

Les infections nosocomiales en milieu
de réanimation

OPTIMISATION DE L'ATB: OBJECTIFS PK/PD

A. TRIFI,
SERVICE DE RÉANIMATION MÉDICALE.
CHU LA RABTA

Règles de prescription des ATB: ce qu'il ne faut pas faire....

- Pas d'ATB sans dg d'infection bactérienne
 - Confirmée ou suspectée  syndrome + site ± bactérie
 - Fièvre, CRP élevée, ECBU +: non synonyme d'infection !
- Pas d'ATB sans prélèvements
 - Sauf exception:
 - Urgence (purpura fulminans)

Antibiothérapie: pari qu'il faut impérativement gagner !!

FRAPPER FORT



FRAPPER JUSTE



FRAPPER VITE

Devant ESG: Exigences de l'ATB

- Adaptée au(x) germe(s) présumé(s) et à sa (ou leur) localisation(s)

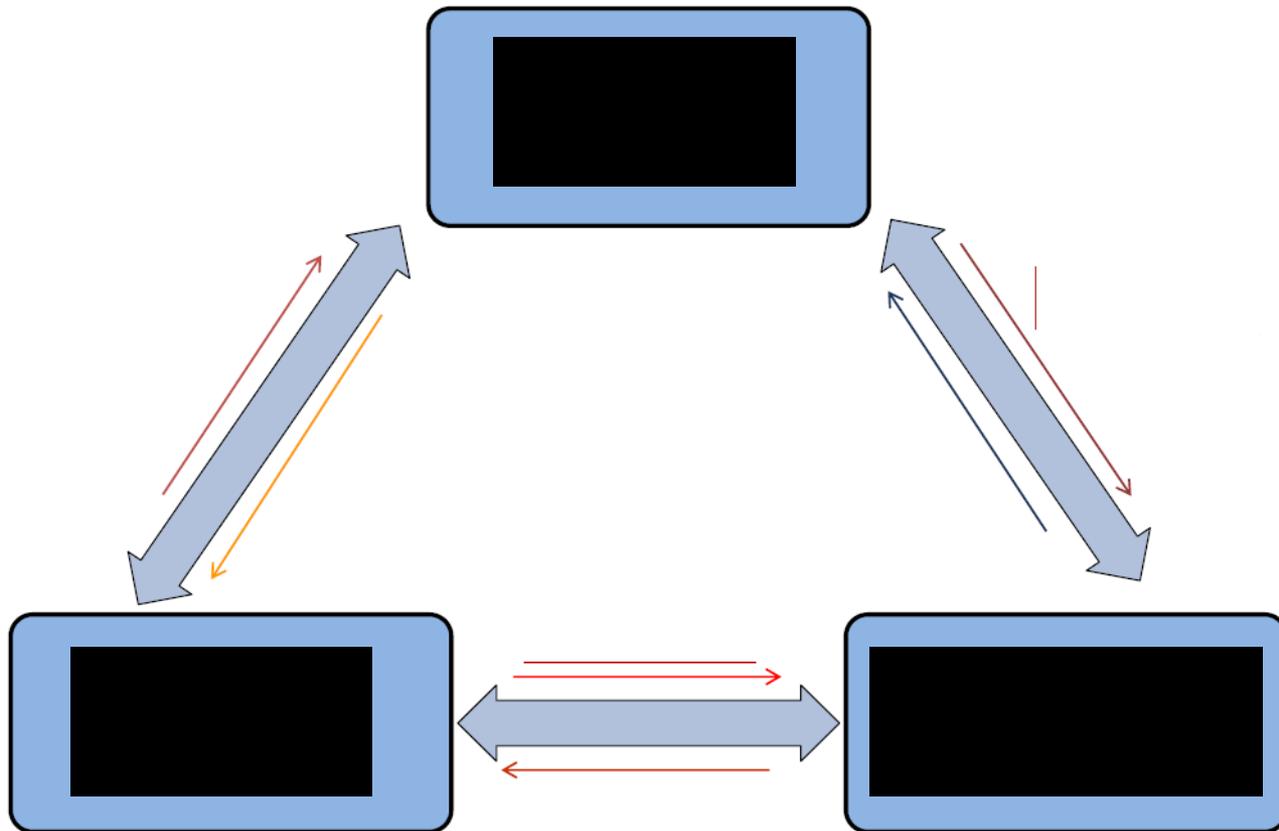


- Doit obtenir une activité rapidement bactéricide au site de l'infection
 - pour réduire l'inoculum bactérien
 - limiter la diffusion systémique de l'infection



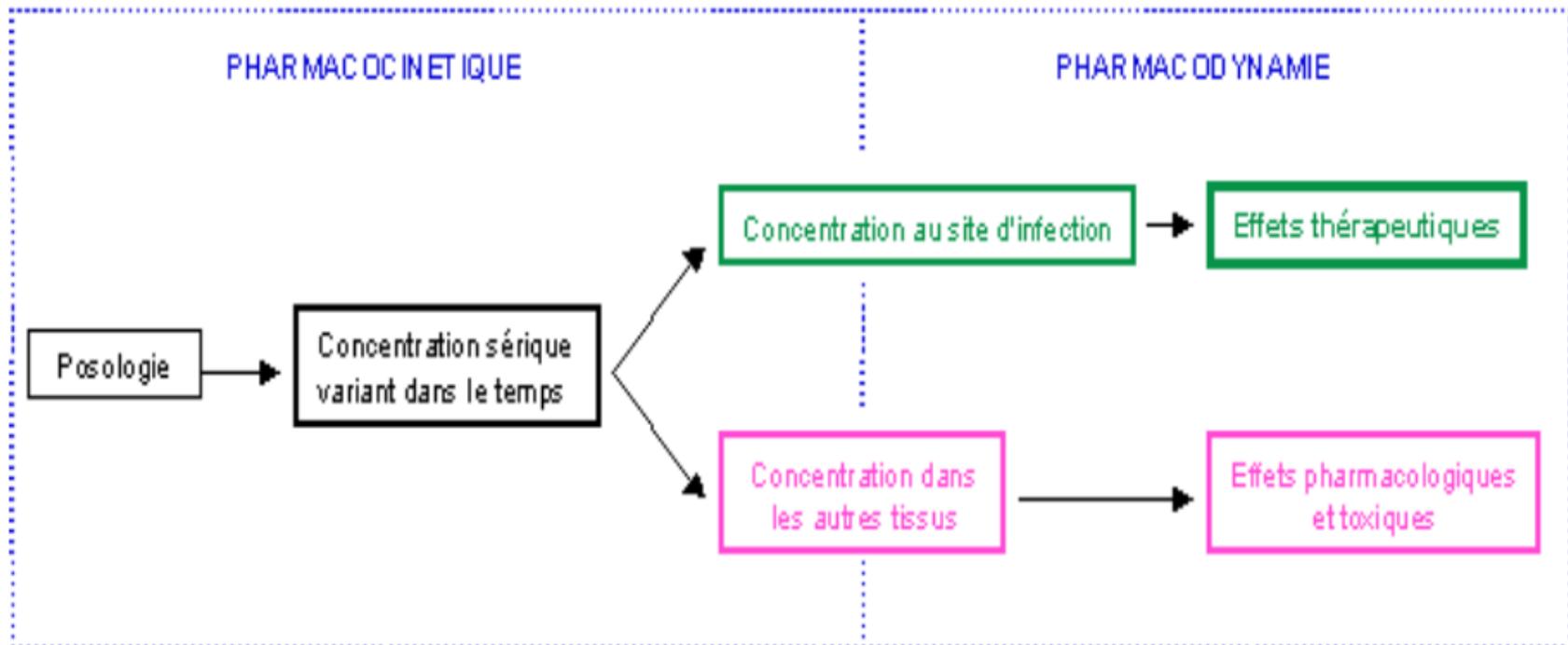
- Les critères de choix s'appuient sur:
 - L'origine et l'épidémiologie de l'infection
 - Les critères pharmacocinétiques (PK) & pharmacodynamiques (PD) des ATB (PK/PD)

Optimisation ATB



Pharmacocinétique et pharmacodynamie des ATB

PK/PD



Pharmacocinétique et pharmacodynamie des ATB

☞ Pharmacocinétique

- ✓ résorption
- ✓ distribution
- ✓ Biotransformation et élimination



Cinétique des concentrations plasmatiques

☞ Pharmacodynamie (effet antibactérien)

- antibiotique
- bactérie
- patient

RELATION ENTRE CONCENTRATION ET EFFET ANTIBACTÉRIEN

Concept PK/PD

- Permet de modéliser l'efficacité bactériologique des ATB
- Anticiper l'émergence de nouvelles souches résistantes ?

Question 1 :

L'antibiothérapie empirique :

1. Est synonyme d'une antibiothérapie probabiliste
2. Nécessite des prélèvements microbiologiques au préalable
3. Nécessite obligatoirement une adaptation
4. Toutes les propositions sont justes
5. Toutes les propositions sont fausses

Question 1

Est administrée obligatoirement après prélèvements microbiologiques et nécessite une adaptation

L'antibiothérapie empirique :

1. Est synonyme d'une antibiothérapie probabiliste
2. Nécessite des prélèvements microbiologiques au préalable
3. Nécessite obligatoirement une adaptation
4. Toutes les propositions sont justes
5. **Toutes les propositions sont fausses**

Peut nécessiter une réévaluation

Infections graves:

- ▶ l'identification du(des) germe(s) responsable(s) peut être impossible à réaliser dans un délai suffisamment court



thérapeutique empirique

Par:

- ▶ Analyse de la pathologie sous jacente,
- ▶ FDR du patient,
- ▶ Site de l'infection,
- ▶ Épidémiologie locale

..... tenter de
prédire la nature
du germe en cause

La thérapeutique empirique sera remplacée par une thérapeutique ciblée chaque fois qu'une documentation du germe sera obtenue

Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP ou TDM)

- ▶ Permet de proposer une thérapeutique efficace chez les **insuffisants rénaux**, qui ont une **PK modifiée**
- ▶ ATB à index thérapeutique **faible** il faut doser l'ATB et faire un STP pour déterminer si la [C] est efficace ou toxique
- ▶ Aussi intéressant pour les index thérapeutiques **élevés** chez certaines populations où l'on manque de données PK (**insuffisance hépatique** ou **rénale terminale**)

Notion d'index thérapeutique :

$$\frac{\text{Concentration toxique}}{\text{Concentration thérapeutique}} = \text{Index thérapeutique}$$

Index élevé: **Pénicillines**
Index faible: **Aminosides**

$$\text{Therapeutic Index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

LD_{50} = median lethal dose
 ED_{50} = median effective dose

Question 2 :

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par :

1. La CMI
2. La demi-vie sérique
3. La CMB
4. L'effet post antibiotique
5. Toutes les propositions sont justes

Question 2 :

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par :

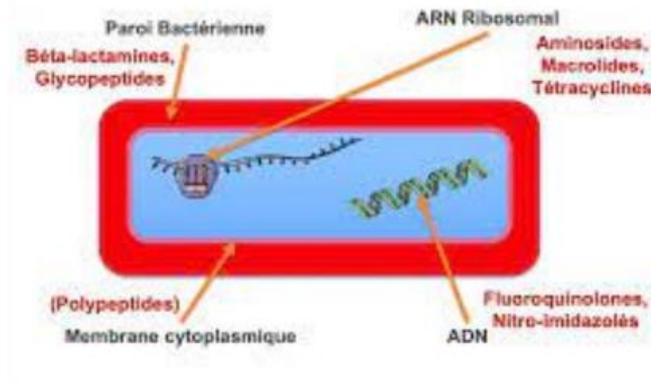
1. **La CMI** Concentration minimale inhibitrice de la croissance bactér in vitro
2. La demi-vie sérique
3. **La CMB** Concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivants \leq 0.01% de l'inoculum bactérien de départ
4. L'effet post antibiotique
5. Toutes les propositions sont justes

action sur la croissance bact peut se prolonger au delà du temps pd lequel leur conc > CMI

Effet postantibiotique (EPA)

- ▶ Variable selon:
 - ▶ Microorganisme en cause
 - ▶ ATB utilisé
 - ▶ Concentration
 - ▶ Temps d'exposition
- ▶ ATB: altération irréversible ou lentement réversible du métabolisme bactérien

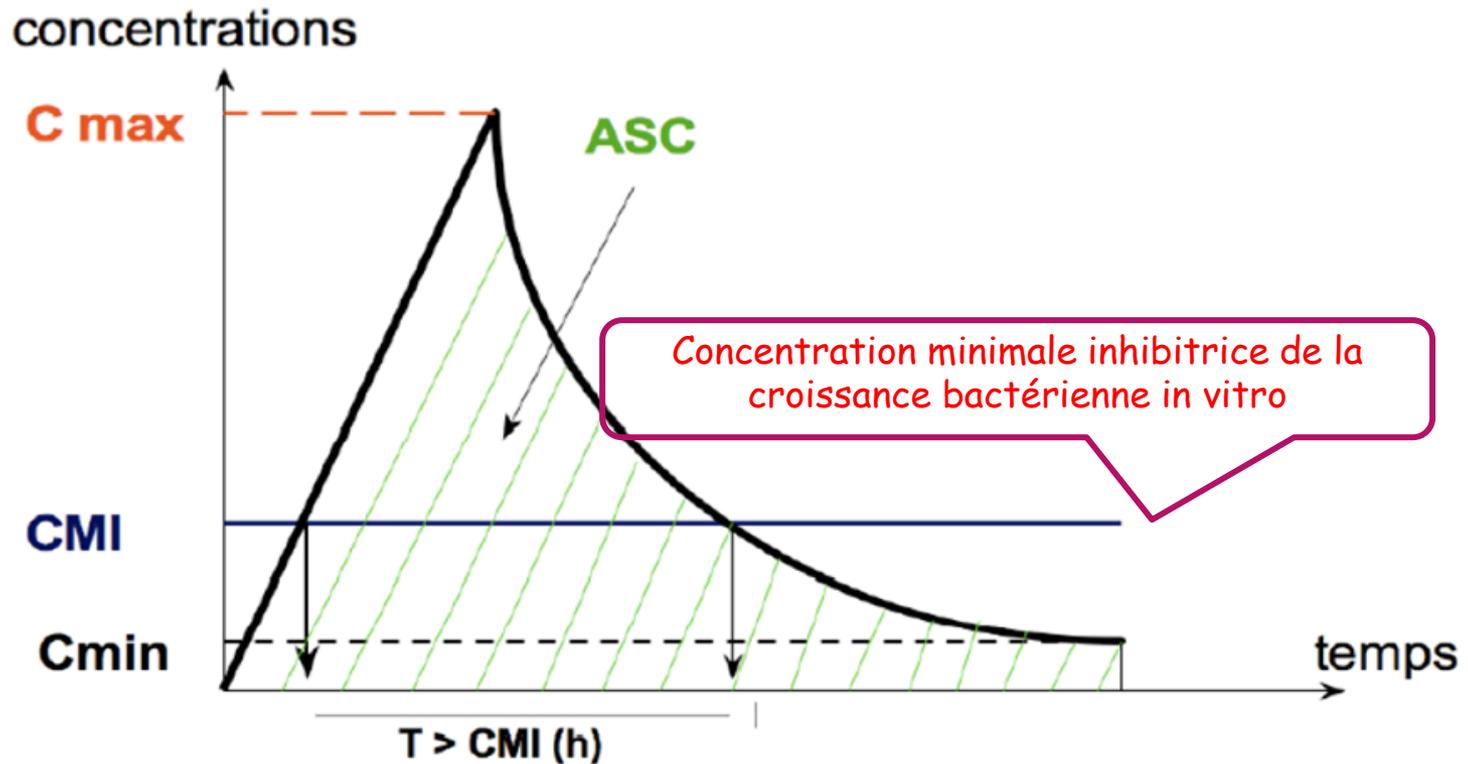
Effet postantibiotique (EPA): Quels ATB?



- ▶ **Aminoglycosides ++**: inhibent la synthèse protéique exercent un EPA important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition (temps lent voire irréversible de régénération des ribosomes)
- ▶ **β -lactames** n'exercent pas d'EPA car la synthèse de la paroi, et donc la croissance bactérienne, reprennent dès que l'ATB n'est plus lié aux précurseurs du peptidoglycane

NB : Azithromycine et Linézolide possèdent un EPA modéré

PARAMETRES PK/PD IMPORTANTS



In vivo : étude de la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques aux sites infectieux en fonction du temps et de la concentration en antibiotique

PARAMETRES «PK/PD» prédictifs de l'efficacité/résistance

▶ **T > CMI:**

- ▶ Temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont > CMI
- ▶ Intervalle de deux administrations
- ▶ Exprimé en % de cet intervalle
- ▶ Caractéristique des **ATB temps dépendants**

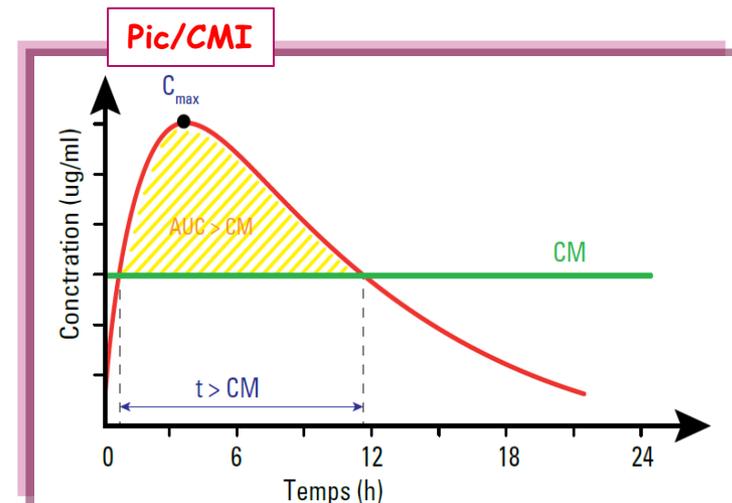
▶ **QI: Concentrations / CMI:** Quotients Inhibiteurs divers (C_{max} , C_{min} , plas ou tissulaires)

- ▶ C_{max}/CMI ;
- ▶ C_{min}/CMI
- ▶ Caractéristique des **ATB concentration dépendants**

▶ **ASC/CMI :**

- ▶ rapporté à 24h
- ▶ Caractéristique des **ATB temps ET concentration dépendants**

▶ **CPM:** Concentration de Prévention des Mutations



Question 3

Parmi les paramètres suivants, quels sont ceux qui sont associés à l'activité des antibiotiques?

1. $T > CMI$
2. Pic
3. Pic/CMI
4. ASC
5. ASC/CMI

Question 3

Parmi les paramètres suivants, quels sont ceux qui sont associés à l'activité des antibiotiques?

1. $T > CMI$
2. Pic
3. Pic/CMI
4. ASC
5. ASC/CMI

Question 4

Parmi les paramètres PK/PD suivants, quels sont ceux qui peuvent être impliqués dans la prévention de l'émergence de résistance?

1. *ASC/CMI*
2. Concentration résiduelle
3. *Pic/CMI*
4. Concentration de prévention des mutants
5. Toutes les proposition sont justes

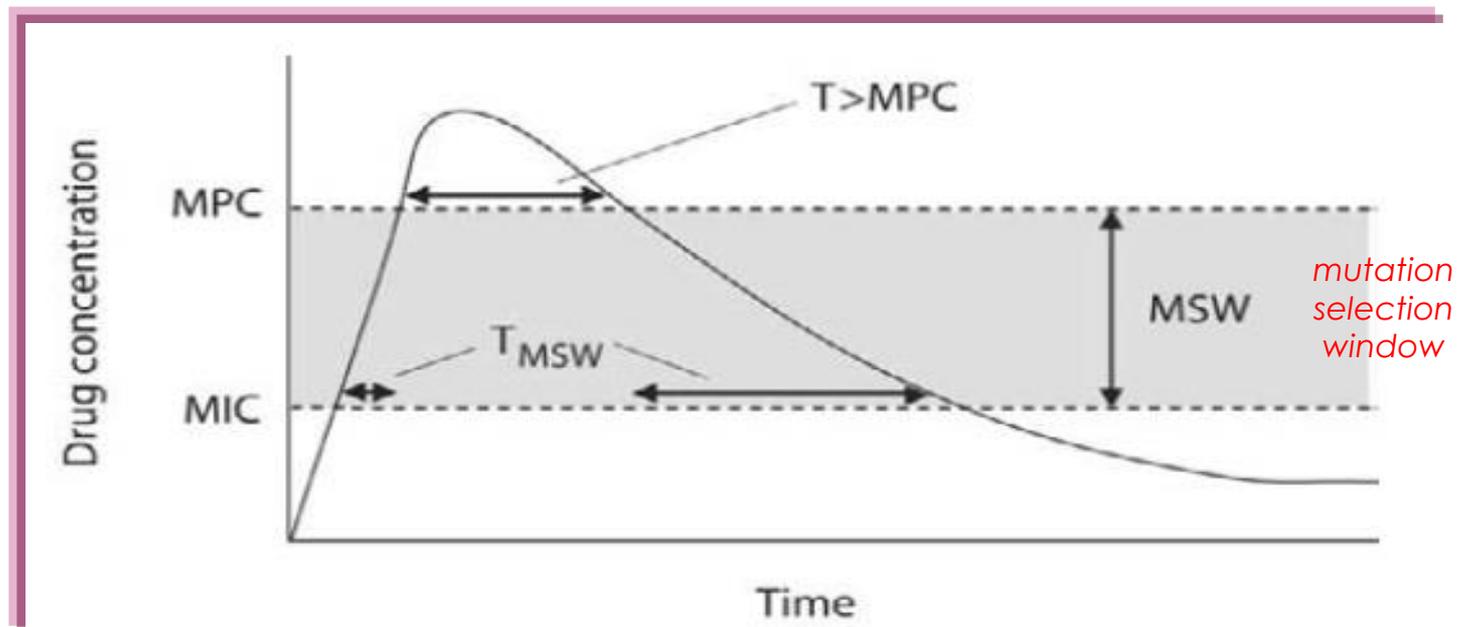
Question 4

Parmi les paramètres PK/PD suivants, quels sont ceux qui peuvent être impliqués dans la prévention de l'émergence de résistance?

1. **ASC/CMI**
2. Concentration résiduelle
3. **Pic/CMI**
4. **Concentration de prévention des mutants**
5. Toutes les proposition sont justes

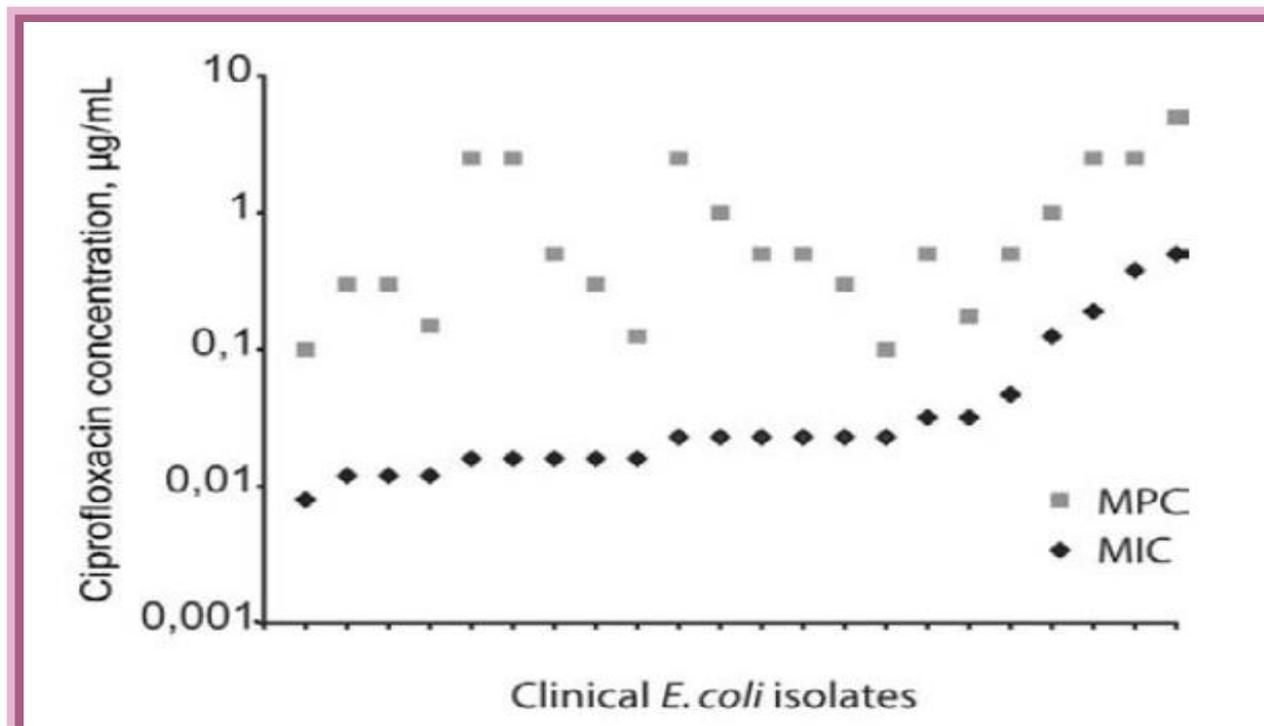
Concentration de prévention des mutants (CPM)

- Sous CMI
- Elle est toujours supérieure à la CMI
- C'est la CMI de la sous population la plus résistante dans une population bactérienne hétérogène



Concentration de prévention des mutants (CPM)

- Généralement proportionnelle à la CMI



Bien utiliser les antibiotiques

Modalité d'administration la plus adéquate

- **Posologie:**
 - Les sous dosages sont dangereux+++
- **Rythme d'administration**
 - Propriétés PK/PD des molécules
 - 1, 2, 3, 4 x/j ou SE/24h ?

2 grandes familles d'ATB

➤ Concentration- dépendants

- Pic élevé >>> CMI (min 8 fois)
- Aminosides
- Colistine, FQ

C_{max}/CMI
 ASC/CMI

➤ Temps-dépendants

- Concentration le plus lgtps possible > CMI sur les 24h
 - Soit: 3-4 administrations / j
 - Bêtalactamines (sauf Ceftriaxone), vanco, liné, clinda, pyostacine,
 - Soit: demi vie longue: 1 à 2 / j
 - Macrolides, Ceftriaxone, teicoplanine

$T (\% 24h) > CMI$

Question 5

La perfusion continue des bêta-lactamines

1. Est justifiée par une $\frac{1}{2}$ vie souvent courte pour ces molécules
2. Vise à augmenter le $T > CMI$
3. A démontré une réduction de la mortalité
4. Permet de limiter la variabilité des concentrations en réanimation
5. Toutes les proposition sont justes

Question 5

La perfusion continue des bêta-lactamines

1. Est justifiée par une $\frac{1}{2}$ vie souvent courte pour ces molécules
2. Vise à augmenter le $T > CMI$
3. A démontré une réduction de la mortalité
4. Permet de limiter la variabilité des concentrations en réanimation
5. Toutes les proposition sont justes

Paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des ATB

antibiotiques	but poursuivi	paramètre à considérer
β -lactames	optimiser le temps d'exposition	temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($T > CMI$)
glycopeptides macrolides lincosamides streptogramines oxazolidinones tétracyclines	optimiser la dose totale C_{ss} : Steady-state concentration	AUC _{24 h} / CMI
aminoglycosides	optimiser la concentration	C _{max} / CMI
fluoroquinolones kétolides	optimiser la dose et le pic	AUC _{24 h} / CMI et C _{max} / CMI

Dosages des ATB: taux optimaux pour les principaux aminosides et la vancomycine

Antibiotique	pic (mg/l)	résiduel (mg/l)	taux toxique (mg/l)
gentamicine et tobramycine	10 - 15	< 1	>1(résiduel)
amikacine	20 - 40	< 5	>5(résiduel)
vancomycine	/	> 15 voire > 30	60

Dosages des aminosides

Dosage du pic plasmatique:

- ▶ après la 1^{re} injection chez tous les patients sévères (\uparrow Vd et/ou diminution de la diffusion tissulaire)
- ▶ doivent être effectués 30 mn après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes).
- ▶ Des taux inférieurs aux objectifs attendus doivent entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante.

Dosage de la concentration résiduelle

- ▶ 30 mn avant la dose unitaire
- ▶ répété 2 fois/sem avec surveillance de la fonction rénale.
- ▶ Des taux résiduels (Cmin) sup aux obj nécessitent d'espacer les injections

Vancomycine

- ▶ ATB bactéricide temps-dépendant,
- ▶ famille des glycopeptides
- ▶ généralement administrée en **perfusion** lente

- ▶ L'administration par **perfusion continue** sur 24 H présente l'avantage de concentrations stables dans le temps (C_{ss})

- ▶ Prélèvement à tt moment
 - ▶ à condition d'une administration continue

- ▶ Devant un dosage de gentamycine qui montre:
- ▶ taux au pic sérique 12mg/l et un taux résiduel à 4 mg/l

▶ Quelle mesure à prendre?

1. augmenter la dose unitaire
2. diminuer la dose unitaire
3. allonger l'intervalle entre les doses
4. raccourcir l'intervalle entre les doses
5. rien

- ▶ Devant un dosage de gentamycine qui montre:
- ▶ taux au pic sérique 12mg/l et un taux résiduel à 4 mg/l

- ▶ Quelle mesure à prendre?
 1. augmenter la dose unitaire
 2. diminuer la dose unitaire

3. allonger l'intervalle entre les doses

4. raccourcir l'intervalle entre les doses
5. rien

Récap pour les principaux ATB en RÉA

Principes d'ajustement posologique des antibiotiques en réanimation

Famille d'antibiotiques	Bactéricidie	Mode d'administration	Objectif thérapeutique	Objectif toxicologique
Aminosides	Concentration-dépendante	i.v. 1 inj/24 h	Cmax : huit à dix fois la CMI ^a	Crés < 1,5 mg/L (gentamicine, tobramycine, netilmicine) Crés < 5 mg/L (amikacine, isepamicine)
Fluoroquinolones	Concentration-dépendante	i.v. 1 ou 2 inj/24 h	Cmax : 12 fois la CMI ^a	Inconnu
Bêtalactamines	Temps-dépendante	i.v. 2 à 3 inj/j i.v. continu après dose de charge	Crés : quatre à six fois la CMI ^a Css : au moins six fois la CMI ^a	Variable
Glycopeptides	Temps-dépendante	Vancomycine : i.v. 2 inj/j ou i.v. continu (après dose de charge) Teicoplanine : i.v. ou i.m. 1 inj/j (après dose de charge)	Crés : 10–15 mg/L Css : 20–30 mg/L Crés : 20–30 mg/L	Inconnu
Linezolid	Temps-dépendante	i.v. 2 inj/j ou i.v. continu ^b ou per os	Inconnu Css: 20–30 mg/L ? ^b	Inconnu (surveillance hématologique)

Inj : injection.

^a CMI : tenir compte d'abord de la CMI la plus élevée, puis ajustement en fonction des résultats bactériologiques.

^b Données purement expérimentales.

Conclusion

- ▶ La littérature des 20 dernières années est riche en données sur la PK/PD.
- ▶ Le respect de ces données remet sérieusement en question les schémas posologiques traditionnels,
- ▶ notamment chez les patients à la pharmacocinétique imprévisible (réanimation, VD++)
- ▶ TDM+++