

Prescription raisonnée / Optimisation de l'usage des Antibiotiques

Rencontres d'Anesthésie SANOFI

Samedi 22 juin 2019

Bernard Georges

Anesthésie-Réanimation - Toulouse

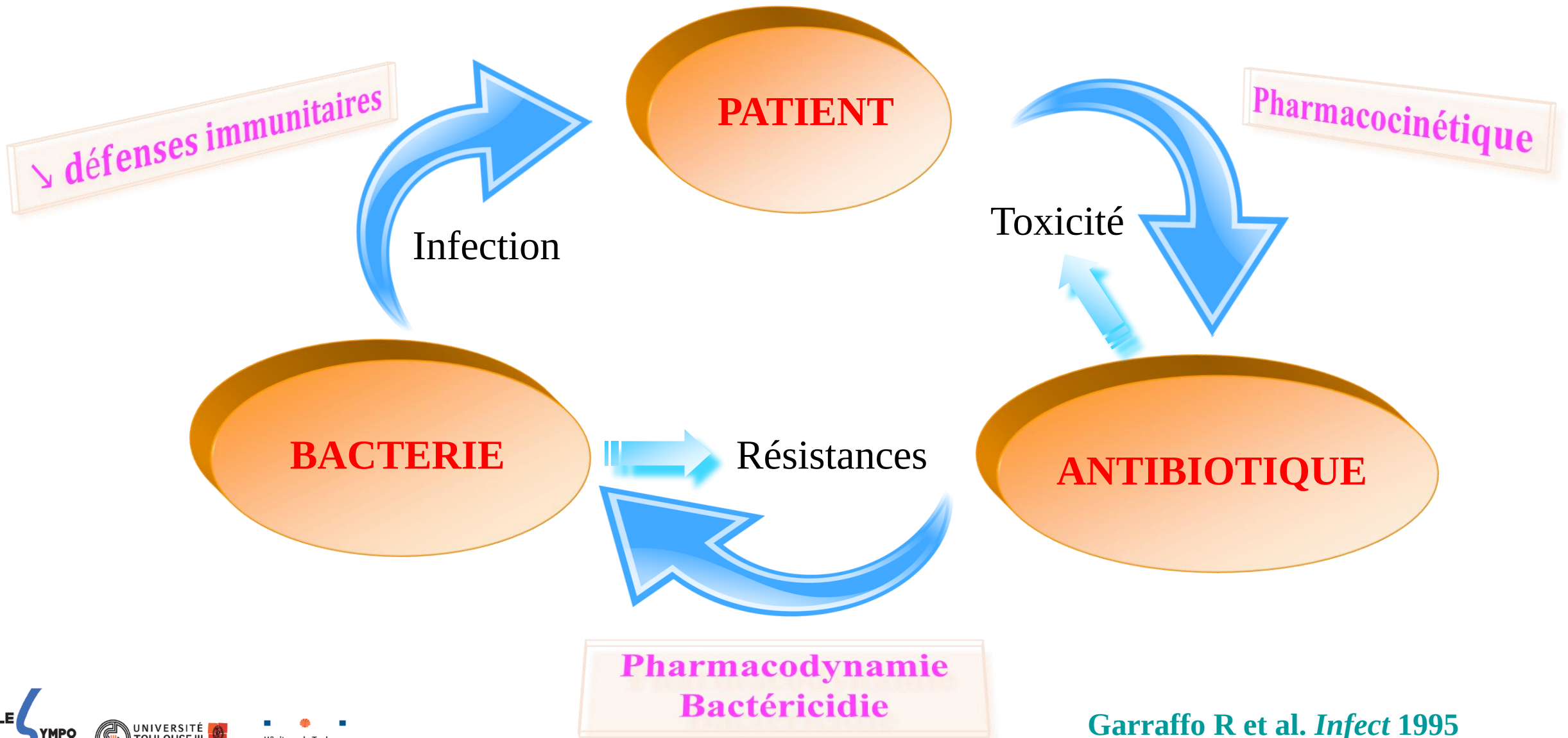


« Sanofi ne recommande en aucun cas l'usage des produits en dehors de leurs indications approuvées par leurs AMM [« par leur marquage CE » s'il s'agit de dispositifs médicaux (DM)].
Merci de consulter le résumé des caractéristiques du produit [« la notice technique » pour les DM) avant de les prescrire. Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique. »

Liens d'intérêts

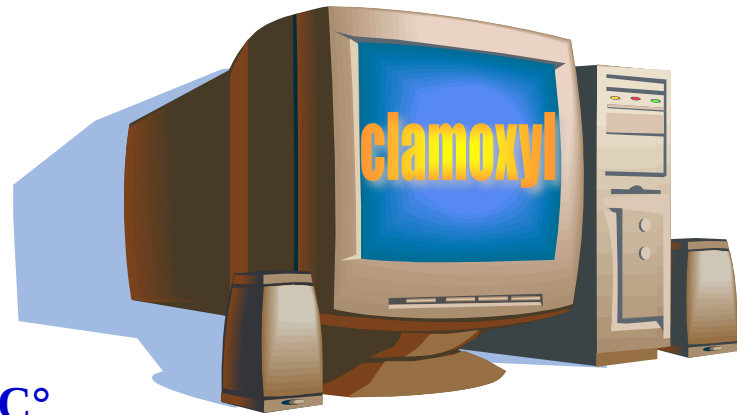
- Dräger
- Maquet
- MSD
- Novartis
- Pfizer
- Philips
- Sanofi

Introduction



Garraffo R et al. *Infect* 1995

2 démarches pour le clinicien



**Choix de
l'antibiotique**

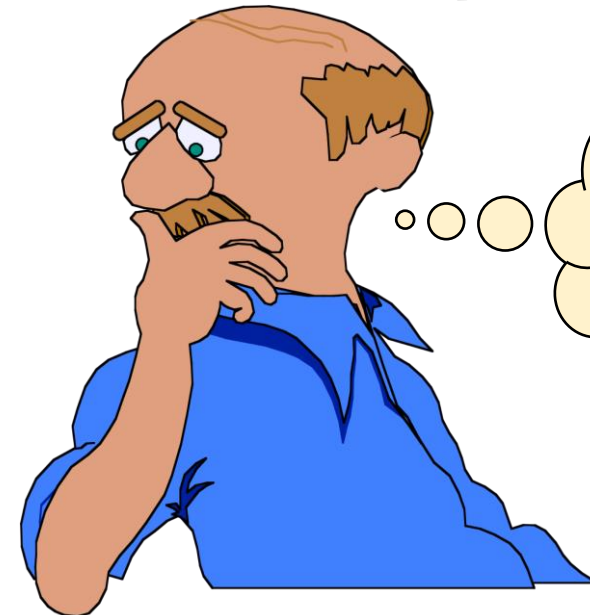
**Site
Germe**

**Données
bactériologiques
CMI, CMB**



**Schéma
posologique**

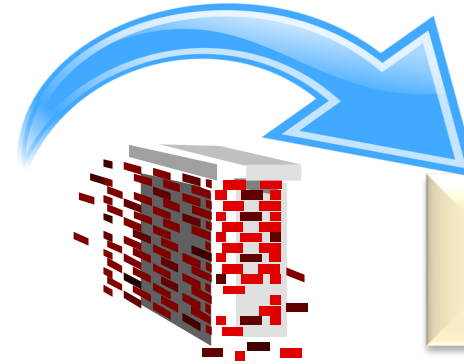
**Guérir
Pas de
résistances**



De quoi parle-t-on ?

**β -lactamases
à large spectre**

**BLSE et β -lactamases
AmpC**



Carbapénémases

**Augmentation des souches
résistantes**

- *Pseudomonas* multi-résistants
- Entérobactéries productrices de BLSE

**Transmission et
propagation des gènes
de résistance**

**Augmentation de
l'utilisation des
carbapénèmes**

**Sélection des souches
résistantes aux
carbapénèmes**



De quoi parle-t-on ?

E-BLSE Carbapénémases

Ceftazidine	R
FQ	R
Carbapénem	R
Pip/Tazo	R
R combinée (pip/taz-FQ-Aminog)	

Colimycine	S	0,5%
------------	---	------

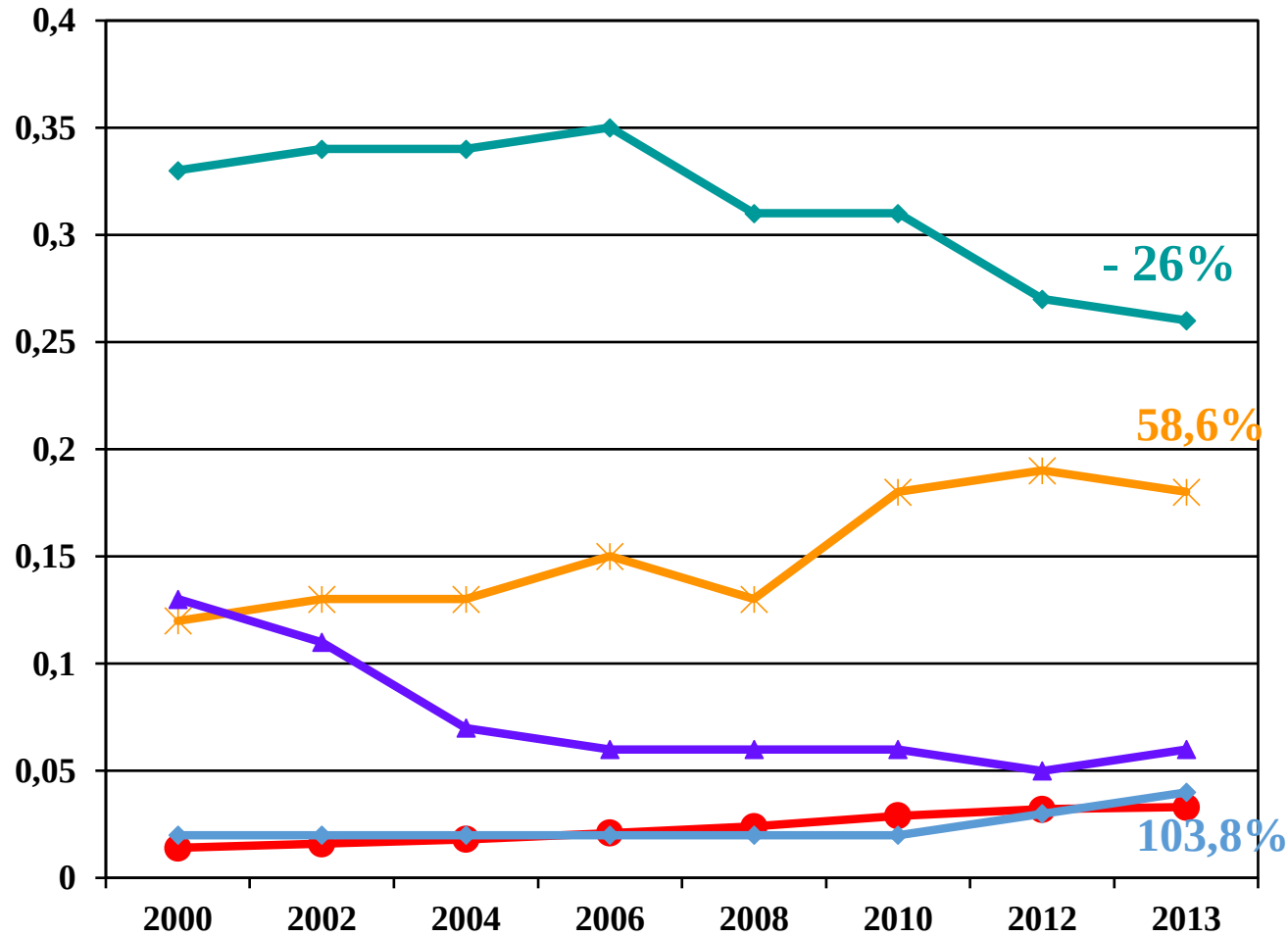
Pyo Toto-R



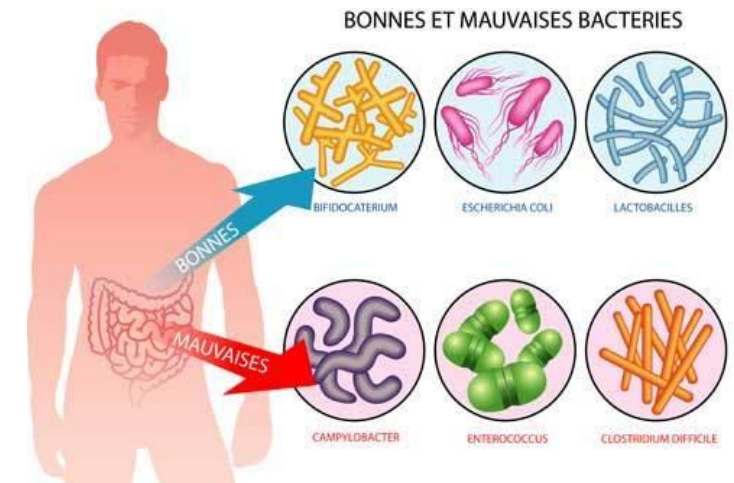
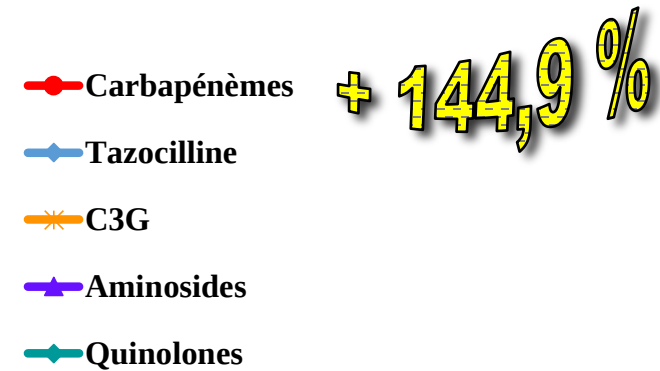
Ceftazidine	R	11,5%
FQ	R	21,2%
Carbapénem	R	17,2%
Pip/Tazo	R	16,2%
R combinée (pip/taz-FQ-Aminog)		12,6%

Colimycine	S	0,5%
------------	---	------

Choix de l'antibiotique



Epargne des Quinolones



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 – novembre 2014

Choix de l'antibiotique

Augmentin

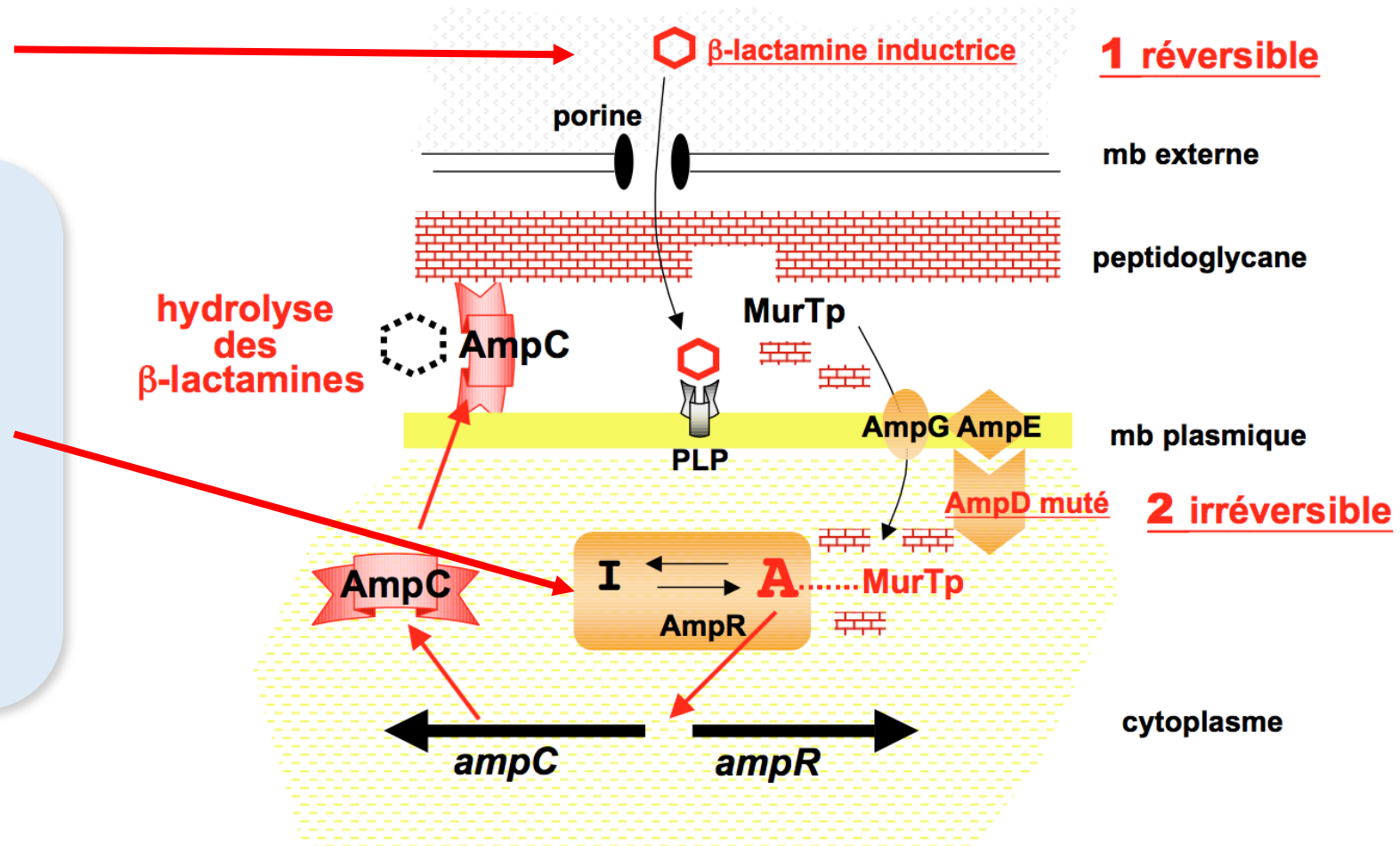
Enterobacter sp.

Céfotaxime S

Ceftazidime S

Céfépime S

Méropénème S



D'après Charlotte Verdet : *Organisation génétique des céphalosporinases acquises* 2007

Facteurs de risque PAVM à BLSE

- Etude de cohorte rétrospective sur 4 ans, monocentrique (France)
- 410 PAVM : 43 (10,5%) BLSE
189 (46%) BMR

Facteurs associés	OR ajusté	IC 95%	p
Exacerbation aiguë BPCO		0.39–2.07	0.8
SDRA		0.59–5.29	0.31
Exposition AB à large spectre		0.35–3.13	0.93
Colonisation digestive préalable à BLSE	23	9.89–54.97	<0.001

Sensibilité 79% (IC95%, 64,0-84,0)

Spécificité 88% (IC95%, 84,2-91,2)

VPP 43,6%- **VPN 97,3%**

Patients non colonisés : pas de PAVM à BLSE

Ne devraient pas recevoir de carbapénèmes

Perturbations pharmacocinétiques

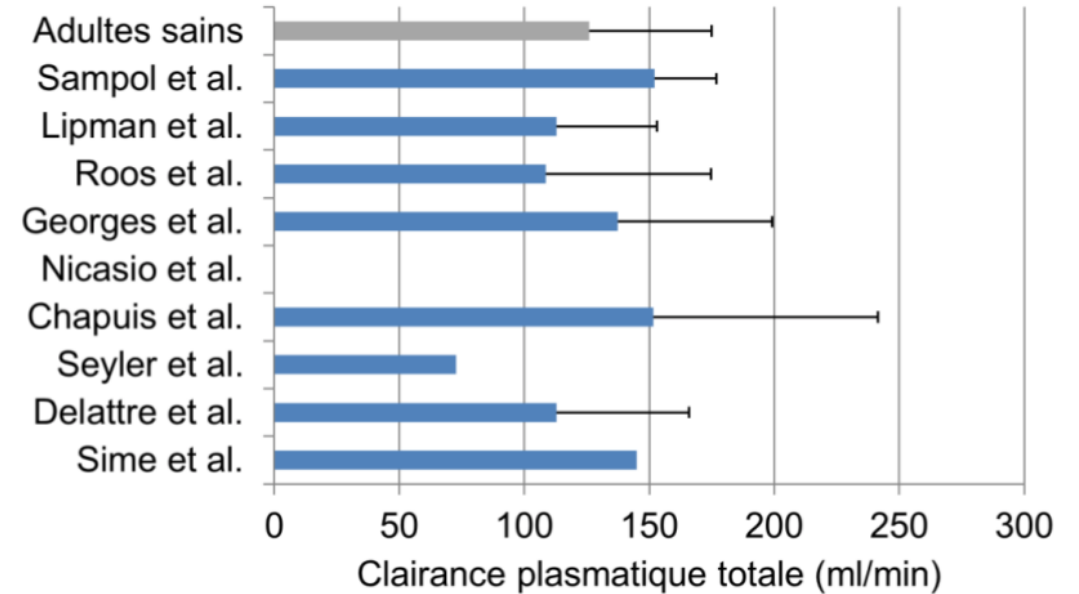
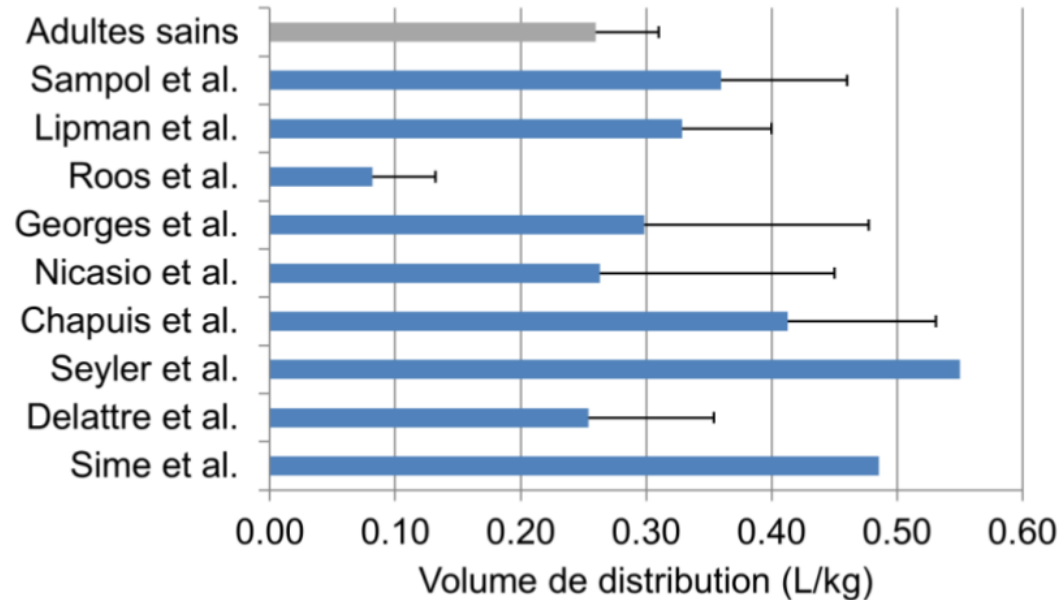
	Volontaire sain	Choc septique
Plasma		
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	695 ± 132	265 ± 54
Cl_t (mL/min)	131 ± 15	136 ± 33
V_d (L)	$9,6 \pm 1,8$	$40,7 \pm 8,6$
$T_{1/2\beta}$ (min)	63 ± 5	246 ± 75
Muscle		
$C_{\max}$	216 ± 20	27 ± 5
$T_{\max}$ (min)	32 ± 3	63 ± 8
$T_{1/2\beta}$	106 ± 22	232 ± 65
AUC interstitium/plasma forme libre	$0,55 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,03$

Patients en choc septique vs
volontaires sains

Pipéracilline : 4 g en 10'

Microdialyse :
muscle et
tissu graisseux sous-cutané

Perturbations pharmacocinétiques



Valeurs du volume de distribution et de la clairance du céfépime
chez des patients de réanimation / adulte sain

Perturbations pharmacocinétiques

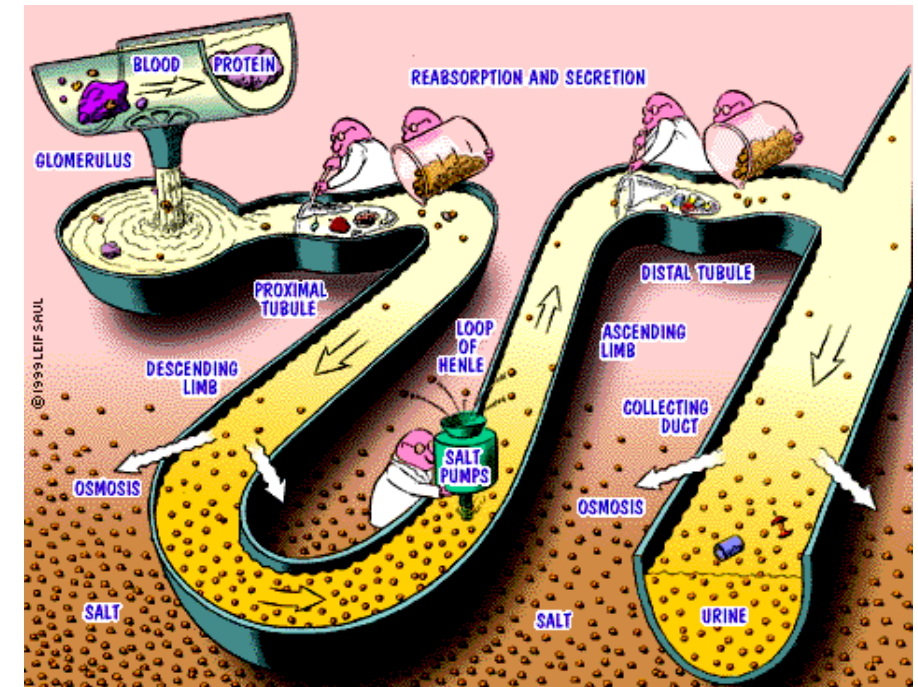


Diminution de la clairance

- Insuffisance rénale
(van Dalen R et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986)
- Hypoperfusion, états septiques
(Lugo G et al. *Crit Care Med.* 1997)

Augmentation de la clairance

- Augmentation de la forme libre
(van Dalen R et al. *J Crit Care Med.* 1990)
- Augmentation du DFG (DC)
(Conil JM, Georges B et al. *BJCP.* 2007)
- Polytraumatisés (Minville V et al. *Crit Care* 2011)

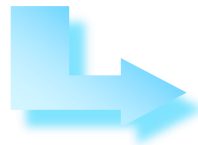


Perturbations pharmacocinétiques



Augmentation du V_d

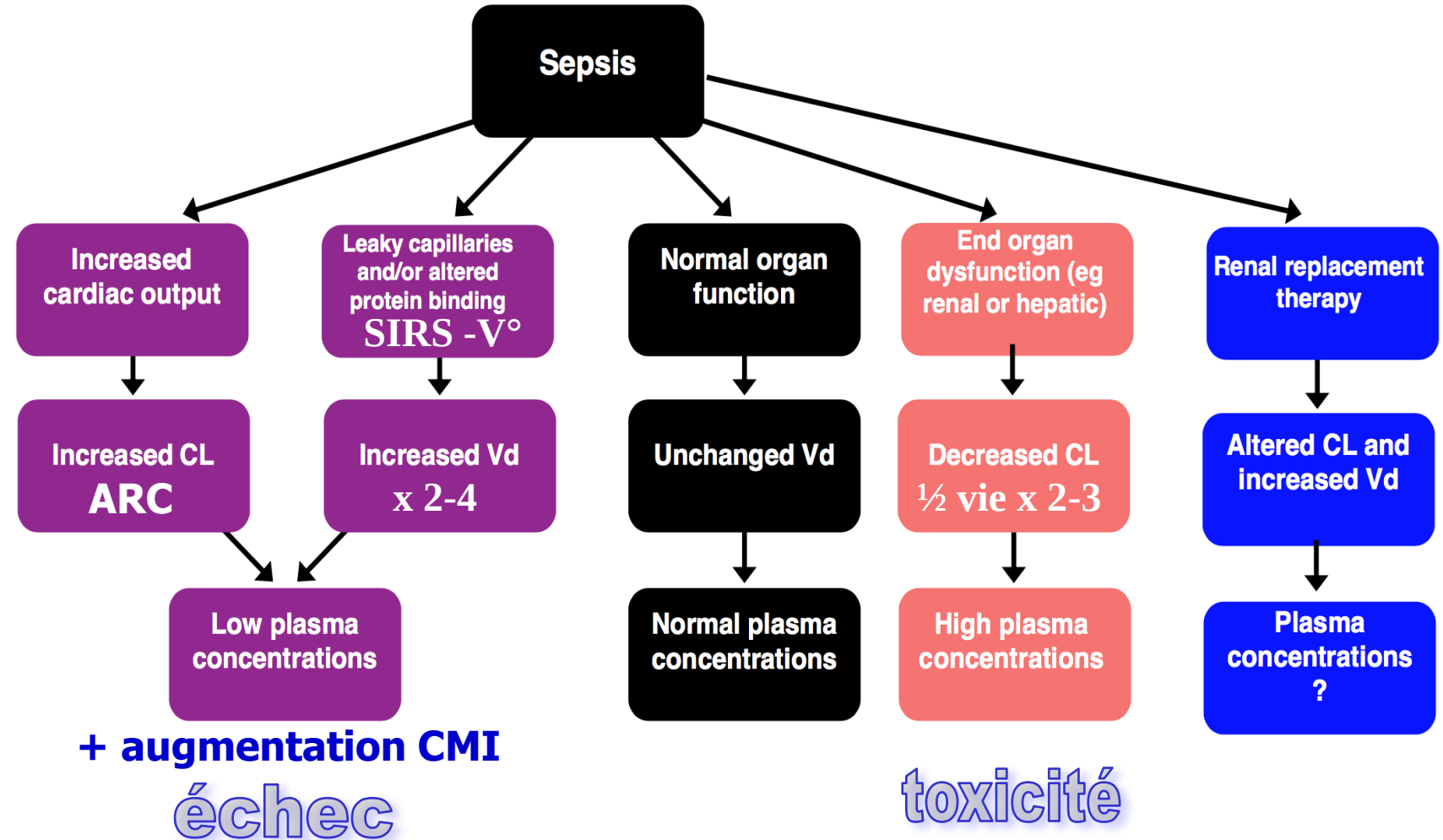
- Ventilation artificielle : rétention d'eau
(Annat G et al. *Anesth.* 1983)
- Dilution par solutés de remplissage
(Shikuma LR et al. *CCM* 1990)
- Polytraumatisés
(Reed RL et al. *J Trauma.* 1992)
- Syndrome inflammatoire
(Pittet D et al. *Intensive Care Med.* 1995)



Diminution du pic sérique
(Marik P et al. *AIC* 1993)

Perturbations pharmacocinétiques

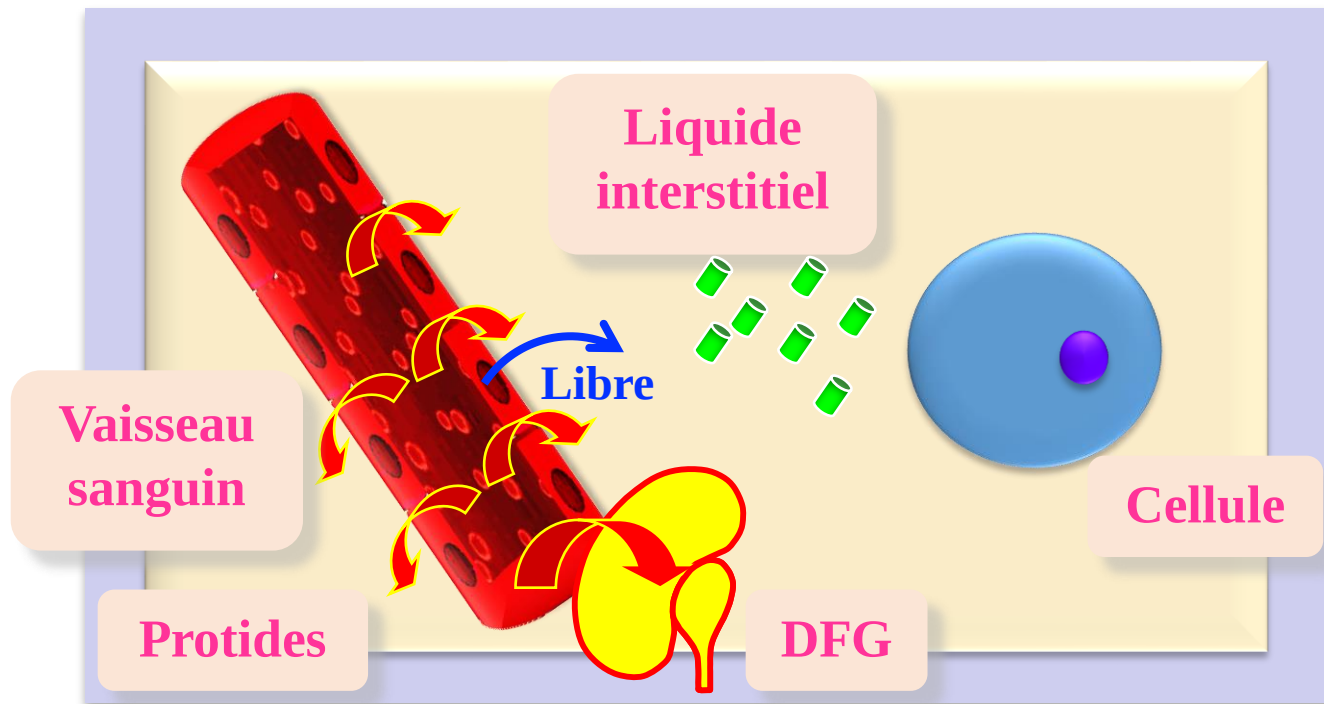
Grande variabilité
interindividuelle
+ variabilité
intra individuelle
**Nécessité
de monitoring**



Adaptation de posologie

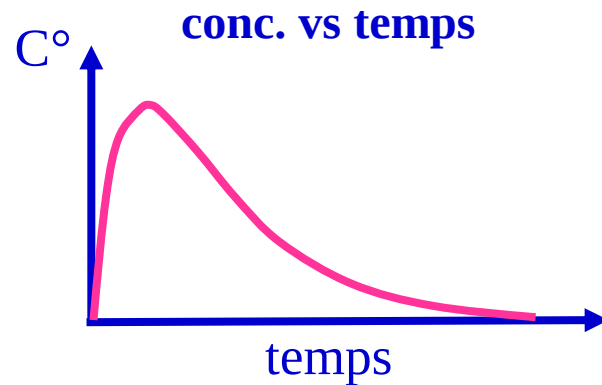
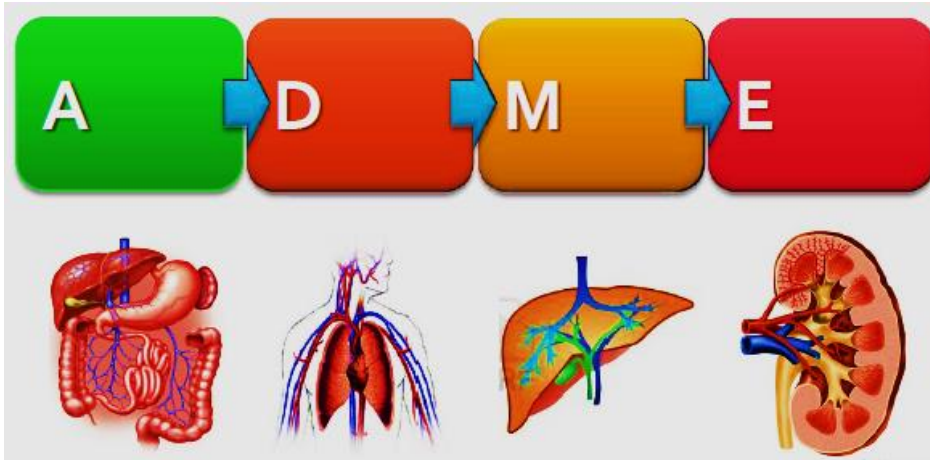
Patients de réanimation : modifications hémodynamiques et métaboliques

→ perturbations pharmacocinétiques

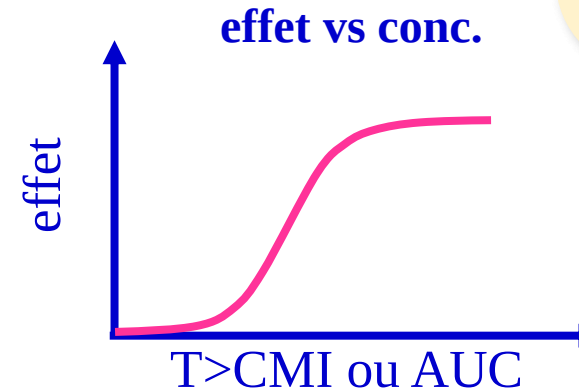
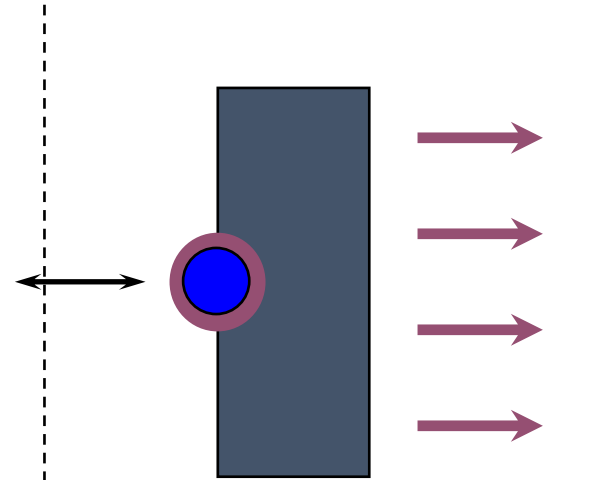


Perturbations PK en réanimation

PK/PD



PK

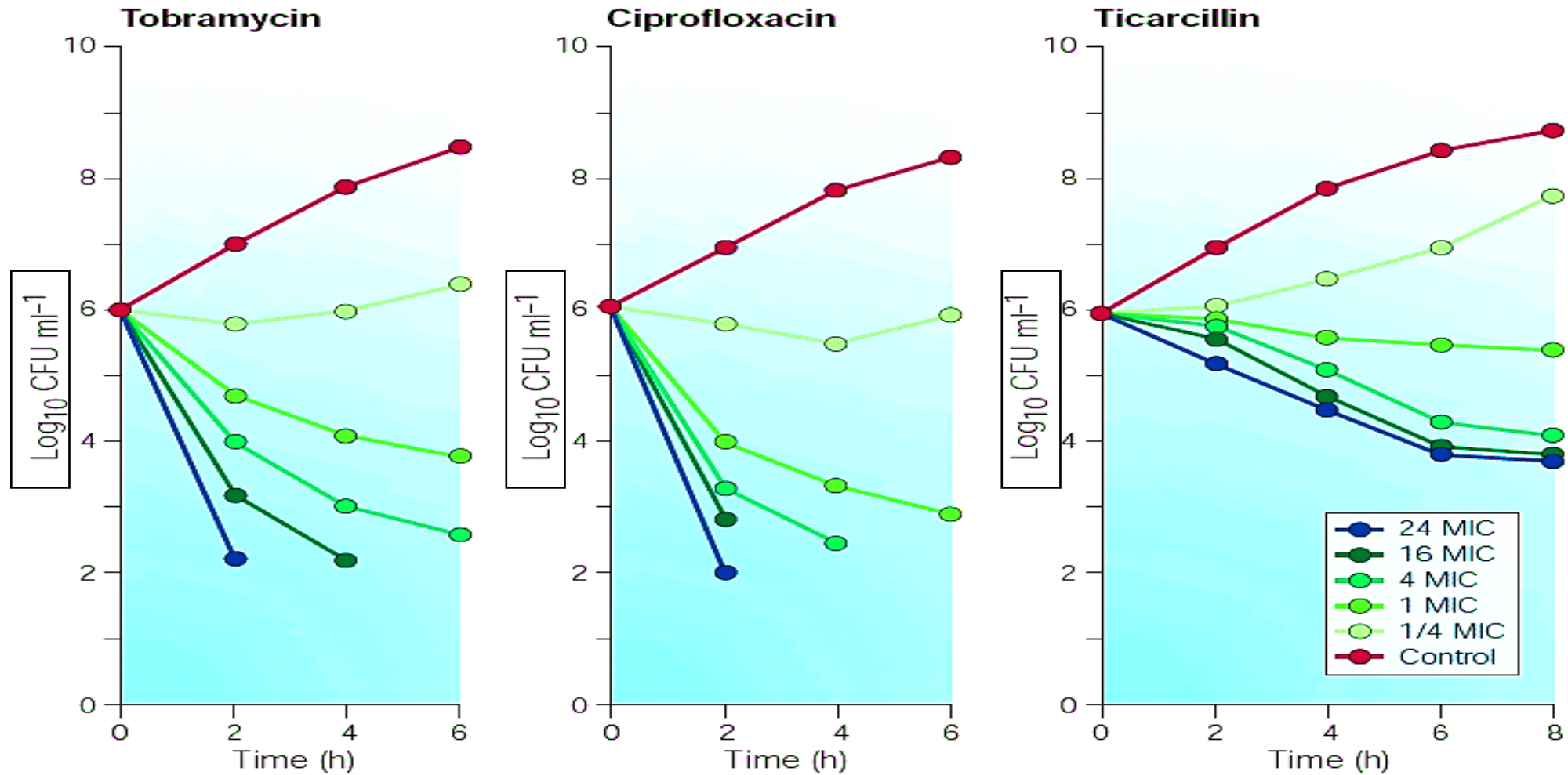


PD

**Variation
de l'effet bactéricide
des AB au site infectieux**

**Paramètres
pharmacodynamiques
prédictifs d'efficacité**

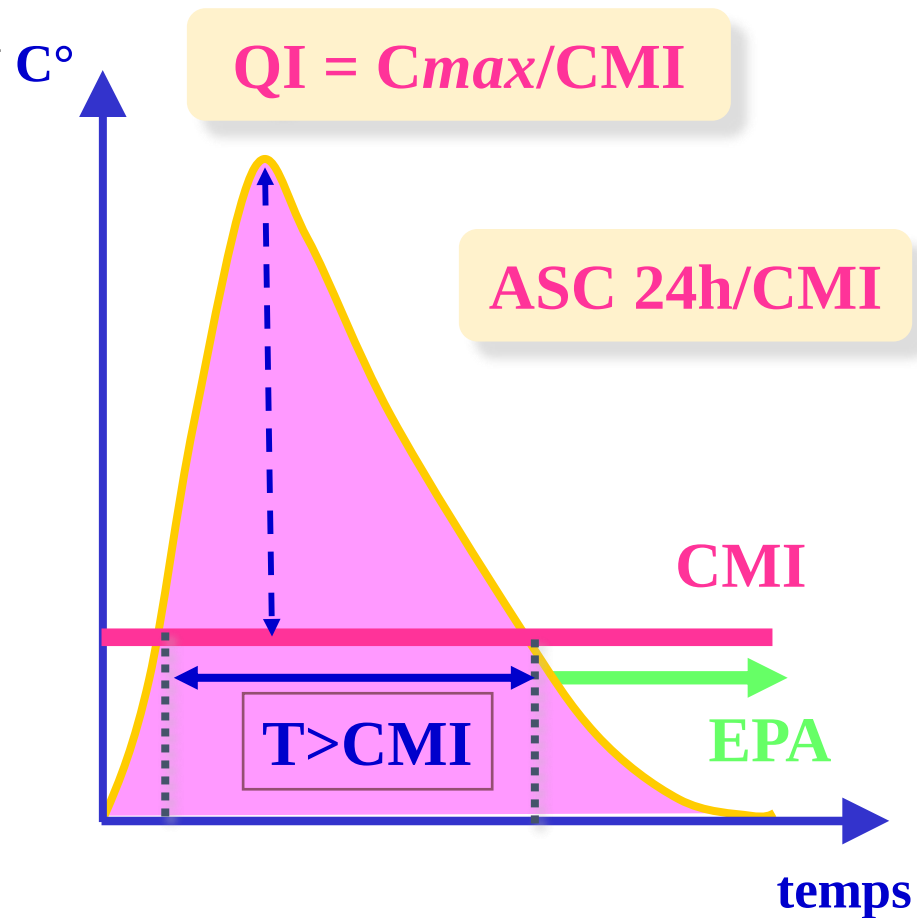
Pharmacocinétique Pharmacodynamie



P. Aeruginosa (American type culture collection) 27853

Craig WA et al. *CID* 1998

Bactéricidie : 2 classes d'antibiotiques



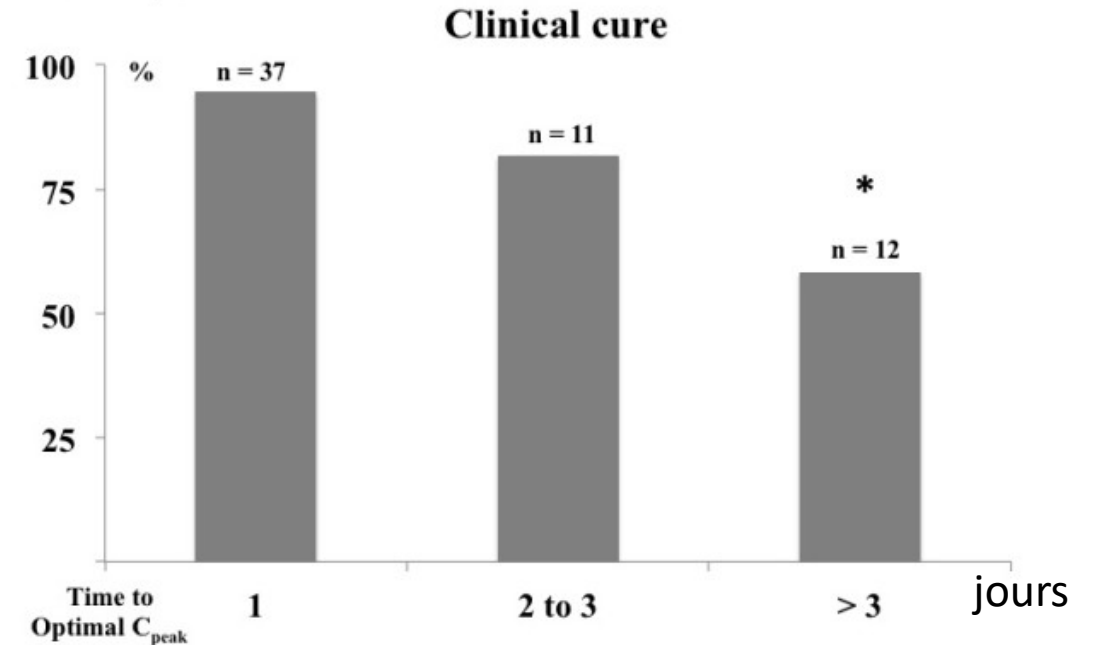
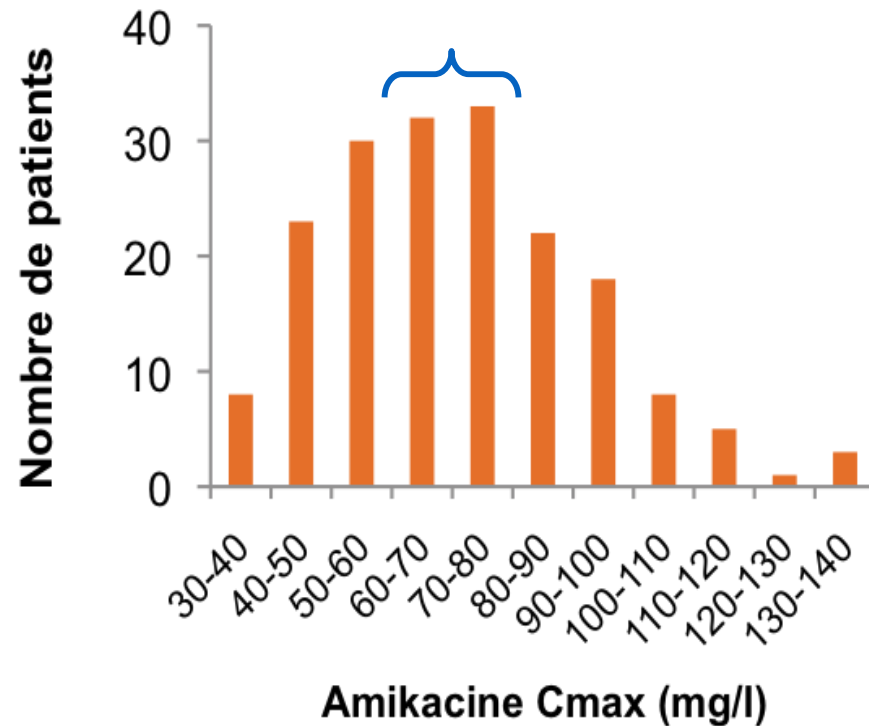
Concentration dépendant
 C_{max} , QI, ASC, EPA
Aminosides
Fluoroquinolones

Temps dépendant
 $T > CMI$, AUIC
Bétalactamines

C° et T dépendant
 C_{max} et C_{min} , AUIC
Glycopeptides

Administration des aminosides

Objectif 8 à 10 CMI, 60 à 80 mg/l : 25 mg/Kg insuffisant dans 33% des cas



Duszynska W et al. *Crit Care* 2013

Bretonnière C et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in ICU. *ICM* 2015

Administration des aminosides ECMO vv

Objectif 8 à 10 CMI, 60 à 80 mg/l : 30 mg/Kg insuffisant ➡ 35 mg/Kg

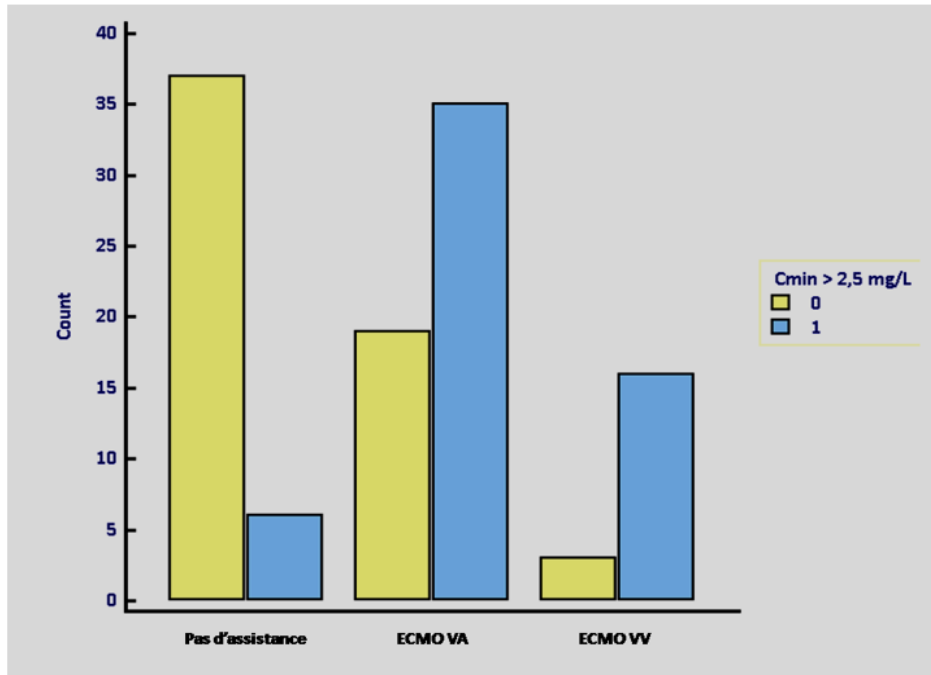


Figure 6 : C_{min} AMK > 2,5 mg/L chez les patients sans assistance circulatoire vs patients sous ECMO VA et VV.

(0 : C_{min} < 2.5 mg/L et 1 : C_{min} > 2.5 mg/L)

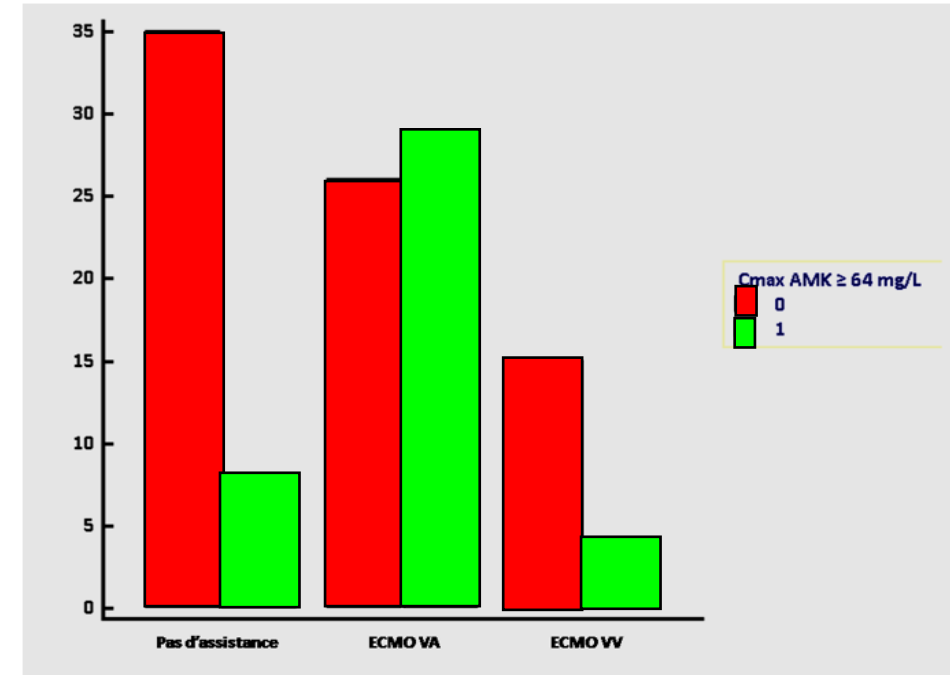
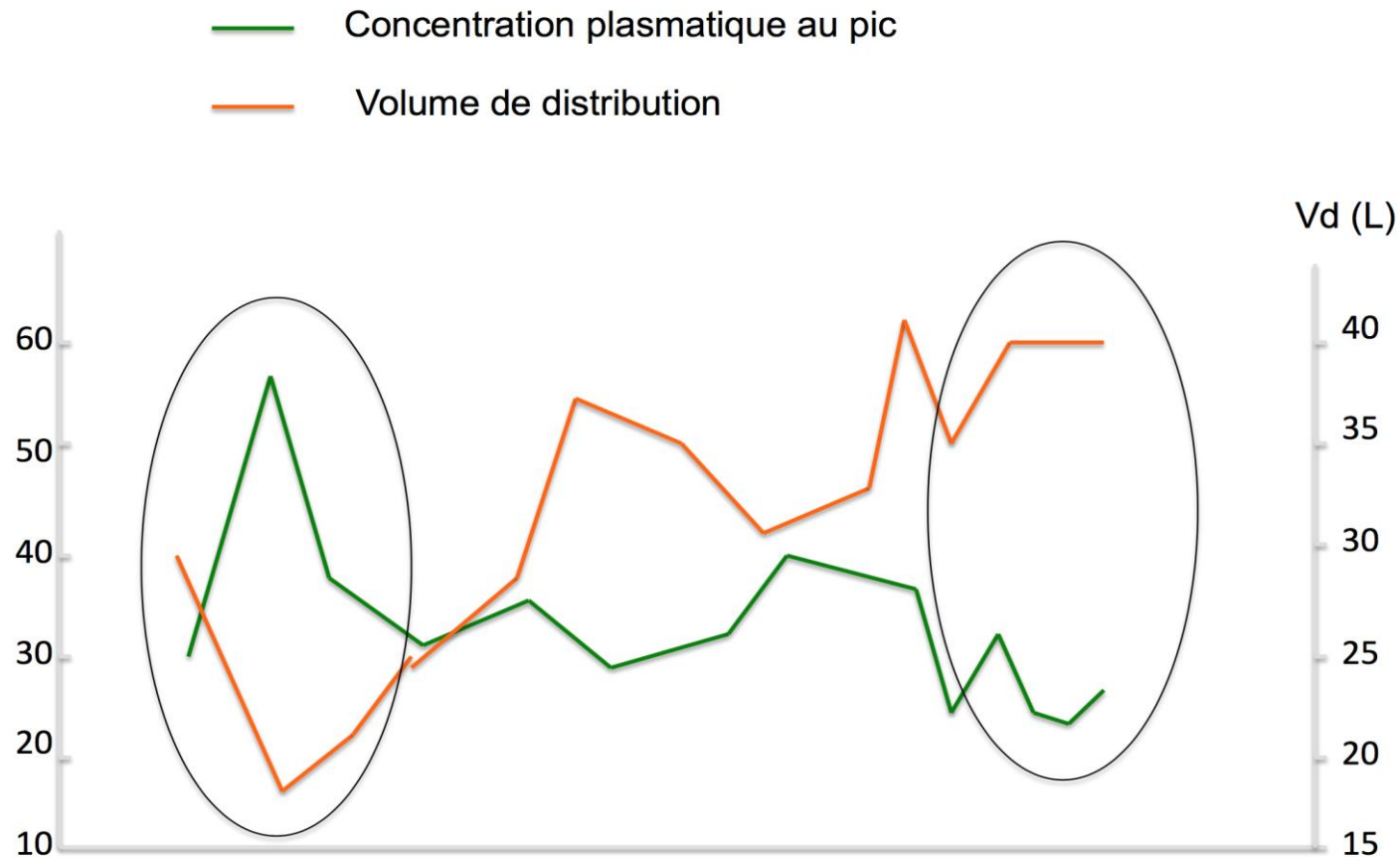


Figure 7 : C_{max} AMK ≥ 64 mg/L chez les patients sans assistance circulatoire vs patients sous ECMO VA et VV.

(0 : C_{max} < 64 mg/L et 1 : C_{max} ≥ 64 mg/L)

Administration des aminosides



Amikacine

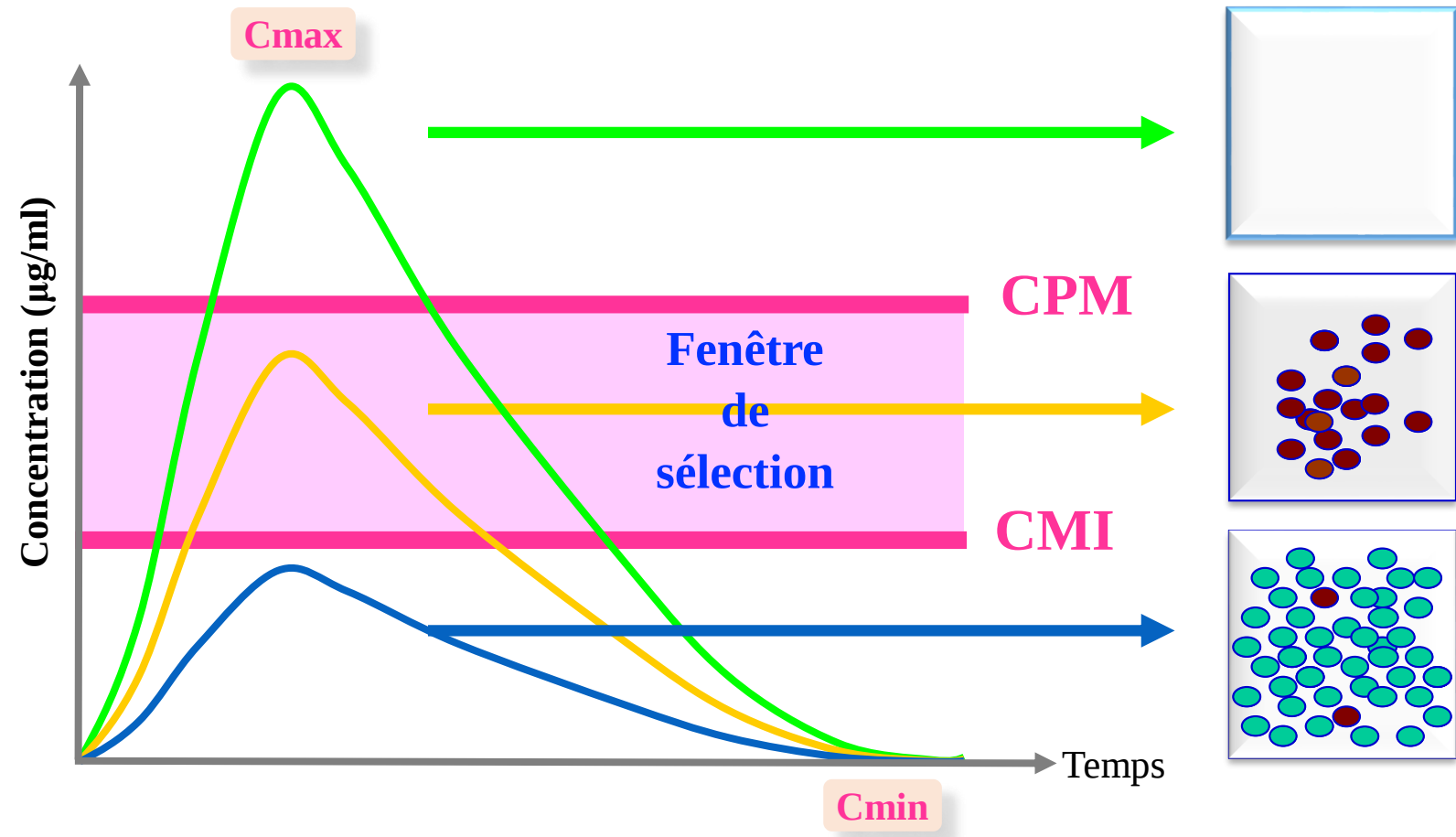
1 g/jour pendant 35 jours
Dose unique journalière

Variabilité intra-individuelle

Bactéricidie des Bétalactamines et résistances

**Concentration
Prévenant les
Mutants (CPM)**

**Sous-dosage
favorise
la résistance**



Comment atteindre l'objectif ?

Seuil de CMI choisi / critères de l'EUCAST pour *P aeruginosa* soit :

Meropenem CMI à 2 µg/mL

Ceftazidime et Cefepime CMI à 8 µg/mL

Piperacillin/tazobactam CMI à 16 µg/mL

PK adéquate = %T > 4xCMI

Méropénème 40%

Ceftazidime 70%

Pip/tazo 50%

1° dose	meropenem (n = 16) 1 gr	ceftazidime (n = 18) 2 gr	cefepime (n = 19) 2 gr	piperacillin- tazobactam (n = 27) 4 gr
T > 4 × MIC (%)	57 (25-100)	45 (8-100)	34 (10-100)	33 (0-100)
Adequate PK, n (%)	12 (75)	5 (28)	3 (16)	12 (44)
CrCl < 50 mL/min (%)	5/6 (83)	3/9 (33)	2/12 (17)	10/14 (71)
CrCl > 50 mL/min (%)	7/10 (70)	2/9 (22)	1/7 (14)	2/13 (15) *

Data are expressed as counts (percentage) or median (range).

CrCl, creatinine clearance; MIC, minimal inhibitory concentration; PK, pharmacokinetic.

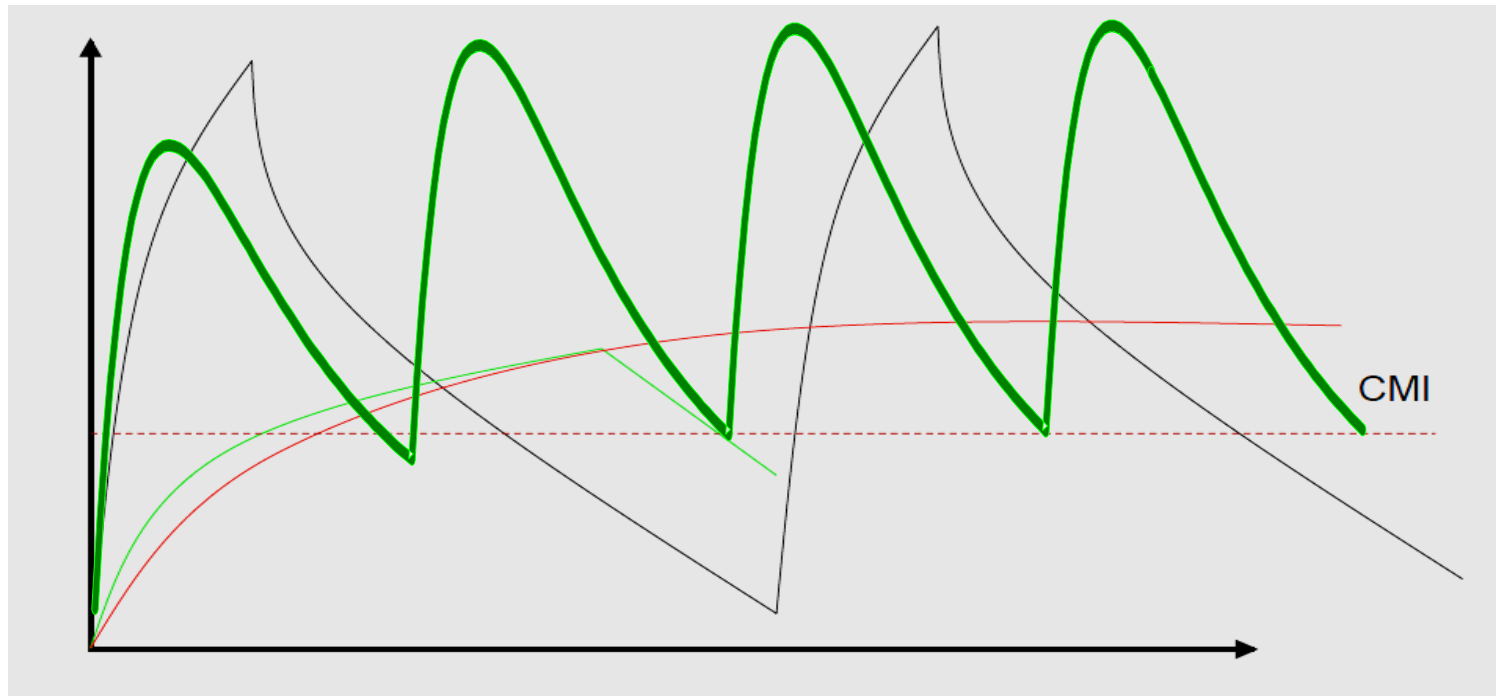
* P = 0.03 (vs. CrCl < 50 mL/min).

80 patients de réanimation en choc septique
Dosage plasmatique à H1, H1.5, H4.5 et H8

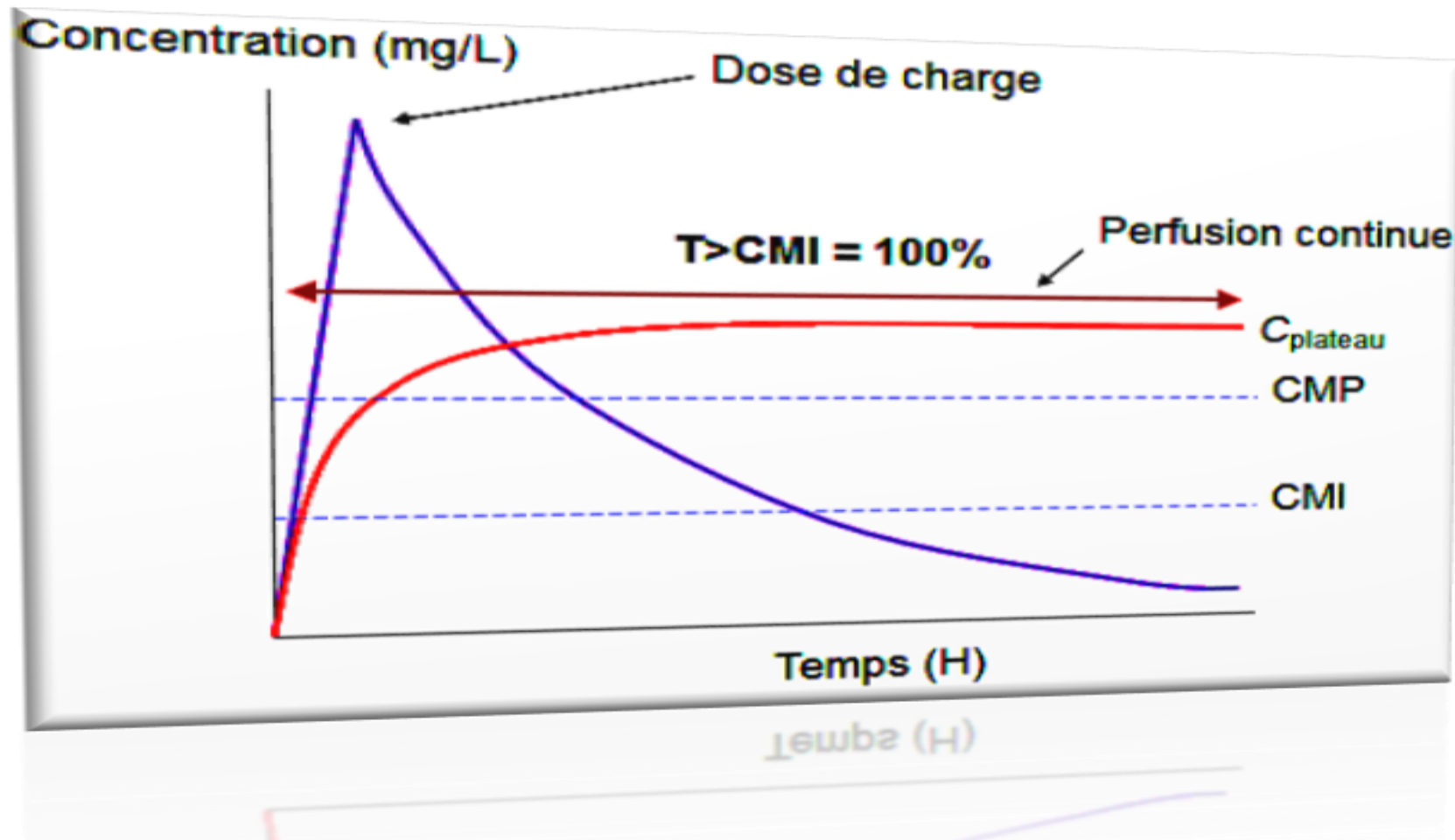
Comment atteindre l'objectif ?

- **Administration conventionnelle:**
possibilité C_{tions} basses entre les doses

Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock



Comment atteindre l'objectif ?

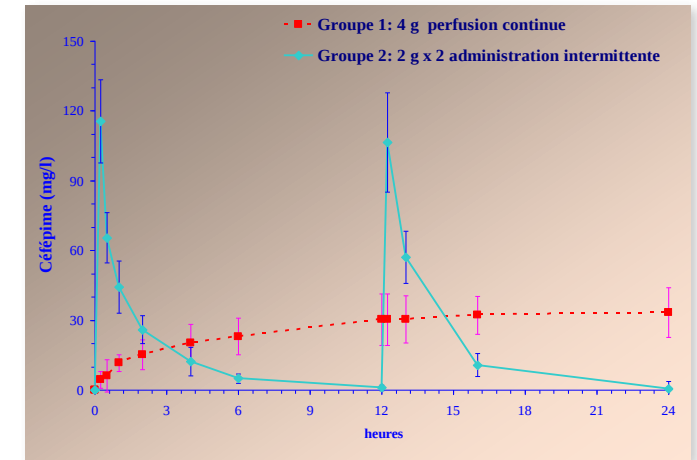


Taccone FS et al. *Critical Care* 2010

Comment atteindre l'objectif ?

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 43 – No. 8/2005 (360-369)

Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen



	Perfusion continue (n = 26)	Perfusions intermittentes (n = 24)	<i>p</i>
CMI (mg.L ⁻¹)	0.25 (0.032 –4)	0.25 (0.032-1.5)	NS
5 CMI (mg.L ⁻¹)	1.25 (0.16-20)	1.25 (0.16-7.5)	NS
AUC _{SS} (mg.L ⁻¹ .h)	612 ± 369	623 ± 319	NS
AUC _{SS} /MIC (h)	4258 ± 5819	5187 ± 7469	NS
T > CMI (%)	100 ± 0	90 ± 11	NS
T > 5 CMI (%)	100 ± 0	82 ± 25	<i>p</i> < 0.01
T > concentration critique (%)	100 ± 0	72 ± 27	<i>p</i> < 0.001

PK/PD : perfusion continue

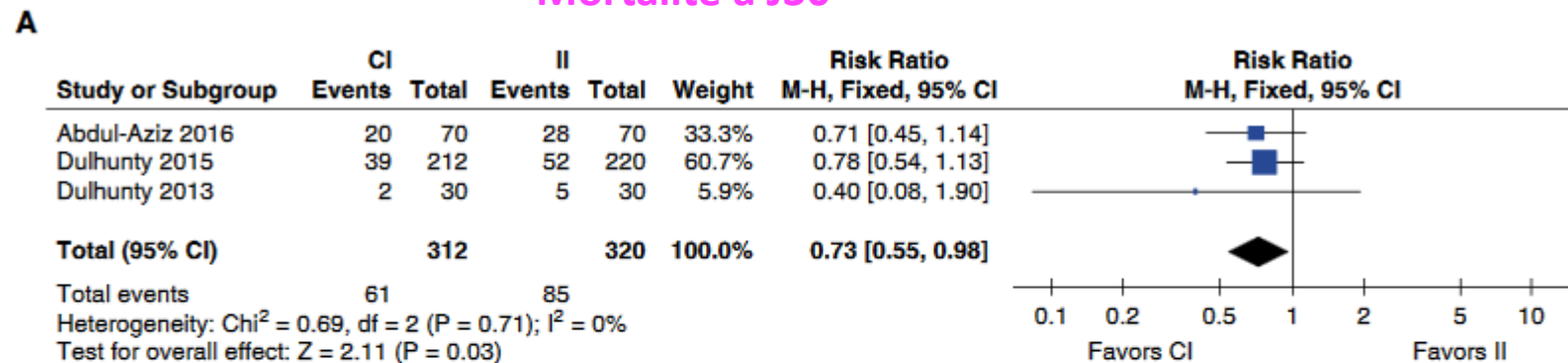


Méta-analyse : 46 études
3 études / 632 patients

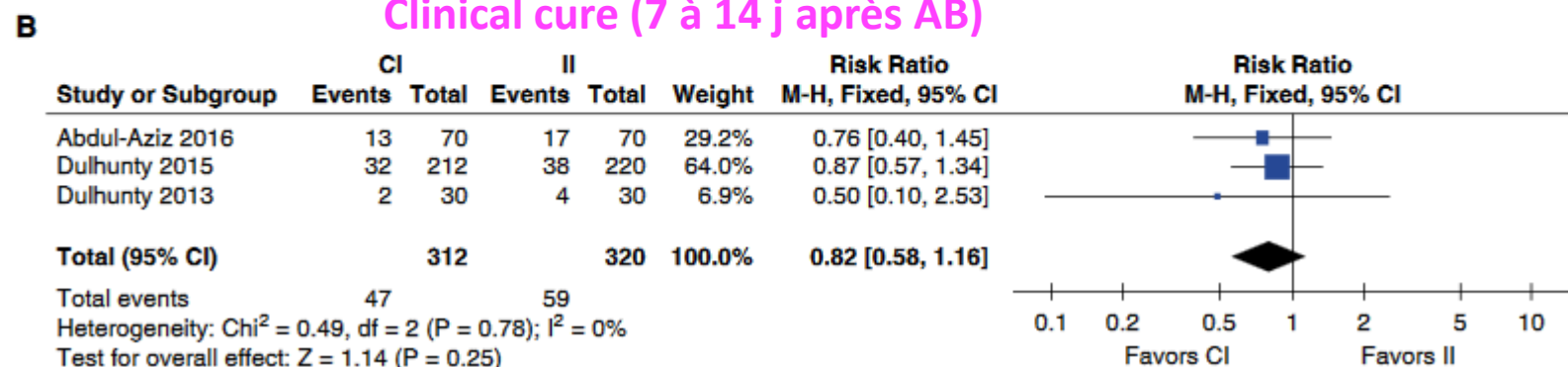
➡ mortalité 19 vs 26 %

➡ Guérison 55,4 vs 46,3 %

Mortalité à J30



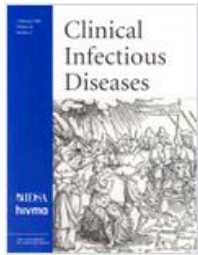
Clinical cure (7 à 14 j après AB)



PK/PD : perfusion allongée

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr. ✉, Ben Lomaestro, George L. Drusano



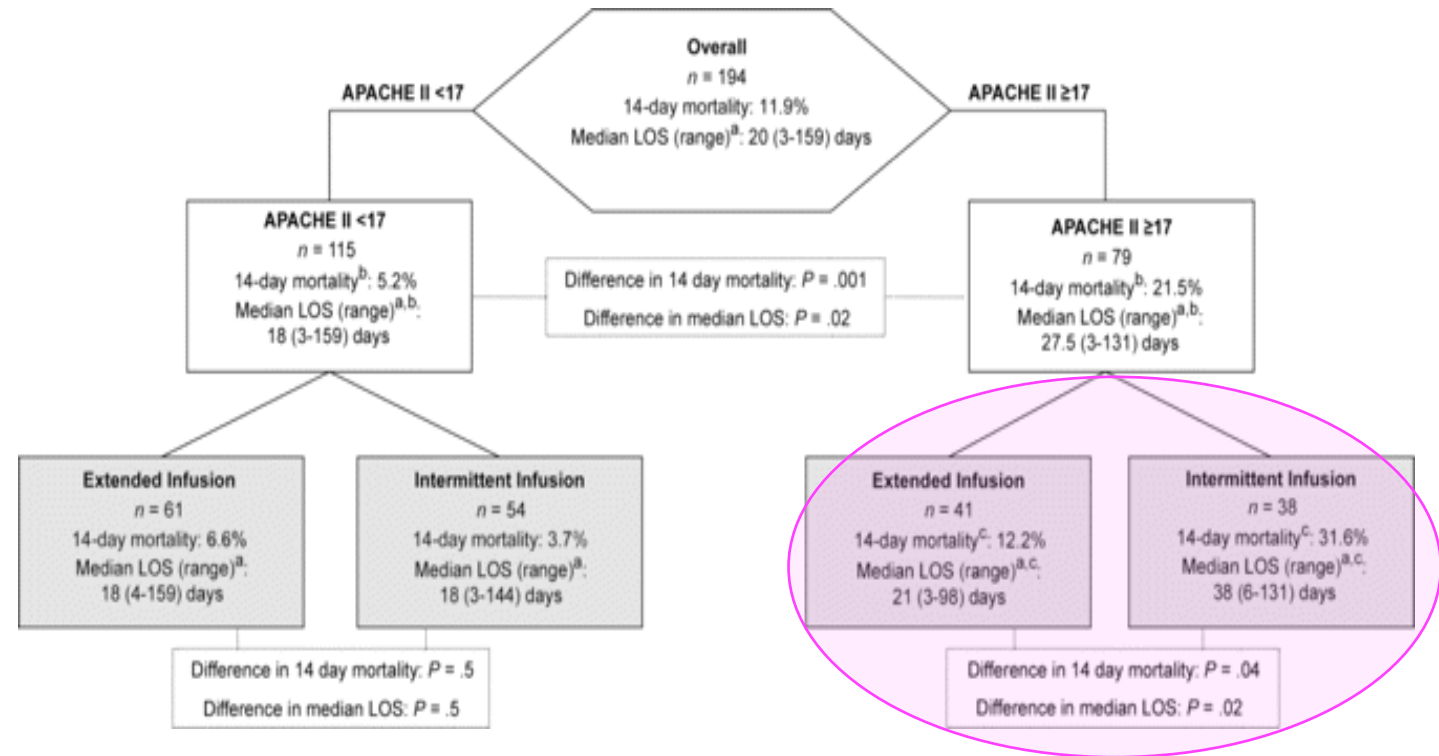
Pipéracilline-Tazobactam

Perf prolongée 4 h vs 30 minutes

Stratifié selon score APACHE

➤ mortalité à 14 jours 12,2 vs 31,6 %

➤ durée de séjour 21 vs 38 jours



Lodise TP et al. *Clinical Infect Dis* 2007

PK/PD : perfusion allongée

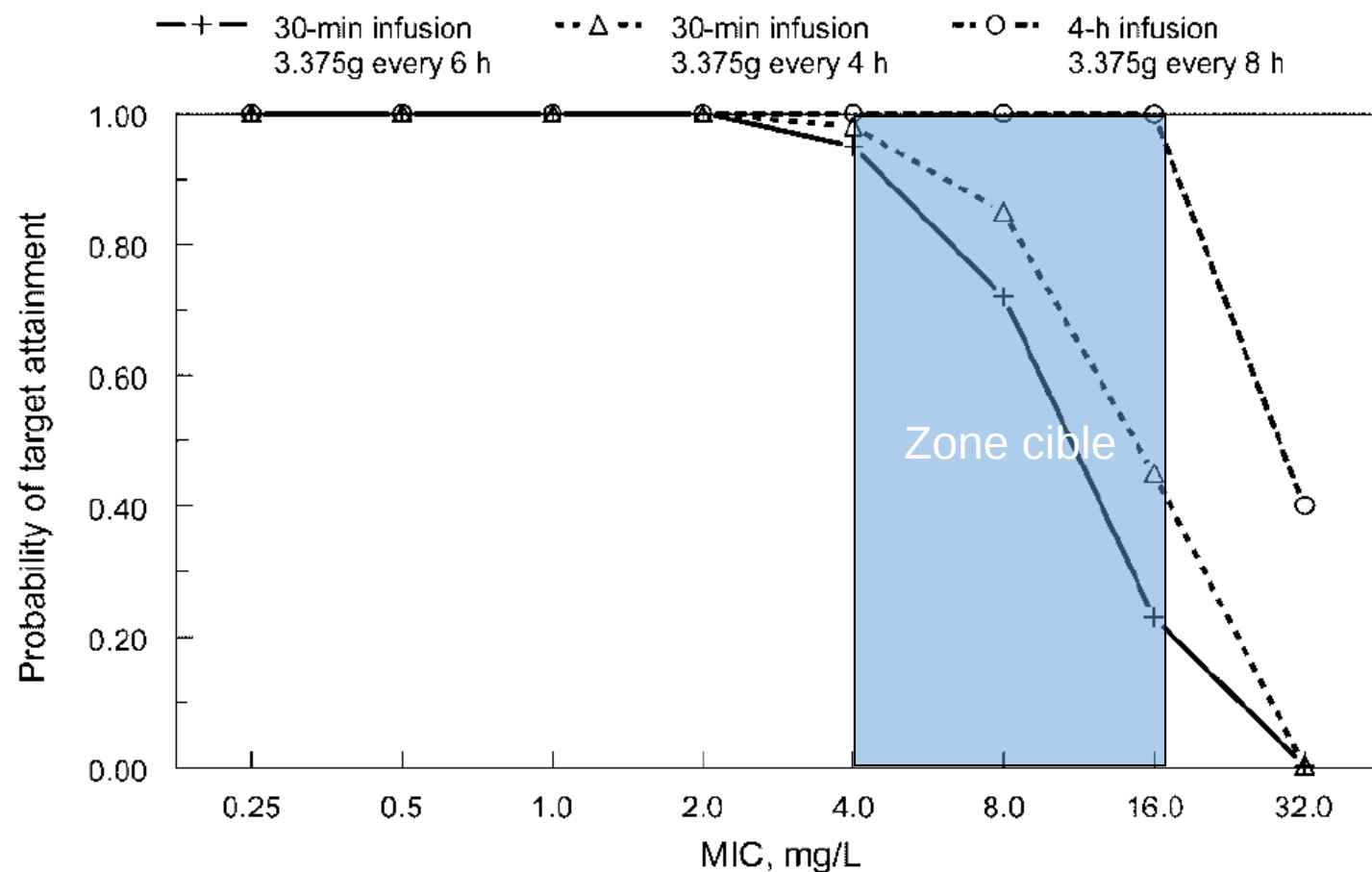
Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr. ✉, Ben Lomaestro, George L. Drusano



Etude de cohorte
194 patients
Infection *P aeruginosa*

Probabilité pour avoir
 $T > CMI$ 50%



Lodise TP et al. *Clinical Infect Dis* 2007

Recommandations : perfusion continue

- Les posologies doivent être déterminées par rapport aux données PK/PD

Dosages des AB

Administration en perfusion continue ou perfusion allongée

Clinical practice guidelines by the IDSA and the ATS. CID 2016

3rd International Consensus. Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA 2016

- Il faut, chez tout patient sévère de réanimation, compte tenu de la variabilité pharmacocinétique importante et imprévisible, faire des dosages de certains antibiotiques (**Accord fort**)

Bretonnière C et al. ICM 2015

Recommandations : perfusion continue

Perfusion continue + dose de charge

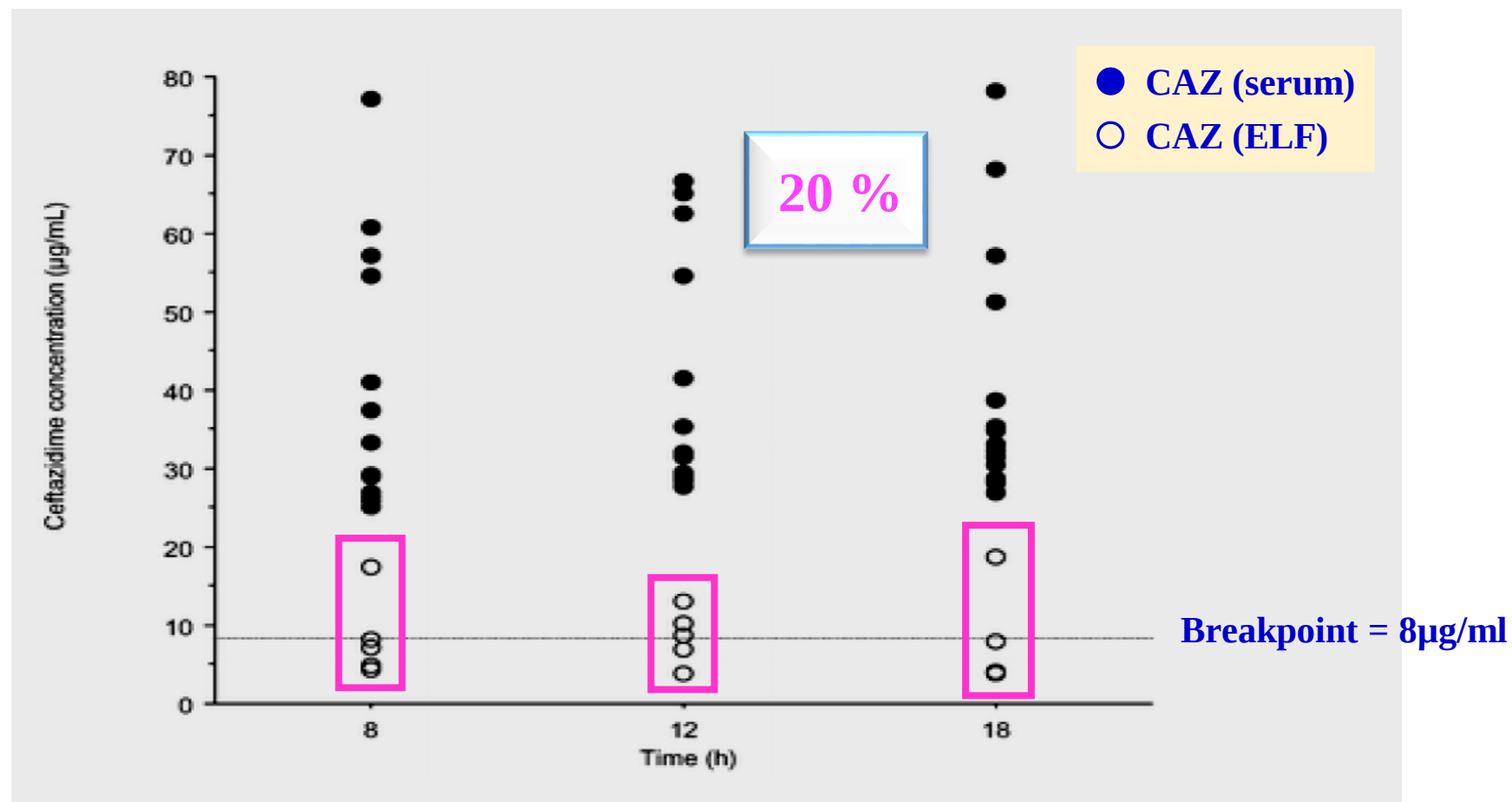
En réanimation, pour les infections sévères, surtout si bactéries à CMIs élevées, il faut probablement administrer les bêta-lactamines en perfusion intraveineuse allongée sur 3 ou 4 heures (*Accord fort*)

Objectif : $T > CMI = 100\%$, 4 à 6 fois la CMI

Bretonnière C et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in ICU. ICM 2015

Bétalactamines et diffusion pulmonaire

Diffusion
pulmonaire de
ceftazidime
2 g IV
puis 4 g IVSE

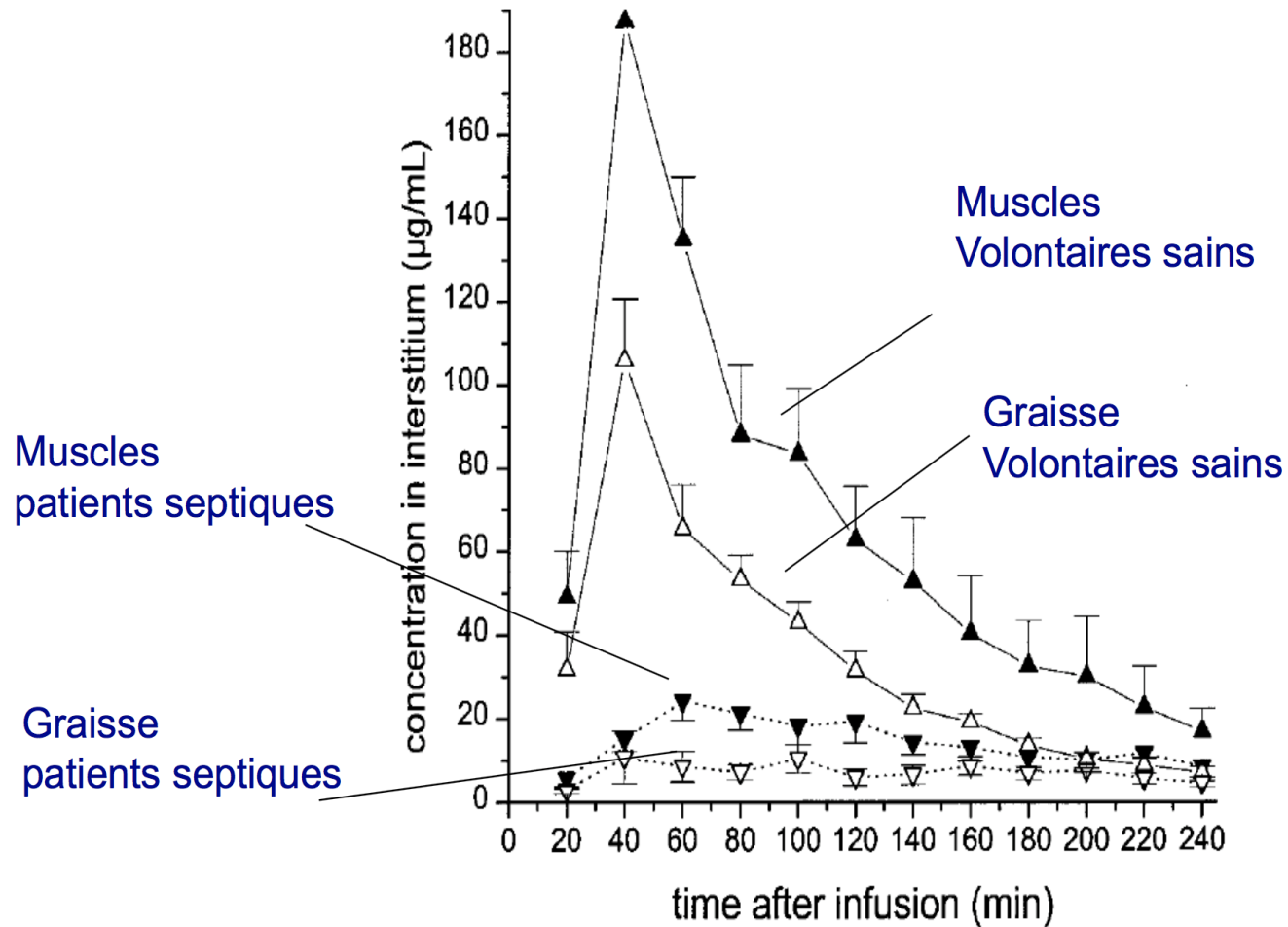


Bétalactamines et diffusion pulmonaire

	CEFTAZIDIME	TAZOCILLINE	CEFEPIME
Plasma	40 mg/l	39,4 ± 18,6	13,5 ± 3,3
Film Alvéolaire	8 mg/l	18,8 ± 5,2	14,1 ± 2,8
Film Alvéolaire	20%	50%	100 %

CMI 8 ?

Bétalactamines et diffusion tissulaire

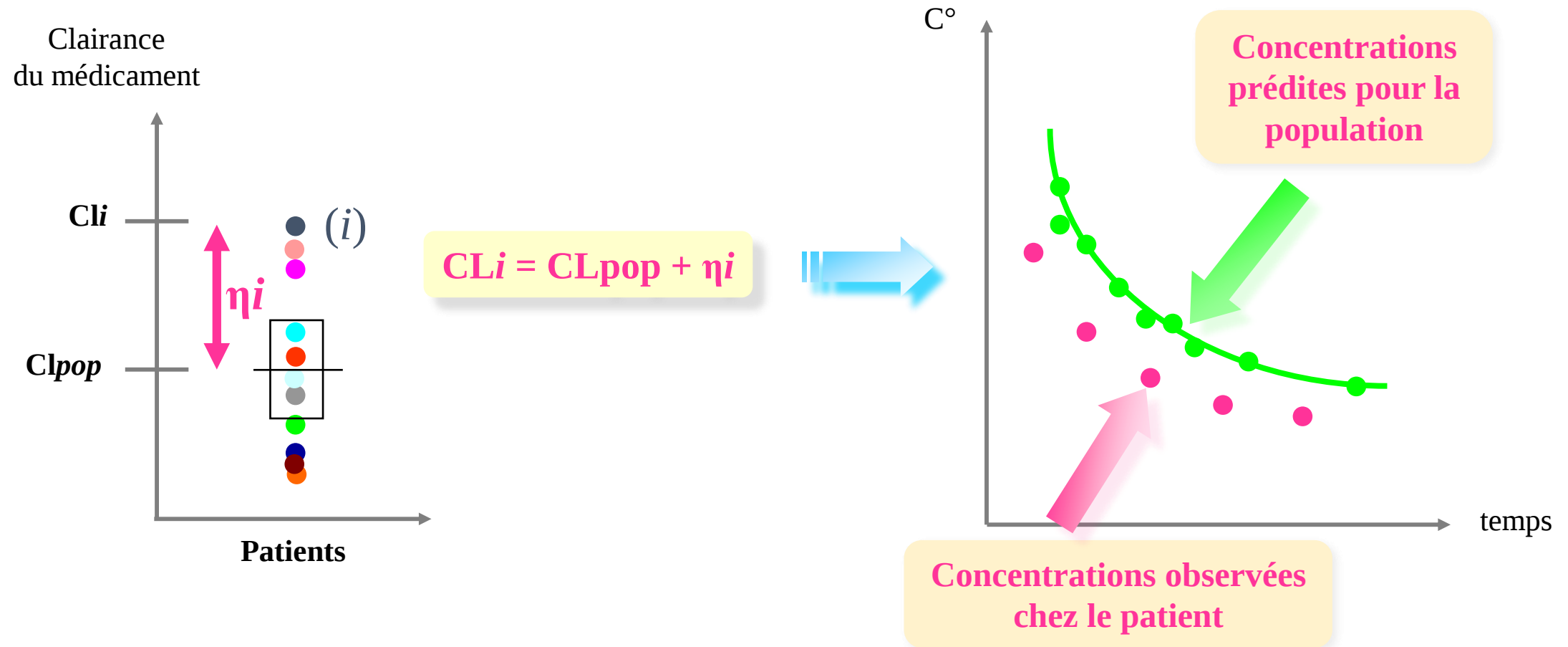


Patients en choc septique vs volontaires sains

Pipéracilline : 4 g en 10'

Microdialyse :
muscle et
tissu graisseux sous-cutané

Variabilité interindividuelle



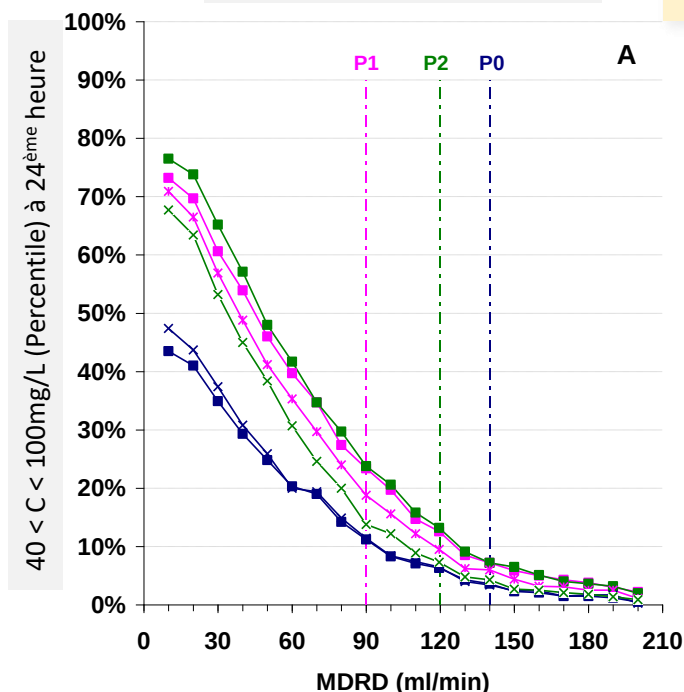
Prédiction de posologie de ceftazidime

- La pharmacocinétique de la ceftazidime est influencée par
 - Le débit de filtration glomérulaire (DFG) (*estimation par MDRDs*)
 - La pathologie à l'entrée
 - La ventilation mécanique
- Objectif
 - Prédire la posologie de ceftazidime pour traiter en fonction de ces paramètres une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients de réanimation
 - Choix d'un intervalle thérapeutique cible : **40 à 100 mg/L**

Prédiction de posologie de ceftazidime

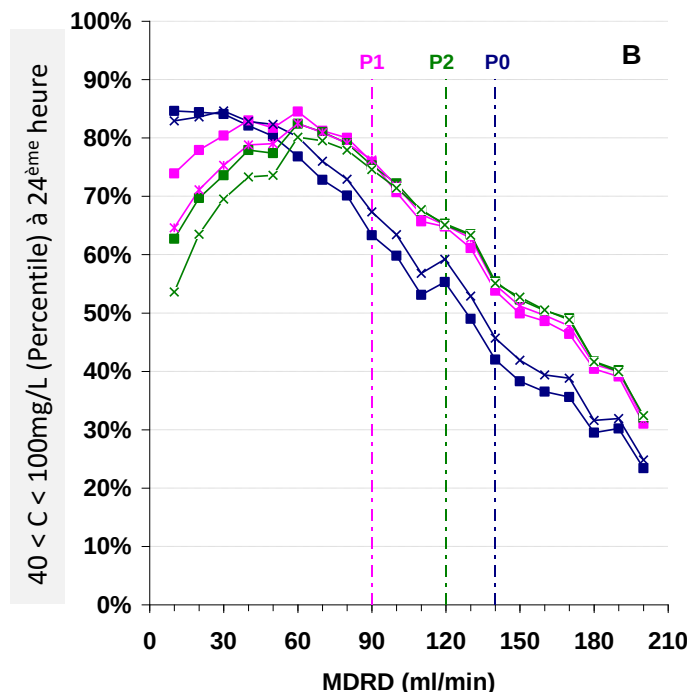
Ceftazidime : 2 g x 3 / jour

24^{ème} heure



- Toujours < 100%
- Polytraumatisés ≠

Ceftazidime : 2 g dose de charge + 6 g continu / jour



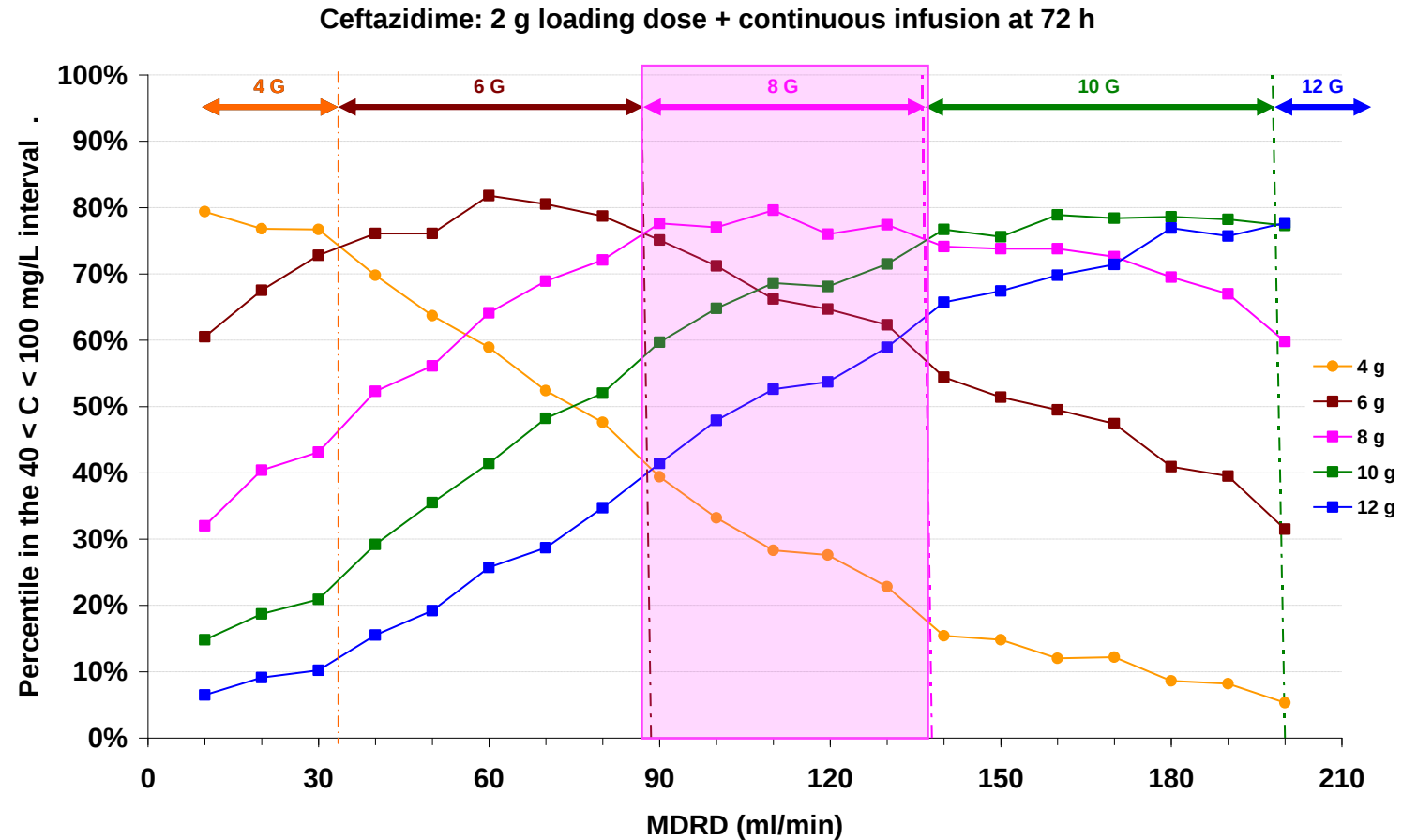
- Toujours < 100%
- Polytraumatisés ≠
- phase croissante et décroissante

■ I0P0
 ■ I0P1
 ■ I0P2
 × I1P0
 × I1P1
 × I1P2
 P0 Pt
 P1 chir
 P2 med

Prédiction de posologie de ceftazidime

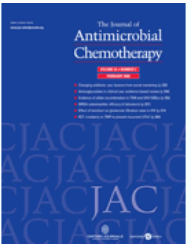
Pharmacocinétique de Population
Simulations de MONTE CARLO

60 patients traités par ceftazidime
PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*
%age de patients dans la cible de
40 à 100 mg/l en fonction du DFG



Polytraumatisés ventilés à la 72^{ème} heure

Georges B, Conil JM. Saivin S. Br J Clin Pharmacol. 2012



Posologie du méropénème

Pharmacocinétique de Population + simulations de MONTE CARLO

50 patients traités par méropénème : âge moyen 64 ans, 34 % de mortalité à J90

Modèle à 2 compartiments : clairance de la créatinine = covariable qui décrit le mieux la pharmacocinétique du méropénème

Méropénème : 2000 mg/6 h en 30' ou 3 h étaient requis pour *Acinetobacter baumannii*

6000 mg/j en perfusion continue pour *Acinetobacter baumannii*

2000 mg/8 h pour *Pseudomonas aeruginosa*

Quel objectif pour les bétalactamines ?

	C° plasmatique cible	
céfépime	22 mg/l en discontinu 32 mg/l sur Pyo	Risque de toxicité neurologique > 20 mg/l en discontinu > 35 mg/l en continu
ceftazidime	60 - 100 mg/l	Seuil de risque de toxicité neuro ?
céfazoline	40 - 60 mg/l	Forte liaison aux protéines
méropénème	10 - 30 mg/l	Seuil de risque de toxicité neuro ? 50% toxicité neuro si > 60 mg/l
pipéracilline	64 - 120 mg/l	Risque de toxicité neuro si > 150 mg/l

D'après R Gauzit- *SRLF* 2018 : Recommandations de pratiques professionnelles 2018
Optimisation du traitement par les Bétalactamines

Contraintes PK/PD de la vancomycine

	Film alvéolaire
vancomycine	< 20 %
teicoplanine	40 %
linézolide	100 %

Lamer C AAC 1993

Georges H EJCMID 1997

Conte JE AAC 2002

Boselli E, Breilh D CCM 2005

CMI mg/l	C° pulmonaire	C° sérique
0,5	1 - 2	6 - 12
1	2 - 4	12 - 24
2	4 - 8	24 - 48
4	8 - 16	48 - 96

Vancomycine : Objectif = 2 à 4 CMI dans le poumon

Toxicité > 25 mg/l

D'après Timsit JF OutcomeREA 2004

Contraintes PK/PD de la vancomycine

	Film alvéolaire
vancomycine	< 20 %
teicoplanine	40 %
linézolide	100 %

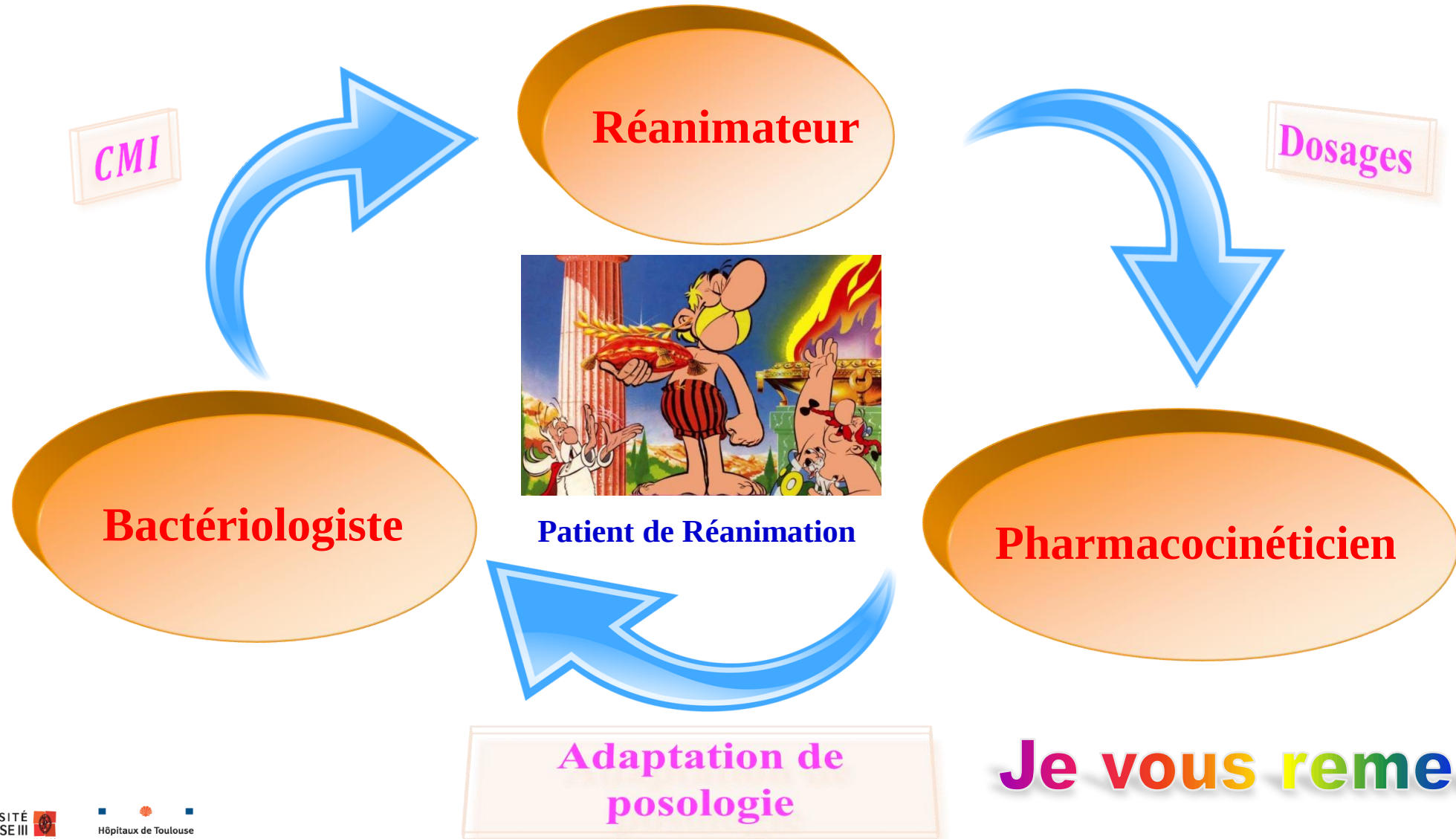


CMI Vancomycine > 1 mg/l

Take Home Message

- **M**onitorer les concentrations plasmatiques
- **F**aire des dosages personnalisés
- **P**robablement augmenter les doses
- **P**rivilégier les perfusions prolongées ou continues

CONCLUSION



Je vous remercie