



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

Hammamet, jeudi 22 mai 2025

Principes PK/PD pour l'optimisation des traitements antibiotiques

Prof. Alban LE MONNIER

GH Paris Saint-Joseph, site Hôpital Saint-Joseph

Chef du Service de Microbiologie clinique

Plateforme de dosages des anti-infectieux

Institut MICALIS, UMR1319 Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech

Equipe 21. Bactéries Pathogènes et Santé (BaPS)

Groupe Antibiotiques, dysbiose et émergence de risques infectieux

E-mail de contact : alemonnier@ghpsj.fr

HÔPITAUX Paris

Saint-Joseph

Marie-Lannelongue



université
PARIS-SACLAY

INRAE
la science pour la vie, l'humain, la terre



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

Hammamet, le jeudi 22 mai 2025

HÔPITAUX Paris
Saint-Joseph
Marie-Lannelongue

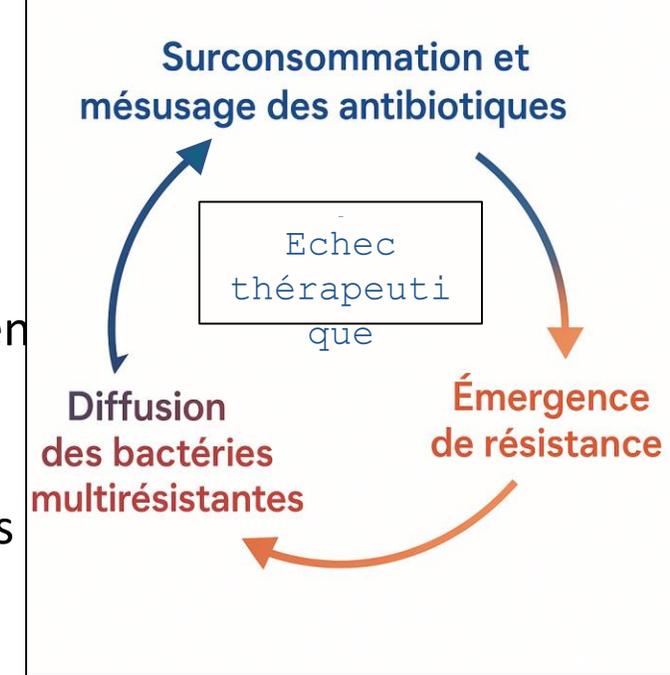


Déclaration de liens en rapport avec la thématique

- **Advisory board:** MSD, Eumedica, Tillotts, Pfizer, bioMerieux
- **Symposium:** Correvio (Advanz Pharma), MSD, Tillotts
- **Research grants and partnerships :** Eumedica, Tillotts, Astellas, MSD, Pfizer, Thermo Fisher

Contexte et enjeux

- Problématique de santé publique de **l'antibiorésistance** et de l'émergence de la **multirésistance** aux antibiotiques
- Enjeu du **bon usage des antibiotiques** (épargne, raccourcissement des durées des antibiothérapies, préservation des microbiotes, optimisation des modalités d'administration...)
- **Futur à la médecine personnalisée** (anti-infectieux, anticancéreux) :
« *la bonne dose, au bon moment, au bon patient* »
- Les données de la collectivité scientifique et médicale **incitent à tenir compte des considérations PK/PD dans le choix des antibiothérapies** (*surviving sepsis campaign*, littérature, recommandations,...)
- **Récentes recommandations** convergentes sur l'optimisation des traitements des Bêta-lactamines par du Suivi Thérapeutique Pharmacologique individualisé (STPi) dans certaines situations critiques (IDSA, ESCMID, SFAR, SPILF)
- Cependant le recours au STPi est hétérogène : très répandu dans certains centres ou pays (France, Suisse, Australie) et encore peu utilisé dans d'autres (USA, Canada)



WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance



Infection - inflammation -
immunité

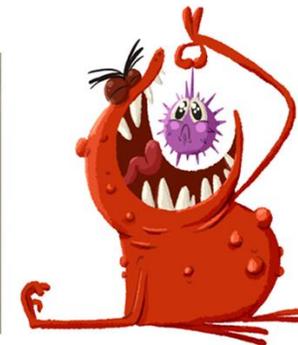
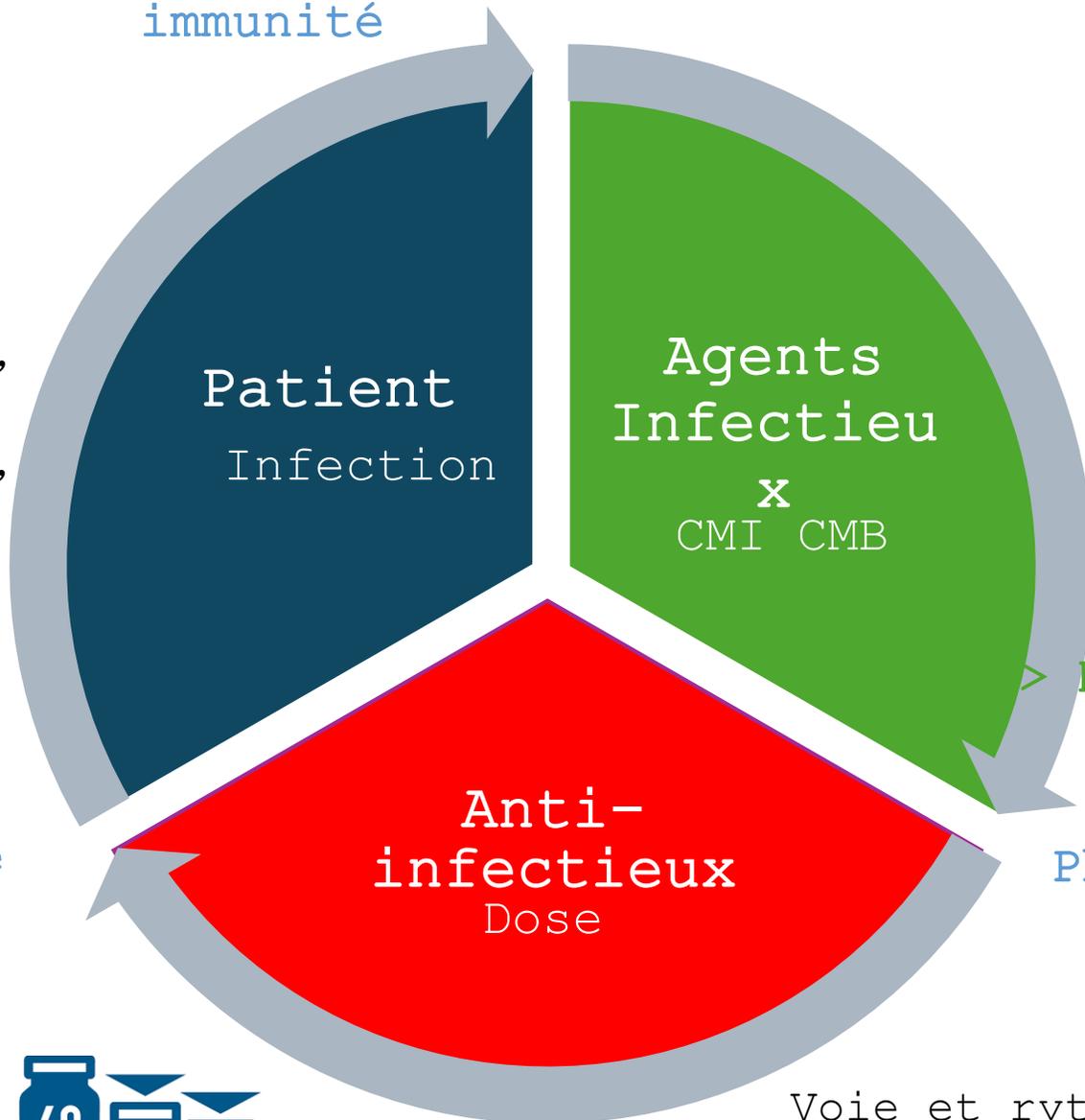


Variabilité PK
interindividuelle
Age, Poids, Clairance,
VD
Procédures (EER, ECMO,
...)
Type d'infection
(sepsis) Observance
=> **Clinical cure**
Effets indésirables
Toxicité

Pharmacocinétique
(ADME)



concentration au site
de l'infection



Type d'agents
infectieux,
CMI, CPM, effet
inoculum,
Résistances
naturelles et
acquises aux
antibiotiques

> **Microbiological cure**

Pharmacodynamie

Voie et rythme
d'administration
Incompatibilités physico-



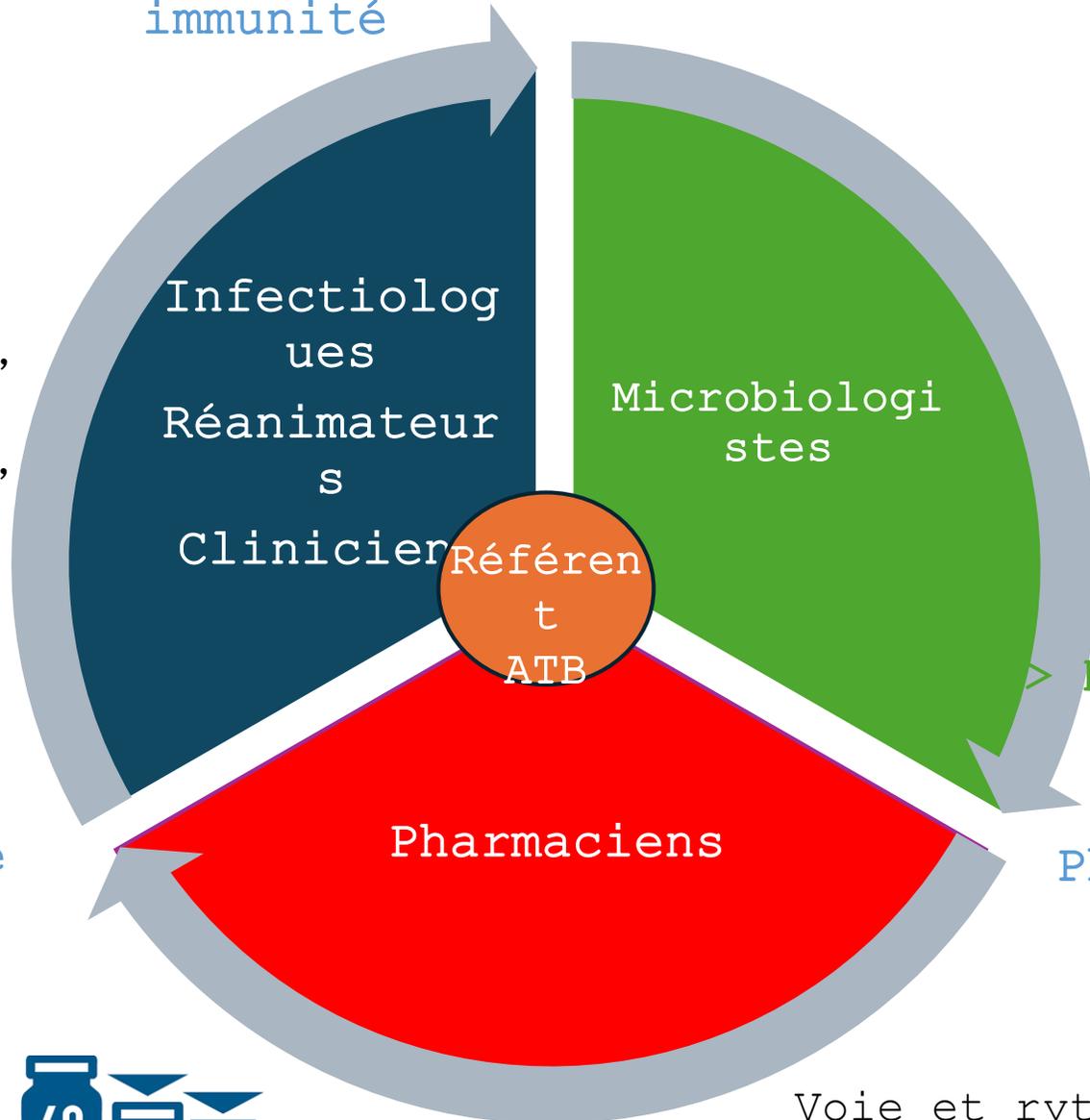
Variabilité PK
interindividuelle
Age, Poids, Clairance,
VD
Procédures (EER, ECMO,
...)
Type d'infection
(sepsis) Observance
=> **Clinical cure**
Effets indésirables
Toxicité

Pharmacocinétique
(ADME)

concentration au site
de l'infection



Infection - inflammation -
immunité



Type d'agents
infectieux,
CMI, CPM, effet
inoculum,
Résistances
naturelles et
acquises aux
antibiotiques

Pharmacodynamie

Voie et rythme
d'administration
Incompatibilités physico-

Critères de choix d'un antibiotique

- Critères **cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;

- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme ;

- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;

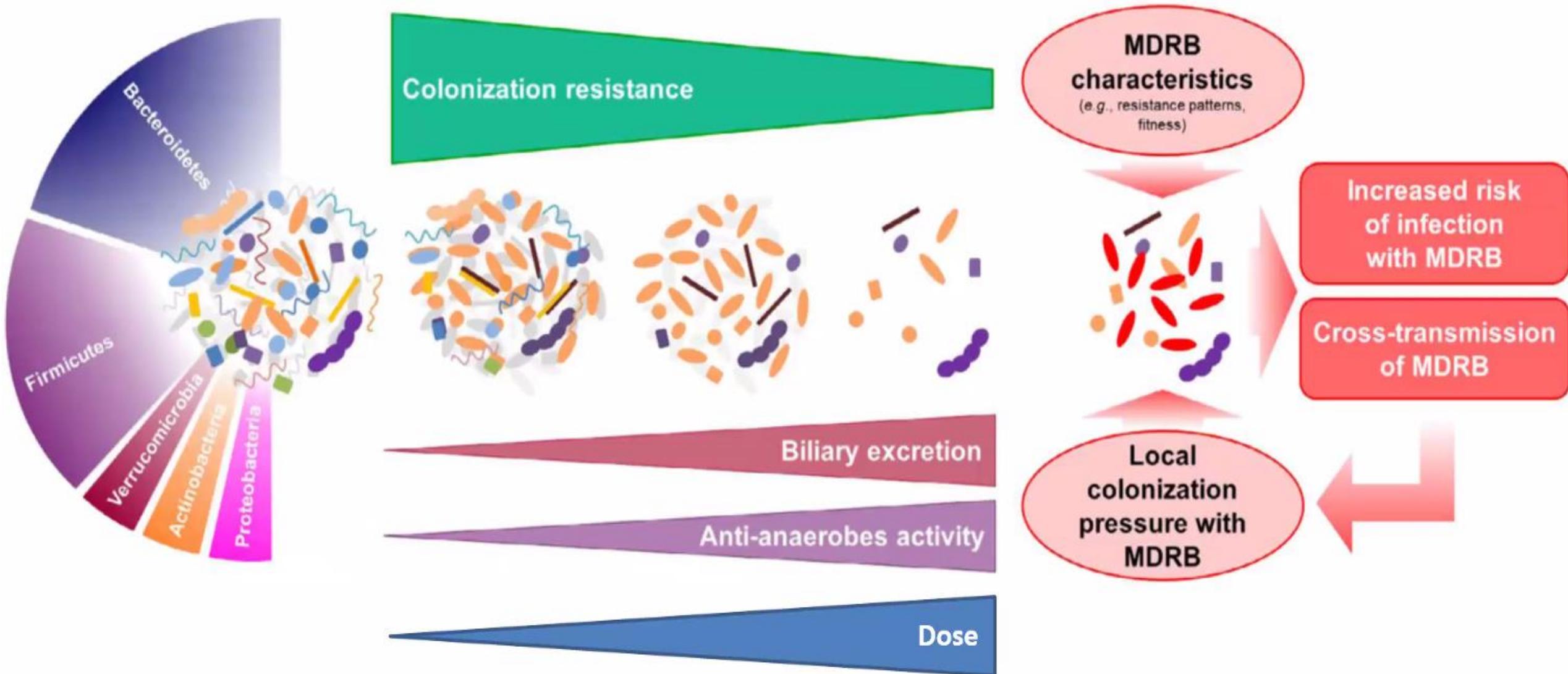
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;

- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;

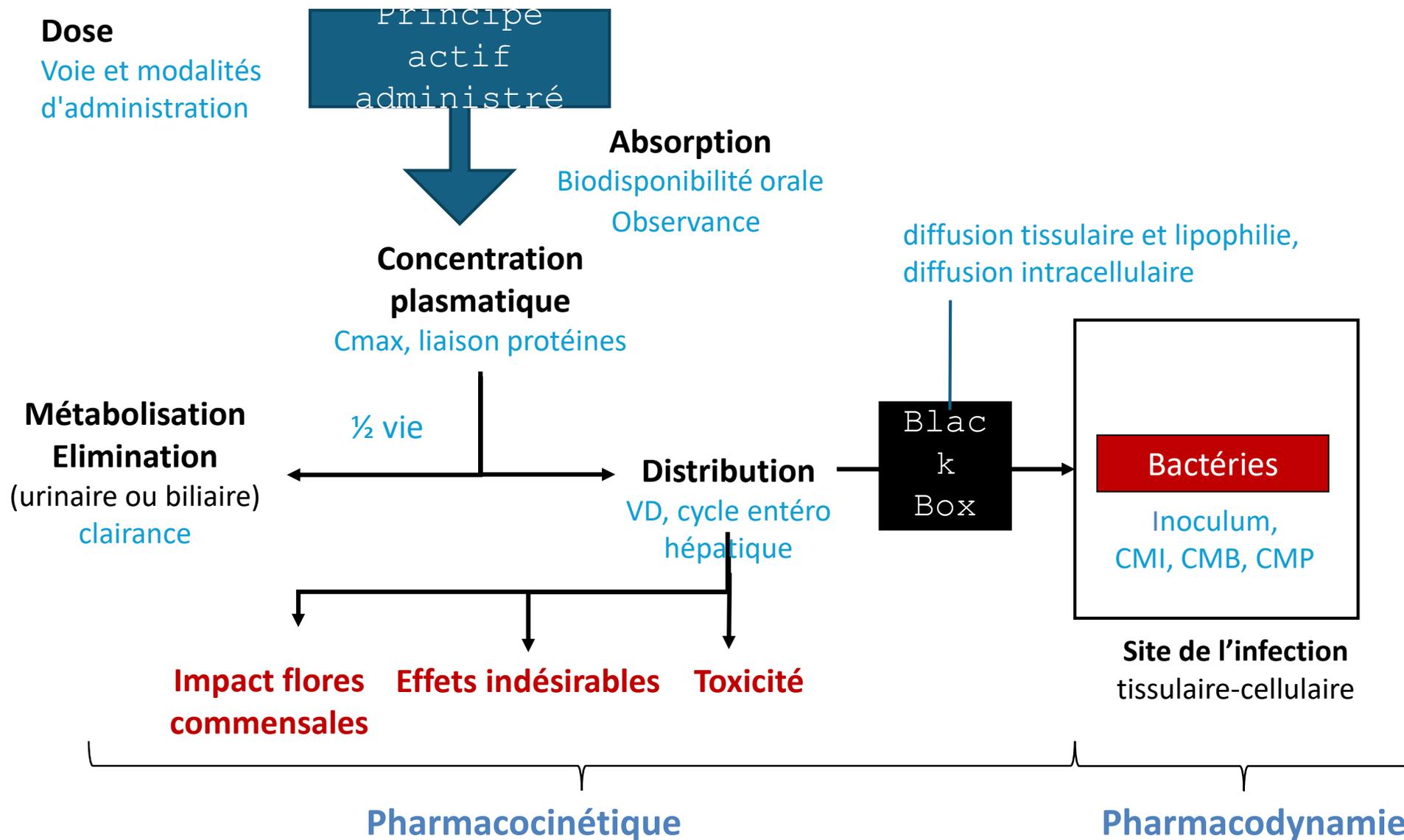
- Critère de **confort** ;

- Critère **médico-économique** ...

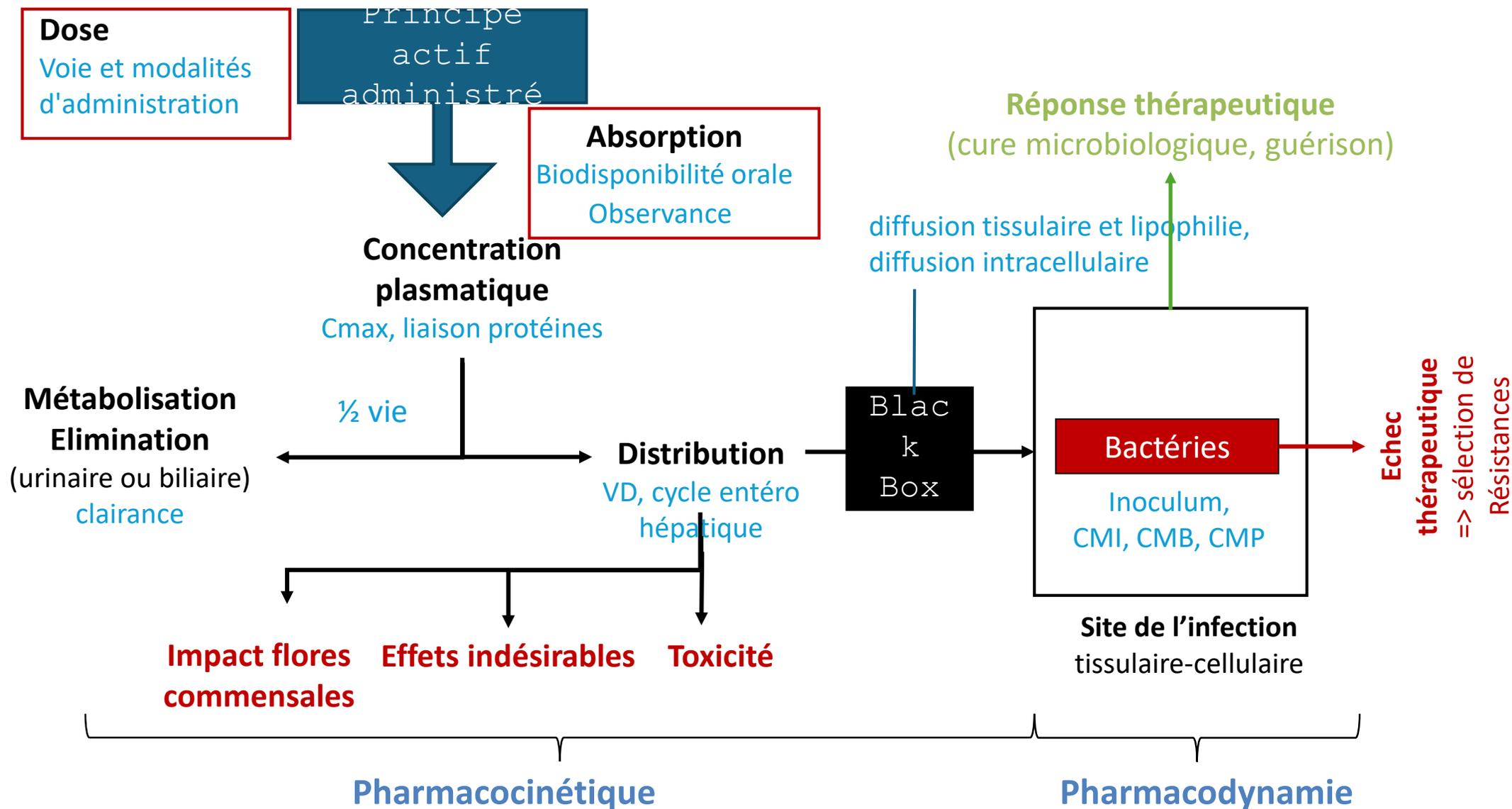
Impact of antibiotics on intestinal microbiota



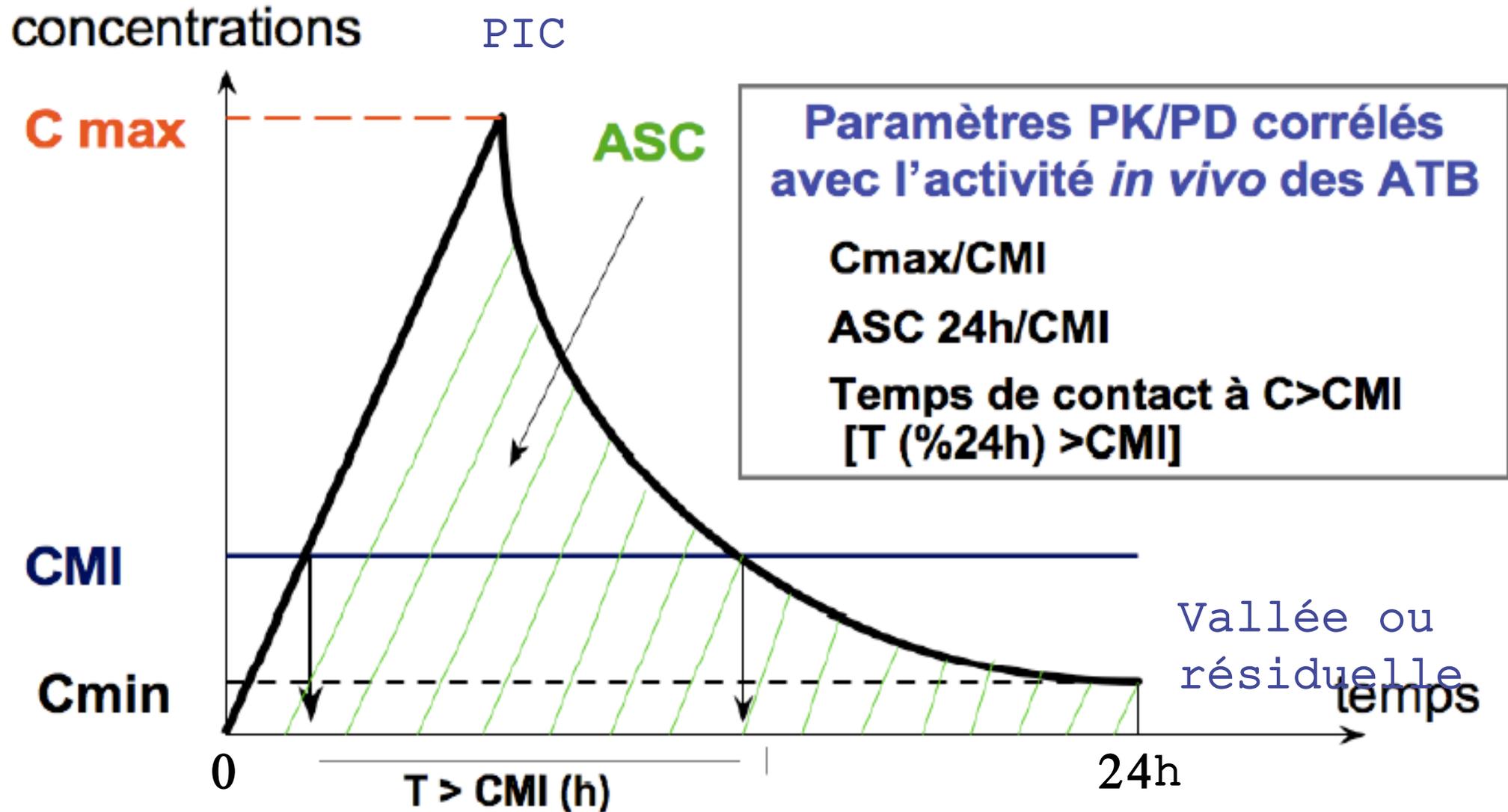
L'approche PK/PD pour les antibiotiques



L'approche PK/PD pour les antibiotiques



Les indicateurs d'efficacité PK/PD

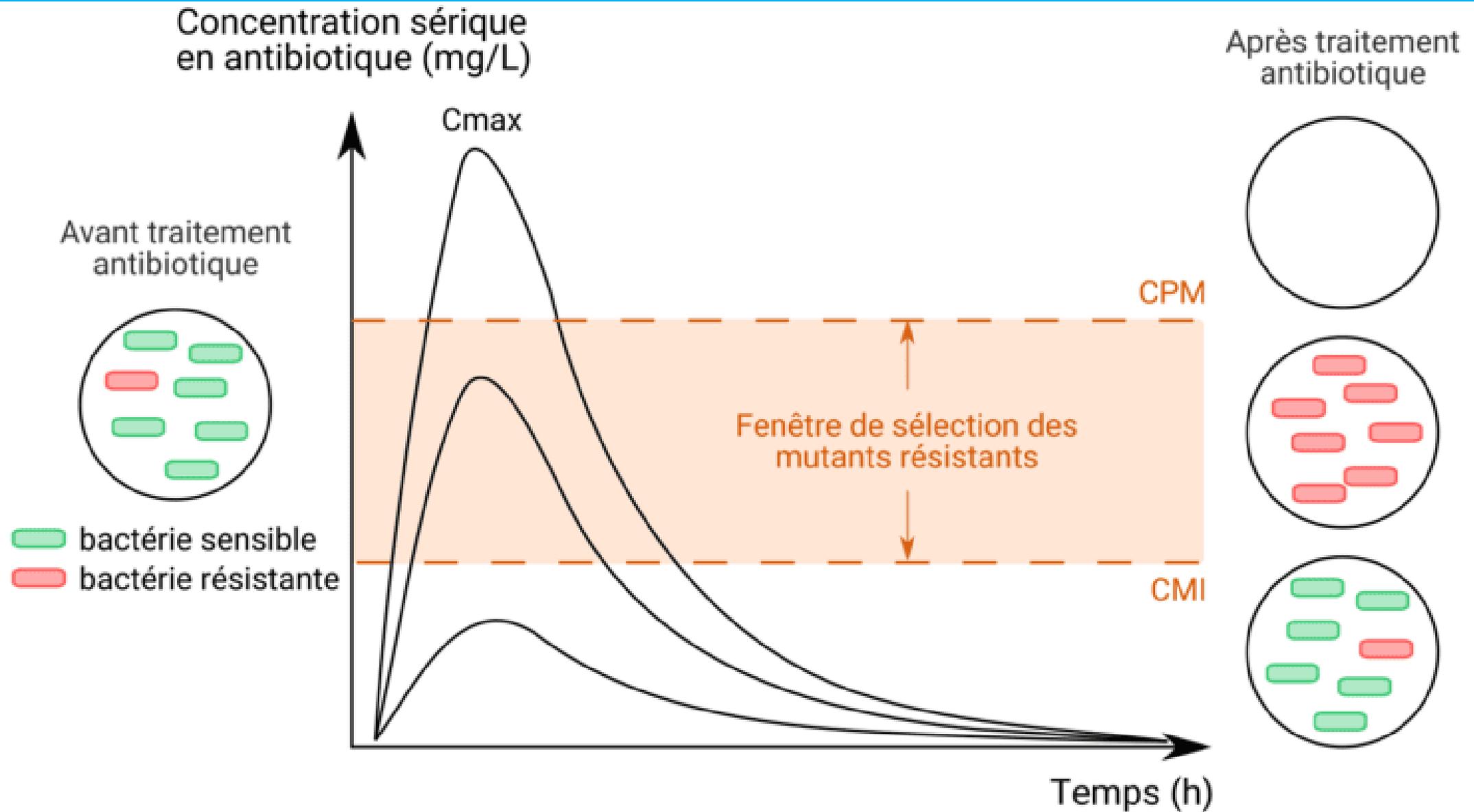


Paramètres PK/PD cibles selon la classe d'antibiotique

Action antibactérienne	Famille d'antibiotique	Antibiotique	Indice PK-PD corrélé avec l'action antibactérienne
Concentration-dépendante, avec EPA significatif	Aminoglycosides	Streptomycine, Neomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	C_{max}/MIC
	Fluoroquinolones	Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Difloxacin, Ibafoxacin	AUC/MIC C_{max}/MIC
	Nitroimidazoles	Metronidazole	AUC/MIC C_{max}/MIC
	Polymyxines	Colistine	AUC/MIC
Temps-dépendante, avec ou sans EPA	Penicillines	Benzylpenicilline, Cloxacilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbenicilline	$T > MIC$
	Cephalosporines	Ceftiofur, Cefalexine, Cefapirine	$T > MIC$
	Macrolides & triamilides	Tilvalosine, Tylosine, Erythromycine, Tilmicosine, Tulathromycine	$T > MIC$ or (AUC/MIC)
	Lincosamides	Clindamycine	$T > MIC$
	Phenicolés	Chloramphenicol, Florphenicol	$T > MIC$
	Sulfonamides	Sulfadoxine, Sulfadiazine	$T > MIC$
	Diaminopyrimidines	Trimethoprim	$T > MIC$
A la fois Temps- et Concentration-dépendante	Tetracyclines	Oxytetracycline, Chlortetracycline, Doxycycline	AUC/MIC
	Ketolides	Azithromycine, Clarithromycine	AUC/MIC
	Glycopeptides	Vancomycine	AUC/MIC

EPA = Effet post-antibiotique

Sélection de souches résistantes



Recommandations de Pratiques Professionnelles

communes à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements)
et à la Société Française d'Anesthésie et Réanimation



OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES

2018

Thèmes de cette Revue des Pratiques Professionnelles

CHAMP 1-

Variabilité pharmacocinétique
des bêta-lactamines

CHAMP 2 -

Relations PK/PD
des bêta-lactamines

CHAMP 3 -

Modalités d'administration
des bêta-lactamines

CHAMP 4 -

Suivi thérapeutique pharmacologique
des bêta-lactamines

CHAMP 1- Variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines

Question 1.

Quelle est l'**étendue de la variabilité** pharmacocinétique (PK) des bêtalactamines chez le patient de soins critiques?

Question 2.

Quelles sont les **sources de variabilité** pharmacocinétique identifiées chez le patient de soins critiques et quelles en sont les **conséquences** sur les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines ?

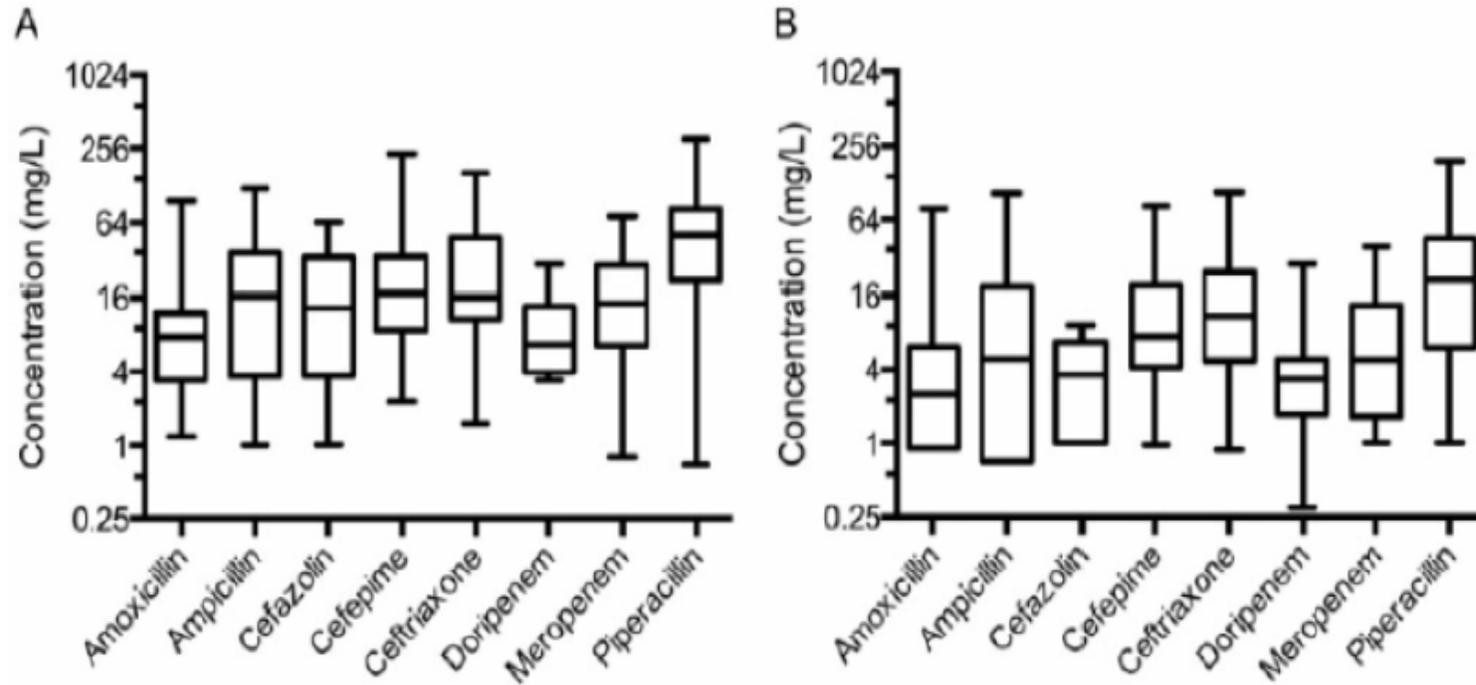
Etude prospective multicentrique DALI

68 hôpitaux
361 patients de réanimation
8 bêta-lactamines

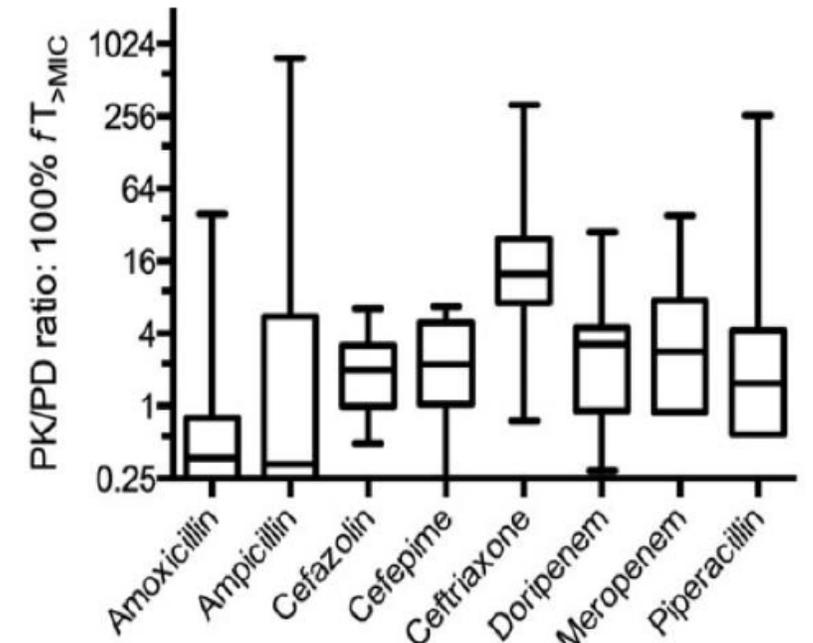
Variabilité des concentrations sériques

Relation PK-PD in vivo (Homme)

Réponse clinique



Concentrations à 50% (A) et 100 % (B) de l'intervalle posologique



50% $fT_{>MIC}$ et 100% $fT_{>MIC}$: Facteurs prédictifs indépendant d'amélioration clinique

Les sous dosages sont fréquents

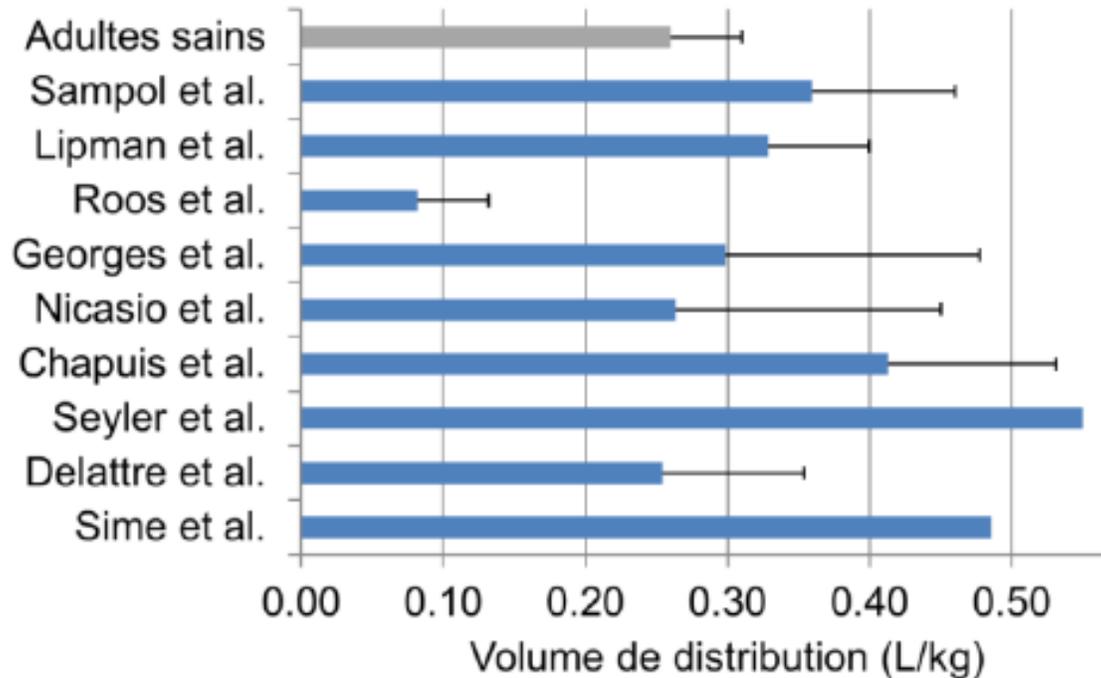
Antibiotic	Standard initiation dose ^a	Patients	Dose maintained	Dose increased ^b	Dose decreased
PIP/TAZ ^c	4.5 g q6h	116	27 (23%)	57 (49%)	32 (28%)
Ampicillin	2 g q6h	4	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
Meropenem	1 g q8h	51	8 (16%)	29 (57%)	14 (27%)
Penicillin G	2.4 g q4h	9	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)
Flucloxacillin	2 g q4h	16	1 (6%)	15 (94%)	0 (0%)
Cefazolin	1 g q8h	6	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)
Ceftriaxone	1 g q12h	33	22 (67%)	7 (21%)	4 (12%)
Cefalothin	1 g q6h	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Total		236	61 (25.8%)	119 (50.4%)	56 (23.7%)

Roberts et al. IJAA 2010

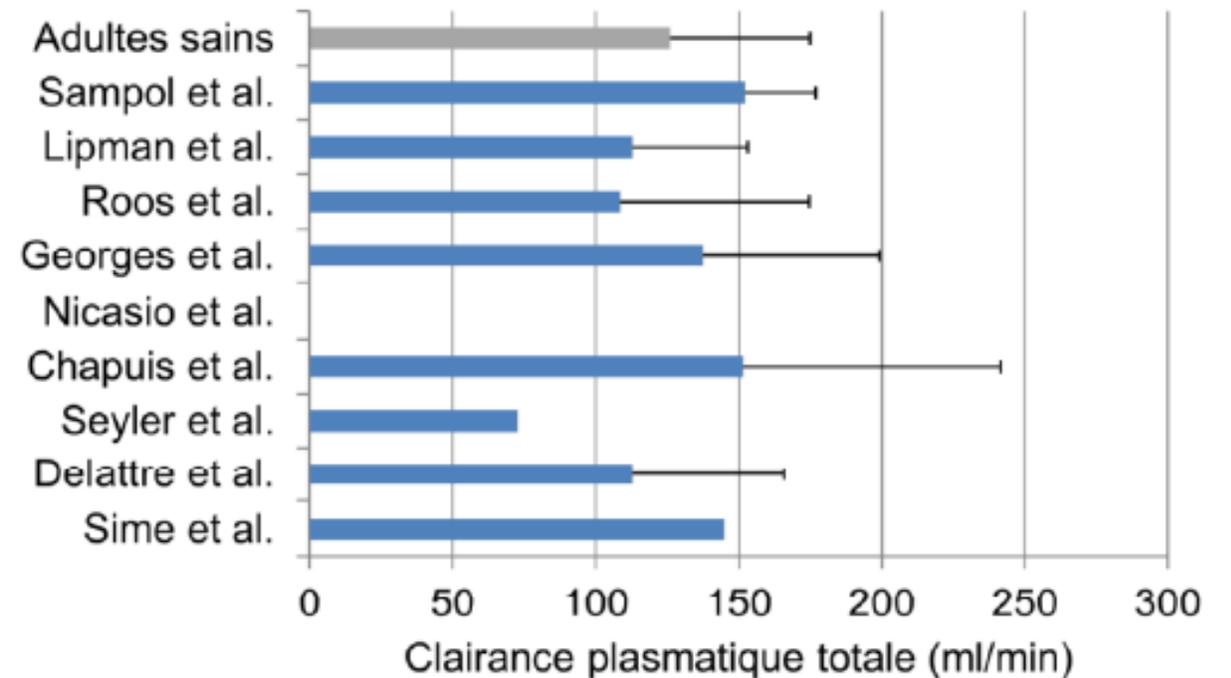
Variabilité des paramètres PK

Exemple du Céfépime

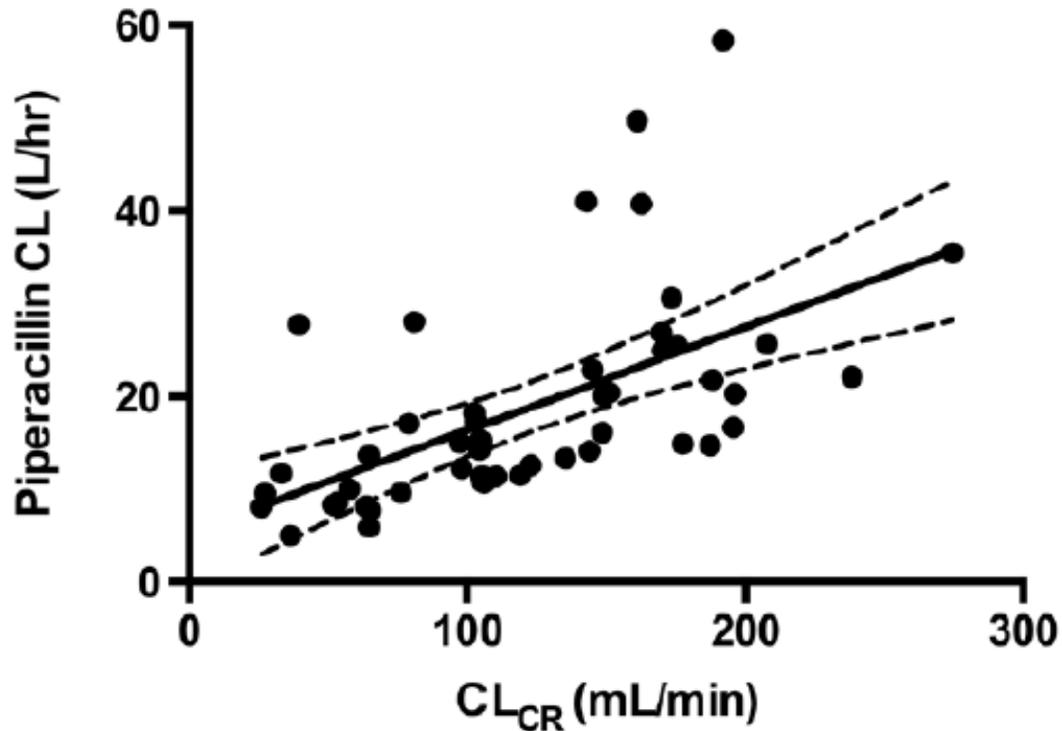
Volume de distribution



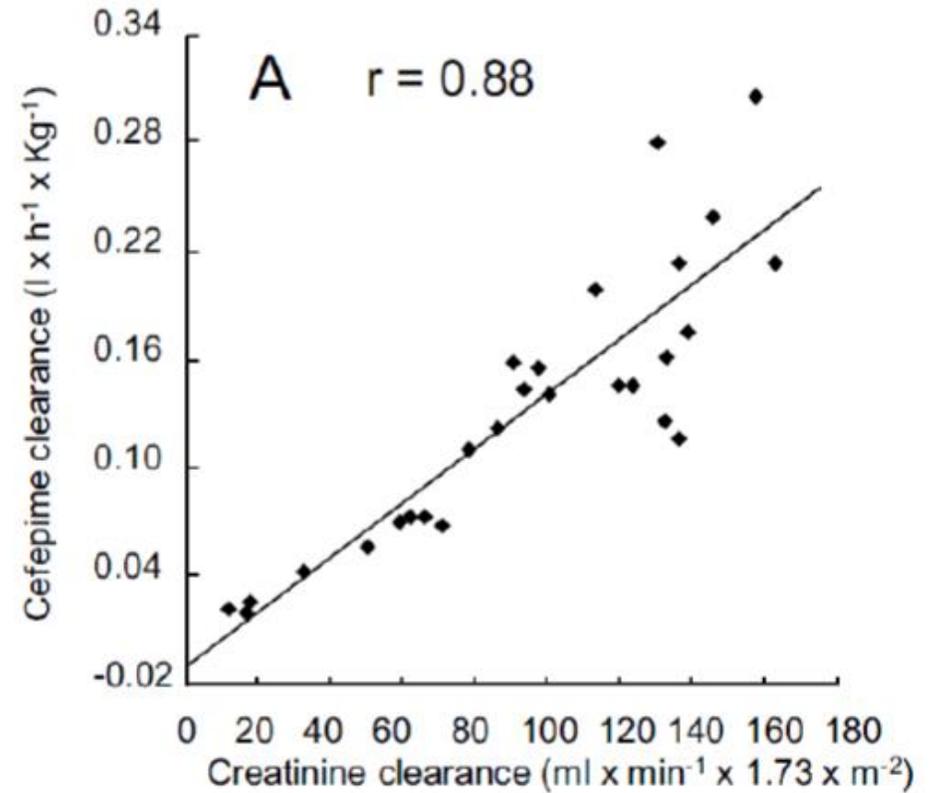
Clairance plasmatique



Prise en compte de la fonction rénale



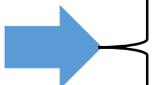
Udy *et al.* Critical Care 2015



Chapuis *et al.* Critical Care 2010

=> Utilisation d'**outils d'adaptation des posologies** => chez l'insuffisant rénal: <https://siteanpr.com>

CHAMP 1- Variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines



R1.2.1 Les experts suggèrent d'estimer le **débit de filtration glomérulaire** par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule UxV/P au **début du traitement** par bêtalactamines, et lors de toute modification significative de l'état clinique et/ou de la fonction rénale du patient.

R1.2.2 Les experts suggèrent d'estimer le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule UxV/P **lors de la réalisation d'un dosage** des bêta-lactamines pour aider à l'interprétation du résultat.

R1.3. Les experts suggèrent d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez les **patients de soins critiques traités par épuration extra-rénale**.

Utilisation d'**utils d'adaptation des posologies** => chez l'insuffisant rénal: <https://siteqpr.com>

Impact de l'ECMO

Anaesth Crit Care Pain Med. 2019 Oct;38(5):493-497. doi: 10.1016/j.accpm.2019.02.015. Epub 2019 Mar 1.

PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support.

Bouglé A¹, Dujardin O², Lepère V², Ait Hamou N², Vidal C², Lebreton G³, Salem JE⁴, El-Helali N⁵, Petijean G⁵, Amour J².

Table 4
Therapeutic drug monitoring.

	<i>n</i>	Dosing regimen (g.d ⁻¹)	MIC	Proportions of adequates
Amoxicillin	6	6	8	66.6
Piperacillin	19	16	16	80.5
Cefotaxime	12	7	1	91.3
Ceftazidime	3	6	8	100
Cefepime	1	6	8	100
Meropenem	2	3-6	2	100
Imipenem	10	3	4	25
Vancomycin	5	2	4	80
Ciprofloxacin	2	0.8	0.5	50

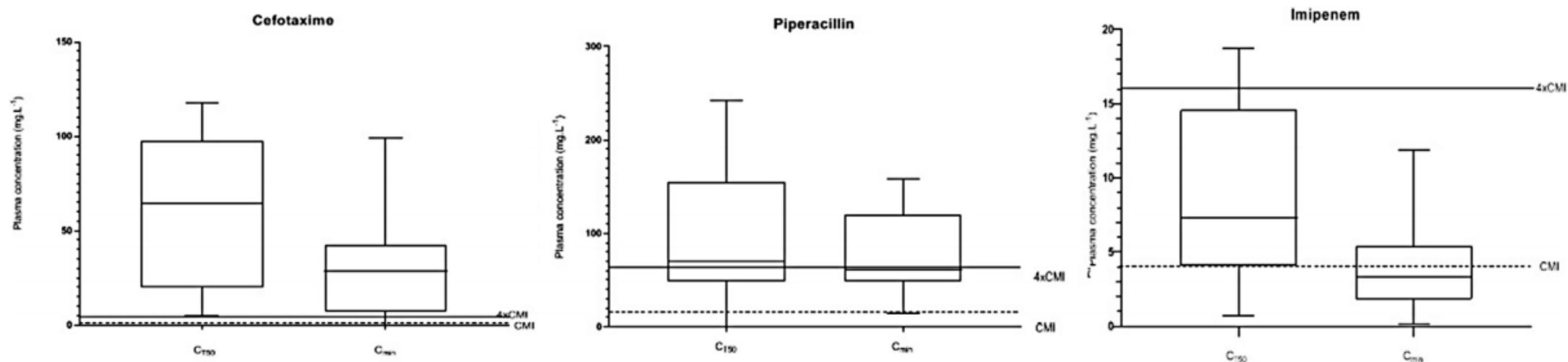
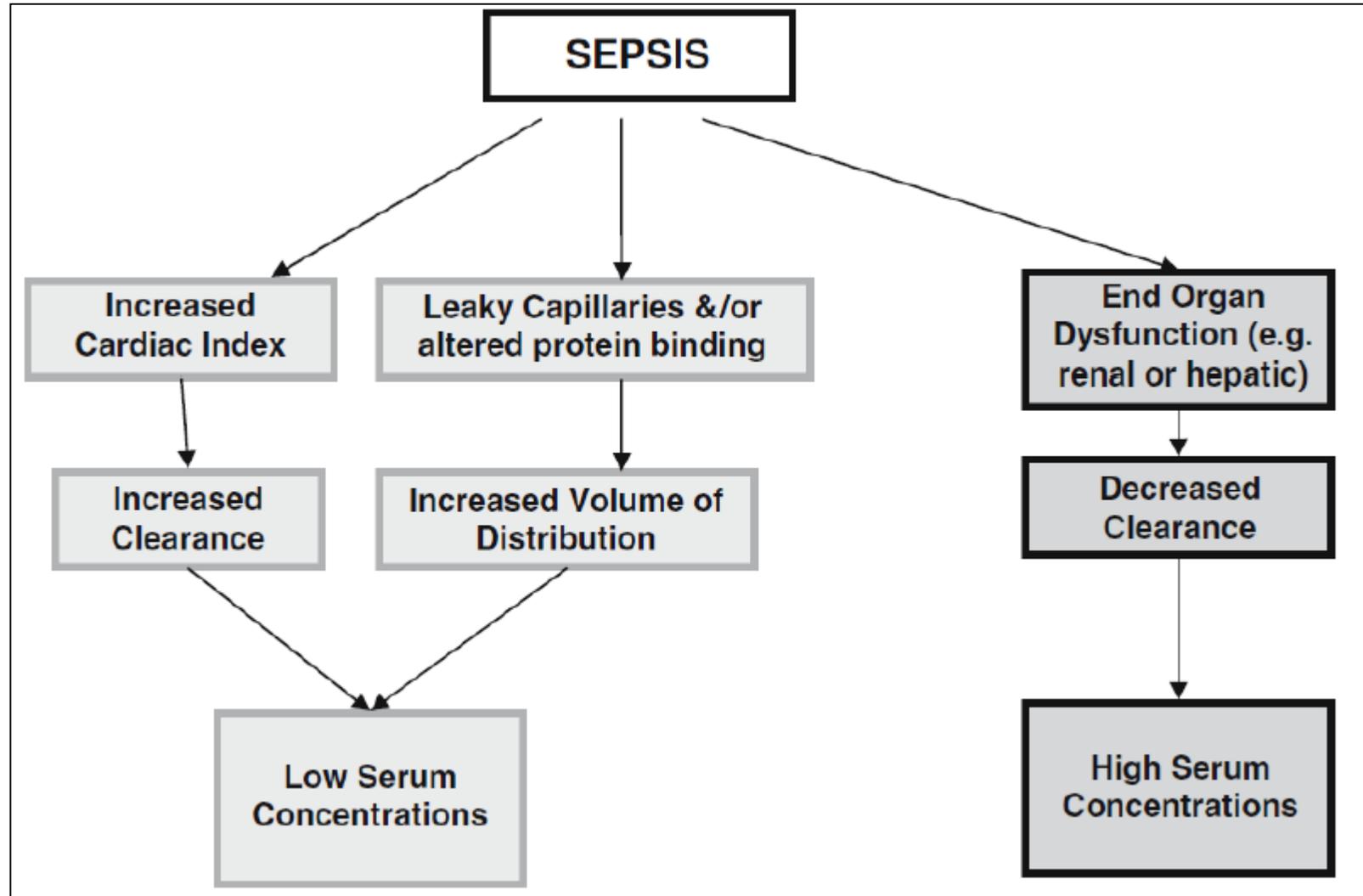


Fig. 1. Plasma concentration at 50% (CT50) and 100% (Cmin) of the dosing interval. Dotted line indicates MIC and the solid line indicates the objective of 4×MIC.

Impact du sepsis

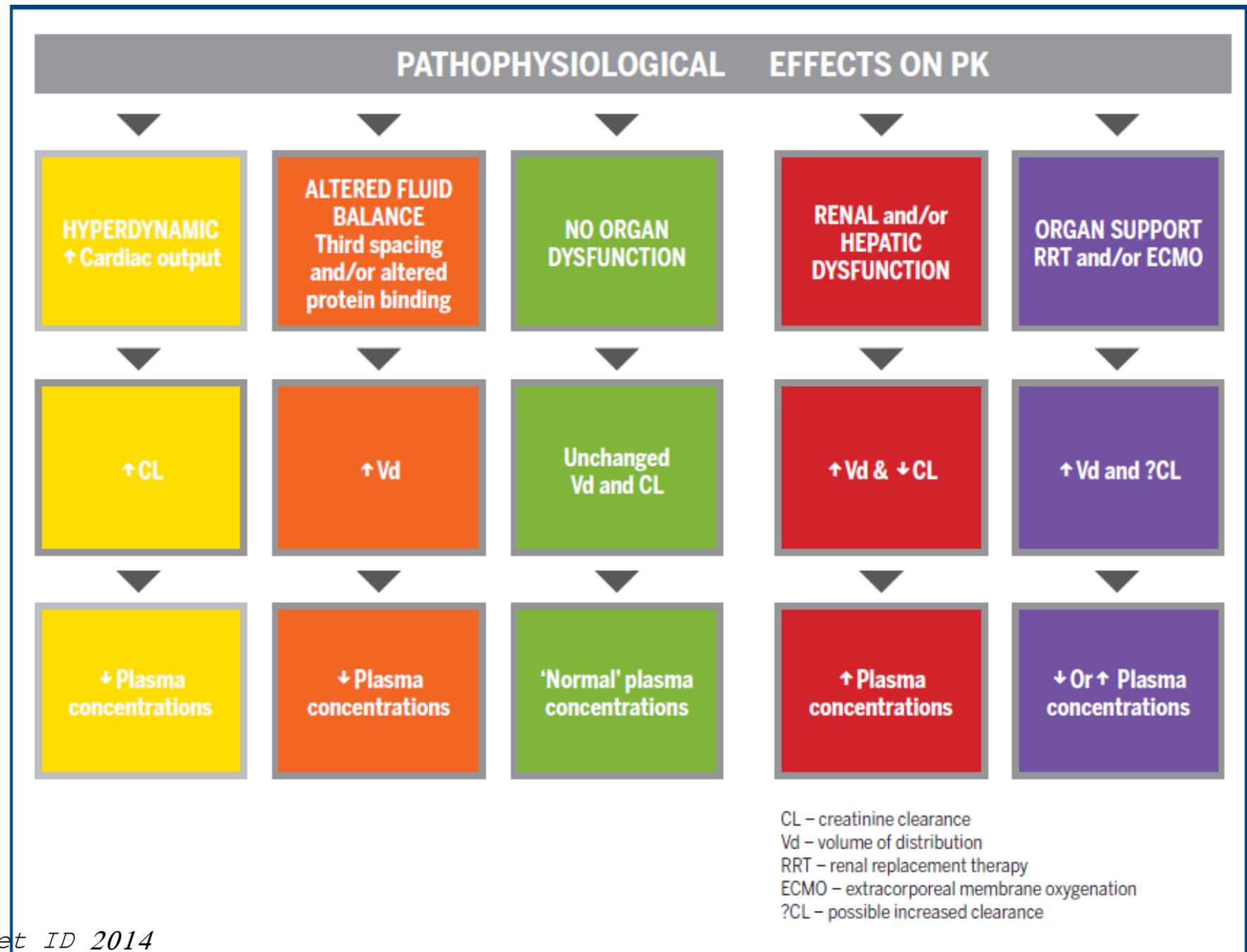


Sepsis et réanimation :

- VD augmenté
- Clairance augmentée

Diminution des concentrations et risque de sous exposition

Effets des perturbations physiopathologiques sur la pharmacocinétique des patients de soins critiques



Effet des infections sévères et de l'inflammation sur les paramètres selon les propriétés physicochimiques des antibiotiques

	HYDROPHILIC ANTIBIOTICS	LIPOPHILIC ANTIBIOTICS
General PK	<ul style="list-style-type: none"> • Low Vd • Predominant renal CL • Low intracellular penetration 	<ul style="list-style-type: none"> • High Vd • Predominant hepatic CL • Good intracellular penetration
Altered ICU PK	<ul style="list-style-type: none"> • \uparrow Vd • CL \uparrow or \downarrow dependent on renal function 	<ul style="list-style-type: none"> • Vd largely unchanged • CL \uparrow or \downarrow dependent on hepatic function
Examples	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-lactams • Aminoglycosides • Glycopeptides • Linezolid • Colistin 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones • Macrolides • Lincosamides • Tigecycline
Antimicrobial adaptation	INCREASE INITIAL ANTIMICROBIAL DOSE	INITIAL ANTIMICROBIAL DOSE UNCHANGED

Vd - Volume of distribution; CL - clearance

Fixation aux protéines plasmatiques

Fraction libre est la fraction active, disponible, diffusible et éliminable

Variabilité inter- et intra- individuelle chez le patient **hypo-albuminémique** (dénutrition, personnes âgées, pertes protéiques, grands brûlés, ...)

> 90% Cloxacilline, Oxacilline, Ertapènème, Teicoplanine, Ceftriaxone, Daptomycine, Dalbavancine, Acide fusidique	> 70 % Cefazoline, Rifampicine, Oritavancine, Tigecycline
> 30% Pénicilline G, Cefixime, Cefotaxime, Moxifloxacine, Erythromycine, Clarythomycine, Aitthomycine, Vancomycine, Linézolide	> 10% Amoxicilline, Pipercailline, Cefpodoxime, Cefuroxime, Ceftazidime, Imipenème, Ciprofloxacine, Levofloxacine, Métronidazole
<10% Meropénème, Aminosides, Fosfomycine	

CHAMP 1 - Variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines

Question 2.

Quelles sont les **sources de variabilité pharmacocinétique** identifiées chez le patient de soins critiques et quelles en sont les **conséquences** sur les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines ?

R1.4.1. Les experts suggèrent de **doser l'albuminémie (et à défaut la protidémie)** au moins une fois au **début du traitement** par bêta-lactamines pour évaluer le degré d'hypoalbuminémie et guider la prescription.

R1.4.2. Les experts suggèrent de doser l'albuminémie, et à défaut la protidémie, **lors de la réalisation d'un dosage des bêta-lactamines pour aider à l'interprétation du résultat.**

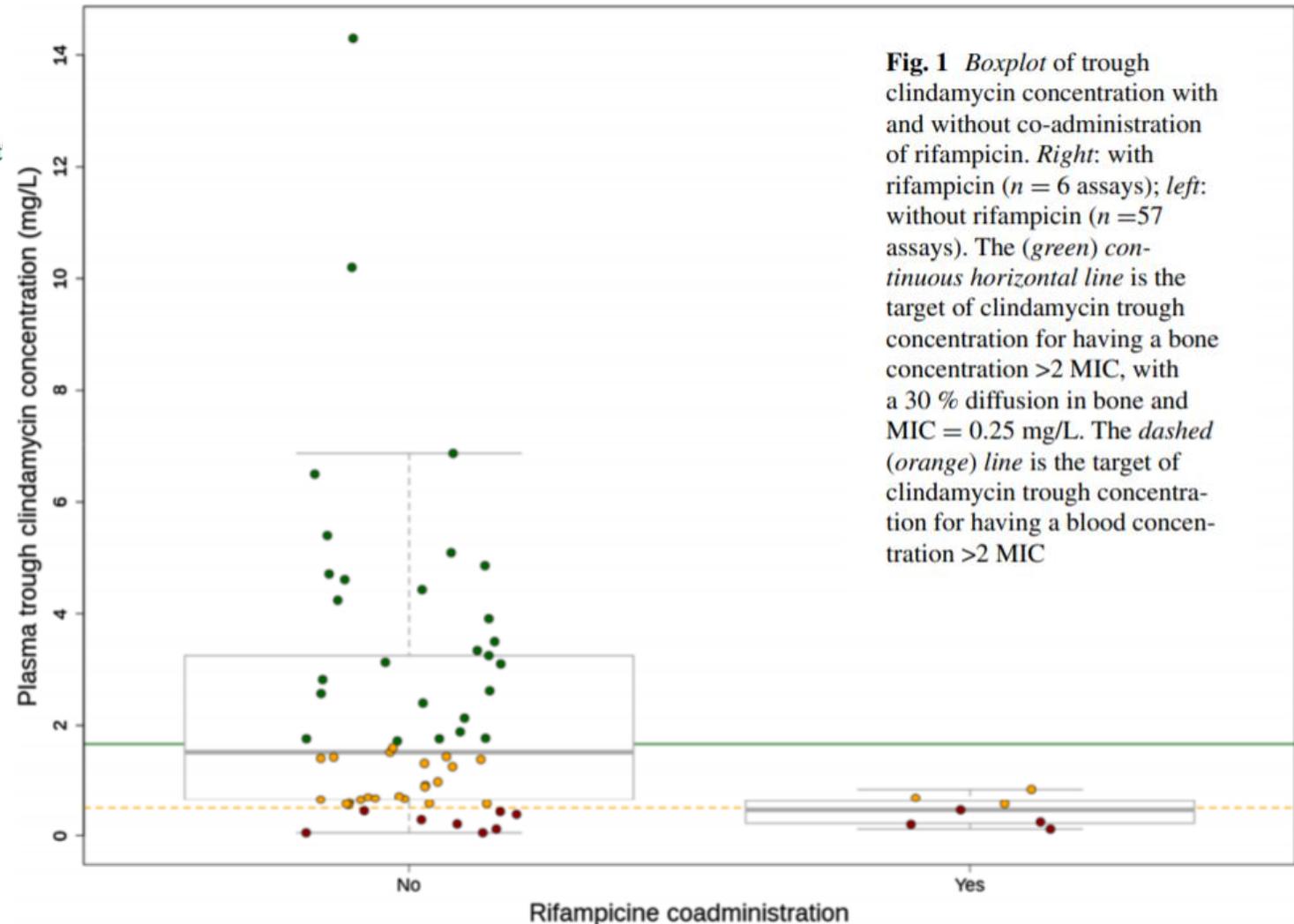
Interactions médicamenteuses

Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections

Emmanuel Curis¹ · Vincent Pestre² · Vincent Jullien³ · Luc Eyrolle⁴ · Denis Archambeau⁴ · Philippe Morand⁵ · Laure Gatin⁶ · Matthieu Karoubi⁶ · Nicolas Pinar^{6,7} · Valérie Dumaine⁶ · Jean-Claude Nguyen Van⁸ · Antoine Babinet · Philippe Anract⁶ · Dominique Salmon²

Infection 2015

- Induction enzymatique par la rifampicine ;
- Effondrement des concentrations plasmatiques de clindamycine ;
- Quelles que soient les doses administrées, incompatibilités entre molécules, leur stabilité, ...
- La pharmacogénétique : polymorphisme génétique des métaboliseurs lents ou rapides pour isoniazide, rifampicine, clarithromycine,



Question 1.

Quels sont les **objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD)** des bêta-lactamines au cours de la prise en charge des infections chez le patient de soins critiques ?

Objectifs de l'optimisation par l'utilisation du Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Eviter les sous-dosages

(concentrations suboptimales)

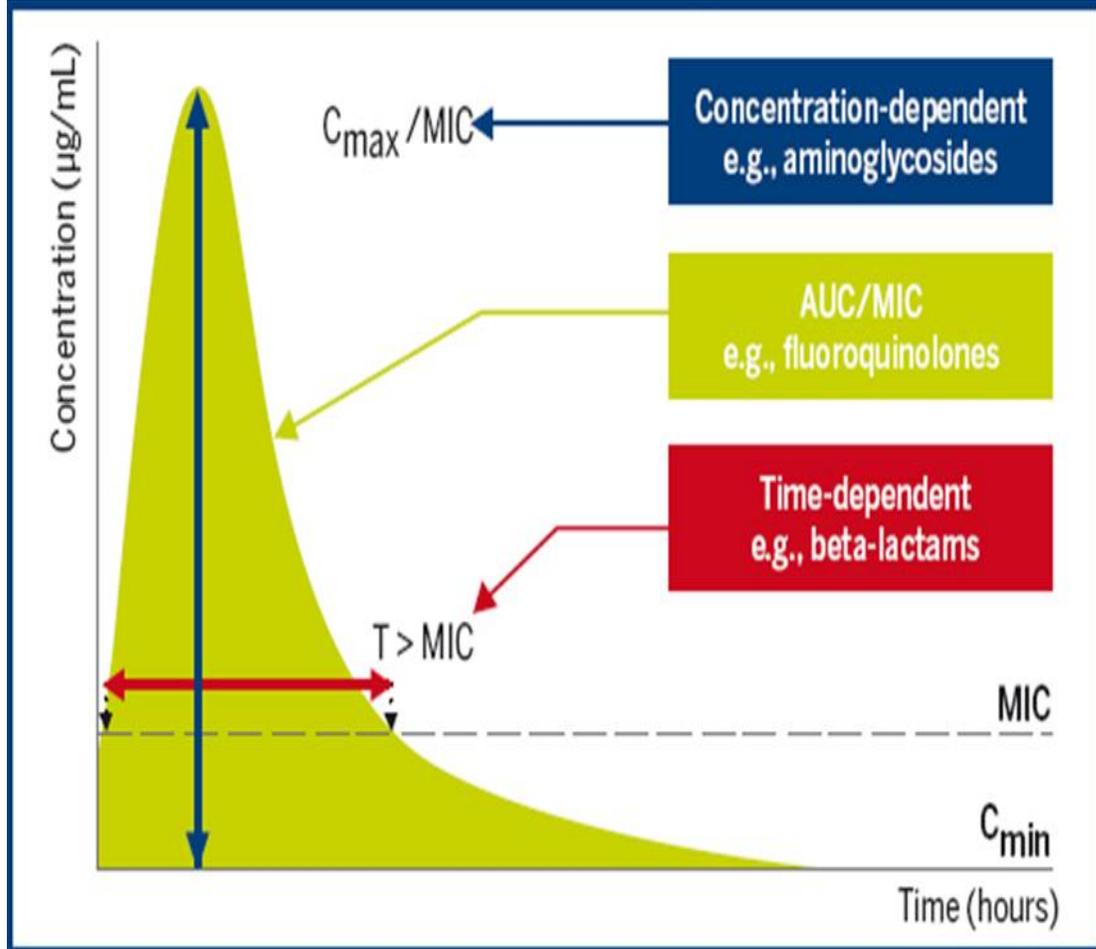
- Echec thérapeutique
- Emergence de souches résistantes

Eviter les surdosages

(concentrations excessives)

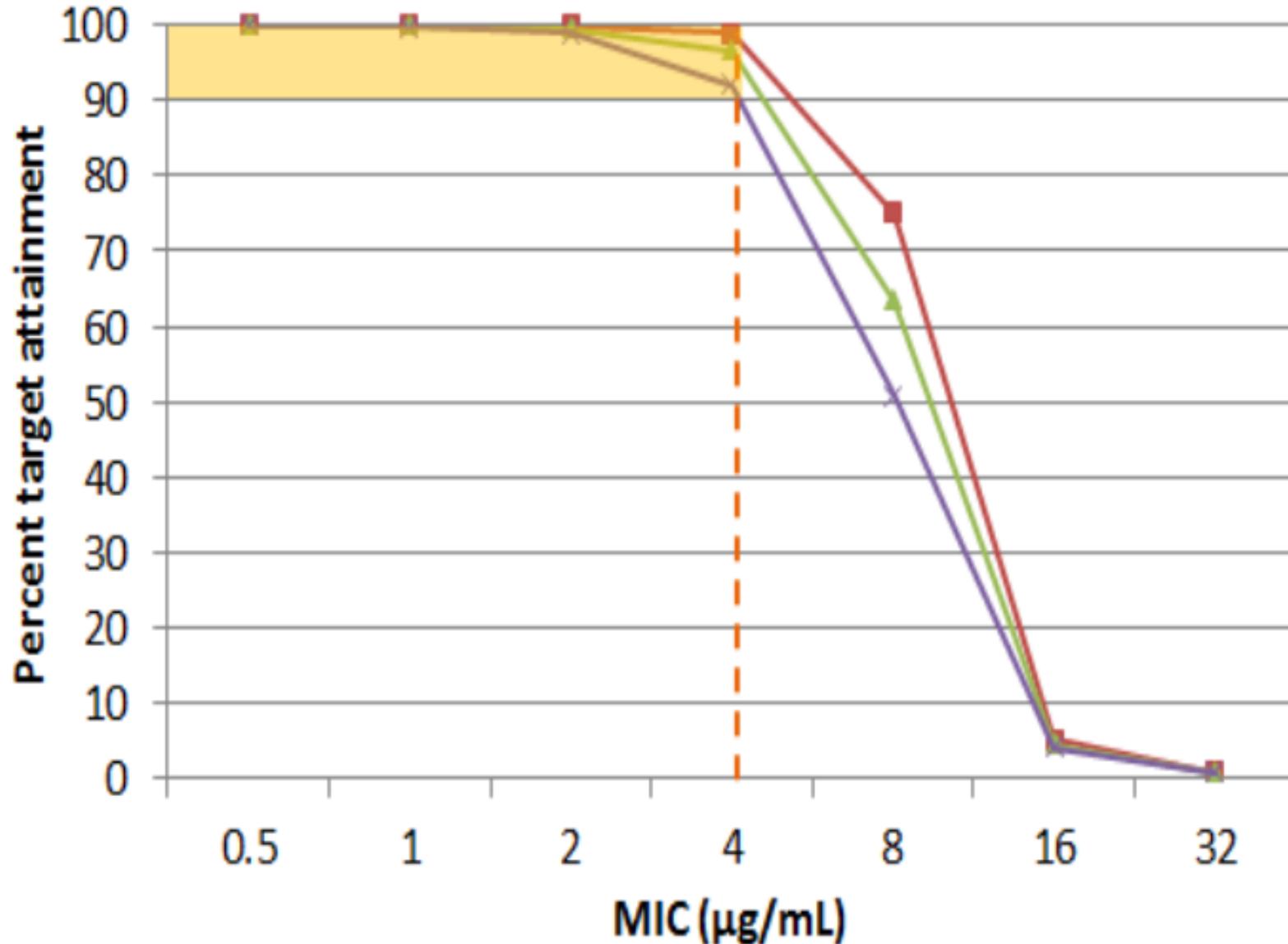
- Toxicité (rénale, ototoxicité)
- Effets indésirables (cristalluries, effets neuro-otoxiques)

Catégorisation des antibiotiques selon leurs caractéristiques pharmacodynamiques



Antibiotics	Beta-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD index	$T > MIC$	C_{max} / MIC	AUC_{0-24} / MIC

Objectif PK/PD : simulation de Monte Carlo => break point



Ex : posologie standard
500 mg en 2h / 8h

■ 50%
▲ 60%
× 70% } %fT>CMI

Mouton *et al.* 2004, Lodise
et al. 2008

Muller *et al.* AAC 2013 *et*

Question 1.

Quels sont les **objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD)** des bêta-lactamines au cours de la prise en charge des infections chez le patient de soins critiques ?

R1.5. **Dans l'attente du résultat** du suivi thérapeutique pharmacologique, les experts suggèrent d'administrer à l'initiation du traitement **une posologie journalière de bêta-lactamines plus élevée que celle administrée chez le patient hors soins critiques**, *a fortiori* chez les patients les plus graves et à fonction rénale conservée.

R2.1. Les experts suggèrent de considérer le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK-PD) de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de bêta-lactamines est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée (**%fT > k xCMI**) **comme cible thérapeutique des bêta-lactamines**.

R2.2. Les experts suggèrent de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines **entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose** (**%fT ≥ 4 à 8 xCMI à 100 %**) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves.

Forte Dose
Initiale

dosages

Adaptation
selon STPi

Question 1.

Quels sont les **objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD)** des bêta-lactamines au cours de la prise en charge des infections chez le patient de soins critiques ?

Objectifs de l'optimisation par l'utilisation du Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Eviter les sous-dosages

(concentrations suboptimales)

- Echec thérapeutique
- Emergence de souches résistantes

Eviter les surdosages

(concentrations excessives)

- Toxicité (rénale, ototoxicité)
- Effets indésirables (cristalluries, effets neurotoxiques)

Neurotoxicité des bêta-lactamines ?

- Toxicité dose-dépendante,
- Aggravée par l'insuffisance rénale même en cas d'adaptation posologique,
- Retard au réveil, dégradation du statut neurologique, à l'encéphalopathie (score de Glasgow, EEG perturbé)
- Réversible
- Céfazoline et Céfepime

=> Quelle imputabilité ? Quel seuil toxique ?

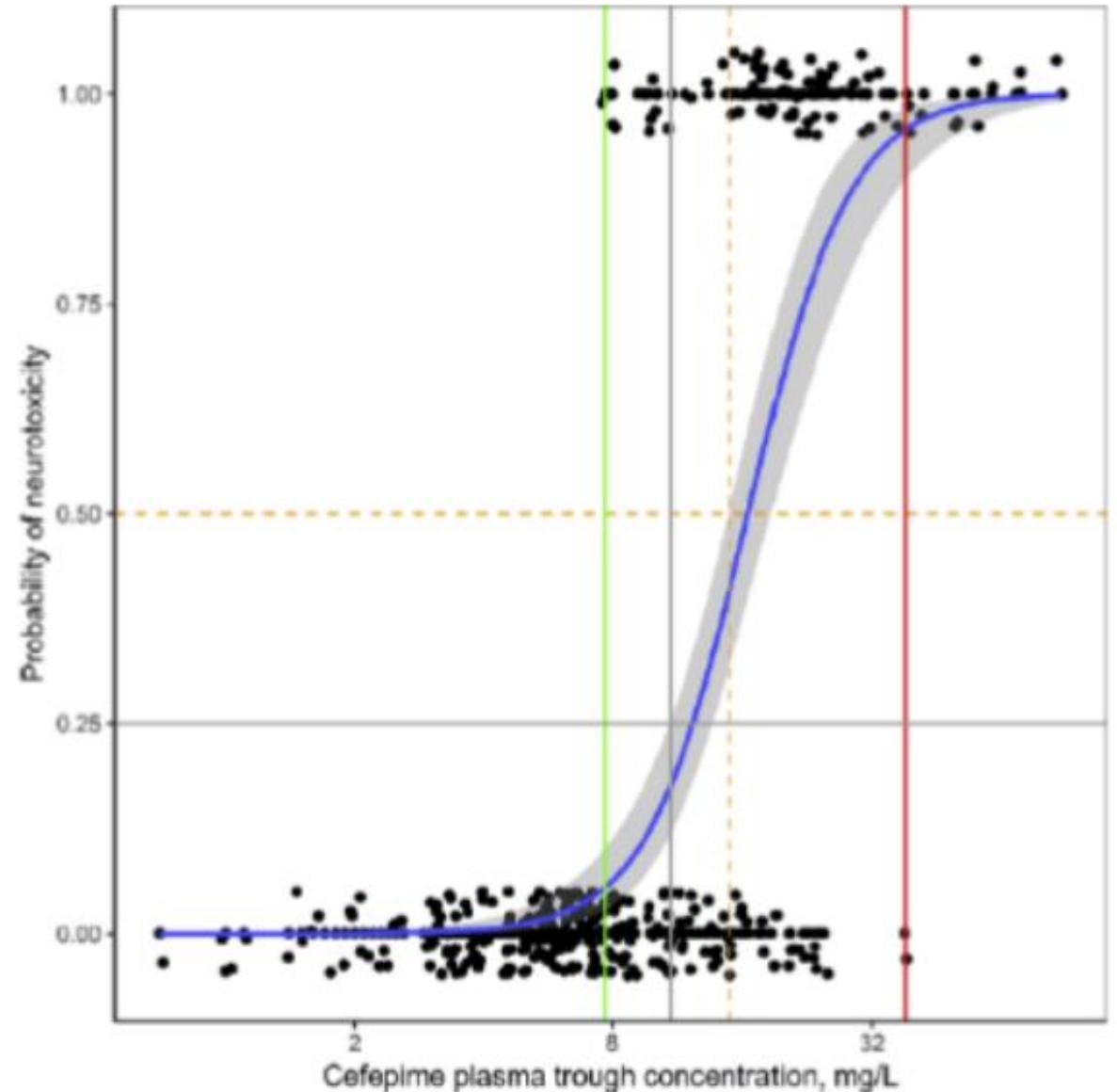
bêta-lactamine	Puissance relative (référence: pénicilline G=100)
Céfazoline	294
Céfépime	160
Pénicilline G	100
Imipénème	71
Aztreonam	42
Ampiciline	21
Ceftazidime	17
Méropénem	16
Ceftriaxone	12
Pipéracilline	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Propriétés pro-convulsivantes de différentes bêta-lactamines comparées à celle de la pénicilline G*

Seuil de neurotoxicité du Céfépime

Céfépime en IV discontinue
 $C_{min} \geq 16 \mu\text{g/mL} = 50\%$ de NT

- Absence de risque < 8 mg/L
- Risque maximal au-delà de 35 mg/L
- Zone d'incertitude 8-35 mg/L



CHAMP 2 - Relations PK/PD des bêta-lactamines

Question 1.

Quels sont les **objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD)** des bêta-lactamines au cours de la prise en charge des infections chez le patient de soins critiques ?

R2.1. Les experts suggèrent de considérer le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK-PD) de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de bêta-lactamines est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée (**$\%fT > k \times CMI$**) **comme cible thérapeutique des bêta-lactamines.**

R2.2. Les experts suggèrent de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines **entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose ($\%fT \geq 4 \text{ à } 8 \times CMI \text{ à } 100 \%$)** pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves.

R2.3. Pour les molécules pour lesquelles on ne dispose pas de seuil toxique validé, les experts suggèrent qu'il est **inutile, voire dangereux, de dépasser une concentration plasmatique de bêta-lactamines supérieure à 8 fois la CMI de la bactérie incriminée.**

CHAMP 3 - Modalités d'administration des bêta-lactamines

Question 1.

Quelle est la **place de l'administration prolongée ou continue des bêta-lactamines** pour le traitement des patients de soins critiques ?

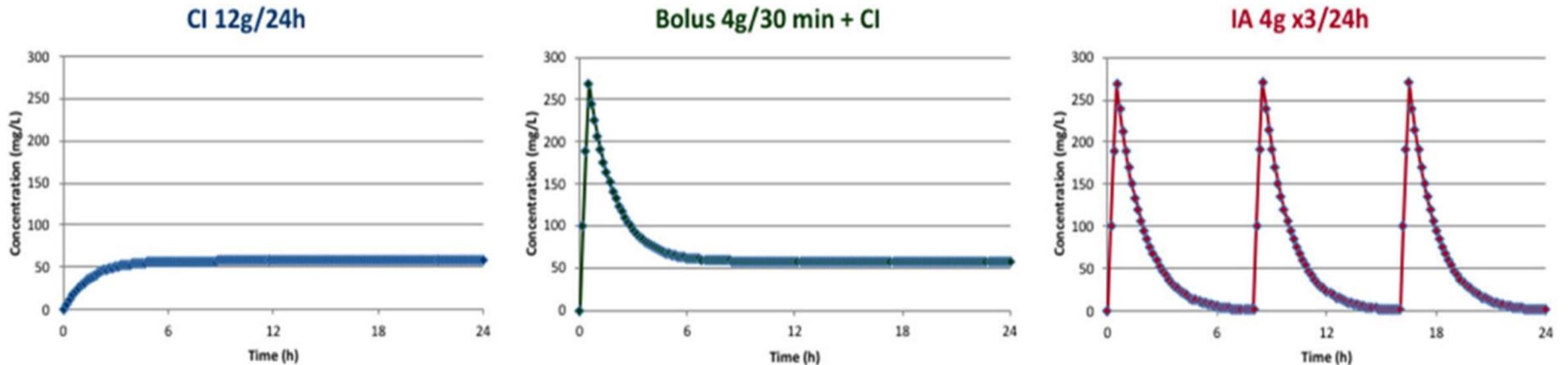


Fig. 1 Simulated plasma concentrations obtained for a 12 g piperacillin daily dose delivered as intermittent administrations (IA, right) or continuous infusion without (CI, left) or with a loading dose (Bolus+CI, middle). The continuous infusion preceded by a loading dose is the regimen that achieves the greatest % $fT \geq MIC$. The trough concentration before the next injection falls below the MIC in the discontinuous administration regimen, while the concentration may remain below the MIC for several hours after the beginning of the infusion in the case of continuous administration without a loading dose.

Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Benoît Pilmis^{1,2} · Grégoire Petitjean^{3,2} · Philippe Lesprit⁴ · Matthieu Lafaurie⁵ · Najoua El Helali^{3,6} · Alban Le Monnier^{3,2,6} · on behalf the ATB PK/PD study group

Objectif $fT > CMI$ (panel a)

PTA 90 % jusqu'à CMI = 4
Possible jusqu'à CMI = 6 ou 16 en augmentant la durée de perfusion ou par perfusion continue

Objectif $fT > 4 \times CMI$ (panel b)

PTA 90 % inatteignable au-delà CMI = 1
Possible jusqu'à CMI = 8 en cas de perfusion continue

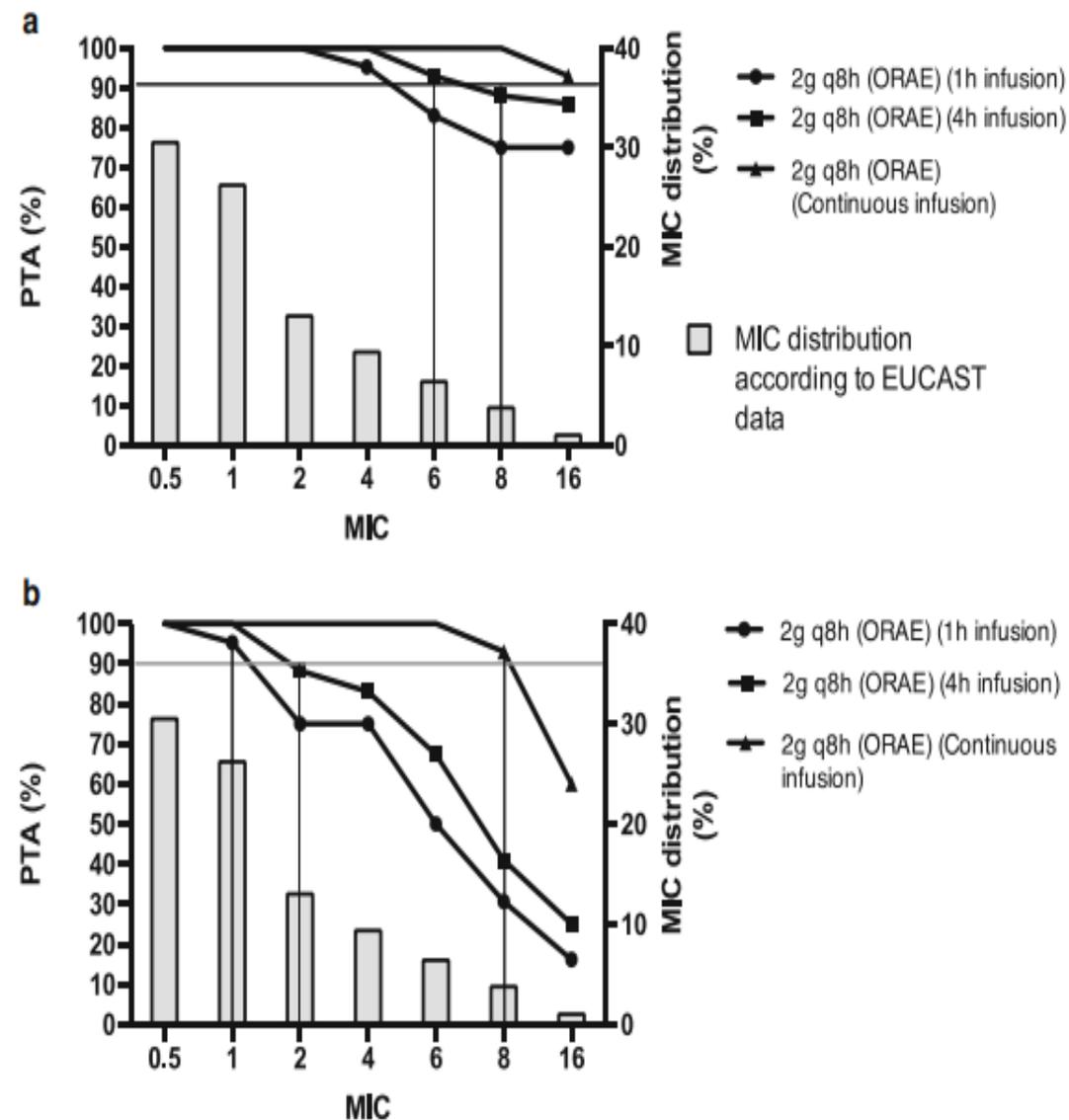


Fig. 2 PTA for CTZ at a $fT > MIC$ of 90% (a) and a $fT > 4 \times MIC$ of 90% (b) for intermittent bolus (1 h), prolonged infusion (4 h), and continuous infusion of CTZ/TZ at specific MICs in adults. The horizontal line represents a PTA of 90%. T_{MIC} , the cumulative percentage of the

dosing interval that the drug concentration exceeds the MIC or $4 \times MIC$ for the organism(s) under steady-state pharmacokinetic conditions; ORAE, or renally adjusted equally

Perfusions prolongées et continues

Quelques points de vigilance

- Le profil de sécurité doit être identique,
- Ne pas oublier la dose de charge,
- Tenir compte de la stabilité dans le temps et à différentes températures :

=> problème pour certaines molécules dont les carbapénèmes +++

Propriétés physicochimiques et interactions

- Solubilité
- Stabilité des solutions
- Incompatibilités
- Interactions médicamenteuses



Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Bastita^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g, D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

^a Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier V. Dupouy, Argenteuil, France

^b Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France

^c Service de pharmacie, hôpital de Melun, Melun, France

^d Service de pharmacie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

^e Service de réanimation thoracique, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

^f Service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

^g Service de pharmacie, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France

^h Unité de contrôle de l'infection, institut Curie, Paris, France

ⁱ Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital de Melun, Melun, France

Received 20 November 2015; accepted 29 January 2016

STABILIS
Dernière mise à jour : 13/11/2016

Rechercher

Stabilité et compatibilité des médicaments
Bienvenue dans Stabilis.
Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.
Lettre d'actualité :

Pour toute question ou remarque, contactez : infostab@stabilis.org

Base de données

Références bibliographiques :	2104
Molécules :	746
Classes pharmacologiques :	40
Stabilités en solution :	4572
Stabilités en mélange :	982
Incompatibilités :	2776
Noms commerciaux :	1937

Nouveautés - Molécules

	Nitroglycérine	09/11/2016
	Nifedipine	09/11/2016
	Rosentan monohydrate	03/11/2016
	Nivolumab	24/08/2016
	Tranexamic acid	24/08/2016
	R-methoxyisoralen	04/08/2016
	Valproic acid	03/07/2016
	Retamethasone sodium phosphate	05/06/2016

Nouveautés - Références bibliographiques

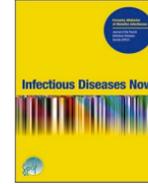
	Date de saisie
3893 Stability of Extemporaneously Compounded Amlodipine Besylate Oral Suspensions Can J Hosp Pharm	31/08/2016
3888 Design and stability study of an oral solution of amlodipine besylate for pediatric patients. Eur J Pharm Sci	03/08/2016



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/infectious-diseases-now

Guidelines

Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion



Clément Ourghanlian^{a,b,c,d,e,*}, Elise d'Huart^{f,g}, Pascale Longuet^e,
 Matthieu Boisson^{h,i}, Fabrice Bruneel^{j,k}, Delphine Cabelguenne^{l,c},
 Alexandre Charmillon^{m,d}, Antoine Dupuis^{n,c}, Pierre Fillatre^{o,d},
 Luc Foroni^{p,q}, Lucie Germon^{r,c}, Sylvain Goutelle^{s,t}, Anne-
 Lise Lecapitaine^{u,e}, Cyril Magnan^{v,q}, Claire Roger^{w,i}, Jean Vigneron^{f,g},
 Michel Wolff^{x,k}, Remy Gauzit^d, Sylvain Diamantis^{y,d,e} le groupe de
 relecture

Table 1. Stability of antibiotics at room temperature in polyethylene, polyolefin or polypropylene containers

Table 2. Stability of antibiotics at a minimum of 30 °C in elastomeric silicone or polyisoprene containers

Table 3. Methods of administration by prolonged or continuous infusion in hospital settings, for the main antibiotics

Table 4. Methods of administration for continuous infusion using elastomeric infusion pumps, for the main antibiotics

CHAMP 3 - Modalités d'administration des bêta-lactamines

Question 1.

Quelle est la **place de l'administration prolongée ou continue des bêta-lactamines** pour le traitement des patients de soins critiques ?

R3.1. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée

ou continue en cas de CMI élevée de la bactérie responsable de l'infection pour augmenter les chances d'atteindre l'objectif PK-PD.

R3.2. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée

ou continue chez les patients en état de choc et/ou dont le score de gravité est élevé afin

~~R3.3. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée~~

ou continue chez les patients de soins critiques avec une infection respiratoire basse afin

~~R3.4. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée~~

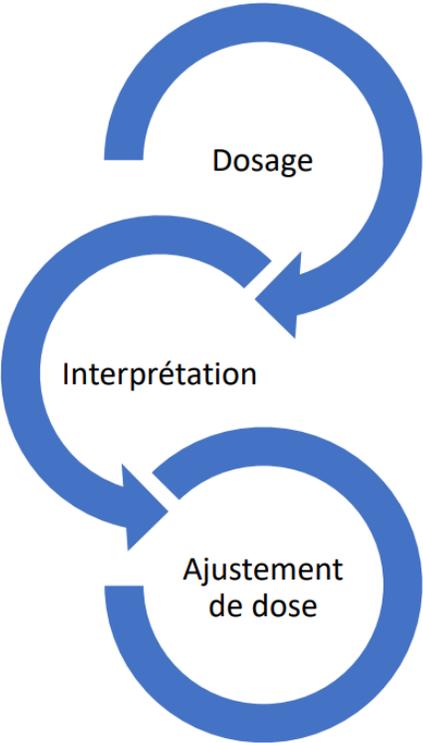
ou continue chez les patients de soins critiques ayant une infection à bacilles à Gram

~~négatif non fermentant pour améliorer le taux de guérison continue ou prolongée de bêta-lactamines par l'administration d'une dose de charge en bolus intraveineux lent au début du traitement.~~

CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 1.

Quelles sont les **modalités du suivi thérapeutique pharmacologique** des bêtalactamines chez le patient de soins critiques ?



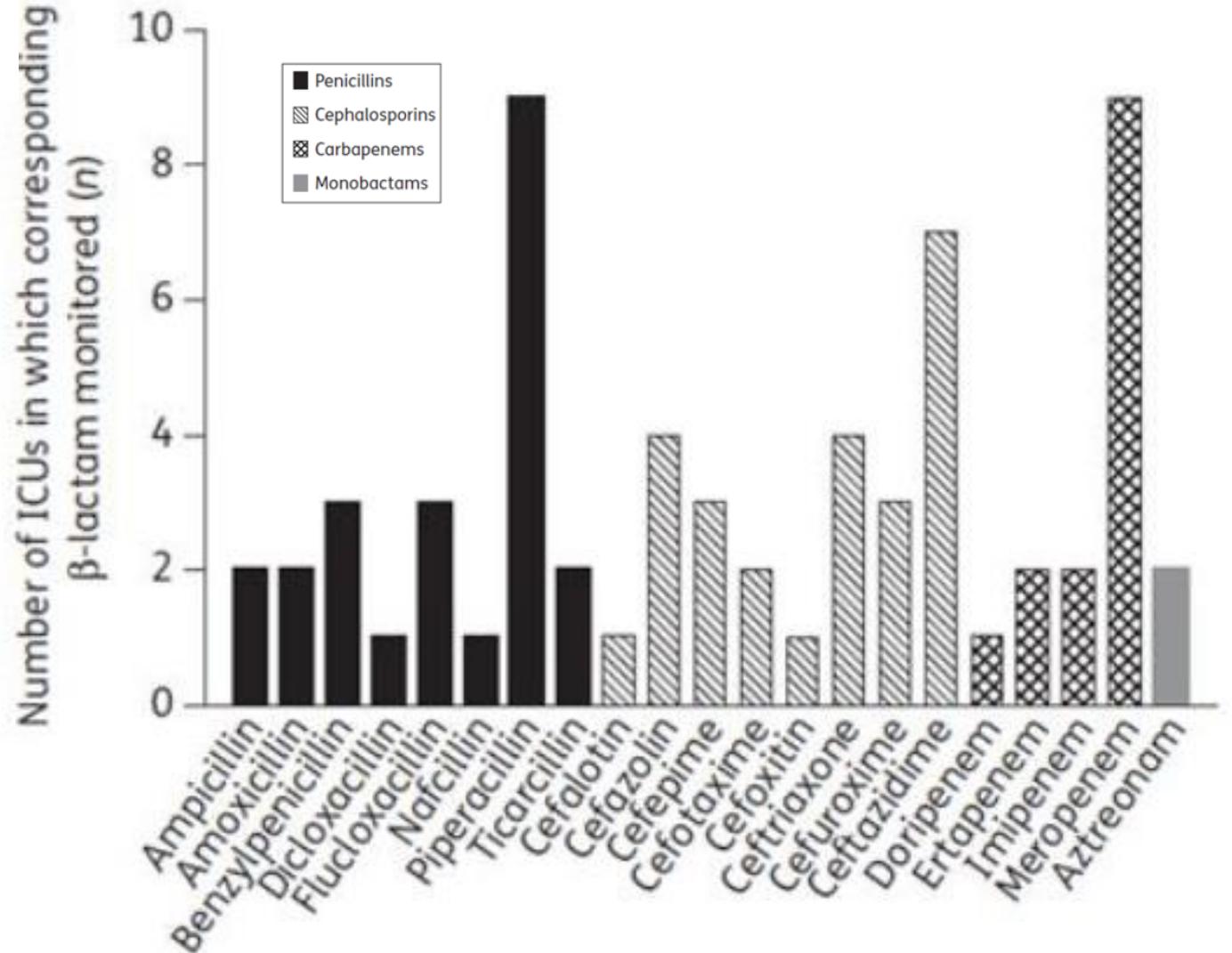
} Une évidence depuis longtemps pour les aminosides et les glycopeptides

An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units

Gloria Wong¹, Alexander Brinkman², Russell J. Benefield³, Mieke Carlier^{4,5}, Jan J. De Waele⁵, Najoua El Helali⁶, Otto Frey², Stephan Harbarth⁷, Angela Huttner⁷, Brett McWhinney⁸, Benoit Misset^{9,10}, Federico Pea¹¹, Judit Preisenberger², Michael S. Roberts¹², Thomas A. Robertson¹², Anka Roehr², Fekade Bruck Sime¹², Fabio Silvio Taccone¹³, Jacobus P. J. Ungerer⁸, Jeffrey Lipman^{1,14} and Jason A. Roberts^{1,14*}

7 pays, 9 réanimations

	median (IQR)
Country	
Australia	2
Belgium	2
France	1
Germany	1
Italy	1
Switzerland	1
USA	1
ICU bed numbers	30 (15–35)
ICU type	
medical–surgical only	6
medical–surgical, with burns unit and/or other subspecialty units	3



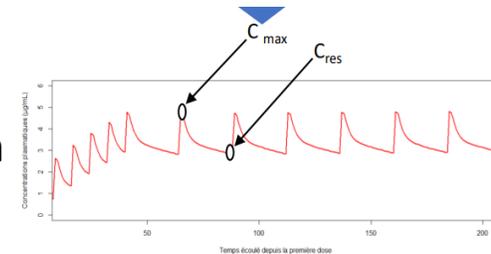
CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 1.

Quelles sont les **modalités du suivi thérapeutique** pharmacologique des bêtalactamines chez le patient de soins critiques ?

R4.1. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines soit réalisé chez **l'ensemble des patients de soins critiques pour lesquels une variabilité pharmacocinétique** est attendue et/ou **ceux présentant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité aux bêta-lactamines.**

R4.2. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines soit réalisé par un dosage plasmatique de la **concentration résiduelle en cas d'administration discontinue** et un dosage de la **concentration à l'équilibre en cas d'administration continue.**



R4.3. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines soit réalisé **24 h à 48 h après l'initiation du traitement, après toute modification de posologie, et en cas de modification importante de l'état clinique.**

CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 1.

Quelles sont les **modalités du suivi thérapeutique** pharmacologique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques ?

R4.4. Les experts suggèrent qu'en cas **d'infection neuro-méningée**, le suivi thérapeutique pharmacologique soit réalisé si possible par un dosage des bêta-lactamines sur des **échantillons sanguins et de liquide cérébro-spinal prélevés de manière contemporaine**.

R4.5. Les experts suggèrent de réaliser le dosage des bêta-lactamines selon une **technique chromatographique validée**, avec un rendu des résultats au clinicien **le plus rapide possible** pour pouvoir réellement impacter la prise en charge thérapeutique.

Quelles indications du recours au STPi ?



Patients

- Perturbation de paramètres PK (âge, réanimation, grands brûlés, dénutrition, obésité, IR, IH, autres comorbidités, ...)
- Recours à EER ou ECMO
- Suspicion d'interactions médicamenteuses
- Suspicion d'effet secondaire/ toxicité



Antibiotique

- Variabilité élevée des concentrations observées
- Faible index thérapeutique (Glycopeptides-Aminosides)
- Élément pour un effet concentration dépendant (effet ou toxicité)
- Modalités



Bactéries

- Bactéries difficiles à traiter
- Bactéries multirésistantes
- BGN non fermentant

CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 2.
 Quelles sont les **cibles thérapeutiques** pour les concentrations plasmatiques mesurées ?

R4.6. Les experts suggèrent de considérer comme **cibles thérapeutiques** les concentrations plasmatiques indiquées dans le tableau ci-dessous.



Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold [‡] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80* mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

CHAMP 4 - Suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines

Question 3.

Quelles sont les stratégies d'adaptation du traitement par bêta-lactamine en cas de sous- ou surdosage ?

R4.7.1. Les experts suggèrent en cas de non-obtention de la concentration plasmatique cible de bêta-lactamines chez le patient de soins critiques, d'en première intention :

- Soit **d'augmenter la fréquence d'administration** (i.e. fractionner davantage la dose) ou de passer à une perfusion continue, tout en conservant la même dose journalière ;
- Soit **d'augmenter la dose unitaire administrée** de façon discontinue de 25 à 50 % en conservant la même fréquence d'administration, avec au besoin un **bolus complémentaire**.

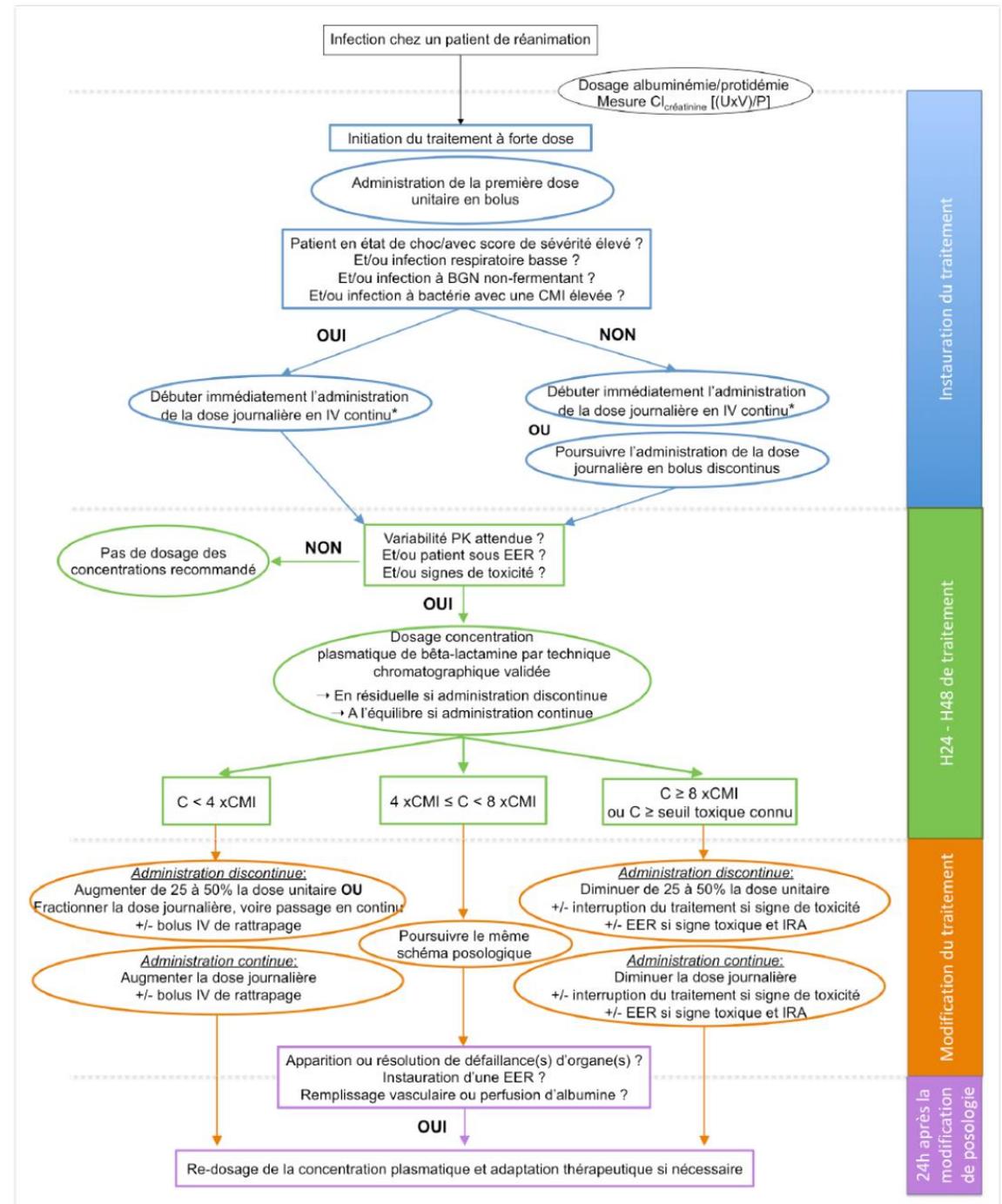
R4.7.2. Les experts suggèrent en cas de persistance d'une concentration plasmatique inférieure à la concentration cible après application d'une des mesures précédentes, de passer à une **administration de la bêta-lactamine en perfusion continue ou prolongée** associée à une augmentation de la dose journalière administrée.

R4.8.1. Les experts suggèrent en cas de **concentration plasmatique de bêta-lactamine supra-thérapeutique** chez le patient de soins critiques, de diminuer en première intention la dose unitaire administrée de façon discontinue de 25 à 50 % en conservant la fréquence d'administration, ou de diminuer la dose journalière en cas d'administration continue.

R4.8.2. Les experts suggèrent en cas d'**accumulation importante et/ou de signes évocateur de toxicité compatibles avec un surdosage** en bêta-lactamines, de **suspendre l'administration** avec une reprise du traitement sous surveillance de la décroissance des concentrations.

R4.8.3. Les experts suggèrent d'envisager l'instauration d'une épuration extra-rénale si une insuffisance rénale aiguë est au moins en partie à l'origine d'un **surdosage symptomatique en bêta-lactamines**.

Figure 1.
Protocole de soins
résumé sur l'optimisation
du traitement par bêta-
lactamines (Accord fort)



Conclusions

- o Le bon usage des ATB repose aussi sur la connaissance des principes PK/PD
- o Forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques notamment chez le patient de soins critiques,



- o Une approche multidisciplinaire et structurée est essentielle pour individualiser les prescriptions selon le patient et la bactérie (vers une médecine plus personnalisée),

forte Dose
Initiale

=> Objectifs PK/PD pour le patient de réanimation $fT \geq 4$ à $8 \times CMI$ à 100 %,

=> fortes doses (vigilance / neurotoxicité concentration dépendante pour certaines bêta-lactamines)

dosage

s

Adaptation
selon STPi

- o Intérêt du STPi en particulier pour atteindre les objectifs PK/PD (pic, résiduel ou équilibre)

- o L'interprétation des résultats et le conseil au cas par cas implique la **transmission d'informations minimales** sur le patient et la prescription (CMI, clairance, protidémie, ...)

- o **Perspectives** : modélisation Bayésienne et PK de population sur la base de données en vie réelle outils d'aide à la décision et



Plateforme de dosages des anti-
infectieux

Tel : +33 1 44 12 32 34

dosages.anti-infectieux@hpsj.fr

www.dosages.anti-infectieux.hpsj.fr

Merci pour votre attention