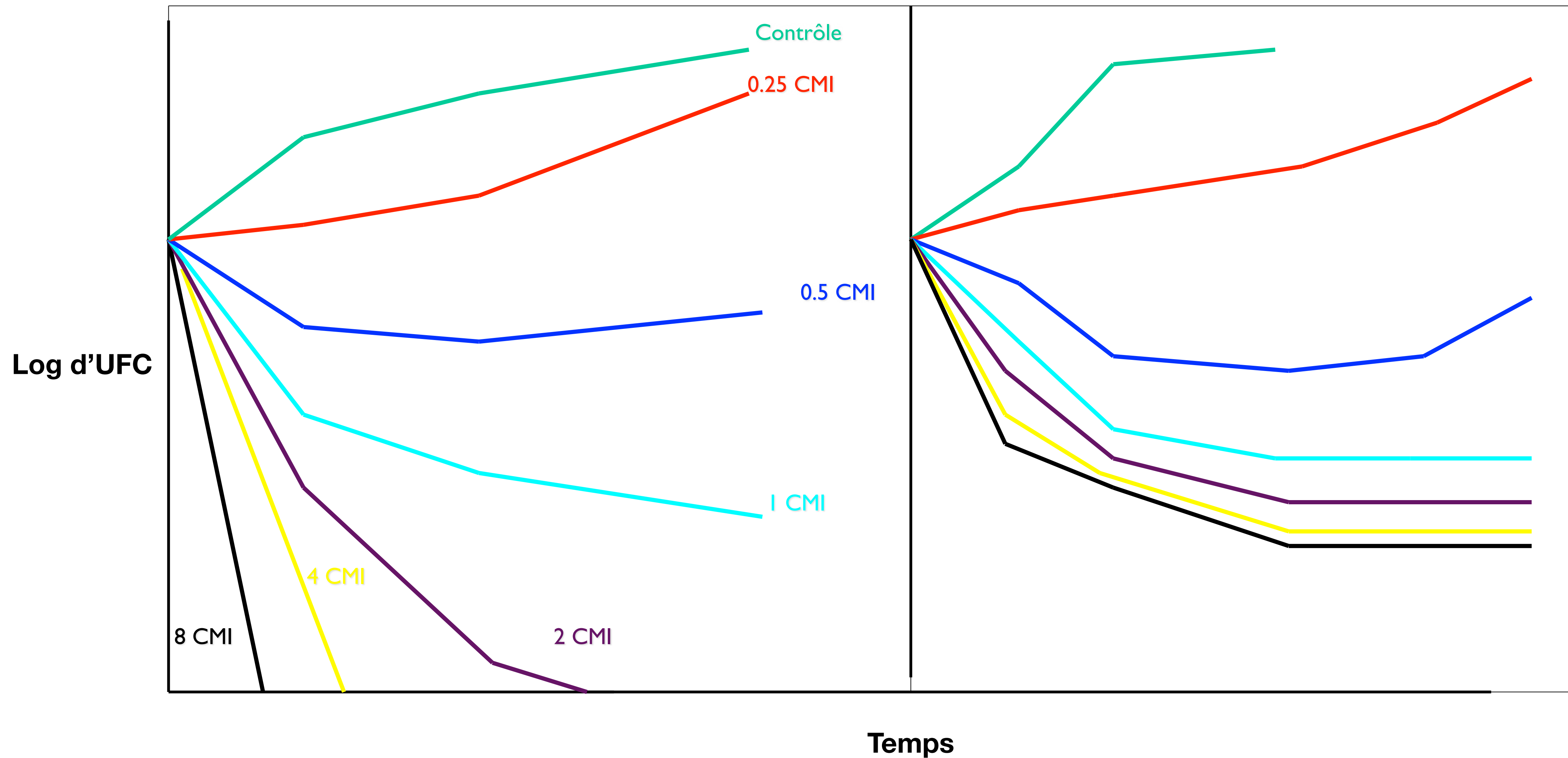
STENOTROPHOMONAS
MALTOPHILIA

-
- Résistance naturelle importante : bêta-lactamases + imperméabilité membranaire + systèmes d'efflux.
 - 2 Bêta-lactamases inductibles chromosomiques :
 - L1 (carbapénémase) : hydrolyse toutes les bêta-lactamines sauf l'aztréonam. Explique **résistance aux carbapénèmes**.
 - L2 (céphalosporinase très sensible à l'acide clavulanique) : surproduction peut donner des images de synergie nette entre acide clavulanique et aztréonam, CAZ, CTX. Attention il ne s'agit pas d'une BLSE ! En cas de forte production de L2, CAZ devient R.
 - Phénotype hypersensible : rare. Faible production de L2 mais résistance constante aux carbapénèmes (L1)
 - Phénotype majoritaire : sensibilité à ticarcilline + acide clavulanique
 - Résistance à ticarcilline+ acide clavulanique : modifications de perméabilité + efflux + hyperproduction de L1 et L2.

| PHENOTYPE | HYPERSENSIBLE | TCC SENSIBLE | | AUTRE |
|--------------------------|---------------|--------------|----------|----------|
| | | CAZ-S | CAZ-R | |
| Fréquence (%) | 5-10 | 20-30 | 40-50 | 5-20 |
| Ticarcilline | S | R | R | R |
| Ticarcilline + AC | S | S | S | V |
| Pipéracilline | R | R | R | R |
| Pipéracilline + AC | R | R | R | R |
| CAZ / FEP | S | S | R | R |
| Aztréonam | R | R | R | R |
| Imipénème | R | R | R | R |

PK/PD EN PRATIQUE COURANTE

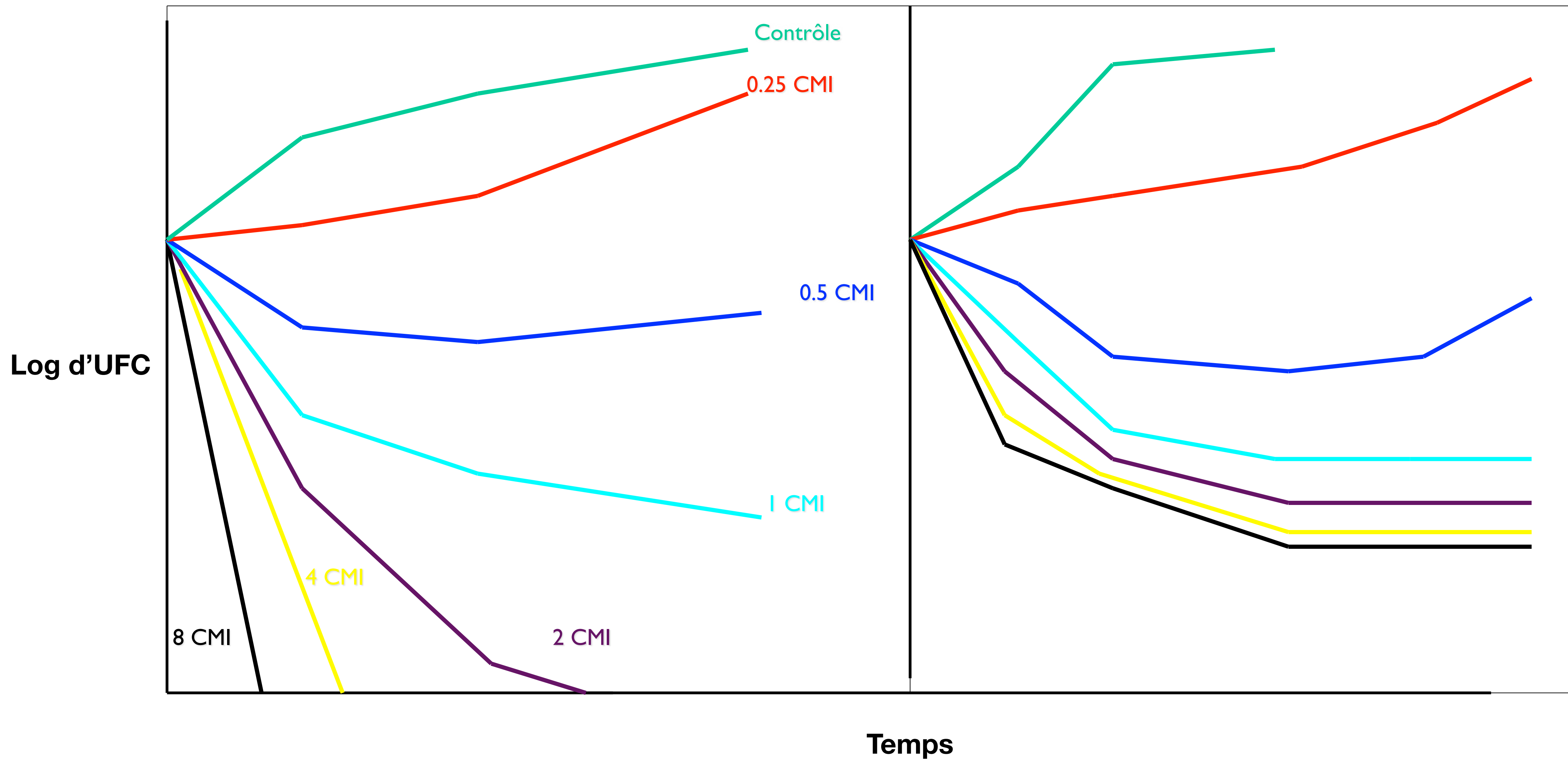
Modalités de bactéricide dynamique des antibiotiques



Modalités de bactéricide dynamique des antibiotiques

Aminosides

Bêta-lactamines

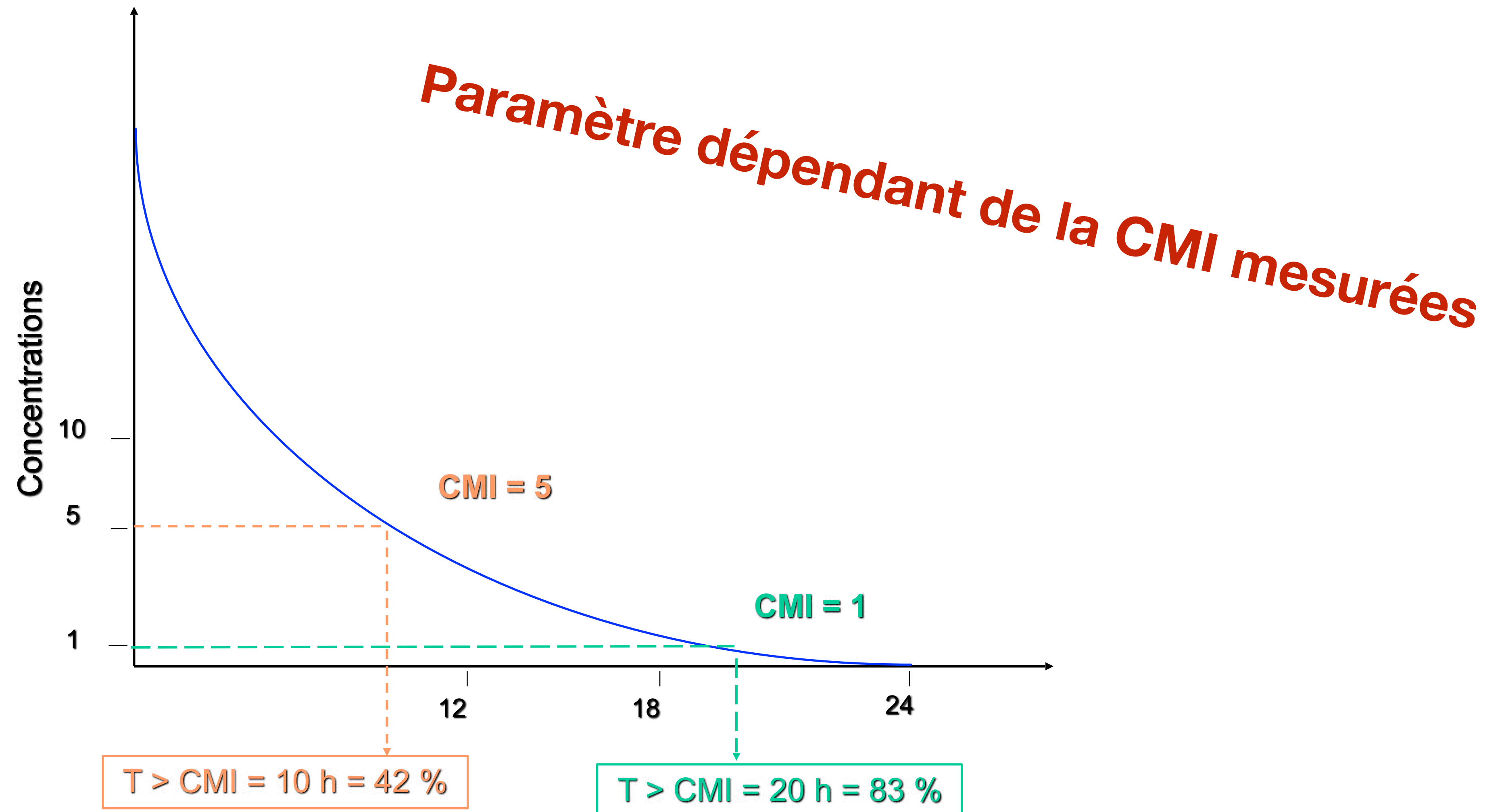


Pharmacodynamie

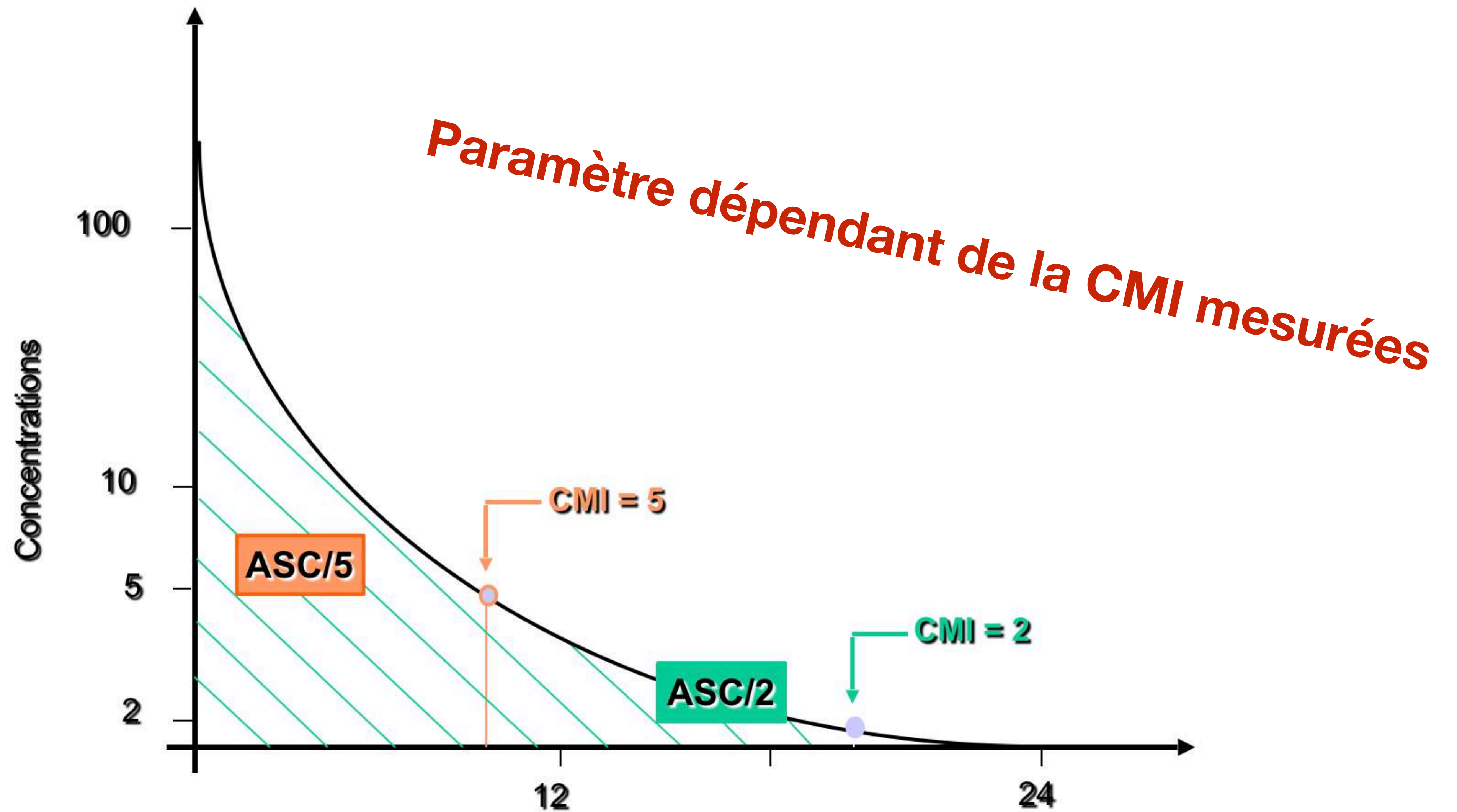
- Elle a permis de définir des paramètres PK/PD, par famille d'antibiotiques, prédictifs :
 - ▶ l'efficacité bactériologique
 - ▶ de la prévention de l'émergence de résistance
- Ces paramètres intègrent
 - ▶ la pharmacocinétique (concentrations et ASC)
 - ▶ la microbiologie (CMI)

PARAMÈTRES PK/PD

Temps au-dessus de la CMI ($T > CMI$)



AUC/CMI



Quotients inhibiteurs

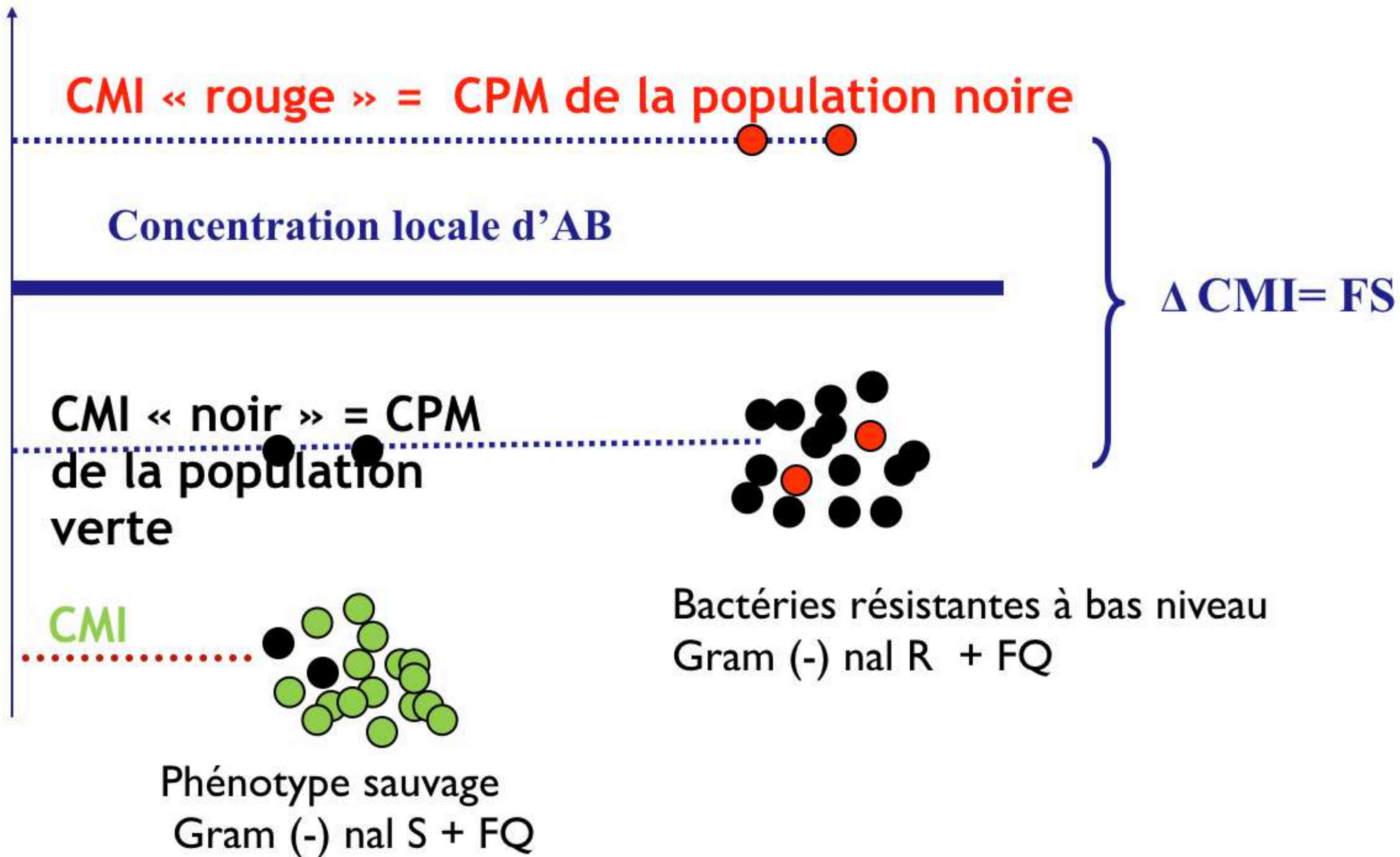
| PK | Divisé par | PD |
|--------------------------|------------|-------------|
| Pic sérique | | QI max ser |
| Résiduelle sérique | | QI res ser |
| | CMI | |
| Pic tissulaire | | QI max tis |
| Résiduelle tissulaire | | QI res stis |

| | T > CMI | ASIC | QI max ser | QI res ser | CPM |
|------------------|---------|-------|---------------|---------------|-----|
| Bêta-lactamines | E | E (?) | | E | ++ |
| Aminosides | | E | E R | | |
| Fluoroquinolones | | E | R | | ++ |
| Glycopeptides | E | E R | | E | |

E : paramètre prédictif de l'efficacité bactério-clinique, lorsqu'il atteint le pré-requis. **R** : paramètre prédictif de la capacité à prévenir l'émergence de résistance lorsqu'il atteint le pré-requis.

CPM et FS: Fenêtre de Sélection

concentrations



BÉTA-LACTAMINES & EFFICACITÉ BACTERIO-CLINIQUE

Infections modérées

| 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 sévères à BGN

$$T > n \quad \text{CMI} = 100 \%$$

soit

$$QI_{\text{res}} = n$$

Quelle valeur pour n ?

Quelle valeur pour n ? (données expérimentales)

| Modèle | ATB | Cible | Références |
|---|----------------|-------|-------------------------------------|
| Bactéricidie <i>in vitro</i> | béta-lactamine | n=4-5 | Craig, 2003 Inf Dis CNA |
| Model PK/PD infection <i>in vitro</i> à <i>P. aeruginosa</i> | céfépime | n=2-6 | Tessier, 1999, Int J Exp Clin Chem |
| Endocardite expérimentale <i>P. aeruginosa</i> | Ceftazidime | n=4-5 | Potel , 1995, JAC |
| <i>P. aeruginosa</i> sur infection de muco | Ceftazidime | n=10 | Manderu, 1997, AAC |
| Infection à SASM | Oxacilline | n=10 | Howden, JAC, 2001 |
| Infection clinique à Gram - | Céfépime | n=4-7 | Lee, 2007, J. Infec. Tam, 2002, JAC |

=> Grande variabilité du QI res

Infections sévères à BGN

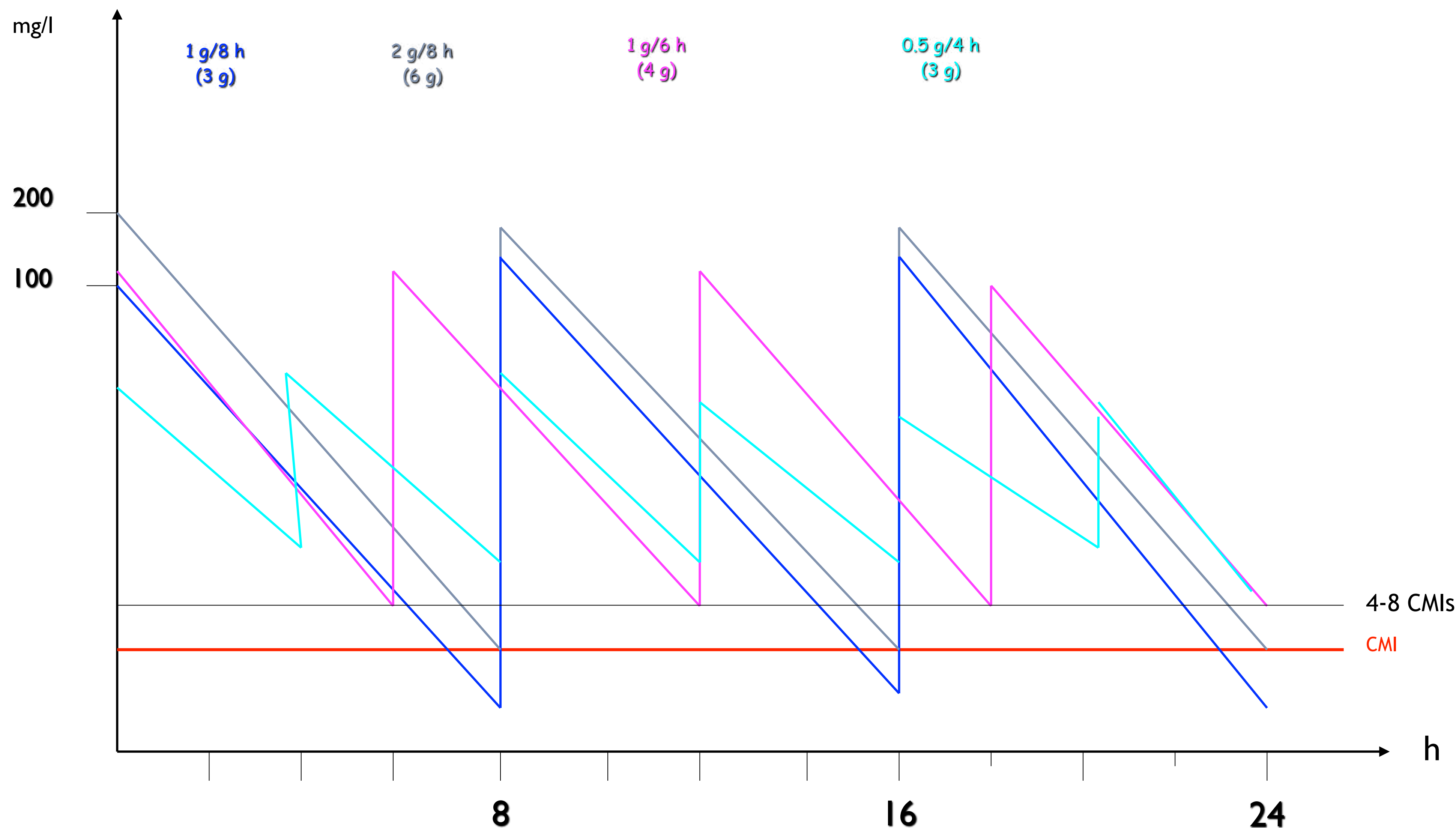
$$T > 8 \text{ CMI} = 100 \%$$

soit

$$QI_{\text{res}} = 8$$

Autrement dit pour une probabilité de succès thérapeutique il faut que le résiduel soit $= 8 \times \text{CMI}$

Influence du schéma posologique



Exemple céfépime

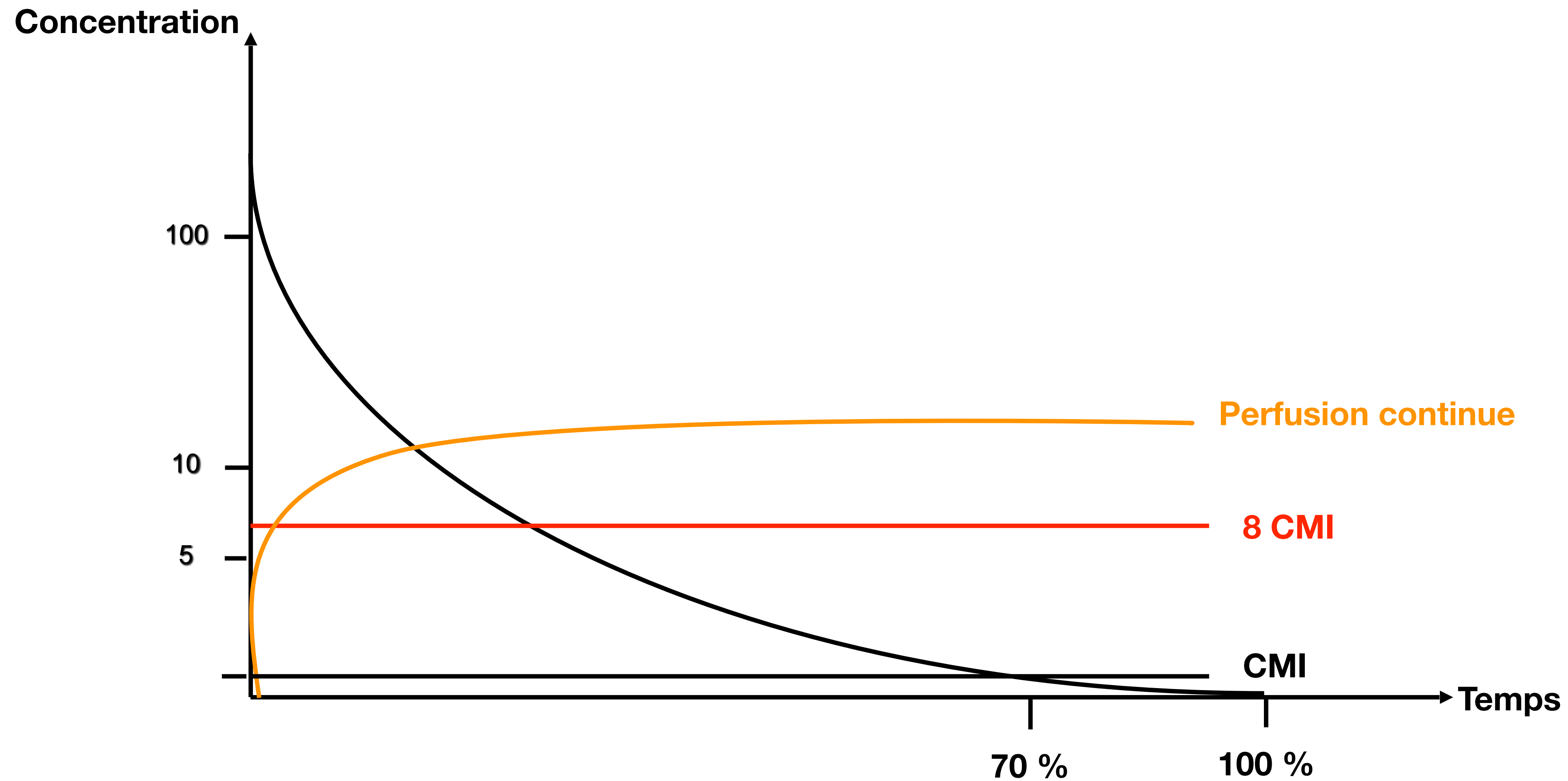
| | CMI | Cible en résiduel | 3 x 1g | 3 x 2 g |
|--------------|------|-------------------|--------|---------|
| Catégorisé S | 0,01 | 0,08 | | |
| | 0,1 | 0,8 | | |
| | 0,5 | 4 | | |
| | 1 | 8 | 2 mg/L | 5 mg/L |
| Catégorisé I | 2 | 16 | | |
| | 4 | 32 | | |

Perfusion continue

Exemple Imipénème

| Imipénème N= nombre de résiduelles mesurées | Pourcentage de résiduelles en adéquation avec les pré-requis en fonction des CMI ci-dessous (mg/L) | | | |
|---|--|-----|-----|----|
| | 0,5 | 1 | 2 | 4 |
| 500 mg X 4, discontinu, N = 76 | 24 | 6,6 | 2,5 | 0 |
| 500 mg X 4, perf 4h/6h N = 8 | 8/8 | 8/8 | 5/8 | 0 |
| 1g X 2, discontinu, N = 18 | 24 | 5 | 5 | 5 |
| 1g X 3, discontinu, N = 136 | 55 | 15 | 2,2 | 0 |
| 1g X 3 , perf 4h / 8h N = 126 | 100 | 93 | 64 | 15 |

Administration unique vs continue



Perfusion continue est la voie optimale

Posologie déterminer par la cible

Cible : plateau à 8 x CMI

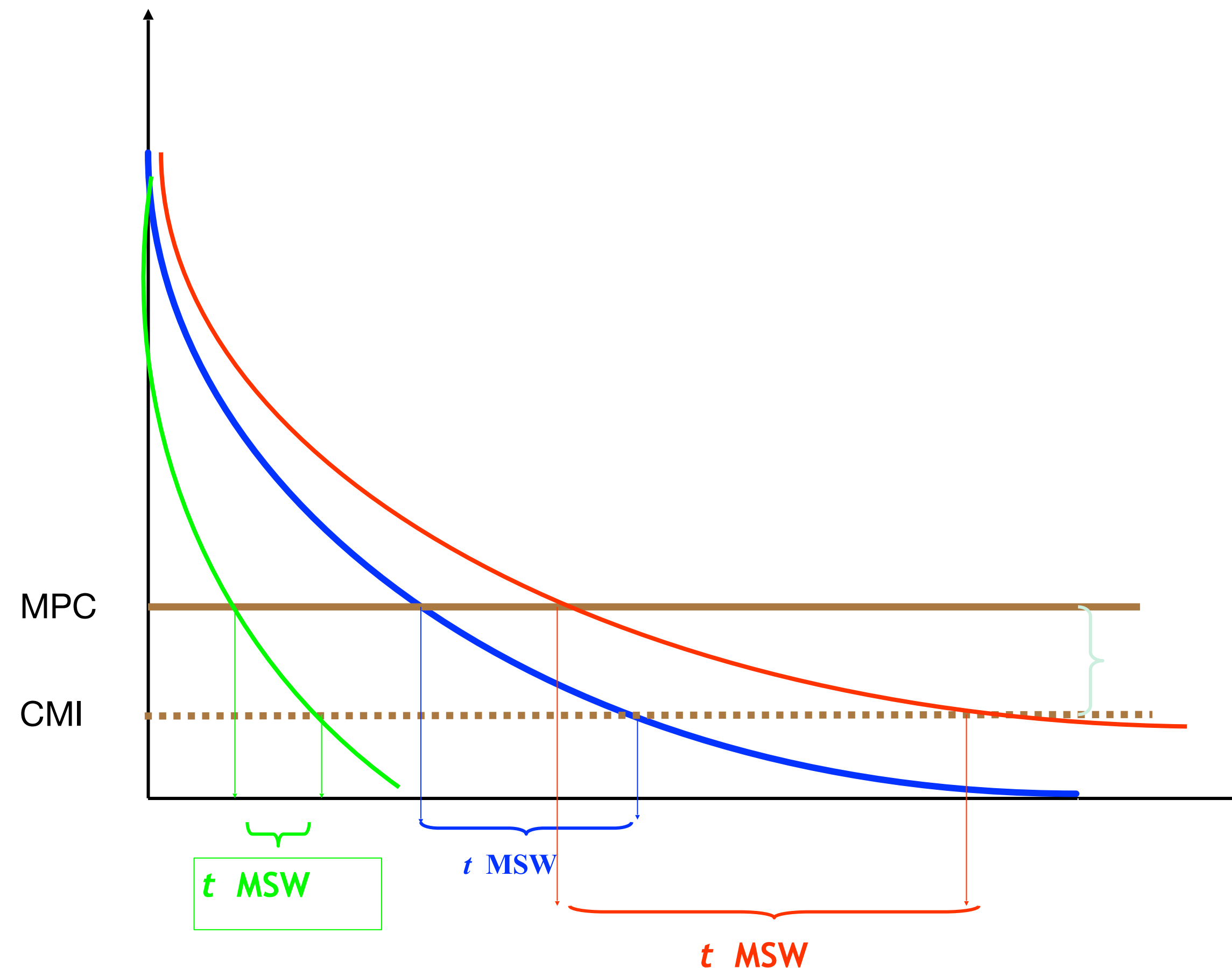
BÊTA-LACTAMINE ET PRÉVENTION DES RÉSISTANCES

Concentrations infrathérapeutiques

- Les « trous » thérapeutiques sont en relation avec l'émergence de résistance aux bêta-lactamines
- Pneumocoques et période sub-inhibitrices (administration discontinuée)
- Endocardite à *P. aeruginosa* résistance prévenue si $T > 8 \text{ CMI} = 100 \%$ (Fantin, 1994, JAC)
- Fréquence des mutants résistants chez *P. aeruginosa* & Ceftazidime
 - ▶ 10^{-7} (2 CMI)
 - ▶ 10^{-8} (8 CMI)
 - ▶ 10^{-9} (16 CMI)

Que faire ?

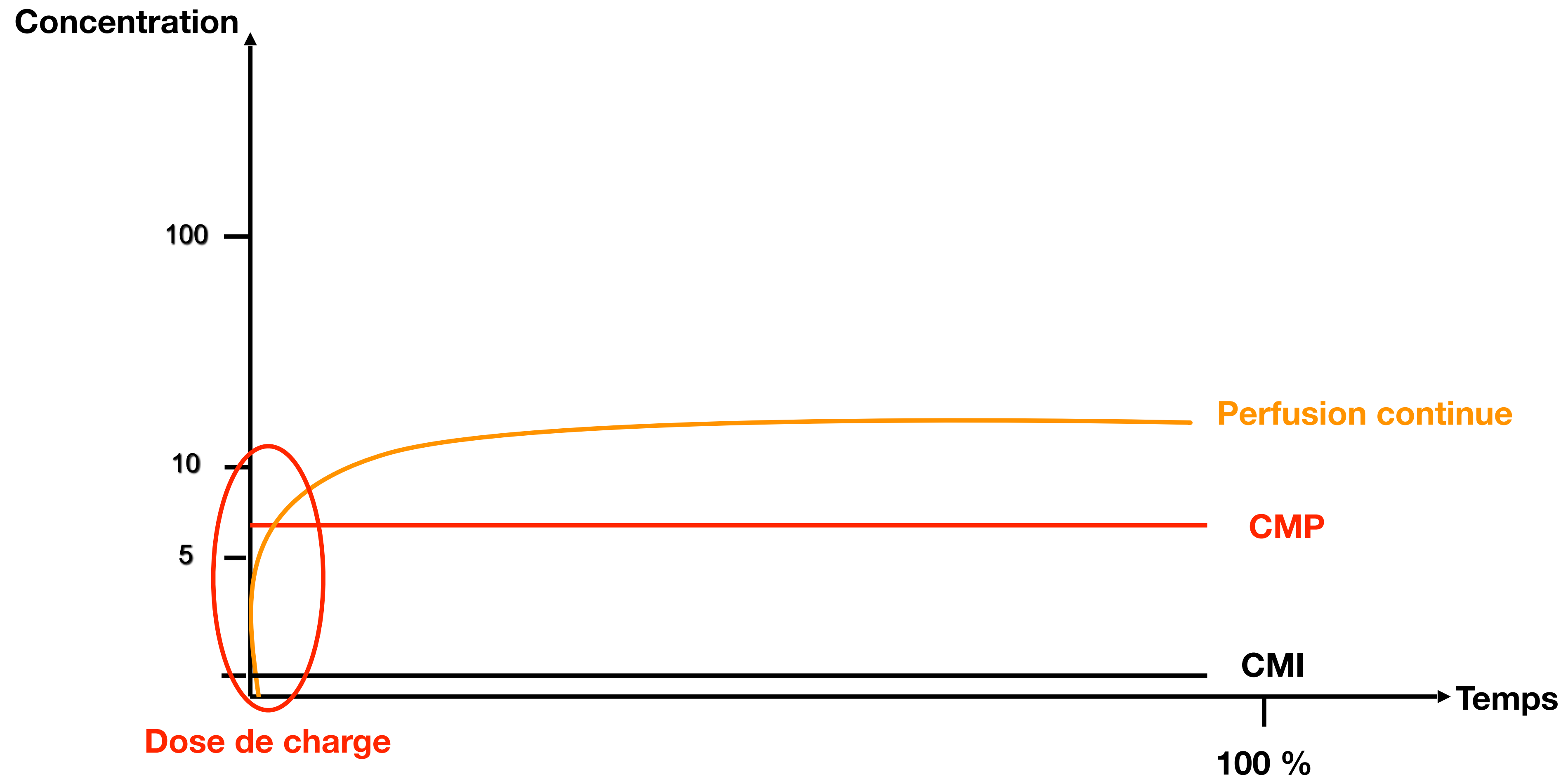
- Utiliser des bêta-lactamines avec des demi-vies courtes



Que faire ?

- Utiliser des bêta-lactamines avec des demi-vies courtes
- Utilisation de bêta-lactamines avec la fenêtre de sélection la plus étroite (Céphalosporines de spectre large vs céphalosporine de 3ème génération)

Que faire



En pratique

- Dosage des concentrations résiduelles
- Valeur cible : $8 \times \text{CMI mesurée}$
- En l'absence de CMI $>$ Se référer aux concentrations critiques inférieures (CA-SFM) : $8 \times C_c \text{ inférieure}$

S/I/R vs CMI

- Pré-requis PK/PD ne sont pas identiques
(exemple Enterobactérie)
 - ▶ CMI céfotaxime : 0,01 mg/L
 - ▶ CMI céfotaxime : 1 mg/L
- Et pourtant elles sont sensibles

AMINOSIDES

Quelle pharmacodynamie pour les aminosides ?

- Activité concentration dépendante
- Résistance adaptative
- Effet post-antibiotique
 - ▶ *in vivo*
 - ▶ *in vitro*

Effet post-antibiotique *in vitro*

- « Absence de recroissance des bactéries après l'action bactéricide des antibiotiques, bien que ceux-ci aient été retirés du milieu de culture »
- La durée de l'EPA est l'intervalle de temps nécessaire aux bactéries pour recroître d'un log10
 - ▶ 1–2 h pour *S. aureus* et les aminosides
 - ▶ 2–8 h pour les bacilles à Gram négatif et les aminosides
- La durée de l'effet post-antibiotique *in vitro* dépend :
 - ▶ la concentration de l'antibiotique
 - ▶ la durée de ce contact
- La concentration élevée assure une bactéricidie optimum en diminuant l'inoculum.

Effet post-antibiotique *in vivo*

- Moment où les concentrations d'antibiotique au site infectieux tombent à des valeurs inférieures à la CMI de l'antibiotique
- EPA *in vivo* dépendant des leucocytes.
 - ▶ ↗ EPA en présence de leucocytes
 - ▶ Amélioration de la phagocytose

Pré-requis pour les aminosides

- Paramètres d'efficacités (concentration au pic)
 - ▶ Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
 - ▶ Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI
- Paramètres de toxicité
 - ▶ Résiduelle < 2 mg/L

Exemples gentamicine

| Bactéries | Pic sérique souhaitable | c | Pic sérique souhaitable en absence CMI | Résiduelle à ne pas dépasser |
|--------------------------|-------------------------|---|--|------------------------------|
| Entérobactéries | 8 X CMI | 2 | 16 | 2 |
| <i>Haemophilus sp</i> | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8 X CMI | 4 | 32 | |
| <i>Acinetobacter sp</i> | 8 X CMI | 4 | 32 | |
| <i>Staphylococcus sp</i> | 8 X CMI | 1 | 8 | |

Exemples amikacine

| Bactéries | Pic sérique souhaitable | c | Pic sérique souhaitable en absence CMI | Résiduelle à ne pas dépasser |
|-------------------------|-------------------------|---|--|------------------------------|
| Entérobactéries | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8 X CMI | 8 | 64 | 2 |
| <i>Acinetobacter</i> sp | | | | |

Modalités de suivi

- Pic : 1/2 h après la fin de la perfusion
- Résiduel : juste avant l'injection suivante

FLUOROQUINOLONES

Paramètre PK/PD utiles

Efficacité bactério-clinique

ASC/CMI

Valeurs cibles

Gram + = 30

Gram - = 125-250

Prévention de l'émergence de résistance

C_{max}/CMI

Valeur cible = 12

CPM

en fonction de la souche

S. pneumoniae et prévention de résistance

- Paramètre de population (CMI90)

- ▶ Ciprofloxacin 2mg/L
- ▶ Ofloxacin 4 mg/L
- ▶ Levofloxacin 1mg/L
- ▶ Moxifloxacin 0,12 mg/L

| | Dose mg | Cmax mg/L | CMI max tolérée pour un QI = 12 |
|---------------|------------|--------------|---------------------------------------|
| Ciprofloxacin | 750 | 4.3 | 0.35 |
| Ofloxacin | 400 | 5.5 | 0.45 |
| Lévofloxacin | 500 | 7.8 | 0.65 |
| Lévofloxacin | 750 | 12 | 1 |
| Moxifloxacin | 400 | 3.1 | 0.25 |

Décroissance des ASC (%) des fluoroquinolones associées à un antiacide

| | Maalox | Sucralfate Al(OH) ₃ | Sulfate ferreux | Carbonates et Ca ⁺⁺ | Produits laitiers (Yaourts)) | Anti-H2 Oméprazole |
|----------------------|--------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Ciprofloxacin | 85 | 90 | 55 | 40 | 30 | |
| Levofloxacin | | 40 | 20 | | | |
| Norfloxacin | | 95 | 70 | 60 | 50 | |
| ofloxacin | 75 | | 25 | | | |
| Pefloxacin | 65 | | | | | +40 |

Décroissance de Cmax (%) : interaction avec les anti-acides

| | Maalox | Sucralfate Al(OH) ₃ | Sulfate ferreux | Carbonates et Ca ⁺⁺ | Produits laitiers (Yaourts)) | Anti-H2 Oméprazole |
|---------------|--------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Ciprofloxacin | 90 | 70-95 | | 40 | 35 | |
| Levofloxacin | | 65 | 45 | 25 | | |
| Norfloxacin | 95 | 90 | 75 | 65 | 50 | |
| ofloxacin | 70 | | 35 | | | |
| Pefloxacin | 60 | | | | | +10 |

Paramètre PK/PD utiles

Efficacité bactério-clinique

ASC/CMI

Valeurs cibles

Gram + = 30

Gram - = 125-250

Prévention de l'émergence de résistance

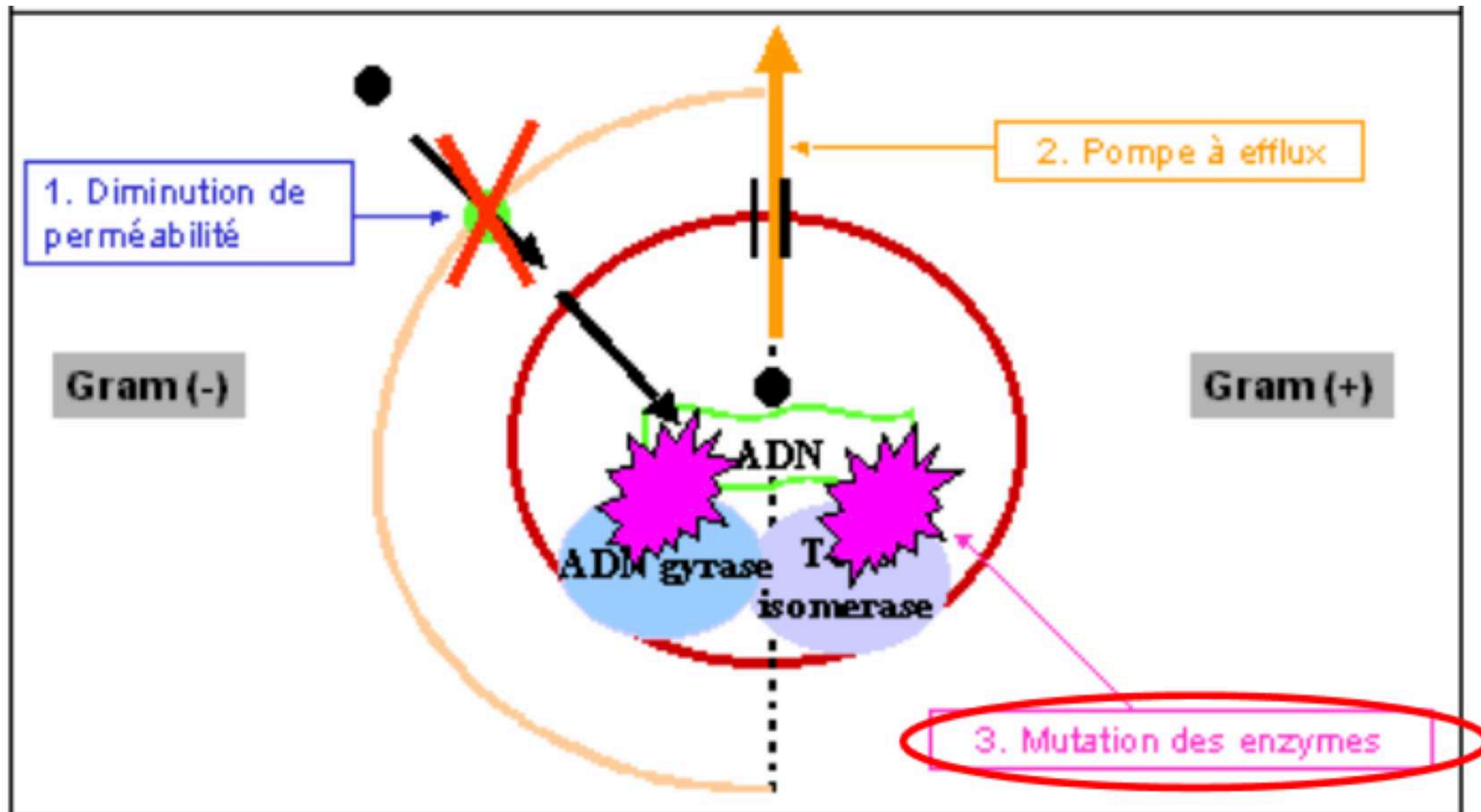
C_{max}/CMI

Valeur cible = 12

CPM

en fonction de la souche

Rappel mécanismes de résistance aux quinolones



Modification de cibles

- Gyr A : modification sous-unité Gyr A
- Par C : modification sous-unité Par C
- Mutations indépendantes, en deux étapes :
 - ▶ GyrA, qui donne une résistance à bas niveau
 - ▶ ParC , qui donne une résistance à haut niveau

Protection de la cible

- Protection des topoisomérases
- Acquisition d'un plasmide
- Synthèse d'une protéine qnr
- Facilitation de la sélection des mutants de cible (GyrA-ParC)
- Addition des mécanismes

AUGMENTATION DE LA MPC X 10 !!!

Inactivation de la cible

- Aminoglycoside acétyltransférase AAC 6'
- Résistance de bas niveau uniquement à ciprofloxacin et norfloxacin

AUGMENTATION DE LA CPM X 10 !!!

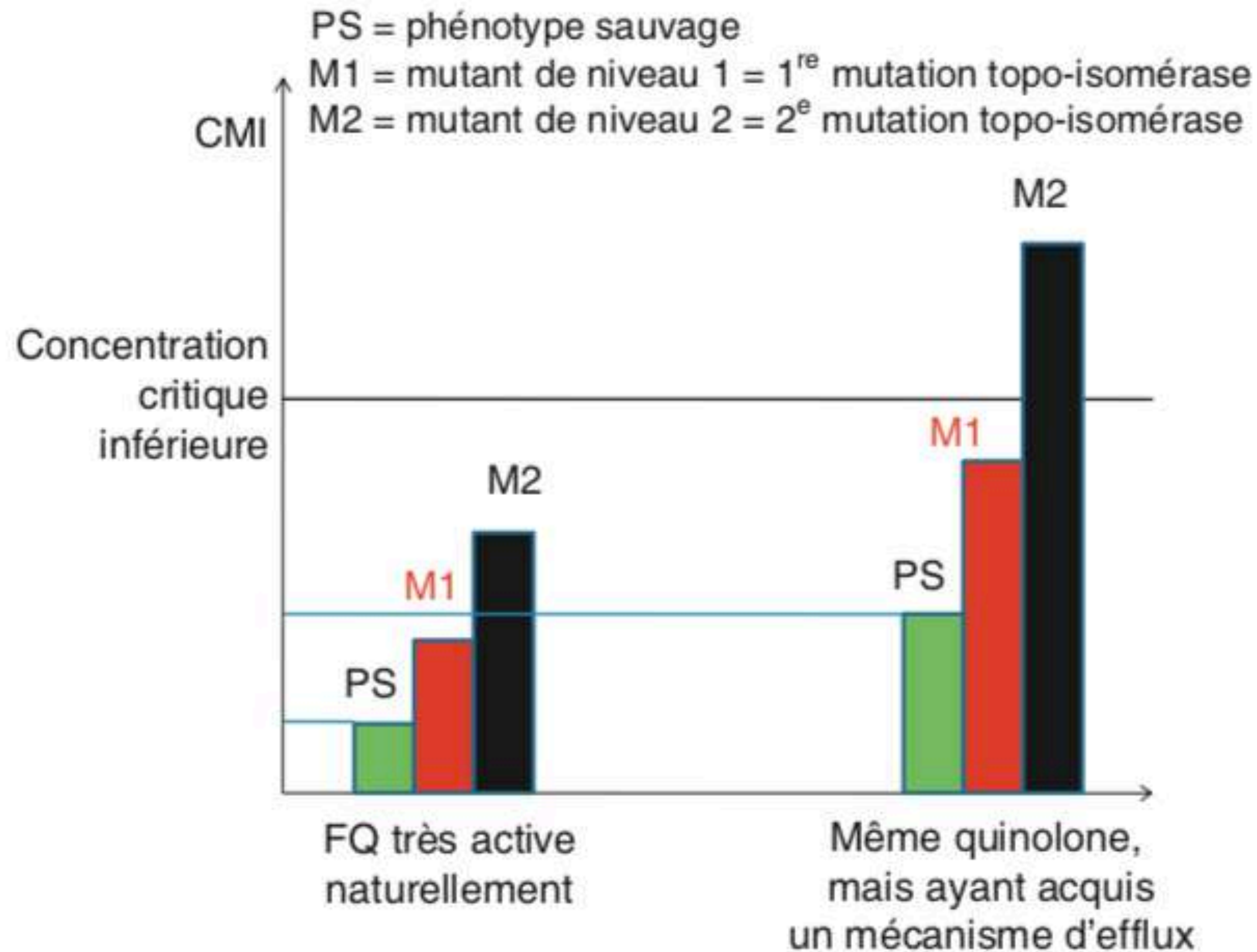
Diminution de la concentration

- Imperméabilité : Porine
- Efflux

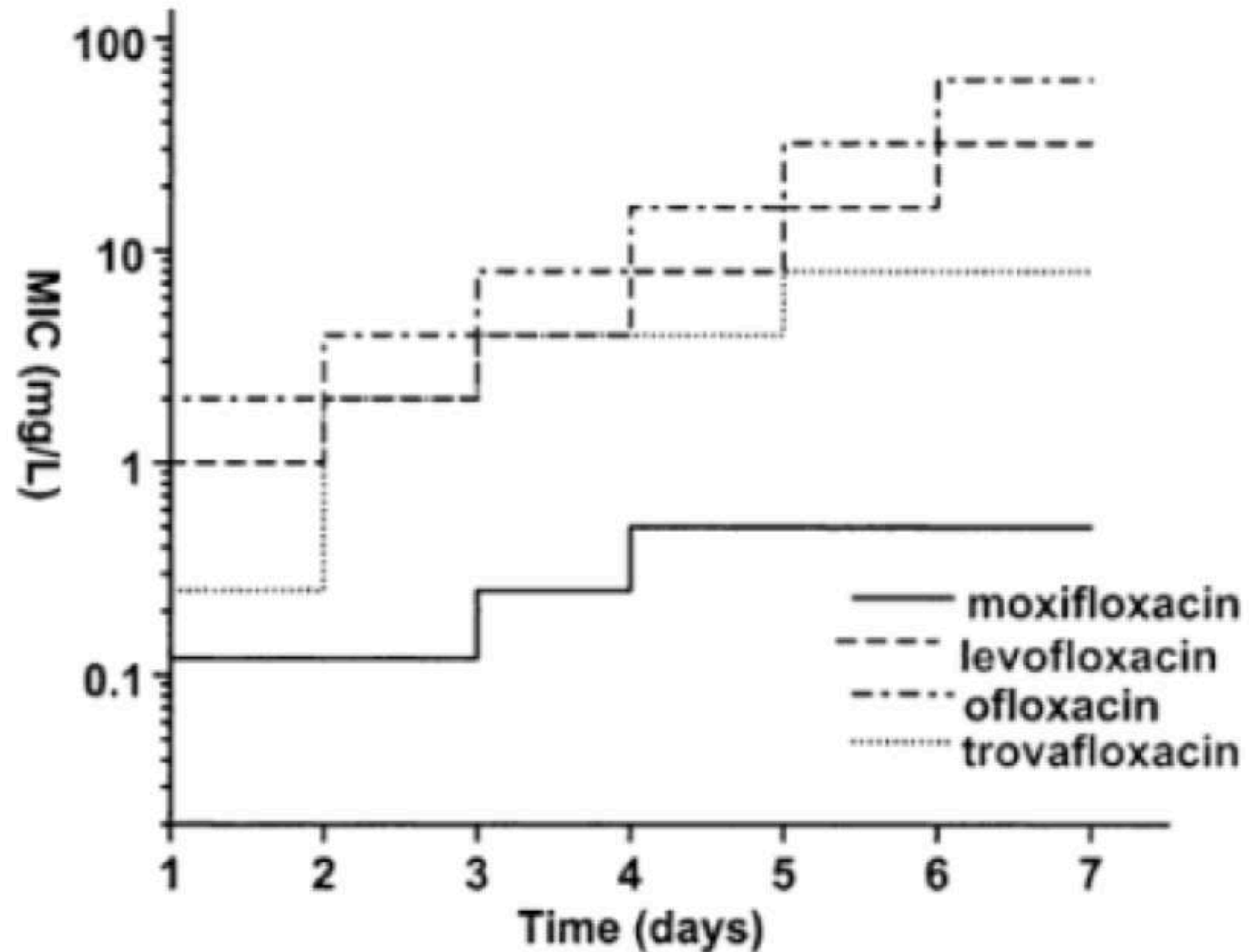
Résistance aux quinolones chez EB

| PHENOTYPE | Acide nalidixique | Norflo. | Cipro. | Mécanismes de résistance |
|-------------|----------------------|---------|--------|--|
| I (Sauvage) | S | S | S | – |
| II | I/R | S | S | Qnr |
| III | R | S/I | S | 1 mutation GyrA |
| IV | R | R | I/R | 1 mutation GyrA + 1-2 mutation ParC . 2 mut. GyrA + 1-2 mutation ParC |

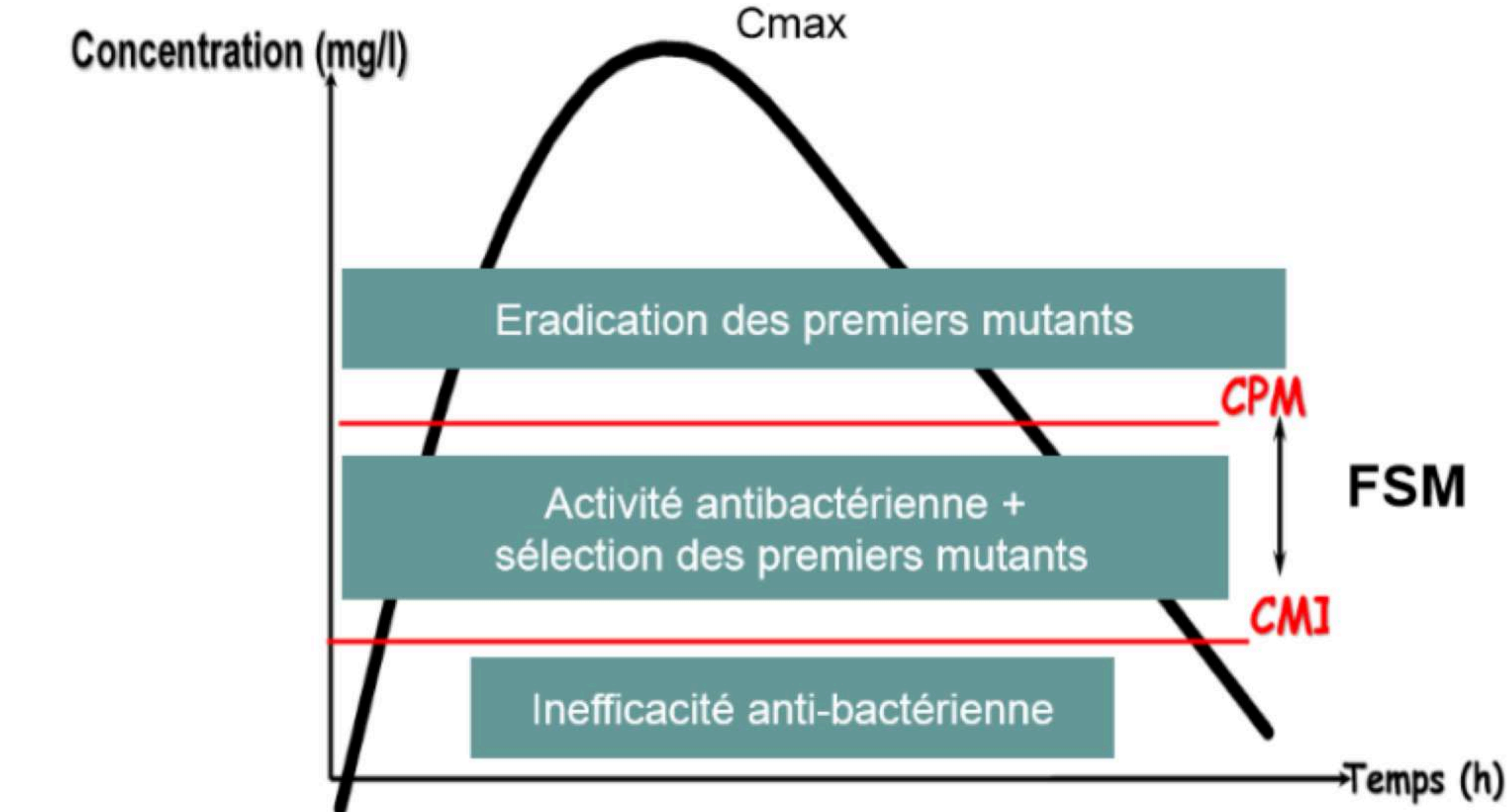
Impact de l'efflux/imperméabilité sur la CMI



Acquisition de la résistance



Comment l'éviter



Fenêtre large → grand risque de sélection de résistances!

Drlica Rev Med Microbiol 2004

Posologie correcte

Éviter d'utiliser les quinolones



Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Laboratory: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Susceptibility of Gram-Negative Isolates to Ciprofloxacin in a Hospital Setting

B. J. Langford,^a J. Seah,^a A. Chan,^a M. Downing,^{a,b} J. Johnstone,^{a,b,c} L. M. Matukas^{a,b}

St. Joseph's Health Centre, Toronto, Ontario, Canada^a; Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada^b; Public Health Ontario, Toronto, Ontario, Canada^c

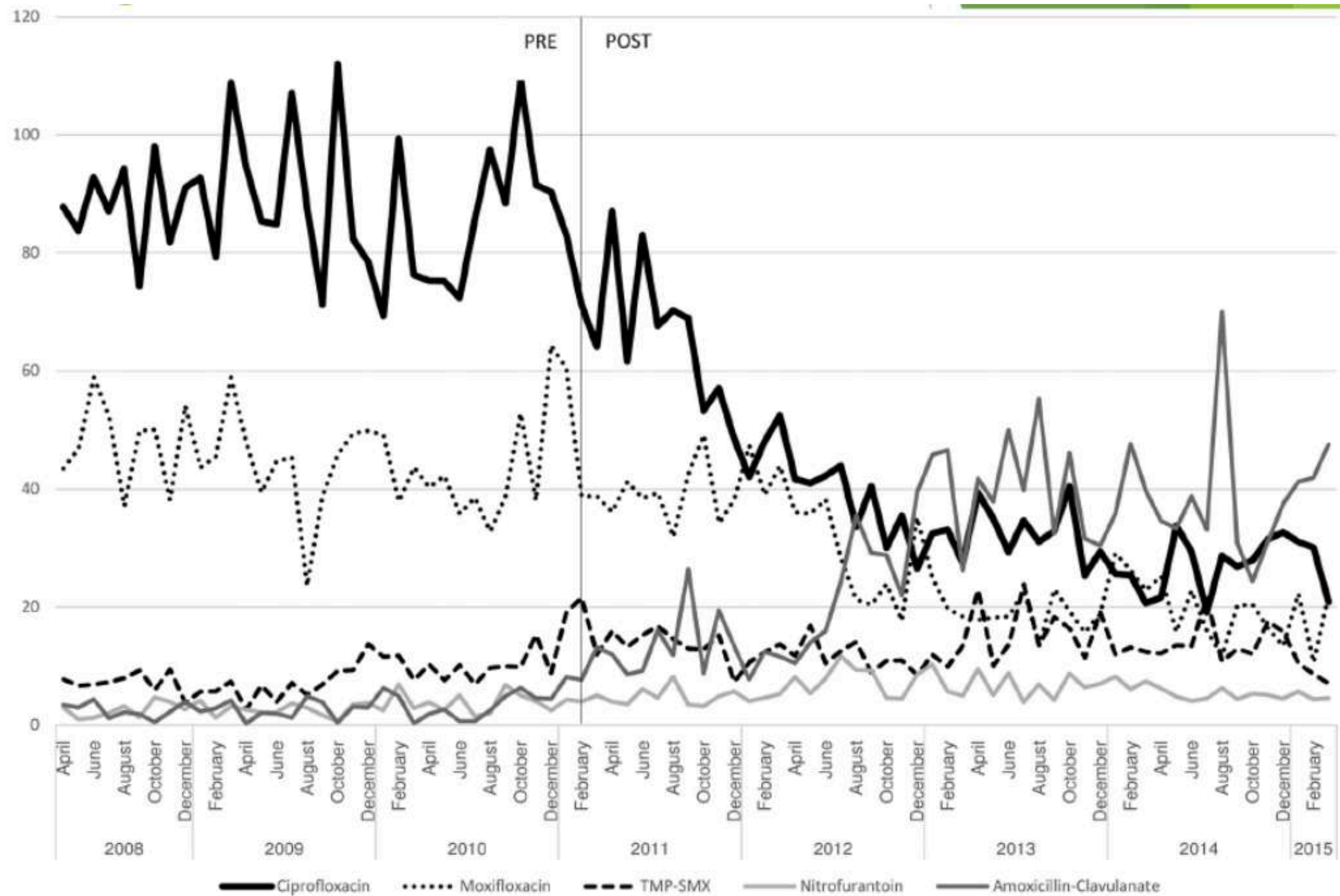
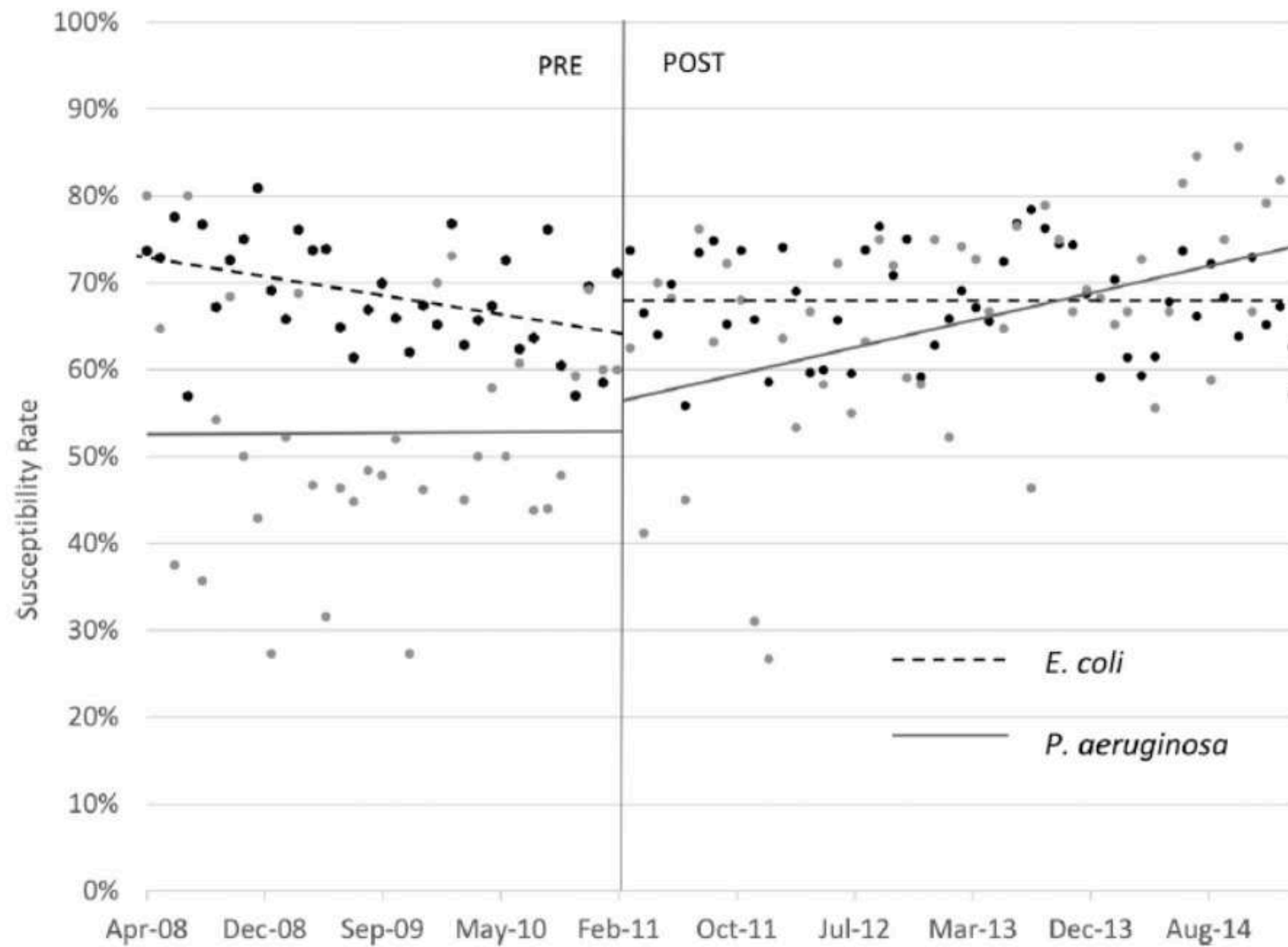


FIG 1 Antimicrobial utilization before and after ciprofloxacin selective reporting.



GLYCOPEPTIDES

Pharmacodynamie des Glycopeptides

- In vitro: bactéricidie dynamique :
 - ▶ Hyatt, Clin Pharm, 1995
 - ▶ Lowdin, AAC, 1998
- In vivo : infections expérimentales
 - ▶ péritonites (staph/pneumo) Knudsen, AAC, 1997 et 2000
 - ▶ endocardites (*S. aureus*) Chambers, AAC, 1990
 - ▶ endocardites (entérocoque) Lopez, AAC, 2001
- In vivo : clinique humaine
 - ▶ septicémies *S. aureus*, teicoplanine : Cmin et Qlmin corrélés au succès (Harding, AAC, 2000)
 - ▶ infections *S. aureus* meti-R, teicoplanine : importance de T>CMI, QI min=8 (Bantaar, JAC, 1999)

Glycopeptides sont temps dépendants

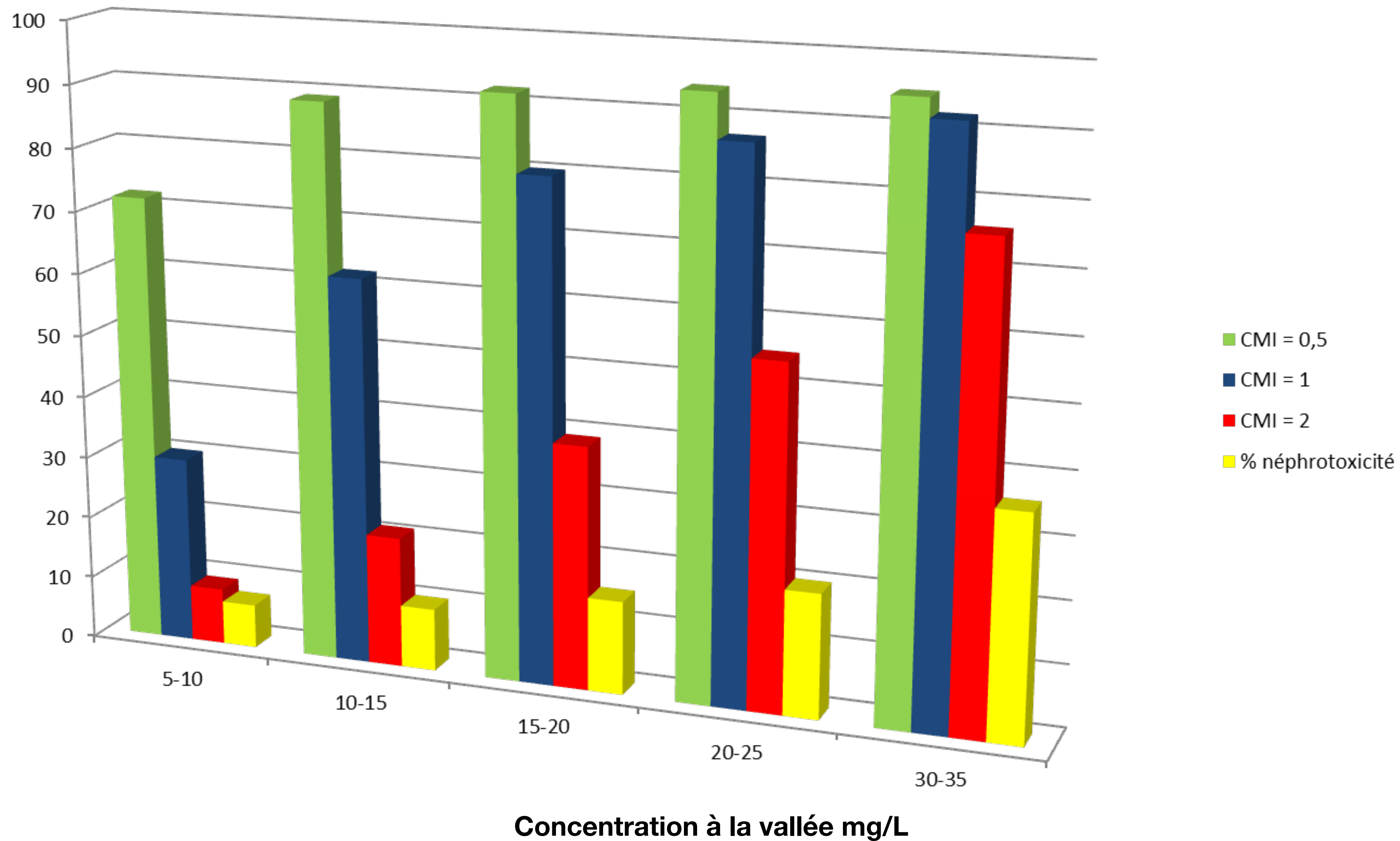
Pharmacodynamie des GP

- Paramètres prédictifs de l'efficacité bactérioclinique
 - ▶ QI rés. = 8
 - ▶ ASC/CMI = le + élevé possible (>400)
- Prévention de l'émergence de mutants résistants :
 - ▶ ASC/CMI 0-24h (>400)

Glycopeptides

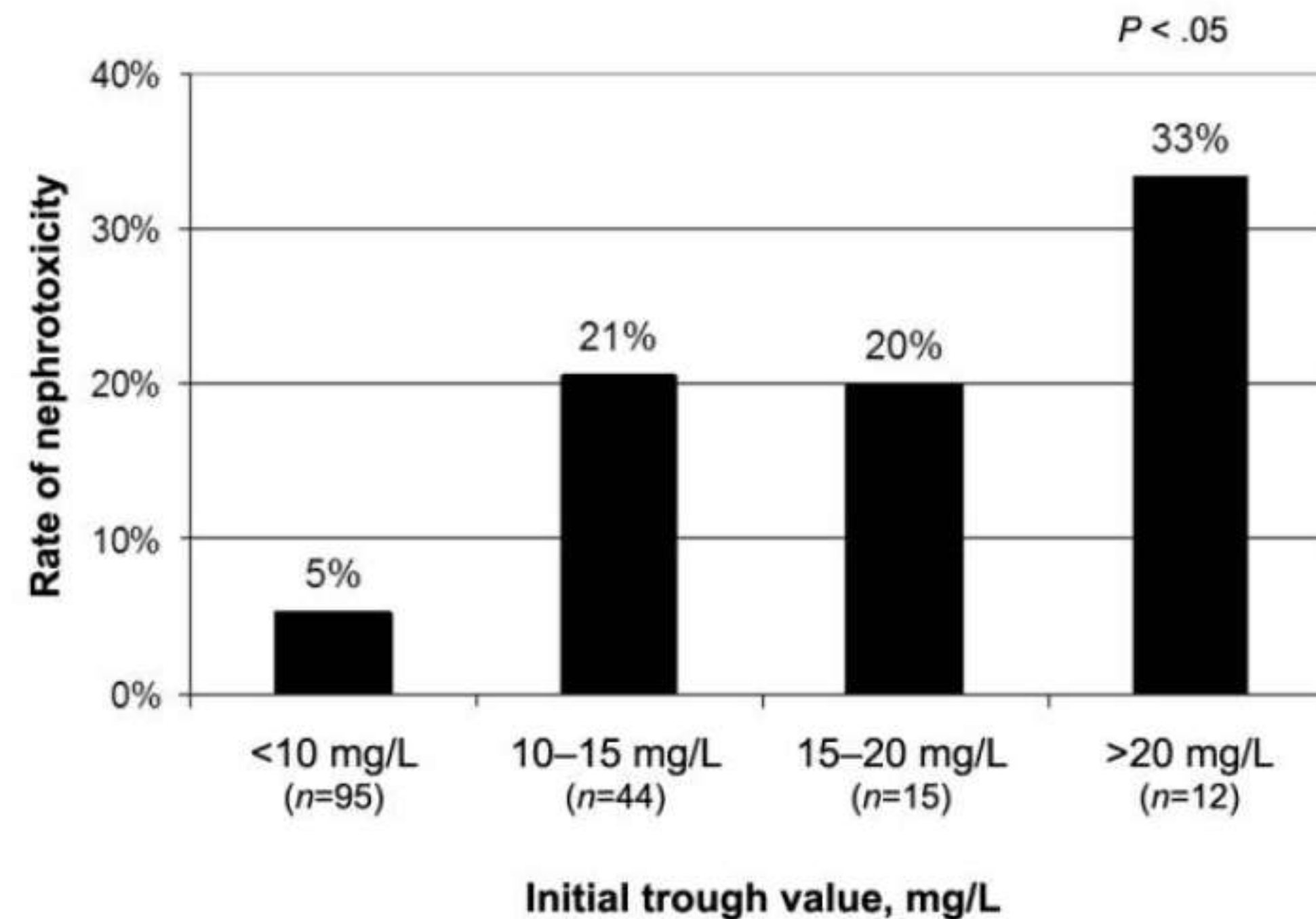
- Paramètre – clef : ASC 24h / CMI
 - ▶ Objectif > 400
- *S. aureus* : prévenir le passage
h VISA à VISA :
 - ▶ ASC/CMI > 600

Probabilité de guérison/de néphrotoxicité



Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

Thomas P. Lodise,^{1,2} Nimish Patel,¹ Ben M. Lomaestro,³ Keith A. Rodvold,⁴ and George L. Drusano²



Glycopeptides: QI résiduels

| CMI = I | Nombre d'injections / 24h | | | |
|---------------------|---------------------------|---|---|----|
| | I | 2 | 3 | 4 |
| Teicoplanine 400 | 10-15 | | | |
| Vancomycine 500 | 2 | 6 | 8 | 10 |

(valeur cible : QI= 8)

Glycopeptides: QI résiduels

| CMI = 2 | Nombre d'injection / 24h | | | |
|----------------------------------|--------------------------|---|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Teicoplanine 400 | 5 | | | |
| Vancomycine 500 | 1 | 3 | 4 | 5 |
| Teicoplanine 800 | 8 | | | |
| Vancomycine Ig | 1 | 2 | 3 | |
| Vancomycine perf Css= 30 mg/l | | | 15 | |

(valeur cible : QI= 8)

Glycopeptides: ASC / CMI

| CMI = I | Nombre d'injections / 24h | | | |
|---------------------|---------------------------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Teicoplanine 400 mg | 526 | | | |
| Vancomycine 500 mg | 116 | 232 | 348 | 464 |

Cible ASC/CMI = 400 hVISA à VISA : ASC/CMI > 600

Glycopeptides: ASC / CMI

| CMI = 2 | Nombre d'injections / 24h | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Teicoplanine 400 | 260 | | | |
| Vancomycine 500 | 60 | 120 | 180 | 230 |
| Teicoplanine 800 | 600 | | | |
| Vancomycine Ig | 110 | 220 | 340 | |
| Vancomycine perf Css= 30 mg/l | | 360 | | |

Cible ASC/CMI = 400 hVISA à VISA : ASC/CMI > 600

| ASC 0-24/ CMI | | | |
|--------------------------------------|----------------------|------|---------|
| | CMI = 0.5 | | CMI = 2 |
| | CMI 1 | | |
| Vancomycine 2 x 1g / 24h | 880 | 440 | 220 |
| Vancomycine perfusion continue | Plateau à 30 mg/l | 1440 | 720 |
| | Plateau à 15 mg/l | 720 | 360 |

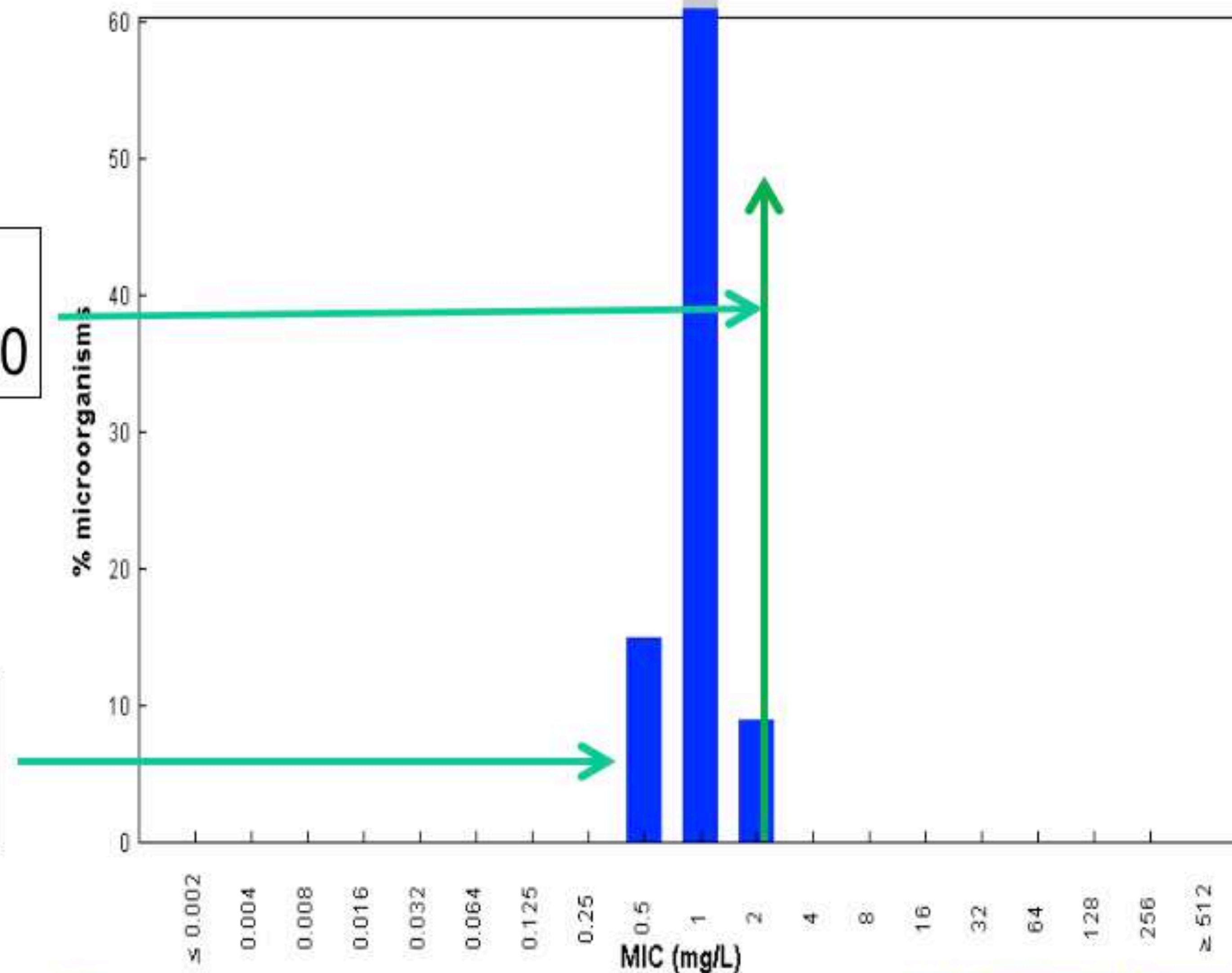
Cible PK/PD =
ASC / CMI = 400- 600

Cible PK/PD
ASC = 800 -1200

Cible PK/PD
ASC = 300

Vancomycin / *Staphylococcus aureus*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-04-21

ons include collated data from multiple sources, geographical area and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 2 mg/L

87764 observations (33 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L

EN PRATIQUE

Paramètres prédictifs/Dosage

- Béta-lactamines :

- ▶ $T > 4-8 \text{ CMI} = 100 \% \text{ (E)}$
- ▶ $\text{QI res (Cres/CMI)} = 4-8 \text{ (E)}$
- ▶ $\text{ASC/CMI} > 250 \text{ (R)}$

- Glycopeptides:

- ▶ $\text{ASC/CMI} > 400-600 \text{ (E+R)}$
- ▶ $\text{QI res (Cres/CMI)} = 8 \text{ (E)}$

- Aminosides :

- ▶ $\text{QI pic (Cpic/CMI)} : 8 \text{ (E+R)}$

Résiduelle = 8 CMI

Résiduelle = 8CMI

$\text{Pic} = 8 \text{ CMI}/(\text{résiduelle pour toxicité})$

Importance de la CMI

- Elle « gère » tous les paramètres
- Elle impose les voies d'administration
- Elle impose les posologies
- Elle participe au choix de l'antibiotique

CONCLUSION

Conclusion

- La PK/PD : approche mixte, pharmacocinétique et bactériologique
- Elle a permis de mieux cerner les modalités d'action des antibiotiques
- PK/PD définit des paramètres « prédictifs » de la prévention de la sélection de résistance
- Ceux-ci imposent de connaître la sensibilité des bactéries en termes de CMI, (CMP?), et de doser les AB
- Elle a donné des bases au suivi thérapeutique
- Infections sévères , ou à bactéries de sensibilité diminuée



Merci de votre attention...