SPÉCIFICITÉS PHARMACOLOGIQUES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE AU COURS DU SEPSIS

Enseignement national DESMIR

7 décembre 2022

Etienne de Montmollin

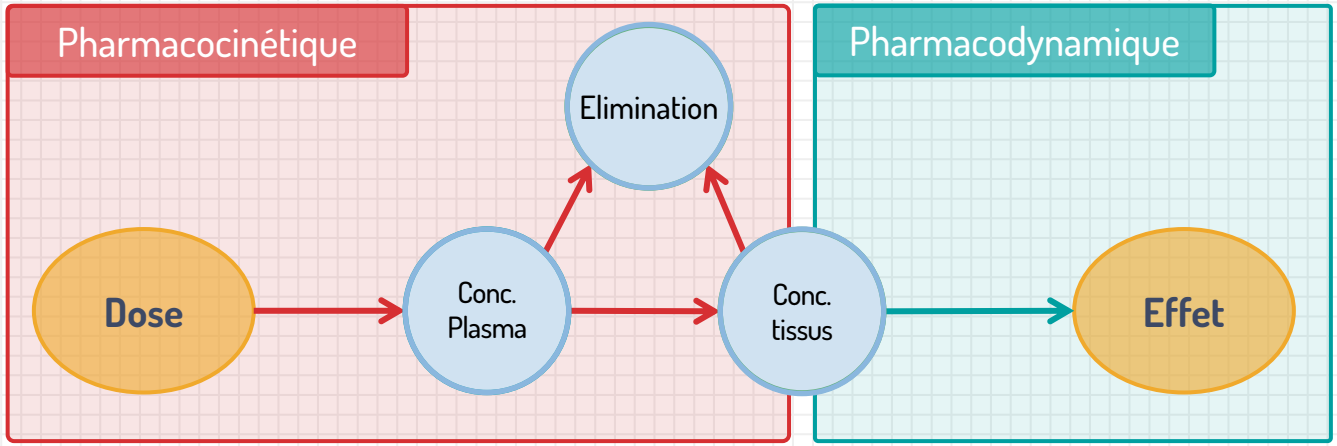
Service de médecine intensive et réanimation infectieuse

Hôpital Bichat – Claude Bernard, APHP, Paris

Les grandes notions abordées

- Particularités pharmacologiques du patient septique
- Caractéristiques pharmacologiques des grandes classes d'antibiotiques
- Optimisation et surveillance
  - Beta-lactamines
  - Aminosides
  - Glycopeptides

Rappels de pharmacologie générale



Augmentation du Volume de distribution
Variabilité inter et intra-individuelle

Germes de sensibilité diminuée

Patient de soins critiques

Pharmacologie des grandes classes d'antibiotiques

Pharmacocinétique

- Hydrophilie/lipophilie
- Volume de distribution
- Elimination urinaire/hépatique

Pharmacodynamique

- Temps dépendance
- Concentration dépendance
- Profil mixte (AUC/CMI)

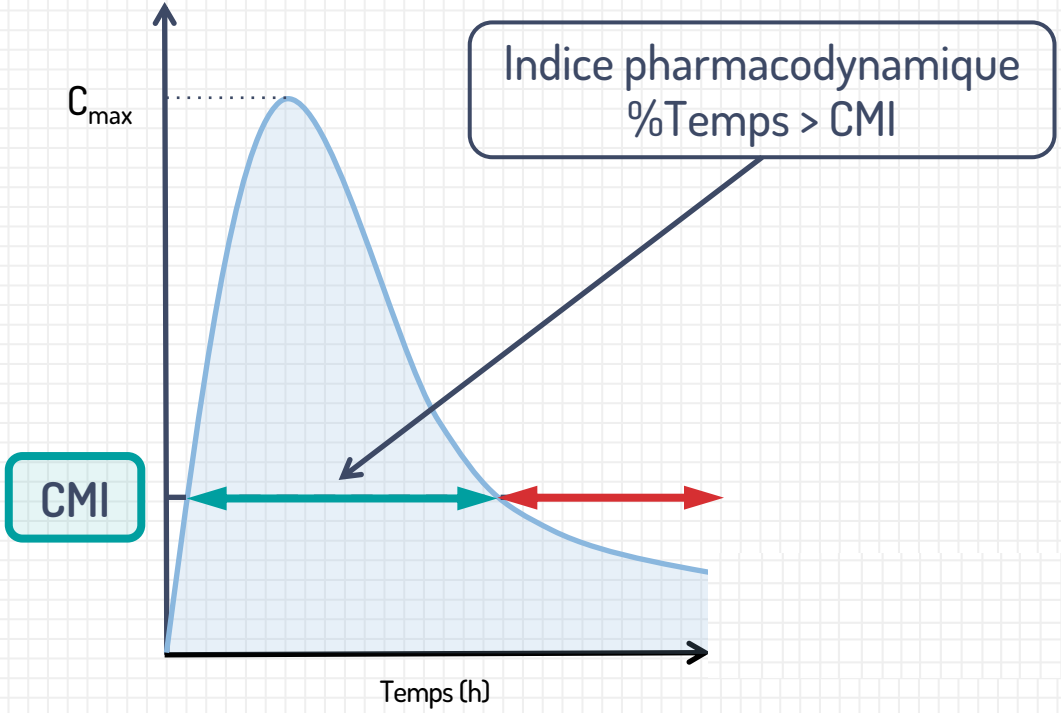
Pharmacologie des grandes classes d'antibiotiques

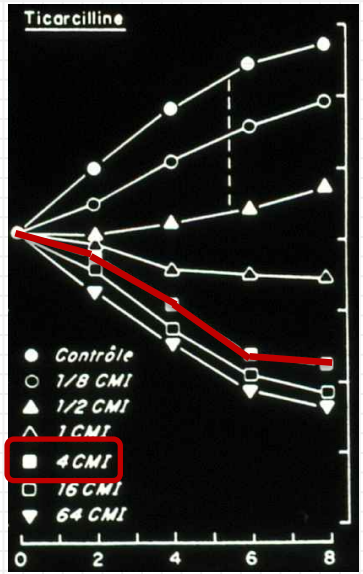
	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
PK générale	Faible volume de distribution Clairance rénale prédominante Pénétration intracellulaire faible	Volume de distribution élevé Clairance hépatique prédominante Bonne pénétration intracellulaire
Exemples	β-lactamines Aminosides Glycopeptides Linézolide Colistine	Fluoroquinolones Macrolides Tigécycline

Roberts, Crit Care Med 2009

Efficacité temps-dépendante

Les beta-lactamines





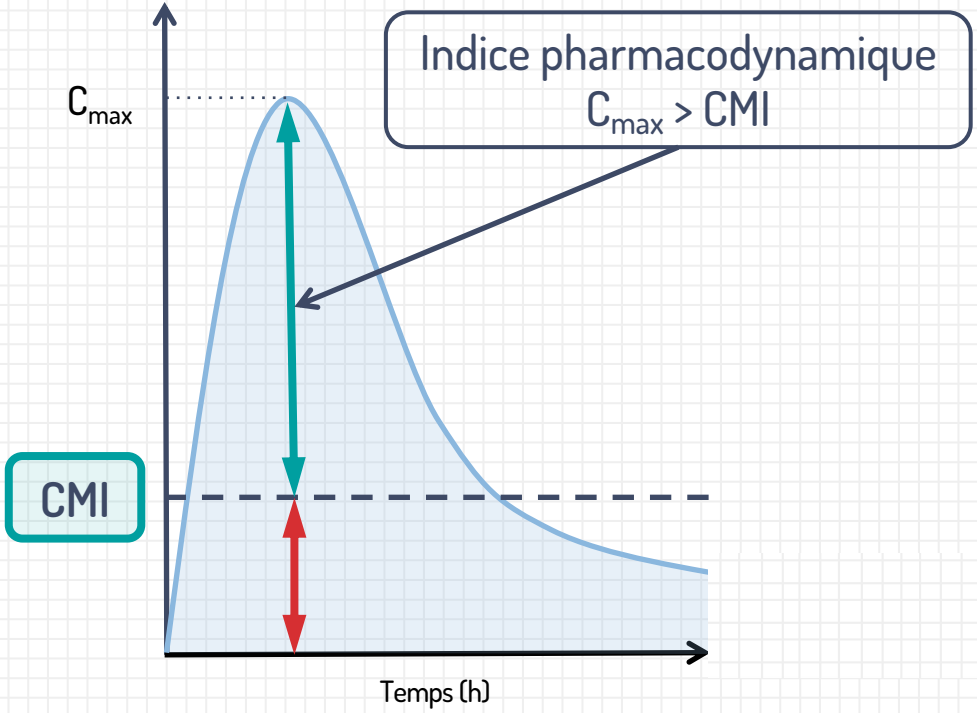
Objectifs

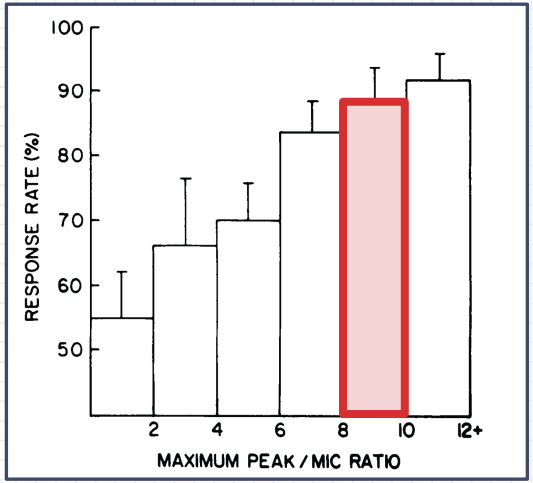
- 4-6 x CMI
- 100% du temps

Vogelman, J Pediatr 1986

Efficacité concentration-dépendante

Aminosides, daptomycine





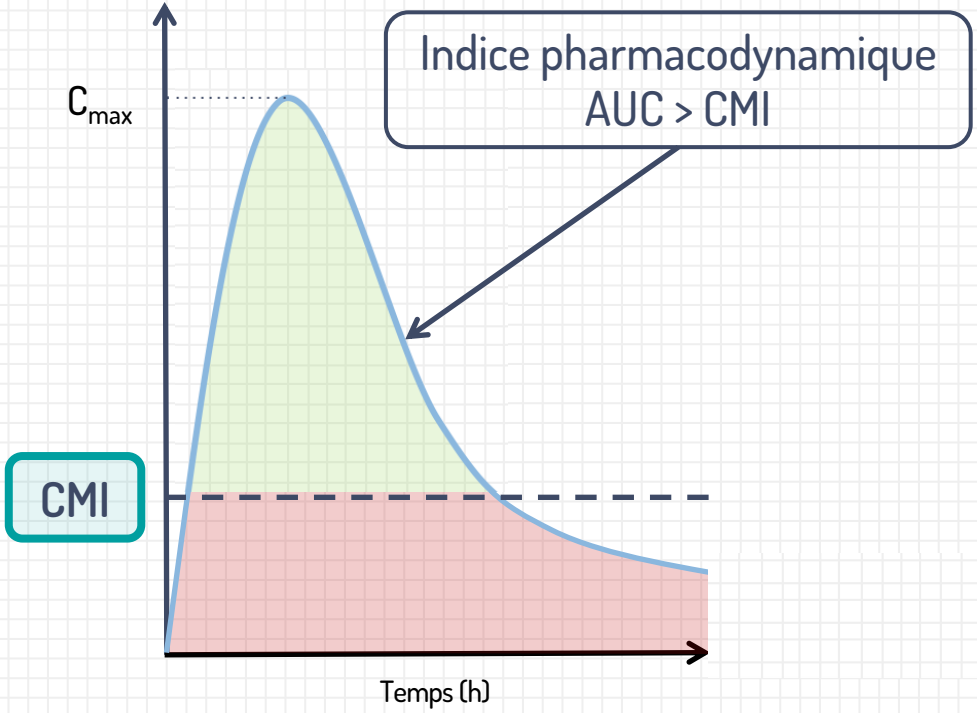
Objectif

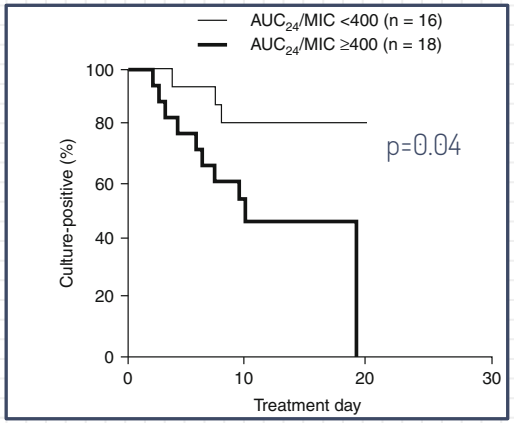
Cmax/CMI = 8-10

Moore, J Infect Dis 1987

Profils mixtes

Glycopeptides, fluoroquinolones





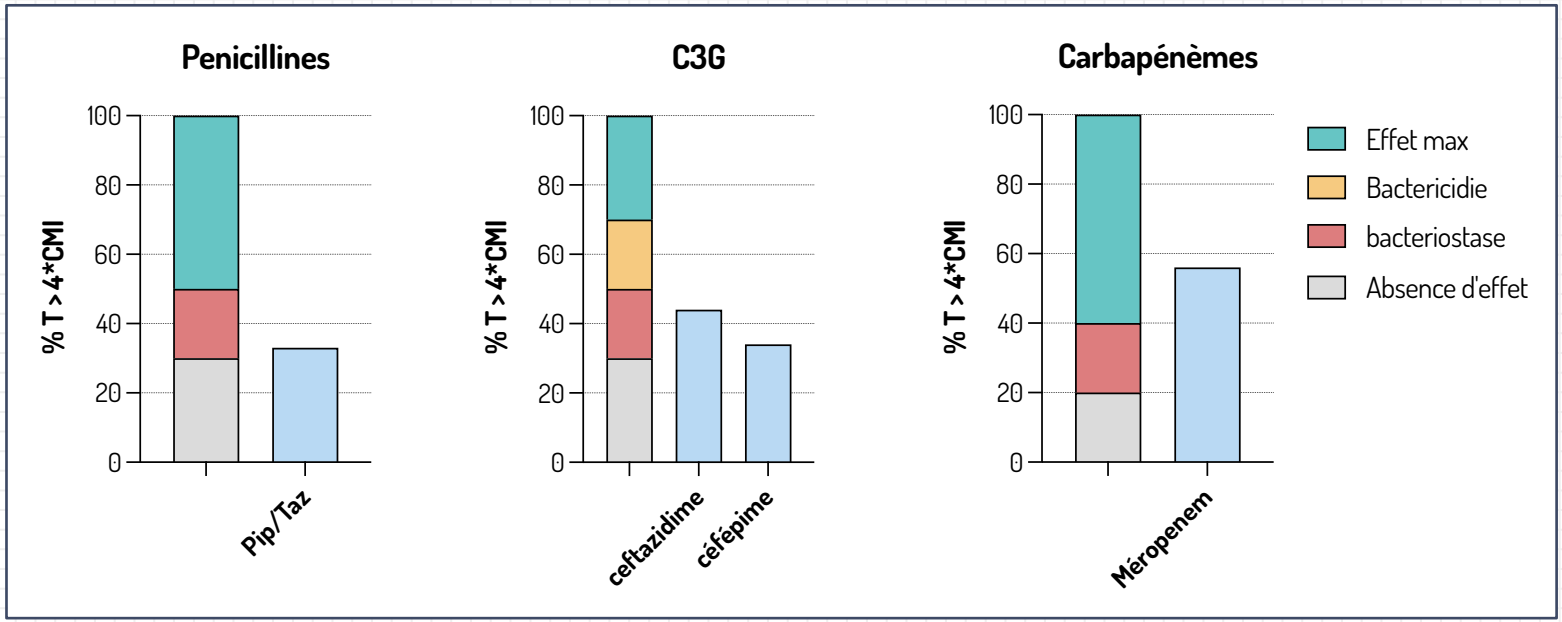
Objectif

AUC_{24h}/CMI : 400-600

Mois-Broder, Clin Pharmacokinet 2004

Pratique clinique :

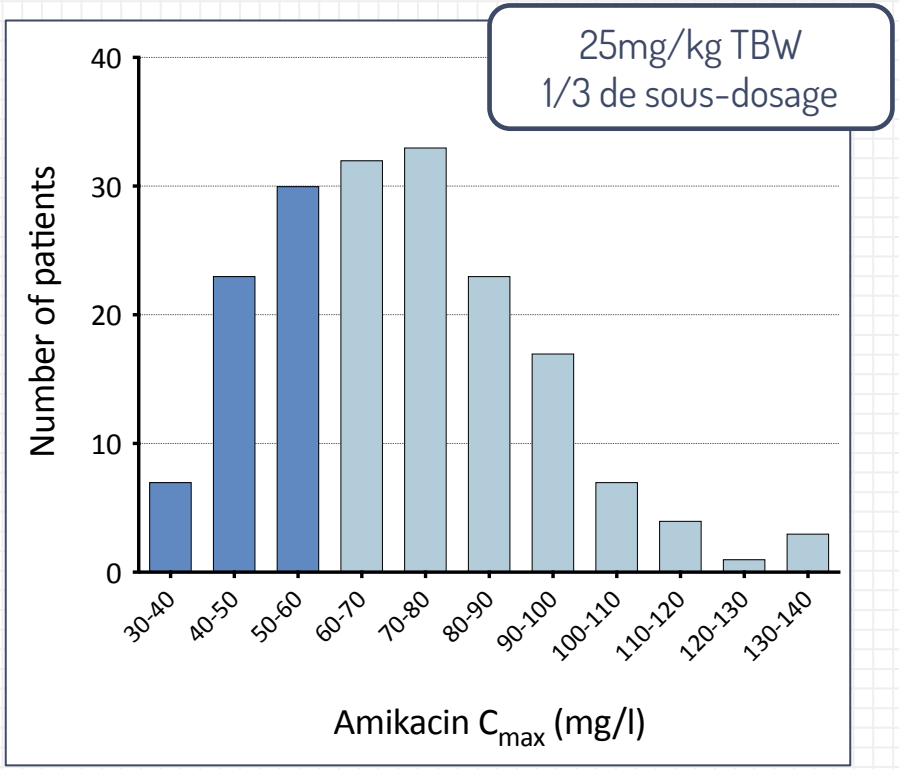
Les objectifs pharmacodynamiques sont-ils atteints?



Taccone, Crit Care 2010
Drusano, Nat Rev Microbiol 2004

Pratique clinique :

Les objectifs pharmacodynamiques sont-ils atteints?



de Montmollin, Intensive Care Med 2014

Comment optimiser une antibiothérapie en réanimation?

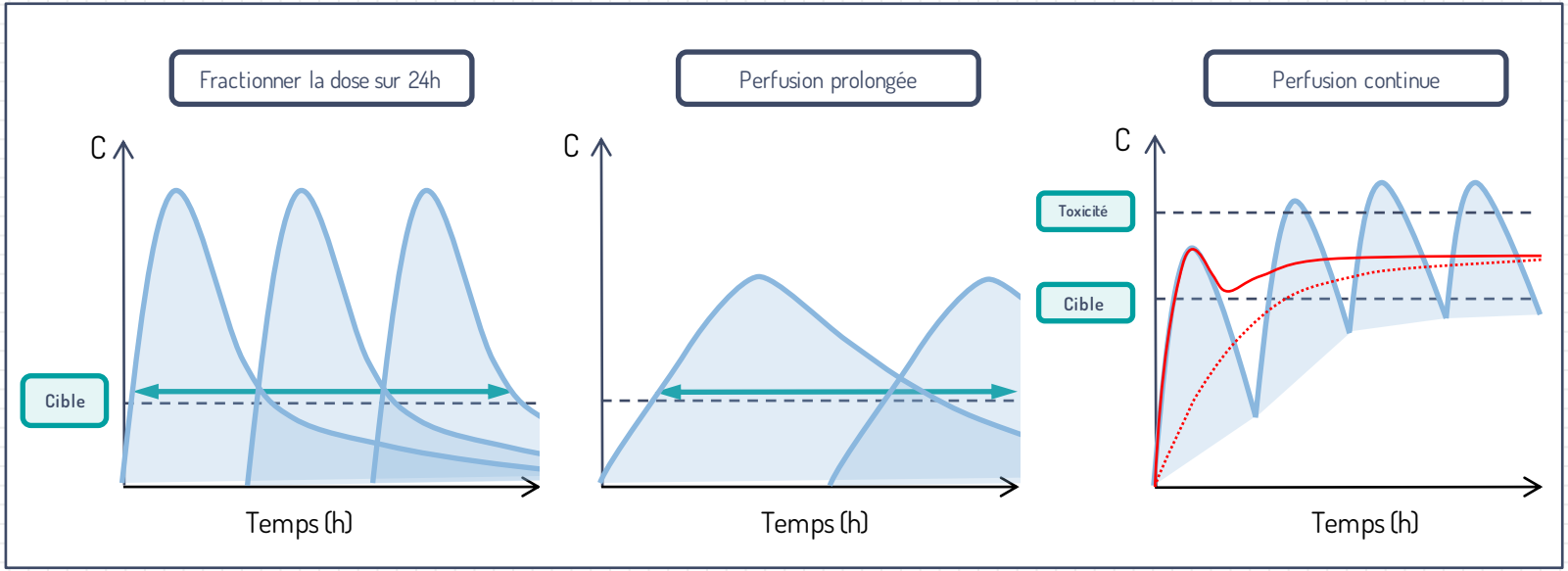
- ✗ Adapter l'administration à l'indice pharmacodynamique
- ✗ Administrer les bonnes doses
  - Dose de charge si perfusion prolongée ou continue
  - Pas d'adaptation au DFG dans les 12-24 premières heures
- ✗ Connaître les patients à risque de sous dosage
  - Augmentation du volume de distribution
  - Patients hyperclairants (DFG > 130 mL/min)
- ✗ Surveillance des taux plasmatiques
  - En routine pour beta-lactamines, glycopeptides et aminosides

Antibio-optimisation

Beta-lactamines

Optimisation des beta-lactamines

Utilisation de la pharmacodynamie en pratique



Optimisation des beta-lactamines

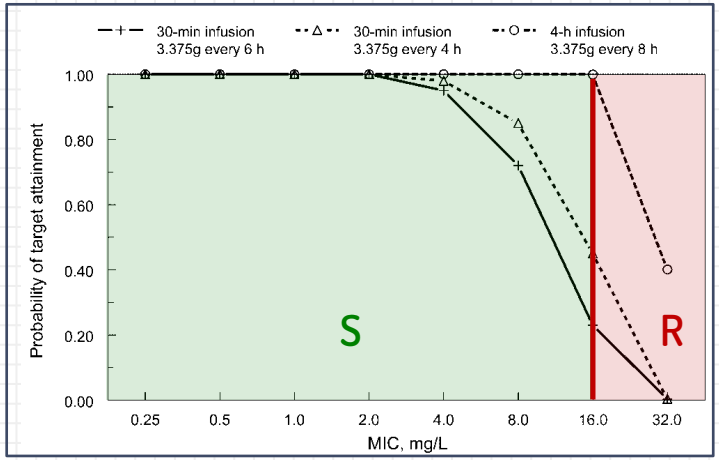
Un bon dosage pour anticiper l'augmentation du Vd

Molécule	Dosage recommandé en réanimation	Mode d'administration recommandé
Piperacilline / Tazobactam	**4g toutes les 6h 16g par 24h**	**Dose de charge + perfusion prolongée Dose de charge 4g + perfusion continue**
Ceftazidime	**6g par 24h**	**Dose de charge 2g + perfusion continue**
Céfépime	**6g par 24h**	**Dose de charge 2g + perfusion continue**
Imipénem / Cilastatine	**1g toutes les 6h**	**Perfusion intermittente**
Méropenem	**2g toutes les 8h 6g par 24h**	**Perfusion intermittente Dose de charge 2g + perfusion continue**
Aztréonam	**1 à 2g toutes les 6h**	**Perfusion intermittente**

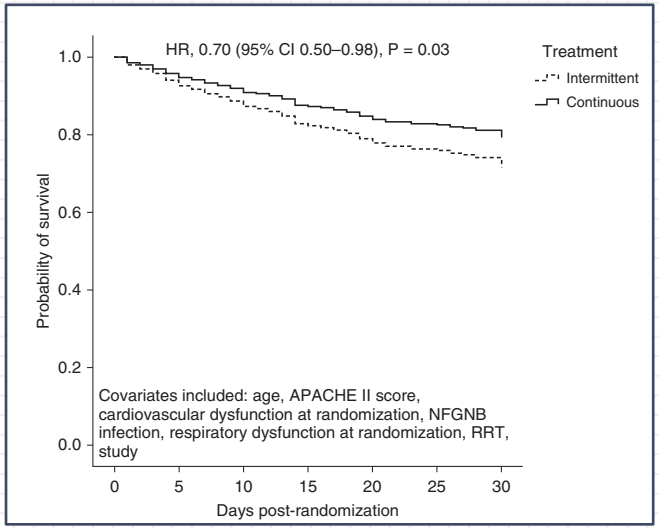
Timsit, Intensive Care Med 2019

Optimisation des beta-lactamines

In vitro



In vivo



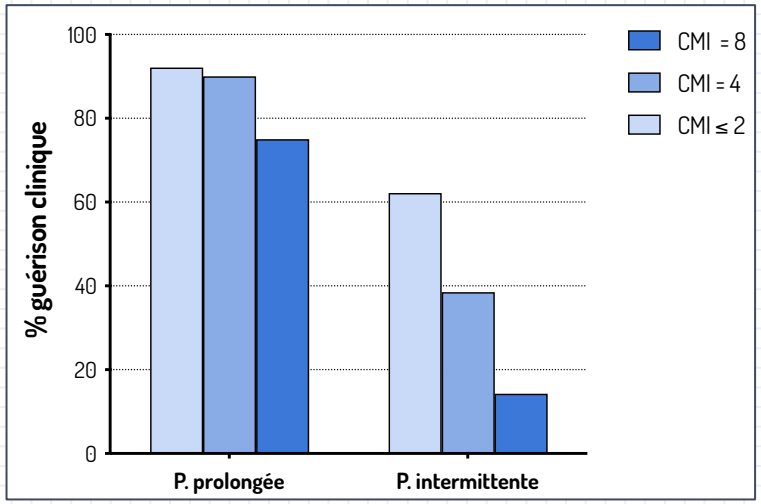
Lodise, Clin Infect Dis 2007

Roberts, AJRCCM 2016

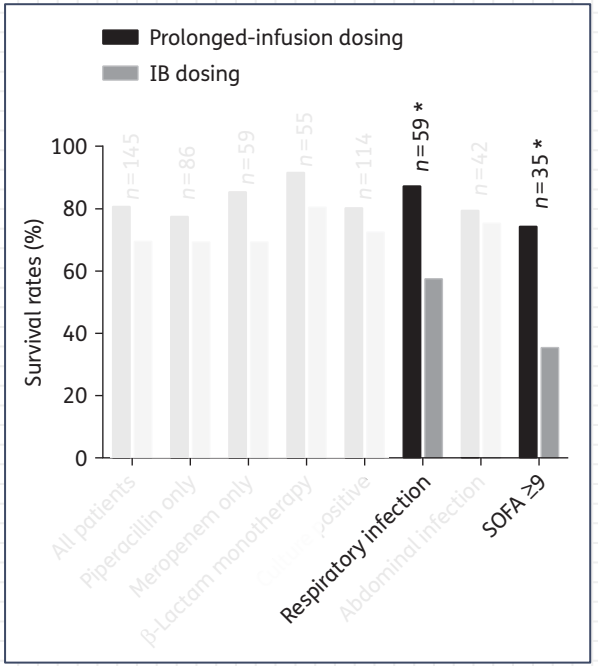
Optimisation des beta-lactamines

Does one size fit all?

Selon la CMI



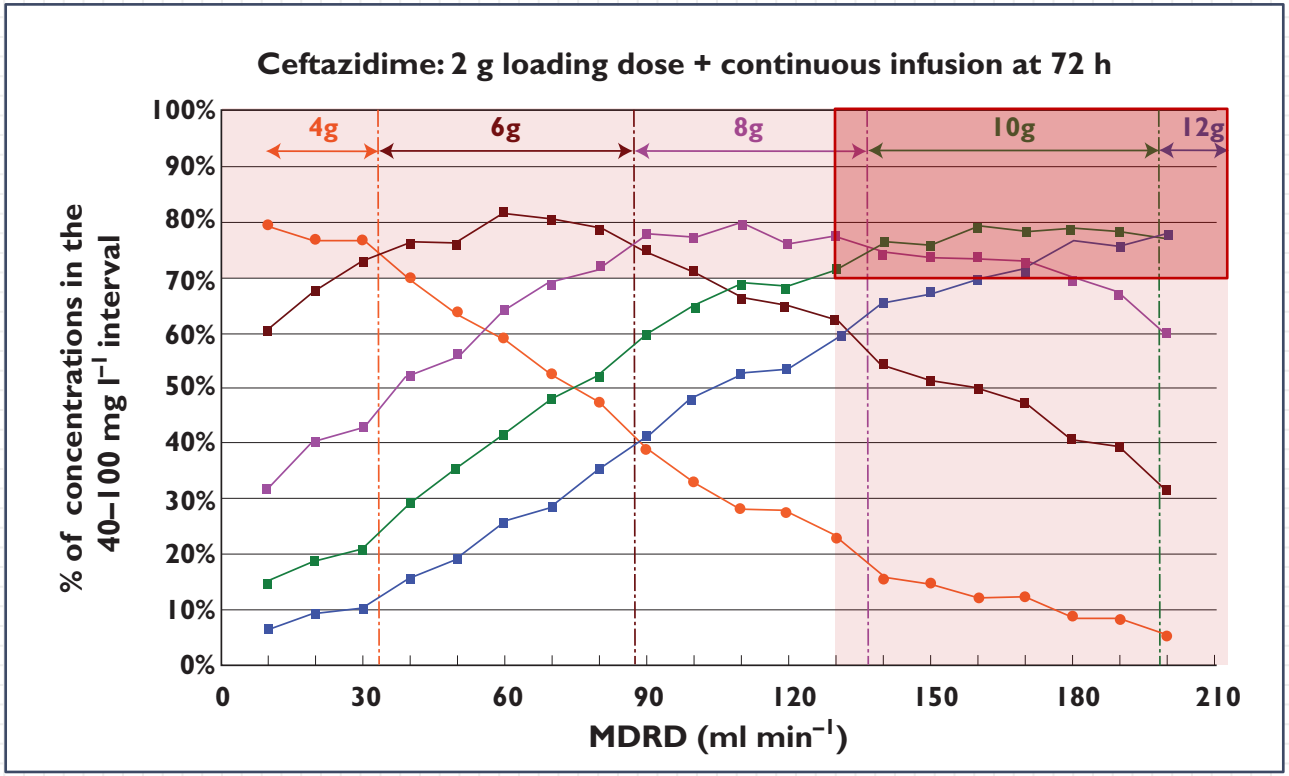
Selon site d'infection



Lorente, Clin Ther 2007
Abdul-Aziz, ICM 2016

Optimisation des beta-lactamines

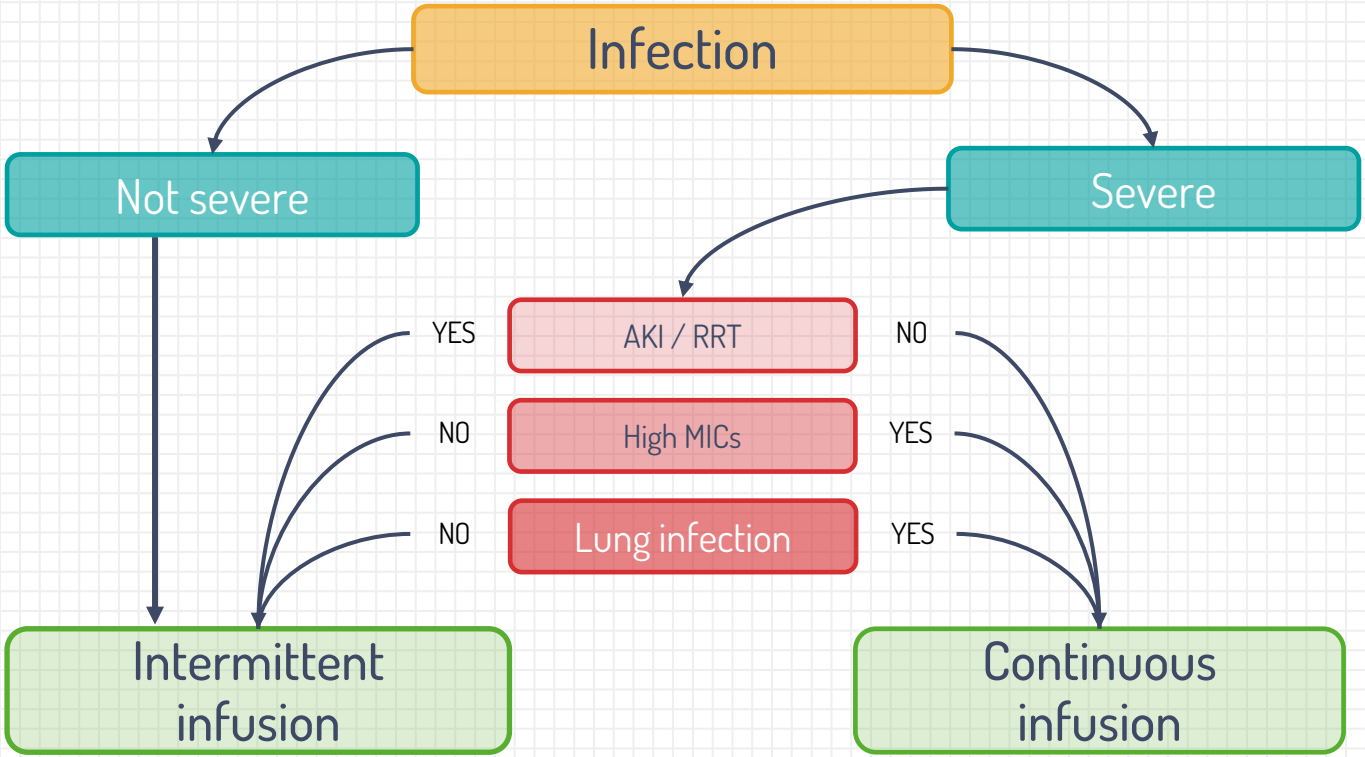
Attention aux patients hyperfiltrant !



Georges, Br J Clin Pharmacol 2011

Optimisation des beta-lactamines

Does one size fit all?



Taccone, Intensive Care Med 2016

Optimisation des beta-lactamines

Surveillance des taux plasmatiques

✗ Recommandé chez tout patient critique devant :

- Grande variabilité inter- et intra-individuelle du Vd
- Clairance rénale prédominante
- Surdosages de + en + fréquents et neurotoxicité

✗ Objectif de C_{min} ou $C_{plateau}$ > 4*CMI

✗ A obtenir dans les 24-48h de l'initiation du traitement

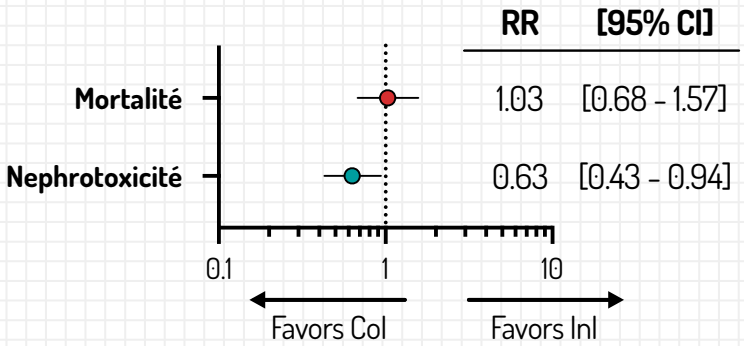
Abdul-Aziz, Intensive Care Med 2020

Antibio-optimisation

Glycopeptides

Optimisation des glycopeptides

Perfusion intermittente ou continue?



✗ Nephrotoxicité majorée par

- Co-néphrotoxiques
- Choc septique
- Hautes doses
- Traitement prolongé

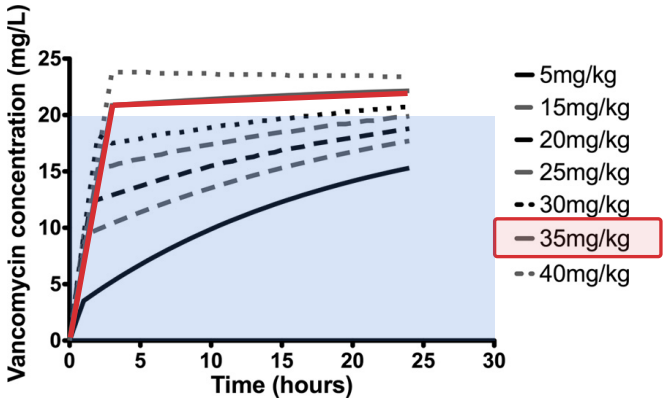
=> Patient de réanimation très haut risque

Hanrahan, Crit Care Med 2014
Cataldo, J Antimicrob Chemother 2012

Optimisation des glycopeptides

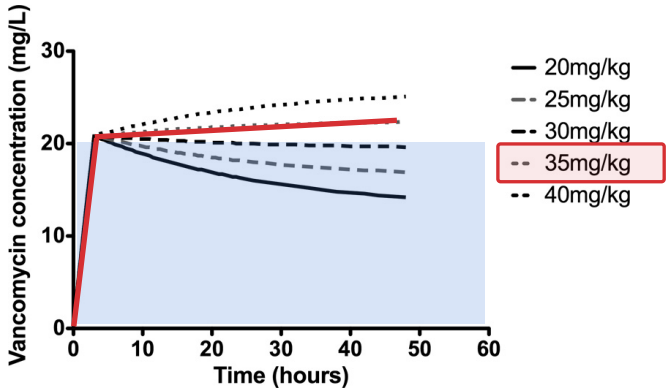
Adaptation des doses au patient de réanimation

DOSE DE CHARGE



=> 25-35 mg/kg

DOSE D'ENTRETIEN



=> 35 mg/kg/24h

IDSA Guidelines, Clin Infect Dis 2011
Roberts, Antimicrob Agents Chemother 2011

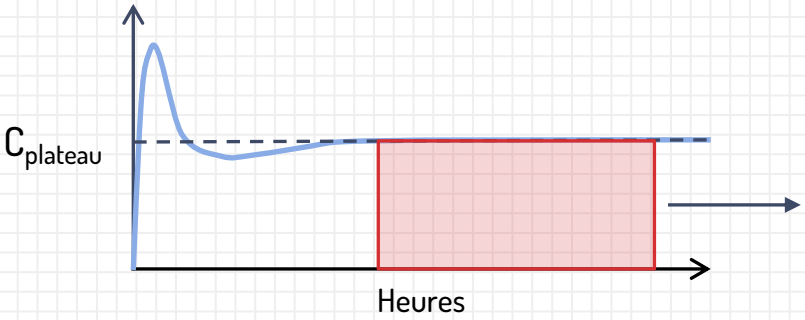
Optimisation des glycopeptides

Surveillance des taux plasmatiques

✗ Indispensable, vu l'index thérapeutique étroit

✗ Mesure de la concentration résiduelle ne suffit plus

- Mesure de l'AUC_{24h}/CMI => cible 400-600
- Intérêt majeur de la perfusion continue



- A l'équilibre, l'AUC est un rectangle
- Donc => $AUC_{24h} = C_{plateau} * 24$

Ryback, Clin Infect Dis 2020

Optimisation des glycopeptides

Adaptation à la fonction rénale

DFG (mL/min)	Dose journalière (mg/kg)
> 150	45
120 - 150	40
80 - 119	30
50 - 79	25
25 - 49	14
< 25	7

EER continue

DOSE DE CHARGE

35 mg/kg sur 4 heures

+

DOSE D'ENTRETIEN

14 mg/kg/24h

Beumier, J Antimicrob Chemother 2013
Cristallini, Antimicrob Agents Chemother 2016

Antibio-optimisation

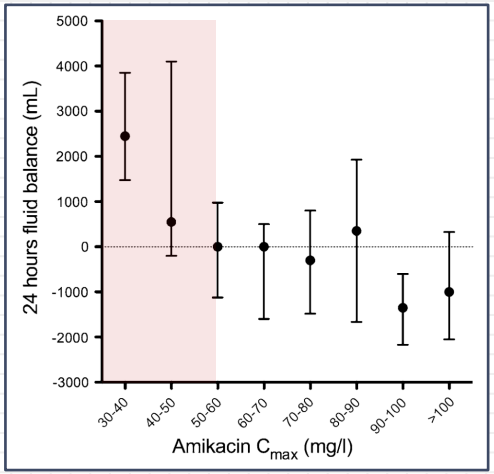
Aminosides

Optimisation des aminosides

Choix du poids pour le calcul de dose

Poids total (TBW)

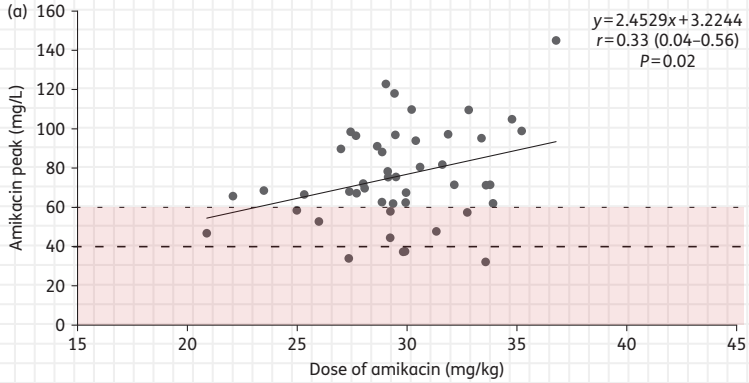
- 30 % de sous-dosages en 25 mg/kg
- FDR : bilan entrée/sorties positif



de Montmollin, Intensive Care Med 2014

Poids ajusté (ABW)

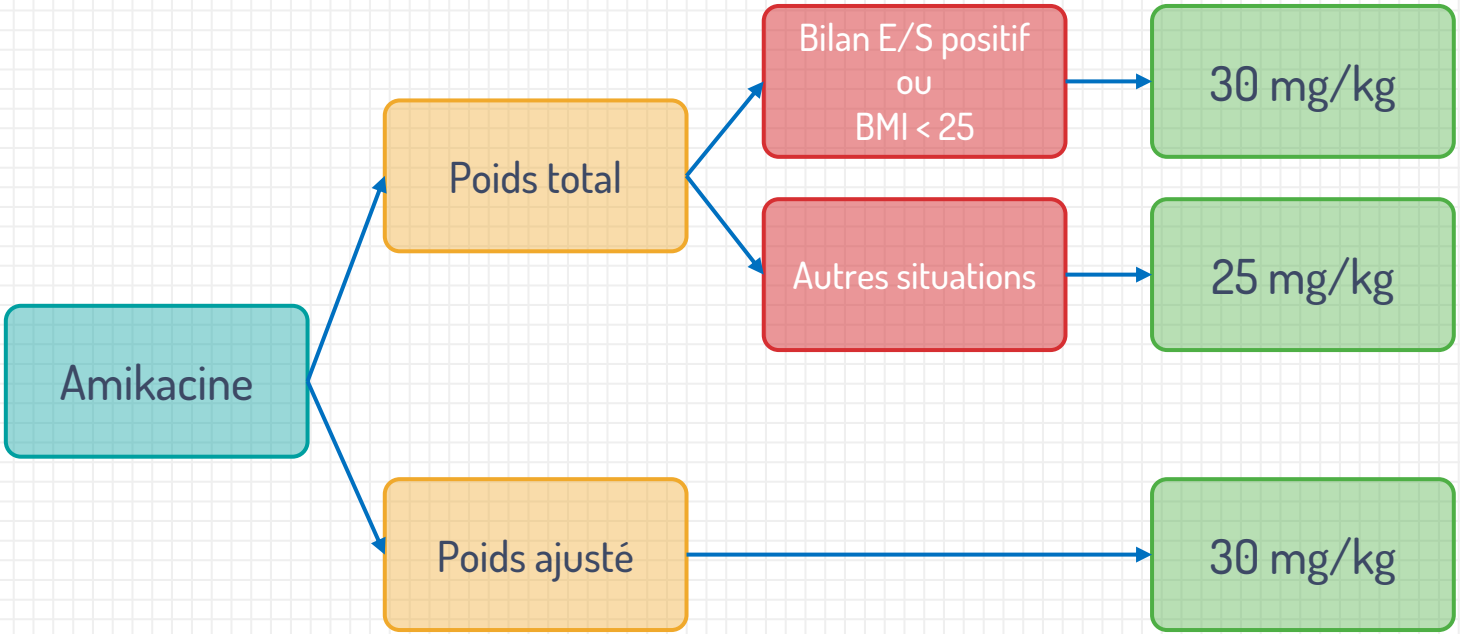
- ABW = IBW + 0.4*(TBW-IBW)
- 20% de sous-dosages



Roger, J Antimicrob Chemother 2016

Optimisation des aminosides

Choix de la dose



de Montmollin, Intensive Care Med 2014
Roger, J Antimicrob Chemother 2016

Optimisation des aminosides

Modalités d'administration et de surveillance

✗ Dose unique journalière

- ✗ Seul moyen d'obtenir les objectifs de C_{max}
- ✗ Majoration de l'effet post antibiotique
- ✗ Réduction de la néphrotoxicité potentielle

✗ Surveillance des taux thérapeutiques indispensables

	Dosage	Délai	Objectifs	Notes
Efficacité	Pic	H1	Amk : 64-80mg/L Genta : 32-40 mg/L	-
Tolérance	Résiduel	H24	Amk : < 2.5mg/L Genta : < 0.5 mg/L	Uniquement en cas de DFG altéré

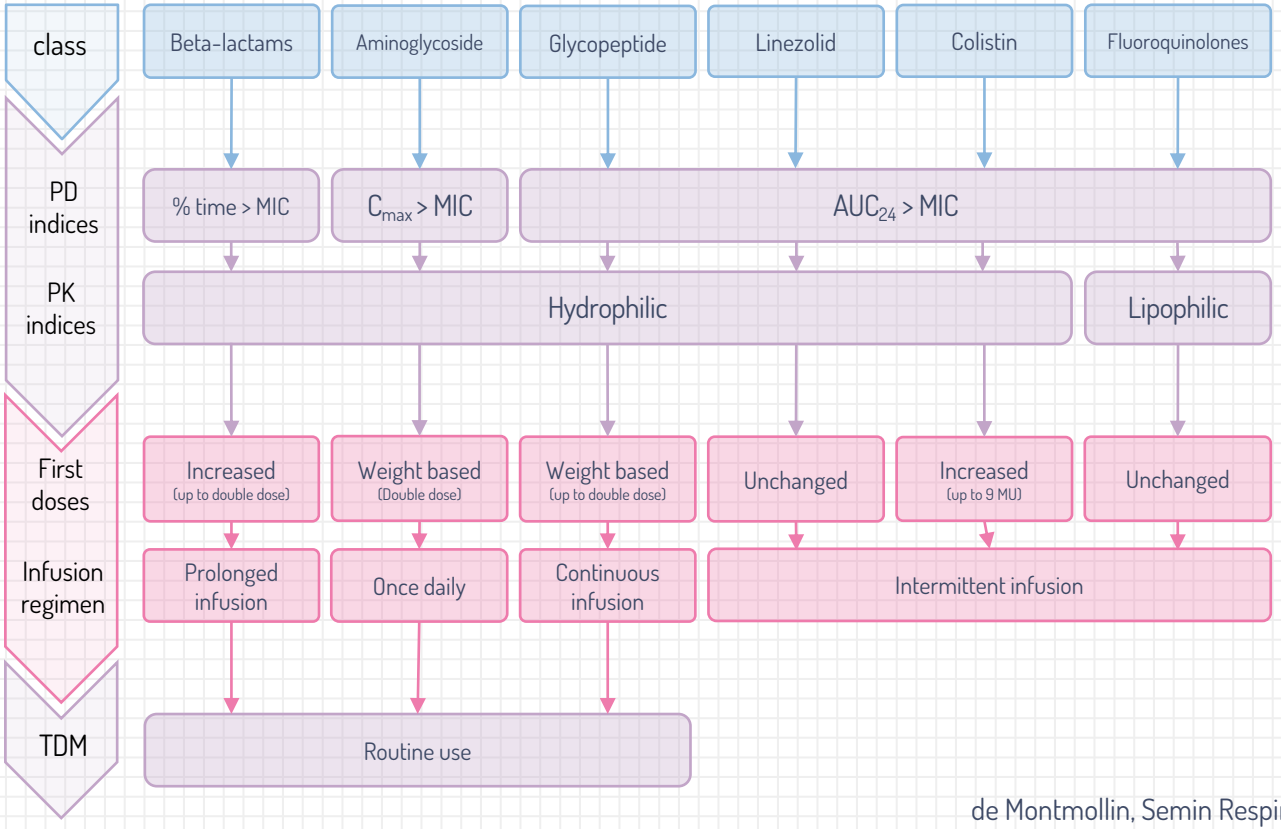
Optimisation des aminosides

Altération du DFG

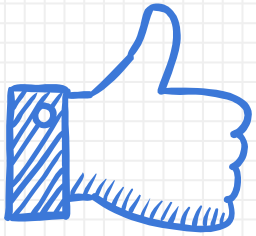
- ✗ La baisse du DFG n'influence pas le Vd des aminosides
  - ✗ Seule la demi-vie d'élimination est allongée
- ✗ La dose initiale ne doit PAS être diminuée ++
  - ✗ Seul l'intervalle interdoses sera allongé
  - ✗ Surveillance des concentrations residuelles impératives

Taccone, Int J Antimicrob Agents 2011
D'Arcy, BMC Pharmacol Toxicol 2012

Conclusion



de Montmollin, Semin Respir Crit Care Med 2021



MERCI!

Des questions?

etienne.demontmollin@aphp.fr

@demontmol

@MIR_Bichat