

# Optimisation de la gestion des antibiotiques en Réanimation



*55<sup>ème</sup> REAGSO – MAZAMET – 8-9 octobre 2022*



*Bernard Georges*

*Pôle Anesthésie et Réanimation*

*Toulouse*

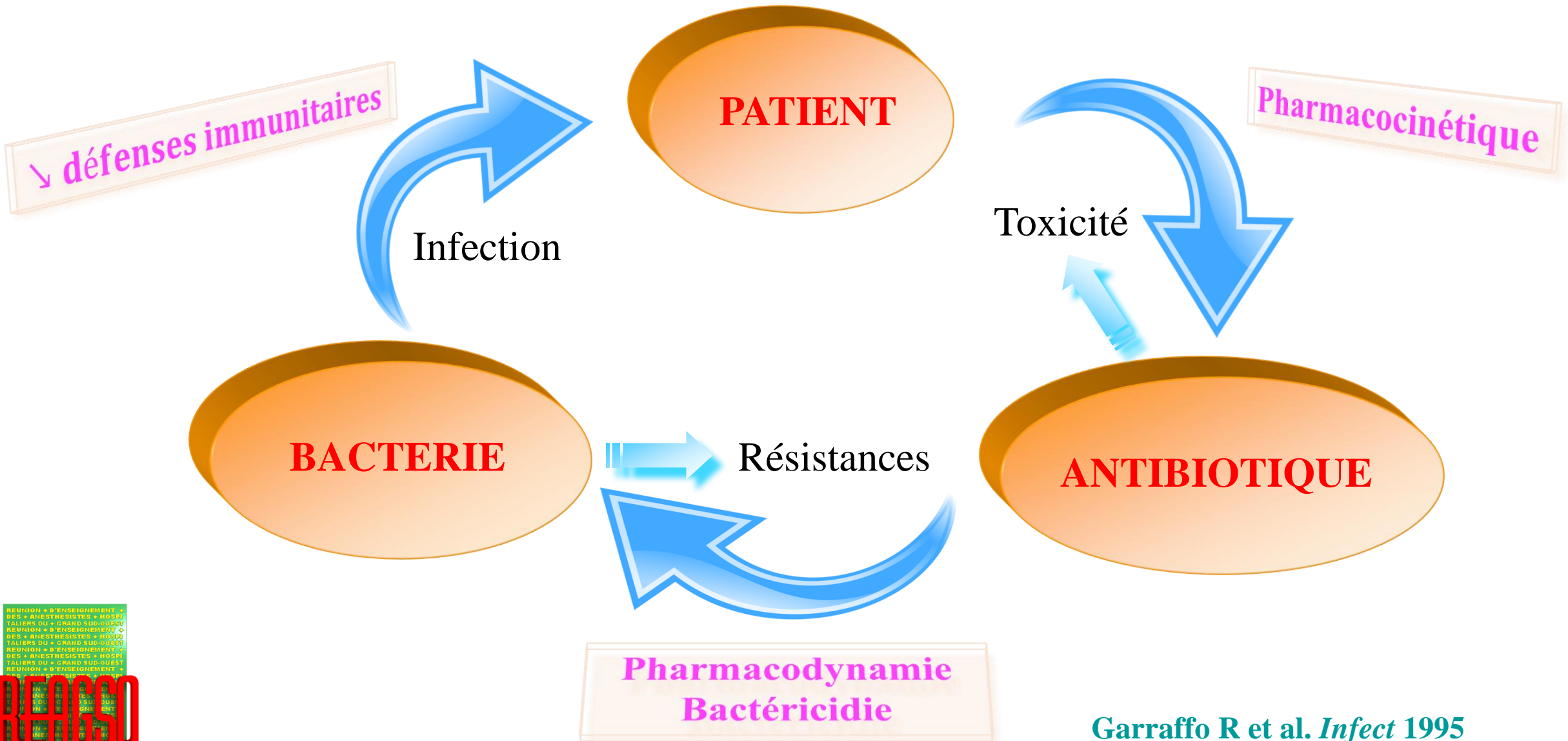


# Liens d'intérêts

- AdvanzPharma
- MSD
- Novartis
- Pfizer



# Introduction



Garraffo R et al. *Infect* 1995

# Démarches pour le clinicien

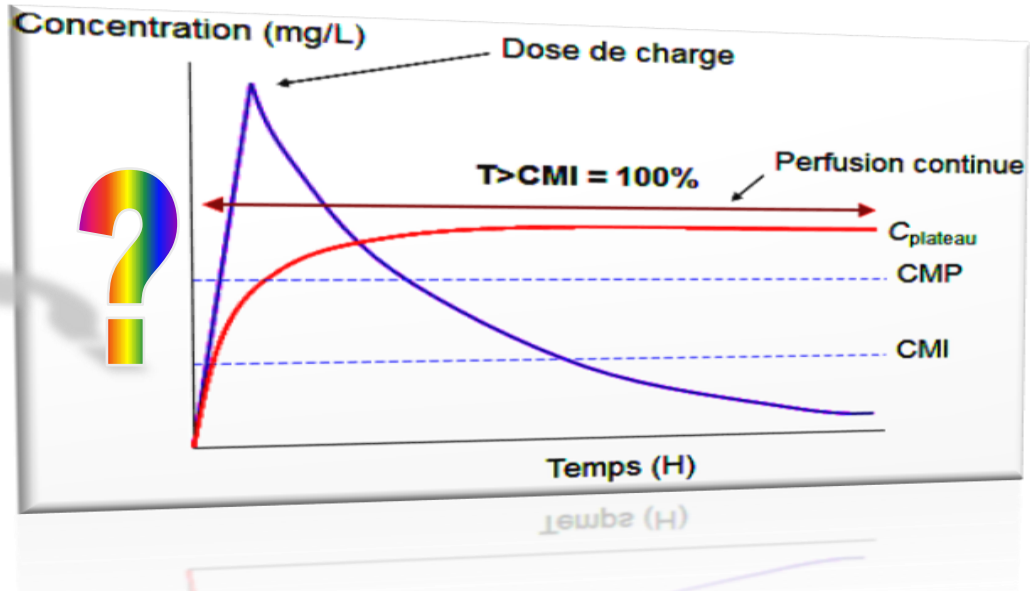
**Timing  
et choix de  
l'antibiotique**

**Posologie  
adaptée**

**Diffusion  
tissulaire**

**Prescription  
individualisée**

**Site  
Germe, CMI**



**Guérir  
Pas de  
résistances**

# Mésusage des ATB et Résistances



## BLSE - Carbapémases

## Pyo toto R



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

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%
------------	---	------

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

AB  
inutiles

Retard

Spectre  
trop large

Posologie  
trop faible

Posologie  
trop forte

Durée  
trop longue



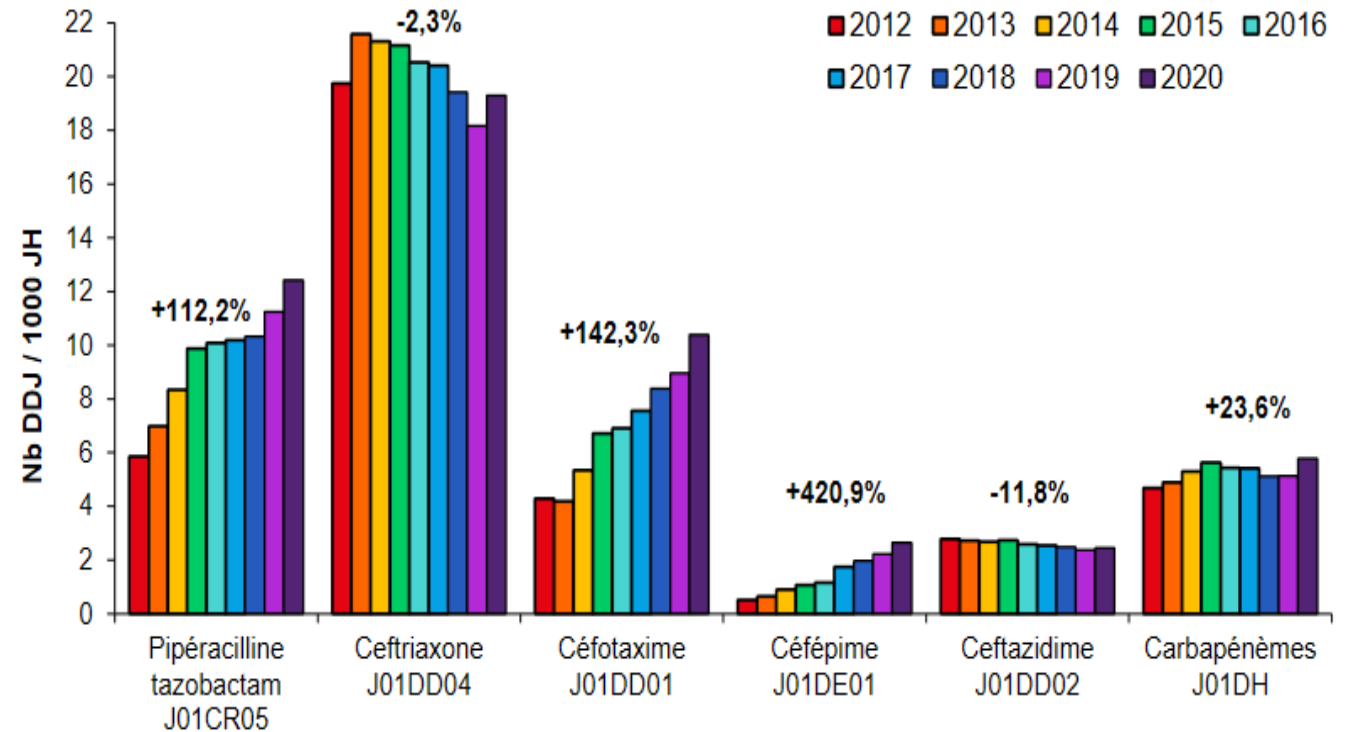
# Choix de l'antibiotique

Epargne des Quinolones : - 26%



Tazocilline : + 104%  
Carbapénèmes : + 145%

Epargne



Consommation des B-Lactamines en pourcentage d'évolution

Santé Publique France. Mission Spares. Résultats 2020



# 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 à PAVM BLSE	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**

# Choix de l'antibiotique

## Modifications CA-SFM, *Pseudomonas aeruginosa*

Recommandations 2020  
V.1.1 Avril

Molécules antibiotiques	S (mg/L)	R	Interprétation Souche Sauvage à partir de 2019	
<b>Pipéracilline/tazobactam</b>	<b>0,001</b>	<b>16</b>	⚠	I ou SFP
<b>Ceftazidime</b>	<b>0,001</b>	<b>8</b>	⚠	I ou SFP
Ceftazidime/avibactam	8	8		S
Ceftolozane/tazobactam	4	4		S
<b>Céfépime</b>	<b>0,001</b>	<b>8</b>	⚠	I ou SFP
<b>Imipénème</b>	<b>0,001</b>	<b>4</b>		I ou SFP
Méropénème	2	8		S
Céfiderocol	2	2		S
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>0,001</b>	<b>0,5</b>		I ou SFP
Amikacine	16	16		S
Tobramycine	2	2		S
Colistine	2	2		S

Intermédiaire  
devient  
Sensible  
à forte posologie

*Souche sauvage: Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis*



# Choix de l'antibiotique

Augmentin

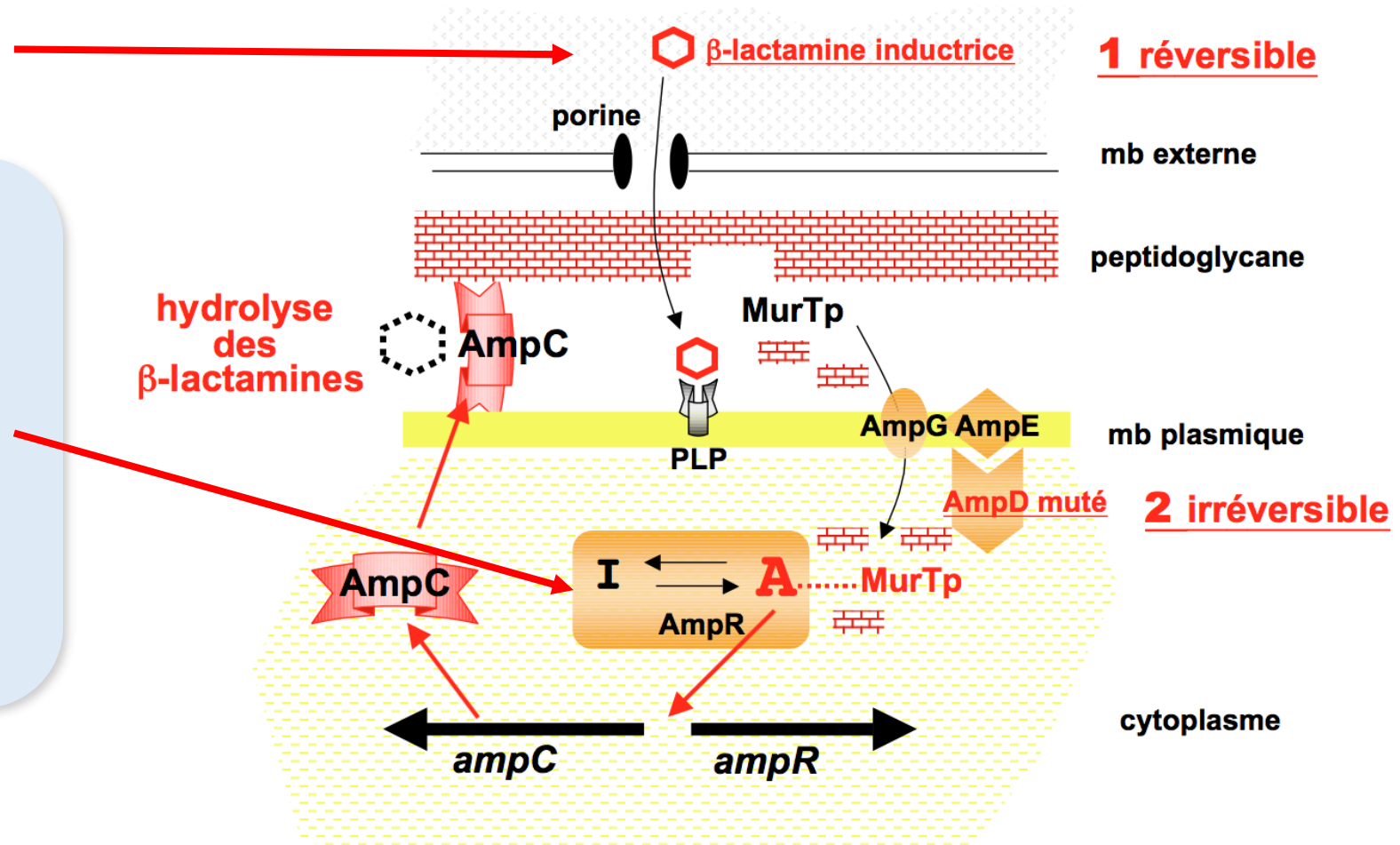
*Enterobacter sp.*

Céfotaxime S

Ceftazidime S

Céfépime S

Méropénème S



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



# Perturbations pharmacocinétiques

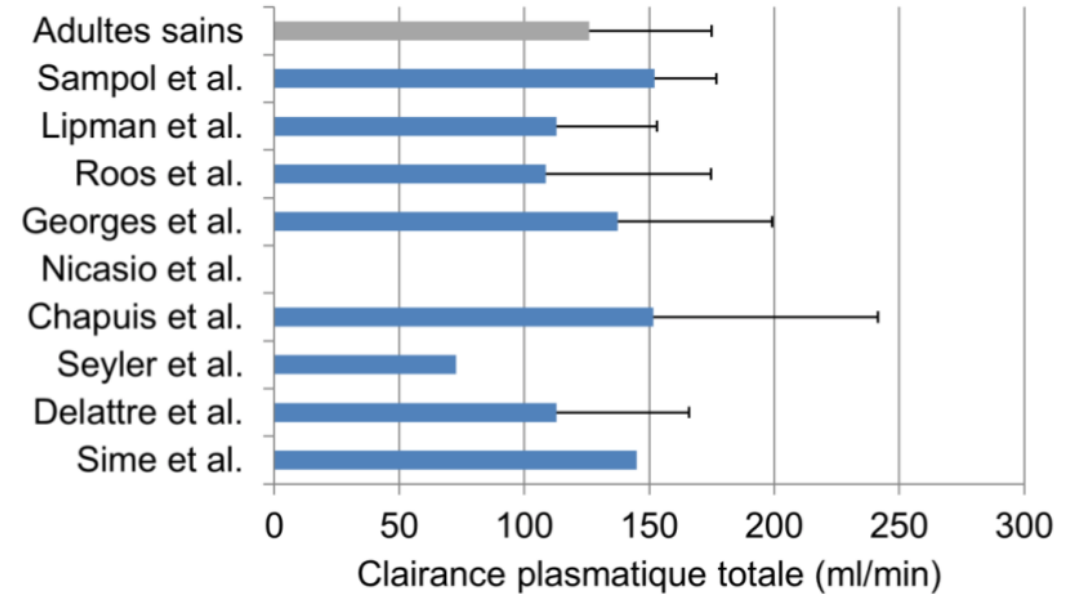
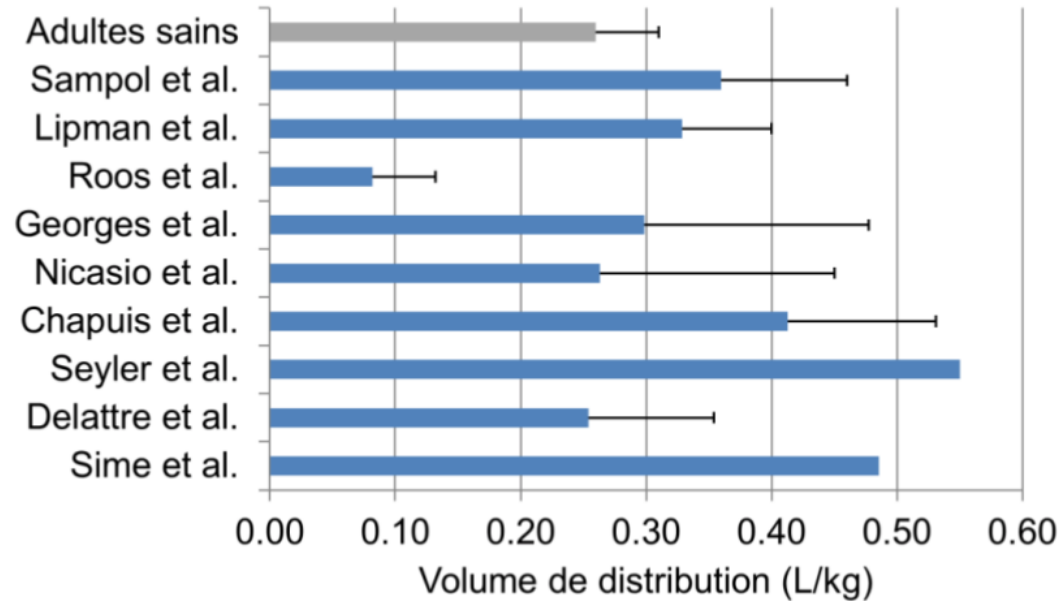
	Volontaire sain	Choc septique
<b>Plasma</b>		
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$695 \pm 132$	$265 \pm 54$
$Cl_t$ (mL/min)	$131 \pm 15$	$136 \pm 33$
Vd (L)	$9,6 \pm 1,8$	$40,7 \pm 8,6$
$T_{1/2\beta}$ (min)	$63 \pm 5$	$246 \pm 75$
<b>Muscle</b>		
$C_{max}$	$216 \pm 20$	$27 \pm 5$
$T_{max}$ (min)	$32 \pm 3$	$63 \pm 8$
$T_{1/2\beta}$	$106 \pm 22$	$232 \pm 65$
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



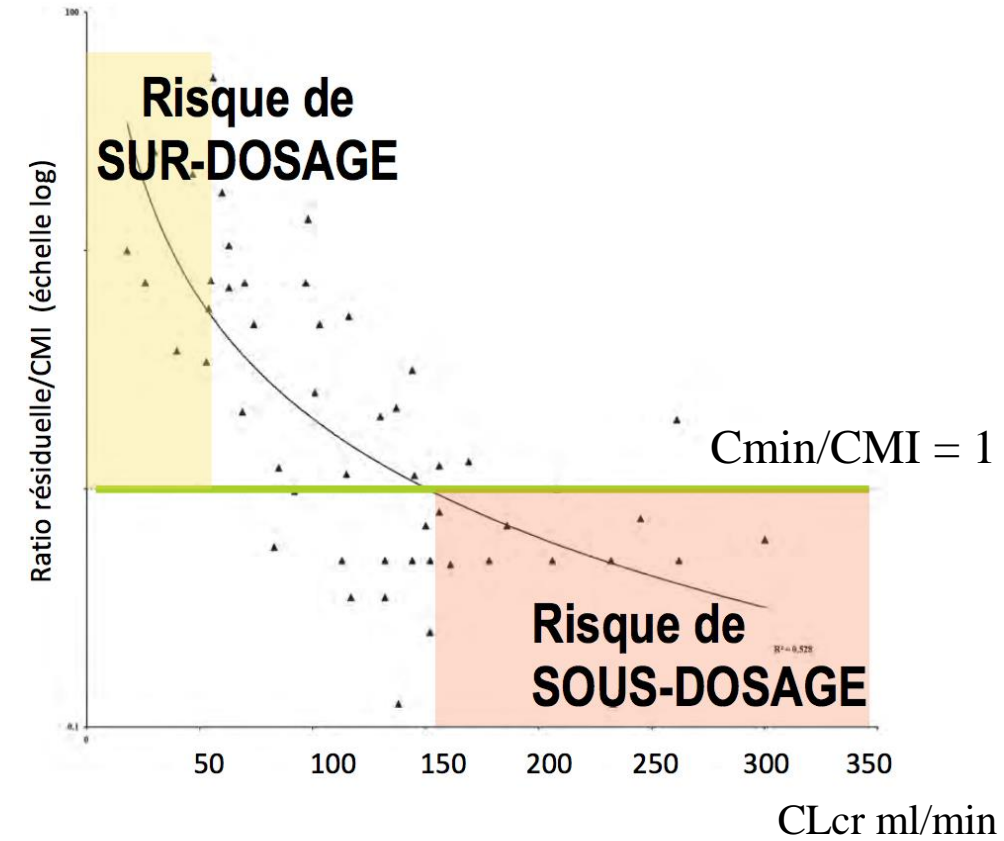
## Diminution de la clairance

- 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)

Cmin/CMI



Udy AA et al. *Chest* 2012

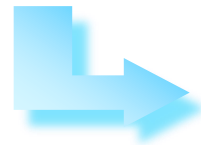
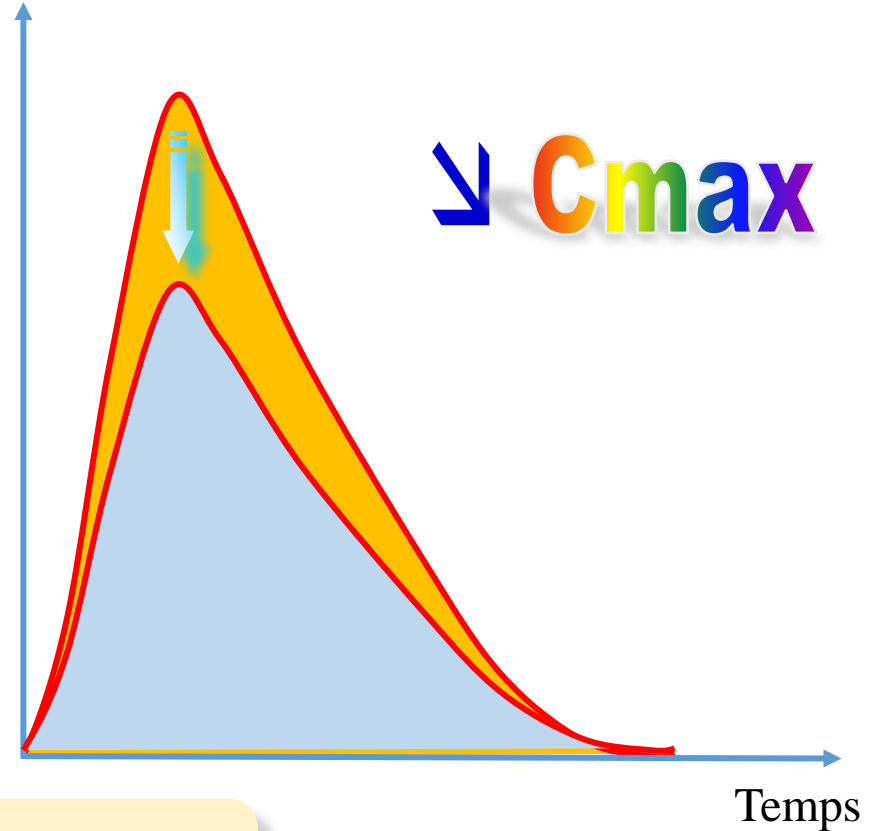
# Perturbations pharmacocinétiques



## Augmentation du Vd

- Ventilation artificielle : rétention d'eau  
(Annat G et al. *Anesth.* 1983)
- Dilution par solutés de remplissage  
(Shikuma LR et al. *CCM* 1990)
- Polytraumatisés  
(Minville V et al. *Crit Care* 2011)
- Patients graves de réanimation  
(Georges B, Conil JM et al. *Int J Clin Pharm* 2008)

Concentration



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



# Poids ajusté chez l'obèse pour ATB hydrophiles

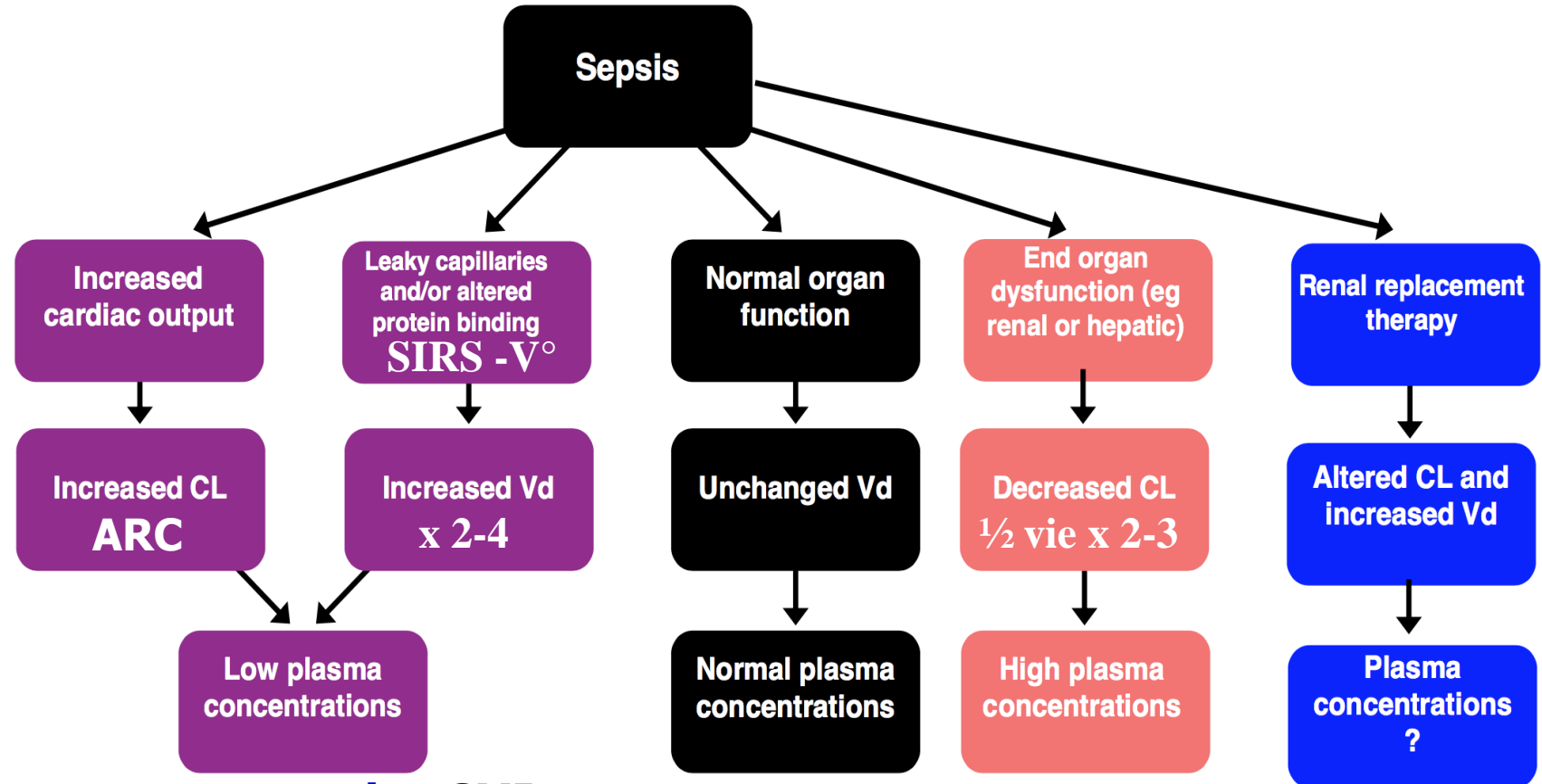
$$\text{Poids ajusté} = \text{Poids prédit} + 0,3 (\text{Poids réel} - \text{Poids prédit})$$

**Béta-lactamines : 30% de la molécule hydrophile diffusent dans la graisse  
⇒ Facteur correctif = 0,3**

**Aminosides : 40% de la molécule hydrophile diffusent dans la graisse  
⇒ Facteur correctif = 0,4**

# Perturbations pharmacocinétiques

Grande variabilité interindividuelle  
+ variabilité intra individuelle  
Nécessité de monitoring



+ augmentation CMI  
échec

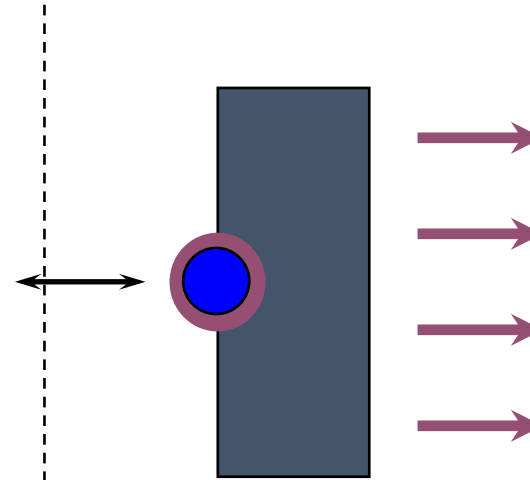
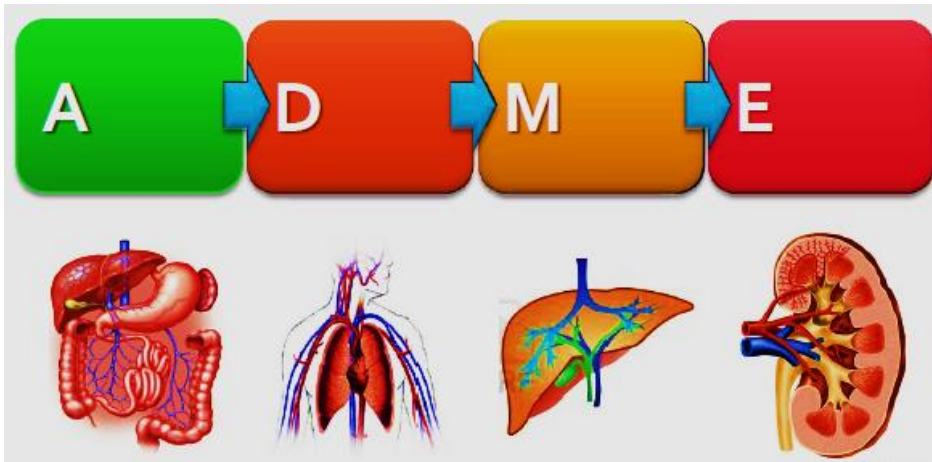
toxicité





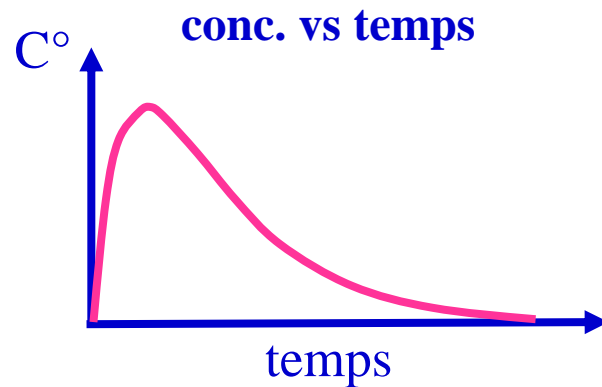
# Perturbations PK en réanimation

# PK/PD

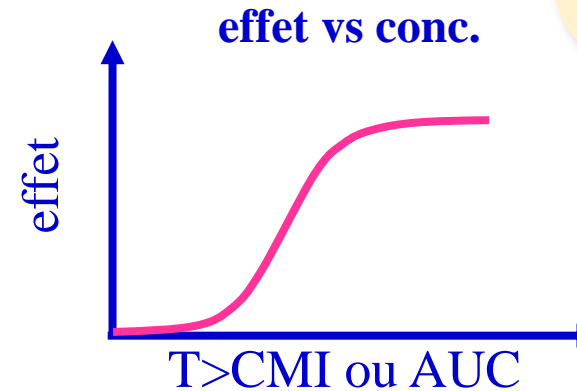


Variation  
de l'effet bactéricide  
des AB au site infectieux

Paramètres  
pharmacodynamiques  
prédictifs d'efficacité

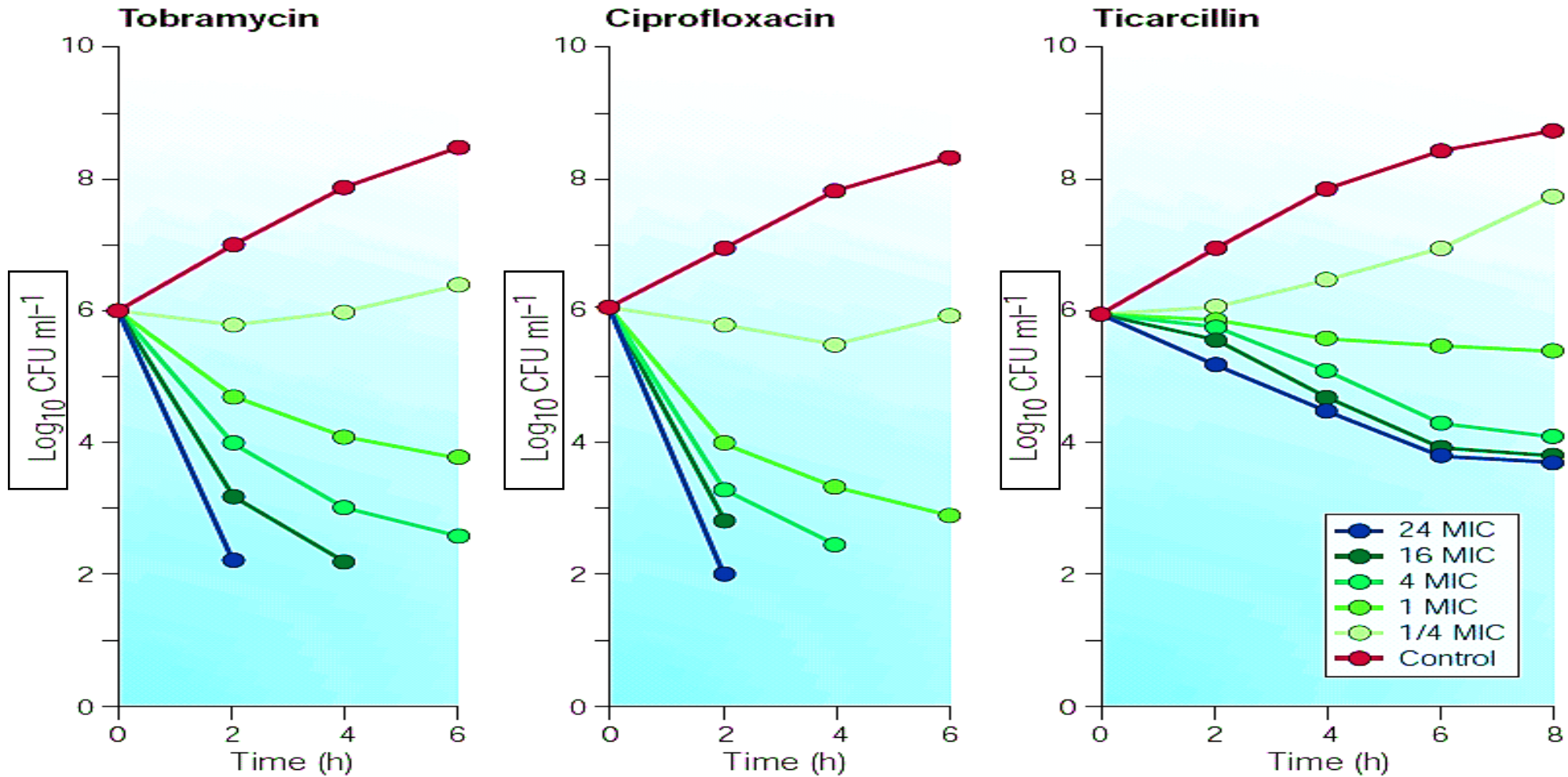


PK



PD

# Pharmacocinétique Pharmacodynamie

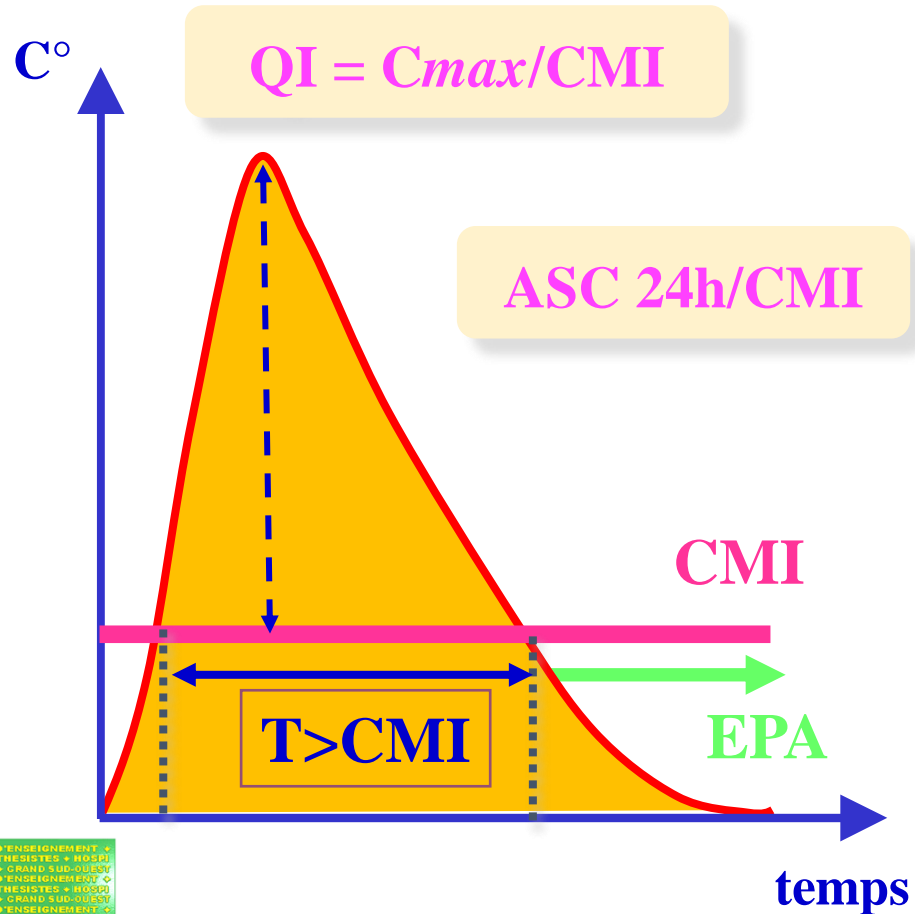


*P. Aeruginosa* (American type culture collection) 27853

Craig WA et al. *CID* 1998



# Bactéricidie : 2 classes d'antibiotiques



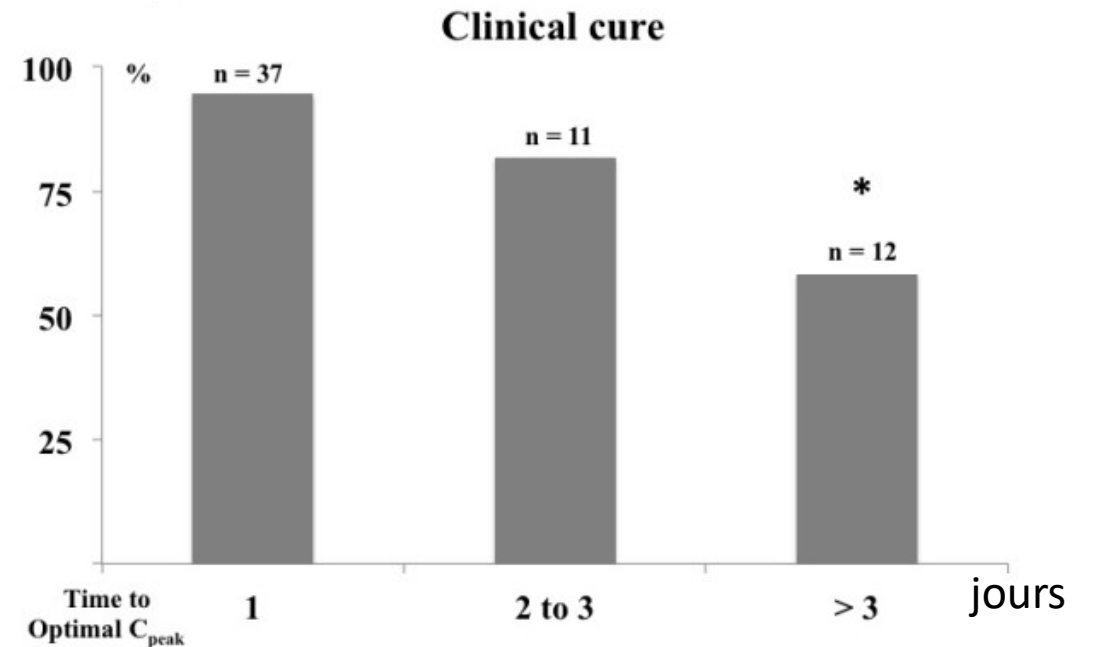
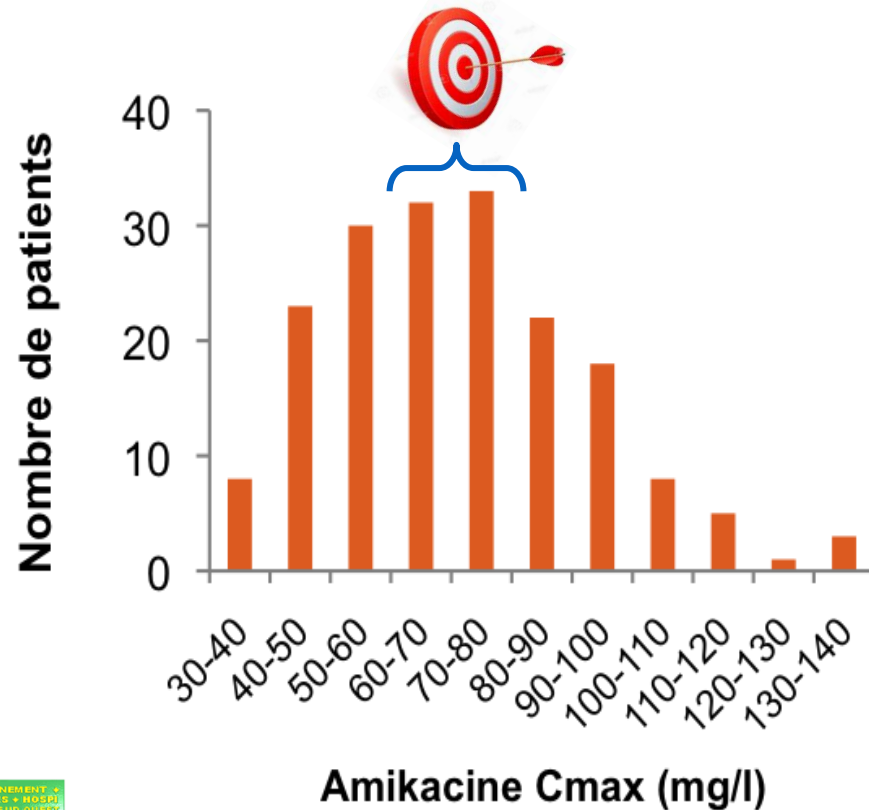
Concentration dépendant  
 $C_{max}$ ,  $QI$ ,  $ASC$ ,  $EPA$   
Aminosides  
Fluoroquinolones

Temps dépendant  
 $T > CMI$ ,  $AUIC$   
Bétalactamines

$C^\circ$  et  $T$  dépendant  
 $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUIC$   
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

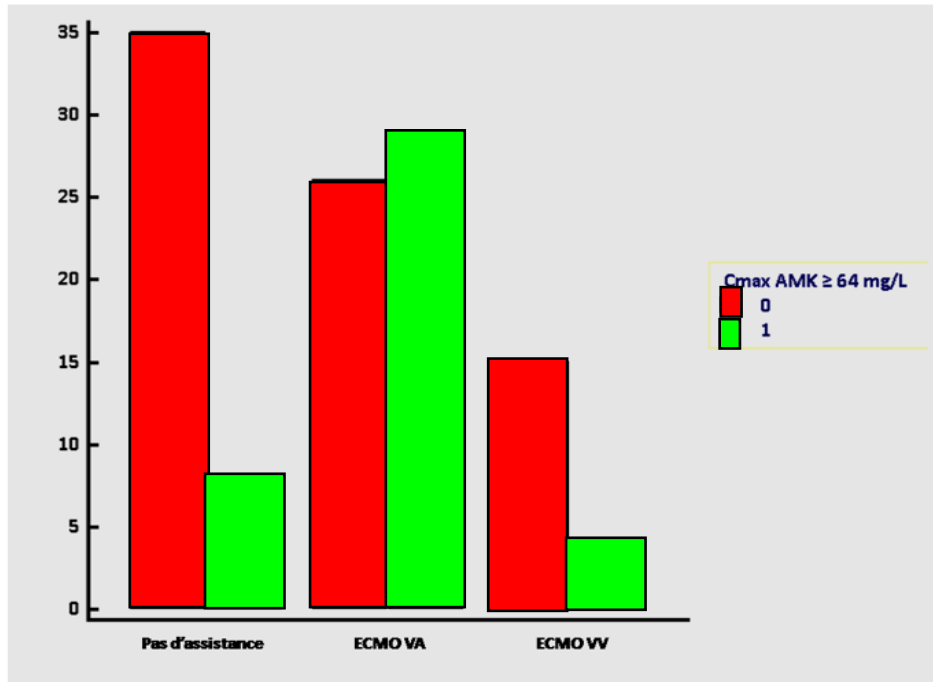


Figure 7: C<sub>max</sub> AMK ≥ 64mg/L chez les patients sans assistance circulatoire vs patients sous ECMO VA et VV.

(0 : C<sub>max</sub><64mg/L et 1 : C<sub>max</sub>>64mg/L)

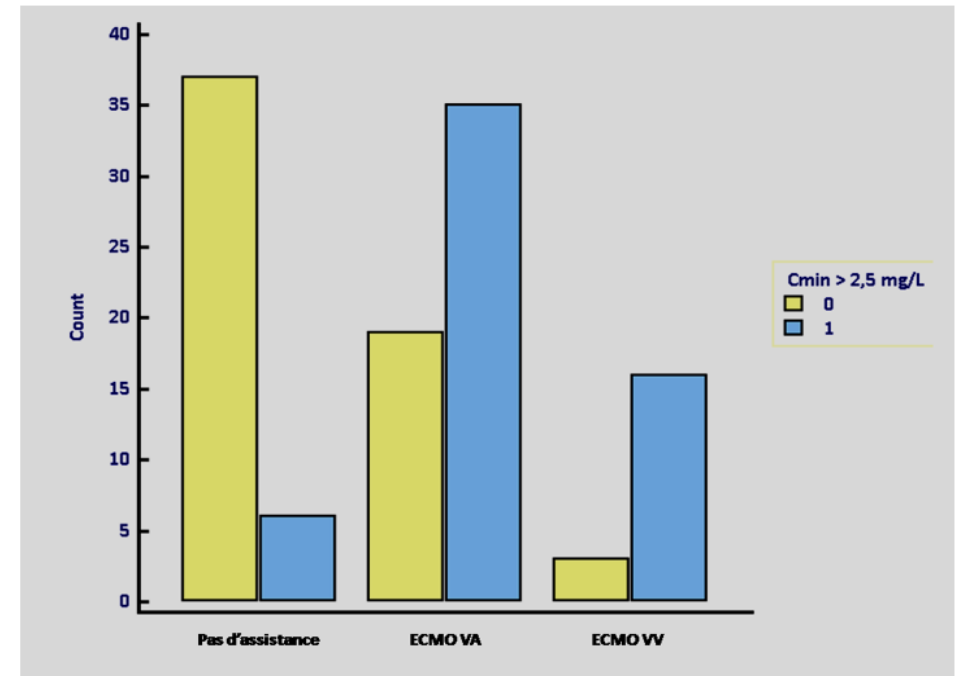


Figure 6: C<sub>min</sub> AMK > 2,5 mg/L chez les patients sans assistance circulatoire vs patients sous ECMO VA et VV.

(0 : C<sub>min</sub><2.5mg/L et 1 : C<sub>min</sub>>2.5mg/L)

D'après thèse V Mermet 2018



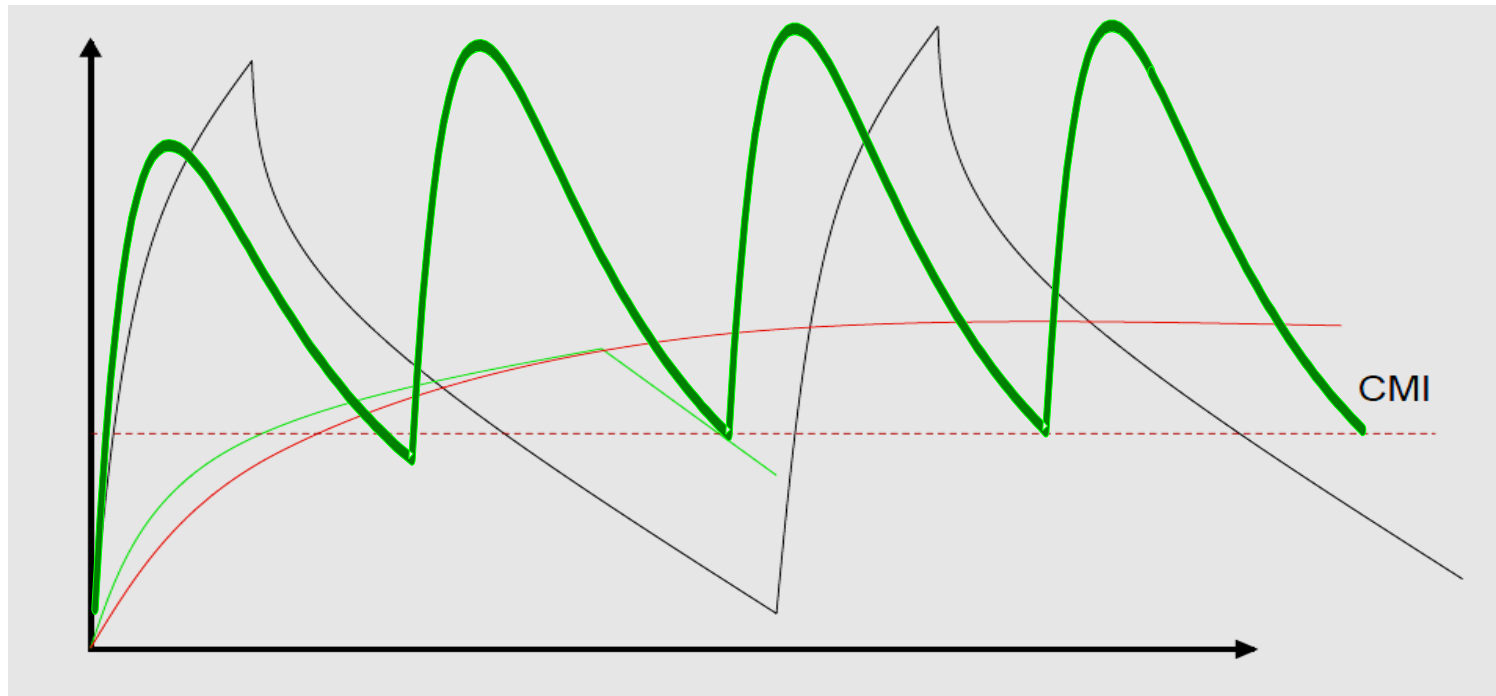




# Comment atteindre l'objectif ?

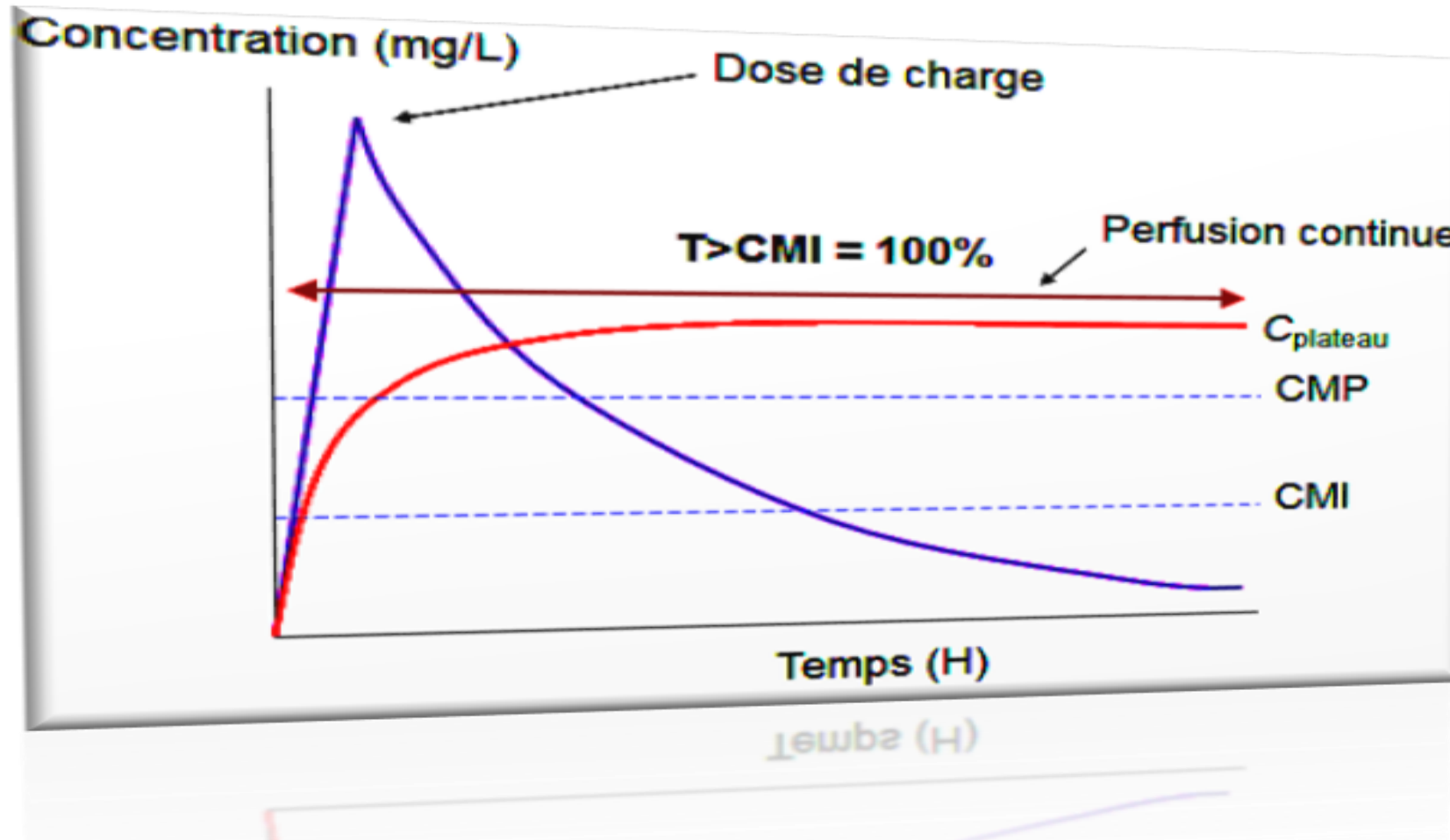
- **Administration conventionnelle:**  
possibilité C<sup>tions</sup> basses entre les doses

Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock





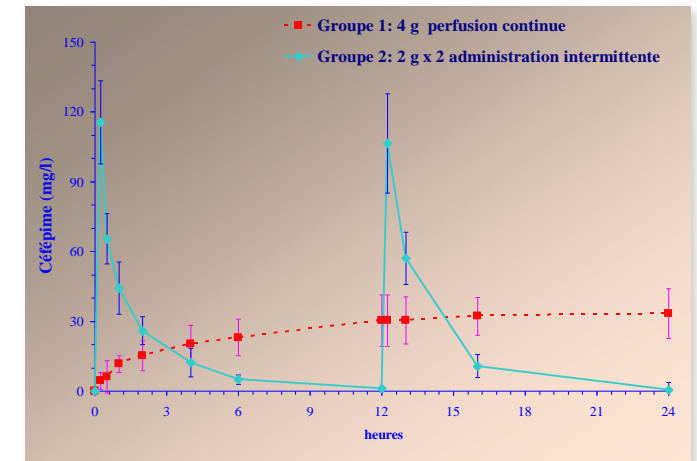
# Comment atteindre l'objectif ?



# 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 <sup>-1</sup> )	0.25 (0.032 –4)	0.25 (0.032-1.5)	NS
5 CMI (mg.L <sup>-1</sup> )	1.25 (0.16-20)	1.25 (0.16-7.5)	NS
AUC <sub>SS</sub> (mg.L <sup>-1</sup> .h)	612 ± 369	623 ± 319	NS
AUC <sub>SS</sub> /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



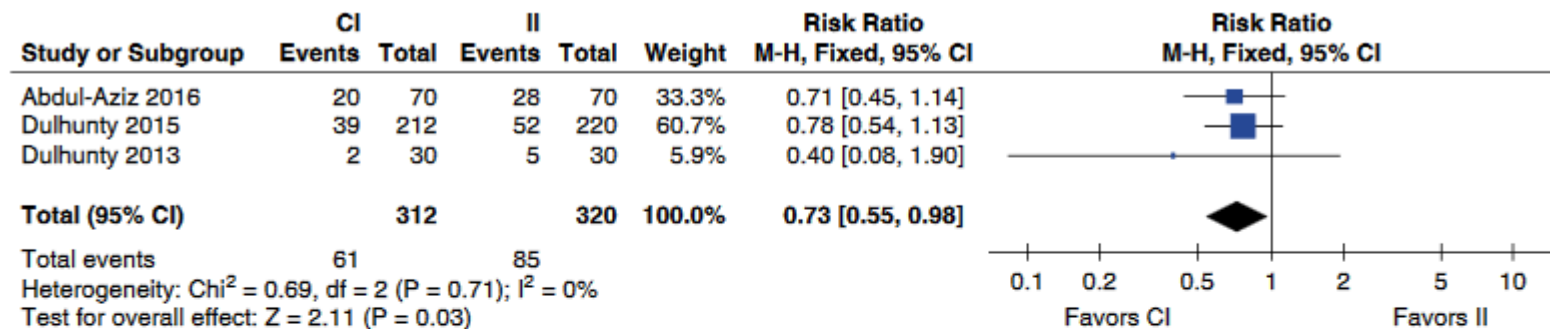
Méta-analyse : 46 études  
3 études / 632 patients

➡ mortalité 19 vs 26 %

➡ Guérison 55,4 vs 46,3 %

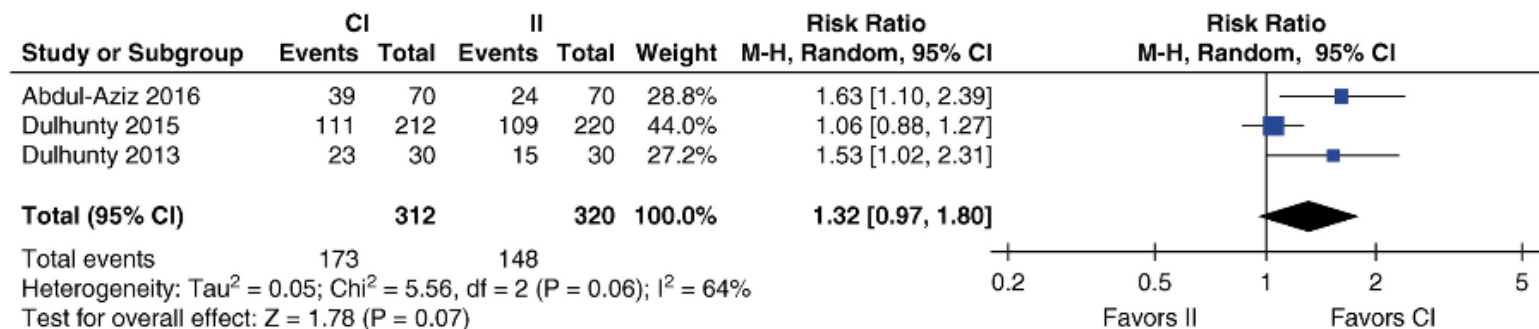
## Mortalité à J30

A



## Clinical cure (7 à 14 j après AB)

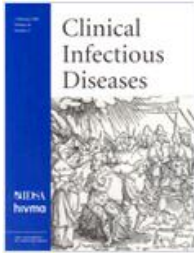
D



# PK/PD : perfusion allongée

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

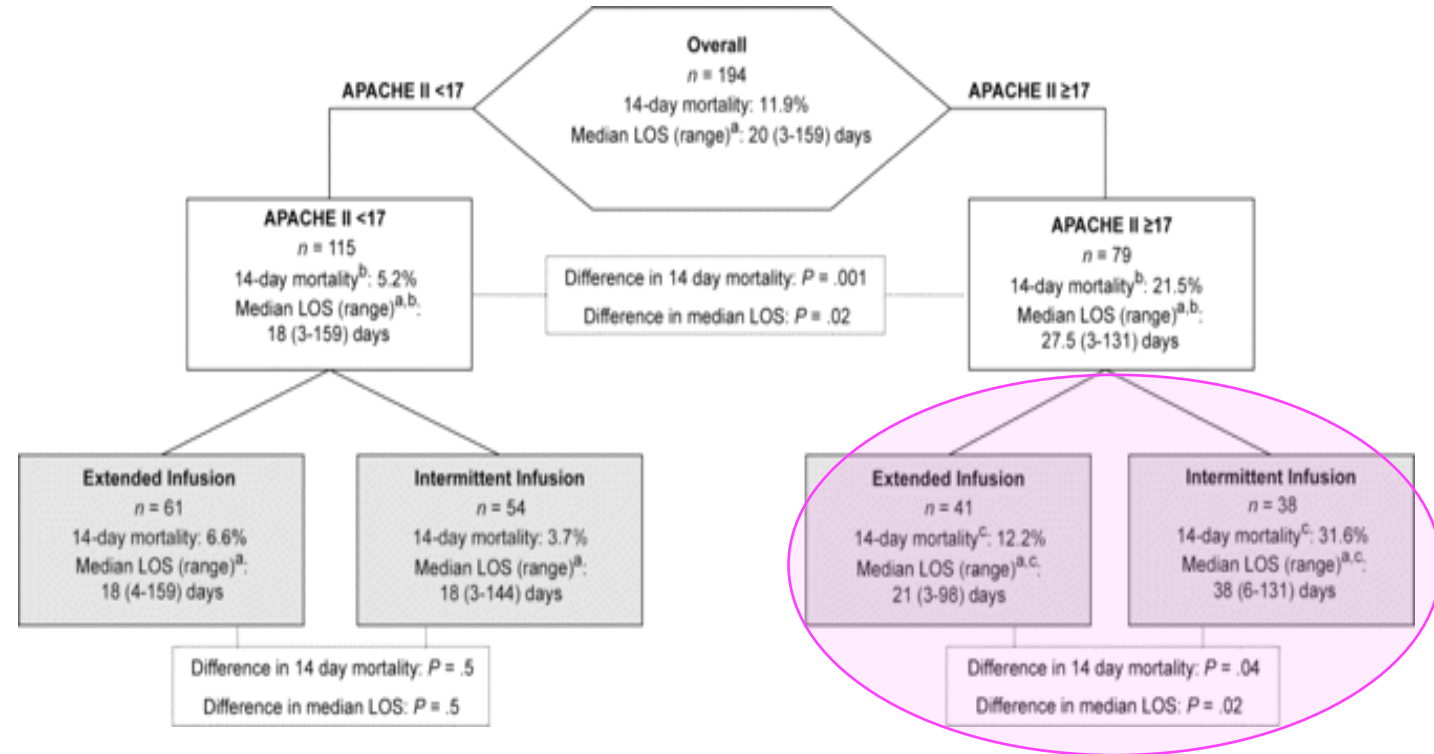
Thomas P. Lodise, Jr. ✉, Ben Lomaestro, George L. Drusano



Pipéracilline-Tazobactam  
Perf prolongée 4 h vs 30 minutes

Stratifié selon score APACHE

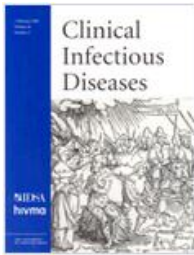
- mortalité à 14 jours 12,2 vs 31,6 %
- durée de séjour 21 vs 38 jours



# PK/PD : perfusion allongée

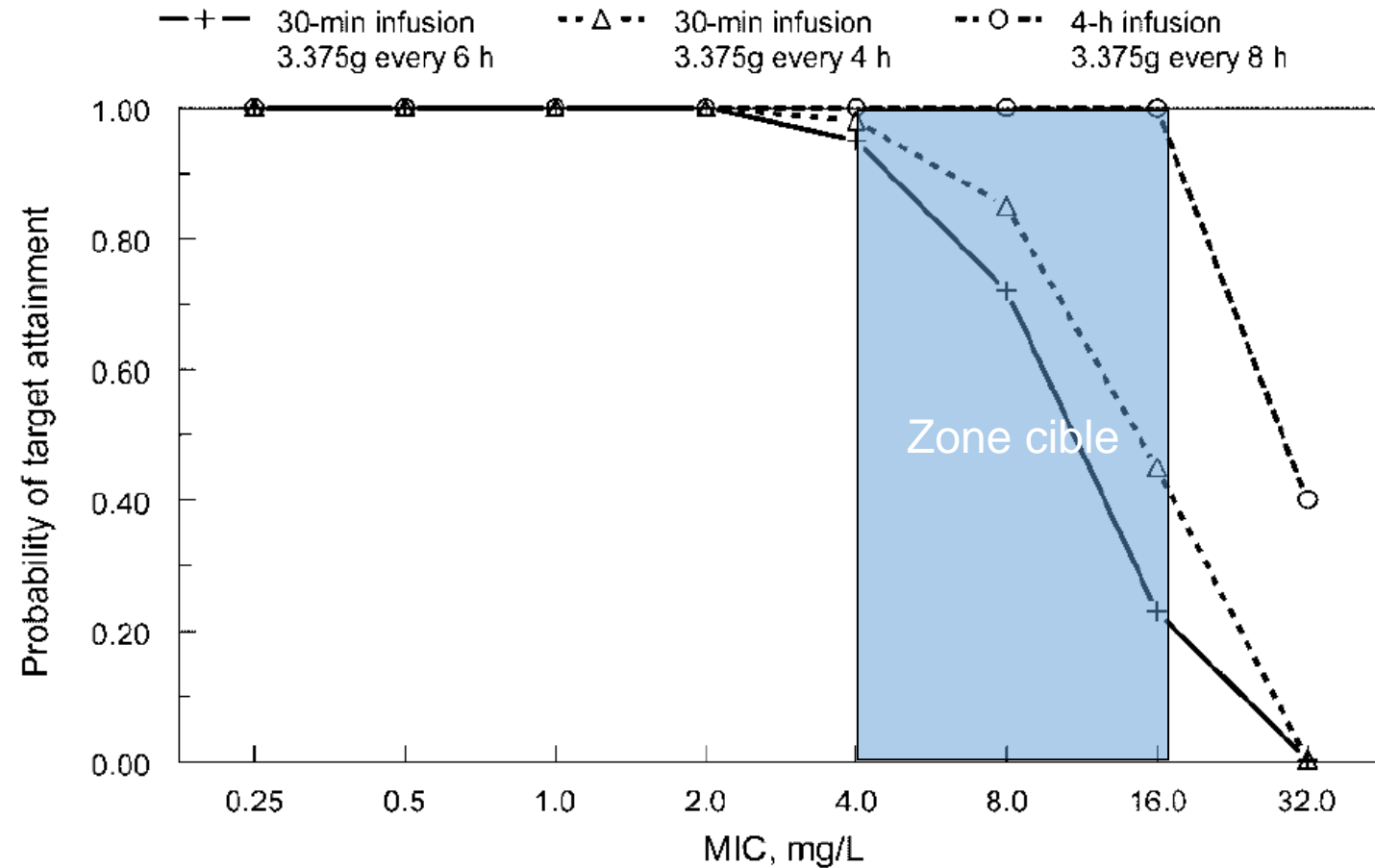
Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

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



Etude de cohorte  
194 patients  
Infection *P aeruginosa*

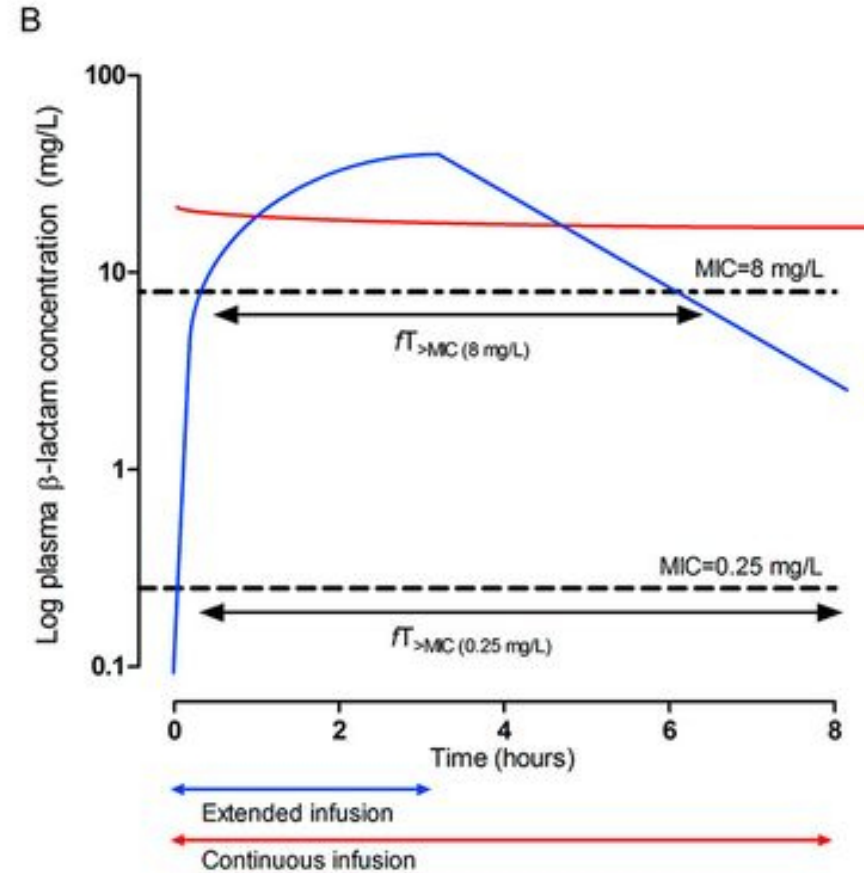
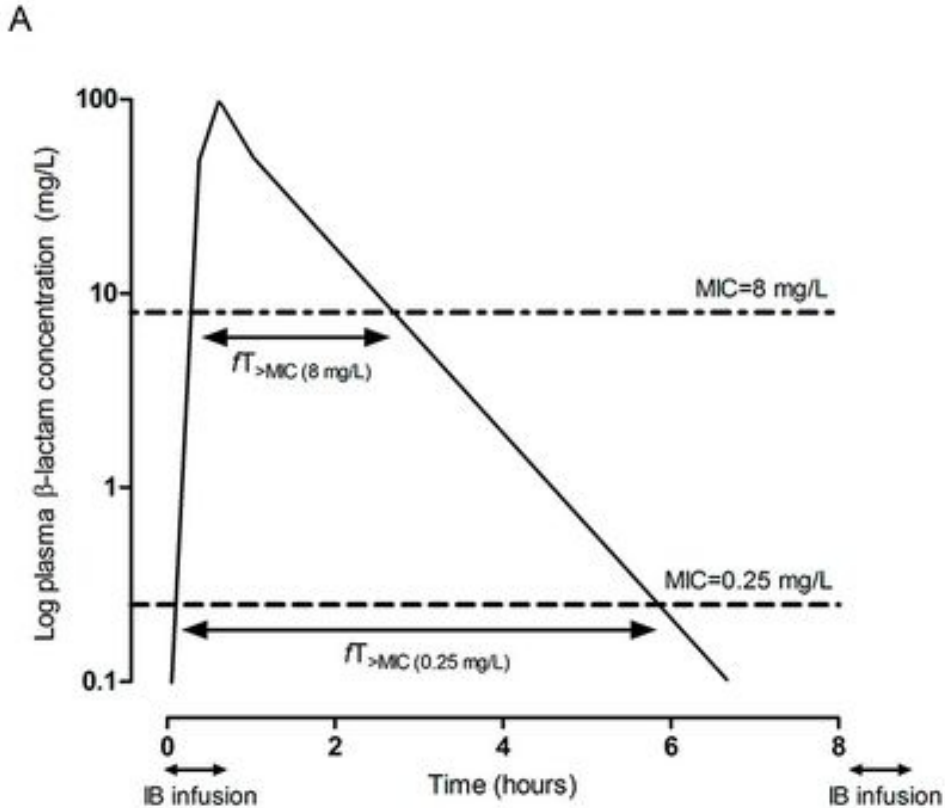
Probabilité pour avoir  
 $T > CMI$  50%



Lodise TP et al. *Clinical Infect Dis* 2007



# Perfusion continue et germes difficiles à traiter



Temps où  
C° B-lactamines > CMI  
de 2 agents pathogènes  
(0,125 et 8 mg/l) selon  
le mode d'administration

**Bolus Intermittent\***  
**Perfusion Prolongée\***  
**Perfusion Continue\***

# 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**

**Recommandations de pratiques professionnelles 2018 : Optimisation du traitement par les Bétalactamines**

- 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*)

**Brettonnière C et al. ICM 2015**

# Recommandations : perfusion continue

Perfusion continue + dose de charge

En réanimation, pour les infections sévères, surtout si bactéries à CMI 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

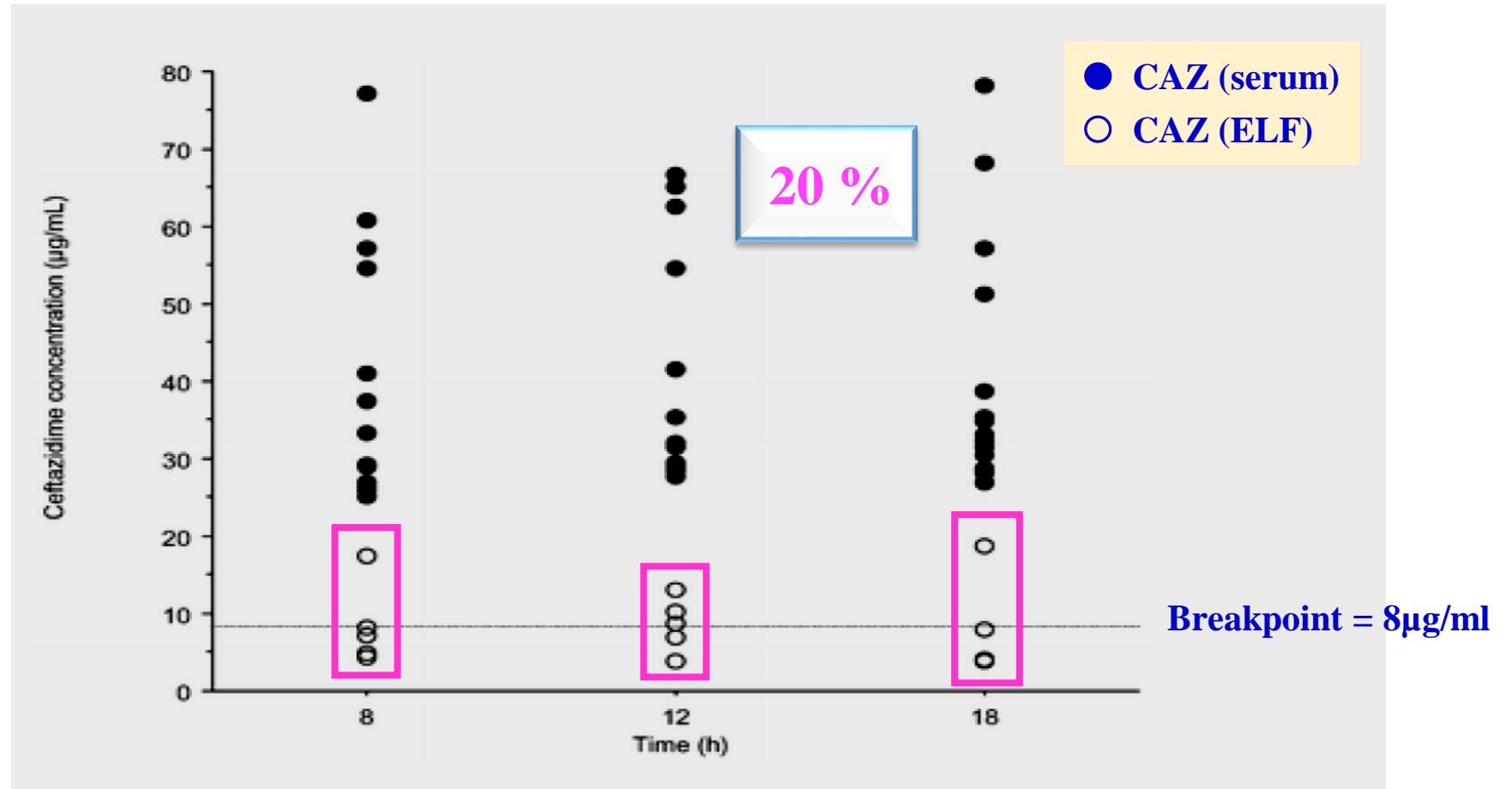
Bretonnière C et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in ICU. *ICM 2015*



# Bétalactamines et diffusion pulmonaire

Diffusion  
tissulaire

Diffusion  
pulmonaire de  
ceftazidime  
2 g IV  
puis 4 g IVSE



# Bétalactamines et diffusion pulmonaire

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

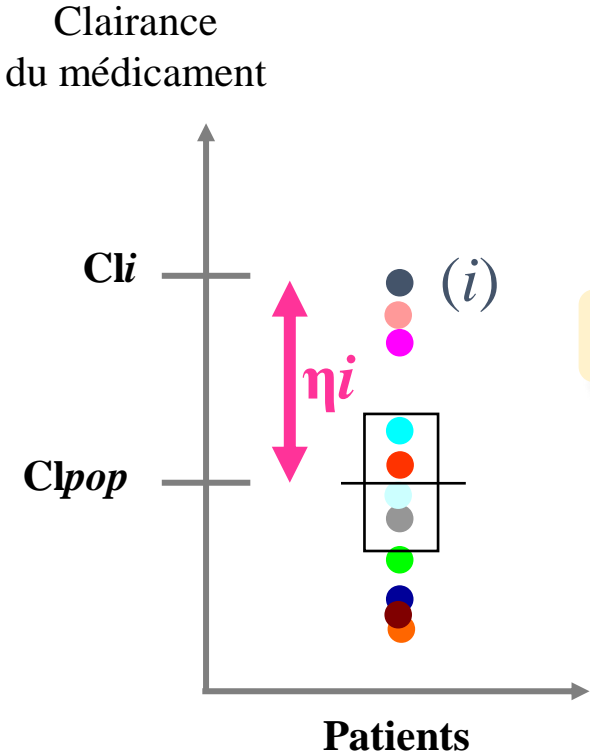
**CMI 8 ?**

# Quel objectif pour les bêtalactamines ?

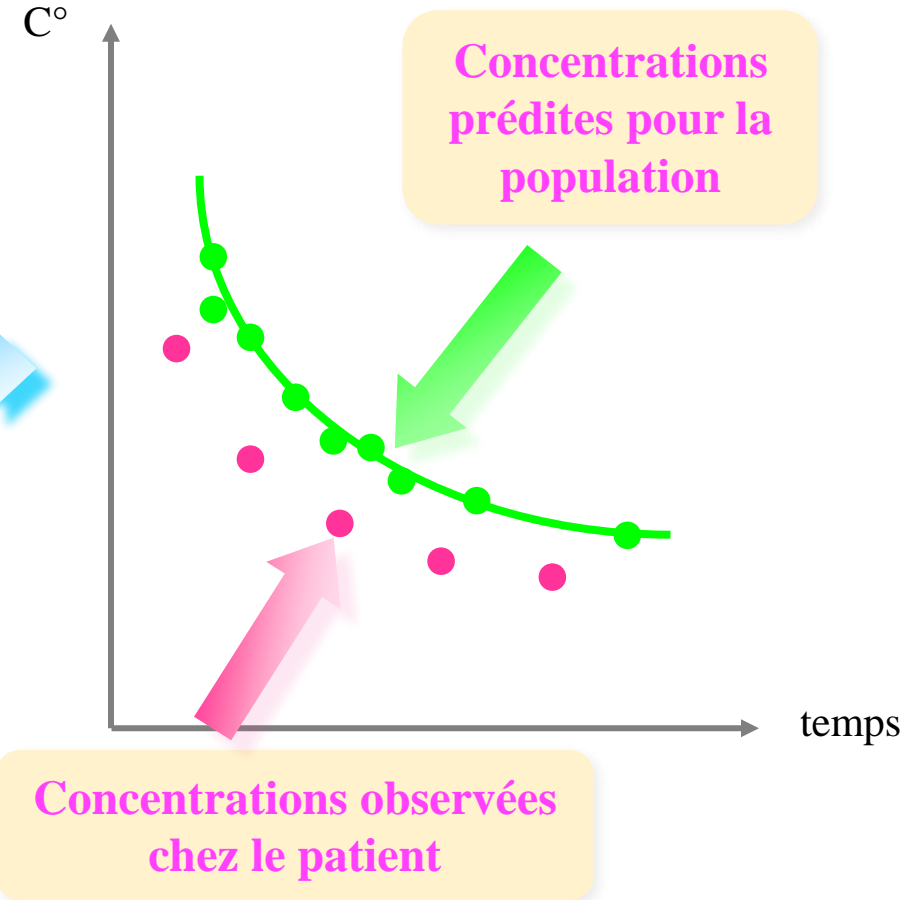
	C° plasmatique cible	
<b>céfépime</b>	22 mg/l en discontinu 32 mg/l sur Pyo	Risque de toxicité neurologique > 20 mg/l en discontinu > 35 mg/l en continu
<b>ceftazidime</b>	60 - 100 mg/l	Seuil de risque de toxicité neuro ?
<b>céfazoline</b>	40 - 60 mg/l	Forte liaison aux protéines
<b>méropénème</b>	10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

# Variabilité interindividuelle



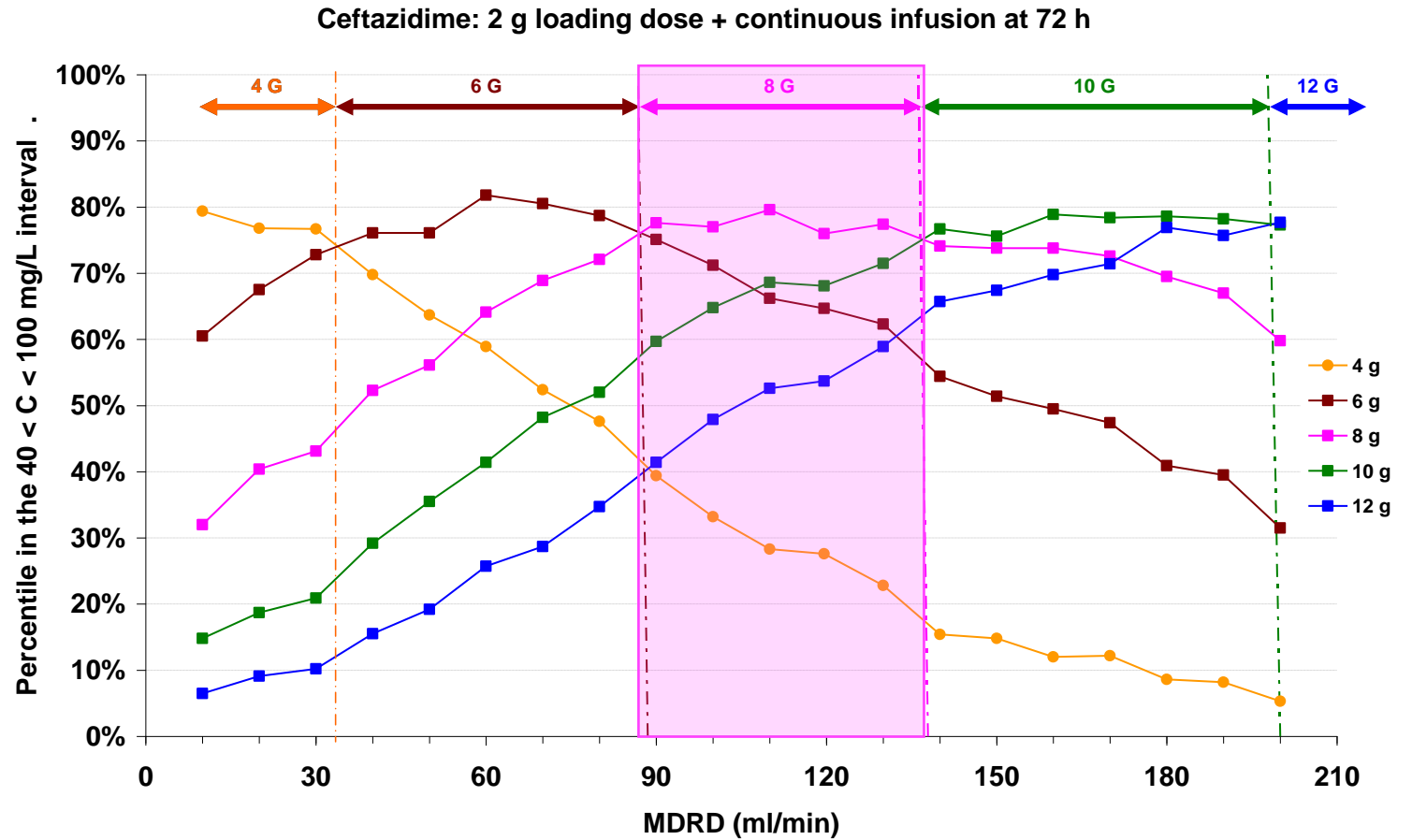
$$Cl_i = Cl_{pop} + \eta_i$$



# Prédiction de posologie de ceftazidime

Pharmacocinétique de Population  
Simulations de MONTE CARLO

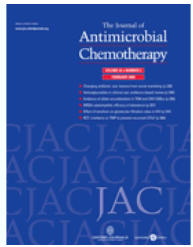
60 patients traités par ceftazidime  
PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*  
%age de patients dans la cible de  
40 à 100 mg/l en fonction du DFG



Polytraumatisés ventilés à la 72<sup>ème</sup> 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*



# Contraintes PK/PD de la vancomycine

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

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

Lamer C AAC 1993  
 Georges H EJCMID 1997  
 Conte JE AAC 2002  
 Boselli E, Breilh D CCM 2005

Vancomycine : Objectif = 2 à 4 CMI dans le poumon  
 Toxicité > 25 mg/l

D'après Timsit JF *Outcome* REA 2004

# Contraintes PK/PD de la vancomycine

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



CMI Vancomycine > 1 mg/l

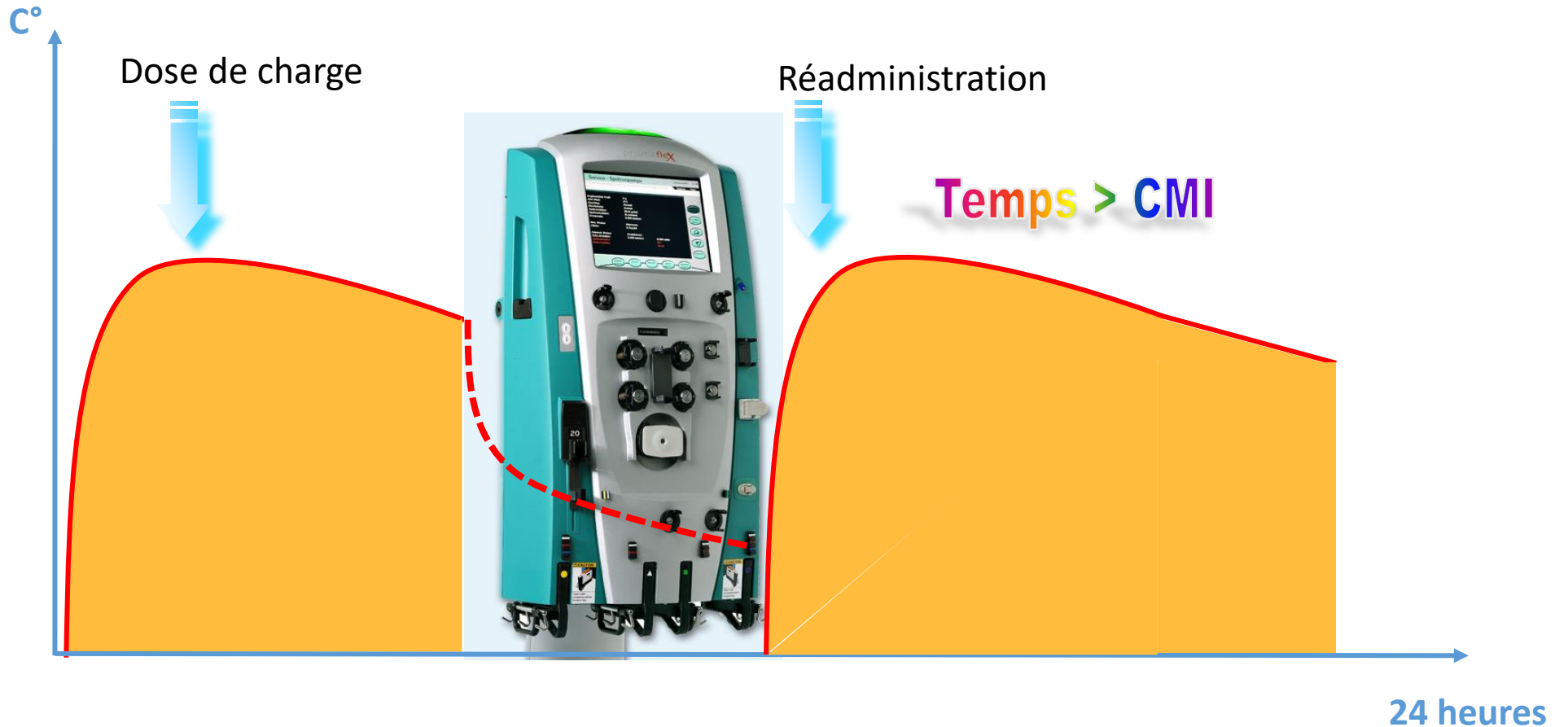






# Adaptation de posologie et dialyse intermittente

B-Lactamines



# Avenir...? Présent...?

PNEUMONIA PANELPLUS - 34 CIBLES EN  
1H environ

Type de l'échantillon : Crachat, aspiration endotrachéale, LBA, mini  
LBA



Endotracheal Aspirate (ETA)

Bronchoalveolar Lavage (BAL)

34 CIBLES  
1h

Pneumonia plus

AB probabiliste



Antibiothérapie ciblée / PCR multiplex

Approuvé FDA et marqué CE-IVD sur FilmArray V2.0 – Laboratoire BIOMERIEUX



# Avenir...? Présent...?

PNEUMONIA PANELPLUS - 34 CIBLES EN

1H environ

Type de l'échantillon : Crachat, aspiration endotrachéale, LBA, mini IRA



Bactéries mortes  
+ culture

## Bactéries

### Semi - Quantitatif

*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus spp.*  
*Serratia marcescens*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella aerogenes*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae group*  
*Enterobacter cloacae complex*  
*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus agalactiae*

Sténotrophomonas ?  
Morganella Morganii ?  
Hafnia Alvei ?

## Marqueurs de résistance

RESISTANCE à la pénicilline  
mecA/mecC et MREJ

BLSE (groupe A)  
CTX-M

Carbapénémases  
Sérine  $\beta$  - lactamases  
KPC  
Metallo  $\beta$  - lactamases (groupe B)  
NDM  
VIM  
IMP  
Oxacillinases  
Oxa48 - like

Amp C ? Autres BLSE ?

## Bactéries intra-cellulaires

### Qualitatif

*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Chlamydia pneumoniae*

Légionelle ?



## Virus

Influenza A  
Influenza B  
Adenovirus  
Coronavirus  
Parainfluenza virus  
Respiratory Syncytial virus  
Human Rhinovirus/Enterovirus  
Human Metapneumovirus  
Middle East Respiratory Syndrome  
Coronavirus (MERS-CoV)

Approuvé FDA et marqué CE-IVD sur FilmArray V2.0 – Laboratoire BIOMERIEUX



