

IMPLÉMENTATION DU MODÈLE HFIM EN NORMANDIE

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE VIS-À-VIS DES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRALES RÉSISTANTES AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^{ÈME} GÉNÉRATION EN RÉANIMATION (OPT3R)

Sous la direction du Dr Kévin Alexandre

Dr Marion GIRY



DYNAMICURE - UMR 1311 INSERM
Rouen

Rencontres normandes de microbiologie

22 mai 2023



Sommaire

Sommaire

1

Le modèle HFIM

Sommaire

1

Le modèle HFIM

2

Avantages et inconvénients

Sommaire

1

Le modèle HFIM

2

Avantages et inconvénients

3

Le projet OPT3R

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Sommaire

1

Le modèle HFIM

2

Avantages et inconvénients

3

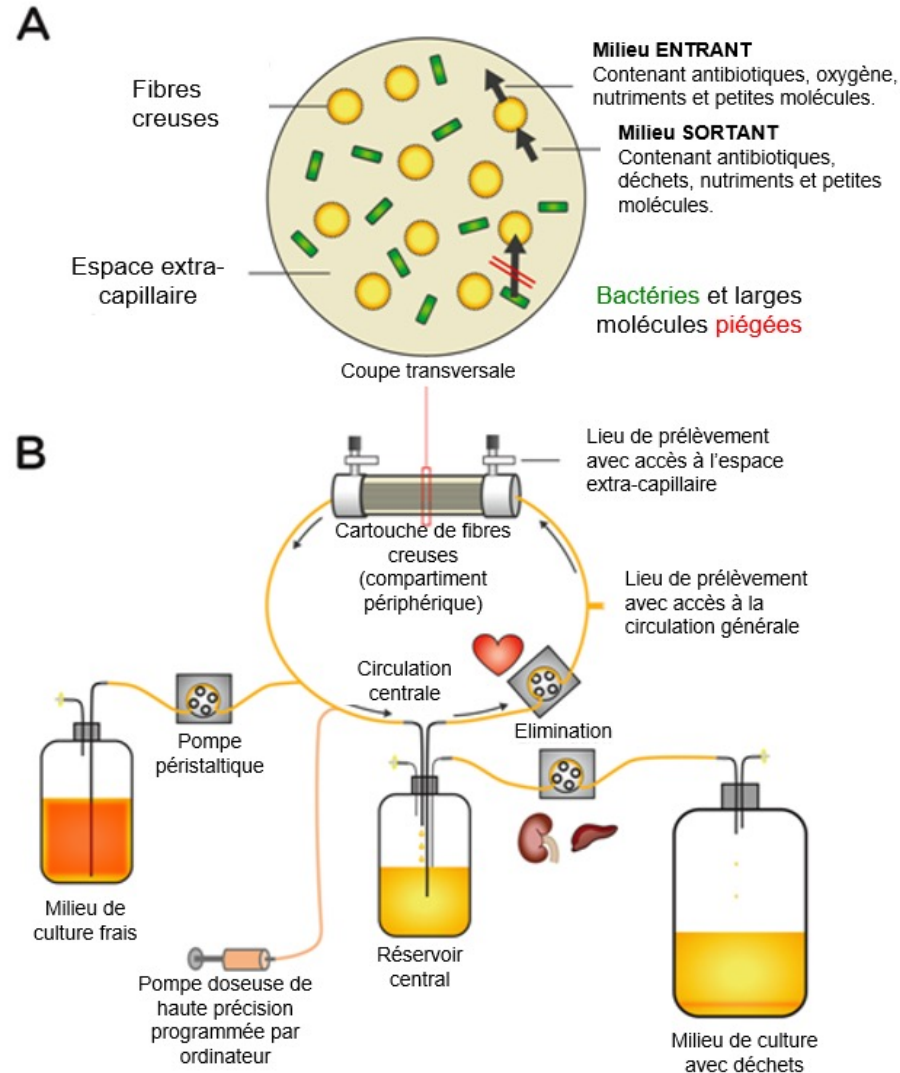
Le projet OPT3R

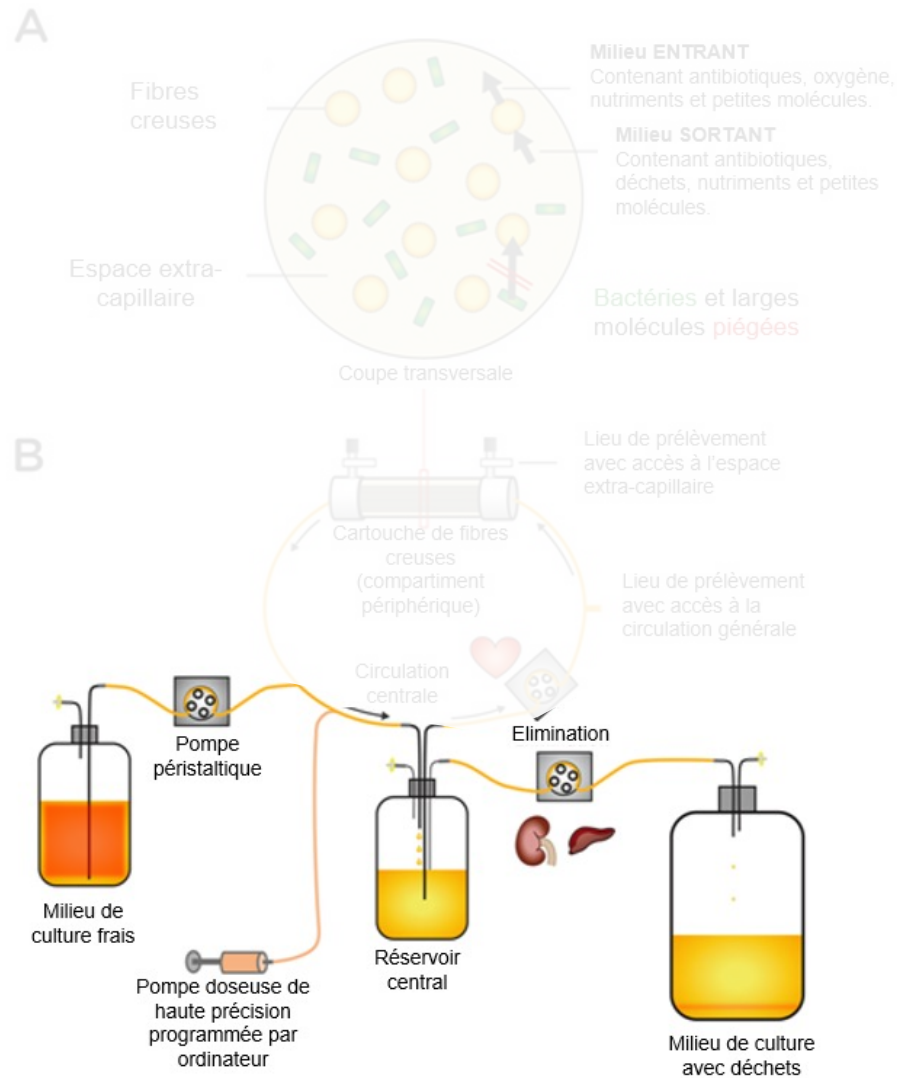
Modèle HFIM

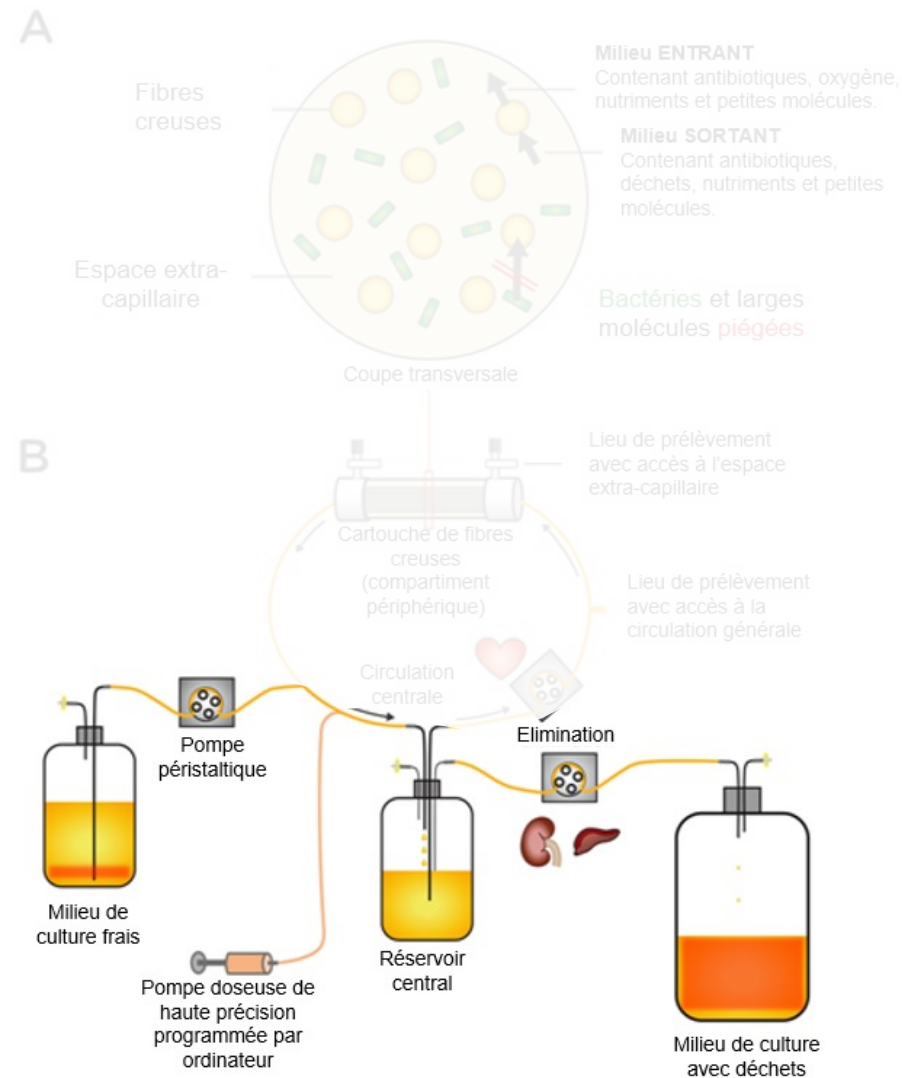
Avantages et inconvénients

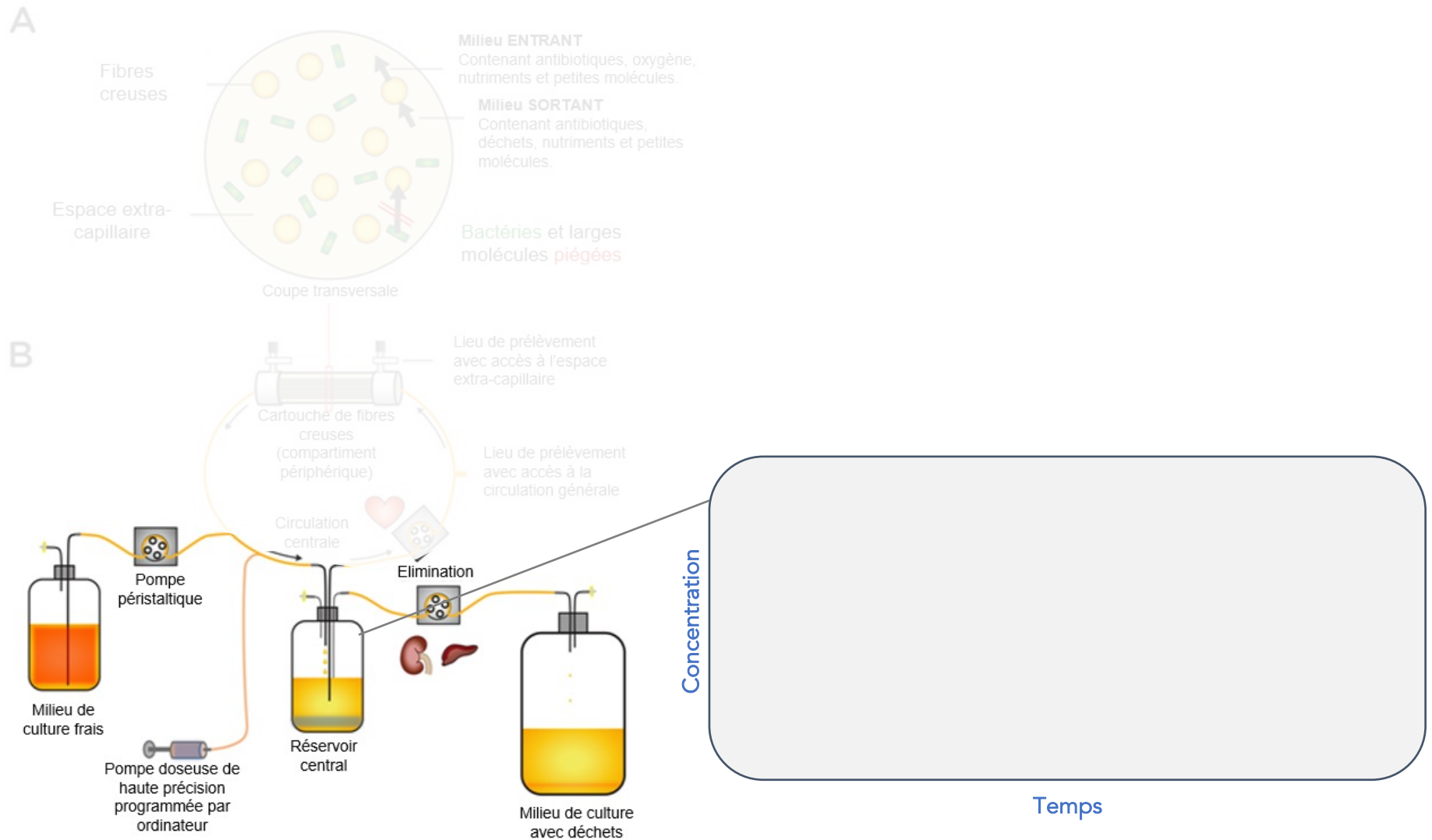
Projet OPT3R

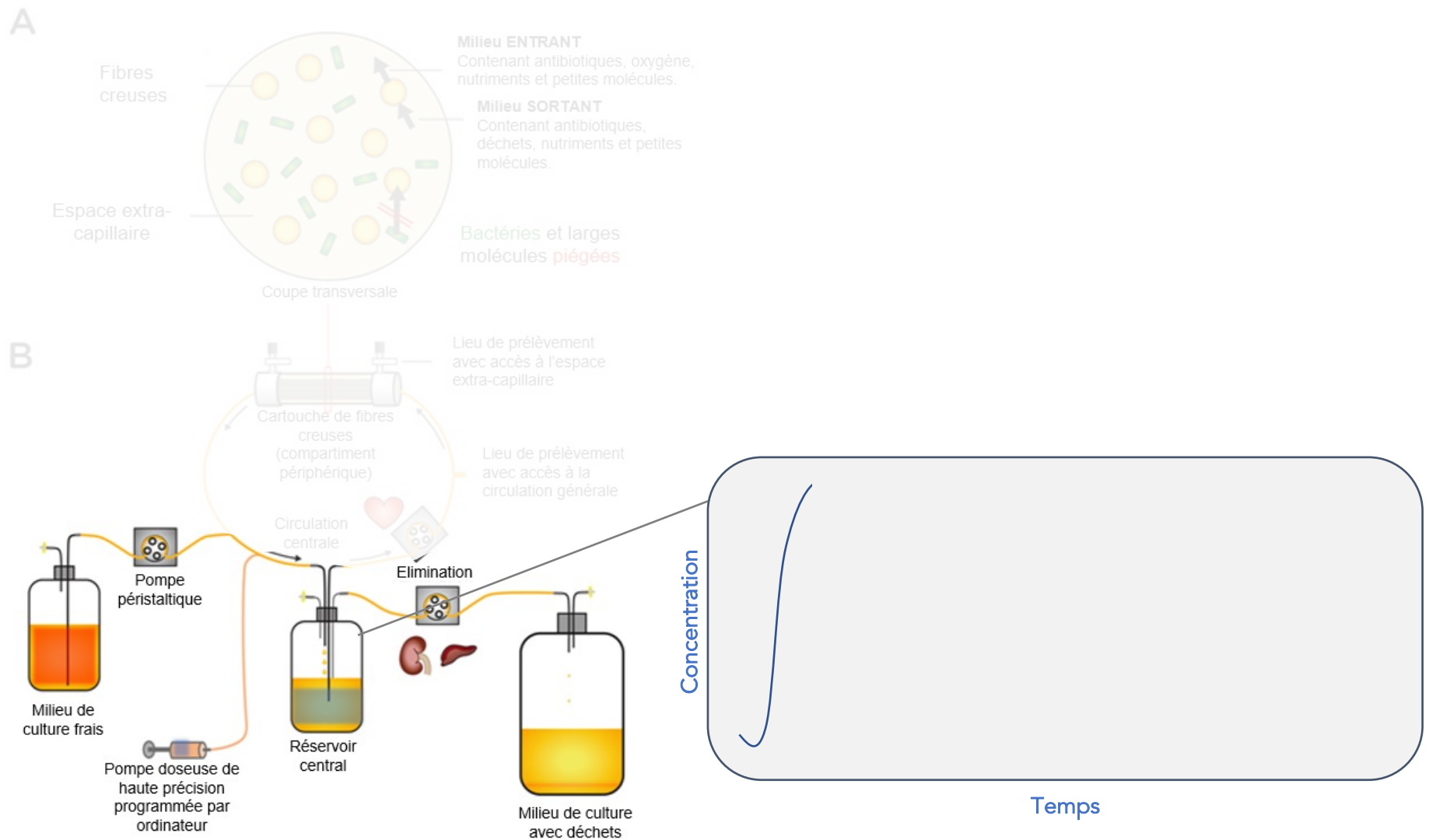
HFIM : Hollow Fiber Infection Model

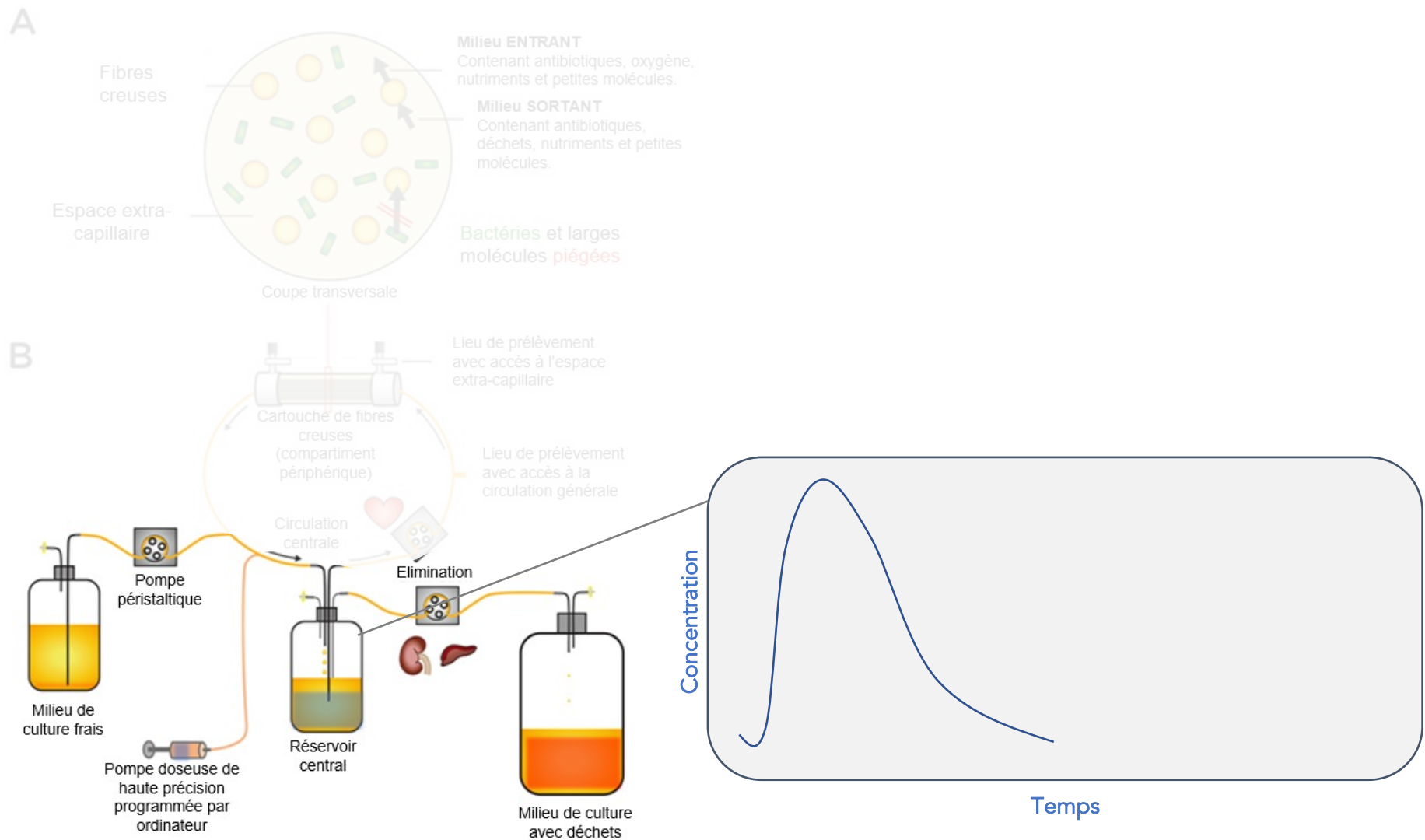


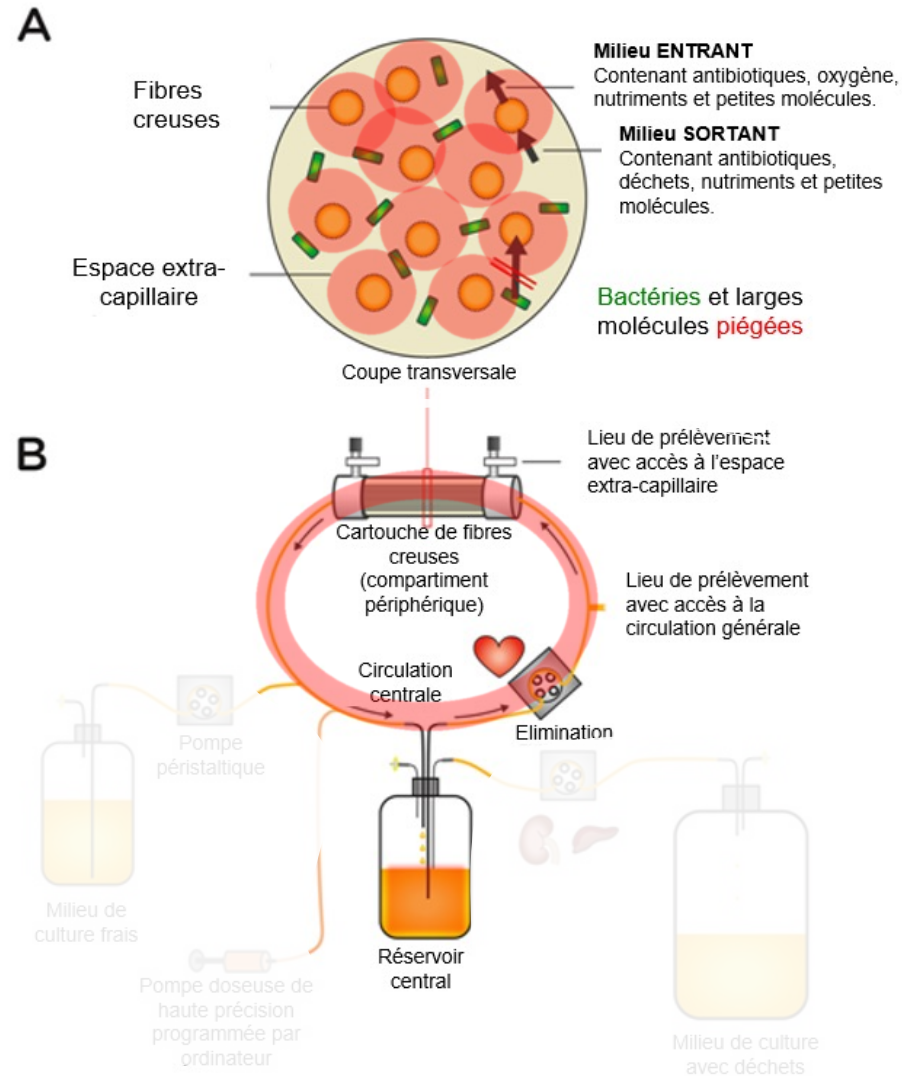


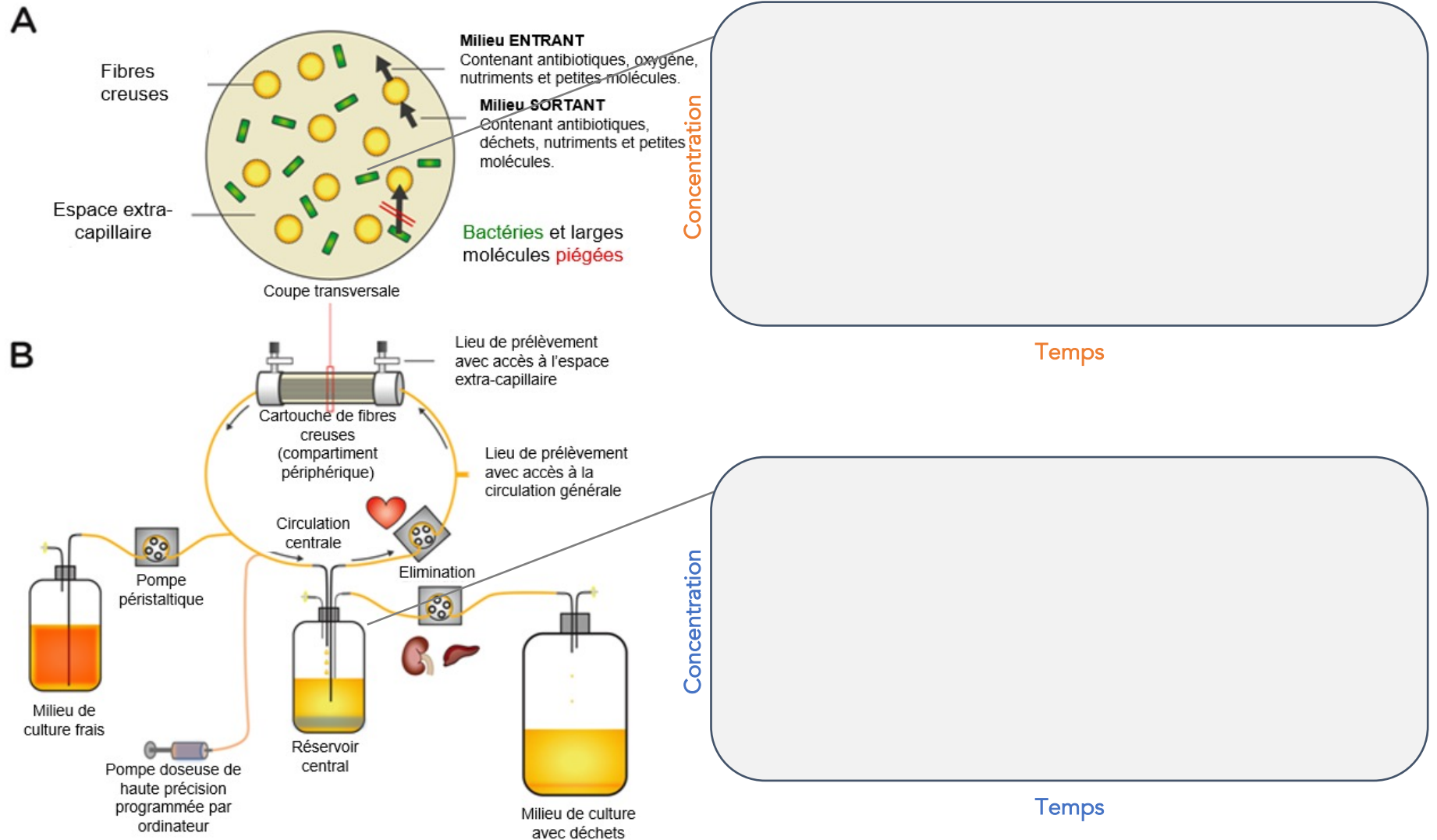


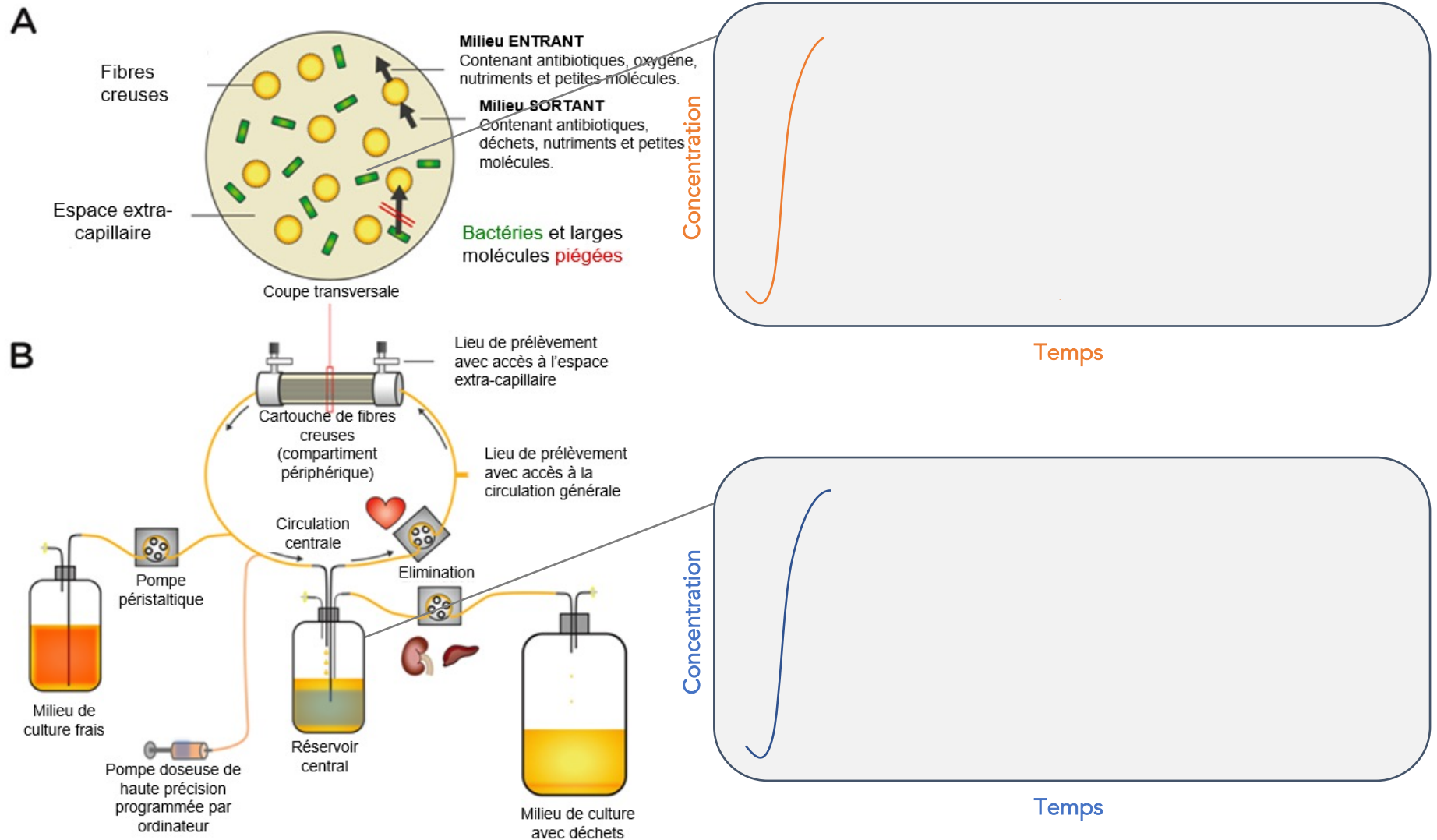


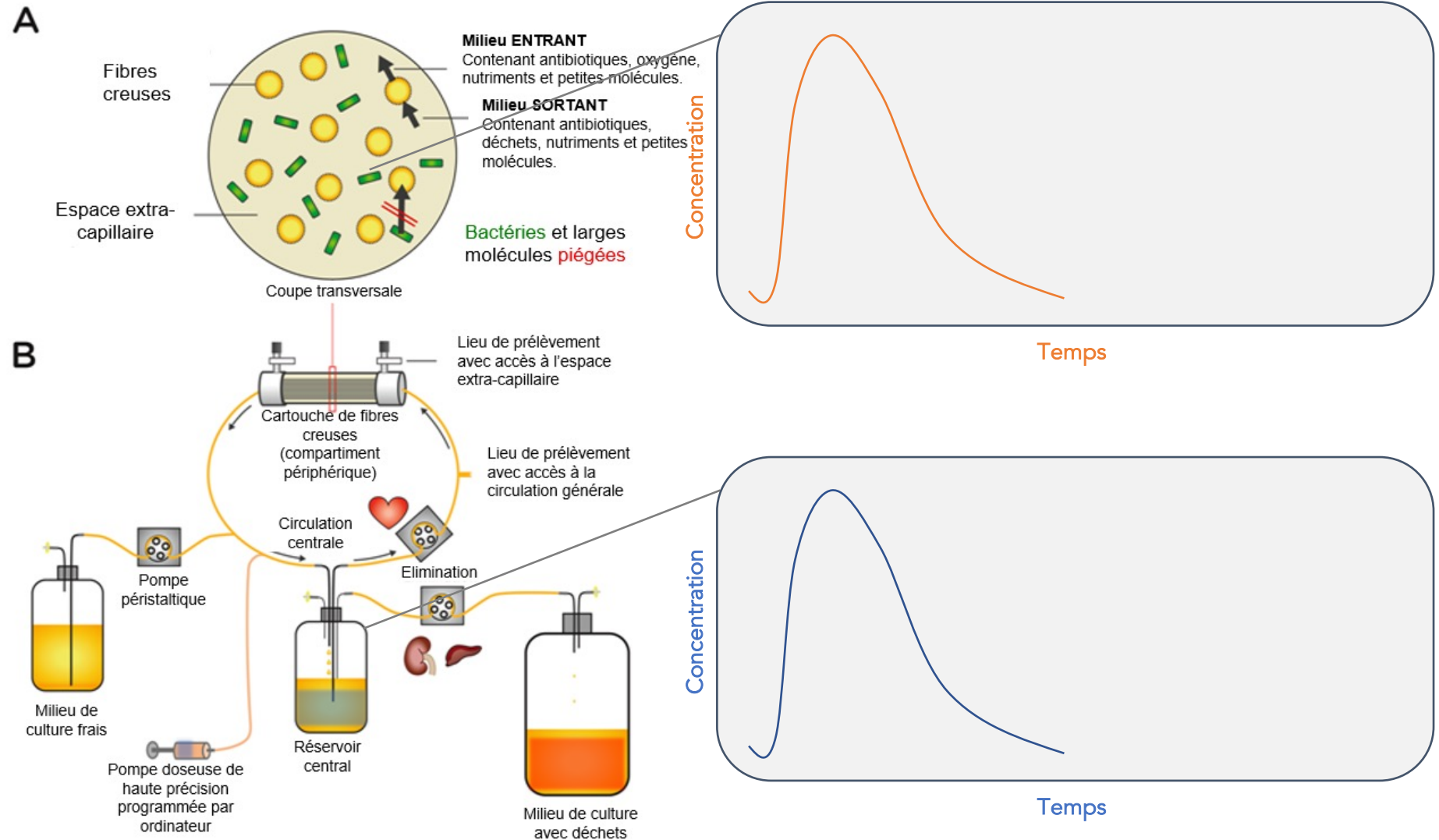




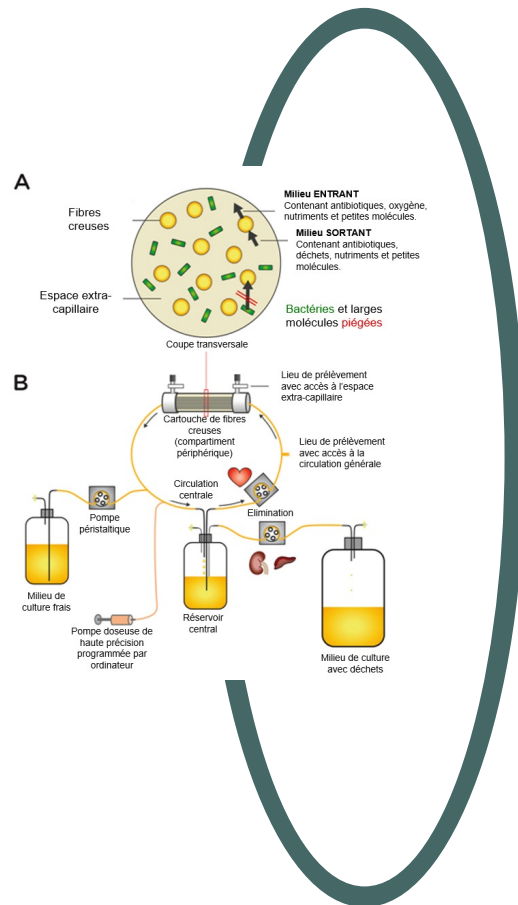






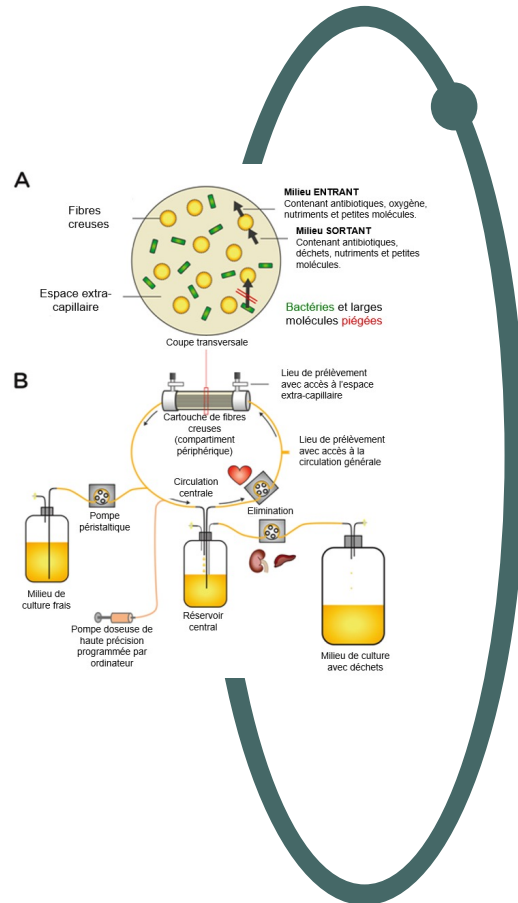


Avantages

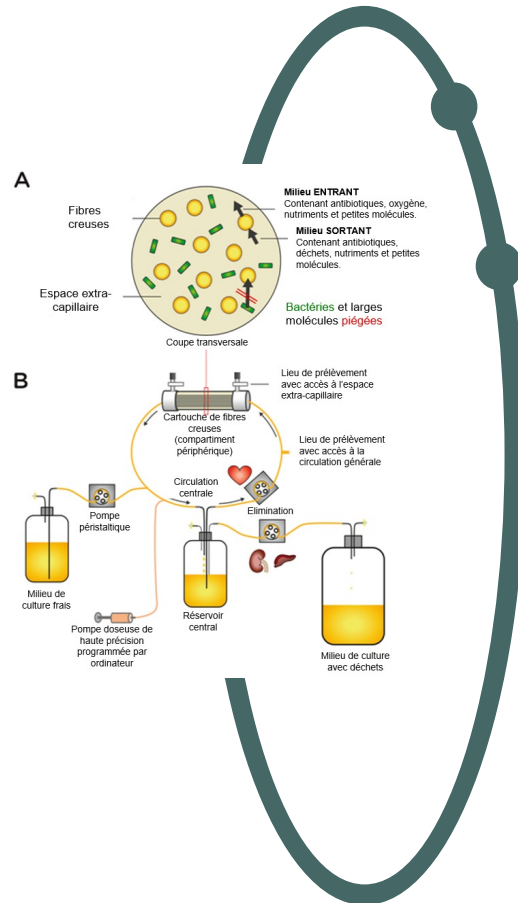


Avantages

✓ Concentration connue / impact sur une bactérie spécifique



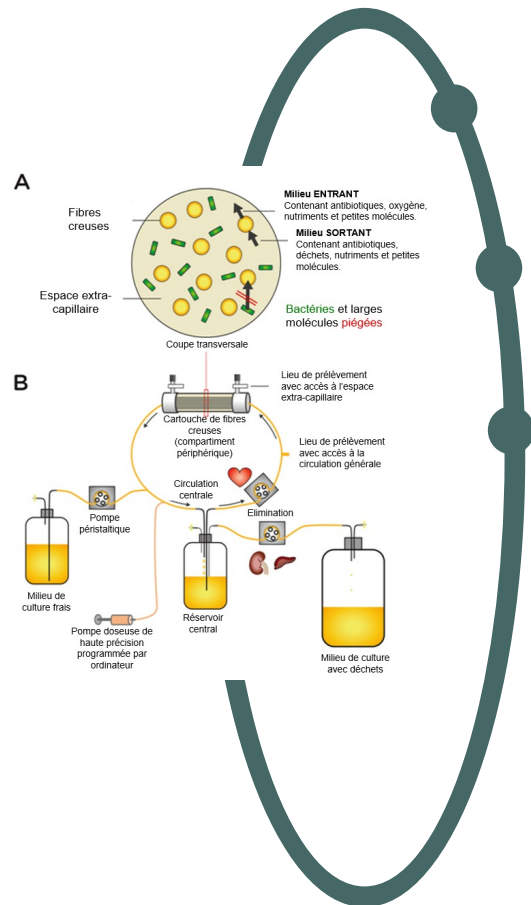
Avantages



✓ Concentration connue / impact sur une bactérie spécifique

✓ Sélection de mutants résistants sur une durée similaire en thérapeutique humaine

Avantages

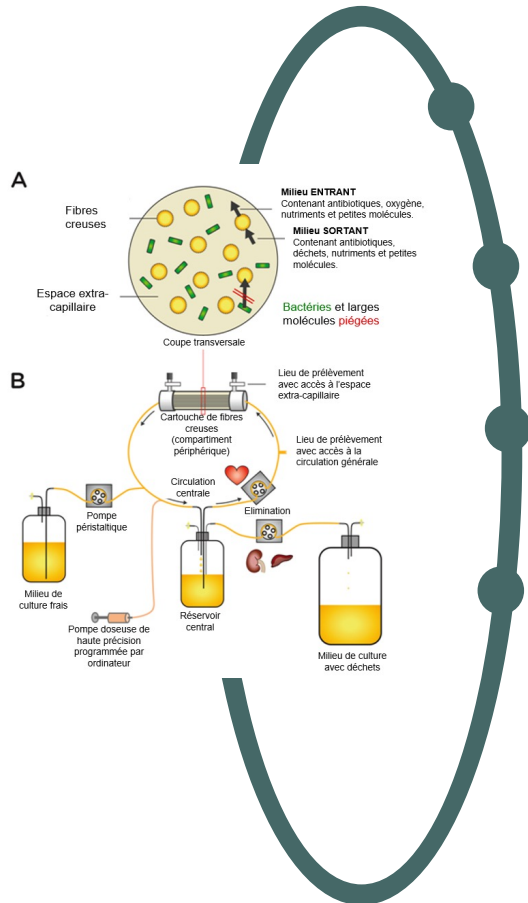


✓ Concentration connue / impact sur une bactérie spécifique

✓ Sélection de mutants résistants sur une durée similaire en thérapeutique humaine

✓ Association d'antibiotiques

Avantages



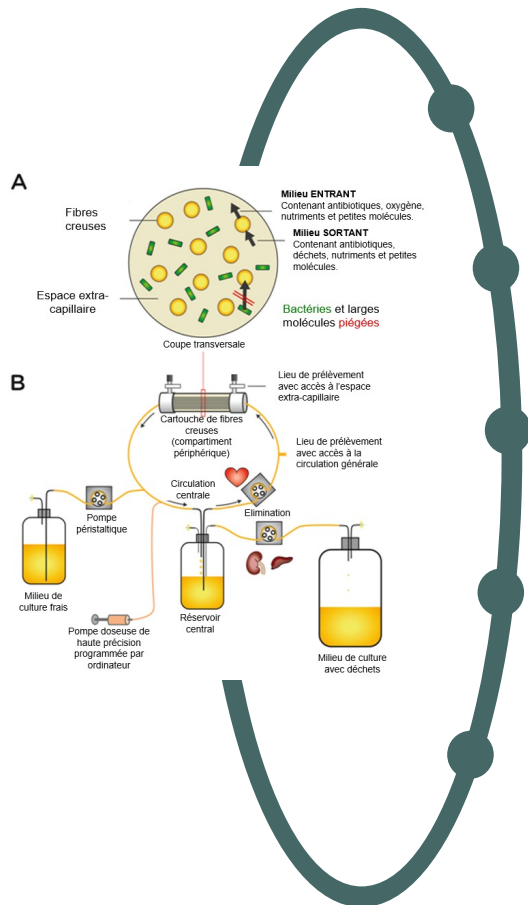
✓ Concentration connue / impact sur une bactérie spécifique

✓ Sélection de mutants résistants sur une durée similaire en thérapeutique humaine

✓ Association d'antibiotiques

✓ Profils multi-exponentiels

Avantages



✓ Concentration connue / impact sur une bactérie spécifique

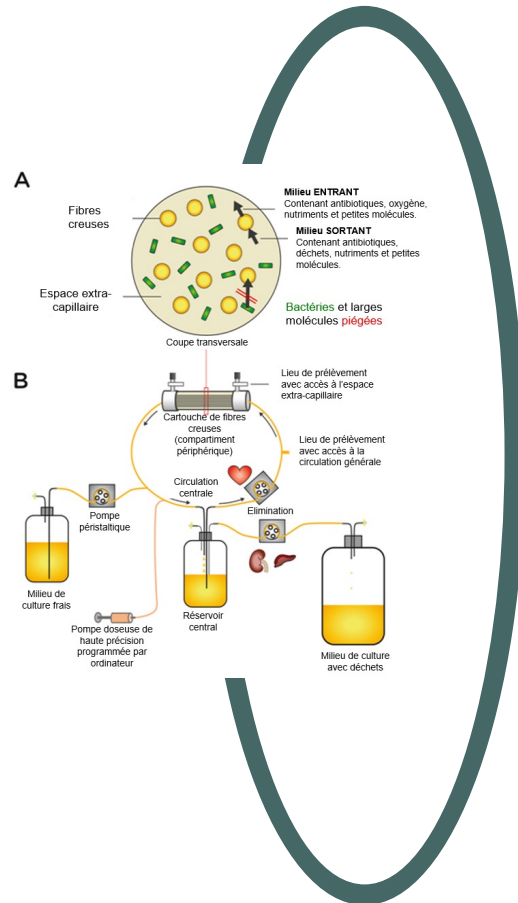
✓ Sélection de mutants résistants sur une durée similaire en thérapeutique humaine

✓ Association d'antibiotiques

✓ Profils multi-exponentiels

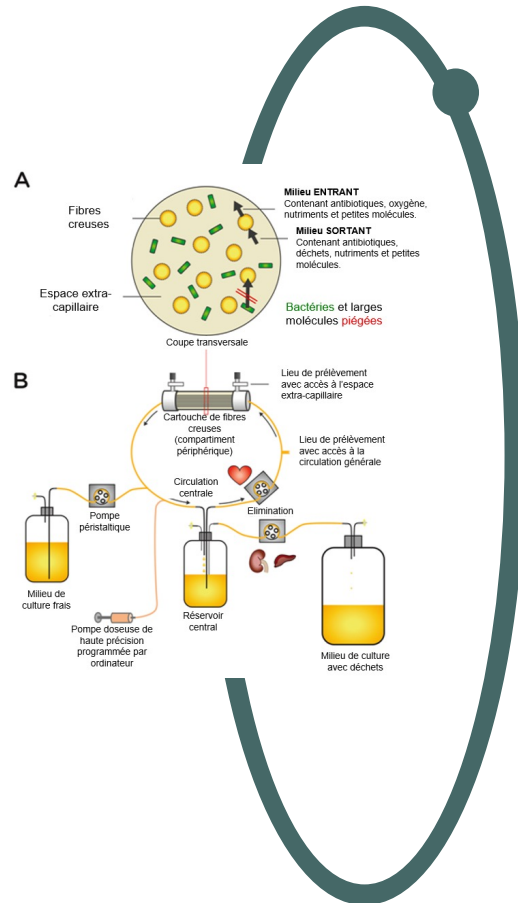
✓ Stratégies 3R : réduire l'expérimentation animale

Inconvénients et écueils potentiels

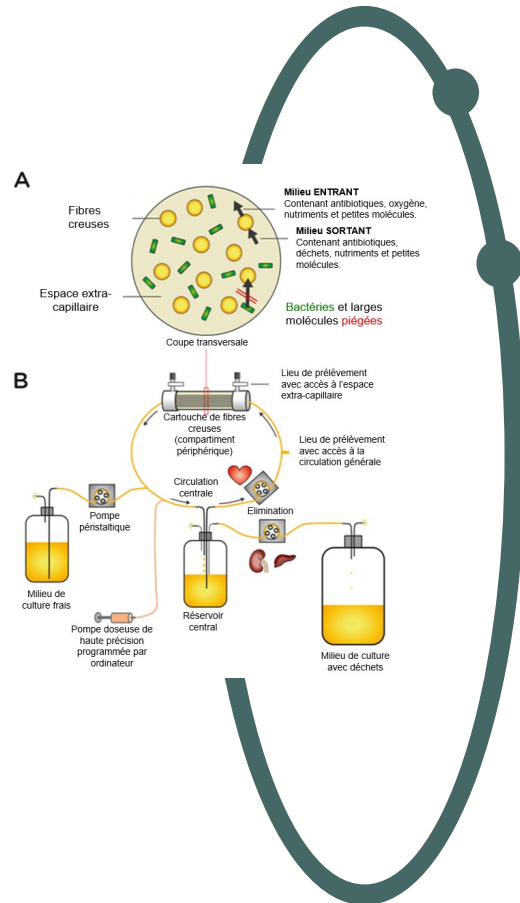


Inconvénients et écueils potentiels

✓ Lourdeur de mise en place



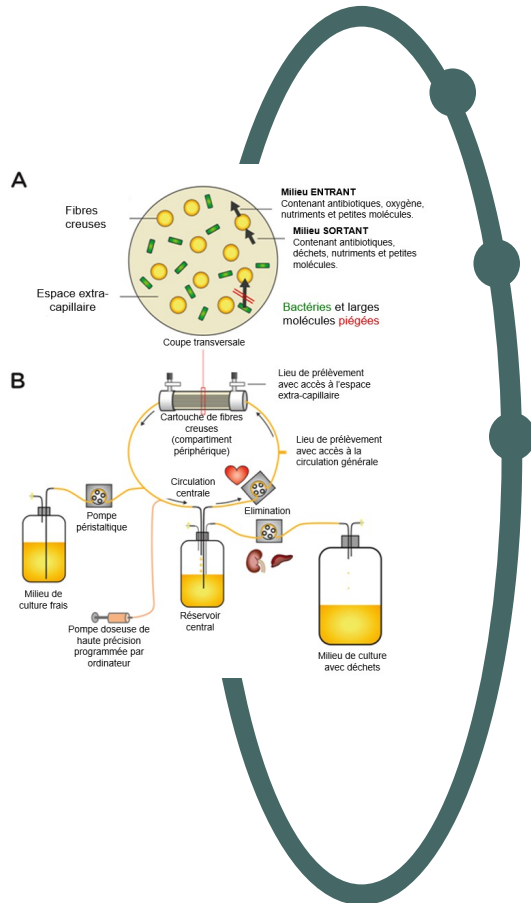
Inconvénients et écueils potentiels



✓ Lourdeur de mise en place

✓ Coût non négligeable

Inconvénients et écueils potentiels

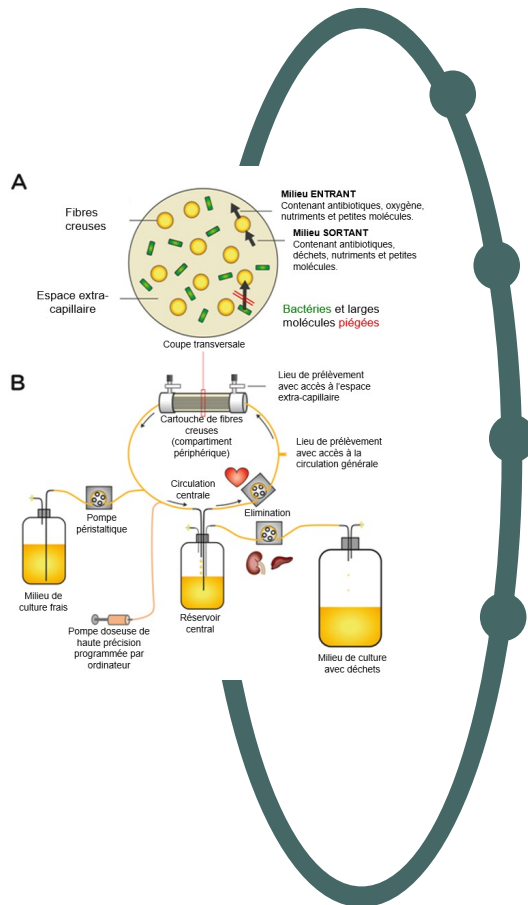


✓ Lourdeur de mise en place

✓ Coût non négligeable

✓ Incompatibilité molécule / matériel des fibres creuses

Inconvénients et écueils potentiels



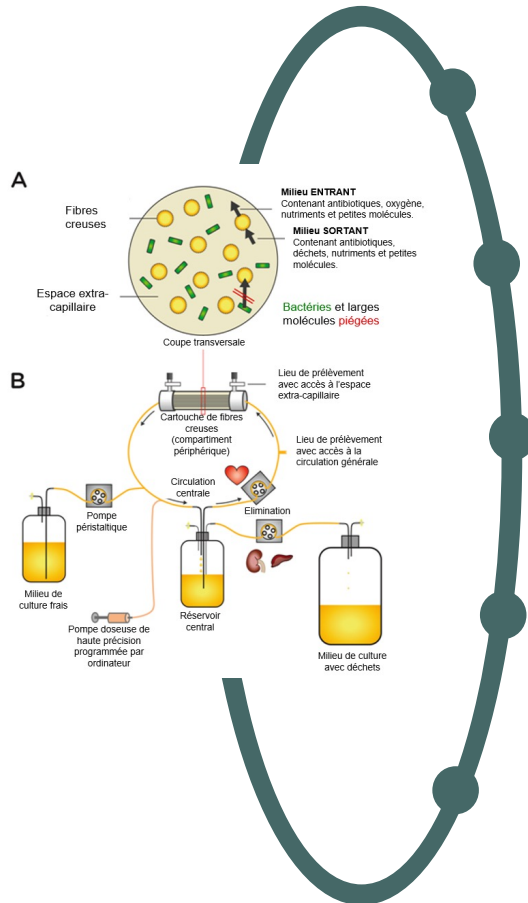
✓ Lourdeur de mise en place

✓ Coût non négligeable

✓ Incompatibilité molécule / matériel des fibres creuses

✓ Biofilm ?

Inconvénients et écueils potentiels



✓ Lourdeur de mise en place

✓ Coût non négligeable

✓ Incompatibilité molécule / matériel des fibres creuses

✓ Biofilm ?

✓ Absence de prise en compte du système immunitaire

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Projet OPT3R



Projet OPT3R

Optimisation thérapeutique vis-à-vis des infections à
Entérobactérales résistantes aux céphalosporines de 3^{ème}
génération en réanimation



Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Fardeau du sepsis

Fardeau du sepsis

- **Sepsis :**
 - 30 millions de personnes / an
 - 6 millions de décès / an
 - Surcoût d'environ 30 000€ / patient

Fardeau du sepsis

- **Sepsis :**
 - 30 millions de personnes / an
 - 6 millions de décès / an
 - Surcoût d'environ 30 000€ / patient

=> Priorité Santé publique – OMS



Organisation
mondiale de la Santé

Fardeau du sepsis

- **Sepsis :**
 - 30 millions de personnes / an
 - 6 millions de décès / an
 - Surcoût d'environ 30 000€ / patient

=> Priorité Santé publique – OMS



Organisation
mondiale de la Santé

- **Surviving Sepsis Campaign (SSC)** : nécessité d'initier une antibiothérapie adaptée dès la première heure de prise en charge

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Fardeau du sepsis

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Fardeau du sepsis

**Antibiothérapie
adaptée**

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

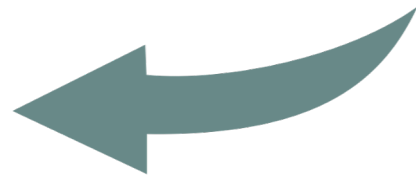
Fardeau du sepsis

**Antibiothérapie
adaptée**



Fardeau du sepsis

**Antibiothérapie
adaptée**



- Spectre antimicrobien incluant la(les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection

Fardeau du sepsis

Antibiothérapie adaptée

- Spectre antimicrobien incluant la(les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection

- Schéma posologique adapté

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Entérobactérales résistantes aux C3G

Entérobactérales résistantes aux C3G



Augmentation
de la résistance
antimicrobienne

Entérobactérales résistantes aux C3G



Augmentation
de la résistance
antimicrobienne



Mortalité et
morbidité
augmentées

Entérobactérales résistantes aux C3G



Augmentation
de la résistance
antimicrobienne

Mortalité et
morbidité
augmentées

**Baisse probabilité
antibiothérapie
adaptée**

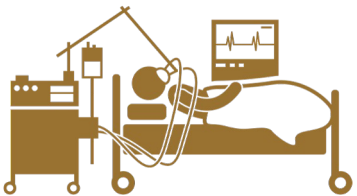
Entérobactérales résistantes aux C3G



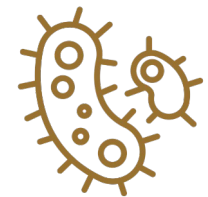
Augmentation
de la résistance
antimicrobienne

Mortalité et
morbidité
augmentées

**Baisse probabilité
antibiothérapie
adaptée**



Réanimation : *Enterobacterales* isolées = BLSE :
=> 18% en 2017 vs 10% en 2005



Impact PK/PD du sepsis

- **Modifications PK/PD du sepsis:**

- ➡ Volume de distribution
- Modification de la clairance des antibiotiques :
 - ➡ : insuffisance rénale aigue
 - ➡ : augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) = ARC (*Augmented renal clearance*)

Impact PK/PD du sepsis

- **Modifications PK/PD du sepsis:**

- ➡ Volume de distribution
- Modification de la clairance des antibiotiques :
 - ➡ : insuffisance rénale aigue
 - ➡ : augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) = ARC (*Augmented renal clearance*)

ARC (40% des
patients en
sepsis)

Impact PK/PD du sepsis

- **Modifications PK/PD du sepsis:**

- ➡ Volume de distribution
- Modification de la clairance des antibiotiques :
 - ➡ : insuffisance rénale aigue
 - ➡ : augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) = ARC (*Augmented renal clearance*)

ARC (40% des
patients en
sepsis)

Sous-dosages

Impact PK/PD du sepsis

- **Modifications PK/PD du sepsis:**

- ➤ Volume de distribution
- Modification de la clairance des antibiotiques :
 - ➤ : insuffisance rénale aigue
 - ➤ : augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) = ARC (*Augmented renal clearance*)

ARC (40% des patients en sepsis)

Sous-dosages

**Diminution
efficacité clinique**

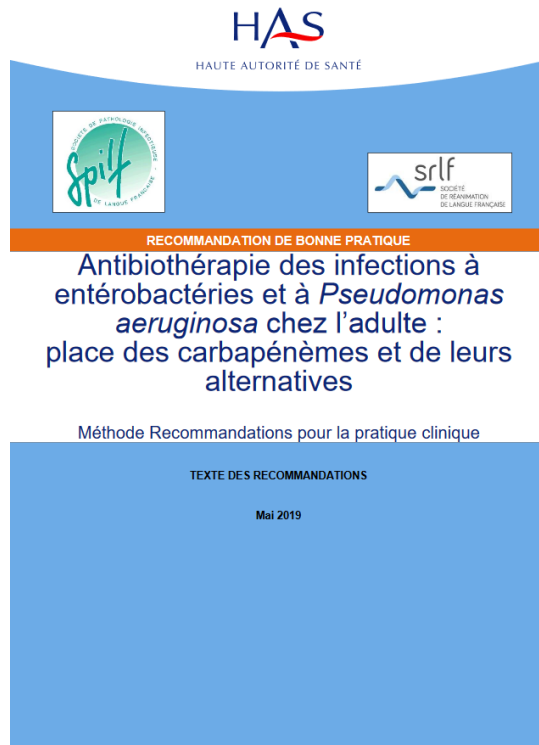
Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

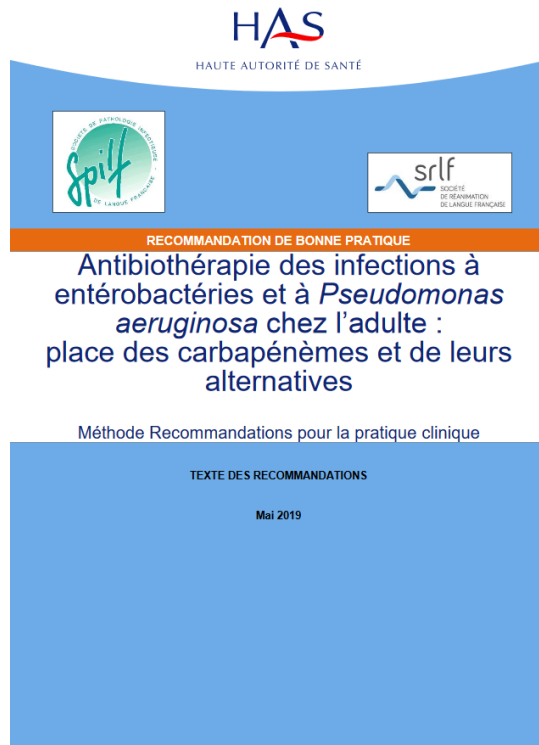
Projet OPT3R

Prise en charge thérapeutique EBLSE

Prise en charge thérapeutique EBLSE

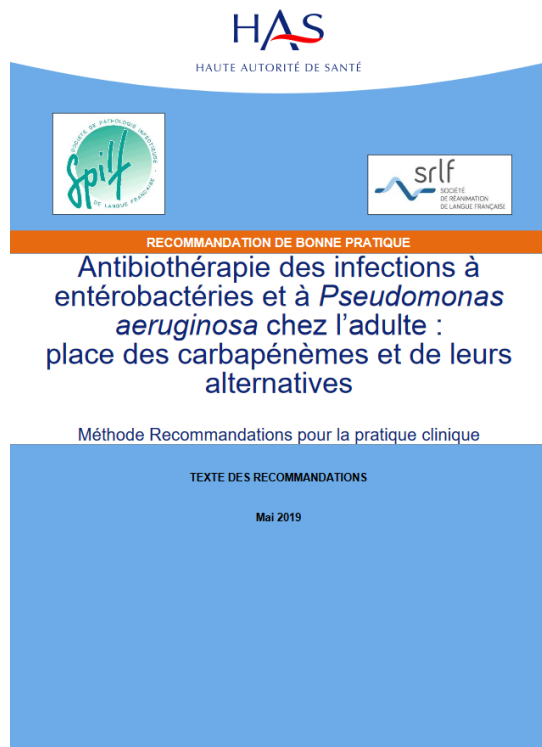


Prise en charge thérapeutique EBLSE



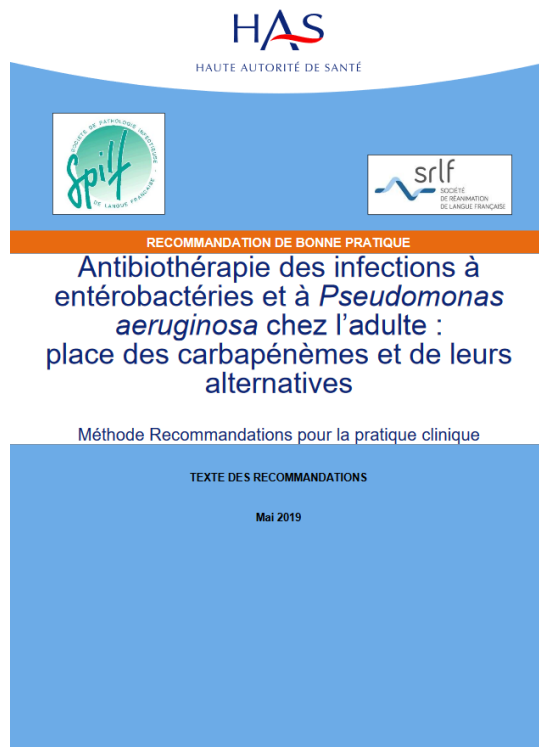
- **Traitement de référence:** carbapénèmes : épargne !

Prise en charge thérapeutique EBLSE



- **Traitement de référence:** carbapénèmes : épargne !
- **Alternatives:**
 - CEFOXITINE
 - AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE
 - TEMOCILLINE
 - **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (PIP/TAZ)**

Prise en charge thérapeutique EBLSE

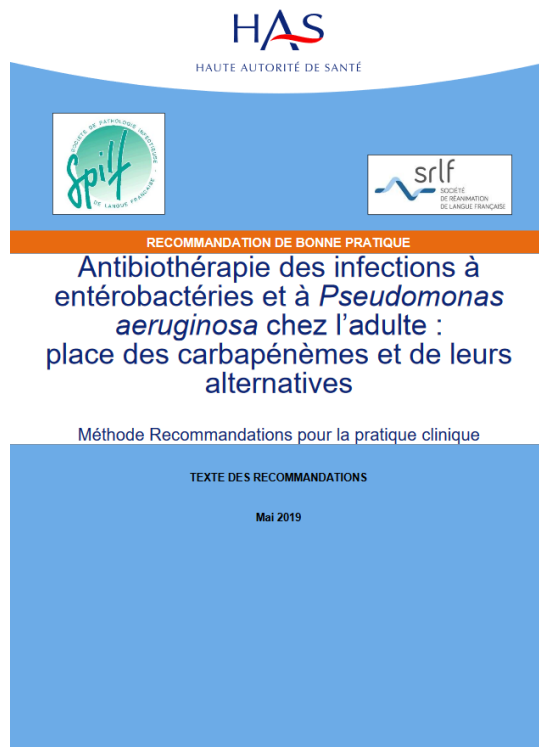


- **Traitement de référence:** carbapénèmes : épargne !

- **Alternatives:**

- CEFOTAXIME
 - AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE
 - TEMOCILLINE
 - **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (PIP/TAZ)**
- Infections non graves*

Prise en charge thérapeutique EBLSE



- **Traitement de référence:** carbapénèmes : épargne !

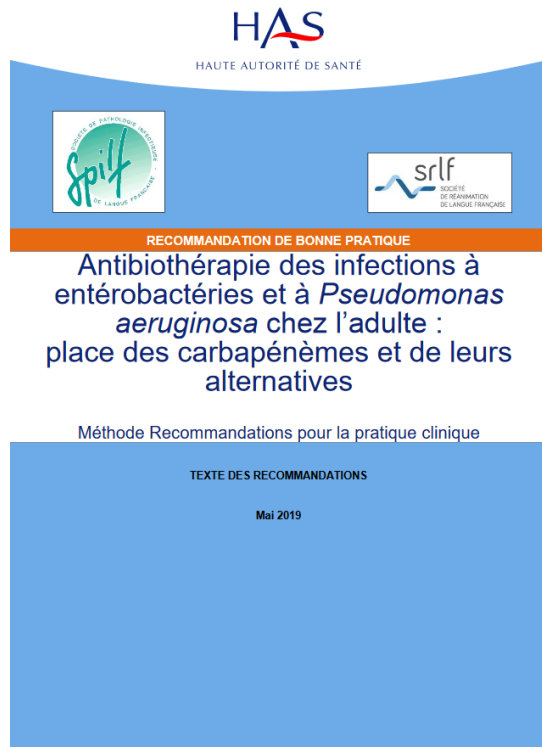
- **Alternatives:**

- CEFOTAXIME
Infections non graves

- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE
Infections urinaires

- PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (PIP/TAZ)

Prise en charge thérapeutique EBLSE



- **Traitement de référence:** carbapénèmes : épargne !

- **Alternatives:**

- CEFOTAXIME
Infections non graves

- AMOXICILLINE / ACIDE CLAVULANIQUE
Infections urinaires

- PIPERACILLINE / TAZOBACTAM (PIP/TAZ)
Données discordantes

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Etude préliminaire



Etude préliminaire

- **Objectif principal** : mise en place du modèle HFIM



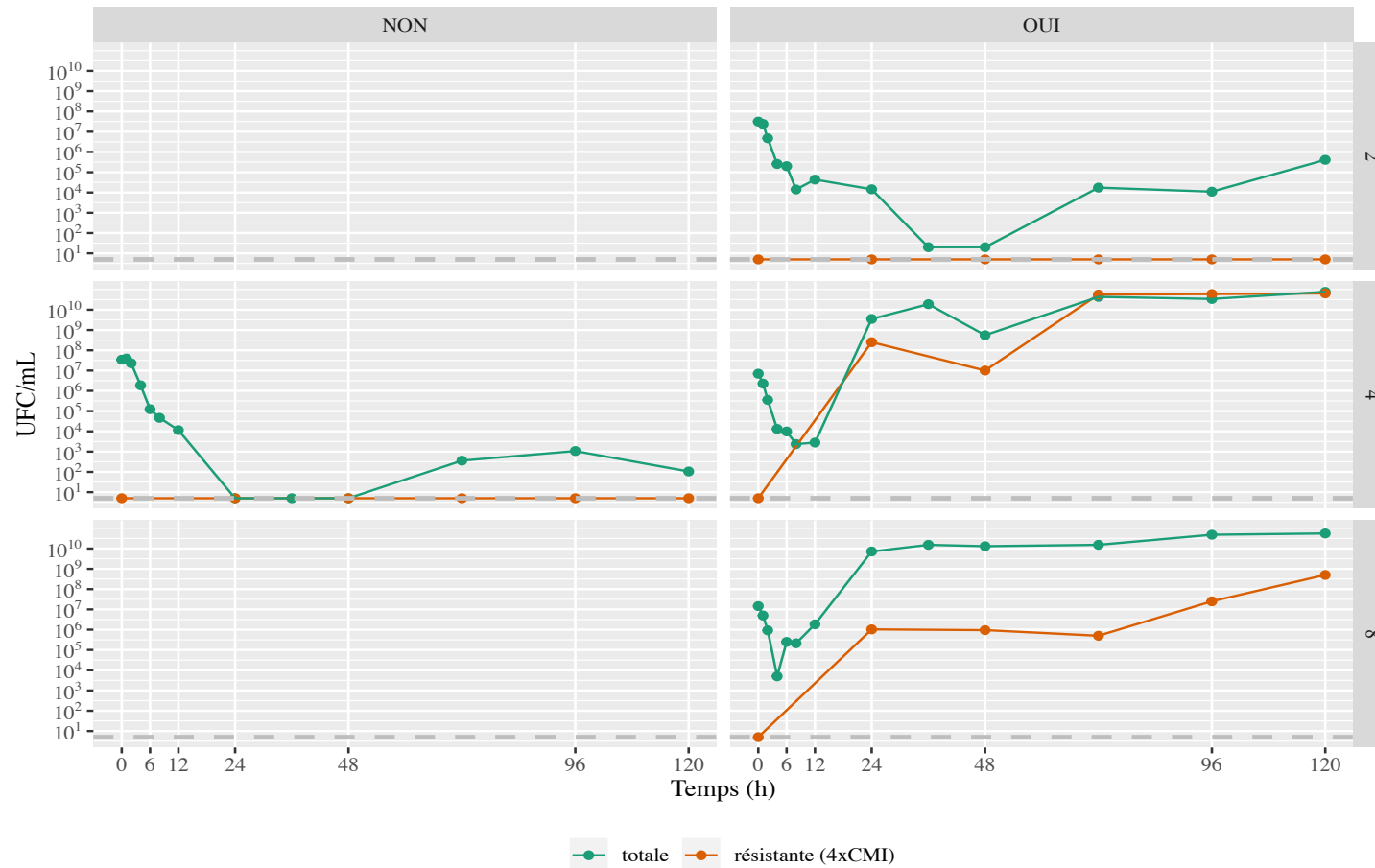
Etude préliminaire

- **Objectif principal** : mise en place du modèle HFIM
- **Objectif secondaire** : exploration préliminaire de l'impact de l'augmentation de la clairance rénale au cours du sepsis sur la bactéricidie de PIP/TAZ vis-à-vis d'*E. coli* BLSE



Résultats

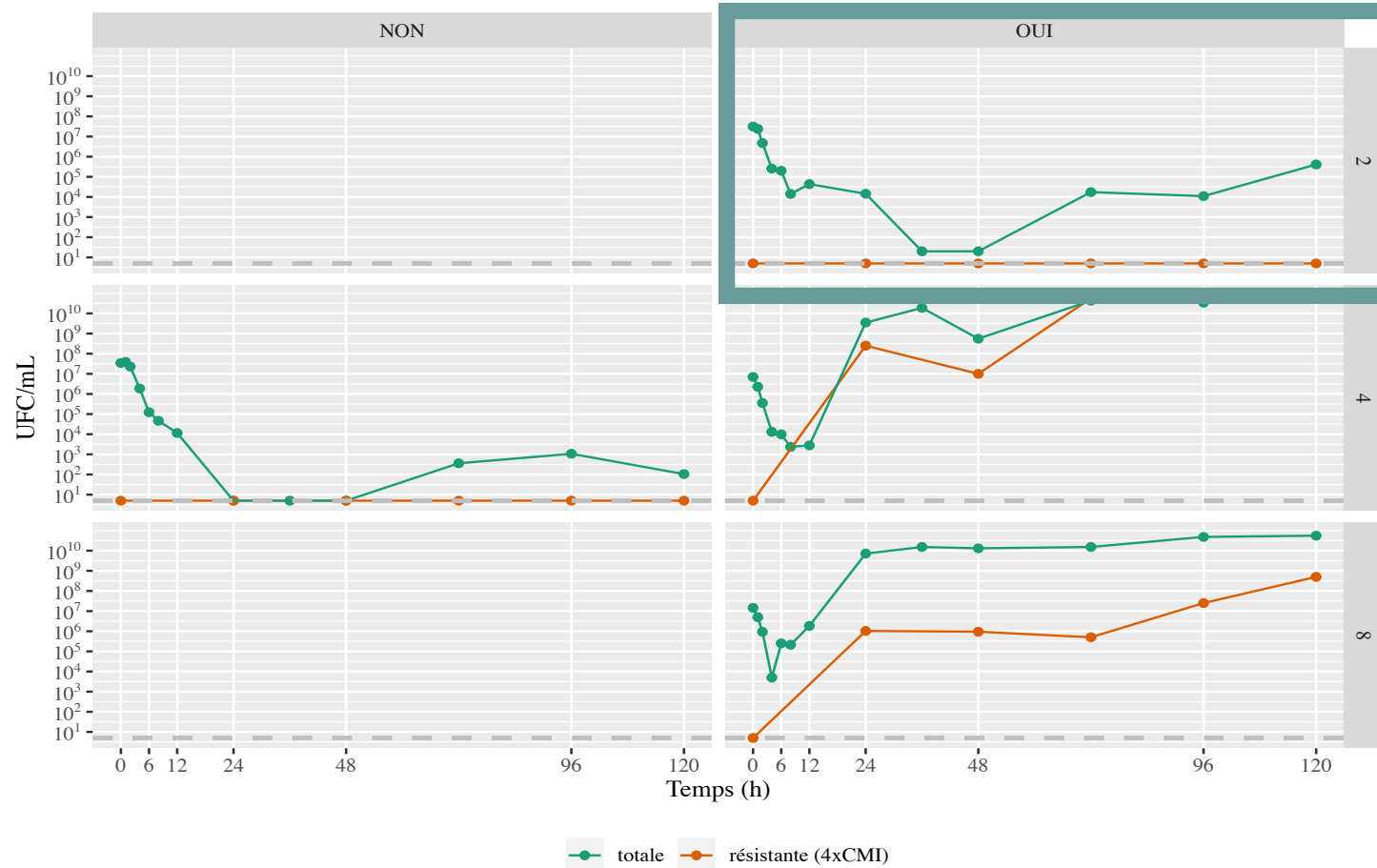
BLSE



CMI PIP/TAZ

Résultats

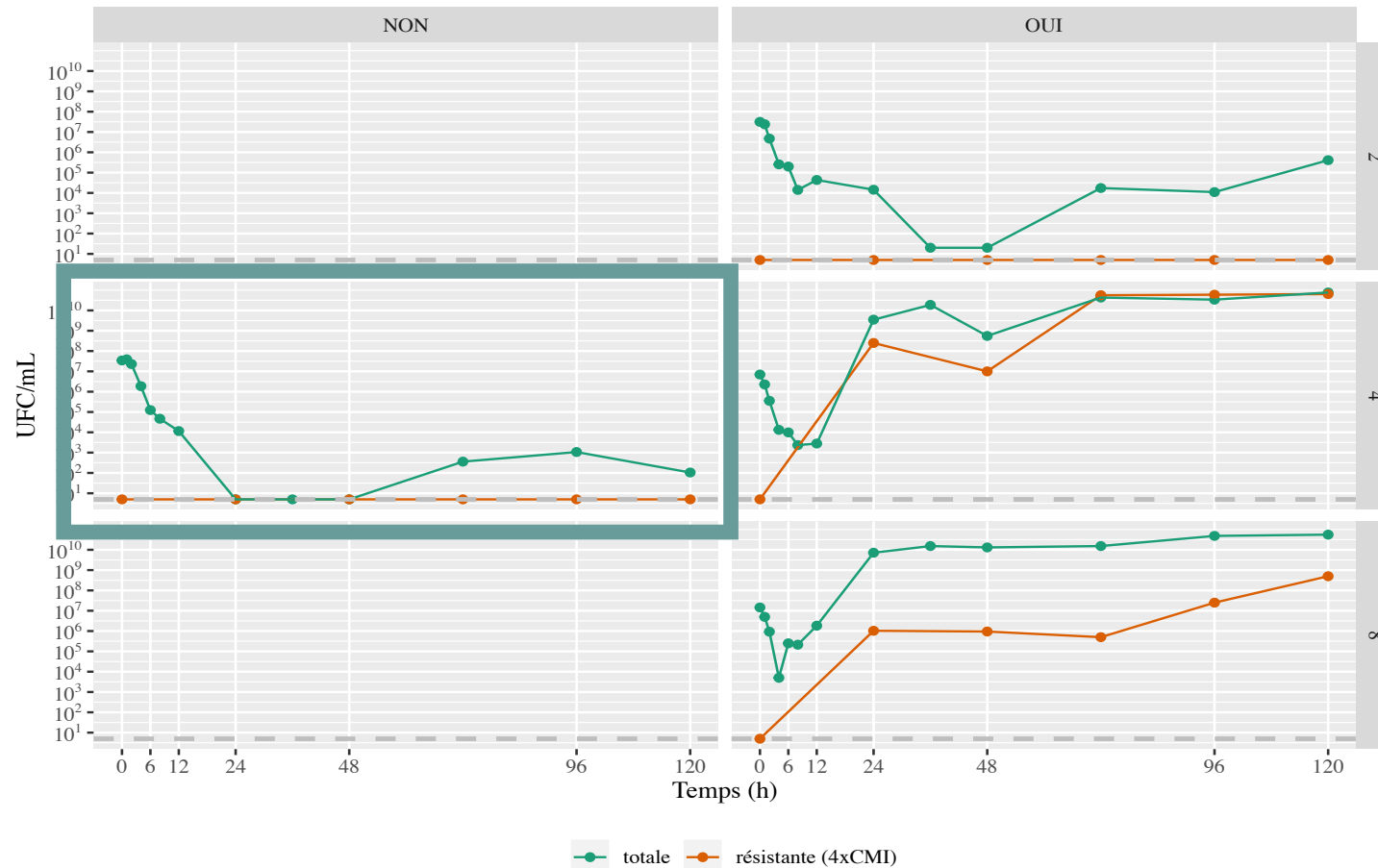
BLSE



CMI PIP/TAZ

Résultats

BLSE



CMI PIP/TAZ

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

- **Résultats non attendus** : échec microbiologique en l'absence d'ARC vis-à-vis de souches BLSE avec une CMI PIP/TAZ jusqu'à 2 mg/L

Conclusion et perspectives

- **Résultats non attendus** : échec microbiologique en l'absence d'ARC vis-à-vis de souches BLSE avec une CMI PIP/TAZ jusqu'à 2 mg/L
- **Deux hypothèses** :
 - (i) Non-réponse à l'exposition à la PIP/TAZ en l'absence d'ARC serait liée à un impact de l'effet inoculum
 - (ii) Diminution de l'exposition à la PIP/TAZ en cas d'ARC est à haut risque d'échec microbiologique même en cas d'optimisation thérapeutique

OPT3R



OPT3R

- **Axe 1** : Evaluer l'impact de l'**effet inoculum** chez les patients en sepsis sur l'efficacité *in vitro* de l'association PIP/TAZ et de son optimisation PK/PD vis-à-vis de souches d'*E. coli* BLSE via le HFIM



OPT3R

- **Axe 1** : Evaluer l'impact de l'**effet inoculum** chez les patients en sepsis sur l'efficacité *in vitro* de l'association PIP/TAZ et de son optimisation PK/PD vis-à-vis de souches d'*E. coli* BLSE via le HFIM

- **Axe 2** : Evaluer l'efficacité de l'ajout d'**AMIKACINE** au traitement par PIP/TAZ vis-à-vis d'*E. coli* BSLE en condition d'ARC



OPT3R

- **Axe 1** : Evaluer l'impact de l'**effet inoculum** chez les patients en sepsis sur l'efficacité *in vitro* de l'association PIP/TAZ et de son optimisation PK/PD vis-à-vis de souches d'*E. coli* BLSE via le HFIM

- **Axe 2** : Evaluer l'efficacité de l'ajout d'**AMIKACINE** au traitement par PIP/TAZ vis-à-vis d'*E. coli* BSLE en condition d'ARC

- **Axe 3** : Evaluer l'activité d'une **nouvelle association CEFEPIME / ENMETAZOACTAM** :

- **Effet inoculum** et efficacité vis-à-vis de souches d'*E. coli* BLSE
- **Effet inducteur** sur la production de céphalosporinases par les Enréro bactériales productrices d'AmpC inducibles (EAmpCi) et comparaison au CEFEPIME seul



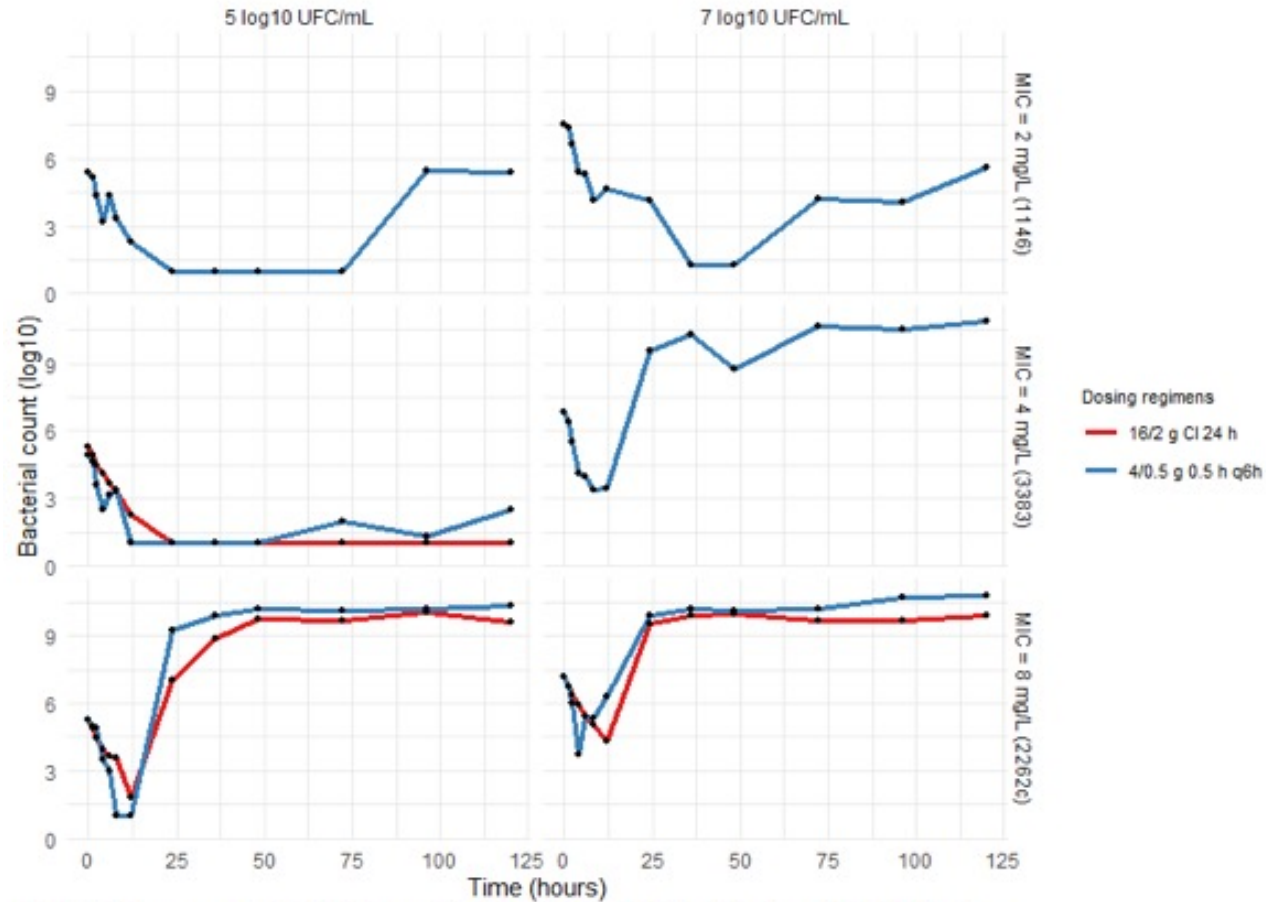
Axe 1 - Méthodologie

Sens de la stratégie	→							
	DFG = 110ml/min	Posologie	4g/6h sur 30 min		4g/6h sur 3h		16g/jour	
↓		Inoculum	10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL	10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL	10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL
	CMI = 8 mg/L	BLSE						
	CMI = 4 mg/L	BLSE						
	CMI = 2 mg/L	BLSE						

Tableau 1 : Représentation schématique prévisionnel de la stratégie expérimentale

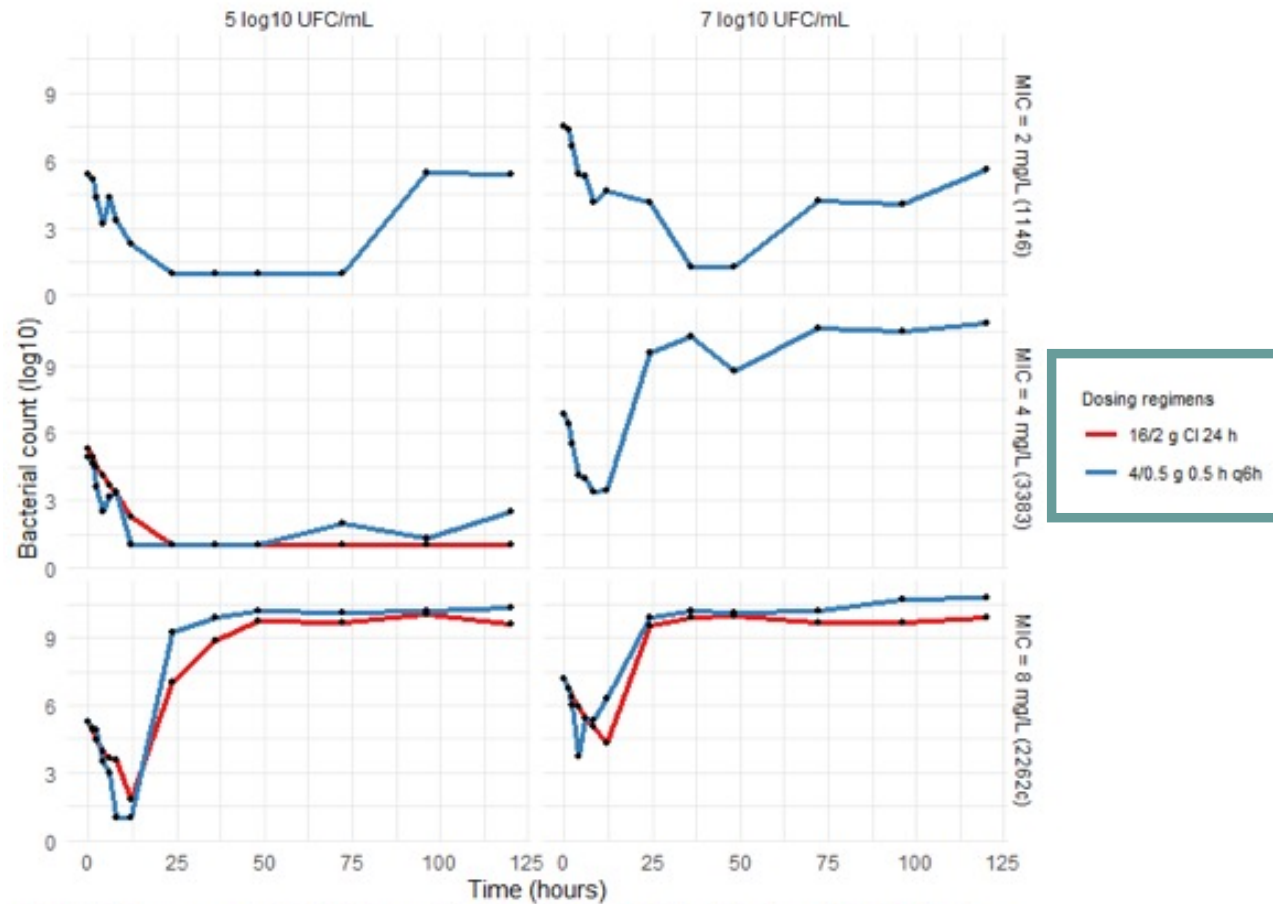
Un fond rouge indique l'absence d'atteinte du critère de jugement principal (bactéricidie sans augmentation de la proportion de mutant résistant à J5). Un fond orange indique que l'expérimentation a été réalisée et un fond gris indique que la condition expérimentale reste à tester.

Axe 1 - Résultats préliminaires



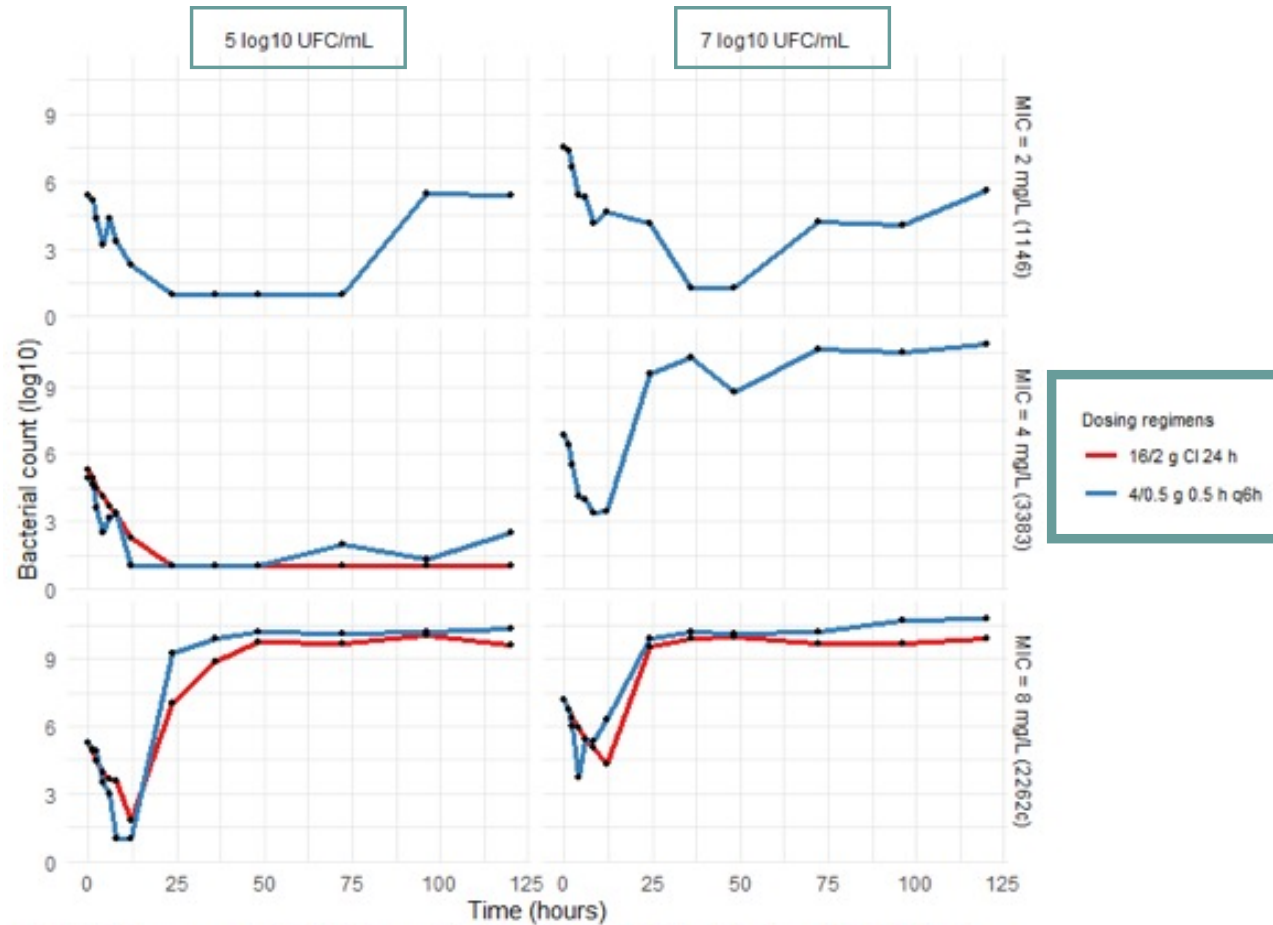
Bacterial killing curves on standard MH agar plates. CI = continuous infusion, following a 4g initial bolus dose.

Axe 1 - Résultats préliminaires



Bacterial killing curves on standard MH agar plates. CI = continuous infusion, following a 4g initial bolus dose.

Axe 1 - Résultats préliminaires



Bacterial killing curves on standard MH agar plates. CI = continuous infusion, following a 4g initial bolus dose.

Axe 2 - méthodologie

Sens de la stratégie	→							
	DFG = 250ml/min	Posologie PIP /TAZ	4g/6h sur 3h			16g/jour		
↓		Posologie AMK	0	30mg/kg J1	30mg/kg J1-J5	0	30mg/kg J1	30mg/kg J1-J5
	CMI = 8 mg/L	BLSE						
	CMI = 4 mg/L	BLSE						
	CMI = 2 mg/L	BLSE						

Tableau 2 : Représentation schématique prévisionnel de la stratégie expérimentale

Un fond gris indique que la condition expérimentale est à tester.

Modèle HFIM

Avantages et inconvénients

Projet OPT3R

Axe 3 - contexte

Axe 3 - contexte

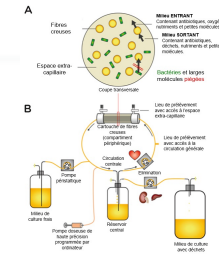
- **CEF/ENM** : nouvelle association : C4G + nouvel inhibiteur de β -lactamases
- **Données *in vitro*** : activité sur des souches cliniques d'EBLSE et d'EAmPCi
- **Un essai contrôlé randomisé** : CEF/ENM > PIP/TAZ dans le traitement d'infections urinaires compliquées à bacilles gram négatifs

Axe 3 - contexte

- **CEF/ENM** : nouvelle association : C4G + nouvel inhibiteur de β -lactamases
 - **Données *in vitro*** : activité sur des souches cliniques d'EBLSE et d'EAmPCi
 - **Un essai contrôlé randomisé** : CEF/ENM > PIP/TAZ dans le traitement d'infections urinaires compliquées à bacilles gram négatifs
-
- **Intérêt d'une optimisation PK/PD en cas de sepsis ?**
 - **Effet inoculum ?**
 - **Effet inducteur ?**

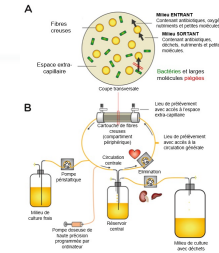
Axe 3 – méthodologie – effet inoculum

- Modèles *in vitro* statiques



Axe 3 – méthodologie – effet inoculum

- Modèles *in vitro* statiques
- HFIM



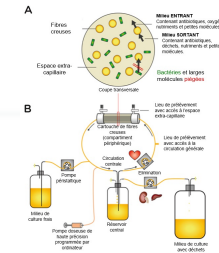
Sens de la stratégie	→								
		Posologie CEF/ENM	2g/8h sur 2h		2g/8h sur 4h		6g/jour		
↓	Inoculum		10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL	10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL	10 ⁷ UFC/mL	10 ⁵ UFC/mL	
	CMI = 4 mg/L	BLSE							
	CMI = 2 mg/L	BLSE							
	CMI = 1 mg/L	BLSE							

Tableau 3 : Représentation schématique prévisionnel de la stratégie expérimentale

Un fond gris indique que la condition expérimentale est à tester.

Axe 3 – méthodologie – effet inducteur

- CMI / quantification protéique / qRT-PCR
- HFIM



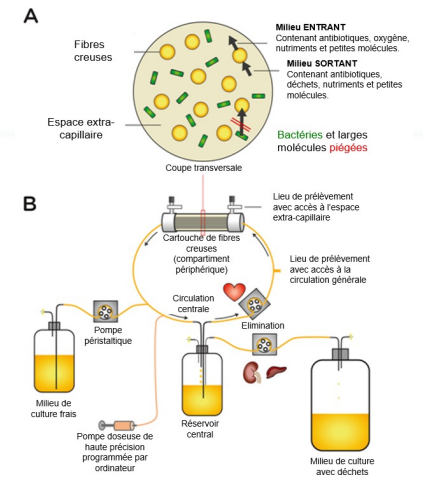
Sens de la stratégie	→		
	Antibiotique	CEF	CEF/ENM
↓	Posologie	2g/8h sur 2h	2g/8h sur 2h
	Souche 1	EAmPCi	
	Souche 2	Hyper-productrices d'AmpC	
	Souche 3	BLSE	
	Souche 4	OXA-48	
	Souche 5	...	
	Souche 6	...	

Tableau 2 : Représentation schématique prévisionnel de la stratégie expérimentale de l'axe 2.

Un fond gris indique que la condition expérimentale est à tester.

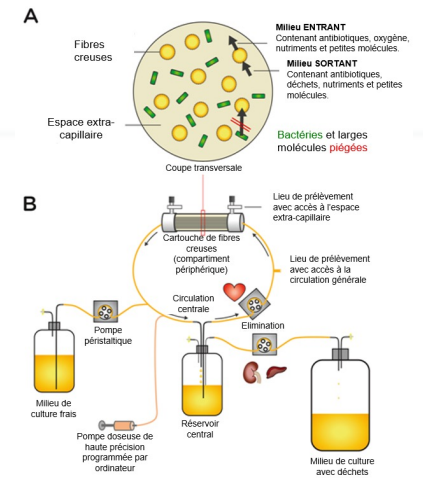
Conclusion

- **HFIM :**



Conclusion

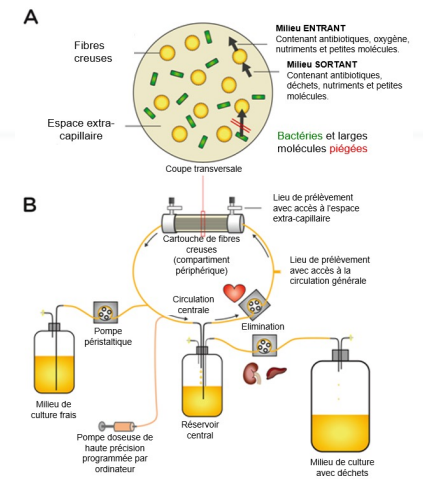
- **HFIM :**
 - Un modèle en place en Normandie



Conclusion

- **HFIM :**

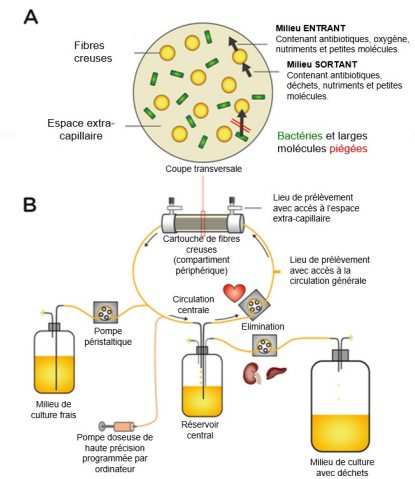
- Un modèle en place en Normandie
- Permet l'étude de l'efficacité des antibiotiques sur les bactéries résistantes



Conclusion

- **HFIM :**

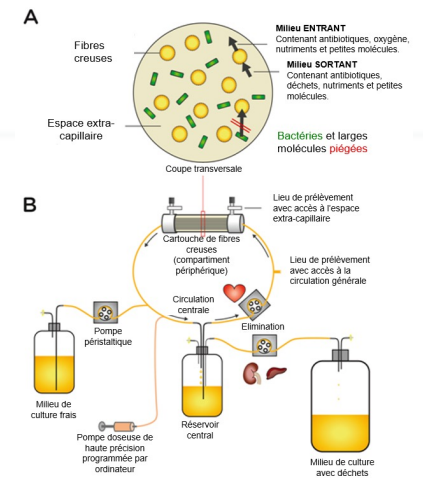
- Un modèle en place en Normandie
- Permet l'étude de l'efficacité des antibiotiques sur les bactéries résistantes
- Multiples possibilités d'étude : émergence de résistance, fitness, profil transcriptomique de bactéries sensibles sous traitement ...



Conclusion

- **HFIM :**

- Un modèle en place en Normandie
- Permet l'étude de l'efficacité des antibiotiques sur les bactéries résistantes
- Multiples possibilités d'étude : émergence de résistances, fitness, profil transcriptomique de bactéries sensibles sous traitement ...
- Une place au développement de collaborations !



Merci pour votre attention

IMPLÉMENTATION DU MODÈLE HFIM EN NORMANDIE

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE VIS-À-VIS DES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRALES RÉSISTANTES AUX CÉPHALOSPORINES DE 3^{ÈME} GÉNÉRATION EN RÉANIMATION (OPT3R)

Sous la direction du Dr Kévin Alexandre

Dr Marion GIRY



DYNAMICURE - UMR 1311 INSERM
Rouen

Rencontres normandes de microbiologie

22 mai 2023

